UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dieter Naber

Das Verhältnis zwischen der Veränderung des im Blut gemessenen pCreb-Wertes und dem Schweregrad der Depression bipolar erkrankter Patienten

vorgelegt von:

Yilmaz Özcan
Hamburg

Hamburg 2014

Tag der mündlichen Prüfung: 03.02.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Dieter Naber

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Klaus Wiedemann

Prüfungsausschuss, dritter Gutachter: Prof. Dr. Martin Härter

Inhaltsverzeichnis

1. Zielsetzung der Arbeit/ Hypothese **6**

2. Einleitung **7**

2.1 Bipolare Störungen 10

2.1.1 Diagnostik 10

2.1.2 Epidemiologie 28

2.1.3 Phasenwechsel, Komorbidität, Risikofaktoren 31

2.1.4 Medikamentöse Behandlung 32

2.1.4.1 Stimmungsstabilisierung 33

2.1.4.1.1 Lithium 35

2.1.4.1.2 Valproat 35

2.1.4.1.3 Carbamazepin und Oxcarbazepin 36

2.1.4.1.4 Lamotrigin 37

2.1.4.1.5 Olanzapin 37

2.1.4.1.6 Aripiprazol 38

2.1.4.1.7 Quetiapin 38

2.1.5 Akutbehandlung depressiver Episoden 38

2.1.6 Akutbehandlung manischer Episoden 40

2.1.7 Vorgehen beim Übergang von der Akut- zur Langzeitbehandlung 40

2.1.8 Limitierungen 41

2.1.9 Prognose 41

2.2 Psychotherapeutische Behandlung bipolarer Patienten 49

2.2.1 Family Focused Treatment 49

2.2.2 Interpersonelle und Soziale Rhythmus Therapie 51

2.2.3 Kognitive Verhaltenstherapie 53

2.2.4 Psychoedukation 58

2.2.5 Kognitiv-psychoedukative Gruppentherapie 62

2.3 Neurobiologische Grundlagen der bipolar affektiven Störung 67

3 Material und Methoden **70**

3.1 Untersuchungsdesign und –durchführung 70

3.2 Stichprobenbeschreibung 72

3.3 Stichprobengewinnung 72

3.4 Stichprobendaten 73

3.5 Untersuchungsinstrumente 75

3.5.1 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-V (SKID) 75

3.5.2 Fragebogen zur Messung der depressiven Symptomatik (Selbsteinschätzung) 75

3.5.3 Fragebogen zur Messung der depressiven Symptomatik (Fremdeinschätzung) 76

3.5.4 SDS Page und Westernblot für pCreb 77

3.6 Datenanalyse 78

4 Ergebnisse **80**

4.1 Veränderung der Depression (BDI und BRMS) und des pCreb-Wertes über die Zeit 80

4.1.1 Veränderung der Depression (Fremdbeurteilung, BRMS) über die Zeit 80

4.1.2 Veränderung der Depression (Selbstbeurteilung, BDI) über die Zeit 81

4.1.3 Veränderung des pCreb-Wertes über die Zeit 82

4.2 Korrelationsanalyse 82

4.2.1 Korrelation zwischen der Selbst(BDI)- und Fremdbeurteilung (BRMS) der Depression 82

4.2.2 Korrelation zwischen der Depression (Selbstbeurteilung, BDI) und dem pCreb-Wert 86

4.2.3 Korrelation zwischen der Depression (Fremdbeurteilung, BRMS) und dem pCreb-Wert 89

4.3 Veränderung der Depression (BRMS) und des pCreb-Wertes über die Zeit bei den Respondern, Nonrespondern und in Remission befindlichen Patienten 92

5. Diskussion **96**

5.1 Ausblick 100

6. Zusammenfassung **102**

7. Literaturverzeichnis **104**

8. Abkürzungsverzeichnis **133**

9. Danksagung **136**

10. Lebenslauf **137**

11. Eidesstattliche Versicherung **138**

1. Zielsetzung der Arbeit / Hypothese

Die Forschung der letzten Jahre konnte die Kenntnisse über die neurobiologischen Grundlagen affektiver Störungen deutlich erweitern. So wurde beispielsweise dokumentiert, dass der molekulare Wirkmechanismus von Antidepressiva sehr komplex ist und weit über die Erhöhung der Neurotransmitterkonzentration im synaptischen Spalt hinausgeht. Letztere ist nur der erste Schritt, der eine ganze Reihe von Folgereaktionen in Gang setzt, die schließlich zu länger anhaltenden Änderungen der neuronalen Funktion führen. In den Mittelpunkt des Interesses ist dabei insbesondere das cAMP-response-element-binding-Protein kurz Creb getreten. Es scheint offensichtlich eine Schlüsselfunktion in der Neuroplastizität des Gehirns zu haben. Zahlreiche Studien belegen, dass Creb-vermittelte molekulare Funktionen bei Patienten mit einer affektiven Störung geringer ausgeprägt sind und das eine entsprechende medikamentöse Therapie und/oder Psychotherapie dieser Störung entgegenwirken. Insbesondere für die unipolare Depression ist diese Interaktion eindeutig wissenschaftlich belegt. Ziel dieser Arbeit ist es, für die bipolare Störung den gleichen Zusammenhang zwischen Schweregrad der depressiven Symptomatik und der im Blut messbaren Creb- bzw. pCreb-Konzentration (aktivierte Form) nachzuweisen. Entsprechend lautet nach derzeitigem wissenschaftlichen Forschungsstand die Hypothese dieser Arbeit, dass es auch bei der bipolaren Depression im Rahmen eines Therapieerfolges, unabhängig von der Behandlungsart, zu einer im Blut messbaren Erhöhung der pCreb-Konzentration kommt. Im Rahmen einer Verifizierung dieses Zusammenhanges könnte der pCreb-Wert in Zukunft, wie schon bei der unipolaren, auch bei der bipolaren Depression als Parameter (Biomarker) für eine Therapieresponse hinzugezogen werden.

2. Einleitung

Die bipolar affektive respektive manisch-depressive Störung verläuft in Episoden und führt zumeist zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität sowie der sozialen Funktionsfähigkeit.
Oftmals wird die Krankheit sowohl vom Betroffenen als auch von Medizinern erst viele Jahre nach Ausbruch erkannt, da manische Phasen von den Erkrankten oft nicht als krankhaft erlebt und deshalb beim Psychiater nicht erwähnt werden. Die häufigste Fehldiagnose ist die einer unipolaren depressiven Störung. Die Betroffenen leiden daher oft unnötig lang, bevor sie eine adäquate Behandlung erhalten.
Die Symptome können starke Auswirkungen auf Entwicklung und das soziale Umfeld der Betroffenen haben, sodass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Lebenswege der Betroffenen schon erheblich beeinflusst worden sind. Dabei treten die Symptome oftmals bereits in jungen Jahren, in denen die Persönlichkeit noch nicht gefestigt ist, auf. Häufig kommt es zu Problemen in der Ausbildung, im Arbeits- und Familienleben oder zu jähen Wechseln im Lebenslauf. Nach korrekter Diagnose einer bipolar affektiven Störung kann die Symptomatik mit einer entsprechenden Behandlung durch Spezialisten deutlich gemildert bzw. verbessert werden.
Während bis in die siebziger Jahre die Prognose der bipolaren Störung als günstig angenommen wurde und im euthymen Zustand nach Ablauf der manischen oder depressiven Episode keine psychopathologischen Auffälligkeiten postuliert wurden, deuten neuere Studien auf zunehmende neuropsychologische Defizite im Verlauf der Erkrankung hin.

Diesbezüglich konnte festgestellt werden, dass im Langzeitverlauf die Intensität der Episoden in der Regel zunimmt und die freien Intervalle zwischen den Episoden kürzer werden, was den frühzeitigen Beginn einer adäquaten Therapie umso wichtiger macht.

Die Diagnosestellung erleben die Patienten oft ambivalent. Einerseits ist die Diagnose einer chronisch psychiatrischen Erkrankung für viele nur schwer erträglich, insbesondere da euthyme und hypomanische Phasen oft nicht als krankhaft erlebt werden. Andererseits jedoch scheint die Diagnose als Erklärung für die immer wiederkehrenden Stimmungsschwankungen mit einem Gefühl der Erleichterung einherzugehen. Dennoch fällt vielen die Einsicht in ihre Erkrankung nicht leicht, weshalb die meisten einer erforderlichen medikamentösen und/oder psychotherapeutischen Behandlung nur schwer zugänglich sind.

Aktuell geht man bei bipolaren Störungen (BS) von einer Lebenszeitprävalenz von ca. 4 % aus, allerdings liegt der tatsächliche Prozentsatz wahrscheinlich wesentlich höher, da nur ein geringer Teil aller bipolar Erkrankten derzeitig korrekt diagnostiziert werden (Severus und Grunze 2005).

Diagnose erschwerend sind sogenannte Mischzustände in denen eine Komorbidität, wie eine Suchterkrankung (ca. 30%) oder eine Angststörung (ca. 40%) die eigentliche Grunderkrankung überlagert und diese dadurch nicht korrekt diagnostiziert wird. Man nimmt an, dass bei bis zu 80 Prozent der Patienten entsprechende Komorbiditäten vorkommen. Unter Berücksichtigung dieser und weiterer möglicher Fehlerquellen bei der Diagnostik kann davon ausgegangen werden, dass der tatsächliche Anteil bipolar Erkrankter wesentlich höher sein muss. Gemessen an der Häufigkeit und auch im Vergleich mit der schizophrenen Erkrankung ist der Forschungsstand sowie die Therapie in qualitativer und quantitativer Hinsicht unzureichend. Trotz einer mittlerweile deutlich verbesserten medikamentösen Therapie lassen sich oft Rezidive beobachten, sodass zahlreiche weitere, insbesondere psychotherapeutische Therapieoptionen entwickelt wurden. Neben der „reinen“ Psychotherapie und den psychoedukativen Therapieansätzen, rücken in letzter Zeit insbesondere die Familien- und Gruppentherapien als zusätzliche Behandlungsoptionen in den Vordergrund. In dieser Hinsicht konnte mehrfach ein deutlich verbessertes Outcome bei Patienten mit einem gut funktionierenden sozialen Netzwerk nachgewiesen werden.

In dem ersten Teil dieser Arbeit wird die bipolare Erkrankung von der Diagnosestellung bis zu den derzeitig zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten vorgestellt. Hervorgehoben werden diesbezüglich insbesondere die unterschiedlich möglichen Krankheitsverläufe und die Prognose, um die Wichtigkeit einer frühzeitigen adäquaten Behandlung nochmals zu betonen.

Hauptaugenmerk dieser Arbeit sind jedoch die neurobiologischen Grundlagen der bipolaren Störung mit dem Versuch einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Konzentration eines im Blut messbaren Biomarkers und dem durch ein multimodales Behandlungskonzept hervorgerufenen Therapieerfolg bei der bipolaren Depression nachzuweisen.

Bei dem Biomarker handelt es sich um das sogenannte c-AMP-response-element-binding-Protein (Creb), welches erstmalig als biologischer Faktor einen Eindruck über die Schwere der Erkrankung geben soll und in Zukunft als Verlaufsparameter bei der Therapie der affektiven Störungen und damit der Verifizierung des Therapieerfolges (Outcome-Variable/ Therapieresponse) dienen könnte. Die Ergebnisse pharmakologischer Studien dokumentieren den Creb- bzw. pCreb-Wert (aktiviert durch Phosphorylierung) als biologischer Marker für den Prozess der inneren Stabilisierung. Die Erhöhung dieses Markers ist

mit der Zunahme der Translation wichtiger Proteine verknüpft, die wiederum für die Erhöhung der neuronalen Plastizität und die Zunahme der neuronalen Verschaltung verantwortlich sind (Duman et al. 2002). Die bisherigen Forschungsergebnisse diesbezüglich beziehen sich nahezu ausschließlich auf die unipolare Störung.

Tierexperimentell (Duman et al. 1997, 1999 und 2000,Thome et al. 2000, Chen et al. 2001a) konnte cerebral eine erhöhte pCreb-Expression und Transkriptionsaktivität durch eine entsprechende antidepressive Therapie nachgewiesen werden. In post-Mortem Studien (Chen et al. 2001b, Dowlatshahi et al. 1998 und 1999) zeigte sich eine deutlich erniedrigte pCreb-Expression im Temporallappen depressiv Erkrankter, die zuvor keine Behandlung erhielten.

Auch In-vivo-Studien mit unipolar erkrankten Patienten konnten eine Erhöhung der pCreb-Konzentration unter einer antidepressiven Therapie nachweisen (Lai et al. 2003, Sulser 2002, Conti et al. 2004). Darüber hinaus konnte eine Erhöhung des pCreb-Wertes sowohl im Rahmen einer reinen Pharmakotherapie (Koch et al. 2002), als auch bei einer ausschließlich durchgeführten Psychotherapie ohne jegliche Medikamentengabe beobachtet werden (Koch et al. 2009).

Anhand der bisherigen wissenschaftlichen Untersuchungsergebnisse wird angenommen, dass eine klinische Verbesserung unipolar erkrankter Patienten mit einer Erhöhung des pCreb-Wertes einhergeht. Es wird postuliert, dass pCreb auch als biologischer Marker bei der bipolaren Erkrankung mit dem Erfolg einer entsprechenden Behandlung assoziiert sein könnte. Dieser Marker könnte daher zukünftig einen wichtigen Prognosefaktor für die Lebensqualität und die Psychopathologie bipolar Erkrankter darstellen.

Der Nachweis dieses Zusammenhanges ist das Ziel dieser Arbeit. Die vorliegende Studie bezieht sich in ihrer Untersuchung insbesondere auf die depressive Symptomatik bipolar erkrankter Patienten, kurzum auf die bipolare Depression und überprüft die Korrelation zwischen der Veränderung ihres Schweregrades unter einer entsprechenden Behandlung mit dem zum Zeitpunkt der Befragung durch eine Blutentnahme ermittelten pCreb-Wert. Dabei erfolgt die Datenerhebung zu Beginn und Ende der jeweiligen Therapie sowie im Rahmen der Katamnese nach 21 Monaten.

2.1.Bipolare Störungen (BS)

2.1.1 Diagnostik

Die bipolare Störung (BS) gehört zum Formenkreis der affektiven Erkrankungen (Gemütserkrankungen). Bipolar ist die Erkrankung insofern, als sich die Symptomatik zwischen zwei Polen bewegt: Dem Pol hochfahrender Gefühlserregung – Manie- und dem Pol schwermütiger Gefühlshemmung und Herabgestimmtheit - Depression (Melancholie). Mischformen beider Pole werden als manisch-depressive Mischzustände bezeichnet.

Typisch für diese Form der Erkrankung ist das wiederholte Auftreten bipolarer Episoden unterschiedlichen Schweregrades in unregelmäßigen Abständen (phasenhafter bzw. episodischer Verlauf). Dabei kann das Spektrum der Ausprägung der Schwere von der Zyklothymie bis zur bipolaren Störung mit psychotischen Merkmalen reichen, wobei man aktuell zwei wesentliche Subtypen unterscheidet. Zum einen gibt es die Bipolar-I-Störungen mit schweren Manien bzw. Mischzuständen und Depressionen und zum anderen die Bipolar-II-Störungen mit Hypomanien und schweren Depressionen.
Eine BS manifestiert sich zumeist im jungen Erwachsenenalter überwiegend im dritten und seltener auch im vierten Lebensjahrzehnt. Bei 20 Prozent der bipolar erkrankten Patienten treten erste meist jedoch unspezifische psychische Störungen bereits vor dem 20. Lebensjahr auf. Sehr selten hingegen ist ein Auftreten der Erkrankung im Kindesalter und nach dem 50. Lebensjahr. Initial oder bei ersten Rezidiven können vor allem belastende Lebensereignisse oder andere Stressoren zur Auslösung einer bipolaren Episode beitragen. Im späteren Verlauf remanifestieren sich Rezidive überwiegend spontan.

Über 50 Prozent der Patienten mit einer BS bleiben länger als 5 Jahre nach Auftreten der ersten Symptome unbehandelt, 36 Prozent sogar länger als 10 Jahre. Die richtige Diagnose wird im Durchschnitt nach 8 Jahren gestellt (Bräunig et Krüger 2002). Die Suizidrate bei der BS liegt zwischen 11 und 19 Prozent (Goodwin und Jamison 1990) und ist teilbedingt durch den Umstand der zu spät gestellten Diagnose und damit auch der bis dahin inadäquaten Behandlung.

Kernkomponenten für die Diagnostik einer BS sind manische, hypomanische, gemischte manisch-depressive und depressive Episoden. Die Diagnose einer BS erfolgt regelhaft mithilfe von Kriterienkatalogen, in denen die Symptomatik der verschiedenen Episoden sowie deren Dauer definiert ist.

Die beiden wichtigsten Klassifikationssysteme weltweit sind diesbezüglich die ICD-10 und die DSM-V. Beide Kataloge beinhalten eindeutige Richtlinien und Definitionen.

In Deutschland ist die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, kurz ICD (ICD, englisch: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) das allgemein gängige und bekannteste Diagnosesystem. Hiermit wird im gesamten Gesundheitssystem, unabhängig von den unterschiedlichen medizinischen Fachbereichen, gearbeitet. Es ist das wichtigste und weltweit anerkannteste Diagnoseklassifikationssystem der Medizin und wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegeben. Die aktuell in Deutschland gültige Ausgabe ist die ICD-10-GM, Version 2013.

Das Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen (englisch: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) hingegen ist ein auf psychische Erkrankungen spezialisiertes Klassifikationssystem der American Psychiatric Association (Amerikanische Psychiatrische Vereinigung). Es bezieht sich also, im Gegensatz zur ICD- 10-GM, nur auf die Diagnosestellung einer psychischen Erkrankung und hat keine Relevanz für andere medizinischen Fachbereiche. Das erste Mal wurde das DSM 1952 in den USA herausgegeben. Seither gibt es auch Ausgaben in anderen Ländern. 1996 erschien die erste entsprechende deutsche Publikation des DSM. Aktuell liegt die fünfte Version (DSM-V) vor (Stand: Mai 2013). Im Folgenden sollen diese beiden wichtigen Klassifikationssysteme hinsichtlich der von ihnen vorgegebenen Kriterien zur Stellung der Diagnose einer bipolaren Störung näher erläutert werden.

ICD-10-Klassifikation der bipolaren Störungen

Die internationale Klassifikation von Erkrankungen in ihrer derzeitig zehnten Edition (ICD-10 ; Dilling et al. 2004) gibt bezüglich der BS eindeutige Kriterien vor, die erfüllt sein müssen, um diese Diagnose stellen zu können. Definiert wird dabei die BS als eine Störung, die durch wenigstens zwei Episoden charakterisiert ist, in denen die Stimmung und das Aktivitätsniveau deutlich gestört sind.

Dabei äußert sich die manische bzw. in milderer Ausprägung die hypomanische Phase durch eine gehobene Stimmung mit verstärkter Aktivität und Antrieb, währenddessen die depressive Phase mit einer Stimmungssenkung und vermindertem Antrieb einhergeht. Die genaue Klassifikation erfolgt anhand der Ausprägung der jeweiligen Symptomatik mit ggf. Ergänzung durch darüber hinaus bestehende psychiatrische Symptome. Im Folgenden werden zunächst die Kriterien für die manischen und depressiven Phasen erläutert.

Die manische Episode ist, wie oben bereits erwähnt, gekennzeichnet durch eine deutlich gehobene Stimmung mit begleitender Steigerung des körperlichen und psychischen Aktivitätsniveaus. Die Anzahl und Intensität der charakteristischen Symptome definiert dabei den Schweregrad der Manie (Tabelle 1). Ausgeschlossen werden dabei natürlich Episoden, die durch psychotrope Substanzen oder eine organische Störung hervorgerufen werden. Analog wird auch bei der depressiven Episode verfahren.
Hier muss eine entsprechende Symptomatik mindestens zwei Wochen vorliegen, um die Diagnose stellen zu können (Abbildung 1). Bei sehr ausgeprägter Symptomatik kann die Diagnose jedoch auch schon bei kürzerer Dauer gestellt werden.

Tabelle 1: Kennzeichen manischen Erlebens, abhängig vom Schweregrad nach ICD-10

Manischer Episoden	**Kodier-ung**	**Kennzeichen**	**Dauer der Symptomatik**
Hypomanie	F30.0	Gehobene oder gereizte Stimmung Mindestens 3 der folgenden Symptome: 1.Gesteigerte Aktivität oder motorische Ruhelosigkeit 2.Gesteigerte Gesprächigkeit 3.Ablenkbarkeit oder Konzentrationsschwierigkeiten 4.Vermindertes Schlafbedürfnis 5.Gesteigerte sexuelle Energie 6.Übertriebene Geldausgaben oder andere Arten von leichtsinnigem oder verantwortungslosem Verhalten 7.Gesteigerte Geselligkeit oder übermäßige	Mindestens vier aufeinander-folgende Tage

Manischer Episoden	**Kodier-ung**	**Kennzeichen**	**Dauer der Symptomatik**
		Vertraulichkeit	
Manie ohne Psychotisch Symptome	F30.1	Vorherrschend gehobene, expansive oder gereizte Stimmung Mindestens drei der folgenden Merkmale. Die Symptomatik ist so ausgeprägt, dass sie schwere Beeinträchtigungen in der persönlichen Lebensführung bewirkt: 1.Gesteigerte Aktivität oder motorische Ruhelosigkeit 2.Gesteigerte Gesprächigkeit (Rededrang) Ideenflucht oder subjektives Gefühl des Gedankenjagens 3.Verlust normaler sozialer Hemmungen, was zu einem unangemessenen Verhalten führt 4.Vermindertes Schlafbedürfnis 5.Überhöhte Selbsteinschätzung oder Größenideen 6.Ablenkbarkeit oder ständig wechselnde Aktivitäten oder Pläne 7.Tollkühnes oder leichtsinniges Verhalten, dessen Risiken der Betroffene nicht erkennt (z.B. 8.Lokalrunden ausgeben, rücksichtsloses Fahren 9.Gesteigerte sexuelle Energie oder sexuelle Taktlosigkeiten	Mindestens eine Woche
Manie mit psycho-tischen Symptomen	F30.2	Die Symptome erfüllten die Kriterien einer schweren Manie (F30.1). Eines der folgenden Merkmale trifft zusätzlich zu: 1.Verfolgungswahn 2.Größenwahn 3.Religiöse Wahnvorstellungen,die die eigene Rolle betreffen 4.Unverständlichkeit durch Ideenflucht und Rededrang	Mindestens eine Woche

Abbildung 1: Symptome depressiver Phasen nach ICD-10

Symptome depressiver Phasen

Zentrale Merkmale der depressiver Episoden:

1. Gedrückte depressive Stimmung (ändert sich wenig von Tag zu Tag, meist situationsunabhängig, häufig charakteristische Tagesschwankungen)
2. Verlust von Interesse oder Freude an Aktivitäten, die normalerweise angenehm sind
3. Verminderter Antrieb oder erhöhte Ermüdbarkeit

Weitere häufige Symptome:

4. Verlust von Selbstwertgefühl oder Selbstvertrauen
5. Unbegründete Selbstvorwürfe oder ausgeprägte unangemessene Schuldgefühle
6. Wiederkehrende Gedanken an den Tod oder an Suizid oder suizidales Verhalten
7. Klagen über oder Anzeichen für vermindertes Denk- und Konzentrationsvermögen wie die Unentschlossenheit oder Unschlüssigkeit
8. Änderung der psychomotorischen Aktivität mit Agitiertheit oder Hemmung (subjektiv oder objektiv)
9. Schlafstörungen jeder Art
10. Appetitverlust oder gesteigerter Appetit mit entsprechender Gewichtsveränderung

Die ersten drei in der Abbildung 1 aufgeführten zentralen Merkmale stellen die sog. Haupt- und die darunterliegenden die Nebensymptome einer Depression dar. Je nach Anzahl und Ausprägung der zutreffenden Symptome werden die depressiven Episoden entsprechend ihres Schweregrades in leicht-, mittel- und schwergradig unterteilt. Ergänzend erfolgt im Rahmen dieser Unterteilung die Berücksichtigung der alltäglichen Belastung und Beeinträchtigung (Tabelle 2).
Erschwerend bei der Diagnosestellung sind die oft vorkommenden individuellen Unterschiede und eventuell zusätzlich bestehende Komorbiditäten. So steht gerade bei jüngeren Patienten die Angst und motorische Unruhe sowie der Konsum von Suchtmitteln im Vordergrund und bedarf einer besonderen Berücksichtigung, um keine fehlerhafte Diagnose zu stellen.

Tabelle 2: Kennzeichen depressiven Erlebens nach ICD-10

Schweregrad Depressiver Episoden	**Kodierung**	**Kennzeichen**
Leichte depressiv Episode	F32.0	Mindestens zwei der Haupt- und zwei der Nebensymptome müssen vorhanden sein. Kein Symptom sollte besonders ausgeprägt sein. Der Betroffene leidet unter den Symptomen, hat im Alltag Schwierigkeiten, aber gibt seine Aktivitäten nicht vollständig auf.
Mittelgradige depressive Episode	F32.1	Mindestens zwei der Haupt- und vier der Nebensymptome müssen vorhanden sein. Einige Symptome sind besonders ausgeprägt oder es ist ein besonders weites Spektrum der Symptome vorhanden. Der Betroffene kann nur unter erheblichen Schwierigkeiten seine sozialen und beruflichen Aktivitäten fortsetzen.
Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	F32.2	Alle drei Hauptsymptome müssen vorhanden sein und mindestens vier der Nebensymptome. Von den Nebensymptomen sollten einige besonders ausgeprägt sein. Der Betroffene kann allenfalls sehr begrenzt seine sozialen und beruflichen Aktivitäten fortsetzen.
Schwere depressive Episode mit psycho-tischen Symptomen	F32.3	Die Kriterien für eine schwere depressive Episode sind erfüllt (F32.2). Es treten Wahnideen (insbesondere Schuld, Beziehung-, hypochondrischer- oder Verfolgungswahn) oder Halluzinationen (nicht schizophrentypisch) oder ein depressiver Stupor auf.

Die Diagnose einer BS wird gestellt, wenn mindestens zwei Phasen mit einer deutlichen Störung der Stimmung und Aktivität durchlebt werden, von denen mindestens eine die Kriterien einer hypomanen oder manischen Episode erfüllt.
Die Klassifikation erfolgt entsprechend der aktuell im Vordergrund stehenden Symptomatik (Tabelle 3).

Tabelle 3: Klassifikation bipolar affektiver Störungen nach ICD-10

Kodierung (ICD-10)	**Bezeichnung**
. F31.0	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode
F31.1	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome
F31.2	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen
F31.3	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode
F31.4	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotischeSymptome
F31.5	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
F31.6	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig gemischte Episode
F31.7	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig remittiert
F31.8	Sonstige bipolare affektive Störung
F31.80	Bipolar II Störung
F31.81	Mit schnellem Phasenwechsel
F31.82	Rezidivierend manische Episoden
F31.9	Nicht näher bezeichnete bipolare affektive Störung

Ein weiterer Zusatz, der in der ICD-10 als F34.0 klassifiziert ist, bezeichnet die sogenannte Zyklothymie. Diese beschreibt einen Zustand einer andauernden Instabilität der Stimmung mit einem Wechsel zwischen depressiven Phasen und Phasen leicht gehobener Stimmung (Hypomanie). Dabei ist die Ausprägung beider Phasen so gering, dass sie nicht die Kriterien für eine BS oder rezidivierende depressive Störung erfüllen.

DSM-V-Klassifikation der bipolaren Erkrankung (aus dem Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen der American Psychiatric Association)

Auch hier erfolgt die Unterteilung der unterschiedlichen Phasen bzw. Episoden nach spezifisch vorgegebenen Kriterien, deren Vorhandensein erst die Stellung einer psychiatrischen Diagnose möglich macht.

Kriterien für eine manische Episode

A. Eine ausgeprägte Periode abnormer und ständiger gehobener, überschwänglicher oder gereizter Stimmung, die über 1 Woche dauert (oder Krankenhausaufenthalt).

B. Während der Periode der Stimmungsstörung halten drei (oder mehr) der folgenden Symptome bis zu einem bedeutsamen Grad beharrlich an (mindestens vier, falls die Stimmung nur gereizt ist):

1. Übertriebenes Selbstbewusstsein oder Größenwahn.
2. Verringertes Schlafbedürfnis (z. B. fühlt sich erholt nach nur 3 Stunden Schlaf).
3. Gesprächiger als üblich oder Drang zu reden.
4. Ideenflucht oder subjektives Gefühl, dass die Gedanken rasen.
5. Zerstreutheit (Aufmerksamkeit wird zu leicht zu unwichtigen oder belanglosen externen Reizen gezogen).
6. Zunahme zielgerichteter Aktivitäten (entweder sozial, am Arbeitsplatz oder in der Schule oder sexuell) oder psychomotorische Unruhe.
7. Exzessive Beschäftigung mit angenehmen Tätigkeiten, die höchstwahrscheinlich negative Folgen haben (z. B. ungehemmter Kaufrausch, sexuelle Taktlosigkeiten, oder törichte geschäftliche Investitionen).

C. Die Symptome werden nicht besser durch die Kriterien der gemischten Episode beschrieben.

D. Die Stimmungsstörung ist hinlänglich schwer, um eine ausgeprägte Beeinträchtigung in beruflichen Aufgabengebieten oder unübliche soziale Aktivitäten oder Beziehungen mit anderen zu bewirken oder sie erfordern einen Krankenhausaufenthalt, um Selbst- oder Fremdschädigung zu verhindern, oder es gibt andere psychotische Merkmale.

E. Die Symptome sind nicht durch direkte physiologische Effekte einer Substanz (z. B. Drogenmissbrauch, Medikamente oder andere Behandlungen) oder eine generelle medizinische Verfassung (z. B. Überfunktion der Schilddrüse) verursacht.

Kriterien für eine majore depressive Episode

A. Fünf (oder mehr) der folgenden Symptome sind während der gleichen 2-Wochen-Periode vorhanden und bedeuten eine Änderung des bisherigen Verhaltens, Gefühlslebens oder Leistungsfähigkeit, wobei mindestens eines der Symptome eine depressive Verstimmung oder der Verlust von Interesse und Freude ist:

1. Depressive Stimmung fast den ganzen Tag, beinahe jeden Tag, angezeigt entweder durch subjektiven Bericht (fühlt sich z. B. traurig oder leer) oder durch Beobachtung anderer (erscheint z. B. weinerlich). Anmerkung: Bei Kindern und Heranwachsenden kann eine gereizte Stimmung vorliegen.
2. Deutlich vermindertes Interesse oder Freude bei allen, oder beinahe allen Aktivitäten fast den ganzen Tag, beinahe jeden Tag (wird entweder durch eigenen Bericht oder Beobachtungen anderer festgestellt).
3. Erheblicher Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme (z. B. eine Veränderung des Körpergewichts um mehr als 5 % in einem Monat) oder Ab- oder Zunahme des Appetits beinahe jeden Tag.
4. Schlaflosigkeit oder übersteigertes Schlafbedürfnis beinahe jeden Tag.
5. Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung fast jeden Tag (beobachtet durch Andere, nicht nur subjektive Gefühle der Ruhelosigkeit oder der Erschöpfung).
6. Erschöpfung oder Verlust der Energie beinahe jeden Tag.
7. Gefühl der Wertlosigkeit oder ausgeprägte und unangemessene Schuldgefühle (die auch wahnhaft sein können), beinahe jeden Tag (nicht nur Selbstvorwurf oder Schuldgefühle, weil man krank ist).
8. Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren, oder Entscheidungsunfähigkeit beinahe jeden Tag (entweder durch subjektiven Bericht oder Beobachtung anderer festgestellt).
9. Wiederkehrende Todesgedanken (nicht nur Furcht zu sterben), wiederkehrende Suizidgedanken ohne spezifischen Plan oder ein Suizidversuch oder eine konkrete Planung eines Suizides.

B. Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien für eine gemischte Episode.

C. Die Symptome verursachen klinisch bedeutsames Leiden oder eine Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Aufgabengebieten.

D. Die Symptome beruhen nicht auf einem direkten physiologischen Effekt einer Substanz (z. B. einem Drogenmissbrauch , einer Medikation oder einer generellen medizinischen Verfassung (z. B. Überfunktion der Schilddrüse).

E. Die Symptome werden nicht besser durch Trauer erklärt, z. B. über den Verlust einer geliebten Person. Oder die Symptome dauern länger als 2 Monate an oder sind gekennzeichnet durch eine ausgeprägte funktionale Beeinträchtigung, krankhafte Beschäftigung mit Wertlosigkeit, Suizidgedanken, psychotische Symptome oder psychomotorische Verlangsamung.

Zusätzlich erfolgt gemäß DSM-V eine Unterteilung der depressiven Symptomatik in unterschiedliche Schweregrade.

Leicht:
Geringe Beeinträchtigung der beruflichen Leistungsfähigkeit oder sozialer Aktivitäten und Beziehungen

Mittelschwer:
Es bestehen mehr Symptome als für die Diagnosestellung erforderlich wären und die Symptome führen zu einer deutlichen Beeinträchtigung der beruflichen Leistungsfähigkeit, oder der üblichen sozialen Aktivitäten und Beziehungen.

Schwer (ohne) mit psychotischen Symptomen:
Wahn oder Halluzination. Bestimme, wenn möglich, ob die psychotischen Merkmale stimmungskongruent oder stimmungsinkongruent sind. Stimmungskongruenter Wahn: Unzulänglichkeit, Schuld, Krankheit, Tod, Nihilismus oder verdiente Strafe.

Kriterien für die hypomanische Episode

A. Eine mindestens vier Tage andauernde ausgeprägte Periode ständig gehobener, überschwänglicher oder gereizter Stimmung, die eindeutig verschieden von der üblichen nichtdepressiven Stimmung ist.

B. Während der Phase der Stimmungsstörung sind drei (oder mehr) der folgenden Symptome (vier, wenn die Stimmung nur gereizt ist) bis zu einem gewissen Grad ständig vorhanden:

1. überhöhtes Selbstwertgefühl oder Größenwahn.
2. vermindertes Schlafbedürfnis (z. B. fühlt sich erholt nach 3 Stunden Schlaf).
3. gesprächiger als üblich oder Rededrang.
4. Ideenflucht oder subjektive Erfahrung des Gedankenrasens.

5. Zerstreutheit (Fokussierung auf unwichtige oder unerhebliche externe Reize).
6. Zunahme zielgerichteter Aktivitäten (entweder sozial, beruflich, in der Schule, sexuelle oder psychomotorische Unruhe).
7. übertriebenes Engagement bei Vergnügungen, die in einem hohen Maße schmerzhafte Konsequenzen nach sich ziehen (z. B. hemmungsloser Kaufrausch, sexuelle Indiskretionen oder leichtsinnige geschäftliche Investitionen).

C. Die Episode wird begleitet von Veränderungen der Leistungsfähigkeit, oder des Verhaltens, die für die Person in symptomfreien Phasen uncharakteristisch ist.

D. Die Stimmungsstörung und der Wechsel des Auftretens werden durch Andere beobachtet.

E. Die Episode ist nicht schwer genug, um eine ausgeprägte Beeinträchtigung in sozialen oder beruflichen Aufgabenbereichen zu verursachen oder einen Krankenhausaufenthalt zu erfordern und es gibt keine psychotischen Merkmale.

F. Die Symptome sind nicht durch direkte physiologische Effekte einer Substanz (z.B. Drogenmissbrauch, Medikamente oder andere Behandlungen) ,oder eine generelle medizinische Verfassung (z. B. Überfunktion der Schilddrüse) verursacht.

Anmerkung: Hypomaniegleiche Episoden, die eindeutig durch somatische antidepressive Behandlung verursacht sind (Medikamente, Elektroschocktherapie, Lichttherapie), sollten nicht einer Diagnose: „Bipolare II Störung“ zugerechnet werden.

Kriterien für eine gemischte Episode

A. Für mindestens eine Woche werden fast jeden Tag sowohl die Kriterien für eine manische als auch für eine depressive Phase erfüllt (abgesehen vom Kriterium der Dauer).

B. Die Störung der Stimmung ist schwer genug um eine ausgeprägte Beeinträchtigung in beruflichen Aufgabengebieten oder unübliche soziale Aktivitäten oder Beziehungen mit anderen zu bewirken, oder sie erfordern einen Krankenhausaufenthalt, um Selbst- oder Fremdschädigung zu verhindern, oder es gibt andere psychotische Merkmale.

C. Die Symptome sind nicht durch direkte physiologische Effekte einer Substanz (z. B. Drogenmissbrauch, Medikamente oder andere Behandlungen) oder eine generelle medizinische Verfassung (z. B. Überfunktion der Schilddrüse) verursacht.

Anmerkung: Der Gemischten Phase vergleichbare Episoden, die eindeutig durch somatische antidepressive Behandlung verursacht sind (Medikamente, Elektroschocktherapie, Lichttherapie), sollten nicht einer Diagnose: „Bipolare I Störung“ zugerechnet werden.

Bipolar I Störung

1. aktuelle manische, hypomanische oder depressive Episode
2. Vorgeschichte einer manischen Episode bei aktueller hypomanischen oder depressiven Episode
3. deutliche Beeinträchtigung

Bipolar II Störung

1. aktuelle hypomanische oder depressive Episode
2. bei aktueller depressiver Episode Vorgeschichte einer hypomanischen Episode, bei aktueller hypomanischer Episode Vorgeschichte einer depressiven Episode, keine Vorgeschichte einer manischen Episode
3. deutliche Beeinträchtigung

Zyklothyme Störung

1. Mind. 2 Jahre lang zahlreiche Perioden mit hypomanen Symptomen und Perioden mit depressiven Symptomen, die nicht die Kriterien einer Major Depression erfüllen.
2. Während dieser Zwei-Jahres-Periode nicht länger als 2 Monate Symptomfreiheit .
3. Während der ersten zwei Jahre der Störung keine Episode einer Major Depression, manische Episode oder gemischte Episode (wenn nach ersten 2 Jahren, kann zusätzlich Bipolar I oder II diagnostiziert werden) .
4. Bedeutsames Leiden , Ausschlusskriterien andere Ursachen.

Rapid Cycling

Von Rapid Cycling wird bei mindestens vier Stimmungsumschwüngen im Jahr gesprochen. Ultra Rapid Cycling beschreibt Stimmungsumschwünge innerhalb von wenigen Tagen und Ultradian Rapid Cycling (Ultra-Ultra Rapid Cycling) die Umschwünge innerhalb von wenigen Stunden. Patienten mit einem Rapid Cycling Verlauf werden häufig in einer Klinik behandelt. Rapid Cycler benötigen eine spezielle Therapie, weil der häufige Episodenwechsel mit klassischen Medikamenten oftmals nicht ausreichend behandelbar ist und daher üblicherweise zu Stimmungsstabilisatoren gegriffen wird. Die Ursachen sind bis zum jetzigen Zeitpunkt ungeklärt. Das Suizidrisiko ist beim Rapid Cycling besonders hoch und die Prognose schlecht.

Unterschiede zwischen ICD -10 und DSM-V Klassifikation

- Kodierbarkeit einzelner Episoden (ICD)
- DSM mehr Zusatzkodierungen
- Bipolar II als "sonstige bipolare Störung" (ICD)
- Rapid Cycling (ICD: Episodenswitch nicht definiert, keine Zusatzkodierung)
- "Publikationssprache" - DSM, Forschungsgebrauch
- rezidivierende manische Episoden in der ICD als eigene Nummer
- ICD: Hypomanie hierarchisch unter "Manische Episode" gefasst, nicht gleiche Hierarchieebene
- ICD weniger eindeutig, v.a. hinsichtlich der Kodierung der sonstigen bipolaren Störungen (kann teilweise auch unter einer bipolaren Störung kodiert werden)
- Gemischte Episode in der ICD nicht so streng definiert

Kritik an beiden Konzepten:
BP I: gereizte Stimmung ist unspezifisch (ebenso häufig in Majorer Depression) Aktivitätssteigerung ist wichtiger, Zeitkriterium der Hypomanie lässt Diagnostik von minoren Symptomen kaum zu

Wie aus Tabelle 1,2 und 3 ersichtlich enthalten die ICD-10-Kriterien für bipolare Erkrankungen einige Schwächen, welche eine korrekte bzw. spezifische Diagnostik erschweren. Diese betreffen sowohl die Diagnose akuter bipolarer Episoden als auch die Verlaufsdiagnostik. Ausgereifter, inhaltlich valider und besser operationalisiert sind die im Diagnostischen und Statistischen Manual psychischer Störungen (DSM-V) der amerikanischen psychiatrischen Gesellschaft verankerten Kriterien für eine BS. Wissenschaftlich wird daher fast ausschließlich mit dieser gearbeitet.

Bipolare Erkrankungen werden ausschließlich mit klinischen Mitteln diagnostiziert. Bildgebende Verfahren, Elektrophysiologie, Genetik und klinische Chemie können höchstens als Zusatzinformationen dienen (Ausschluss einer organischen Ursache), tragen zur Diagnosesicherung jedoch nicht bei.

Im Rahmen der Diagnosestellung ist die Erfassung des Krankheitsverlaufes von ganz besonderer Bedeutung (Bräunig et al. 2006).
Standardisierte Fragebögen bzw. Interviews stellen darüber hinaus wichtige Untersuchungsinstrumente dar, mit deren Hilfe die unterschiedlichen Symptome der Erkrankung erfasst und die Diagnose entsprechend des Klassifikationskataloges gestellt werden kann.

Durch die Standardisierung lässt sich die Zuverlässigkeit der Diagnosefindung erhöhen.
Das derzeitig am häufigsten in der psychiatrischen Forschung und Praxis angewendete standardisierte Untersuchungsverfahren ist das Strukturierte Klinische Interview (SKID-I/-II; Wittchen et al. 1997). Es dient der Erfassung von Symptomen, Syndromen und ausgewählten DSM-V- und ICD-10-Diagnosen. Mit dem SKID-I werden affektive und psychotische Störungen sowie Drogenkonsum, Angst-, somatoforme- und Essstörungen erfasst. Mit dem SKID-II können Persönlichkeitsstörungen nach DSM-V verifiziert werden (Fydrich et al. 1997).

Dem Interview vorangestellt, lassen sich mithilfe von Screeninginstrumenten Personen erfassen, die eventuell an einer BS erkrankt sein können.
Die insbesondere für die BS am häufigsten eingesetzten Screening-Fragebögen sind das Mood Disorder Questionnaire (Hirschfeld et al. 2000, 2003 und 2005), die Hypomanie-Checkliste, (Angst et al. 2005) und das Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Questionnaire (Akiskal et al.1998, Akiskal et al. 2002, Akiskal et al. 2005, Akiskal et al 2005a, Akiskal et al 2005b).

Um den Schweregrad der entsprechenden Symptomatik und seine Veränderung während der Erkrankung bzw. nach einer Therapie messen zu können, stehen zahlreiche Fremd- und Selbstbeurteilungsverfahren zur Verfügung. Die international am häufigsten eingesetzte Skala zur Fremdbeurteilung manischer Symptomatik ist die Young Mania Rating Scale (YMRS, Young et al. 1978). Sie zeigt eine hohe Reliabilität und Validität und ist darüber hinaus veränderungssensitiv, weshalb sie insbesondere der Einschätzung der Schwere manischer Symptomatik dient. Für die Diagnosestellung selbst ist sie jedoch ungeeignet.

Weitere Fremdbeurteilungsverfahren sind die „Manic State Rating Scale“ (MSRS, Beigel et al. 1971a, Beigel und Murphy 1971b), die vor allem zur Messung von Veränderungen der Schwere manischer Symptomatik bei hospitalisierten Patienten Anwendung findet. Die Petterson Scale (Petterson et al. 1973) wird heutzutage eher seltener verwendet, da sie zum einen keine Unterscheidung zwischen Stimmung und Selbstwertgefühl macht (Bech et al. 1979) und darüber hinaus relevante Symptome der Manie unberücksichtigt bleiben (Altmann et al. 1994). Sie sollte daher nicht zur alleinigen Messung einer Manie eingesetzt werden.

Die Bech- Rafaelsen Manie Skala (BRMS, Bech et al. 1978, 1979) hat nach Altman et al. (1994) eine zu starke Akzentuierung der Aktivitätsebene und des Verhaltens und vernachlässigt dabei die Gefühlsebene. Ebenso beinhaltet sie kein Item für Ablenkbarkeit.
Die Manic Diagnostic and Severity Scale (MADS, Secunda et al. 1985) eignet sich

ebenso wie die Clinician-Administered Rating Scale for Mania (CARS-M, Altman et al. 1994) zur Erfassung von Veränderungen der Symptomatik während einer Therapie und ermöglichen damit insbesondere die Verifizierung des Therapieerfolges.
Die Mania Depression Scale (MDS, Mazmanian et al. 1994) ist zur Anwendung durch psychiatrische Pflegedienstmitarbeiter erstellt worden und dient der Globalbeurteilung der manischen Symptomatik

Die am häufigsten eingesetzten Fremdratinginstrumente zur Erfassung depressiver Symptomatik sind die Hamilton-Depressions-Skala (HAMD, Hamilton 1960, 1976 und 1986), welche insbesondere auf somatische und motorische bzw. aktivitätsbezogene Symptome fokussiert ist, jedoch allein zur Abbildung der gesamten depressiven Symptomatik nicht ausreicht, da motivationale, affektive und kognitive Aspekte kaum berücksichtigt werden; die Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala (BRMS, Bech et al. 1979, Bech et al. 1986, Stieglitz et al. 1998) ist in Verbindung mit der Bech Rafaelsen Manie Skala gut zum Einsatz beim Vorliegen einer bipolaren Störung geeignet und hat gute Testgütekriterien (Smolka und Stieglitz 1999);
die Montgomery-Asberg-Depressions-Rating-Skala (MADRS, Montgomery und Asberg 1989), ein zeitökonomisches einsetzbares Ratinginstrument mit hoher innerer Konsistenz, Reliabilität und aufgrund seiner guten Korrelation mit der HAMD (Müller et al. 2000) auch hoher Validität, sowie das Rush-Inventar- Depressiver Symptome (IDS, Rush et al. 1986, Hautzinger und Bailer 1999), welches durch eine hohe Itemzahl (28 Items) eine umfassende Beurteilung des Schweregrades der Depression ermöglicht und wie die dazu passende Selbstbeurteilungsversion gute Testgütekriterien besitzt.

Zur Selbstbeurteilung manischer Symptomatik existieren derzeitig sechs Skalen, von denen jedoch nur drei in deutschsprachiger Version zur Verfügung stehen.

Die Manie-Selbstbeurteilungsskala (MSS, Bräunig et al. 1996, Krüger et al. 1997) ist eine deutschsprachige Übersetzung des Self-Report-Manic-Inventory (SRMI, Shugar et al. 1992) und besitzt gute Testgütekriterien, welche mehrfach an klinischen Stichproben verifiziert wurden. Die 48 Items der MSS wurden in Anlehnung an das DSM-IV (1994) aus neun Untergruppen gebildet und fokussieren vorwiegend auf manische Verhaltensweisen, da diese von den Patienten zuverlässiger eingeschätzt werden können als Stimmungsschwankungen.

Die Internal State Scale (ISS, Bauer et al. 1991 und Bauer et al. 2000) ist eine visuelle Analogskala, die anhand von 15 Aussagen, gehobene, depressive und gemischte affektive

Symptome erfasst. Sie dient als Stimmungsbarometer zur Dokumentation täglicher Stimmungsschwankungen .

Die Allgemeine Depressions- und Manie-Skala (ADMS, Meyer und Hautzinger 2001) stellt eine Erweiterung der Allgemeinen Depressions-Skala (ADS, Hautzinger und Bailer 1993) dar. Die ursprünglich 20 Items der ADS zur Erfassung depressiver Symptome wurden um 9 Items zur Erfassung manischer Symptomatik ergänzt. Die ADMS wurde bislang nur an Jugendlichen zwischen 13 und 17 Jahren validiert. Für erwachsene Stichproben liegen keine Validierungsdaten vor, weshalb sie in der Erwachsenenpsychiatrie nicht eingesetzt wird.

Die Altman Self-Rating Scale for Mania (ASRM, Altman et al. 1997) erfasst die fünf Kernsymptome der Manie, ist kurz und einfach anwendbar und besitzt eine hohe Sensitivität sowie Spezifität und ebenso eine gute Reliabilität und Validität.

Das Chinese Polarity Inventory (CPI, Zheng und Lin 1994) verwendet 20 Gegensatzpaare von Einsatzaussagen, wodurch depressive, manische und gemischte Ausprägungen desselben Merkmals erfassen werden.

Das Structured Clinical Interview for Mood Spectrum, self report version (MOODS-SR, Dell'Osso et al. 2002) ist inhaltlich an das strukturierte Interview angepasst und erfasst mit seinen 140 Fragen die DSM-V-Kernsymptome der Depression und Manie. Für den klinischen Alltag und die Erfassung von Symptomikveränderungen ist es jedoch ungeeignet und findet daher gegenwärtig nur Einsatz im Rahmen der Forschung.

Zur Selbsteinschätzung der depressiven Symptomatik existieren verschiedene deutschsprachige Instrumente vor, von denen sich das Beck Depressionsinventar (BDI, Beck und Steer 1987) sowohl in der Forschung als auch in der Praxis am meisten etabliert hat und entsprechend am häufigsten eingesetzt wird. Es besteht aus 21 Items und hat eine gute Reliabilität und Validität sowie eine hohe Sensitivität bei einem Cut-off-Wert von 13. Aufgrund seiner Änderungssensitivität dient es insbesondere der Veränderungsmessung. Seit 1996 steht das BDI-II (Beck et al. 1996) als Erweiterung der ursprünglichen Version zur Verfügung.
Die größten Veränderungen der Revision betreffen das Zeitkriterium (2 statt 1 Woche), die Aufnahme von 4 neuen Symptomen und die Modifikation der Items für den Aspekt Schlaf und Appetit.
Durch die Veränderungen lehnt es deutlich enger an die Depressionskriterien des DSM-V an und ist daher besser geeignet zur Erfassung depressiver Symptomatik im Rahmen bipolarer Erkrankungen. Seit 2006 gibt es die deutschsprachige Version.

Die Allgemeine Depressionsskala (ADS, Hautzinger und Bailer 1993) ist die deutsche Version der CES-D (Radloff 1977), die sich mit 20 Items vor allem zum Einsatz bei weniger stark ausgeprägter Symptomatik eignet sowie die Depressionsskala (D-S, von Zerssen 1976), die mit 16 Items und guten Gütekriterien das Ausmaß der depressiv-ängstlichen Symptomatik beschreibt.

Wie bereits eingangs erwähnt ist zur Diagnosestellung der bipolaren Störung die Erfassung des Krankheitsverlaufes von entscheidender Bedeutung. Mithilfe von Life Charts lässt sich zusätzlich zu den o.g. Erhebungsinstrumenten der Langzeitverlauf der Erkrankung gut darstellen und die Diagnose damit sichern. Sie können sowohl retro- als auch prospektiv erfasst werden und dienen als Stimmungstagebuch mit Erfassung der Medikation, Psychotherapie, Stimmung, Schlaf und Life-Events (Aksakal et al. 2000, Denicoff et al. 2000).

Differenzialdiagnostisch muss vor Diagnosestellung eine organische Ursache als Auslöser der Symptomatik ausgeschlossen werden. Sowohl neurologische Erkrankungen als auch metabolische und endokrine Störungen können der Symptomatik einer bipolaren Störung sehr ähnlich sein. Ebenso ist die Einnahme von Drogen oder zentral wirksamen Medikamenten auszuschließen.

Auch anderweitige psychische Störungen mit Ähnlichkeit zur Symptomatik der BS, wie beispielsweise die Borderline Persönlichkeitsstörung oder die Schizophrenie sind zu differenzieren. Insbesondere schwer ist die Unterscheidung zwischen einer Manie mit psychotischen Symptomen und einer Störung aus dem schizophrenen Formenkreis (Akiskal et al. 2002). Darüber hinaus ist jedoch auch das parallele Auftreten einer anderen psychischen Erkrankung zusätzlich zur bipolaren Störung keine Seltenheit und erschwert die Diagnosestellung teilweise erheblich. 40 Prozent der Patienten mit einer BS leiden beispielsweise unter einer Angst- oder Suchterkrankung. Ebenso tritt die dissoziale Persönlichkeitsstörungen gehäuft in Verbindung mit der bipolaren Störung auf (Freeman et al. 2002).

2.1.2 Epidemiologie

Erkrankungsklassifikation und Epidemiologie sind bei der Diagnose einer BS unmittelbar miteinander verbunden. Die im Kapitel Diagnostik charakterisierten bipolaren Erkrankungseinheiten bilden daher die Grundlage für die nachfolgende Darstellung.

Aufgrund der zuvor erwähnten Variationen und Unschärfen in den Erkrankungsdefinitionen der BS variieren die Angaben zur Vorkommenshäufigkeit der Erkrankung zum Teil erheblich. Insbesondere die schwierig zu erhebende hypomanische oder gemischte Episode stellen ein wesentliches Problem dar, dass zur Unterschätzung der Prävalenz bipolarer Erkrankungen (BE) führen kann.
In den 80 er und 90 er Jahren wurden zahlreiche Untersuchungen und Studien durchgeführt, in denen die Punkt- und Strecken- bzw. Lebenszeitprävalenzen bipolarer Störungen als gesamte Gruppe erhoben wurden. Leider wurde dabei überwiegend mit der Begriffsdefinition der manisch-depressiven Erkrankung im klassischen Sinne, also der Bipolar-I-Störung gearbeitet. Nur wenige Studien differenzierten die verschiedenen Subtypen der BE.

Die Punktprävalenz (Vorkommenshäufigkeit zum Untersuchungszeitpunkt bzw. im 7- Tage Intervall davor) bipolarer Störungen liegt zwischen 0,1% und 3,9% , wobei im Mittel etwa eine Punktprävalenz von 0,5% erreicht wird. Die Streckenprävalenz (0,5- bzw. 1-Jahresprävalenz) variiert zwischen 0,1% und 1,7%, die Lebenszeitprävalenz zwischen 0,1% und 5,1%.
Bei Betrachtung groß angelegter Epidemiologiestudien wie z. B. die Epidemiological Catchment Area-Studie (Weissmann et al. 1991), die National Comorbidity Survey (Kessler et al. 1994) oder die Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (Bijl et al. 1998) zeigt sich eine Lebenszeitprävalenz bipolarer Störungen zwischen 1,3% und 1,8%, die im Wesentlichen der Lebenszeitprävalenz für Bipolar-I-Störungen entspricht. Die teilweise hohe Variation der Prävalenzraten ist darauf zurückzuführen, dass die Definitionen von bipolaren Störungen in den Untersuchungen unterschiedlich vorgenommen wurden.

Bipolar-I-Störungen, also Störungsbilder mit voll ausgebildeten manischen und depressiven Episoden, zeigen im Mittel eine Lebens- und Streckenprävalenz von etwa 1%. Die Punktprävalenz liegt bei 0,5 Prozent . Diese Daten stimmen annähernd mit den o.g. überein , wodurch nochmals ersichtlich wird, dass in den zuvor genannten Studien die Bipolar-I-Störung im Zentrum des Interesses stand, während die anderen Störungen vernachlässigt wurden.

Bei der Bipolar-II-Störung kommen im zyklischen Wechsel mit depressiven Episoden, anstelle manischer lediglich hypomanische Episoden vor. Die Lebenszeitprävalenz liegt zwischen

0,1% und 3,3% , während sich die Streckenprävalenz zwischen 0,2% und 0,4% zeigt. Die Punktprävalenz wird mit etwa 0,1 % angegeben.
Schwierig ist in diesem Zusammenhang, dass die Erhebung der Prävalenzraten von der Klassifikation der entsprechenden Erkrankungsentität abhängig ist und diese sich für die Hypomanie im Fluss befindet. Es existiert daher keine eindeutige Definition, was die Diagnosestellung erheblich erschwert. Darüber hinaus stellt die Erfassung der hypomanen Episoden ein weiteres erhebliches Problem dar, da sich die meisten Patienten kaum an diese erinnern können, weil sie nicht als unangenehm oder krankhaft erlebt werden.
Diese Umstände führen sehr wahrscheinlich zu einer bedeutsamen Unterschätzung der Häufigkeit von Bipolar-II-Erkrankungen (Arolt und Behnken 2006).
Die Ergebnisse der EPIDEP Studie zeigen, dass etwa die Hälfte aller Patienten mit einer schweren depressiven Episode bei einer genauen Betrachtung auch hypomane Charakteristika aufweisen (Hantouche et al. 1999, Allilaire et al. 2001). Die weitergehende Diagnostik führte zu dem Ergebnis, dass dabei wiederum bei der einen Hälfte dieser Patienten von einer sicheren und bei der anderen von einer wahrscheinlichen Bipolar-II-Störung ausgegangen werden kann. Die Züricher-Kohorten-Studie belegte im Rahmen der Validierung der Züricher Kriterien für Hypomanie, dass bei Anwendung dieser Kriterien die Lebenszeitprävalenz von Bipolar-II-Störungen auf 11% ansteigt (Angst und Gamma 2002). Die Ergebnisse dokumentieren somit eine deutlich veränderte Sichtweise bezüglich der Häufigkeit dieser Störung mit einer modifizierten möglichen sozioökonomischen Bedeutung von bipolaren Störungen (Akiskal et al. 2000).

Die Zyklothymie ist eine unterschwellige bipolare Störung, bei der weder die Kriterien für eine manische noch für eine depressive Episode erfüllt sind. Die Strecken- und Lebenszeitprävalenz beträgt ca. 1%. Bemerkenswert ist, dass Zyklothymien unter Verwandten ersten Grades von Patienten sowohl mit einer Bipolar-I- als auch Bipolar-II-Störung signifikant häufiger vorkommen (Heun und Maier 1993). Das Vorliegen von zyklothymen Merkmalen vor dem Beginn einer bipolaren Störung scheint ein Risikofaktor für Rapid Cycling darzustellen
(Baldessarini et al. 2000).
Die unipolar verlaufende Manie ist äußerst selten zu beobachten, weshalb diskutiert wird, ob sie als eigenständige Krankheitsentität überhaupt anzusehen ist. Die Ergebnisse des National Comorbidity Survey aus den USA (Kessler et al. 1994) und der Edmonton Studie aus Kanada (Fogarty et al.1994) zeigen eine Lebenszeitprävalenz der unipolaren manischen Erkrankung von höchstens 0,1%.

Die Hypomanie ist gekennzeichnet durch eine anhaltend gehobene, expansive oder reizbare Stimmung mit übersteigertem Selbstwertgefühl und Antrieb. Oft zeigt sich ein reduziertes Schlafbedürfnis und eine erhöhte Ablenkbarkeit. Entgegen der unipolaren Manie scheint die Hypomanie mit einer Lebenszeitprävalenz von 2- 4% deutlich häufiger vorzukommen. Uneinigkeit herrscht jedoch über die Dauer der Symptomatik. Während Sass et al. (1998) eine Mindestdauer von 4 Tagen angeben, votieren Akiskal (1996) und Angst (1998) für kürzere Mindestintervalle von 1 bis 3 Tagen.

Die hyperthyme Persönlichkeit wird als Persönlichkeitsstörung nicht im DSM-V oder ICD-10 abgebildet, obwohl sie in der klassischen psychiatrischen Literatur exakt definiert ist. Nach Schneider (1950) handelt es sich um eine Persönlichkeitsvariante, bei der lebenslang hypomane Charakteristika vorliegen (extrovertiert, optimistisch, gut gelaunt, selbstsicher, manchmal ungehemmt, nachlässig, mangelndes Durchhaltevermögen). Angaben zu Häufigkeiten existieren diesbezüglich nicht. Möglicherweise ist sie unter den histrionischen Störungen zu finden, die bei etwa 2% der Bevölkerung vorzukommen scheinen (Fichter 1990).

Nach dem derzeitigen Wissensstand werden manisch-depressive Mischzustände und Rapid Cycling als Besonderheiten bzw. Komplikationen im Verlauf einer bipolaren Störungen angesehen. Beide Zustände können in Stichproben nachgewiesen werden. Die Stabilität beider Syndromkonstellationen ist jedoch gering.
Bipolare Mischzustände weisen für mindestens eine Woche sowohl Kriterien einer manischen als auch depressiven Episode nach. Sie kommen der Definition entsprechend in 20 bis 60% der Krankheitsverläufe vor (McElroy et al. 1992). Unklar ist, ob sie aus einer Bipolar-I- oder Bipolar-II-Störung entstehen.

In größeren Bevölkerungsstichproben fanden sich gemischt bipolare Störungen in einem 5-Jahreszeitraum bei 0,07% der Allgemeinbevölkerung (Fichtner 1990) bzw. bei 0,2% (1-Jahreszeitraum, Faravelli et al. 1990).

Beim Rapid Cycling besteht ein schneller Wechsel innerhalb eins Jahres zwischen jeweils voll ausgebildeten manischen und depressiven Episoden oder zwischen Episoden gleicher Polarität. Es kommt zu mindestens vier Phasen pro Jahr. Rapid Cycling kommt häufiger bei Bipolar-II-Störungen vor (Baldessarini et al. 2000) und scheint ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf zu sein.
Die Episoden bei Patienten mit Rapid Cycling sind zwar meist kürzer, allerdings besteht selten eine längere euthyme Phase, weshalb die Betroffenen kumulativ länger krank sind. Die Vorkommenshäufigkeit von Rapid Cycling in der Allgemeinbevölkerung ist unbekannt, jedoch

tritt, im Vergleich zu unipolaren Patienten, Rapid Cycling bei bipolaren Patienten häufiger auf. So fanden Tondo und Baldessarini (1998) eine Prävalenz von 24,2 % bei bipolar Erkrankten.

2.1.3 Phasenwechsel, Komorbidität, Risikofaktoren

Bipolare Störungen beginnen in 60% mit einer depressiven und in 40 % mit einer manischen Episode, weshalb sie oft fälschlicherweise als unipolare Depression diagnostiziert und behandelt werden. Das sogenannte „switch"-Risiko (Umschlagen in einen manischen Zustand) ist insbesondere bei medikamentöser Therapie mit trizyklischen Antidepressiva besonders hoch, verglichen zur Placebogabe oder anderen medikamentösen Behandlungsformen (Peet 1994).

Ebenfalls sehr interessant sind die Ergebnisse der Studie von Benazzi aus dem ambulanten Behandlungsbereich. Hier zeigte sich bei Behandlung der unipolaren Störung mit SSRI das Risiko eines Umschlags (in die Hypomanie) bei Bipolar-II-Patienten mit 17,4%. In diesem Zusammenhang konnten Ghaemi et al. (1999) zeigen, dass insbesondere Bipolar-II-Störungen häufig als unipolare Störung fehldiagnostiziert und fehlbehandelt werden.

Bipolare Störungen sind durch eine relativ hohe Komorbidität mit anderen psychiatrischen Erkrankungen gekennzeichnet. Etwa 40% weisen demnach z. B. zusätzlich eine Angsterkrankung auf (Freeman et al. 2002). Ebenfalls 40 % der Patienten mit einer bipolaren Störung leiden zusätzlich unter einer Suchterkrankung (Suppes et al. 2001, Fogarty et al. 1994). Häufig können auch dissoziative Persönlichkeitsstörungen bei bipolar Erkrankten beobachtet werden (Fogarty et al. 1994).

Ganz besonders wichtig bei den bipolaren Störungen hervorzuheben ist das hohe Suizidrisiko. Die Ergebnisse von insgesamt 6 Studien zeigen im Mittel eine Rate von Suizidversuchen von 12% bei unipolarer Depression, 17% bei Bipolar-I-Störung und 24 % bei der Bipolar-II-Störung (Rhimer et al. 1999). Die Verteilung dieser drei Diagnosen bei Suizidopfern zeigen 54% für die unipolare Depression, 2 % für die Bipolar-I-Störung und 44% für die Bipolar-II-Störung und belegen demnach ein hohes Suizidrisiko insbesondere für Patienten mit einer Bipolar-II-Störung.

Genetisch-epidemiologische Untersuchungen konnten zeigen, dass genetische Faktoren eine große Bedeutung haben bei der Entstehung einer BE. Die Grundlage für diese Erkenntnisse stellen Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien dar. Das Geschlecht scheint im Gegensatz zur unipolaren Depression, bei der Frauen bis zu 3-fach häufiger betroffen sind, kein Risikofaktor für eine BE zu sein.
Häufiger von der BE betroffen sind insbesondere junge Patienten mit einem mittleren

Erkrankungsalter von 25 Jahren. Neben dem jungen Alter und der genetischen Prädisposition spielen Umweltfaktoren eine große Rolle bei der Krankheitsentstehung, wobei biologische und psychosoziale Faktoren unterschieden werden.
Besonders Letztere spielen eine große Rolle bei der Phasenauslösung. So konnten mehrere Studien den hohen Einfluss wichtiger Lebensereignisse und anderer Stressoren auf die Auslösung bipolarer Episoden deutlich nachweisen (Ellicot et al. 1990, Mcpherson et al. 1993, Hammen und Gitlin 1997). Neuere Untersuchungen kommen zum Schluss, dass weder die Anzahl noch die Art der Lebensereignisse, als vielmehr die subjektiv empfundene Belastung einen wichtigen Risikofaktor bei der Auslösung der affektiven Episode spielt. Dass Stress einen sehr großen Einfluss auf die Erkrankung und ihren Verlauf hat, konnte zweifelsohne durch Kim et al. (2007) belegt werden.

2.1.4 Medikamentöse Behandlung

Die medikamentöse Behandlung ist neben der Psychotherapie das elementare Element in der Behandlung der BS. Sie hat eine entscheidende Bedeutung für den Krankheitsverlauf und galt lange Zeit als alleiniger Standard in der Therapie bipolar erkrankter Patienten. Mittlerweile existieren zahlreiche nationale Leitlinien mit entsprechenden Vorgaben bezüglich ihres Einsatzes. Hervorzuheben sind dabei die amerikanischen (APA, American Psychiatric Association), kanadischen (CANMAT, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment, Yatham et al. 2006) und englischen Leitlinien (National Institute for Health and Clinical Excellence , NICE 2006). In Deutschland werden die Leitlinien zur medikamentösen Behandlung der bipolaren Störung von einer Arbeitsgruppe die im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen (DGBS) und der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) nach der jeweiligen Evidenz erstellt.

In der medikamentösen Therapie bipolarer Störungen wird zwischen Akutbehandlung, Erhaltungstherapie und Phasen- bzw. Rezidivprophylaxe unterschieden. Die Akutbehandlung dauert idealerweise bis zum vollständigen Abklingen der Beschwerden, also bis zur “Vollremission”, oder wenn diese nicht erreichbar ist, bis zur Rückbildung der akuten Symptomatik.
Die Erhaltungstherapie zieht sich über einen deutlich längeren Zeitraum (regelhaft zwischen sechs und zwölf Monate), um auch nach der Besserung der Beschwerden ein Wiederauftreten der Symptomatik zu verhindern. Dies hat damit zu tun, dass Krankheitszustände unter medikamentöser Therapie schneller abklingen, als beim unbehandelten Verlauf. Dieser gewünschte Effekt täuscht jedoch darüber weg, dass das Krankheitsgeschehen eben noch nicht vollständig überwunden ist. Wird deshalb die Erhaltungstherapie in angepasster (oft reduzierter)

Dosierung nicht über den Zeitpunkt subjektiven Wohlbefindens hinaus fortgesetzt, ist das Therapieergebnis gefährdet.

Während sich die Erhaltungstherapie auf Rückfälle (“relapses”) in der aktuellen Krankheitsphase bezieht, schützt die Phasenprophylaxe nach Abschluss der Erhaltungstherapie vor erneuten Krankheitsschüben bzw. Rezidiven (Goodwin 1989). Die Erhaltungstherapie ist praktisch immer notwendig, wohingegen sich die Rezidivprophylaxe an den bisherigen Verlauf und der zu erwartenden individuellen Stabilität orientiert.

In den folgenden Abschnitten werden die am häufigsten eingesetzten Medikamente zur Behandlung bipolarer Störungen und deren Wirkspektrum vorgestellt.

2.1.4.1 Stimmungsstabilisierung

Stimmungsstabilisierer („mood stabilizers“) sollen die Stimmung sowohl akut als auch langfristig ausgleichen und stabilisieren, ohne dabei mit einem erhöhten Switchrisiko einherzugehen.
Es werden dabei antimanisch und antidepressiv wirkende Substanzen unterschieden (Ketter und Calabrese 2002)
Antimanisch wirken Aripiprazol (Keck et al. 2006, Keck et al. 2007), Olanzapin (Krüger 2006) und Lithium (Geddes et al. 2004), wobei Olanzapin und Lithium gleichzeitig eine antidepressive Wirkung haben.
Lamotrigin (Goodwin et al. 2004) ist seit 2003 zur Behandlung depressiver Episoden im Rahmen der BS zugelassen. Post et al. (2003) konnten seine antidepressive Wirkung mit einem Switchrisiko von 8% belegen.
Valproat wirkt primär antimanisch und findet diesbezüglich in der Akutbehandlung großen Einsatz. Es scheint jedoch darüber hinaus auch eine antidepressive Wirkung zu haben (Ghaemi et al. 2007) insbesondere in der Langzeitbehandlung (Bowden et al. 2000, Gyulai et al. 2003).
Der phasenprophylaktische Effekt ist jedoch nur wenig belegt. Gute Therapieerfolge konnten Calabrese et al. (1993) bei Patienten mit Rapid Cycling nachweisen.
Quetiapin wirkt sowohl in der Akutbehandlung manischer als auch depressiver Episoden (Dando und Keating 2005). Hinsichtlich der Langzeitbehandlung stehen belegende Daten jedoch noch aus.

Die Erforderlichkeit einer Phasenprophylaxe besteht gemäß den Leitlinien,
wenn ein Patient eine schwere manische Episode erlebt hat, wenn er mit einer Bipolar-I-Störung

mindestens zwei Episoden hatte oder wenn ein Patient mit einer Bipolar-II-Störung erhebliche psychosoziale Beeinträchtigungen erfährt, wiederholt Suizidalität besteht oder viele Episoden aufgetreten sind (NICE 2006).

Carbamazepin, das initial als Antikonvulsivum auf den Markt kam, gilt im Rahmen der Phasenprophylaxe in Deutschland als Mittel der zweiten Wahl, da es zwar Studien gibt, die seine Wirksamkeit belegen, es jedoch ein nicht unerhebliches Neben- und Wechselwirkungspotenzial hat. Aufgrund dessen erfolgte eine Weiterentwicklung zum Oxcarbazepin, dass deutlich weniger Nebenwirkungen hat. Nichtsdestotrotz sind die Studien bzgl. der Wirksamkeit in der Prophylaxe nicht ausreichend und inkonsistent, sodass es weiterhin zweitrangig verordnet wird. Es findet aber Einsatz in der Langzeitbehandlung schizoaffektiver Erkrankungen vom bipolaren Typus (Greil et al. 1997).

Während Lithium, Valproat und Olanzapin gemäß der NICE Leitlinie zur Langzeitbehandlung empfohlen werden, sehen die kanadischen Leitlinien auch den Einsatz von Carbamazepin bzw. Oxcarabazepin und Lamotrigin (eher bei depressiven Episoden) vor.
In den Leitlinien übereinstimmend ist Lithium das Mittel der ersten Wahl, auch wenn seine antimanische Wirkung gegenüber der depressiven deutlich besser belegt ist (Geddes et al. 2004).

Bei der Auswahl des passenden Medikamentes ist auf unterschiedliche Faktoren zu achten. Neben dem Krankheitsverlauf spielt das frühe Ansprechen auf die Substanz eine große Rolle. Es ist wichtig auf die individuellen Rückmeldungen des Patienten hinsichtlich Wirkungen und Nebenwirkungen einzugehen, damit ggf. eine bedarfsgerechte Anpassung erfolgen kann. Nur wenn sich der Patient gut behandelt fühlt und zufrieden ist, wird man eine ausreichende Compliance erreichen. Nicht zu vernachlässigen bei der Auswahl der Medikation sind ebenso Alter, Geschlecht und somatische Störungen des Patienten (z. B. Gewicht, Nieren- und Schilddrüsenfunktion). Auch das vorliegende Suizidrisiko spielt eine erheblich Rolle bei der Entscheidung.

Nachfolgend sollen die wichtigsten Stimmungsstabilisatoren mit ihrer Wirkung und den Nebenwirkungen vorgestellt werden.

2.1.4.1.1 Lithium

Lithium wird seit 1949 zur Stimmungsstabilisierung eingesetzt und ist in der Phasenprophylaxe der „Goldstandard“, da seine Wirkung diesbezüglich sowohl in älteren (Baastrup und Schou 1967) als auch neueren Studien (Tondo et al. 1998, Geddes et al. 2004) eindeutig belegt ist. Der Serumspiegel sollte der in der akuten Phase zwischen 0.8 bis 1.2 mmol/L liegen (Dosis ca. 400 – 800 mg Lithiumkarbonat pro Tag). Bei akuter Manie kann es bis zu zwei 3 Wochen dauern, bis eine deutliche Reduktion der manischen Symptome erreicht wird. In dieser Zeit sind meist adjuvant Benzodiazepine oder niederpotente Neuroleptika erforderlich. Aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite sind regelmäßige Spiegelkontrollen notwendig. Lithium steht nur in Tablettenform zur Verfügung, was bei Non-Compliance problematisch ist.

Hohe Ansprechraten von bis zu 70% werden insbesondere erreicht bei typischen Krankheitsverläufen ohne zusätzlich bestehende psychotische Merkmale oder signifikante Komorbiditäten (Greil et al. 1997). Neuere Studien belegen mittlerweile auch eine gute Wirksamkeit bei der Bipolar-II-Störung (Tondo et al. 1998, Severus et al. 2005, Hadjipavlou et al. 2004). Eine therapeutisch besonders wichtige Eigenschaft des Lithiums ist seine suizidpräventive Wirkung. Neuere Studien zeigen keinen Vorteil eines erhöhten Lithiumspiegels (über 0,6 mmol/L) bezüglich seiner phasenprophylaktischen Wirkung auf depressive Episoden (Severus et al. 2008). In Hinsicht des verstärkten Auftretens von Nebenwirkungen bei entsprechend hoher Dosis ist dies von hoher klinischer Relevanz, da durch die teilweise sehr belastenden Nebenwirkungen auch die Compliance beeinträchtigt werden kann. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen zählen Tremor, Polyurie, Polydipsie, Gewichtszunahme, Störung der Libido und kognitive Einschränkungen. Zusätzlich kann Lithium aufgrund seiner thyreostatischen Wirkung in bis zu 18 % zur Manifestation einer Hypothyreose führen (Johnston und Eagles 1999). Frauen sind diesbezüglich deutlich häufiger betroffen.

2.1.4.1.2 Valproat

Valproat gehört wie Lithium zu den ältesten pharmakologischen Substanzen und ist seit 1973 als Antikonvulsivum zugelassen. In Deutschland wurde es jedoch erst im Jahr 2005 für die Therapie der akuten Manie und Rezidivprophylaxe bipolarer Störungen zugelassen. Seine antimanische und phasenprophylaktische Wirkung ist klar belegt. Insbesondere in den USA hat es daher weite Verbreitung gefunden und löst bereits teilweise bereits das Lithium ab. In offenen Studien konnte

sowohl pro- als auch retrospektiv eine durchschnittliche Therapiereponse von 87% in der Behandlung der BS nachgewiesen werden (Dose und Emrich 2000).
Bei der Therapie von Patienten mit Rapid Cycling zeigte sich mehrfach eine deutliche Überlegenheit gegenüber anderen Stimmungsstabilisatoren (Calabrese et al. 1993, Calabrese et al. 2005b). Die Zieldosis liegt je nach klinischer Symptomatik zwischen 600 und 2000 mg pro Tag. Valproat zeigt insgesamt eine gute Verträglichkeit und große therapeutische Breite. Zu beachten sind Interaktionen mit Carbamazepin und Lamotrigin. Nebenwirkungen sind neben Tremor und Gewichtszunahme sowie Haarausfall, Müdigkeit und Störungen des Blutbildes. Insbesondere bei jungen Frauen besteht das erhöhte Risiko zur Ausbildung polyzystischer Ovarien.

2.1.4.1.3 Carbamazepin und Oxcarbazepin

Carbamazepin ist seit 1964 für die Epilepsietherapie zugelassen und wird als Phasenprophylaxe bei der bipolaren Störung eingesetzt. Für Carbamazepin konnte eine akut-antimanische und rezidivprophylaktische Wirkung nachgewiesen werden.
Die Zieldosis kann individuell stark variieren und liegt üblicherweise zwischen 400 bis 1200 mg. Regelmäßige Spiegelkontrollen sind erforderlich (Referenzwert: 4-12µg/ml). Demisch et al. konnten (1989) in einer Studie mit 131 Patienten eine durchschnittliche Reponsrate von 71 % nachweisen. Zwei weitere Metaanalyse stellten die Überlegenheit gegenüber Placebo und Gleichwertigkeit mit Lithium fest (Dardennes et al. 1995, Dang und Engel 1995). Im Rahmen der großen Multicenter-Studie M.A.P. konnte für das Carbamazepin bei atypischer Verlaufsform der bipolaren Erkrankung eine Überlegenheit gegenüber Lithium verifiziert werden, wohingegen jedoch Lithium in der Rezidiv- und Rehospitalisierungsrate deutlich wirksamer war (Greil und Kleindienst 1999). Weitere Arbeitsgruppen konnten dieses Ergebnis ebenfalls bestätigen (Berky et al. 1998, Hartong et al. 2003). Carbamazepin gehört aufgrund seines umfangreichen Nebenwirkung- und Interaktionspotenzial mit anderen Medikamenten zu den Mitteln der zweiten Wahl. Durch entsprechende Weiterentwicklung entstand im weiteren Verlauf das Oxcarbazepin, welches zu einem aktiven Metaboliten im Körper abgebaut wird, der wiederum im Vergleich zum Hauptmetaboliten des Carbamazepins nicht toxisch ist und nicht zu der Enzyminduktion im CYP-450 Isoenzym-System führt. Insgesamt ist jedoch Oxcarbazepin in der Psychiatrie vergleichsweise wenig wissenschaftlich untersucht. Die Befunde einer ausreichenden prophylaktischen Wirksamkeit sind nicht sehr aussagekräftig und nicht klar belegt (Cabrera et al. 1987, Ghaemi et al. 2002). Es ist zwar mittlerweile in vielen Ländern zugelassen, wird jedoch gegenüber den zahlreichen weiteren zur Verfügung stehenden Substanzen eher selten eingesetzt.

2.1.4.1.4 Lamotrigin

Lamotrigin ist seit 1993 als Antikonvulsivum und seit 2004 zur Prävention depressiver Episoden bei bipolaren Störungen in Deutschland zugelassen. Seine Wirksamkeit besteht ist in erster Linie in der Phasenprophylaxe depressiver Episoden (Bowden et al. 2003, Calabrese et al. 2003). Wirkungsanalysen bei den Subgruppen der BE zeigen insbesondere eine gute Wirksamkeit bei Patienten mit Bipolar-II-Störung und Rapid Cycling (Calabrese et al. 2000, Hadjipavlouv et al. 2004). Die Dosierung liegt zwischen 50 und 600 mg pro Tag. Hinweise auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung gibt es noch nicht. Nebenwirkungen treten relativ selten auf, weshalb das Präparat von vielen Patienten als gut verträglich bezeichnet wird. Typisch sind Kopfschmerzen, Sedierung und Schlaflosigkeit. Besonders bedeutsam ist jedoch eine mögliche allergische Reaktion, die von einem generalisierten Exanthem bis zum Quincke-Ödem oder Lyell-Syndrom reichen kann. Empfohlen wird daher eine langsame Aufdosierung. Entgegen den meisten anderen Substanzen kommt es unter Lamotrigin deutlich seltener zur Gewichtszunahme. Lamotrigin wird von den Leitlinien insbesondere für Patienten empfohlen mit im Vordergrund stehendem erhöhten Risiko eines depressiven Rückfalls. Eine gute Alternative stellt es auch bei einem Rapid Cycling Verlauf oder gleichzeitig vorliegender Sucht- bzw. Angsterkrankung dar.

2.1.4.1.5 Olanzapin

Olanzapin ist seit den 90er Jahren zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen. Seit 2002 ist Olanzapin in Deutschland zur Akutbehandlung der Manie und seit 2005 zur Phasenprophylaxe, wenn die Behandlung der akuten Manie erfolgreich war, zugelassen. Die bisherigen Studienergebnisse zeigen eine akut antimanische, antidepressive und rezidivprophylaktische Wirkung. Bezüglich der antimanischen Wirkung ist es genauso effektiv wie Lithium oder Valproat (Tohen et al. 2003, 2004 und 2005). Aus der Gruppe der atypischen Neuroleptika ist es das am besten untersuchte Medikament. Die anticholinergen Nebenwirkungen sind verglichen zum Clozapin deutlich geringer ausgeprägt (Chengappa et al. 2000). Häufiger hingegen sind Sedierung, Schwäche und Appetitsteigerung. Im Rahmen der Behandlung kommt es häufig zu einer teilweise erheblichen Gewichtszunahme (Sussman 2001) mit möglicher Manifestation eines Typ II Diabetes mellitus bei entsprechender Prädisposition (Newcomer 2005).
Diesbezüglich werden insbesondere in den ersten sechs Monaten engmaschige Blutzucker- und Gewichtskontrollen empfohlen, da in diesem Zeitraum das Risiko am höchsten ist (Cohen 2004).

2.1.4.1.6 Aripiprazol

Keck et al. (2007) konnten für das atypische Antipsychotikum Aripiprazol einen rückfallverhütenden Effekt im Rahmen einer Doppelblind-Placebo Studie mit 161 Patienten, die eine Bipolar-I-Störung aufwiesen, nachweisen. Die tägliche Dosis beträgt 10 bis 15 mg.
Eine klare Überlegenheit gegenüber den anderen zuvor genannten Medikamenten ist bisher nicht belegt, weshalb es auch nicht standardmäßig eingesetzt wird.
Typische Nebenwirkungen sind Tremor, Akathisie, Mundtrockenheit und arterielle Hypertonie.

2.1.4.1.7 Quetiapin

Mittlerweile existieren mehrere Studien, die die Wirksamkeit von Quetiapin sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie belegen (Tohen et al. 2004, Vieta et. al. 2005). In Deutschland ist Quetiapin zur Behandlung der akuten Manie zugelassen und zeigt eine insgesamt sehr gute Verträglichkeit. Motorische Nebenwirkungen und Prolaktin-Erhöhungen treten im Vergleich zu anderen Präparaten nahezu überhaupt nicht auf. Der Wirkungseintritt ist durchschnittlich nach 4 Tagen zu beobachten. Die Gewichtszunahme scheint in einem erträglichen Maß zu sein.

2.1.5 Akutbehandlung depressiver Episoden

Die bipolare Depression ist eine potenziell letal verlaufende Erkrankung. Goodwin und Jamison (1990) zufolge versterben rund 15-20% der bipolaren Patienten an einem Suizid, weshalb eine sehr zügige und adäquate Therapie erforderlich ist. Trotz einer weltweit hohen Lebenszeitprävalenz von 1,5% existieren international keine einheitlichen Vorgaben zur medikamentösen Behandlung der bipolaren Depression. Gemessen an der entsprechenden Evidenz ist die Wirksamkeit einer akuten Behandlung einer bipolaren Depression derzeitig für Quetiapin (Calabrese et al. 2005a) und Olanzapin in Kombination mit einem Selektiven-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) (Tohen et al. 2003) eindeutig belegt. Die Cochrane-Metaanalye (Gijsman et al. 2004) bestätigte eine gute Wirksamkeit von Selektiven-Serotonin Wiederaufnahmehemmern und MAO-Inhibitoren, während die Ergebnisse des Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) keine Überlegenheit der Therapie mit einem SSRI gegenüber einem Placebo jeweils in Kombination mit einem Stimmungsstabilisator zeigten (Sachs et al. 2007b). Trizyklische Antidepressiva (TZA) sind in Hinsicht ihrer Wirksamkeit vergleichbar mit den SSRI (Möller et al. 2001), werden jedoch von

den Patienten weniger gut vertragen (Barbey und Roose 1998) und führen nachweislich zu einem erhöhten Switchrisiko (Gijsmann et al. 2004). Ebenfalls antidepressiv wirksam sind Monotherapien mit Lamotrigin (Calabrese et al. 1999) und Olanzapin (Tohen et al. 2003), wobei jedoch die Monotherapie mit Lamotrigin in der akuten Behandlung einer bipolaren Depression nicht empfohlen wird aufgrund seiner nahezu ausschließlich antidepressiven Wirksamkeit und da seine Aufdosierung zu viel Zeit in Anspruch nimmt.
Nach den NICE Leitlinien (NICE 2006) wird insbesondere die Kombination eines antimanisch wirksamen Präparates mit einem SSRI oder alternativ die Kombination aus Quetiapin und einem nicht neuroleptisch wirksamen Stimmungsstabilisator empfohlen. Eine Monotherapie mit einem Antidepressivum geht mit einem erhöhten Switchrisikos einher und sollte daher stets durch eine antimanisch wirkende Substanz ergänzt werden (Grunze et al. 2002).

Insgesamt geht in der medikamentösen Behandlung der bipolaren Depression die Tendenz ganz klar zur Kombinationstherapie, da nur auf diese Weise das erhöhte Suizid- und Switchrisiko minimiert werden kann.
Eine klare Überlegenheit in der Behandlung der bipolaren Depression konnte auch mit einer Kombinationstherapie aus Olanzapin und Fluoxetin gegenüber einer Monotherapie mit Olanzapin (Tohen et al. 2003) oder Lamotrigin (Brown et al. 2006) nachgewiesen werden.
Quetiapin und die Kombination aus Olanzapin und Fluoxetin wirken insbesondere gut bei depressiven Patienten mit Rapid Cyling Verlauf (Vieta et al. 2008). Quetiapin hat darüber hinaus eine nachgewiesene Wirksamkeit bei depressiven Patienten mit einer Bipolar-II-Störung (Calabrese et al. 2005a).
Mit Ausnahme der eben genannten Studien schließen alle anderen Studien ausschließlich Patienten mit einer Bipolar-I-Störung ein und sind daher nicht problemlos übertragbar auf die darüber hinaus vorkommenden weiteren Subtypen.
Zusammenfassend lässt sich also schlussfolgern, dass unter Beachtung des Suizid- und Switchrisikos derzeitig die Therapie mit einem Stimmungsstabilisator und einem nicht trizyklischen Antidepressivum die erste Wahl bei der Behandlung der depressiven Episode einer BS darstellt. Aufgrund der Latenz des Wirkungseintrittes dieser Substanzen ist unter Umständen zu Beginn der Therapie die zusätzliche Gabe eines Tranquilizers wie beispielsweise Lorazepam notwendig, um die ersten Wochen zu überbrücken. Furukawa et al. (2002) konnten sogar nachweisen, dass Benzodiazepine zu einem schnelleren antidepressiven Wirkungseintritt führen können.
Interessant sind auch Ergebnisse neuerer Studien, die positive Effekte von nicht psychopharmakologisch wirksamen Substanzen wie Pramipexol (Zarate, Jr. et al. 2004),

Modafinil (Frye et. al 2007) und Omega-3-Fettsäuren (Frangou et al. 2006) auf die depressive Symptomatik nachweisen konnten.
Dabei wurden die Substanzen als Zusatzmedikation zu den Stimmungsstabilisatoren verabreicht. Die Befunde sind jedoch vorläufig und noch nicht endgültig validiert.

2.1.6 Akutbehandlung manischer Episoden

Für die Akutbehandlung manischer Episoden stehen zahlreiche Substanzen zur Verfügung, die in Deutschland diesbezüglich zugelassen sind.
Die Wirksamkeit im Rahmen einer Mono- als auch Kombinationstherapie sind für Lithium, Aripiprazol, Olanzapin, Quetiapin, Valproat, Risperidon und Ziprasidon eindeutig belegt (Gajwani et al. 2006). Dabei findet Lithium insbesondere Einsatz bei euphorischen Manien, wohingegen Quetiapin, Valproat und Olanzapin bei gemischten Episoden eine gute Effektivität zeigen und darüber hinaus deutlich schneller wirken als Lithium.
Wichtiges Kriterium für die optimale Medikamentenauswahl ist die korrekte diagnostische Einordnung des Subtyps der Manie.

Die „atypischen“ Neuroleptika haben gegenüber den klassischen Neuroleptika wie Haldol erwiesenermaßen keine bessere Wirksamkeit, werden jedoch deutlich besser vertragen. Für die medikamentöse Behandlung der manischen Episoden besteht daher die Empfehlung einer Kombinationstherapie aus Stimmungsstabilisator und atypischem Neuroleptikum.

2.1.7 Vorgehen beim Übergang von der Akut- zur Langzeitbehandlung

Da die BS phasisch und über einen langen Zeitraum verläuft, ist in nahezu allen Fällen nach der Akutbehandlung eine Erhaltungstherapie und im weiteren Verlauf ggf. eine Phasenprophylaxe erforderlich. Empfohlen werden dabei Präparate oder Präparatkombinationen, die sowohl in der Akutphase als auch Langzeittherapie eine gute Wirksamkeit zeigen.
Bezug nehmend darauf konnte nachgewiesen werden, dass eine Langzeittherapie, mit Ausnahme von Lithium, nur dann effektiv ist, wenn auch eine gute Wirksamkeit in der Akutphase bestanden hat (American Psychiatric Association 2002). Nicht zuletzt wird auch durch eine gute Wirksamkeit der Medikation, insbesondere in der Akutphase, die Compliance des Patienten erheblich positiv beeinflusst, sodass die besten Vorraussetzungen für eine langfristige Medikamenteneinnahme gegeben sind.

2.1.8 Limitierungen

Insgesamt besteht noch ein erheblicher Forschungsbedarf für die medikamentöse Behandlung der akuten Manie und noch viel mehr der bipolaren Depression. Erst in den letzten Jahren konnte eine Überlegenheit der medikamentösen Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie in der Behandlung der BS nachgewiesen werden. Leider sind in vielen Studien die Stichproben nicht repräsentativ verglichen zu den alltäglich anzutreffenden Patienten mit einer BS. Viele erfüllen nicht die Einschlusskriterien, da entweder die Krankheitssymptomatik zu stark ausgeprägt ist, was die Einwilligungsfähigkeit einschränkt oder Komborbiditäten vorliegen, die die Ergebnisse negativ beeinflussen könnten und daher ausgeschlossen werden. Die ebenfalls häufig vorkommende Suizidalität ist ebenfalls ein Ausschlußkriterium. Darüber hinaus wurden in vielen ehemaligen Studien oft nur Patienten mit einer Bipolar-I-Störung erfasst. Erst neuere Studien beziehen auch die Subtypen mit ein. Ebenfalls limitierend für die Aussagekraft der medikamentösen Wirksamkeit sind die bisherigen Studiendauern, die sich maximal über 18 bis 20 Monate erstrecken und damit verglichen zu den jahrelangen Krankheitsverläufen deutlich kürzer sind und somit eine valide Prognose zur Wirksamkeit in der Langzeitbehandlung nur sehr schwer möglich ist. Der Einsatz der Medikamente erfolgt daher oft nach der persönlichen Erfahrung der Therapeuten, jedoch ohne wissenschaftliche Evidenz.

2.1.9 Prognose

Die „ The Global Burden of Disease“ Daten konnten zeigen, dass bipolare Erkrankungen weltweit auf Platz 6 in der Rangfolge der Ursachen für Behinderungen vor nahezu allen anderen somatischen Erkrankungen und sogar vor der Schizophrenie sind. Hinsichtlich dessen wird auch zunehmend klar welche enorme Rolle die bipolaren Störungen sowohl sozialpolitisch als auch gesundheitsökonomisch spielen.

Bipolare Störungen sind durch ihren Verlauf charakterisiert. Die Diagnose einer bipolar en Störung kann daher oft nur im Längsschnitt gestellt werden. Dass dem Langzeitverlauf der BS eine entscheidende Bedeutung bei der Diagnosestellung zukommt ist bereits im 19. Jahrhundert durch Falret (1851 und 1854), Kahlbaum (1863) und Kreaepelin (1899) postuliert worden. Nur bezüglich der Prognose (heilbar vs. nicht heilbar) bestand nach der Auffassung der Autoren keine Einigkeit. Erst Mitte des 20. Jahrhundertes konnte durch Jules Angst (1966) und Carlo Perris (1966) gezeigt werden, dass die BS weder „gutartig“ noch „bösartig“ ist.

Die Begriffe Outcome, Prognose, Verlauf und Ausgang werden teilweise uneinheitlich verwendet. In der aktuellen Literatur schließt oft der Begriff Prognose den Verlauf und Ausgang mit ein, obwohl der Ausgang lediglich einen Teilaspekt des Verlaufes darstellt, nämlich den Endpunkt. Ebenso widersprüchlich ist die Frage nach einer „guten“ oder „schlechten“ Prognose.Während einige Autoren darin das Auftreten einer verminderten Anzahl von Episoden sehen, verstehen andere hierunter eine vollständige Remission bzw. Genesung (Godwin und Jamison 1990, Zarate und Tohen 1996). Es wurden daher Kriterien entwickelt (Tohen et al. 2003), mit denen zwischen einem symptomatischen, syndromalen und funktionalen Outcome unterschieden werden soll. Ergänzend erfolgte im weiteren Verlauf der Einschluss der Mortalität und des subjektiven Empfindens als weitere zwei Kriterien.

Outcome-Kriterien A-E:

A. Mortalität: Erhöhte Sterberaten aufgrund der erhöhten Suizidalität (Osby et al. 2001) und Exzessmortalität (Harris und Barraclough 1998) bei Patienten mit einer BS.

B. Syndromal: Besteht das Syndrom (z. B. Depression oder Manie) fort?

C. Symptome: Bestehen weiterhin Symptome fort (z. B. Antriebs- oder Schlafstörung)?

D. Funktionalität: Kann die zuvor bestehende Rolle (z. B. Vater oder Beruf) wieder eingenommen werden?

E. Subjektives Empfinden des Patienten: Wie fühlt und sieht sich der Patient? Wie sind seine Bedürfnisse und seine Lebensqualität (Brieger et al. 2004b)?

Subjektive Konzepte, Psychopathologie und Behinderungen sind Bereiche, die von Brieger et al. (2007) differenziert werden. Zur Erfassung der Outcome-Kriterien eignen sich, aufgrund der höheren Validität, prospektiv angelegte Untersuchungen mehr als retrospektive. Die Durchführung prospektiver Studien ist jedoch oft mit einem erheblichen Aufwand verbunden und daher schwer zu realisieren. Ein Kompromiss diesbezüglich ist die Durchführung sogenannter „catch-up Studien“. Hier werden die Informationen, wie Diagnose oder Psychopathologie retrospektiv aus Patientenunterlagen aufgearbeitet und die aktuellen Daten durch eine entsprechend aktive Nachuntersuchung der früheren Patienten erfasst (Weiss et al. 1996).
Ein nicht unerhebliches Problem der langfristigen Studien ist insbesondere der Ausfall der

Patienten mit einem sehr ausgeprägten Krankheitsverlauf. Oft sind diese Patienten einer Nachuntersuchung nicht zugänglich, wodurch die Drop-out Raten erheblich steigen und dadurch die Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.
Dennoch haben Studien mit langen Beobachtungszeiträumen und hoher Anzahl eingeschlossener Patienten die höchste Validität hinsichtlich der Prognose.
Diesbezüglich wichtig zu erwähnen sind ältere Studien von Wertham (1929; 2000 Patienten, 12 Jahre Follow up), Lundquist (1945; 103 Patienten, 30 Jahre Follow-up) und Rennie (1942; 66 Patienten, 26 Jahre Follow-up), welche noch persistierende Alterationen bei 25% der bipolar erkrankten Patienten nach langem Krankheitsverlauf nachweisen konnten (Brieger und Maneros 2006).

Die NIMH Collaborative Depression Study beobachtete unter anderem bipolare Patienten über einen Zeitraum von über 15 Jahren. Ein Teil dieser Studie fokussierte insbesondere auf den Vergleich zwischen Patienten mit einer „schlechten“ und einer „guten“ Prognose. Als schlechte Prognose wurde dabei das Bestehen der höchsten Quartile eines Morbiditätsindex über 3 Jahre definiert, während die Kontrollgruppe aus bipolar erkrankten Patienten bestand ohne „schlechte“ Prognose (Turvey et al. 1999). Insgesamt erfüllten 16% das Kriterium für eine schlechte Prognose. Die Ergebnisse zeigten nach 10 Jahren ein deutlich geringeres Funktionsniveau und eine verminderte Lebensqualität bei den Patienten mit schlechter Prognose gegenüber der Kontrollgruppe. Darüber hinaus hatten die Patienten mit einer schlechten Prognose zwar weniger, aber dafür längere und mehr polyphasische Episoden. Ebenso fahnden sich weitaus häufiger Wahnsymptome verglichen zur Kontrollgruppe.
Große Beachtung fanden auch die Ergebnisse der Mood-Chart-Auswetung, die im Rahmen dieser Studie von Judd et al. vorgelegt wurden.
Im Verlauf von 12,5 Jahren zeigte sich bei Patienten mit Bipolar-I-Störung, dass diese zumindest in 32% der Zeit subsyndromal depressiv waren. In 15% der Zeit bestanden darüber hinaus gemischte oder hypo(mane) Syndrome und in 53% der Zeit konnte eine Beschwerdefreiheit beobachtet werden (Judd et al. 2002; Judd et al. 2003a; Judd et al. 2003b). Die Patienten mit einer Bipolar-II-Störung befanden sich sogar in 50 % der Zeit in einer subsyndromalen depressiven Symptomatik und waren nur in 45% der Zeit beschwerdefrei.

In der Zürich Studie untersuchten Angst und Mitarbeiter ca. 220 bipolare Patienten über einen Zeitraum von 30 Jahre. Die Ergebnisse zeigten bei 24% der Patienten das Vorliegen einer BS bei ursprünglich diagnostizierter unipolaren Depression (Angst 1978, Angst et al. 1980, Angst et al. 2003). Die Prädisposition für diesen Wechsel schein das frühe Erkrankungsalter zu sein.

Weiterhin zeigte sich in dieser Studie, dass es bei bipolaren Patienten im Vergleich zu unipolaren Patienten zu einem häufigeren Auftreten von Episoden kürzerer Dauer kommt, die mit einer erhöhten Hospitalisierung einhergingen. Die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer betrug für „rein“ bipolare Patienten 32 Monate, für bipolar schizoaffektive Patienten 35 Monate, 54 Monate für „rein“ unipolare und 64 Monate für unipolar schizoaffektive Patienten. Interessant ist dabei, dass die ermittelten Daten sich kaum von denen der „präpsychopharmakologischen Ära“ unterscheiden, weshalb die Vermutung geäußert wurde, dass die psychopharmakologische Medikation lediglich die Krankheitssymptome unterdrückt, nicht jedoch die Episoden bzw. Verlauf verkürzt.

Im Rahmen der Auswertung der Suizidalität und Mortalität über 34 Jahre (Angst et al. 2002) und 40 Jahre (Angst et al. 2005) konnte eine signifikant höhere Mortalität bei Patienten mit einer BS insbesondere für Suizid und Herz-Kreislauf Erkrankungen nachgewiesen werden. Zwar sind die Suizidraten geringer als bei der unipolaren Depression, dennoch besteht gegenüber der Normalbevölkerung ein bis zu 10-fach erhöhtes Risiko. Psychopharmaka wie Lithium, Antidepressiva und Neuroleptika können das Suizidrisiko erwiesenermaßen deutlich senken (Angst et al. 2005b).

Coryell und Mitarbeiter (2003) konnten bei 345 Patienten mit einer Bipolar-I- oder Bipolar-II-Störung in einem Zeitraum von knapp 14 Jahren in 25 % die Entwicklung eines Rapid Cycling Verlaufes nachweisen, welches jedoch zeitlich nicht stabil war. Bei 4 von 5 Patienten endete das Rapid Cycling innerhalb von 2 Jahren. Auffällige Kennzeichen dieser Patienten waren ein frühzeitiger Krankheitsbeginn, anamnestisch häufigere Suizidversuche und vermehrte depressive Symptome.

In der Iowa-500 Studie konnten Tsuang und Dempsey (1979) für die 100 initial aufgenommenen Patienten mit einer Manie in einem Beobachtungszeitraum von 35 Jahren einen deutlich besseren Verlauf im Vergleich zur schizophrenen Vergleichsgruppe nachweisen. Demgegenüber zeigte sich jedoch ein schlechterer Verlauf gegenüber den chirurgischen Kontrollen. Mithilfe unterschiedlicher Messinstrumente konnte für insgesamt 64% der bipolaren Patienten ein guter und in 22% ein schlechter Ausgang verifiziert werden. Weitere 14% nahmen eine Mittelstellung ein.

Im Rahmen des Stanley Foundation Bipolar Network, erfolgte die Auswertung von 539 Patienten mit einer BS. Der prospektive Krankheitsverlauf wurde dabei mit Hilfe der NIMH Life-Chart Methode erfasst (Leverich et al. 2001). Verglichen wurden die Patienten mit oder ohne Rapid

Cycling. So zeigte sich bei Patienten mit Rapid Cycling deutlich häufiger ein Drogenabusus und sexueller Missbrauch in der Kindheit. Viele dieser Patienten wiesen darüber hinaus eine Bipolar-I-Störung auf (Kupka et al. 2005).

Im Rahmen des „Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder“ (STEP-BD) von Sachs und Mitarbeiter (2003) zeigten mehrere Auswertungen der ersten 1000 Patienten das ein früher Erkrankungsbeginn (vor dem 18 Lebensjahr) mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Die betroffenen Patienten zeigten neben einem erhöhten Suizidrisiko und mehr Gewaltbereitschaft kürzere euthyme Phasen und häufiger komorbide Angststörungen und Suchterkrankungen (Perlis et al. 2004). In bis zu 9,5 % der Fälle, hauptsächlich Männer, konnte darüber hinaus ein Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) nachgewiesen werden (Nierenberg et al. 2005).

Ähnlich der Iowa-500 Studie verglich auch die Köln Studie Patienten mit einer bipolar affektiven und schizoaffektiven Erkrankung. Retrospektiv wurden die Daten von 402 Patienten über einen Zeitraum von 25 Jahren ausgewertet.
Hierbei zeigten sich im Vergleich ein deutlich erhöhtes globales Funktionsniveau und eine niedrigere Suizidalität der Patienten mit einer BS gegenüber den schizoaffektiven Patienten. Ebenso war die soziale Anpassung und der Beschäftigungsstatus höher in der Gruppe der bipolar Erkrankten.

Nach Betrachtung der o.g. Aspekte lässt sich, in Bezug auf die Prognose, zusammenfassend feststellen, dass ein früher Erkrankungsbeginn mit einer erhöhten Suizidalität und vermehrtem Vorkommen von Komorbiditäten, Substanzmissbrauch und Rapid Cycling assoziiert ist und daher mit einem eher ungünstigen Verlauf einhergeht (Carter et al. 2003, Leboyer et al. 2005). Bei Beginn der Erkrankung vor dem 20. Lebensjahr zeigte sich ein deutlich schlechteres Funktionsniveau gegenüber dem späten Krankheitsausbruch (Carlson et al. 2002). Prädisponierend für einen frühzeitigen Erkrankungsbeginn scheint ein körperlicher und psychischer Missbrauch insbesondere in der Kindheit. Das Geschlecht ist entgegen der unipolaren Depression kein Risikofaktor für die BS (Kawa et al. 2005). Männer wie Frauen sind gleichermaßen betroffen.

In der Köln-Studie waren zu Erkrankungsbeginn 85% der Patienten in einer depressiven, 12% in einer manischen und 3% in einer gemischten Episode (Marneros et al. 1991).
Kawa und Mitarbeiter (2005) konnten das Überwiegen der depressiven Episoden als Erstmanifestation der BS bestätigen, fanden jedoch auch einen deutlichen Geschlechtsunterschied. So haben 73% der Frauen und nur 57% der Männer initial eine depressive Episode. So scheint also bei Männern die BS häufiger mit einer manischen Episode zu beginnen.

Zu unterscheiden ist auch noch der Symptombeginn. So ist eine akut oder perakut beginnende depressive Symptomatik insgesamt recht selten. Häufiger dagegen ist ein subakuter Beginn mit Prodromalsymptomen über Wochen oder Monate (Eeaton et al. 1997, Winokur 1976). Demgegenüber haben manische Symptome einen relativ akuten Beginn innerhalb weniger Tage.

Die durchschnittliche Dauer einer depressiven Episode liegt bei 2 bis 5 Monaten, wobei auch deutliche längere Zeiträume beobachtet werden konnten (Marneros et al. 1991).
Eine manische Episode dauert im Mittel etwa 2 Monate (Zarate, Jr und Tohen 1996). Im Vergleich zur unipolaren Depression sind die Episoden bei einer BS deutlich kürzer und hochfrequenter (Marneros et al. 1991).

Patienten mit einer BS haben gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein 2-3 fach höheres Risiko für das Auftreten eines zusätzlichen Substanzmissbrauches. Die Lebenszeitprävalenz ist mit 40-60% diesbezüglich sehr hoch (Kessler et al. 1997, Kessler 1999, Zarate, Jr. und Tohen 1999).
Die Ursache für den erhöhten Substanzmissbrauch konnte noch nicht verifiziert werden, hat aber wie bereits beschrieben einen belegten negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf.
So sind bei bipolaren Patienten ohne Substanzmissbrauch weniger Episoden, weniger Krankenhauseinweisungen und eine bessere Compliance zu beobachten (Baethge et al. 2005, Strakowski et al. 1998). Diskutiert wird auch der Zusammenhang zwischen dem Substanzmissbrauch und einer damit einhergehenden Verkürzung der Zyklen sowie dem Auftreten von Rapid Cycling Verläufen. Mittlerweile besteht jedoch die Hypothese, unterstützt von einigen multivarianten Analysen (Keck et al. 1998), dass es weniger der Substanzmissbrauch, als die Noncompliance dieser Patienten ist, die den Krankheitsverlauf negativ beeinflusst.

Bei der BS lassen sich erhöhte Raten von gleichzeitig bestehenden Angst-, Zwangs- und Persönlichkeitsstörungen nachweisen. Auch das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) kommt gehäuft vor (Brieger et al. 2000 und 2004a).

Dabei führt oft eine weitere Störung zur Verschlechterung der initialen Erkrankung. So gibt es Hinweise, dass bipolare Patienten mit einer weiteren Achse-I-Störung früher ersterkranken, schwerere Episoden erleiden und häufiger Zyklusverkürzungen erfahren (Mcelroy et al. 2001). Bei zusätzlich vorliegenden Persönlichkeitsstörungen konnte eine Verschlechterung des Verlaufes und Ausgangs beobachtet werden (Dunayevich et al. 2000). Ähnliche Befunde liegen auch für die Angststörungen und ADHS im Zusammenhang mit den bipolaren Störungen vor (Boylan et al. 2004, Nierenberg et al. 2005).

Die Häufigkeit des Auftretens gemischter Episoden wird entsprechend der Definition unterschiedlich angegeben. Wenn man sich nach der ICD-10 oder DSM-V richtet, so sind sie mit einer Häufigkeit von 5-10% aller manischen Episoden angegeben. Werden breitere Kriterien verwendet, so erhöht sich die Häufigkeit bis auf 50% aller manischen Episoden (Mcelroy et. al 1992).
Die gemischten Episoden sind deutlich länger (etwa doppel so lang) und wesentlich schwieriger zu behandeln als die rein manischen Episoden (Marneros et al. 1991). Lithium ist bei dieser Verlaufsform weniger wirksam als z. B. Carbamazepin oder Valproat. Bezüglich ihres Verlaufes und Ausgangs gibt es gegensätzliche Auffassungen. Cohen et al.(1998) sowie Keller et al. (1986) beobachteten in ihren Studien schlechtere Ausgänge als bei rein manischen Episoden, währenddessen andere Studien (Strakowski et al. 1998, Keck et al. 1998) dies nicht bestätigen konnten. Erschwerend scheint in diesem Fall noch die noch vorhandene Definitionsunschärfe dieser Erkrankungseinheit zu sein.

Psychotische Symptome kommen bei bis zu zwei Drittel der bipolaren Patienten vor (Marneros et al. 2004). Bei wiederum der Hälfte dieser Patienten zeigen sich stimmungsinkongruente psychotische Symptome, welche Indikatoren sind für einen ungünstigeren Verlauf (Marneros et al. 2004). In einer großen Datenanalyse von fast 1500 bipolaren Patienten, die über 15 Jahre beobachtet wurden, zeigte sich bei 30-60% der Patienten eine noch deutliche psychosoziale Beeinträchtigung (MacQueen et al. 2001). Eine weitere Studie, die unipolare mit bipolaren Patienten verglich, zeigte eine Frühberentung nahezu aller bipolaren Patienten, davon die Hälfte vor dem 46. Lebensjahr (Brieger et al. 2004a).

Bezug nehmend auf Suizid und Mortalität muss nochmals die hohe Rate an Suizidversuchen und damit einhergehend auch die hohen Mortalitätsraten bei bipolaren Patienten betont werden (Angst et al. 2005). Goodwin und Jamison (1990) schätzen, dass die Sterblichkeit bipolarer Patienten um 2,3-fache höher ist als bei der Allgemeinbevölkerung.

Ein komorbider Substanzmissbrauch führt seinerseits zu einer weiteren signifikanten Erhöhung des Suizidrisikos (Potash et al. 2000, Simpson und Jamison 1999). Die hohe Mortalitätsrate ist jedoch nicht nur bedingt durch das hohe Suizidrisiko, sondern ebenfalls ursächlich in der hohen Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen, die bei bipolar Erkrankten zu beobachten ist (Harris und Barraclough 1998).

Coppen und Farmer (1998) sowie Greil et al. (1997) konnten belegen, dass Lithium eine signifikante antisuizidale Wirkung hat. Auch Antidepressiva und Neuroleptika scheinen eine gewisse antisuizidale Wirkung zu haben (Angst et al. 2002, Angst et al. 2005b).

Einen günstigen Verlauf der BS konnte nachweislich bei einem hohen prämorbiden Funktionsniveau, einem guten sozialen Netzwerk und einer guten Berufsintegration beobachtet werden (Tohen et al. 1990, Gitlin et al. 1995, Keck et al. 1998). Bezüglich der Suizidalität hat sich insbesondere eine gut angepasste medikamentöse Behandlung mit entsprechend hoher Compliance des Patienten als risikomindernd erwiesen. Negativ den Krankheitsverlauf beeinflussend sind eine hohe Anzahl an zuvor stattgefundenen Episoden, die auch eine hohe Anzahl zukünftiger Episoden sehr wahrscheinlich macht. Ebenso wirkt sich ein hohes Maß an interepisodischen Beeinträchtigungen negativ auf den Krankheitsverlauf aus.

2.2 Psychotherapeutische Behandlung bipolarer Patienten

Lange Zeit galt die Pharmakotherapie als Goldstandard bei der Behandlung der bipolaren Störungen. Dies hing unter anderen damit zusammen, dass trotz intensiver Forschungsarbeit auf dem Gebiet der „ Affektiven Störungen“, das Hauptaugenmerk lange Zeit der unipolaren Depression galt. Ursächlich hierfür war unter anderem die Tatsache, dass man bei der bipolaren Störung von einem weitgehend endogenem Verlauf ausging. Zusätzlich zeigten sich zu Beginn sehr positive Ergebnisse im Rahmen einer reinen Pharmakotherapie mit Lithium, weshalb zunächst keine weiteren Anstrengungen bezüglich einer weiteren Therapieentwicklung vorgenommen wurden. Im Verlauf erforderten jedoch erhöhte Rückfallraten eine verstärkte Untersuchung dieser Erkrankung und es wurde unter anderen die Bedeutung und der Einfluss psychologischer Faktoren, wie z. B. belastende Lebensereignisse, dysfunktionale Einstellungen oder familiäres Klima auf den Krankheitsverlauf und die Rezidivhäufigkeit zunehmend deutlicher, wodurch sich die Notwendigkeit ergab, über weitere Therapieoptionen nachzudenken. Die intensive Auseinandersetzung über eine weiterführende, ergänzende Behandlung führte zur Etablierung der ersten psychotherapeutischen und psychoedukativen Therapieansätze. Mittlerweile existieren zahlreiche Weiterentwicklungen diesbezüglich (z. B. die Einbeziehung der Familien in die Therapie), die im Folgenden vorgestellt werden sollen.
Ziel aller Interventionen ist die Aufklärung über die eigene Erkrankung und das Erlernen sich mit dieser auseinanderzusetzen und umgehen zu können.

2.2.1 Family Focused Treatment (FFT)

Das „Family Focused Treatment“ (FFT) ist ein von Miklowitz und Goldstein (1997) vorgestellter Therapieansatz, der die Integration der Angehörigen in die Therapie mit einbezieht und speziell zur Behandlung der BS entwickelt wurde.

In älteren Arbeiten findet sich oft auch die Bezeichnung „ Behavioral Family Management“. Ausgangspunkt ist wie bei Honig et al. (1995) die Forschung zum Konzept der „Expressed Emotion“ (EE; Leff und Vaughn 1987, Butzlaff und Hooley 1998).

Miklowitz und Mitarbeiter (1988) konnten bereits in früheren Studien nachweisen, dass ein gewisses familiäres Klima, welches durch Feindseligkeit, Kritik oder emotionales Überengagement gekennzeichnet ist (hohes EE), frühzeitig zu einem Rückfall führt (91% der

Patienten innerhalb der ersten neun Monate nach Entlassung aus der stationären Behandlung). Demgegenüber reduzierte sich bei niedrigem EE die Rate der Rückfälle auf 54%.
Aus dem bereits von Falloon, Boyd und McGill entwickelten Programm für schizophrene Patienten erarbeiteten Miklowitz und Goldstein (1997) auf dieser Basis einen Ansatz zur Behandlung bipolarer Patienten.

Das FFT beinhaltet neben einem psychoedukativen Teil ein Training von Kommunikations- und Problemlösefertigkeiten. Vorgesehen sind insgesamt 21 Sitzungen.
In der Psychoedukation, welche sieben Sitzungen umfasste, erfolgt eine Aufklärung der Angehörigen über die Erkrankung. Es werden Symptome, Ursachen und die Behandlung erläutert sowie ein Rückfall-Präventionsplan anhand der Prodromalsymptome aufgearbeitet.
In den folgenden sieben Sitzungen ging es um die kommunikativen Fertigkeiten, wie beispielsweise aktives Zuhören, Feedback geben oder positive Gefühle ausdrücken.
Die dann noch verbliebenen Sitzungen dienen dem Erlernen des Umgangs mit aufgetretenen Problemen und dem gemeinsamen Erarbeiten von Lösungen.

In einem Pilotprojekt, das neun Familien einschloss, die das FFT erhielten, lag die Rückfallrate der Patienten bei nur 11%, während sie 61 % bei den Patienten der Kontrollgruppe betrug, die lediglich eine medikamentöse Behandlung erhielten (Miklowitz und Goldstein 1997).

Die darauffolgende Colorado-Studie von Miklowitz et al. (2000 und 2003a) sollte der Erhärtung der zuvor erhobenen Befunde dienen. Insgesamt 31 Patienten befanden sich in der Experimentalgruppe und erhielten zusätzlich zur Medikation eine Familienintervention (FFT) über 21 Sitzungen in einem Zeitraum von neun Monaten.
In der Kontrollgruppe, die 70 Patienten enthielt, erfolgten neben einer medikamentösen Therapie lediglich zwei psychoedukative Sitzungen der Familien zuhause.

In dem Untersuchungszeitraum von 12 Monaten zeigten die Patienten der Experimentalgruppe mit FFT deutlich weniger depressive Rezidive als die Kontrollgruppe, während für manische Rezidive kein Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet werden konnte. Bezüglich des Krankheitsverlaufes konnte während der Studie eine bessere Stabilisierung der depressiven, aber nicht manischen Symptome, durch FFT erreicht werden. Trotz des Nachweises eines nur einseitigen Effektes der FFT, waren die Ergebnisse dennoch von entscheidender Bedeutung, da im Rahmen der BS die depressive Symptomatik eine weitaus größere Bedeutung bezüglich der Prognose hat (Hlastala et al. 1997, Judd et al. 2002, Judd et al. 2003 a).

Für die ersten 12 Monate der Studie zeigten sich bezüglich der Medikation bzw. Compliance gegenüber der Medikation keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Miklowitz et al. 2000). Bei Betrachtung des gesamten Studienzeitraumes von 24 Monaten zeigten sich bei den mit FFT behandelten Patienten weniger Rückfälle (36%) im Vergleich zur Kontrollgruppe (54%) und es dauerte länger, bis es zu einem Rezidiv kam (Miklowitz et al. 2003a).

Rea et al. (2003) verglichen in einer unabhängigen Studie den FFT-Ansatz mit einem Einzelsetting. Die Analysen zeigten ein deutlich vermindertest Rezidivrisiko in der mittels FFT behandelten Experimentalgruppe.

Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen ein deutlich positiver Effekt der FFT-Intervention auf den Schweregrad der Depression und die Rezidivwahrscheinlichkeit ableiten. Leider sind die von den Autoren geforderten 2 Therapeuten zur Durchführung des FFT kaum realisierbar, wodurch die vorliegende Fassung nur wenig Praktikabilität zeigt und daher an seine Grenzen stößt.

2.2.2 Interpersonelle und Soziale Rhythmus Therapie

Bei der Interpersonellen-und-Sozialen-Rhythmus-Therapie (IPSRT) handelt es sich um eine von Frank (2005) entwickelte strukturierte und manualgeleitete Einzelintervention, die einer Modifikation der Interpersonellen Psychotherapie (Klerman et al. 1984) entspricht. Ziel der IPSRT ist es über eine Erhöhung der Compliance, Stabilisierung und Verbesserung der sozialen Rhythmen (Tagesstruktur, Schlaf-Wach-Rhythmus, soziale Stimulation etc.) und Verringerung der interpersonellen Schwierigkeiten mit Hilfe von verhaltenstherapeutischen Maßnahmen eine Symptomreduktion zu erreichen (Frank et al. 1997 und 2005). Die IPSRT fokussiert insbesondere auf die Verbindung zwischen affektiven Symptomen und der Art und Qualität sozialer Beziehungen und Rollen. Besondere Bedeutung hat dabei die Einhaltung der täglichen Routine und das Erlernen mit Störungen des alltäglichen Rhythmus umzugehen, um auf diese Weise Rezidive affektiver Episoden zu vermindern (Frank et al. 2006 und 2007).
Die Behandlung mittels IPSRT erfolgt in vier Phasen.
Während die erste Phase dazu dient Veränderung der alltäglichen Routine und interpersonelle Aspekte zu erkennen, erfolgt in der zweiten Phase eine Aufklärung über die Erkrankung im Sinne einer Psychoedukation.
In der dritten Phase werden individuelle Probleme aufgearbeitet (z. B. Verlust, Konflikte) und in der vierten Phase erfolgt die Instruktion über die Möglichkeiten der Selbstbeurteilung, um auf diese Weise den sozialen Rhythmus (Social Rhythm Metric) zu erfassen.

Abbildung 2: Beispiel für Aufbau einer Social Rhythm Metric (Meyer und Hautzinger 2004,

Täglicher Rhythmus	Das kam heute vor Ja/Nein		Zeitangabe (Angabe der Startzeit bitte in Form von 0.00 Uhr - 24.00 Uhr)	Waren andere Personen bei dieser Tätigkeit mit dabei bzw. daran beteiligt oder waren Sie allein? (Bitte ankreuzen, was zutreffend ist!)			
				Allein	Partner	Eltern	Andere
Zu Bett gehen							
Eingeschlafen							
Aufgewacht							
Aufgestanden							
Frühstück (ggf. n ur Kaffee o.ä.)							
Beginn der (Haus-), Arbeit oder Schule							

Wie die Erfassung des sozialen Rhythmus aussehen kann, ist in Abbildung 2 ersichtlich. Primär erfolgt die Erfassung des alltäglichen Rhythmus, um nachfolgend, insbesondere wenn Störungen auftreten, zügig eine Behandlungsstrategie zu entwickeln und im nächsten Schritt aktiv eingreifen zu können. Auf diese Weise wird versucht, eine Stabilisierung des Alltags zu erreichen.

Für den Umgang mit interpersonellen Problemen kommen unterschiedliche Verfahren, wie beispielsweise der Rollenwechsel zum Einsatz, mit dessen Hilfe eine schnelle Anpassung an Veränderungen erlernt werden soll. Wichtig dabei ist es die positiven Aspekte der neuen Rolle zu erkennen und anzunehmen.

Im letzten Schritt soll eine Stabilisierung und Stärkung der Selbstwirksamkeitsüberzeugungen und die Umsetzung des Erlernten in das alltägliche Leben erfolgen. Wichtig dabei ist die Erstellung eines Krisenplans, um rechtzeitig bei beginnender Prodromalsymptomatik intervenieren zu können.

Zur Fragestellung, ob die IPSRT bipolare Rezidive verhindert bzw. das Risiko diesbezüglich vermindert wurde die Pittsburgh-Studie durchgeführt (Frank et al. 2005). Darüber hinaus wollten Frank und Mitarbeiter (1997 und 1999) im Rahmen dieser Studie feststellen, ob ein Therapiewechsel zu einer Destabilisierung des Patienten führt.
Es erfolgte die Randomisierung der Patienten in eine ISPRT-(Experimental-) und Kontrollgruppe. Die Anzahl der Sitzungen war nicht vorgeschrieben. Die Therapieinhalte der Kontrollgruppe bestanden aus psychotherapeutischen Gesprächen und Psychoedukation.
Die Patienten wurden über 12 Wochen behandelt bis bestimmte Remissionskriterien erreicht wurden (HAMD und BRMAS < 7 über 4 Wochen). Anschließend erfolgte eine erneut zufällige Zuordnung in eine der beiden Gruppen mit erneuter Therapiephase.
Die mit IPSRT behandelten Patienten zeigten gegenüber der Kontrollgruppe eine deutliche Stabilisierung des sozialen Rhythmus, allerdings nur in der Akutphase (Frank et al. 1997 und 2005).Bezüglich der Symptomschwere war kein signifikanter Unterschied zwischen IPSRT- und Kontrollgruppe ersichtlich, wobei jedoch die Remission der manischen Phase deutlich schneller erreicht wurde als bei depressiven oder gemischten Episoden (Hlasta et al. 1997).
In einer neueren Auswertung (Frank et al. 2005) zeigte sich, dass die Zuweisung zur IPSRT-Gruppe in der Akutphase wichtiger für den weiteren Krankheitsverlauf war als die Zuweisung in der Folgebehandlung. Die Patienten, die primär eine IPSRT erhielten, waren länger stabil und hatten weniger Rezidive.

2.2.3 Kognitive Verhaltenstherapie

Die Basis der „Kognitiven Verhaltenstherapie“ (KVT) ist der Gedanke, dass unsere Art zu denken dazu führt wie wir uns fühlen und körperlich reagieren.
Lange Zeit war die Studie von Cochran (1984) die einzige zum Thema kognitive Verhaltenstherapie bei bipolaren Patienten. Mittlerweile existieren zahlreiche Leitfäden zur KVT, die sich nur minimal voneinander entscheiden, im Kern aber gleich sind (Basso und Rush 1996 und 2005, Lam et al. 1999, Newman et al. 2002). Meyer und Hautzinger (2004) entwickelten eine deutsche Version der KVT, die vom englischsprachigen Manual von Basco und Rush (1996) abgeleitet wurde und darauf entsprechend aufbaut.
Vorgesehen sind in diesem Manual 20 Sitzungen, die in den ersten 3 Monaten wöchentlich stattfinden und dann zunehmend ausklingen mit zunächst zweiwöchigen und anschließend vierwöchigen Abständen. Schwerpunkte der KVT sind, das“ Bewusst machen“ von Kognitionen (Einstellungen, Gedanken, Bewertungen und Überzeugungen), die Überprüfung der Kognitionen und Schlussfolgerung auf ihre Angemessenheit sowie die Korrektur von irrationalen Einstellungen und letztendlich die Übertragung der korrigierten Einstellungen in ein konkretes Verhalten.

Es gibt zahlreiche Studien, die die Wirksamkeit der KVT bei bipolar erkrankten Patienten. eindeutig belegen (Hautzinger und Meyer 2007). In der folgenden Tabelle 4 werden Studien aufgeführt, die ihren Fokus dabei explizit auf ganz bestimmte Outcomvariablen legten. Dabei wurden Kontrollbedingung entweder von Wartelisten oder psychiatrischen Standardbehandlungen eingesetzt.

Tabelle 4: Studienergebnisse zur Wirksamkeit kognitiver Verhaltenstherapie

Studie	**Fallzahl**	**SettingAnzahl und Art der Sitzungen**	**Follow Up Intervall (max. in Monaten)**	**Outcome in der KVT Bedingung**
Ball et al. (2006)	52	20 x Einzel	6, 12	depressive Symptome reduziert CGI verbessert Selbstkontrolle besser
Bauer et al. (2006)	330	13 - 77xGruppe	2-18	weniger Wochen in Episoden bessere Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit
Cochran (1984)	28	6 x Einzel	6	Compliance höher (nur laut Arzturteil) seltener in der Klinik weniger Rückfälle
Hirshfeld-Becker et al. (1999)	30	11 x Gruppe	3	weniger Episoden Patienten häufiger als euthym beurteilt
Lam et. al (2003)	103	12 – 20x Einzel	6	weniger Episoden weniger symptomatisch Selbstkontrolle erhöht besseres Coping
Meyer und Hautzinger (2005), Hautzinger (2005)	76	20 x Einzel	3,6,12,24	keine signifikanten Unterschiede
Scott et al. (2001)	42	25 x Einzel	6,12	Reduktion der Symptomatik
Scott et al. (2006)	253	22 x Einzel	6,12	Keine signifikanten Unterschiede

Die Studie von Cochran (1984), die wie oben bereits erwähnt eine der Ersten zur Untersuchung der Wirksamkeit der KVT war, hatte zum Ziel eine erhöhte Compliance gegenüber den Medikamenten bei bipolaren Patienten mithilfe der KVT zu erreichen. Im Rahmen der Studie erfolgte mit den Patienten eine intensive Auseinandersetzung über die Einstellung und Verhaltensweisen gegenüber der medikamentösen Behandlung. Die Compliance wurde unmittelbar nach Behandlungsende sowie drei und sechs Monate später erfasst und mit der Kontrollgruppe, die lediglich einen wöchentlichen Arztkontakt hatte, verglichen. Eine deutliche Verbesserung der Compliance konnte insbesondere im Langzeitverlauf nachgewiesen werden. In der Experimentalgruppe wurde das Lithium signifikant weniger (21%) abgesetzt als in der Kontrollgruppe (57%).
Darüber hinaus war in der Experimentalgruppe die Anzahl der Rezidive und stationären Aufenthalte deutlich geringer.

Ebenfalls ein einzeltherapeutisches Setting wählten Lam et. al (2000). Ihre Therapiestudie verglich die Wirksamkeit einer gewöhnliche Standardbehandlung, bestehend aus regelmäßigen Arztbesuchen mit ggf. Kriseninterventionen, mit der einer kognitiven Verhaltenstherapie. Die Therapeuten bestimmten nach ihrer Einschätzung der Patienten, wie viele Sitzungen erforderlich waren. Die KVT beinhaltete Psychoedukation auf der Basis eines spezifischen Vulnerabilitäts-Stress-Modells, den Umgang mit Wahnsymptomen durch Einsatz verhaltenstherapeutischer Techniken, die Betonung der Wichtigkeit einer alltäglichen Routine (z.B.Einhaltung der Schlafzeiten) und Themen bzgl. der Vulnerabilität für das weitere Leben.
Die Ergebnisse konnten eine deutliche Überlegenheit der KVT gegenüber der Standardbehandlung nachweisen. Es zeigten sich während des Beobachtungszeitraumes deutlich weniger und kürzere Rezidive sowie weniger nachfolgende stationären Krankenhausaufenthalte. Lam und Mitarbeiter erhoben während der gesamten Studiendauer in monatlichen Abständen die Depressivität, Hoffnungslosigkeit, das Aktivitätsniveau und die Compliance. In der Experimentalgruppe waren das Gefühl der Hoffnungslosigkeit und die Depressivität deutlich geringer ausgeprägt. Die Schwankungen im Aktivitätsniveau und der Compliance waren bei den Patienten die kognitive Verhaltenstherapie erhalten hatten signifikant geringer.

Wie Cochran (1984) und Lam et al. (2000) wählten auch Scott und Mitarbeiter ein einzeltherapeutisches Setting. Im Unterschied zu den zuvor genannten Studien entschieden sie sich für eine Warteliste als Kontrollbedingung. Insgesamt 42 Patienten, von denen 60 % als „euthym“ bzw. asymptomatisch beurteilt worden, erfüllten die vorausgesetzten Einschlusskriterien und wurden in die beiden Bedingungen randomisiert.

Die insgesamt 25 vorgesehenen Sitzungen beinhalteten vier Module:

1. Vermittlung des kognitiven Modells und Erarbeitung sowie Formulierung individueller Behandlungsziele.

2. Einsatz kognitiver und verhaltenstherapeutischer Methoden, um den Patienten den Umgang mit Symptomen und dysfunktionalen Gedanken beizubringen.

3. Besprechen von Problemen der Compliance und Modifikation unangemessener Gedanken und Überzeugungen.

4. Erarbeitung von rückfallverhütenden Techniken und kognitive Umstrukturierung.

Die Ergebnisse zeigten, dass ihm Rahmen der KVT am Ende der Behandlung ein deutlich höheres Funkionsniveau und eine Verminderung der depressiven Symptomatik erreicht werden konnte. Außerdem nahm das Ausmaß wahrgenommener Konflikte ab, währenddessen sich die sozialen Aktivitäten besserten. Bezüglich der Medikation waren keine Unterschiede zu sehen. Die Patienten der Kontrollgruppe zeigten hingegen im Trend seltener Remissionen und häufiger Rezidive. Zusammenfassend konnte durch eine KVT-Intervention eine deutliche Verbesserung sowohl auf symptomatischer als auch funktionalen Ebene nachgewiesen werden (Scott et al. 2001).
Einschränkend müssen jedoch auch die Ergebnisse einer aktuelleren Studie von Scott und Mitarbeiter (2006) erwähnt werden, da diese bei detaillierter Differenzierung zeigen konnten, dass von einer KVT nur Patienten mit einer milden Verlaufsform, die nicht durch schwere und zahlreiche Episoden gekennzeichnet war, profitieren im Sinne einer Verminderung der Rezidivwarscheinlichkeit.

Mittlerweile existieren zahlreiche Untersuchungen, die im Rahmen der zuvor genannten Therapieinterventionen (IPSRT, FFT und KVT) eine rezidivprophylaktische Wirksamkeit eindeutig belegen. Auch die Akutbehandlung der bipolaren Depression profitiert erwiesenermaßen aus den o.g. Behandlungsoptionen im Sinne einer Verminderung des Schweregrades der depressiven Symptomatik (Miklowitz und Otto 2007).

Die von der Anzahl der Patienten her größte Studie wurde von Lam und Mitarbeitern vorgestellt, von der mittlerweile zahlreiche Publikationen vorliegen (Lam et al. 2003, 2005a, 2005b). Insgesamt 103 Patienten mit einer Bipolar-I-Störung wurden randomisiert. Die Experimentalgruppe erhielt eine KVT im Einzelsetting, während in der Kontrollgruppe eine Standardbehandlung mit entsprechender Medikation und psychischer Krisenintervention erfolgte. Nach durchschnittlich 14 Sitzungen zeigten sich im ersten Jahr eine Rückfallrate von 43,8% in

der Experimental- und 75% in der Kontrollgruppe (Lam et al. 2003). Ein in etwa ähnliches Ergebnis stellte sich auch für das zweite Jahr dar, wobei die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen geringer wurden (Lam et al. 2005a). Die Erkenntnis aus dieser Entwicklung ließ vermuten, dass die rezidivprophylaktische Wirkung der KVT offensichtlich nachzulassen scheint. Die Patienten der Experimentalgruppe waren zwar nach wie vor weniger symptomatisch, jedoch ließen einige Effekte wie beispielsweise der Umgang mit Wahnsymptomen und die Verminderung dysfunktionaler Einstellungen im Laufe der Zeit nach. Dies zog erstmalig die Schlussfolgerung nach sich, dass der positive Effekt einer psychotherapeutischen Intervention nicht unbegrenzt ist.

Meyer und Hautzinger (2005) beschäftigen sich mit der Frage, ob die KVT in ihrer Wirksamkeit gegenüber einer supportiven Behandlung mit einem vergleichbaren Aufwand (Anzahl und Dauer der Sitzungen) tatsächlich überlegen ist. Die Therapie erstreckte sich über neun Monate mit zunächst wöchentlichen Sitzungen, die dann im Verlauf größeren Abständen wichen. Bei beiden Gruppen erfolgte eine Psychoedukation und Erfassung der Stimmung mittels Tagebuch.
In der Experimentalgruppe mit KVT sanken die Maniewerte und in der Kontrollgruppe mit supportiver Behandlung die Depressionswerte. Die Veränderungen waren jedoch nur subschwellig und klinisch irrelevant. Darüber hinaus wurden keine nennenswerten Unterschiede bezüglich Rezidivraten, Medikation oder anderer Variablen nachgewiesen.

Die letzte Studie, die noch sehr erwähnenswert ist, ging von Hirschfeld-Becker und Mitarbeiter (1999) aus. Die Besonderheit dieser Studie lag darin, dass sie die erste kontrollierte Gruppentherapiestudie war, die nachweisen wollte, ob eine spezifisch kognitiv-verhaltenstherapeutisch orientierte Gruppentherapie wirksam ist. Die Behandlung beinhaltete 11 Sitzungen im wöchentlichen Abstand. Für jede Gruppe standen 2 Therapeuten zur Verfügung. Die Inhalte der Sitzungen waren Psychoedukation, Erarbeitung von Behandlungsverträgen und Vermittlung kognitiv-behavioraler Strategien zum Symptom-Management. Wie bei Scott et al. (2001) entschieden sich die Autoren für eine Warteliste als Kontrollbedingung. Die Stichprobe enthielt 30 Patienten, die auf 2 Gruppen à 15 Patienten randomisiert wurden. Die Ergebnisse zeigten in der kognitiv-verhaltenstherapeutisch behandelten Gruppe signifikant weniger Rezidive affektiver Episoden sowie eine deutliche Erhöhung des Prozentsatzes der als „euthym“ beurteilten Patienten von 35% auf 77%. Demgegenüber zeigte sich in Kontrollgruppe keine Verbesserung in dieser Hinsicht.

2.2.4 Psychoedukation

Psychoeduktion bezeichnet die Aufklärung und Vermittlung von Informationen in Hinsicht auf die eigene Erkrankung. Dabei werden die Ursachen, der Verlauf und die Behandlungsmöglichkeiten dem Patienten vermittelt, um ihm so die Möglichkeit zu bieten ein Verständnis für seine Erkrankung zu entwickeln und dadurch aktiv sowie eigenverantwortlich an dessen Behandlung teilzunehmen. Auf diese Weise wird die Beziehung zum Arzt oder Therapeuten gefördert und dadurch auch die Compliance erhöht.

Die konkrete Umsetzung der Psychoedukation kann in vielfältiger Form vorkommen. Die einfachste ist die Informationsvermittlung mittels Broschüren oder Büchern. Darüber hinaus steht sie von der Kurzpsychoedukation in 6 Modulen, die von Erfurt und Mitarbeitern (2005) entwickelt wurde, bis hin zu umfangreichen Gruppeninterventionen (Jelley und Elmer 2005, Colom und Vieta 2006, Wagner und Bräunig 2006) zur Verfügung.

Die Ziele der Psychoedukation sind vielfältig. Primär ist die Vermittlung des Wissens über die Erkrankung. Begriffe wie „Krankheitskonzept“ oder „Medikation“ machen deutlich, wie wichtig es ist, dass Patienten und Angehörige möglichst viel über die Erkrankung wissen. Dieses Wissen ist erforderlich, um eigenverantwortlich handeln und entscheiden zu können. Auf diese Weise verbessert die Psychoedukation die Krankheitseinsicht und Compliance und führt somit zu geringeren Rezidivraten. Insbesondere bezogen auf die Medikamenten-Compliance konnten Adam und Scott (2000) nachweisen, dass die Defizite im Wissen und die Vorbehalte gegenüber Medikamenten mitverantwortlich sind für die schlechte Einnahmecompliance.
Sekundär soll mithilfe der Psychoedukation eine Verbesserung der Belastbarkeit mit Aufbau eines Stressmanagements erreicht werden. Wichtig dabei ist die Erhaltung eines regelmäßigen Lebensrhythmus (beispielsweise mittels Wochenstrukturplänen).
Tertiärziele sind insbesondere der Umgang mit subsyndromalen Symptomen, die bei bis zu 60% der Patienten beobachtet werden konnten (Judd et al. 2000 und 2003a), ebenso wie eine Verbesserung der Lebensqualität und des sozialen Funktionsniveaus.

Die wesentlichen Inhalte einer Psychoedukation sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Inhalte der Psychoedukation bei der bipolaren Störung

Psychoedukation bei bipolaren Patienten

- Einführung in das Psychoedukationsprogramm
- Vermittlung von Basisinformationen über die Erkrankung
- Vulnerabilitäts-Stress-Modell
- Medikamentöse Therapie, Standards, Alternativen
- Erfassung von Frühwarnsymptomen
- Umgang mit Frühwarnsymptomen, individueller Stufenplan
- Biologische Rhythmen und Tagesstruktur
- Erarbeiten eines Krisenplans und Abschluss des Programms
- Boostersitzungen (einen Monat später), Auffrischung und Nachbesprechung
- Austausch von Erfahrungen

Dass die Psychoedukation zweifelsohne einen wichtigen und integralen Bestandteil in der Psychotherapie der BS einnimmt, sollen die nachfolgend aufgelisteten Untersuchungsergebnisse zeigen.
Da zahlreiche dieser Untersuchungen auch Elemente der zuvor beschriebenen Interventionen (KVT, FFT und IPSRT) enthalten, werden im Folgenden nur die relevanten Studien beschrieben, die sich isoliert mit der Psychoedukation auseinandergesetzt haben.

Clarkin et al. (1990) führten eine kurzstationäre, psychoedukativ ausgerichtet Familientherapie mit sowohl bipolar als auch unipolar erkrankten Patienten durch. Das primäre Ziel war die Akzeptanz der Erkrankung für Patienten und Angehörige zu erhöhen und Strategien zu entwickeln, die den Umgang mit der Erkrankung und belastenden Situationen erleichtern. Zusätzlich sollte an der Einstellung zur medikamentösen Therapie intensiv gearbeitet werden. Die Experimentalgruppe bestand aus 12 bipolar und 17 unipolar erkrankten Patienten und erhielt zusätzlich zur Standardbehandlung sechs familentherapeutische, psychoedukative Sitzungen. Die Kontrollgruppe setzte sich aus 9 bipolaren und 12 unipolaren Patienten zusammen, die eine Standardbehandlung aus diagnostischer Phase und medikamentöser Therapie mit zusätzlicher Einzel- und Gruppentherapie erhielt. Die Experimentalgruppe zeigte eine deutlich verbessertes globales Funktionsniveau, weniger Symptome und eine verbesserte Einstellung der Familie zum

Patienten. Vergleichbar zu den oben erhobenen Ergebnissen waren Befunde einer von Clarkin und Mitarbeiter (1998) durchgeführten Paartherapiestudie, in der die Patienten der Paartherapiegruppe ein deutlich höheres soziales Funktionsniveau und eine erhöhte Medikamentencompliance nach 25 Sitzungen aufwiesen.

Es existieren zwei große Studien von Colom und Vieta (2006), deren Ergebnisse das Fundament ihres psychoedukativen Ansatzes bilden. Untersucht wurden 120 remittierte Patienten, die per Zufall in eine Experimental- und eine Kontrollgruppe randomisiert wurden. Die Experimentallgruppe erhielt eine umfassende Gruppenpsychoedukation mit klar spezifizierten Inhalten (siehe Abbildung 3), während die Kontrollgruppe an unstrukturierten Gruppentreffen teilnahm (Colom et al. 2003a).Insgesamt erfolgten in beiden Gruppen 21 Sitzungen.

Abbildung 3: Psychoedukation nach Colom und Vieta (2006)

Inhalte der Psychoedukation nach Colom und Vieta

1. Einleitung
2. Was ist eine bipolare Erkrankung?
3. Ursachen und Auslöser der Erkrankung
4. Symptome (I): Manie und Hypomanie
5. Symptome (II): Depression und gemischte Episoden
6. Verlauf und Prognose
7. Behandlung (I): Stimmungsstabilisierer
8. Behandlung (II): Antimanisch wirksame Medikamente
9. Behandlung (III): Antidepressiva
10. Blutspiegel der Stimmungsstabilisierer
11. Schwangerschaft und genetische Beratung
12. Psychopharmakologie und alternative Behandlungsstrategien
13. Risiken in Verbindung mit Behandlungsabbruch
14. Alkohol und Drogen: Risiken bei bipolarer Erkrankung
15. Frühwarnzeichen für manische und hypomanische Episoden
16. Frühwarnzeichen für depressive und gemischte Episoden
17. Wie gehe ich mit dem Beginn einer neuen Phase um?
18. Regelmäßigkeit
19. Stressmanagement-Techniken
20. Problemlöse-Techniken
21. Abschlußsitzung

Nach Abschluß der Behandlung wurde der Krankheitsverlauf der Patienten noch zwei weitere Jahre verfolgt. Die Ergebnisse in der Experimentalgruppe zeigten sowohl im ersten (38% vs. 60%) als auch im zweiten Jahr (67% vs. 92%) deutlich weniger Rezidive gegenüber der Kontrollgruppe. Die Patienten die eine Gruppenpsychoedukation erhielten, waren ebenfalls länger asymptomatisch und wiesen weniger Krankenhausaufenthalte auf.
Die zweite Studie von Colom et al. (2003b) war methodisch identisch. Sie untersuchte jedoch den Effekt der Psychoedukation auf Pat. die alle zum Untersuchungszeitpunkt „euthym“ waren und eine gute Medikamentencompliance aufwiesen. Auch hier zeigten sich nach 2 Jahren in der Experimentalgruppe mit Gruppenpsychoedukation deutlich weniger Rezidive (60%) als in der Kontrollgruppe (92%). Die Befunde bestätigen die Ergebnisse der ersten Studie und verifizierten den positiven Effekt der Psychoedukation über die rein medikamentöse Behandlung hinaus.

Die Partnertherapiestudie von Honig und Mitarbeiter (1997) konnte nachweisen, dass im Rahmen einer über 6 Sitzungen erfolgten Gruppenpsychoedukation gemeinsam mit den Partnern der Patienten eine deutliche Reduktion der „Expressed Emotion“ und der Anzahl nachfolgender Krankenhausaufenthalte erreicht werden konnte. In der Kontrollgruppe ergaben sich nach einer Standardbehandlung keine Unterschiede während des gesamten Behandlungszeitraumes.
In den Sitzungen ging es neben der Informationsvermittlung und Bewältigungsstrategien im Umgang mit der Erkrankung, um das Erkennen der Erforderlichkeit einer professionellen Hilfe.

Peet und Harvey (1991) reduzierten die Informationsvermittlung der Psychoedukation auf ein Video zur Lithiumbehandlung und gaben den Patienten lediglich eine Informationsbroschüre über Lithium mit. Trotz der sehr kurzen und beschränkten Interventionen zeigten die Patienten eine bessere Medikamentencompliance aufgrund eines bewiesenen deutlichen Wissenszuwachses.

Der zentrale Aspekt mit dem sich die Studie von Perry et al. (1999) beschäftige, lag in der Frage ob die erlernte Fähigkeit frühe Wahnsymptome zu erkennen dazu führt, Rezidive zu verhindern. Die insgesamt 69 Patienten wurden entsprechend in eine von zwei Behandlungsgruppen eingeteilt. Die Kontrollgruppe erhielt laut Perry und Mitarbeiter eine psychiatrische Routinebehandlung mittels Medikamenten und Psychoedukation über die Erkrankung. In der Experimentalgruppe dagegen wurden sieben bis zwölf Einzelsitzungen abgehalten, in denen detailliert die Prodromalsymptome und der Zusammenhang zwischen der Belastung und den bisherigen Episoden aufgearbeitet wurden. Mit Hilfe von Tagebüchern wurde erlernt, Symptome und normalen Stimmungsschwankungen zu differenzieren. Als Hauptoutcome wurde der Zeitraum definiert, in dem 25% der Stichprobe einen erneuten, mindestens 5 Tage andauernden, Rückfall hatten. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen

bezüglich der Zeiten bis zum Auftreten einer erneuten depressiven Episode. Dahingegen war eine deutliche Verlängerung der Latenzzeit bis zum Auftreten einer erneuten manischen Episode zu beobachten (65 Wochen in der Experimentalgruppe vs. 17 Wochen in der Kontrollgruppe). Auch auf die gesamte Katamnese bezogen, die 18 Monate umfasste, zeigten sich die Befunde stabil. Zusätzlich konnte in dem Untersuchungszeitraum eine deutliche Verbesserung des sozialen Funktionsniveaus und der Arbeitsfähigkeit beobachtet werden.

Simon und Mitarbeiter (2005) untersuchten die Effektivität eines multimodalen Settings mit verschieden Komponenten. Dabei erfolgte der Vergleich zwischen einer Kontrollgruppe, die eine Standardbehandlung erhielt und einer Experimentalgruppe mit einem Behandlungsprogramm das die folgenden Punkte umfasste (Simon et al. 2005): Erarbeitung eines Behandlungsplans, monatliche Telefonate, Rückmeldung von Einschätzungen und Ergebnissen sowie hochstrukturierte Psychoedukation über 5 Sitzungen.
Nach 12 Monaten zeigten die Patienten, die an dem Behandlungsprogramm teilgenommen haben eine signifikante Verminderung der manischen Symptomatik und der Dauer einer manischen Episoden. Die depressive Symptomatik war nur im Trend rückläufig aber nicht signifikant. Nach 24 Monaten zeigten sich die o.g. Befunde stabil (Simon et al. 2006).

Van Gent und Mitarbeiter (1988) führten mit 20 bipolaren Patienten zehn Sitzungen mit einer Gruppenpsychoedukation durch und verglichen sie mit einer Warteliste. 70 % der Patienten der Experimentalgruppe zeigten während und nach der Therapie sowie in der Katamnese eine Besserung ihres Befindens, wohingegen es in der Kontrollgruppe nur 29% waren.
Von Gent und Mitarbeiter (1991) führten eine weitere Studie mit den Partnern von bipolar erkrankten Patienten durch, die ambulant behandelt wurden. Dabei fanden 5 Sitzungen mit themenorientierter Psychoedukation statt. Nach 6 Monaten war ein deutlicher Wissenszuwachs bezüglich der Erkrankung und Medikation zu verzeichnen, wodurch sie in der Lage waren Strategien zu entwickeln, die ihnen den Umgang mit der Erkrankung und ihren Partnern erleichterten.

2.2.5 Kognitiv-psychoedukative Gruppentherapie

Die Wirksamkeit der Psychoedukation für Menschen mit einer bipolaren Störung wurde vor allem im Einzelsetting belegt, die Verknüpfung von gruppentherapeutischen Setting mit psycho-edukativen oder psychotherapeutischen Elementen wurde bisher nur wenig untersucht (Goodwin 1990; Meyer 2000). Bislang wurden sehr wenige kontrollierte (van Gent et al. 1993; Hirschfeld-Becker et al. 1999) und einige unkontrollierte (Bauer et al. 1998; Cerbone et al. 1992; van Gent et al. 1994; Graves 1993; Kanas et al. 1998) Untersuchungen im Gruppensetting durchgeführt.

Dabei konnte gezeigt werden, dass die Rückfallrate durch eine adäquate Therapie aus Pharmakotherapie und Psychotherapie/ Psychoedukation gesenkt wird (van Gent et al. 1993, 1994; Cerbone et al. 1992). Eine spezielle Gruppenpsychotherapie bipolarer Störungen, bestehend aus Verhaltenstherapie, Psychoedukation oder Rhythmustherapie wurde nahezu ausschließlich in den USA entwickelt, untersucht und publiziert. Dazu zählen unter anderem das kognitiv-behaviorale Modell, das an der Universität Texas/Dallas entwickelt wurde (Basco et al. 1996) und das Konzept der interpersonellen sozialen Rhythmustherapie von Frank (Frank et al. 1999).

Die Notwendigkeit ein Gruppenkonzept zu entwickeln, entstand aus der stetig zunehmenden Anzahl an bipolar erkrankten Patienten. Auf diese Weise war es möglich weitaus mehr Patienten einer adäquaten Therapie zuzuführen und einen Erfahrungsaustausch zwischen den Patienten zu ermöglichen, der ihnen dabei, hilft Strategien der Selbsthilfe und des Selbstmanagements der anderen Teilnehmer für sich zu nutzen.
Der Ablauf der Gruppensitzung folgt einerseits einem gewissen Ritual, lässt andererseits dem Gruppenprozess Raum. In jeder Eingangsrunde beschreiben Patienten, wo sie sich auf dem Kontinuum zwischen Depression und Manie befinden. Sie erhalten Rückmeldungen von den anderen Gruppenmitgliedern und profitieren so von deren Erfahrungen. Dieser Prozess führt zu einer Verbesserung der Selbstbeobachtung, sodass normales von krankhaftem Verhalten und Denken besser unterschieden werden kann. Eigene Schwankungen können rechtzeitiger wahrgenommen, Verzerrungen der eigenen Wahrnehmung eher korrigiert werden. Darüber hinaus erlaubt das Gruppensetting die Begegnung der verschiedenen Phasen und wirkt der krankheitsspezifischen Zeitwahrnehmungsstörung (in Depressionen Gefühl unendlicher Qual, in Manien vermeintliche Zeitlosigkeit) entgegen. Darüber hinaus hat das Gruppensetting selbstverständlich auch ökonomische Vorteile.

Aus dieser Notwendigkeit heraus erfolgte die Entwicklung eines deutschsprachigen Manuals für eine kognitive-psychoedukative Gruppentherapie durch eine Arbeitsgruppe aus der Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig Maximilian Universität in München (Schaub et al. 2004 und Bernhard et al. 2006), welche die bereits existierenden englischen Manuale als Grundlage nahmen (Basco und Rush 1996 und 2005, Bauer und McBride 1996, Bauer et al. 2003, Miklowitz und Goldstein 1997, Miklowitz 2008).

Die Gruppentherapie umfasste 14 Sitzungen, zweimal wöchentlich mit 90 Minuten Dauer. Die Inhalte sind in der Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 4: Inhalte Kognitiv-psychoedukative Therapie nach Schaub, Bernhard und Gauck (2004)

1.Sitzung	Einführung und Überblick
2 Sitzung	Erklärungsmodelle der Erkrankung
3 Sitzung	Pharmakotherapie
4 Sitzung	Nebenwirkungen und weitere Behandlungsmöglichkeiten
5. Sitzung	Depression Teil 1: Symptome und Bewältigungsmöglichkeiten
6. Sitzung	Depression Teil 2: Aktivität („ wieder aktiver werden“)
7. Sitzung	Depression Teil 3: Denken („schwarze Brille abgeben“)
8. Sitzung	Depression Teil 4: Vorbeugung von Rezidiven
9. Sitzung	Manie Teil 1: Symptome und Bewaltigungsmöglichkeiten
10. Sitzung	Manie Teil 2: Vorbeugen von Rezidiven, Belastbarkeit erhöhen
11. Sitzung	Gesunde Lebensführung Teil 1: Lebensrhythmus, Alkohol und Drogen
12. Sitzung	Gesunde Lebensführung Teil 2: Individuelle Ziele, Psychotherapie
13. Sitzung	Gesunde Lebensführung Teil 3: Einführung in LifeChart Methode
14. Sitzung	Selbsthilfegruppen, Zusammenfassung, Rückblickund Feedback

Die Sitzungen wurden von einem interdisziplinären Team aus Psychiatern und Psychotherapeuten durchgeführt.

Im Rahmen der ersten Sitzung erfolgt eine gegenseitige Vorstellung der Therapeuten und Patienten. Spezielle Gruppenregeln werden festgelegt, medizinische Fachausdrücke zur Erleichterung des Verständnisses erörtert und ein Überblick über die Ziele und Erwartungen der Therapie gegeben.

In den folgenden Sitzungen erfolgt zu Beginn immer nochmals ein kurzer Überblick über die Inhalte der letzten Sitzung.

Die zweite Sitzung befasst sich mit Ursachen und Entstehung der Erkrankung, wobei das Vulnerabilitäts-Stress-Modell nach Miklowitz und Goldstein (Miklowitz und Goldstein 1997, Miklowitz 2008) als Grundlage dient. Dieses Modell diente ursprünglich der Geneseerklärung der Schizophrenie (Zubin und Spring 1977), wurde jedoch von Miklowitz und Goldstein überarbeitet und auf die BS übertragen. Mit seiner Hilfe werden soziale, biologische und psychologische Ursachen aufgezeigt, die in Verbindung mit Lebensereignissen zum Ausbruch der Erkrankung führen können.

Die dritte Sitzung gibt einen vereinfachten Überblick bezüglich der neurobiologischen Grundlagen der BS (Scherk und Falkai 2006).
Sie versucht über ein vereinfachtes Modell der Störung des Hirnstoffwechsels und der Monamin-Hypothese (Bäuml 1994) die Grundlagen der medikamentösen Ansätze zu erklären und stellt die zur Verfügung stehenden wichtigsten Medikamente in einem Überblick mit samt ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen dar.

In der vierten Sitzung wird versucht durch gezielte Informationen, über beispielsweise Bewältigungsstrategien oder Medikamentennebenwirkungen, die Compliance zu verbessern. Darüber hinaus werden nicht medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten wie Magnetstimulations- oder Lichttherapie vorgestellt.

In der fünften bis achten Sitzung beziehen sich die Inhalte ausschließlich auf die depressive Symptomatik. Es werden die Symptome, Auslöser und Bewältigungsstrategien herausgearbeitet sowie der Hintergrund und das Ziel der kognitiven Verhaltenstherapie anhand des Denken-Fühlen-Handeln Modells (Heuristik der Kognitiven Verhaltenstherapie) von Hautzinger (1998) veranschaulicht, um mit dessen Hilfe die Depressionsspirale zu stoppen. Zur Identifizierung depressive Gedanken erfolgt eine kurze Einführung in das ABC Modell von Ellis und Grieger

(1977) und in die kognitive Umstrukturierung mit Spaltentechnik nach Beck (1979). Sind die depressiven Symptome erst einmal erkannt, stehen zahlreiche Methoden zur Verfügung, um diese zu verändern, wie beispielsweise Rollentausch, Was-ist-wenn-Technik oder Entkatastrophisieren.

Nach erfolgreicher Behandlung der depressiven Episode besteht das weitere Vorgehen in der Vermeidung von Rezidiven durch Erhöhung der Sensibilität für Wahnsymptome und Entwicklung von Bewältigungsstrategien.

Sitzung neun und zehn thematisieren die wichtigsten Aspekte der Manie.
Dabei werden unter anderem Ursachen, Auslöser und insbesondere auch (negative) Konsequenzen der Manie aufgeführt. Letztere stehen ganz besonders im Fokus, da die meisten sowohl die Manie und auch die Hypomanie nicht als belastend empfinden und ihnen die Krankheitseinsicht in diesen Phasen sehr schwer fällt.

Die Sitzungen elf bis dreizehn dienen dem Aufbau von Strategien zur Rezidivprophylaxe.
Es werden die Gefahren der Komorbiditäten v.a. des Substanzmissbrauches und die Wichtigkeit eines Stimmungstagebuches (Lifechart) zur Erfassung beispielsweise der Medikamenteneinnahme, Schlafdauer und Stimmung erläutert. Es werden Ziele definiert und Schritte erfasst, die einen auf dem Weg dahin unterstützen.

In der letzten Sitzung erfolgt abschließend eine Zusammenfassung der gesamten Inhalte mit Feedback zwischen Therapeuten und Patienten. Es werden noch kurz anderweitige Hilfsmöglichkeiten wie Selbsthilfegruppen oder sozialpsychiatrischer Dienst vorgestellt, sodass den Patienten jederzeit eine Anlaufstelle zur Verfügung steht falls erforderlich.
Abschließend wird von jedem Teilnehmer ein Zufriedenheits- und Wissensfragebogen ausgefüllt.

Bernhard und Mitarbeiter (2006) konnten im Rahmen dieser Intervention eine große Zufriedenheit und einen signifikanten Wissenszuwachs bei den Patienten nachweisen. Ebenso konnten die Patienten nach eigener Aussage ihr neu erworbenes Wissen sehr gut praktisch umsetzten im Alltag. Eine vergleichbare Intervention mit einer Angehörigengruppe zeigte nach Abschluss der Studie eine deutliche Verminderung der Expressed Emotion und depressiven Symptomatik (Bernhard et al. 2006).
Schaub et al. (2013) konnten in einer aktuelleren Pilotstudie über 2 Jahre, die bereits oben genannten Ergebnisse nochmals bestätigen. Von 52 Patienten, die eine medikamentöse Behandlung und zusätzliche kognitive psychoedukativen Gruppentherapie erhielten, empfanden 96 % die erlernten Inhalte als äußerst hilfreich. Zusätzlich waren ein signifikanter Wissenszuwachs und eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik verifizierbar.

2.3 Neurobiologische Grundlagen der bipolar affektiven Störung

Sowohl die bipolare als auch die unipolare Störung gehören zum Formenkreis der affektiven Störungen, welche typischerweise definiert sind durch eine klinisch bedeutsame Veränderung der Stimmungslage. Die beiden wichtigsten neuroanatomischen Regelkreise der Stimmungsregulation sind der limbisch-thalamisch-kortikale Regelkreis und der limbisch-striatal-pallidal-kortikale Regelkreis. Aus einer Dysfunktion in jeder der Gehirnregionen dieser stimmungsregulierenden Regelkreise kann sich eine affektive Störung entwickeln. Es ist jedoch noch nicht geklärt, ob eine Störung dieser Regionen den Ausbruch einer affektiven Störung verursacht, oder ob sie im Verlauf der Krankheit erst entsteht. Es ist nicht auszuschließen, dass eine Abnormalität in diesen Regelkreisen eine gewisse biologische Empfänglichkeit darstellt, die in Verbindung mit Umweltfaktoren affektive Störungen verursachen kann.

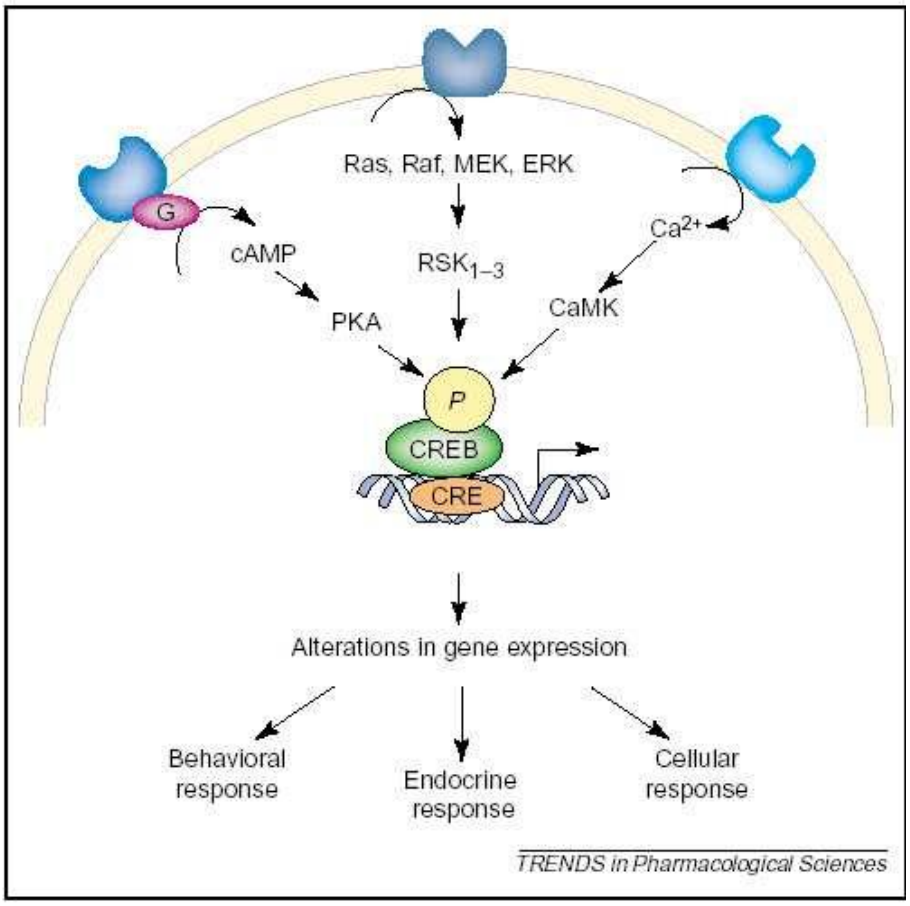
Zu den wichtigsten, an einer bipolaren Störung beteiligten Regionen gehören der Frontallappen und der Temporallappen des Prosencephalons, der präfrontale Cortex, die Stammganglien und Teile des limbischen Systems. Auch der Hippocampus spielt bei der bipolaren Störung eine Rolle, da Strukturveränderungen in dieser Region des Gehirns bei einigen Patienten mit bipolarer Störung beobachtet wurden. Der Cortex cerebri ist an Gedankenprozessen beteiligt, weswegen Veränderungen in diesem Teil des Prosencephalons für die negativen Gedanken der depressiven Episoden einer bipolaren Störung verantwortlich sind.
In mehreren, mithilfe struktureller Bildgebung, durchgeführten Studien konnten eine neuroanatomische Grundlage für die bipolare Störung nachgewiesen werden (Manji und Lenox 2000). Bei Patienten mit einer BS zeigte sich eine deutliche Verminderung des gesamten Hirnvolumens, insbesondere der grauen Substanz in Teilen des medialen und orbitalen präfrontalen Cortex, des ventralen Corpus striatum und des mesoisotemporalen Cortex. Während einer Depression sind auch die Stoffwechselrate und die Durchblutung dieser Regionen gestört. Das geringere Gehirnvolumen ist teilweise auf einen Rückgang der Neuronen und Gliazellen in Schicht II und III des Prosencephalons depressiver Patienten zurückzuführen. Die Veränderungen in diesen beiden Schichten spielen nachweislich eine große Bedeutung in der neurobiologischen Pathogenese der affektiven Störungen (Manji und Lenox 2000).

Hinsichtlich der Ursache dieser cerebralen Veränderungen stand lange Zeit die Monoamin-Hypothese als Erklärung für das Auftreten affektiver Störungen im Vordergrund. Stark vereinfachte Theorien diesbezüglich besagten, dass während einer manischen Episode ein Überschuss an Neurotransmittern und während einer Depression ein Mangel auftritt. Tatsächlich konnten diese Annahmen durch eine Studie von Manji und Lenox (2000) belegt werden.

Ein wichtiges Argument gegen die Monoamin-Hypothese besteht jedoch darin, dass hormonelle Systeme generell über eine bemerkenswerte Möglichkeit zur Autoregulation verfügen. So könnte beispielsweise der Effekt einer verminderten Transmitterkonzentration durch eine lokale Erhöhung der Rezeptorendichte ausgeglichen werden.
Wesentlich aussagekräftiger hingegen ist der Umstand, dass die zuvor genannten pathologischen Neurotransmitterveränderungen durch die Gabe von Antidepressiva, (Wiederaufnahme-Hemmer, Monoaminooxidase-Inhibitoren etc.) zügig ausgeglichen werden können. Eine Verbesserung der depressiven Symptomatik ist allerdings erst nach mindestens vierzehntägiger Therapie zu erwarten (Benkert und Hippius 2010). Hinsichtlich dieser deutlichen zeitlichen Diskrepanz zwischen Veränderung der Neurotransmitterkonzentration und dem Wirkungseintritt kann der Wirkmechanismus von Antidepressiva und damit auch die Ätiologie affektiver Störungen durch die einfache Neurotransmittertheorie nicht ausreichend erklärt werden. Neuere Studien belegen, dass affektive Störungen infolge eines Ungleichgewichts komplexer Systeme entstehen, die an der Regulation von Plastizität und Neurogenese beteiligt sind (Neuroplastizitätshypothese) (Pittenger 2008, Kempermann 2003, Manji 2001 und 2003, Duman 2000). Dementsprechend basiert eine erfolgreiche Behandlung auf Induktion neurotropher Effekte (Duman et al. 1999, Manji et al. 2000). Eine Schlüsselfunktion hierbei hat das cAMP-response-element-binding-Protein (Creb). Nachweislich spielt der Transkriptionsfaktor Creb eine signifikante Rolle in verschiedenen physiologischen Entwicklungs- und Wachstumsprozessen, wie z. B. Lernen und Gedächtnis (Carlezon et al. 2005), Glucose- und Fettstoffwechsel (Herzig et al. 2003), Zellüberleben (Mayr and Montminy 2001) und neuronale Entwicklungsprozesse (Mantamadiotis et al. 2002). Zahlreiche Studien weisen daraufhin, dass Creb-vermittelte molekulare Funktionen bei Patienten mit affektiver Störung geringer ausgeprägt sind und dass die Wirksamkeit einer Therapie mit Medikamenten wie z. B. Antidepressiva oder Lithium darin besteht, diesen Effekt umkehren (Wallace 2009, Tardito 2006, Dwivedi 2003). In tierexperimentellen Studien konnte belegt werden, dass die Gabe von Antidepressiva und/oder Stimmungsstabilisierer einen positiven Einfluss auf die Neuroplastizität hat, indem es die zelluläre Integrität, die Neurogenese und Synaptogenese beeinflusst. So führt eine Therapie mit Antidepressiva durch eine Aktivierung des Creb mittels Phosphorylierung (pCreb) zu einer verstärken Genexpression von beispielsweise Wachstumsfaktoren wie dem „brain derived neurotrophic factor“ (BDNF) oder Tyrosinkinase-Rezeptor B (TrkB) (Chen et al. 2001, Thome et al. 2000, Duman et al. 1997, 1999, 2000). Die Beeinflussung der Neurotransmitterkonzentration durch Antidepressivagabe ist demnach lediglich einer der ersten Schritte einer Kaskade von Mechanismen, die über die Veränderung der Signaltransduktion auf zellulärer Ebene zu einer veränderten Genexpression durch Aktivierung des Tanskriptionsfaktors Creb führt. Die pCreb-regulierten Zielgene haben einen modulatorischen Effekt auf neuronale Plastizität und Synapsenfunktion (Wallace 2009, Blendy 2006, D`Sa 2002, Korte 1995, Manji et al. 2003) und führen letztendlich auch zu morphologischen Veränderungen im Gehirn (Pittenger 2008, Coyle et al. 2003).

Abbildung 5: Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors Creb durch Antidepressiva

Julie A. Blendy und Jessica E. Malberg; aus: Antidepressant action: to the nucleus and beyond. Trends in Pharmacological Sciences Vol.26 No.12 December 2005, 631-638).



Die Abbildung 5 zeigt die Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors Creb nach Antidepressivaeinnahme durch verschiedene intrazelluläre Kaskaden, die zu einer Änderung der Genexpression führen, was wiederum unterschiedliche Veränderungen im Hormonstoffwechsel, auf zellulär und auf Verhaltensebene nach sich zieht.

Mittlerweile ist es Koch und Mitarbeitern gelungen, diesen Zusammenhang im Rahmen mehrerer Studien bei unipolar depressiv Erkrankten nachzuweisen. Dabei konnte sowohl bei ausschließlich pharmakologischer als auch rein psychotherapeutischer Behandlung eine Korrelation zwischen Behandlungserfolg und Erhöhung der pCreb-Konzentration in den T-Lymphozyten der Studienteilnehmer nachgewiesen werden (Koch et al. 2002, 2003, 2009). Entsprechend liegt die Vermutung nah, dass ein ähnlicher Zusammenhang bei der bipolaren Depression vorliegt.

3. Material und Methoden

3.1 Untersuchungsdesign und –durchführung

Alle in die Psychiatrie der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf (UKE) stationär zugewiesenen Patienten mit einer Bipolar-I-und -II- Störung wurden erfasst. Beim Erstkontakt wurde jeder Patient ausführlich über die Studie, Dauer und Risiken informiert und aufgefordert, die Patienteninformation und schriftliche Einverständniserklärung genau durchzulesen und zu unterschreiben.
Zu Beginn der Behandlung erfolgte einmalig die Verifizierung der Diagnose durch einen Psychologen mittels SKID (Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV, Wittchen et al. 1997). Zum Untersuchungszeitpunkt bestand noch Gültigkeit für das DSM-IV, weshalb in den folgenden Ausführungen hiermit gearbeitet wurde.

Die anschließende Zuordnung in eine der zwei Vergleichsgruppen erfolgte randomisiert und wurde nach Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer kontrolliert. Die eine Hälfte der Patienten erhielt eine Standardtherapie aus Pharmakotherapie und Psychoedukation im Einzelsetting (Kontrollgruppe) und die andere Hälfte darüber hinaus eine zusätzliche Gruppenpsychotherapie (Experimentalgruppe). Idealerweise waren für jede Gruppe jeweils 50 Patienten geplant. Die Gruppensitzungen mit je 8 Patienten fanden einmal wöchentlich für 90 Minuten über neun Monate statt. Die Teilnehmer der Experimentalgruppe erhielten eine individuelle Psychoedukation, welche sich über 5 Termine im Abstand von 2 Monaten erstreckte. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe erhielten eine Psychoedukation im Einzelsetting, welche sechs Stunden im Monat umfasste. Der zeitliche Aufwand je Patient aus einer der beiden Gruppen war somit in etwa gleich groß.
Die Randomisierung und Aufteilung der Patienten in die entsprechenden Gruppen wird nur aus formalen Gründen hier aufgeführt, da der Vergleich der Wirksamkeit zwischen den unterschiedlichen Therapieformen nicht Gegenstand dieser Arbeit ist, weil hier alle Pat. ,unabhängig von ihrer Behandlungsform, im Kollektiv untersucht werden.

Die Erhebung der Daten erfolgte parallel zu drei Messzeitpunkten:

- in einem subakuten Zustand vor Beginn der Behandlung (T0)
- nach neun Monaten (Behandlungsende) (T1)
- sowie bei der Katamnese ein Jahr nach Behandlungsende (T2)

Erhoben wurden die Selbst- und Fremdratings der Psychopathologie bezüglich Depression.

- Bech- Rafaelsen Melancholie Skala (BRMS; Stieglitz et al. 1998) (Fremdrating)
- Beck Depression Inventar (BDI; Beck et al. 1995) (Selbstrating)

Zusätzlich erfolgte eine Blutentnahme zu allen drei Messzeitpunkten (T0-T2) zur Untersuchung des pCreb-Wertes, welche im zellbiologischen Labor der Psychiatrischen Klinik der Universität Kiel mittels Gelelektrophorese (Westernblot) durchgeführt wurde.
Alle im Studienverlauf erhobenen Daten wurden selbstverständlich vertraulich behandelt.

Abbildung 6: Fragebögen und Blutentnahmen im Studienverlauf

Untersuchungsleitfaden

stationär zugewiesene bipolare Patienten

Parallelisierung

Standardtherapie	zusätzliche Gruppentherapie
n = 50	n= 50
T0	Diagnostik SKID, BDI, BRMS und pCreb ***Therapieanfang***
T1 (9 Monate)	BDI, BRMS pCreb ***Therapieende***
T2 (21 Monate) Katamnese	BDI, BRMS pCreb

Für das Studienprotokoll sowie die schriftliche Einverständniserklärung der Studienteilnehmer wurde das positive Votum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät (UKE) der Universität Hamburg eingeholt.

3.2 Stichprobenbeschreibung

Einschlußkriterien

- männliche und weibliche Patienten im Alter über 18 Jahre
- Bipolar I oder II - Störung gemäß DSM-IV
- Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie

Ausschlukriterien

- Organische psychische Störungen, einschließlich einer Minderbegabung
- Krankheitsanamnese einer schweren körperlichen Erkrankung, wie lebensbedrohliche, konsumierende oder infektiöse Erkrankungen
- Das Vorliegen einer schizoaffektiven Störung

Als Abbruchkriterium wurde die Rücknahme der Einwilligungserklärung durch den Patienten sowie das Neuauftreten eines der Ausschlusskriterien festgelegt.

3.3 Stichprobengewinnung

Die Datenerhebung erfolgte vom Mai 2003 bis September 2009 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Hamburg Eppendorf (UKE). Erfasst wurden alle stationär zugewiesenen Patienten mit einer Bipolar-I- und II-Störung. In der sozialpsychiatrischen Ambulanz wurden alle Patienten mit einer bipolaren Erkrankung über die Studie und die Gruppentherapie informiert und motiviert, an der Studie teilzunehmen. Zusätzlich erhielten sie ein Merkblatt mit einer entsprechenden schriftlichen Studienbeschreibung und der dazugehörigen, bei Studienteilnahme zu unterschreibenden, Einwilligungserklärung.

3.4 Stichprobendaten

122 Patienten mit einer bipolaren Erkrankung gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme. In die Auswertung konnten nur die Datensätze derjenigen Probanden eingehen, von denen die entsprechenden Fragebögen und durch die Blutentnahme ermittelten pCreb-Werte vom ersten (T0) bis zum dritten Rating (T2 Katamnese, 12 Monate nach Behandlungsabschluss) vorlagen. Für 59 Patienten waren diese Bedingungen erfüllt (43 aus der Experimentalgruppe, 16 aus der Kontrollgruppe). Diese 59 Patienten erschienen protokollgemäß zu den Terminen T0-T2. 38 (64 %) der 59 Patienten waren weiblich, 21 (36 %) männlich. Das Alter der Probanden variierte zwischen 21 und 74 Jahren, der Median betrug 44 Jahre, der Mittelwert 45 Jahre bei einer Standardabweichung von 12 Jahren. Die Patienten hatten eine mittlere Erkrankungsdauer von 20 Jahren mit einer Standardabweichung von 12 Jahren (1-49). 48 (81%) Patienten erfüllten die Kriterien einer Bipolar-I-Störung und 11 (19%) die Kriterien einer Bipolar-II-Störung. 58 (98 %) der 59 Patienten befanden sich bereits vor Studienbeginn in einer nervenärztlichen und/oder psychotherapeutischen Behandlung, 1 Patient (2 %) wies diesbezüglich keine Erfahrungen auf. Das mittlere Erkrankungsalter war 25 Jahre mit einer Standardabweichung von 10 Jahren. Von den 59 Patienten waren 53 auf Psychopharmaka eingestellt, wovon 44 Patienten Stimmungsstabilisatoren und 9 Patienten Antipsychotika einnahmen. 6 Patienten erhielten zusätzlich ein Antidepressivum und 6 Patienten waren zu Studienbeginn nicht medikamentös eingestellt. Die Dosierung wurde nach Möglichkeit während des Studienzeitraums beibehalten. Details sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6 Demographische Daten

	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	45	12
Geschlecht • weiblich • männlich	 38 (64%) 21(36%)	
Anzahl der Erkrankungsjahre	19	16
Diagnose • Bipolar I • Bipolar II	 48 (81%) 11(19%)	
Medikamente • Stimmungsstabilisierer • Antipsychotika • Antidepressiva • Keine Medikation	 44 (75%) 9 (15%) 6 (10%) 6 (10%)	
Therapieerfahrung • Ja • Nein	 58 (98%) 1 (2%)	
Erkrankungsalter	25	10
Positive Familienanamnese • Depression • Bipolare Störung • Schizophrenie • Keine • Suchterkrankung • Suizid • Keine Angabe	 13 (22%) 15 (25%) 1 (2%) 21 (36%) 3 (5%) 1 (2%) 5 (9%)	
Suizidversuch • Ja • Nein • Keine Angabe	 21 (36%) 37 (63%) 1 (12%)	
Therapie • Standardbehandlung • Zusätzl. Gruppentherapie	 20 39	

3.5 Untersuchungsinstrumente

Die Untersuchungsinstrumente (Abbildung 6) wurden so gewählt, dass ein Vergleich zwischen Selbst- und Fremdeinschätzung möglich war. Daher wurden Fragebögen zur Psychopathologie sowohl vom Patienten (Selbstrating) als auch von unseren Psychologen (Fremdrating) bearbeitet. Um die bipolare Diagnose zu bestätigen, wurde das Strukturierte Klinische Interview nach DSM-IV (SKID-I/II, Wittchen et al. 1997) durchgeführt.

3.5.1 Strukturiertes Klinisches Interview (SKID-I/-II) für DSM-IV

Das SKID (SKID-I/-II; Wittchen et al. 1997) ermöglicht mithilfe spezieller Fragen, die Kriterien für affektive Störungen und andere psychische Erkrankungen aus dem DSM-IV zu erfassen. Mögliche komorbide Störungen werden somit ebenfalls erfasst. Mit dem SKID-I werden affektive und psychotische Störungen sowie Drogenkonsum, Angst-, somatoforme- und Essstörungen erfasst. Mit dem SKID-II können Persönlichkeitsstörungen nach DSM-IV verifiziert werden (Fydrich et al. 1997).
Fast alle Bereiche beginnen mit entsprechenden Screening-Fragen, von deren Beantwortung es abhängt, ob man die zusätzlichen spezifischen Kriterien für die jeweilige Störung prüfen muss oder nicht. Zu jedem einzelnen Störungsbild sind alle einzelnen Kriterien abgedruckt und werden im Fall einer positiven Screening Beantwortung erfragt. Im Anschluss werden die voll zutreffenden Symptome (Zeitdauer, Schweregrad der Beeinträchtigung erfüllt) addiert. Dies ermöglicht direkt im Interview eine differenzialdiagnostische Abklärung. Mithilfe dieses strukturierten Interviews kann die Diagnose einer bipolaren Störung sichergestellt und zwischen Bipolar I und II differenziert werden. Voraussetzung für eine valide und reliable Durchführung ist ein hinreichendes Training im Umgang mit dem SKID, um beispielsweise eine Abgrenzung zu Persönlichkeitsstörungen vornehmen zu können. In Abhängigkeit von der Komplexität der Störung und der aktuellen Stimmung des Patienten variiert die Durchführungsdauer dabei stark (30-180 min).

3.5.2 Fragebogen zur Messung der depressiven Symptomatik (Selbsteinschätzung)

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI; Beck und Steer 1987, Beck et al. 1996) stellt international das gebräuchlichste Selbstbeurteilungsinstrument für Depressionen dar. Die 21 Items, die anhand

einer vierstufigen Skala von null bis drei hinsichtlich des Auftretens während der letzten Woche und der Intensität beurteilt werden sollen, bilden eine Skala und umfassen Symptome wie traurige Stimmung, Pessimismus, Schuldgefühle und andere. Ein BDI-Wert von 20 und mehr Punkten lässt sich bei über 65% der depressiven Patienten finden, wobei ein Wert von über 14 bereits als auffällig gilt. Die Bearbeitungszeit für Patienten beträgt 10 bis 15 Minuten (Hautzinger et al. 1995, Hautzinger und Meyer 2001). Problematisch bei bipolaren Patienten ist allerdings, dass Symptome wie Hypersomnie, Agitiertheit und Appetitzunahme nicht erfasst werden.

3.5.3 Fragebogen zur Messung der depressiven Symptomatik (Fremdeinschätzung)

Die Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala (BRMS) (Bech et al. 1979, Bech und Rafaelsen 1986, Stieglitz et al. 1998) stellt eine überarbeitete Version der Hamilton-Depressionsskala (HAMD, Hamilton 1960) dar. Sie umfasst 11 Items, mit Hilfe welcher der Schweregrad depressiver Symptome jeweils auf einer vierstufigen Skala beurteilt wird. Für die Skala steht ein Interviewleitfaden zur Verfügung (Stieglitz und Smolka 1998, Bech und Helmchen 1998). Zur Interpretation liegen Cut-off-Werte vor (**0-5**: kein depressives Syndrom; **6-14**: leichtes depressives Syndrom; **15-24**: mittelgradiges depressives Syndrom; **25**: schweres depressives Syndrom). Die Fremdbeurteilung mittels BRMS korreliert dabei erwiesenermaßen mit der Patientenselbsteinschätzung, die durch das Beck-Depression-Inventar erhoben wird (BDI; Beck et al. 1961, Beck 1967, Beck und Steer 1987, Smolka und Stieglitz 1998). Die Informationserhebung mittels Interviewleitfaden beträgt etwa 10 bis 20 Minuten und das Ausfüllen des Dokumentationsbogens 5 Minuten.

3.5.4 SDS Page und Westernblot für pCreb

Materialen:

Chemikalien	**Firma**
Ficoll-Solution	Pharmacia Germany
RPMI 1640 Medium	GibcoBRL, Lifen Technologies
Fötales Kälberserum (FKS)	
PBS (phospate bufferes saline)-Puffer	
Proteinvermessungskit 2-D Quant Kit	Amersham, Freiburg, Germany
Kaninchen-Anti-pCREB-Antikörpern	New England Biolabs, Frankfurt Germany
(PO)-conjugiertem Ziegen-anti-Kaninchen-IgG- Antikörper	Dianova, Hamburg, Germany
Chemiluminollösung	Biorad, München, Germany

Geräte:

Kulturschale	Facon, Germany
GS 800 Densitometer	Biorad, München, Germany
Software Quantity One	BioRad, München, Germany

Jedem Patienten wurden zu allen drei Messzeitpunkten je 10 ml Vollblut aus einer peripheren Vene entnommen und in ein Heparinröhrchen überführt. Die peripheren mononuklearen Zellen (PBMC) wurden durch eine Ficoll-Dichtegradientenzentrifugation isoliert (Ficoll-Solution Pharmacia Germany). Zur weiteren Isolierung der T-Lymphozyten wurden die Monozyten und B-Lymphozyten durch Adhärenz an Plastik-Kulturflaschen weitestgehend entfernt. Hierfür wurden die PBMC für 1,5 Stunden in einer Kulturschale (Falcon Germany) mit RPMI 1640-Medium (GibcoBRL, Lifen Technologies, Karlsruhe, Germany), welches 10-%iges fötales Kälberserum (FKS) enthielt, inkubiert. Die Inkubation erfolgte im Brutschrank in einer 5% CO_2-haltigen, wasserdampfgesättigten Atmosphäre bei 37° Celsius. Nach der Inkubation erfolgte die Trennung der nicht adhärenten T-Zellen und die zweimalige Waschung mittels PBS (phosphate buffered saline)- Puffer, wodurch eine Anreicherung der T-Lymphozyten bis 89 Prozent erreicht werden

konnte. Alle Bedingungen bei dieser Prozedur wurden konstant gehalten bei allen Proben, um die Abweichungen so gering wie möglich zu halten. Die gereinigten T-Lymphozyten wurden in einer Konzentration von 1x10 hoch 6 Zellen/ml Medium je Probe kultiviert und zentrifugiert. Die Überstände wurden anschließend entfernt und die ausschließlich verbliebenen T-Lymphozyten lysiert durch Zugabe eines Puffers, welcher 6,25 mmol Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, 2% Sodiumdodecylsulfat (SDS),10% Glycerin, 50 mmol Dithiothreitol und 0,1% Bromphenolblau enthielt. Anschließend erfolgte eine Sonifikation für 2-10 Sekunden zur Trennung der DNA und um die Probenviskosität herabzusetzen. Die Lysate wurden nachfolgend bei -80 ° Celsius bis zum Gebrauch gelagert. Alle Proben eines Patienten (T0,T1 und T2) wurden geblotted, untersucht und quantifiziert im selben Versuch. Der Proteingehalt in jeder Probe wurde mit Hilfe des Proteinvermessungskit *(*2-D Quant Kit, Amersham, Freiburg, Germany) bestimmt. Nach Auftragen der entsprechenden Proteinmengen auf das Sammelgel erfolgte die Auftrennung der Lysate einer jeden Probe mithilfe einer 12%-igen SDS-Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese (SDS Page). Die anschließend auf Nitrozellulosemembran transferierten Proteine wurden dann mit Kaninchen-Anti-pCreb-Antikörpern versetzt (New England Biolabs, Frankfurt Germany) und die gebundenen Antikörper mit sekundären Peroxidase (PO)-konjugiertem Ziegen-anti-Kaninchen-IgG-Antikörper (Dianova, Hamburg, Germany) markiert. Es folgte eine einminütige Inkubation in einer Chemiluminollösung (Biorad, München, Germany). In Anwesenheit von Wasserstoffperoxid führte die Peroxidase des zweiten Antikörpers zur Oxidation des Luminols. Die dadurch hervorgerufenen Lichtemissionen wurde mittels quantifizierter Densitometrie mit einem GS 800 Densitometer (BioRad, München, Germany) und entsprechender Software (Quantity One®, BioRad) ermittelt und stellte ein Maß für die pCreb-Expression dar, welches in der Einheit optische Dichte (OD) angegeben wurde.

3.6 Datenanalyse

Im ersten Schritt wurden mithilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung (Allgemein lineares Modell, SPSS) die Mittelwerte der Selbst- und Fremdbeurteilung (BDI und BRMS) sowie der pCreb-Werte zu allen drei Messzeitpunkten (T0,T1 und T2) innerhalb der Stichprobe miteinander verglichen, um entsprechend signifikante Veränderungen aufzuzeigen. Zur Korrektur bei Mehrfachvergleichen wurde zusätzlich die Bonferroni-Prozedur durchgeführt. Entsprechende Diagramme dienen der Veranschaulichung.

Im zweiten Schritt wurde zum Nachweis einer Beziehung zwischen den erhobenen Werten und deren Veränderung über die Zeit eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Diese erfolgte zweiseitig und entsprechend dem Verteilungsmuster der zu untersuchenden Variablen entweder nach

Pearson (Normalverteilung) oder Spearman (keine Normalverteilung). Zusätzlich aufgezeigte Streudiagramme sollen einem kurzen visuellen Eindruck der Korrelationen dienen.

Im letzten Abschnitt erfolgte die Aufteilung der Stichprobe entsprechend der Veränderung der depressiven Symptomatik über die Zeit (T0-T2) in 3 Teilstichproben, die isoliert betrachtet und mit den o.g. statistischen Verfahren untersucht wurden. Die Unterteilung erfolgte bezugnehmend auf die durch die Fremdbeurteilung (BRMS) der Depression erhobenen Daten. 29 Patienten zeigten im Verlauf eine Verbesserung der depressiven Symptomatik und wurden daher als Responder bezeichnet. 15 Patienten wurden im Verlauf zunehmend depressiv und infolgedessen als Nonsresponder gekennzeichnet. Weitere 15 Patienten befanden sich über den gesamten Zeitraum in Remission und stellten ebenfalls eine Teilstichprobe dar.

Als Signifikanzniveau wurde ein Wert von 0,05 festgelegt.

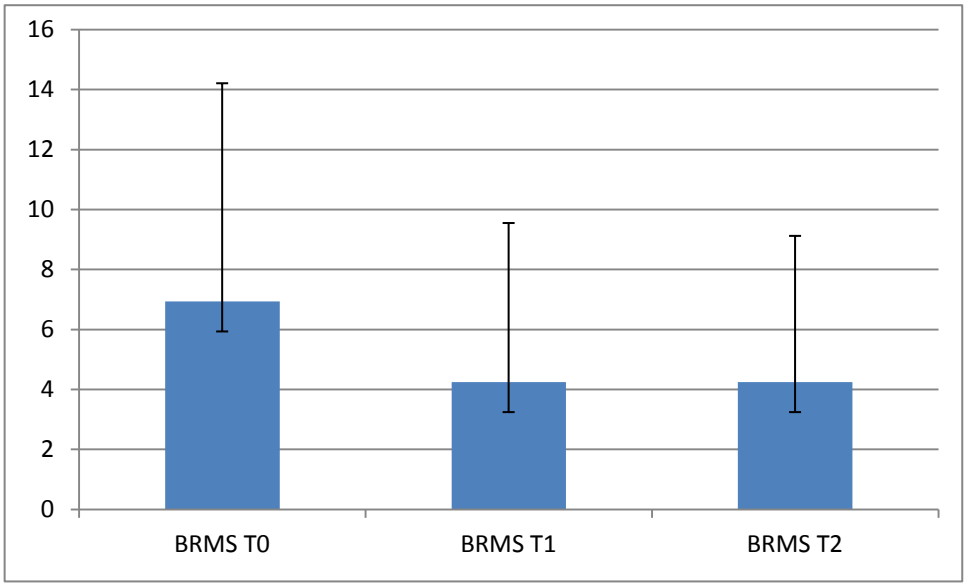
Alle Analysen wurden mithilfe des Statistik-Programms SPSS, Version 20.0 durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Veränderung der Depression (BDI und BRMS) und des pCreb-Wertes über die Zeit

4.1.1 Veränderung der Depression (Fremdbeurteilung,BRMS) über die Zeit

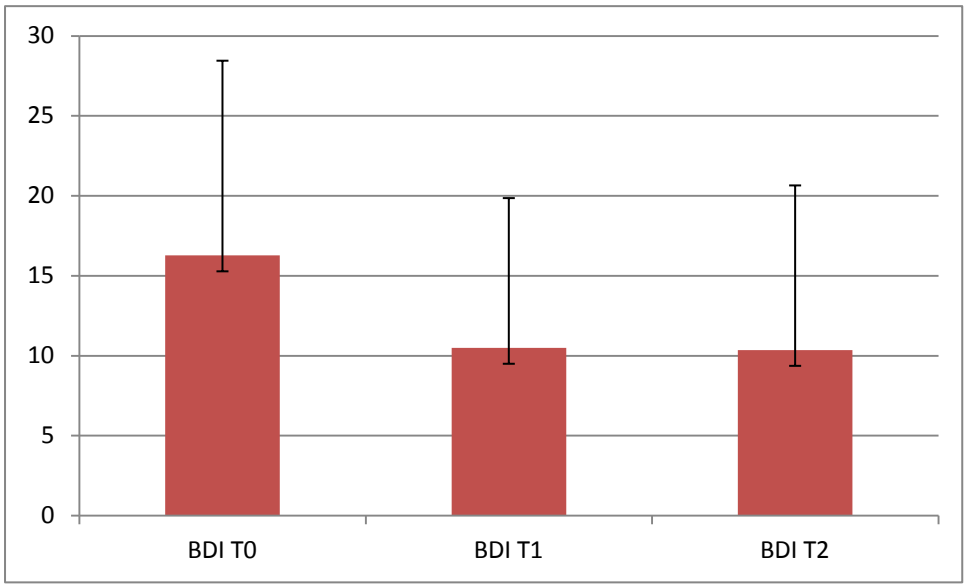
Abbildung 7: Veränderung der Depression (BRMS) über die Zeit



Zu Behandlungsbeginn (T0) liegt der durchschnittliche BRMS-Score bei 6,9±7,3. Im weiteren Verlauf sinkt er zum Behandlungsende (T1) signifikant um ca. 2,7 Punkte auf einen Wert von 4,2±5,3 [(t=2,612); p=0,011]. Zur Katamnese (T2) zeigt sich keine deutliche Veränderung des BRMS-Scores, er steigt nur um nicht signifikante 0,1 Punkte auf einen Endwert von 4,3±4,9 Punkten [(t=0,142); p=0,888].

4.1.2 Veränderung der Depression (Selbstbeurteilung, BDI) über die Zeit

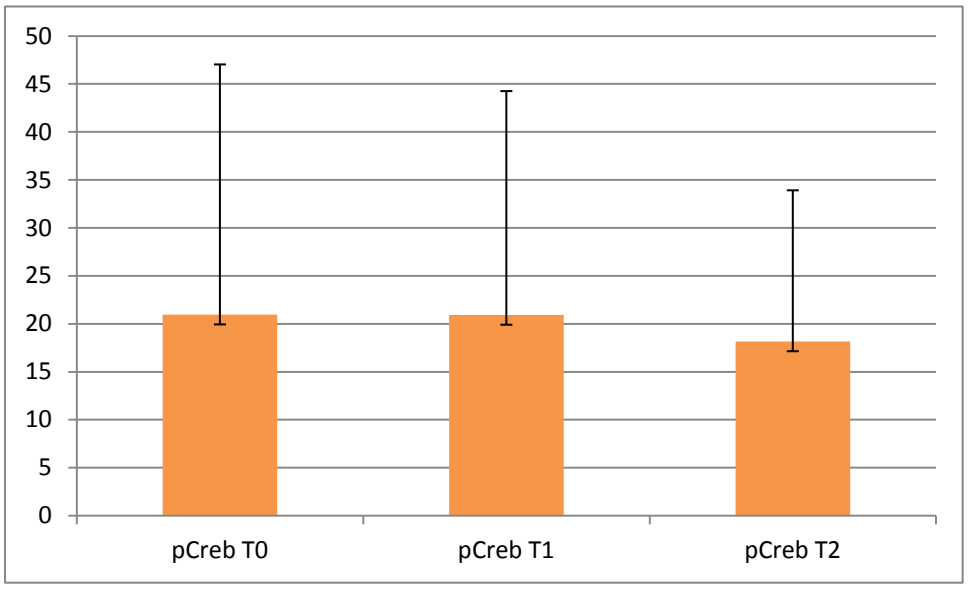
Abbildung 8: Veränderung der Depression (BDI) über die Zeit



Ähnlich verhält es sich mit der Veränderung des subjektiv eingeschätzten Depressionsgrades. Zu Behandlungsbeginn (T0) liegt der durchschnittliche BDI-Wert bei 16,3±12,1. Zum Behandlungsende (T1) sinkt er signifikant um rund 5,8 Punkte auf 10,5±9,4 [(t=4,012); p=0,002]. Zur Katamnese fällt der BDI-Wert nicht signifikant um 0,1 Punkte und liegt bei 10,4±10,3 Punkten [(t=0,089); p=0,929].

4.1.3 Veränderung des pCreb-Wertes über die Zeit

Abbildung 9: Veränderung des pCreb-Wertes über die Zeit



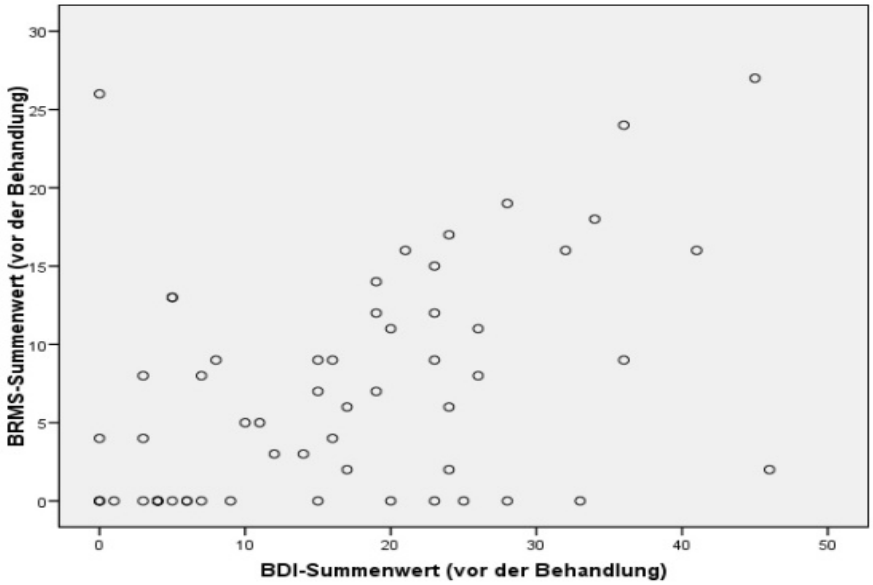
Zum Beginn der Behandlung (T0) liegt der durchschnittlich gemessene pCreb-Wert bei 20,9±26,1 OD. Zum Behandlungsende (T1) bleibt der Wert nahezu unverändert bei 20,9±20,4 OD und verändert sich damit nicht signifikant [(t=0,015); p=0,988]. Zur Katamnese fällt der pCreb-Wert nicht signifikant um ca.2,7 OD und liegt abschließend bei einem Wert von 18,2±15,8 OD [(t= 1,648), p=0,221].

4.2 Korrelationsanalysen

4.2.1 Korrelation zwischen der Selbst(BDI)- und Fremdbeurteilung (BRMS) der Depression

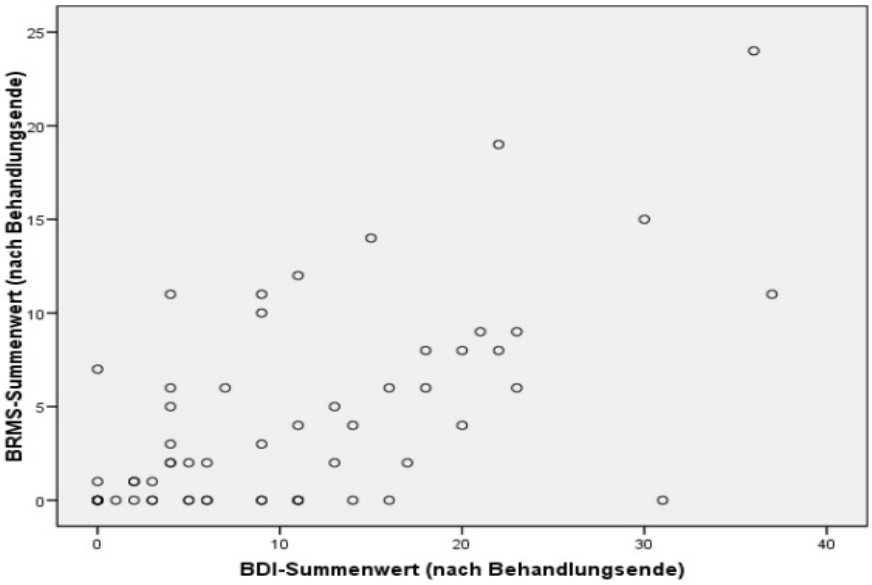
Bei der Korrelation von BRMS zu BDI vor Behandlungsbeginn (T0) zeigt sich eine schwache jedoch signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von r= 0,45 (p=0,014) (siehe Abbildung 10).

Abbildung 10: Korrelation zwischen BRMS und BDI (T0)



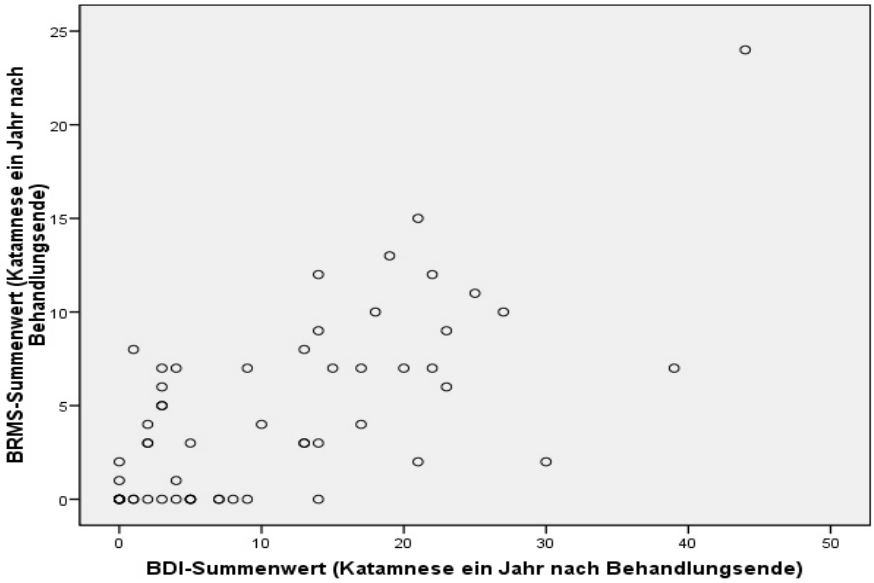
Nach Behandlungsende (T1) besteht zwischen den erhobenen Werten eine mittelstarke signifikante Korrelation mit r=0,54 (p=0,011) (siehe Abbildung 11).

Abbildung 11: Korrelation zwischen BRMS und BDI (T1)



Zur Katamnese (T2) zeigt sich weiterhin eine mittelstarke signifikante Korrelation zwischen BDI und BRMS mit r =0,63 (p=0,021) (siehe Abbildung 12).

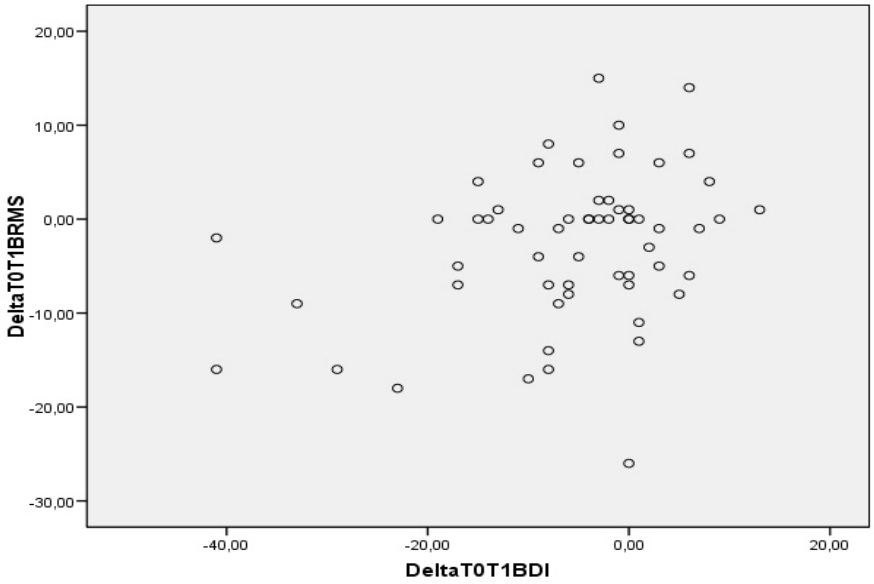
Abbildung 12: Korrelation zwischen BRMS und BDI (T2)



Bei der Betrachtung und Korrelation der Höhe der Veränderung der BRMS- und BDI-Werte zueinander (Delta T0/T1) vom Behandlungsbeginn (T0) bis zum Behandlungsende (T1), zeigt

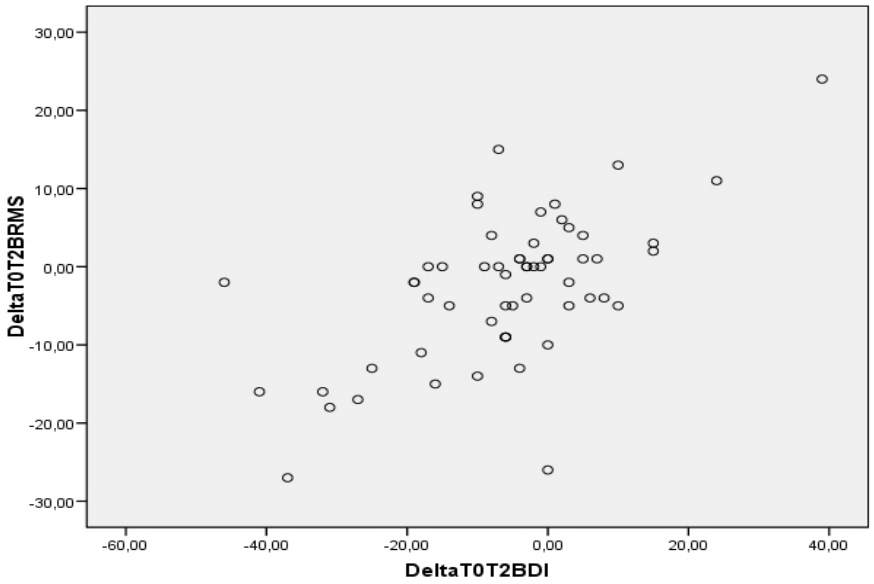
sich eine schwache, aber signifikante Korrelation der Werte mit einem Korrelationskoeffizienten von r= 0,33 (p= 0,013) (siehe Abbildung 13).

Abbildung 13: Korrelation zwischen Delta T0/T1 BRMS und BDI



Ähnlich verhält es sich bei der Korrelation der Wertveränderung von BRMS zu BDI (Delta T0/T2) von Behandlungsbeginn (T0) bis zur Katamnese (T2). Hier besteht eine mittelstarke und signifikante Korrelation mit einem Koeffizienten von r= 0,6 (p=0,003) (siehe Abbildung 14).

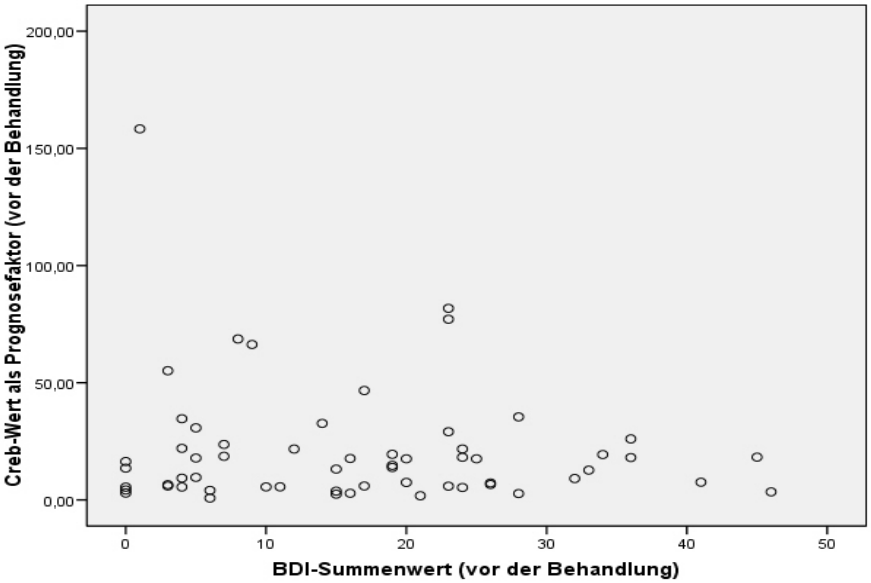
Abbildung 14: Korrelation zwischen Delta T0/T2 BRMS und BDI



4.2.2 Korrelation zwischen der Depression (Selbstbeurteilung, BDI) und dem pCreb-Wert

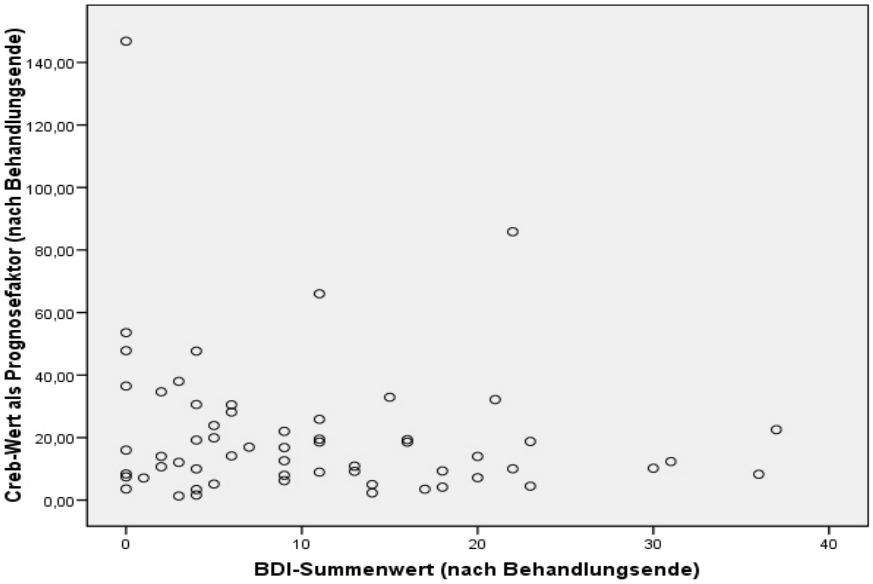
Bei der Korrelation des pCreb-Wertes zum BDI-Wert vor Behandlungsbeginn (T0) zeigt sich keine signifikante Korrelation bei einem Korrelationskoeffizienten von r= 0,039 (p=0,772) (siehe Abbildung 15).

Abbildung 15: Korrelation zwischen BDI und pCreb (T0)



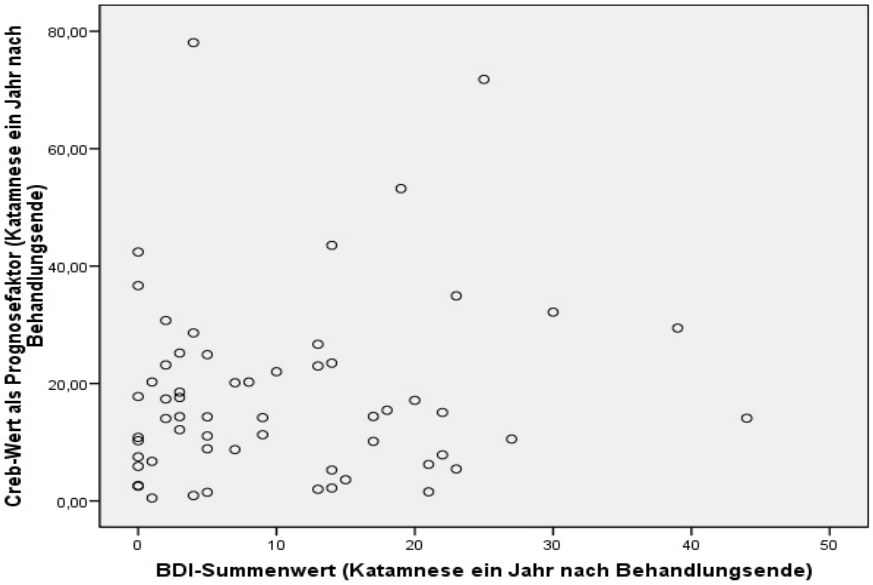
Nach Behandlungsende (T1) kann weiterhin keine signifikante Abhängigkeit der Werte zueinander festgestellt werden, der Korrelationswert beträgt r=0,128 (p=0,331) (siehe Abbildung 16).

Abbildung 16: Korrelation zwischen BDI und pCreb (T1)



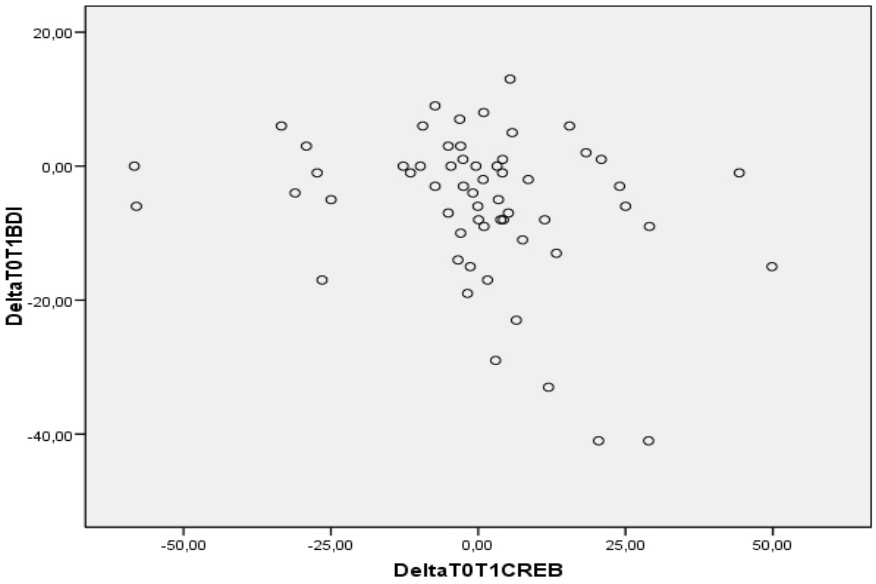
Auch zum Zeitpunkt der Katamnese (T2) konnte kein signifikanter Korrelationskoeffizient, r= 0,088 (p=0,512), dokumentiert werden (siehe Abbildung 17).

Abbildung 17: Korrelation zwischen BDI und pCreb (T2)



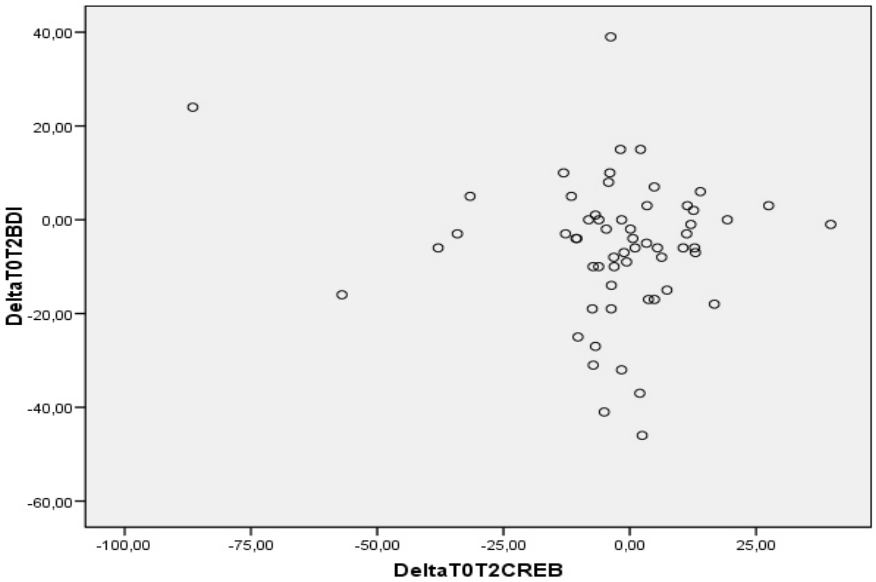
Auch bei der Betrachtung und Korrelation der Höhe der Veränderung der BDI- und pCreb-Werte zueinander (Delta T0/T1) vom Behandlungsbeginn (T0) bis zum Behandlungsende (T1), zeigt sich keine signifikante Korrelation bei einem Korrelationskoeffizienten von r= 0,27 (p= 0,362) (siehe Abbildung 18).

Abbildung 18: Korrelation zwischen Delta T0/T1 BDI und pCreb



Analog verhält es sich bei der Korrelation der Wertveränderung von BDI zu pCreb (Delta T0/T2) von Behandlungsbeginn (T0) bis zur Katamnese (T2). Hier besteht ebenfalls keine signifikante Korrelation bei einem Korrelationskoeffizienten von r= 0,12 (p=0,393) (siehe Abbildung 19).

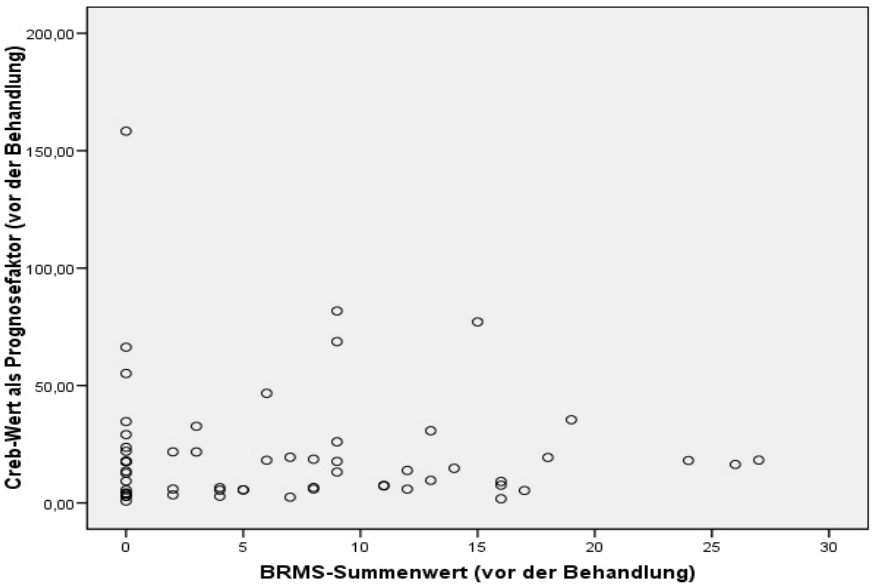
Abbildung 19: Korrelation zwischen Delta T0/T2 BDI und pCreb



4.2.3 Korrelation zwischen der Depression (Fremdbeurteilung, BRMS) und dem pCreb-Wert

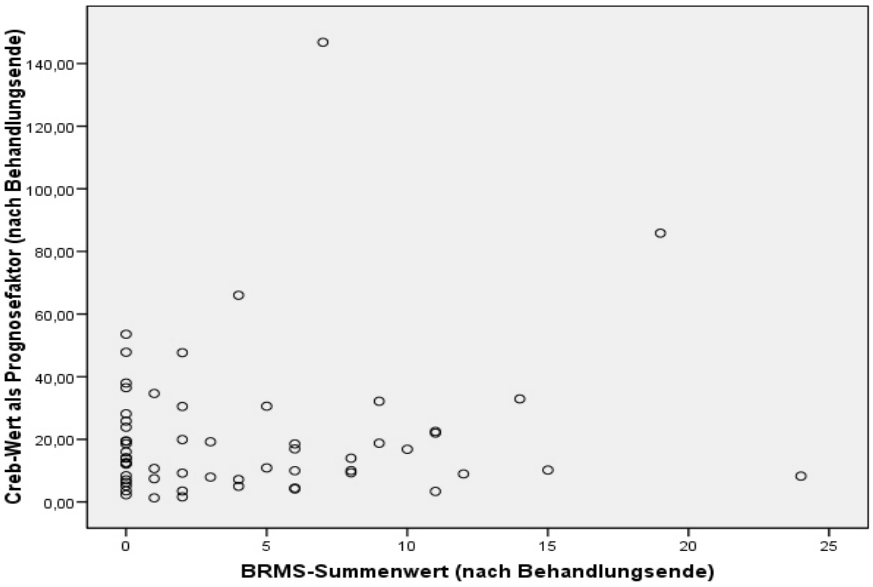
Ähnlich wie bei der Selbstbeurteilung zeigt sich auch bei der Korrelation des pCreb-Wertes zum BRMS-Wert vor Behandlungsbeginn (T0) keine signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten r= 0,079 (p=0,523) (siehe Abbildung 20).

Abbildung 20: Korrelation zwischen BRMS und pCreb (T0)



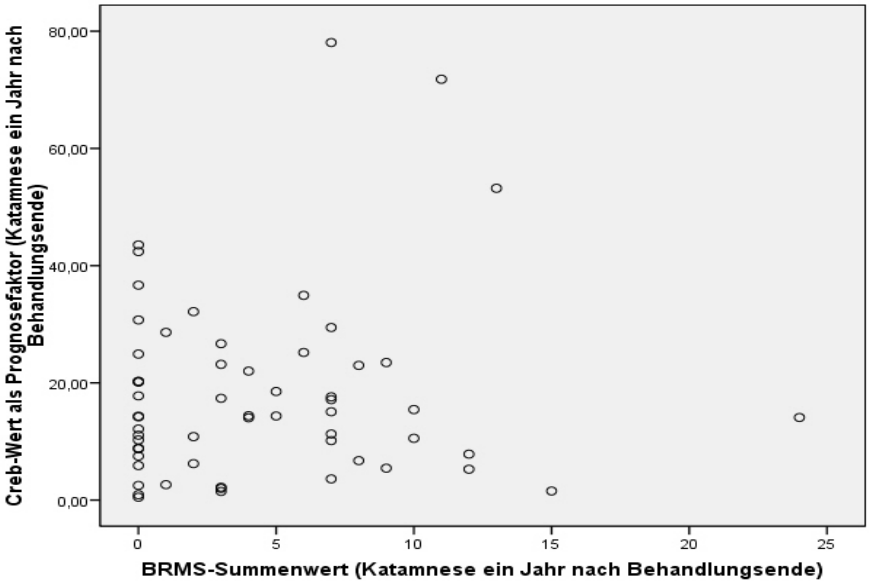
Nach Behandlungsende (T1) besteht ebenfalls keine Korrelation, der Korrelationswert beträgt r=0,001 (p=0,992) (siehe Abbildung 21).

Abbildung 21: Korrelation zwischen BRMS und pCreb (T1)



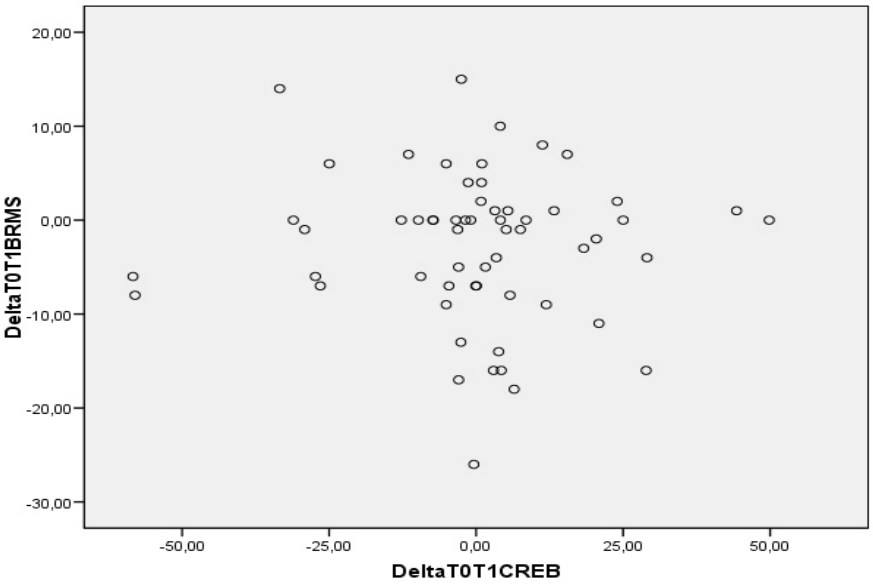
Zur Katamnese liegt zwischen den erhobenen Werten weiterhin keine signifikante Korrelation vor mit r= 0,03 (p=0,823) (siehe Abbildung 22).

Abbildung 22: Korrelation zwischen BRMS und pCreb (T2)



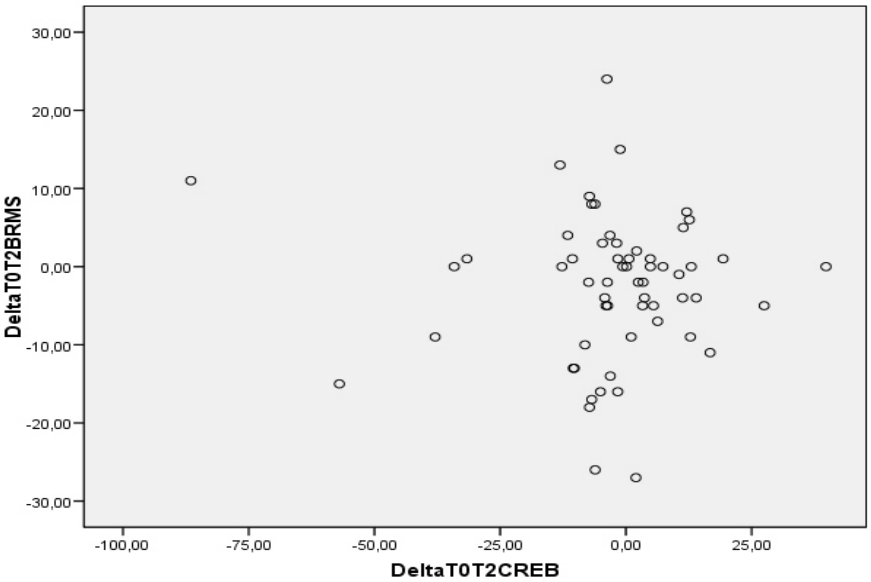
Bei der Betrachtung und Korrelation der Höhe der Veränderung der BRMS- und pCreb-Werte zueinander (Delta T0/T1) vom Behandlungsbeginn (T0) bis zum Behandlungsende (T1) zeigte sich wie auch bei der Selbstbeurteilung keine signifikante Korrelation bei einem Korrelationskoeffizienten von r= 0,039 (p= 0,774) (siehe Abbildung 23).

Abbildung 23: Korrelation zwischen Delta T0/T1 BRMS und pCreb



Das gleiche Bild zeigt sich bei der Korrelation der Wertveränderung von BRMS zu pCreb (Delta T0/T2) von Behandlungsbeginn (T0) bis zur Katamnese (T2). Hier besteht ebenfalls keine signifikante Korrelation bei einem Korrelationskoeffizienten von r= 0,03 (p=0,852) (siehe Abbildung 24).

Abbildung 24: Korrelation zwischen Delta T0/T2 BRMS und pCreb

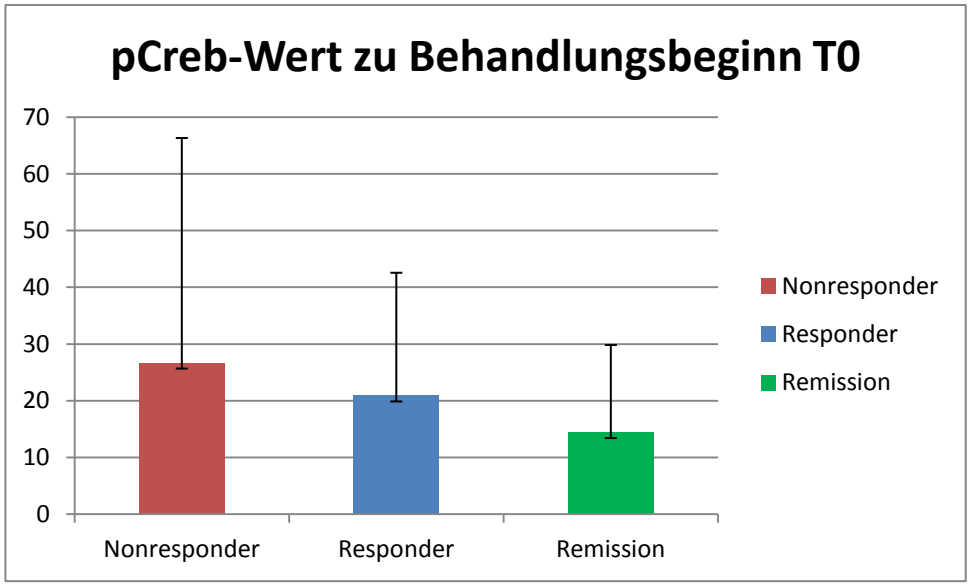


4.3 Veränderung der Depression (BRMS) und des pCreb-Wertes über die Zeit bei den Respondern, Nonrespondern und in Remission befindlichen Patienten

Im Rahmen der weiteren Untersuchung erfolgt eine Aufteilung der 59 Patienten in 3 Untergruppen (Teilstichproben). Insgesamt kommt es bei 29 der 59 Patienten zu einer deutlichen Verbesserung des Depressionsgrades, gemessen an dem zur Fremdbeurteilung gehörenden BRMS-Score, weshalb sie als Responder bezeichnet werden. Bei 15 Patienten zeigt sich trotz Therapie eine weitere Verschlechterung der depressiven Symptomatik (Nonreponder) und weitere 15 Patienten verbleiben über den gesamten Zeitraum in Remission.

Zum Behandlungsbeginn (T0) liegt der durchschnittlich ermittelte pCreb-Wert in der Gruppe der Responder bei 20,89±21,69 OD bei einem durchschnittlich ermittelten BRMS-Score von 12,72±6,12. Bei den Nonrespondern wird im Mittel ein pCreb-Wert von 26,69±39,64 OD gemessen bei einem BRMS-Wert von durchschnittlich 1,4±2,13 Punkten. Die in Remission befindlichen Patienten haben einen pCreb-Wert von rund 14,44±15,41 OD bei einem BRMS-Wert von 1,19±1,8 Punkten (siehe Abbildung 25).

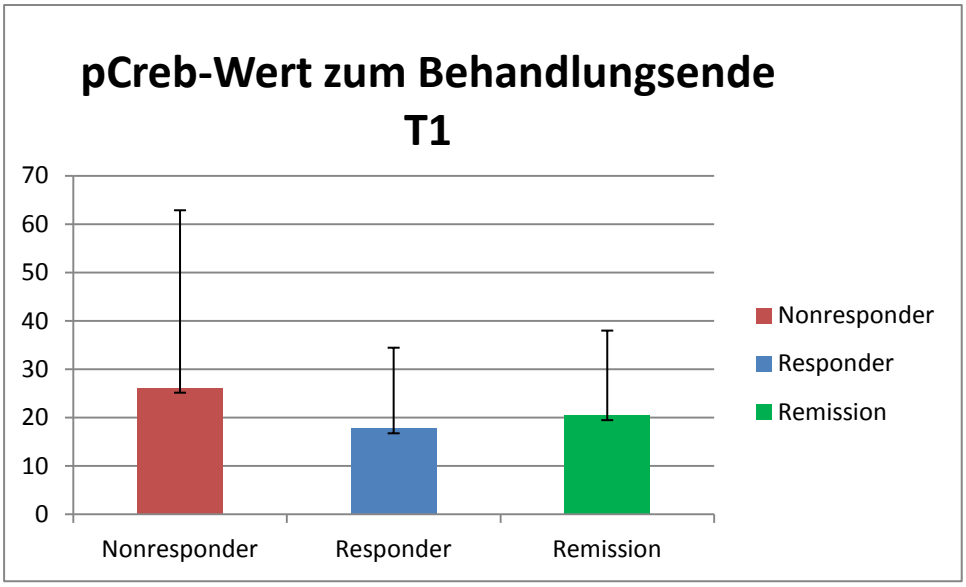
Abbildung 25: Verlauf der pCreb-Werte (T0) der 3 Teilstichproben



Zum Behandlungsende (T1) liegt der durchschnittlich ermittelte pCreb-Wert in der Gruppe der Responder bei 17,77±16,7 OD bei einem durchschnittlich ermittelten BRMS-Score von 3,93±

3,89. Bei den Nonrespondern wird im Mittel ein pCreb-Wert von 26,17±36,72 OD gemessen, bei einem BRMS-Wert von durchschnittlich 6,33±4,71. Die in Remission befindlichen Patienten haben einen pCreb-Wert von rund 20,49±17,52 OD bei einem BRMS-Score von 1,38±1,59 (siehe Abbildung 26).

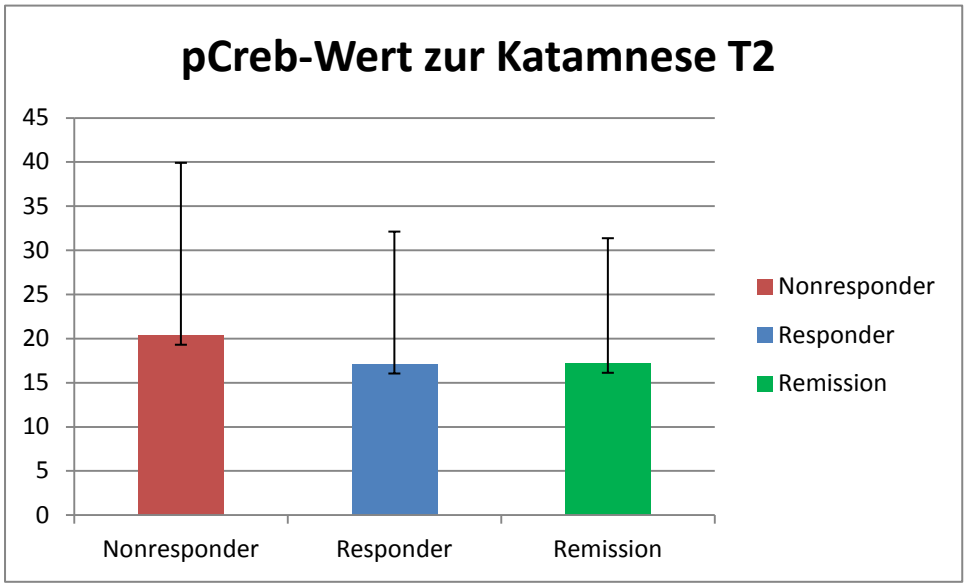
Abbildung 26: Verlauf der pCreb-Werte (T1) der 3 Teilstichproben



:

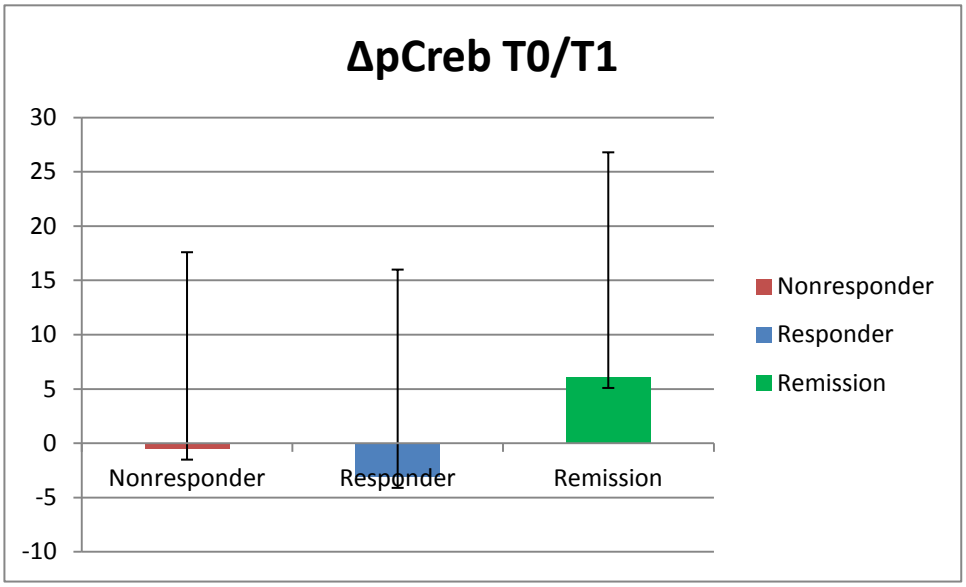
Zur Katamnese (T2) liegt der durchschnittlich ermittelte pCreb-Wert in der Gruppe der Responder bei 17,03±15,08 OD bei einem durchschnittlich ermittelten BRMS-Score von 4,66± 6,23. Bei den Nonrespondern wird im Mittel ein pCreb-Wert von 20,29±19,16 OD gemessen, bei einem BRMS-Wert von durchschnittlich 8,53±5,88. Die in Remission befindlichen Patienten haben einen pCreb-Wert von rund 17,11±14,25OD bei einem BRMS-Wert von 1±1,57 (siehe Abbildung 27).

Abbildung 27: Verlauf der pCreb-Werte (T2) der 3 Teilstichproben



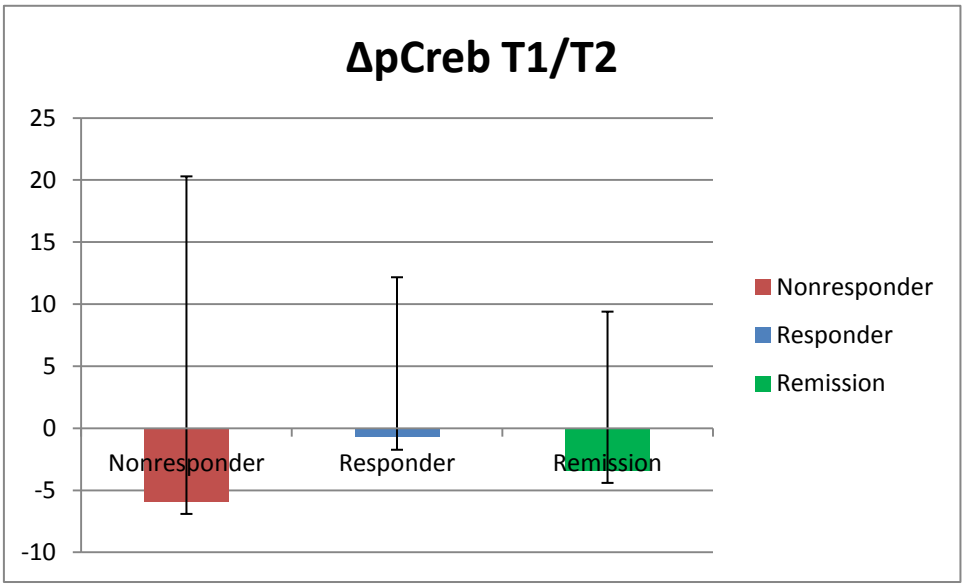
In der Gruppe der Responder zeigt sich von T0 auf T1 ein signifikanter BRMS-Abfall um durchschnittlich 8,1± 7,1 Punkte [(t=6,1), p=0,001], während der pCreb-Wert nicht signifikant um 3,1± 19,1 OD [(t=0,89), p=0,29] fällt. Demgegenüber steigt der BRMS-Score signifikant bei den Nonrespondern um durchschnittlich 4,9± 4,9 Punkte [(t=3,85), p=0,002], während der p-Creb-Wert nicht signifikant um lediglich 0,5± 18,1 OD [(t=0,11), p=0,91] fällt. In der Gruppe der Patienten, die sich in Remission befinden, zeigt sich von T0 auf T1 ein nahezu unveränderter BRMS-Wert mit einem diskreten nicht signifikanten Anstieg um durchschnittlich 0,2± 1,8 Punkte [(t=0,43), p=0,68], während der pCreb-Wert jedoch deutlich aber nicht signifikant um 6,1± 20,7 OD [(t=1,17), p=0,26] steigt (siehe Abbildung 28).

Abbildung 28: Veränderung der pCreb-Werte von T0 auf T1der 3 Teilstichproben



Von T1 auf T2 sinkt bei den Respondern der BRMS-Score nicht signifikant weiter um rund 0,7± 6,6 Punkte [(t=0,58), p=0,56], ebenso wie der pCreb-Wert um 0,73± 12,9 OD nicht signifikant fällt [(t=0,31), p=0,76]. Bei den Nonrespondern steigt der BRMS-Score nicht signifikant um weitere 2,2± 8,4 Punkte [(t=1,01), p=0,33] und der pCreb-Wert fällt um 5,9± 26,2 OD nicht signifikant [(t=0,87), p=0,40]. Bei den Patienten in Remission fällt der BRMS-Score nicht signifikant um lediglich 0,4± 2,2 Punkte [(t=1,01), p=0,33] und der pCreb-Wert fällt nicht signifikant um 3,4± 12,8 OD [(t=1,05), p=0,43] (siehe Abbildung 29).

Abbildung 29: Veränderung der pCreb-Werte von T1 auf T2 der 3 Teilstichproben



5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es festzustellen, ob eine Verbesserung des Schweregrades der bipolaren Depression mit einer entsprechenden Erhöhung des im Blut messbaren pCreb-Wertes einhergeht, um auf diese Weise die Möglichkeit zu bekommen erstmalig den Erfolg einer Therapie bei der bipolaren Depression mithilfe eines Biomarkers zu verifizieren, wie dies schon teilweise bei der unipolaren Depression der Fall ist.
Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchungen vor diesem Hintergrund dargestellt, interpretiert und mit den Befunden anderer diesbezüglich bestehender Studien verglichen.

Bezüglich der Veränderung des Schweregrades der bipolaren Depression über die Zeit lässt sich durch eine entsprechende Behandlung, ungeachtet der genauen Behandlungsform, erwartungsgemäß eine signifikante Verbesserung nach 9 Monaten sowohl in der Selbst- (BDI) als auch Fremdbeurteilung (BRMS) nachweisen. Zur Katamnese zeigten sich die Patienten stabil in Remission und die Werte bleiben daher nahezu unverändert. Die nachfolgend durchgeführten Korrelationsanalysen zwischen Fremd- (BRMS) und Selbstbeurteilung (BDI) über die Zeit belegen eine im Verlauf zunehmende mittelstarke signifikante Korrelation. Im Durchschnitt besteht dabei ein Korrelationskoeffizient zwischen BRMS und BDI von r= 0,54. Die Ergebnisse stimmen nahezu identisch mit denen von Smolka und Stieglitz (1999) überein, die einen Korrelationskoeffizienten von r= 0,53 zwischen BDI und BRMS nachweisen konnten. Bezogen auf die Korrelation zwischen dem BDI und dem international am häufigsten eingesetzten Erhebungsinstrument zur Fremdbeurteilung der Depressivität, der Hamilton Depressions-Skala (HAMD) existieren Ergebnisse mit einem hohen Schwankungsbereich, die sich jedoch im Durchschnitt auf der gleichen Höhe der Ergebnisse dieser Studie befinden. Beck et al. (1988) wiesen dabei eine deutlich höhere Korrelation zwischen Fremd- und Selbstbeurteilung mit einem Koeffizienten von r= 0,76, während Hautzinger et al. (1995) sie gegenteilig in einer Größenordnung von r= 0,37 angibt. In einer eigenen Studie an depressiven Patienten konnten Keller et al. (1996) eine Korrelation mit einem Koeffizienten von r =0,57 dokumentieren. In einer weiteren Studie mit ähnlichem Design wiesen Keller et al. (1997) eine durchschnittliche Korrelation von r= 0,53 nach. Zusammenfassend dokumentieren diese Studienergebnisse, dass bei einer Korrelation von r= 0,53 nur etwa ein Drittel der Varianz erklärt werden kann, d.h. die Vorhersage der BDI-Werte aus dem HAMD- oder BRMS-Werten (bzw. umgekehrt) kann nur unzureichend getroffen werden.

Der Hauptschwerpunkt der in der vorliegenden Arbeit zu überprüfenden Hypothese beinhaltete den Nachweis einer Erhöhung des pCreb-Wertes im Rahmen einer entsprechenden Verbesserung des Schweregrades der bipolaren Depression unter einer multimodalen Therapie.

Dieser Nachweis konnte durch die vorliegende Studie nicht erbracht werden. Zwar kam es, nach neun monatiger Behandlungsdauer, unter einer entsprechenden Therapie zu einer erwarteten signifikanten Verbesserung des Depressionsschweregrades sowohl in der Fremdbeurteilung (Reduktion um 39% verglichen zum Ausgangswert T0) als auch in der Selbstbeurteilung (Reduktion um 35% verglichen zum Ausgangswert T0), allerdings blieb die zu erwartende Erhöhung des durchschnittlichen pCreb-Wertes aus, da dieser nach 9 Monaten gegenüber dem Ausgangswert nahezu unverändert blieb. Bei im Anschluss fast unverändertem Depressionsgrad zur Katamnese zeigt sich ein irrelevanter Abfall des pCreb-Wertes um 2,7 OD ohne Signifikanz. Entsprechend ist zu keinem der drei Messzeitpunkte eine signifikante Korrelation zwischen dem durchschnittlich gemessenen pCreb-Wert und dem, im Rahmen der Selbst- und Fremdbeurteilung eruierten Depressionsschweregrades zu beobachten. Da diese Studie eng an den einzig diesbezüglich vorhandenen Studien von Koch et al. (2002 und 2009) anlehnt, erfolgte zur verbesserten Vergleichbarkeit der Ergebnisse die im letzten Teil vorgenommene Unterteilung der 59 Patienten in Responder, Nonresponder und in Remission befindlichen Patienten. Hier konnte nur bei den Respondern nach Behandlungsende (T1) eine signifikante Reduktion der Depressionsschwere um fast 70 Prozent vom Ausgangswert beobachtet werden. Die zu erwartende pCreb-Erhöhung zeigte sich jedoch auch hier nicht. Im Gegenteil, der pCreb-Wert fiel sogar um 3,1 OD, wobei diese Abnahme nicht signifikant war. Die weiteren Ergebnisse dieser Unterteilung sind alle insignifikant und weisen auch keine Orientierungstendenzen auf, sodass hier auf eine weitere Interpretation verzichtet wird. Zusammenfassend lässt sich im Rahmen dieser Studie also schlussfolgern, dass die Verbesserung der depressiven Symptomatik bei bipolar erkrankten Patienten nicht mit einer Erhöhung der pCreb-Konzentration assoziiert ist, jedenfalls nicht langfristig, sodass dieser im Rahmen der bipolaren Depression keinen Biomarker für den Therapieerfolg darstellt.
Unsere Studie ist die Erste, die die Veränderung des pCreb-Wertes über einen längeren Zeitraum von nahezu 2 Jahren bei Patienten mit einer BS untersucht. Unmittelbar vergleichbare Studien existieren zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Wie oben bereits erwähnt, lehnt die vorliegende Studie sehr nah an die Untersuchungen von Koch et al. (2002 und 2009) an, die bisher als einzige Studien die Veränderung des pCreb-Wertes unter entsprechender Therapie in vivo untersucht haben. Prof. Koch wirkte auch bei der Auswertung der pCreb-Werte aus den gewonnen Blutproben dieser Studie mit.

Die beiden wesentlichen Unterschiede unserer Studien liegen zum einen in der Untersuchung eines unterschiedlichen Patientenklientels und zum anderen in der Untersuchungsdauer. So untersuchten Koch und Mitarbeiter (2002 und 2009) ausschließlich unipolar erkrankte Patienten über einen sehr kurzen Zeitraum von maximal vier Wochen, um explizit den kurzfristigen

Therapieerfolg mittels Erhöhung der pCreb-Konzentration nachzuweisen. Demgegenüber sind die Untersuchungszeiträume unserer Studie mit 9 Monaten nach Behandlungsende (T1) und anschließender Katamnese (T2) nach 21 Monaten deutlich länger und dienten der Verifizierung des langfristigen Therapieerfolges mittels Biomarker.

Koch et al. (2002) führten erstmalig eine Studie am Menschen durch, um den pCreb-Wert als Biomarker des Therapieerfolges bei depressiv Erkrankten auch in vivo nachzuweisen, nachdem bereits tierexperimentell (Duman et al., 1997, 1999,2000, Thome et al. 2000, Chen et al. 2001a) und in Post-Mortem Studien (Chen et al. 2001b, Dowlatshahi et al. 1998) eine erhöhte pCreb-Expression und Transkriptionsaktivität durch eine entsprechende antidepressive medikamentöse Therapie nachgewiesen werden konnte.

Orientierend an den Ergebnissen der Metaanalyse von Stassen und Angst (1998) sowie Stassen et al. (1996), die eine relevante Verbesserung der depressiven Symptomatik innerhalb der ersten 2 Wochen nach Beginn einer antidepressiven Therapie nachweisen konnten, bestand das Ziel ihrer Arbeit, diesen Therapieerfolg erstmalig mittels Biomarker (pCreb) zu verifizieren. Die Studie bezog sich daher lediglich auf den Nachweis einer signifikanten pCreb Erhöhung innerhalb der ersten 2 Wochen nach Therapiebeginn. Dementsprechend erfolgten auch nur Messungen in diesem Zeitraum und keine nach langfristiger Behandlung oder Beobachtung. Zwar konnte der entsprechende Beweis erbracht werden, aber schon damals betonten Koch et al.(2002), dass ihre Resultate keineswegs prädiktiven Charakter haben und weitere Untersuchungen erforderlich sind, um Langzeitergebnisse zu verifizieren. Darüber hinaus wurden ausschließlich Patienten untersucht mit einer mindestens schweren Depression (Hamilton-Score > 18), währenddessen unsere Studie ausschließlich bipolar erkrankte Patienten beinhaltete, unabhängig von ihrem derzeitigen Depressionsgrad, wodurch sich erhöhte Schwankungen mit entsprechend hohen Standardabweichungen bei der Datenerhebung ergaben.

Die zweite Studie von Koch et al. (2009) konnte analog zur Ersten einen frühzeitigen Therapieerfolg mittels im Blut gemessener Erhöhung des pCreb-Wertes nachweisen, bei ausschließlich erfolgter Psychotherapie. Auch hier erfolgten lediglich 3 Messungen kurzfristig nach Therapiebeginn. Die Ergebnisse waren jedoch nur signifikant nach der ersten Woche. Langzeitergebnisse existierten diesbezüglich nicht. Diese Studie gab jedoch den Aufschluss über einen ebenfalls vorhandenen Zusammenhang zwischen einer Erhöhung des pCreb-Wertes und dem Erfolg einer reinen Psychotherapie. Das bedeutet, dass die Erhöhung der pCreb-Konzentration eine zelluläre, biologische Antwort widerspiegelt, die mit der klinischen Veränderung auf einem noch nicht bekannten Weg assoziiert ist.

Wie aus der Beschreibung der Studien ersichtlich ist also ein unmittelbarer Vergleich mit der aktuellen Studie, die bipolare Patienten über einen langen Zeitraum beobachtet, nicht direkt möglich. Darüber hinaus muss darauf hingewiesen werden, dass in beiden Studien von Koch et al. eine deutlich geringere Fallzahl (2009: 27 Patienten und 2002:20 Patienten) vorgelegen hat als in unserer Studie und die Standardabweichungen der pCreb-Werte teilweise sehr hoch waren, welches sich limitierend auf die Aussagefähigkeit der Daten auswirkt. Allerdings muss in diesem Zusammenhang erwähnt werden, dass auch die pCreb-Werte unserer Studie recht hohe Standardabweichungen vorwiesen, welche auch in diesem Fall die Validität der ermittelten Daten beeinträchtigt. Nichts desto trotz handelt es sich in allen Studien um Patienten aus dem Formenkreis der affektiven Störungen. Zwar ist die unipolare Störung weitaus intensiver und auch länger erforscht als die bipolare, allerdings wäre auch bei dieser mit einer Erhöhung des pCreb-Wertes im Rahmen eines Therapieerfolges zu rechnen gewesen, da jedenfalls teilweise die gleichen biologischen und zellulären Prozesse auch hier stattfinden und die depressiven Phasen den manischen gegenüber weitaus überwiegen.

Auf der Suche nach der Ursache für unser Studienergebnis, fällt primär der Zeitfaktor ins Auge. Die Studien von Koch et al. weisen einen frühzeitigen pCreb-Anstieg innerhalb von durchschnittlich 2 Wochen nach Therapiebeginn auf. Auch tierexperimentell konnten Thome et al. (2000) einen deutlichen Anstieg der pCreb-Konzentration nach 14-tägiger Behandlung von Mäusen mit unterschiedlichen Antidepressiva nachweisen. Gleiches gelang auch schon Nibuya et al. (1996) und Frechilla et al. (1998). Hier konnte nach 21-tägiger antidepressiver Behandlung von Ratten ebenfalls ein deutlicher pCreb-Anstieg in unterschiedlichen Gehirnarealen nachgewiesen werden.

Es existieren jedoch derzeitig keine Studienergebnisse über die unipolare Störung mit dem Nachweis einer erhöhten pCreb-Konzentration auch nach mehrmonatiger erfolgreicher Therapie. Es ist daher reine Spekulation, ob dies tatsächlich der Fall ist, so wie auch in unserer Studie. Es wäre denkbar, dass in Rahmen längerer Zeitabstände adaptive Mechanismen einsetzen. So stellten Koch et al. (2009), wie oben bereits erwähnt fest, dass es weitere bisher unbekannte Mechanismen geben muss, die im Rahmen eines Therapieerfolges zur Veränderung des pCreb-Wertes führen, da auch eine reine Psychotherapie dies zu tun vermag.

Bekannt ist auch, dass pCreb über die Beeinflussung der neuronalen Plastizität hinaus weitere Funktionen im Körper hat, wie beispielsweise die pCreb-vermittelte Wirkung auf das Immunsystem (Wen et al. 2010) sowie die Funktion im Kalziumstoffwechsel. Es ist daher auch denkbar, dass die Veränderung der pCreb-Konzentrationen langfristig durch anderweitige Einflussfaktoren verändert wurde. Teilweise bestätigt wird dies durch die isolierte Betrachtung

der über den gesamten Zeitraum in Remission befindlichen Patienten. Trotz annähernd unveränderter BRMS-Werte über alle drei Messzeitpunkte steigt zu T1 der durchschnittliche pCreb-Wert um rund 6 OD und fällt zu T2 wieder um 3 OD. Zwar sind die Veränderungen nicht signifikant, aber sie sind deutlicher ausgeprägt als bei allen anderen Untergruppen, was eigentlich theoretisch bei unveränderter Psychopathologie nicht zu erwarten war.

Nicht unwesentlich ist auch der Umstand, dass die bipolaren Patienten der aktuellen Studie zusätzlich zu einer antidepressiven Medikation nahezu immer weitere Präparate erhielten wie z.B. vielfach Lithium, Olanzapin, Valproinsäure etc. Also Präparate, die nachweislich ebenfalls zu einer Erhöhung der pCreb-Konzentration führen (Böer et al. 2007, Hammonds und Shim 2009, Casu et al. 2007), sodass ggf. trotz hohem Depressionsgrad falsch positive pCreb Werte gemessen wurden. Koch und Mitarbeiter hatten dieses Problem nicht, da aufgrund der Kürze ihrer Studie auf jegliche weitere Medikation verzichtet wurde und auch verzichtet werden konnte. Ebenso konnten viele weitere Einflussfaktoren, wie beispielsweise akute inflammatorische Erkrankungen oder verändernde Lifeevents, durch die nur 3 Wochen lange Untersuchung nahezu ausgeschlossen werden. Da die Patienten der aktuellen Studie bipolar erkrankt waren und über einen sehr langen Zeitraum untersucht wurden, konnte weder auf die Medikation langfristig verzichtet noch andere Erkrankungen, wie beispielsweise Entzündungen ausgeschlossen werden. Bei Betrachtung dieser zahlreichen möglichen Einflussfaktoren scheint eine gewisse Verzerrung der Ergebnisse plausibel. Ob dies allerdings in einem derartigen Ausmaß, wie in der aktuellen Studie, der Fall ist, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht abschließend geklärt werden. Insgesamt liegen für bipolare Erkrankungen noch zu wenige Forschungs- bzw. gesicherte Studienergebnisse vor, so ist auch beispielsweise der Einfluss der Manie auf den pCreb-Wert nahezu unklar.

5.1 Ausblick

Um eine bessere wissenschaftliche Vergleichbarkeit zwischen den affektiven Störungen herzustellen und dadurch gewisse Rückschlüsse herzuleiten, die eine gewisse Übertragbarkeit der Ergebnisse untereinander möglich machen, wäre es vermutlich im Rahmen zukünftiger Studien sinnvoll sowohl bi- als auch unipolar Erkrankte kurz- und langfristig zu untersuchen unter Erhebung der entsprechend im Fokus stehenden Parameter.

Auf diese Weise wäre man ggf. in der Lage bei der bipolaren Erkrankung korrespondierend zum Therapieerfolg eine frühzeitige biologische Antwort, im Sinne einer pCreb-Erhöhung, nachzuweisen und/oder bei der unipolaren Störung festzustellen, ob auch eine langfristig erfolgreiche Therapie weiterhin zu erhöhten pCreb-Konzentrationen führt. Dass die Anforderungen und die damit verbundene Durchführbarkeit derartiger Studien sehr komplex sind, ist unumstritten. Das Herstellen einflussfreier Bedingungen wird man ohne Kompromisse, insbesondere bei den langen Untersuchungszeiträumen, nicht umsetzen können, ganz zu schweigen von der erforderlichen Compliance der Patienten die Studien über diesen Zeitraum zu begleiten. Solange man nicht alle Einflussfaktoren kennt, die vermutlich bei den bipolaren Störungen zahlreicher vertreten sind als bei der Unipolaren, sind Verzerrungen der Ergebnisse leider stets zu erwarten.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Zusammenhang zwischen der Veränderung des pCreb-Wertes und der depressiven Symptomatik bipolar erkrankter Patienten im Rahmen einer multimodalen Therapie. Die entsprechend im Fokus stehenden Parameter wurden vor Beginn der Behandlung (T0) sowie nach neunmonatiger Therapie (T1) und zur Katamnese (T2) nach insgesamt 21 Monaten erhoben. Sie stützt sich auf den bereits bei der unipolaren Störung erfolgten Nachweis einer Erhöhung der pCreb-Konzentration durch eine erfolgreiche antidepressive Therapie durch Koch et al. (2002 und 2009). Das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv war repräsentativ für in Deutschland behandelte bipolare Patienten. Zu den o.g. drei Messzeitpunkten wurde jeweils mittels Fragebogen zur Selbst- (BDI) und Fremdbeurteilung (BRMS) der depressive Schweregrad erfasst und mit den aus einer entsprechenden Blutentnahme zum jeweiligen Messzeitpunkt ermittelten pCreb-Werten in Relation gesetzt und korreliert. Insgesamt wurden 59 Patienten in die Ergebnisauswertung einbezogen, davon 38 Frauen und 21 Männer. Das durchschnittliche Alter betrug 45 Jahre. Die Patienten waren im Mittel 19 Jahre krank und die Erkrankung wurde durchschnittlich mit 25 Jahren diagnostiziert. 58 Patienten befanden sich bereits vor Therapiebeginn in einer nervenärztlichen Behandlung und 38 waren in einer laufenden Psychotherapie. 16 Patienten erhielten während der 9 Monate eine Standardbehandlung aus Medikation und Psychoedukation im Einzelsetting und 43 erhielten zusätzlich eine spezifische Gruppentherapie. 44 Patienten wurden vor Studienbeginn mit Stimmungsstabilisatoren medikamentös behandelt, 9 erhielten zusätzlich Antipsychotika und 6 Antidepressiva. Insgesamt 6 Patienten bekamen zuvor keine medikamentöse Behandlung.
Im Rahmen der Behandlung zeigten 29 Patienten eine deutliche Verbesserung der Depressivität (Responder), 15 eine Verschlechterung (Nonresponder) und 15 blieben während des gesamten Verlaufes in Remission.

Die Hypothese dieser Arbeit, dass auch bei der bipolaren Depression, analog zur unipolaren Störung, der Therapieerfolg mit einer Erhöhung der pCreb-Konzentration einhergeht, konnte nicht bewiesen werden.

Nach 9 monatiger Behandlung aller Patienten zeigte sich unabhängig von der Behandlungsart eine deutliche Verbesserung der depressiven Symptomatik. Dabei konnte in der Fremdbeurteilung (BRMS) eine signifikante Reduktion (p= 0,01) um durchschnittlich 2,7 Punkte (39% des Ausgangswertes) und in der Selbstbeurteilung (BDI) um rund 5,8 Punkte (35% des

Ausgangswertes) beobachtet werden (p= 0,001). Bei ausschließlicher Betrachtung der Responder war sogar eine signifikante Reduktion (p= 0,011) des BRMS-Wertes von 8 Punkten nachweisbar. Dennoch zeigte sich trotz des offensichtlichen Behandlungserfolges keine Erhöhung der durchschnittlich ermittelten pCreb-Werte, sodass insgesamt gesehen zu keinem Messzeitpunkt eine signifikante Korrelation zwischen der Schwere der Depression und der Höhe der pCreb-Konzentration nachweisbar war. Da es sich um die erste In-vivo-Langzeitstudie an bipolaren Patienten handelte, existieren keine vergleichbaren Ergebnisse. Die Studien von Koch et al.(2002 und 2009) weisen lediglich eine kurzzeitige Erhöhung der pCreb-Konzentration nach erfolgreicher Therapie nach, sodass auch hier nur theoretisch auf einen Langzeiteffekt geschlossen werden kann. Um valide Ergebnisse zu erhalten, die einen Rückschluss auf weitere Effekte erlauben, sind in Zukunft weitere Studien erforderlich, die sowohl bei der unipolaren als auch bipolaren Störung die kurz- und langfristigen Veränderungen der pCreb-Konzentration in Relation zur Veränderung der klinischen Symptomatik erfassen und somit ggf. auch helfen bisher unbekannte Einflussfaktoren zu identifizieren.

7. Literaturverzeichnis

Adams J, Scott J. Predicting medication adherence in severe mental disorders. Acta Psychiatr Scand 2000; 101: 119-124.

Akiskal H, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H-J, Hirschfeld RM (2000): Reevaluatingthe prevalence of and diagnostic composition within the broad clinicalspectrum of bipolar disorders. J Affect Disord 59 Suppl 1:5-30.

Akiskal HS (1996): The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSMIV.J Clin Psychopharmacol 16:4-14.

Akiskal HS, Akiskal KK (2005): TEMPS: Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego. J Affect Disord 85:1-2.

Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS, Connor PD (2005a): TEMPS-A:progress towards validation of a self-rated clinical version of the TemperamentEvaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. J AffectDisord 85:3-16.

Akiskal HS, Brieger P, Mundt C, Angst J, Marneros A (2002): [Temperament andaffective disorders. The TEMPS-A Scale as a convergence of European and USAmericanconcepts]. Nervenarzt 73:262-271.

Akiskal HS, Mendlowicz MV, Jean-Louis G, Rapaport MH, Kelsoe JR, Gillin JC et al. (2005b): TEMPS-A: validation of a short version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. J Affect Disord 85:45-52.

Akiskal HS, Placidi GF, Signoretta S, Ligouri A, Gervasi R, Maremmani I (1998):TEMPS-1:delineating the most discriminant traits of cyclothymic,depressive,irritable and hyperthymic temperaments in a nonpatient population. J Affect Disord 51:7-19.

Allilaire JF, Hantouche EG, Sechter D, Bourgeois ML, Azorin JM, Lancrenon S, Châtenet-Duchêne L, Akiskal HS (2001): Frequency and clinical aspects of bipolar II disorder in a French multicenter study: EPIDEP. Encephale. 2001 Mar-Apr;27(2):149-58.

Altman EG, Hedeker D, Peterson JL, Davis JM (1997): The Altman Self-Rating Mania Scale. Biol Psychiatry 42:948-955.

Altman EG, Hedeker DR, Janicak PG, Peterson JL, Davis JM (1994): The Clinician-Administered Rating Scale for Mania (CARS-M): development, reliability, and validity. Biol Psychiatry 36:124-134.

American Psychiatric Association (2002) Practice Guidlines Bipolar Disorder 2002 http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm 25-4-2008

Angst J (1978): The course of affective disorders. II. Typology of bipolar manicdepressive illness. Arch Psychiatr Nervenkr 226:65-73.

Angst J (1998): The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. J Affect Disord 50:143-151.

Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD et al. (2005a): The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. J Affect Disord 88:217-233.

Angst J, Angst F, Gerber-Werder R, Gamma A (2005b): Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. Arch Suicide Res 9:279-300.

Angst J, Felder W, Lohmeyer B (1980): Course of schizoaffective psychoses: results of a followup study. Schizophr Bull 6:579-585.

Angst J, Gamma A. (2002): A new bipolar spectrum concept: a brief review. Bipolar Disord. 2002;4 Suppl 1:11-4. Review.

Angst J, Gamma A, Sellaro R, Lavori PW, Zhang H (2003): Recurrence of bipolar disorders nd major depression. A life-long perspective. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 253:236-240.

Arolt V, Behnken A (2006): Epidemiologie. In Bauer M, DGBS e.V., eds. Weißbuch Bipolare Störungen in Deutschland. Stand des Wissens, Defizite, Was ist zu tun?, 2 ed. Norderstedt: Books on Demand, 15-38.

Baethge C, Baldessarini RJ, Khalsa HM, Hennen J, Salvatore P, Tohen M (2005): Substance abuse in first-episode bipolar I disorder: indications for early intervention. Am J Psychiatry 162:1008-1010.

Baldessarini RJ, Tondo L, Floris G, Hennen J (2000): Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I and II disorder patients. J Affect Disord 61:13-22.

Barbey JT, Roose SP. SSRI safety in overdose. J Clin Psychiatry. 1998;59 Suppl 15:42-48.

Basco MR, Rush AJ (2005): Cognitive Behavioral Therapy for Bipolar Disorder, 2nd ed: Taylor und Francis Ltd.

Basco MR, Rush JA (1996): Cognitive-behavioral therapy for bipolar disorder. New York: Guilford Press.

Baastrup PC, SchouM. Lithium as a prophylactic agents: ist effect against recurrent depression and maniac-depressive psychosis. Arch Gen Psychiat 1967;16: 162-172

Bauer MS, Callaway B, McBride L (2003): Structured Group Psychotherapy for Bipolar Disorder: The Life Goals Program, 2nd ed.

Bauer MS, McBride L (1996): Structured Group Psychotherapy for Bipolar Disorder: The Life Goals Program. Churchill: Livingstone.

Bauer MS, Vojta C, Kinosian B, Altshuler L, Glick H (2000): The Internal State Scale: replication of its discriminating abilities in a multisite, public sector sample. BipolarD isord 2:340-346.

Bäuml J (1994): Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis. Ein Ratgeber für Patienten und Angehörige. Berlin: Springer.

Bech P, Bolwig TG, Kramp P, Rafaelsen OJ (1979): The Bech-Rafaelsen Mania Scale and the Hamilton Depression Scale. Acta Psychiatr Scand 59:420-430.

Bech P, Kastrup M, Rafaelsen OJ (1986): Mini-compendium of rating scales for states of anxiety depression mania schizophrenia with corresponding DSM-III syndromes. Acta Psychiatr Scand Suppl 326:1-37.

Bech P, Rafaelsen OJ, Kramp P, Bolwig TG (1978): The mania rating scale: scale construction and inter-observer agreement. Neuropharmacology 17:430-431.

Beck AT (1979): Cognitive Therapy of Depression , 1. ed. New York: The Guilford Press.

Beck AT (1967). Depression: Clinical experimental an theoretical aspects. HarperundRow, New York.

Beck, A. T., Dt. Bearbeitung von Hautzinger, M., Bailer, M., Worall, H., Keller, F. (1995). „Beck-Depressions-Inventar (BDI)“ 2. überarbeitete Auflage, Hogrefe.

Beck AT, Steer RA (1987): Beck Depression Inventary (BDI) - Manual. San Antonio: The Psychological Corporation.

Beck AT, Steer RA, Brown GK (1996): Beck Depression Inventary II - Manual. San Antonio: The Psychological Corperation.

Beck AT, Steer RA und Garbin MG. (1988): Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. Clinical Psychology Rewiev, 8(1), 77-100.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J (1961). An inventory for Measuring depression. Archieves of General Psychiatry, 4, 561-571.

Beigel A, Murphy DL (1971a): Assessing clinical characteristics of the manic state. Am J Psychiatry 128:688-694.

Beigel A, Murphy DL, Bunney WE (1971b): The manic-state rating scale. Scale construction, reliability and validity. Arch Gen Psychiatry 25:256-262.

Benkert O, Hippius H (2010) Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 8.Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York.

Berky M, Wolf C, Kovács G. 1998. Carbamazepine versus lithium in bipolar affective disorders. Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci 248: 174–175

Bernhard B, Schaub A, Kummler P, Dittmann S, Severus E, Seemuller F et al. (2006): Impact of cognitive-psychoeducational interventions in bipolar patients and their relatives. Eur Psychiatry 21:81-86.

Bijl RV, Ravelli A, van ZG (1998): Prevalence of psychiatric disorder in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 33:587-595.

Blendy JA: The Role of CREB in Depression and Antidepressant Treatment.Biol Psychiatry (2006) 59, Issue 12, 144-1150

Böer U, Eglins J, Krause D, Schnell S, Schöfl C, Knepel W.(2007): Enhancement by lithium of cAMP-induced CRE/CREB-directed gene transcription conferred by TORC on the CREB basic leucine zipper domain. Biochem J. 2007 Nov 15;408(1):69-77.

Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F et al. (2000): A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of out patients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. Arch Gen Psychiatry 57:481-489.

Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M et al. (2003): A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 60:392-400.

Boylan KR, Bieling PJ, Marriott M, Begin H, Young LT, MacQueen GM.: Impact of comorbid anxiety disorders on outcome in a cohort of patients with bipolar disorder.J Clin Psychiatry. 2004 Aug;65(8):1106-13.

Bräunig P, Krüger S, Rathgeber K (2006): Diagnostik. In Bauer M, DGBS e.V., eds. Weißbuch Bipolare Störungen in Deutschland. Stand des Wissens, Defizite, Was ist zu tun?, 2 ed. Norderstedt: Books on Demand, 87-160.

Bräunig P, Shugar G, Krüger S (1996): An investigation of the Self-Report Manic Inventory as a diagnostic and severity scale for mania. Compr Psychiatry 37:52-55.

Bratfos O , Haug J O (1968) The course of manic-depressive psychosis. A follow up investigation of 215 patients . Acta Psychiat Scand 44: 89-112

Brieger P, Bloink R, Rottig S, Marneros A (2004a): Die vorzeitige Berentung von unipolar depressiv und bipolar affektiv Erkrankten. Psychiatr Prax 31:203-206.

Brieger P, Marneros A. Comorbidity in psychiatric diseases. Theoretical considerations. Nervenarzt. 2000 Jul;71(7):525-534. Review. German.

Brieger P, Marneros A (2006): Prognose. In Bauer M, DGBS e.V., eds. Weißbuch Bipolare Störungen in Deutschland. Stand des Wissens, Defizite, was ist zu tun?, 2 ed. Norderstedt: Books on demand, 283-324.

Brieger P, Rottig S, Marneros A (2004b): Lebensqualität bei unipolar depressiven und bipolar affektiven Patienten. Psychiatr Prax 31:304-309.

Brieger P, Rottig S, Rottig D, Marneros A, Priebe S (2007): Dimensions underlying outcome criteria in bipolar I disorder. J Affect Disord 99:1-7.

Brown EB, McElroy SL, Keck PE, Jr., Deldar A, Adams DH, Tohen M et al. (2006): A 7- week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. J Clin Psychiatry 67:1025-1033.

Bullinger M, Kirchberger I (1998): Der SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Göttingen: Hogrefe.

Butzlaff RL, Hooley JM (1998): Expressed emotion and psychiatric relapse: a metaanalysis. Arch Gen Psychiatry 55:547-552.

Cabrera J, Albrecht J, Müller-Oerlinghausen B.: Combined preventive treatment of recurrent manic-depressive disease with lithium and carbamazepine or oxcarbazepine.Nervenarzt. 1987 Apr;58(4):245-9.

Calabrese J, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen O-P et al. (2003): A Placebo-Controlled 18-Month Trial of Lamotrigine and Lithium Maintenance Treatment in Recently Depressed Patients with Bipolar I Disorder. J Clin Psychiatry 64:1024.

Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD (1999): A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. J Clin Psychiatry 60:79-88.

Calabrese JR, Keck PE, Jr., Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH et al. (2005a): A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Am J Psychiatry 162:1351-1360.

Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Reece B, Woyshville MJ (1993): Rapid cycling bipolar disorder and its treatment with valproate. Can J Psychiatry 38:57-61.

Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S et al. (2005b): A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. Am J Psychiatry 162:2152-2161.

Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL et al. (2000): A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. J Clin Psychiatry 61:841-850.

Carlezon, W.A., Jr., Duman, R.S. and Nestler, E.J. (2005) The many faces of CREB. Trends Neurosci, 28, 436-445.

Carlson GA, Bromet EJ, Driessens C, Mojtabai R, Schwartz JE (2002): Age at onset, childhood psychopathology, and 2-year outcome in psychotic bipolar disorder. Am J Psychiatry 159:307-309.

Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL (2003): Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. J Psychiatr Res 37:297-303.

Casu MA, Sanna A, Spada GP, Falzoi M, Mongeau R, Pani L.: Effects of acute and chronic valproate treatments on p-CREB levels in the rat amygdala and nucleus accumbens. rain Res. 2007 Apr 13;1141:15-24. Epub 2007 Jan 8.

Cerbone, M. J. A., Mayo, J. A., Cuthbertson, B. A., O`Connell, R. A. (1992) „Group therapy as an adjunct to medication in the management of bipolar affective disorder.“ Group 16: 174-187.

Chen ACH, Shirayama Y, Shin KH, Neve RL, Duman RS. Expression of the cAMP response.element binding protein (CREB) in hippocampus produces an antidepressant efect. Biological Psychiatry 200 I a:49:7 5342.

Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM' Wang |F, Young LT Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. Biol Psychiatry 2001b;50:260-265.

Chengappa KN, Pollock BG, Parepally H, Levine J, Kirshner MA, Brar JS, Zoretich RA. Anticholinergic differences among patients receiving standard clinical doses of olanzapine or clozapine. J Clin Psychopharmacol. 2000 Jun;20(3):311-316.

Clarkin JF, Carpenter D, Hull J, Wilner P, Glick I (1998): Effects of psychoeducational intervention for married patients with bipolar disorder and their spouses. Psychiatr Serv 49:531-533.

Clarkin JF, Glick ID, Haas GL, Spencer JH, Lewis AB, Peyser J et al. (1990): A randomized clinical trial of inpatient family intervention. V. Results for affective disorders. J Affect Disord 18:17-28.

Cochran SD (1984): Preventing medical noncompliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. J Consult Clin Psychol 52:873-878.

Cohen D (2004): Atypical antipsychotics and new onset diabetes mellitus. An overview of the literature. Pharmacopsychiatry 37:1-11.

Cohen S, Khan A, Robison J.: Significance of mixed features in acute mania. Compr Psychiatry. 1988 Jul-Aug;29(4):421-6.

Colom F, Vieta E (2006): Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder. Cambridge: University Press.

Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A et al. (2003): A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. Arch Gen Psychiatry 60:402-407.

Conti, A.C., Blendy, J.A. Regulation of antidepressant activity by cAMP response element binding proteins. Mol Neurobiol. (2004) Oct;30(2):143-55. Review.

Coppen A, Farmer R.: Suicide mortality in patients on lithium maintenance therapy. J Affect Disord. 1998 Sep;50(2-3):261-7.

Coryell W, Solomon D, Turvey C, Keller M, Leon AC, Endicott J et al. (2003): The longterm course of rapid-cycling bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 60:914-920.

Coyle JT, Duman RS: Finding the intracellular signaling pathways affected by mood disorder treatments. Neuron (2O03) 138:157-160.

Dando TM, Keating GM (2005): Quetiapine: a review of its use in acute mania and depression ssociated with bipolar disorder. Drugs 65:2533-2551.

Dang T, Engel RR. Long-Term drug treatment of bipolar and depressiv disorder: metaanalysis of controlled clinical trials with lithium, carbamazepin and antidepressive agents. Pharmacopsychiat 1995;28:170.

Dardennes R, Even C, Bange F, Heim A.(1995): Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorders. A meta-analysis. Br J Psychiatry. 1995 Mar;166(3):378-81.

Dell'Osso L, Armani A, Rucci P, Frank E, Fagiolini A, Corretti G et al. (2002): Measuring mood spectrum: comparison of interview (SCI-MOODS) and self-report (MOODS-SR) instruments. Compr Psychiatry 43:69-73.

Demisch K, Bellaire W, Stoll KD. Carbamazepin in der Prophylaxe rezidivierender affektiver Störungen. In Müller-Oerlinghausen B , Haas S, Stoll KD, Carbamazepin in der Psychiatrie, Thieme Stittgard 1989,134-141.

Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Suddath RL, Leverich GS, Post RM (1997): qPreliminary evidence of the reliability and validity of the prospective life-chart methodology (LCM-p). J Psychiatr Res 31:593-603.

Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (2004): Internationale Klassifikation psychischer Störungen, Klinisch-diagnostische Leitlinien, 4 ed. Bern: Huber.

Dose M, Emrich HM. Antikonvulsiva in der Psychchiatrie. Kohlhammer, Stuttgart, Berlin 2000.

Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Reiach JS, Young LT. G Protein-coupled cyclic AMP signaling in postmortem brain of subjects with mood disorders: effects of diagnosis, suicide, and treatment at the time of death. J Neurochem. (1999) Sep;73(3):1121-6. 4, 183-194

Duman ; Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D`Sa C: Neural Plasticity and Survival in Mood Disorders. Biological Psychiatry (2000) 48, 732-739

Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. Archives of General Psychiatry 1997:,54:597406.

Duman RS, Malberg L Thome |: Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. Biol Psychiatry (1999);46: I 181-l 191.

Duman R.S.Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. Eur Psychiatry. (2002) Jul;17 Suppl 3:306-10. Review.

Dunayevich E, Sax KW, Keck PE Jr, McElroy SL, Sorter MT, McConville BJ, Strakowski SM.:Twelve-month outcome in bipolar patients with and without personality disorders J Clin Psychiatry. 2000 Feb;61(2):134-9.

Dwivedi Y, Rao JS, Rizavi HS, Kotowski J, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN: Abnormal Expression and Functional Characteristics of Cyclic Adenosine Monophosphate Response Element Binding Proteine in Postmortem Brain of Suicide Subjects. Arch Gen Psychiatry (2003) 60, 273-282.

Ellicott A, Hammen C, Gitlin M, Brown G, Jamison K.(1990): Life events and the course of bipolar disorder. Am J Psychiatry. 1990 Sep;147(9):1194-8.

Ellis A, Grieger R (1977): Handbook of rational-emotive therapy. New York: Springer.

Erfurth A, Dobmeier M, Zechendorff M (2005): Kurzpsychoedukation für Bipolare Patienten. Das einfache Kurzprogramm in 6 Modulen. Stuttgart: Thieme.

Falloon IRH, Boyd JL, MyGill C (1984): Family Care of Schizophrenia: A Problemsolving Approach to the Treatment of Mental Illness. Guilford Publications.

Falret JP (1851): De la folie circulaire ou forme de maladie mentale characterisée par l'alternative régulière de la manie et de la mélancolie. Bull Acad Natl Med , Paris .

Falret JP (1854): Mémoire sur la folie circulaire, forme der la maladie mentale characterisée par la reproduction succesive et régulière de l'état maniaque, de l'ètat mélanquolique, et d'un intervalle lucide plus ou moins prolongé. Bull Acad Natl Med , Paris .

Fichter MM (1990): [The course of psychiatric diseases in the population]. Monogr Gesamtgeb Psychiatr Psychiatry Ser 60:1-441.

Fogarty F, Russell JM, Newman SC, Bland RC (1994): Mania. Acta Psychiatr Scand 376 Suppl: 16-23.

Frangou S, Lewis M, McCrone P (2006): Efficacy of ethyl-eicosapentaenoic acid in bipolar depression: randomised double-blind placebo-controlled study. Br J Psychiatry 188:46-50.

Frank E (2005): Treating Bipolar Disorder: A Clinician's Guide to Interpersonal and Social Rhythm Therapy (Guides to Individualized Evidence-Based Treatment. Guilford Publications.

Frank E, Gonzalez JM, Fagiolini A (2006): The importance of routine for preventing recurrence in bipolar disorder. Am J Psychiatry 163:981-985.

Frank E, Hlastala S, Ritenour A, Houck P, Tu XM, Monk TH et al. (1997): Inducing lifestyle regularity in recovering bipolar disorder patients: results from the maintenance therapies in bipolar disorder protocol. Biol Psychiatry 41:1165-1173.

Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, Mallinger AG, Swartz HA, Fagiolini AM et al. (2005): Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 62:996-1004.

Frank E, Swartz HA, Boland E (2007): Interpersonal and social rhythm therapy: an intervention addressing rhythm dysregulation in bipolar disorder. Dialogues Clin Neurosci 9:325-332.

Frank E, Swartz HA, Mallinger AG, Thase ME, Weaver EV, Kupfer DJ (1999): Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: effects of changing treatment modality. J Abnorm Psychol 108:579-587.

Frechilla D, Otano A,Del Rio J (1998:) Effect of chronic antidepressant treatment on transcription factor binding activity in rat hippocampus and frontal cortex. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 22:787–802.

Freeman MP, Freeman SA, McElroy SL (2002): The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues. J Affect Disord 68:1-23.

Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Jr., Walden J et al. (2007): A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. Am J Psychiatry 164:1242-1249.

Fydrich T, Renneberg B, Schmitz B, Wittchen HU (1997). Strukturiertes Klinisches Interview für Persönlichkeitsstörungen (SKID-II): Göttingen: Hogrefe.

Gajwani P, Kemp DE, Muzina DJ, Xia G, Gao K, Calabrese JR (2006): Acute treatment of mania: an update on new medications. Curr Psychiatry Rep 8:504-509.

Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM (2004): Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Psychiatry 161:217-222.

Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF, Zablotsky B, Kemp DE, Kelley ME et al. (2007): Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. J Clin Psychiatry 68:1840-1844.

Ghaemi SN, Ko JY, Katzow JJ.: Oxcarbazepine treatment of refractory bipolar disorder: a retrospective chart review. Bipolar Disord. 2002 Feb;4(1):70-4.

Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM (2004): Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. Am J Psychiatry 161:1537-1547.

Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C (1995): Relapse and impairment in bipolar disorder. Am J Psychiatry 152:1635-1640.

Goodwin FK (1989): The biology of recurrence: new directions for the pharmacologic bridge. J Clin Psychiatry 50 Suppl:40-4; discussion 45-7.:40-44.

Goodwin FK, Jamison KR. Maniac-depressiv illness. Oxford University Press, New York, Oxford, 1990.

Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R et al. (2004): A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 65:432-441.

Graves, J. S. (1993). „Living with mania: A study of outpatient group psychoherapy for bipolar patients“. Am J Psychother 47: 113-126.

Greil W, Kleindienst N.: The comparative prophylactic efficacy of lithium and carbamazepine in patients with bipolar I disorder. Int Clin Psychopharmacol. 1999 Sep;14(5):277-81.

Greil W, Ludwig-Mayerhofer W., Erazo N, Engel RR, Czernik A, Giedke H et al. (1997): Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomised study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 247:42-50.

Grunze H[1], Walden J, Dittmann S, Berger M, Bergmann A, Bräunig P, Dose M, Emrich HM, Gastpar M, Greil W, Krüger S, Möller HJ, Uebelhack R. Psychopharmacotherapy of bipolar affective diseases. Nervenarzt. 2002 Jan;73(1):4-17; quiz 18-19.

Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, Petty F, Swann AC et al. (2003): Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. Neuropsychopharmacology 28:1374-1382.

Hadjipavlou G, Mok H, Yatham LN. Pharmacotherapy of bipolar II disorder: a critical review of current evidence. Bipolar Disord. 2004 Feb;6(1):14-25. Review.

Hamilton M (1960): A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 23:56-62.

Hamilton M (1976): Clinical evaluations of depressions: Clinical criteria and rating scales, including a Guttman scale. In Gallant DM, Simpson GM, eds. Depression: Behavioral, Biochemical, Diagnostic and Treatment Concepts. New York: Spectrum Publications, 155-179.

Hamilton M (1986): The Hamilton rating scale for depression. In Sartorius N, Ban TA, eds. Assessment of depression. New York-Berlin: Springer.

Hammen C, Gitlin M.(1997): Stress reactivity in bipolar patients and its relation to prior history of disorder. Am J Psychiatry. 1997 Jun;154(6):856-7.

Hammonds MD, Shim SS. (2009): Effects of 4-week treatment with lithium and olanzapine on levels of brain-derived neurotrophic factor, B-cell CLL/lymphoma 2 and phosphorylated cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein in the sub-regions of the hippocampus. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2009 Aug;105(2):113-9. doi: 10.1111/j.1742-7843.2009.00416.x. Epub 2009 Apr 17.

Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Allilaire JF, Sechter D, Azorin JM, Bourgeois M, Fraud JP, Châtenet-Duchêne L.: Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). J Affect Disord. 1998 Sep;50(2-3):163-73.

Harris EC, Barraclough B (1998): Excess mortality of mental disorder. Br J Psychiatry 173:11-53.

Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA; LitCar Group: Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. J Clin Psychiatry. 2003 Feb;64(2):144-51.

DONALD W. Hasting: Follow-up Results in psychiatric ilness. Am J Psychiatry 1958;114:1057-1066.

Hautzinger M (1998): Depression. Göttingen: Hogrefe.

Hautzinger M, Bailer M (1993): Allgemeine Depressions Skala (ADS). Göttingen: Beltz-Test.

Hautzinger M, Bailer M (1999): Inventar depressiver Symptome. Universität Tübingen, psychologisches Institut (unveröffentlicht).

Hautzinger M, Bailer M, Worrall H, Keller F (1995): Das Beck Depressionsinventar (BDI), (Neuauflage 2001) ed. Bern: Huber.

Hautzinger M, Meyer TD (2001): Diagnostik affektiver Störungen. In Stieglitz RD, Baumann U, Freyberger HJ, eds. Psychodiagnostik in Klinischer Psychologie, Psychiatrie, Psychotherapie. Stuttgart: Thieme, 418-429.

Hautzinger M, Meyer TD (2007): [Psychotherapy for bipolar disorder : a systematic review of controlled studies]. Nervenarzt 78:1248-1260.

Herzig, S., Hedrick, S., Morantte, I., Koo, S.H., Galimi, F. and Montminy, M. (2003) CREB controls hepatic lipid metabolism through nuclear hormone receptor PPAR-gamma. Nature, 426, 190-193.

Heun R, Maier W (1993): The distinction of bipolar II disorder from bipolar I and recurrent unipolar depression: results of a controlled family study. Acta Psychiatr Scand 87:279-284.

Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE, Jr. et al. (2000): Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. Am J Psychiatry 157:1873-1875.

Hirschfeld RM, Holzer C, Calabrese JR et al (2003). Validity of the Mood Disorder Questionnaire: a general population study. Am J Psychiatry, 100:178-180.

Hirschfeld RM, Cass AR, Holt DCL, Carlson CA (2005). Screening for bipolar disorder in patients treated for depression in a family medicine clinic. The Journal of the American Board of Family Practice 18:233-239.

Hirshfeld-Becker D, Gould R, Reilly-Harrington N, Cosgrove F, Fredman S, Sachs G. Short-term adjunctive cognitive-behavioral therapy for bipolar disorder. Bipolar Disord 1 (Suppl.1). 1999.

Hlastala SA, Frank E, Mallinger AG, Thase ME, Ritenour AM, Kupfer DJ (1997): Bipolar depression: an underestimated treatment challenge. Depress Anxiety 5:73-83.

Honig A, Hofman A, Hilwig M, Noorthoorn E, Ponds R. Psychoeducation and expressed emotion in bipolar disorder: preliminary findings. Psychiatry Res. 1995 Apr 28;56(3):299-301.

Honig A, Hofman A, Rozendaal N, Dingemans P (1997): Psycho-education in bipolar disorder: effect on expressed emotion. Psychiatry Res 72:17-22.

Jelley R, Elmer M (2005): HOPE - Handlungsorientierte Psychoedukation bei Bipolaren Störungen. Ein Gruppentherapieprogramm zur Krankheitsbewältigung. Tübingen: DGVT.

Johnston AM, Eagles JM (1999): Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. Br J Psychiatry 175:336-339.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD et al. (2003a): A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. Arch Gen Psychiatry 60:261-269.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Maser J, Rice JA et al. (2003b): The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? J Affect Disord 73:19-32.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA et al. (2002): The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 59:530-537.

Kahlbaum KL (1863): Die Gruppierung der seelischen Krankheiten und die Einteilung der Seelenstörungen. Danzig: A.W.Kafemann.

Kanas N, Cox P. (1998). „Process and content in a therapy group for bipolar outpatients“. Group 22: 39-44.

Kawa I, Carter JD, Joyce PR, Doughty CJ, Frampton CM, Wells JE et al. (2005): Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. Bipolar Disord 7:119-125.

Keck PE, Jr., Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM et al. (2007): Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. J Clin Psychiatry 68:1480-1491.

Keck PE, Jr., Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM et al. (2006): A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiatry 67:626-637.

Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM et al. (1998): 12- month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. Am J Psychiatry 155:646-652.

Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Andreasen NC, Endicott J, Clayton PJ, Klerman GL, Hirschfeld RM: Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. JAMA. 1986 Jun 13;255(22):3138-42.

Keller F, Ruppe R, Stieglitz RD, Wolfersdorf M (1997): Korrelation zwischen Selbst- und Fremdbeurteilung von Depressivität auf der Symptomebene.Depressionsstationen-Stationäre Depressionsbehandlung (S. 139-143). Berlin: Springer-Verlag.

Keller F, Spieß M, Hautzinger M (1996): Statische und dynamische Prädiktoren für den Verlauf depressiver Erkrankungen: eine Auswertung mittels verallgemeinerter Schätzgleichung. Klinische Psychiologe, 25(3), 234-243.

Kempermann G, Kronenberg G: Depressed New Neurons? –Adult Hippocampal Neurogenesis and a Cellular Plasticity Hypothesis of Major Depression.Biological Psychiatry (2003) 54, 499-503.

Kessler RC (1999): Comorbidity of Unipolar and Bipolar Depression with Other Psychiatric Disorders in a General Population Survey. In Tohen M, ed. Comorbidity in Affective Disorders. New York-Basel: Marcel Dekker, 1-25.

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S et al. (1994): Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 51:8-19.

Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S (1997): The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. Psychol Med 27:1079-1089.

Ketter TA, Calabrese JR (2002): Stabilization of mood from below versus above baseline in bipolar disorder: a new nomenclature. J Clin Psychiatry 63:146-151.

Klerman GL, Chevron ES, Weissmann MM (1984): Interpersonal Psychotherapy of Depression . New York: Basic Books.

Koch JM, Hinze-Selch D. Stingele K, Huchzermeier C, Göder R, Seeck-Hirschner M, Aldenhoff JB: Changes in CREB Phosphorylation and BDNF Plasma Levels during Psychotherapy of Depression. Psychother Psychosom (2009) ;78:187-192.

Koch IM, Kell S, Aldenhoff JB: Differential effects of fluoxetine and imipramine on the phosphorylation of the transcription factor CREB and cell viability. J Psychiatr Res 2003; 37:53-59.

Koch JM, Kell S, Hinze-Selch D, Aldenhoff JB: Changes in CREB-phosphorylation during recovery from major depression. Journal of Psychiatric Research 36 (2002) 369-375.

Korte M, Caroll P, Brem G, Thoenen H, Bonhoeffer T: Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derrived neurotrophic factor. Proc Natl Acad Sci USA (1995) 92, 8856-8860

Kraepelin E (1913): Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 8. Ausgabe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth.

Krüger S (2006): [Olanzapine in the treatment of bipolar disorder]. Psychiatr Prax 33 Suppl 1:S18-26.

Krüger S, Bräunig P, Shugar G (1997): Manie Selbstbeurteilungsskala (MSS). Deutsche Bearbeitung des Self-Report Manic Inventory. Göttingen: Beltz-Test.

Krüger, S., Bräuning, P., Shugar, G. (1998). „Manie-Selbstbeurteilungsskala (MSS)“ Hogrefe.

Kupka RW, Luckenbaugh DA, Post RM, Suppes T, Altshuler LL, Keck PE, Jr. et al. (2005): Comparison of rapid-cycling and non-rapid-cycling bipolar disorder based on prospective mood ratings in 539 outpatients. Am J Psychiatry 162:1273-1280.

Lai IC, Hong CJ, Tsai SJ. Expression of cAMP response element-binding protein in major depression before and after antidepressant treatment. Neuropsychobiology. (2003) 48(4):182-5

Lam DH, Bright J, Jones S, Hayward P, Schuck N, Chisholm D et al. (2000): Cognitive therapy for bipolar illness - a pilot study of relapse prevention. Cognitive Therapy and Research 24:503-520.

Lam DH, Hayward P, Watkins ER, Wright K, Sham P (2005): Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years. Am J Psychiatry 162:324-329.

Lam DH, Jones S, Bright J, Hayward P (1999): Cognitive Therapy for Bipolar Disorder: A Therapist's Guide to Concepts, Methods and Practice. Chichester, New York: John Wiley und Sons Inc.

Lam DH, Watkins ER, Hayward P, Bright J, Wright K, Kerr N et al. (2003): A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. Arch Gen Psychiatry 60:145-152.

Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinot ML, Bellivier F (2005): Age at onset in bipolar affective disorders: a review. Bipolar Disord 7:111-118.

Leff J, Vaughn C (1987): Expressed emotion. Hosp Community Psychiatry 38:1117-1119.

Leverich GS, Nolen WA, Rush AJ, McElroy SL, Keck PE, Denicoff KD, Suppes T, Altshuler LL, Kupka R, Kramlinger KG, Post RM. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. I. Longitudinal methodology. J Affect Disord. 2001 Dec;67(1-3):33-44.

Leverich GS, Post RM (1996): Life charting the course of bipolar disorder. Current review of Mood und Anxiety disorders 1:48-61.

Licht RW (2001): Limitations in randomised controlled trials evaluating drug effects in mania. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 251 Suppl 2:II66-71.

LundquistG. Prognosis and course in maniac-depressive psychoses: a follow-up study of 319 first admissions. Avta Psychiatr Scand 1945; Suppl 35: 1-96

MacQueen GM, Young LT, Joffe RT (2001): A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. Acta Psychiatr Scand 103:163-170.

Jessica E. Malberg and Julie A. Blendy: Antidepressant action: to the nucleus and beyond. Trends in Pharmacological Sciences (2005) Vol.26 No.12, 631-638.

Manji HK, Lenox RH: Signaling cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. Biol Psychiatry. (2000) Sep 15;48(6):518-30.

Manji 2001; Manji HK, Drevets WC, Charney DS: The cellular neurobiology of depression. Nature (2001) 5, 541-547.

Manji HK, Moore Gj, Rajkowska G, Chen G: NeuroPlasticity and cellular resilience in mood disorders. Mo1 Psychiatry (2000);5:578-593.

Manji, H.K., Quiroz, J.A., Payne, J.L., Singh, J., Lopes, B.P., Viegas, J.S. and Zarate, C.A. (2003) The underlying neurobiology of bipolar disorder. World Psychiatry, 2, 136-146.

Mantamadiotis, T., Lemberger, T., Bleckmann, S.C., Kern, H., Kretz, O., Martin Villalba, A., Tronche, F., Kellendonk, C., Gau, D., Kapfhammer, J., Otto, C., Schmid, W. and Schutz, G. (2002) Disruption of CREB function in brain leads to neurodegeneration. Nat Genet, 31, 47-54.

Marneros A, Deister A, Rohde A (1990): The concept of distinct but voluminous groups of bipolar and unipolar diseases. III. Bipolar and unipolar comparison. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 240:90-95.

Marneros A, Deister A, Rohde A (1991): Affective, schizoaffective and schizophrenic psychoses. A comparative long-term study. Monogr Gesamtgeb Psychiatr Psychiatry Ser 65:1-454.122

Marneros A, Deister A, Rohde A, Junemann H (1989): Unipolar and bipolar schizoaffective disorders: a comparative study. III. Long-term outcome. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 239:171-176.

Marneros A, Rottig S, Wenzel A, Bloink R, Brieger P (2004): Affective and schizoaffective mixed states. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 254:76-81.

Mayr, B. and Montminy, M. (2001) Transcriptional regulation by the phosphorylation-dependent factor CREB. Nat Rev Mol Cell Biol, 2, 599-609.

Mazmanian D, Sharma V, Persad E, Kueneman K, Burnham J, Franklin J et al. (1994): Development and validation of a scale for rating mood states of psychiatric inpatients. Hosp Community Psychiatry 45:238-241.

Mcelroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE, Jr, Frye MA, Denicoff KD et al.. Axis I psychiatric comorbidity an its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry 2001;158:420-426

McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI, Faedda GL, Swann AC (1992): Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. Am J Psychiatry 149:1633-1644.

McPherson H, Herbison P, Romans S. (1993): Life events and relapse in established bipolar affective disorder. Br J Psychiatry. 1993 Sep;163:381-5.

Meyer TD (2008): Bipolare Störungen. In Margraf J, Schneider S, eds. Lehrbuch der Verhaltenstherapie, 3.erweitere ed. Berlin: Springer.

Meyer T.D, Hautzinger M. (2000); Psychotherapie bei bipolaren affektiven Störungen – ein Überblick über den Stand der Forschung. Verhaltenstherapie 10: 177-185

Meyer TD, Hautzinger M (2001): Allgemeine Depressions-Skala (ADS)-Normierung an Minderjährigen und Erweiterung zur Erfassung manischer Symptome (ADMS). Diagnostica 47:208-215.

Meyer TD, Hautzinger M (2004): Manisch-depressive Störungen. Ein kognitivverhaltenstherapeutisches Behandlungsmanual. Weinheim: Beltz.

Meyer TD,Hautzinger M (2005): Cognitive behavior therapy and supportive therapy for bipolar disorders. 3month follow-up from a randomized controlled trial. Vortrag bei der 6th International Conference on Bipolar Disorders, 2005, Pittsburgh, PA, USA.

Miklowitz DJ (2008): Bipolar Disorder, Second Edition: A Family-Focused Treatment Approach. Guilford Publications.

Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL (2003a): A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 60:904-912.

Miklowitz DJ, Goldstein MJ (1997): Bipolar disorder: A family-focused treatment approach. New York, NY: Guilford Press.

Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Nuechterlein KH, Snyder KS, Mintz J (1988): Family factors and the course of bipolar affective disorder. Arch Gen Psychiatry 45:225-231.

Miklowitz DJ, Otto MW (2007): Psychosocial interventions for bipolar disorder: a review of literature and introduction of the systematic treatment enhancement program. Psychopharmacol Bull 40:116-131.

Möller HJ, Bottlender R, Grunze H, Strauss A, Wittmann J. Are antidepressants less effective in the acute treatment of bipolar I compared to unipolar depression? J Affect Disord. 2001 Dec;67(1-3):141-146.

Montgomery SA, Asberg A (1989): MADR-Skala zur psychometrischen Beurteilung depressiver Symptome. Erlangen: perimed.

Müller MJ, Szegedi A, Wetzel H, Benkert O (2000). Moderate and severedepression. Gradations for the Montgomery-Asperg Depression Scale. Journal of Affective Disorders, 60: 136-140.

Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs. 2005;19 Suppl 1:1-93. Review.

Newman CF, Leahy RL, Beck AT, Reilly-Harrington N, Gyulai L (2002): Bipolar Disorder-a cognitive therapy approach . Washington DC: American Psychological Association.
Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS (1996):Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. J Neurosci 16:2365–2372.

NICE (1-6-2006) Guidelines des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG38niceguideline.pdf 25-4-2008.

Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, Wisniewski SR, Otto MW, Simon N, Pollack MH, Ostacher MJ, Yan L, Siegel R, Sachs GS; STEP-BD Investigators: Clinical and diagnostic implications of lifetime attention-deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. Biol Psychiatry. 2005 Jun 1;57(11):1467-1473.

Nolen WA, Kupka RW, Hellemann G, Frye MA, Altshuler LL, Leverich GS et al. (2007): Tranylcypromine vs. lamotrigine in the treatment of refractory bipolar depression: a failed but clinically useful study. Acta Psychiatr Scand 115:360-365.

Osby U, Brandt L, Correia N, Ekbom A, Sparen P (2001): Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. Arch Gen Psychiatry 58:844-850.

Peet M, Harvey NS (1991): Lithium maintenance: 1. A standard education programme for patients. Br J Psychiatry 158:197-200.

Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, Wisniewski SR, Ostacher M, DelBello MP et al. (2004): Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD). Biol Psychiatry 55:875-881.

Perry A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E, Limb K (1999): Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. BMJ 318:149-153.

Petterson U, Fyro B, Sedvall G (1973): A new scale for the longitudinal rating of manic states. Acta Psychiatr Scand 49:248-256.

Pittenger C und Duman RS: Stress, Depression, and Neuroplasticity: A Convergence of Mechanisms. Neuropsychopharmacology (2008) 33, 88–109.

Post RM, Leverich GS, Nolen WA, Kupka RW, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy S, Keck P, Grunze H, Walden J, Stanley Foundation Bipolar Network. A reevaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. Bipolar Disord 2003 : 396-406.

Potash JB, Kane HS, Chiu YF, Simpson SG, MacKinnon DF, McInnis MG, McMahon FJ, DePaulo JR Jr.: Attempted suicide and alcoholism in bipolar disorder: clinical and familial relationships. Am J Psychiatry. 2000 Dec;157(12):2048-50.

Radloff LS (1977). The CES-D scale. A self-report depression scale for research in the general population. Applied Psychological Measurement, 1: 385-401.

RANZCP (13-2-2004) Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical-Practice-Guidelines-Team-for-Bipolar-Disorder,2004
http://www.ranzcp.org/publicarea/cpg.asp#cpg 25-4-2008

Rea MM, Tompson MC, Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Hwang S, Mintz J (2003): Familyfocused treatment versus individual treatment for bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. J Consult Clin Psychol 71:482-492.

Rennie T. Prognosis in maniac-depressive psychoses. Am J Psychiatry 1942; 98: 801-814.

Rihmer Z, Pestality P.(1999): Bipolar II disorder and suicidal behavior. Psychiatr Clin North Am. 1999 Sep;22(3):667-73

Rush AJ, Giles DE, Schlesser MA, Fulton CL, Weissenburger J, Burns C (1986): The Inventory for Depressive Symptomatology (IDS): preliminary findings. Psychiatry Res 18:65-87.

Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L et al. (2007b): Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. N Engl J Med 356:1711-1722. 126.

Sass H, Wittchen HU, Zaudig M (1998): Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV. Göttingen: Hogrefe.

Schaub A, Bernhard B, Gauck L (2004): Kognitiv-psychoedukative Therapie bei bipolaren Erkrankungen. Ein Therapiemanual. Göttingen: Hogrefe.

Schaub A , Neubauer N, Bernhard B, Born C, Möller HJ, Grunze H. [Cognitive-psychoeducational group programme for bipolar disorder: pilot study with two-year follow-up]. Fortschr Neurol Psychiatr. 2013 May;81 Suppl 1:S30-4. doi: 10.1055/s-0033-1335242. Epub 2013 May 16.

Scherk H, Falkai P (2006): Neurofunktionale Grundlagen. In DGBS e.V., ed. Weißbuch Bipolare Störungen in Deutschland. Stand des Wissens, Defizite, Was ist zu tun?, 2. ed. Norderstedt: Books on Demand, 51-53.

Scherk H, Pajonk FG, Leucht S (2007): Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Gen Psychiatry 64:442-455.

Schneider K (1950): Die Psychopathischen Persönlichkeiten. Wien: Franz Deutike.

Scott J, Garland A, Moorhead S (2001): A pilot study of cognitive therapy in bipolar disorders. Psychol Med 31:459-467.

Scott J, Paykel E, Morriss R, Bentall R, Kinderman P, Johnson T et al. (2006): Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomized controlled trial. Br J Psychiatry 188:313-320.

Secunda SK, Katz MM, Swann A, Koslow SH, Maas JW, Chuang S et al. (1985): Mania. Diagnosis, state measurement and prediction of treatment response. J Affect Disord 8:113-121.

Severus WE, Grunze H, Kleindienst N, Frangou S, Moeller HJ (2005): Is the Prophylactic Antidepressant Efficacy of Lithium in Bipolar I Disorder Dependent on Study Design and Lithium Level? J Clin Psychopharmacol 25:457-462.

Severus WE, Kleindienst N, Seemuller F, Frangou S, Moller HJ, Greil W (2008): What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder – a review? Bipolar Disord 10:231-237.

Shugar G, Schertzer S, Toner BB, Di G, I (1992): Development, use, and factor analysis of a self-report inventory for mania. Compr Psychiatry 33:325-331.

Simon GE, Ludman EJ, Bauer MS, Unutzer J, Operskalski B (2006): Long-term effectiveness and cost of a systematic care program for bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 63:500-508.

Simon GE, Ludman EJ, Unutzer J, Bauer MS, Operskalski B, Rutter C (2005): Randomized trial of a population-based care program for people with bipolar disorder. Psychol Med 35:13-24.

Simoneau TL, Miklowitz DJ, Richards JA, Saleem R, George EL (1999): Bipolar disorder and family communication: effects of a psychoeducational treatment program. J Abnorm Psychol 108:588-597.

Simpson SG, Jamison KR.: The risk of suicide in patients with bipolar disorders. J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 2:53-6; discussion 75-6, 113-6. Review.

Smolka M, Stieglitz RD (1999): On the validity of the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (BRMS). J Affect Disord. 1999 Jul;54(1-2):119-28.

Stassen HH, Angst J, Delini-Stula A. 1996: Delayed onset of action of antidepressant drugs? Survey of results of Zurich meta-analyses. Pharmacopsychiatry. 1996 May;29(3):87-96

Stassen HH, Angst J. 1998: Delayed onset of action of antidepressants: facts or fiction? CNS Drugs 1998; 9:177-84

Stieglitz, R.D., Smolka, M., Bech, P., Helmchen, H. (1998). „Bech-Rafaelsen- Manie-Skala (BRMAS)“. Hogrefe.

Stieglitz RD, Smolka M, Bech P, Helmchen H (1998): Bech-Rafaelsen-Melancholie-Skala (BRMS). Göttingen: Hogrefe.

Strakowski SM, Sax KW, McElroy SL, Keck PE Jr, Hawkins JM, West SA.Course of psychiatric and substance abuse syndromes co-occurring with bipolar disorder after a first psychiatric hospitalization.J Clin Psychiatry. 1998 Sep;59(9):465-471.

Sulser F. The role of CREB and other transcription factors in the pharmacotherapy and etiology of depression. Ann Med. (2002) 34(5):348-56. Review.

Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. J Clin Psychiatry 2001;62 (suppl.23):5-12.

Tardito D, Perez J, Tiraboschi E et al..: Signaling Pathways Regulating Gene Expression, Neuroplasticity and Neurotrophic Mechanismsin the Action of Antdepressants: A critical Overview. Pharmacological Reviews (2006) 58, 115-134.

Thome J, Sakai N, Shin K-H, Steffen C, Zhang Y-Z, Impey S, Storm D, Duman RS: cAMP Response Element-Mediated Gene Transcription Is Upregulated by Chronic Antidepressant Treatment. J Neurosci (2000) 20 (11), 4030-4036.

Tohen M, Chengappa KN, Suppes T et al. (2004) Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser vs. mood stabiliser alone. Br J Psychiatry 184:337-45.

Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Muller-Oerlinghausen B, Koukopoulos A, Cassano GB, Grunze H, Licht RW, Dell'osso L, Evans AR, Risser R, Baker RW, Crane H, Dossenbach MR, Bowden CL (2005) Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. Am J Psychiatry 162:1281-1290.

Tohen M, Ketter TA, Zarate CA et al. (2003) Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. Am J Psychiatry 160:1263-1271.

Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C et al. (2003): Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. Arch Gen Psychiatry 60:1079-1088.

Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT, Hunt AT (1990): Four-year follow-up of twentyfour first-episode manic patients. J Affect Disord 19:79-86.

Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G (1998): Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. Am J Psychiatry 155:638-645.

Tsuang MT, Dempsey GM (1979): Long-term outcome of major psychoses. II. Schizoaffective disorder compared with schizophrenia, affective disorders, and a surgical control group. Arch Gen Psychiatry 36:1302-1304.

Turvey CL, Coryell WH, Solomon DA, Leon AC, Endicott J, Keller MB et al. (1999): Long-term prognosis of bipolar I disorder. Acta Psychiatr Scand 99:110-119.

van Gent EM, Zwart FM (1991): Psychoeducation of partners of bipolar-manic patients. J Affect Disord 21:15-18.

Van Gent, E. M., Zwart, F. M. (1994). „A long follow-up after group therapy in conjunction with lithium prophylaxis“. Nordic J Psychiatry 48: 9-12

van Gent EM, Vida SL, Zwart FM (1988): Group therapy in addition to lithium therapy in patients with bipolar disorders. Acta Psychiatr Belg 88:405-418.

Vieta E, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M (2005) Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder: combined analysis of two international, double-blind, randomised, placebo-controlled studies. Curr
Med Res Opin 21:923-934.

Vieta E, Panicali F, Goetz I, Reed C, Comes M, Tohen M (2008): Olanzapine monotherapy and olanzapine combination therapy in the treatment of mania: 12-week results from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) observational study. J Affect Disord 106:63-72.

Von Zerssen D (1976): Die Depressionsskala (D-S). Göttingen: Beltz-Test.

Wagner P, Bräunig P (2006): Psychoedukation bei bipolaren Störungen. Ein Therapiemanual für Gruppen. Schattauer.

Wallace DL, Han MH, Graham DL, Green TA, Vialou V, Iñiguez SD et al..: CREB regulation of nucleus accumbens excitability mediates social isolation-induced behavioral deficits. Nat Neurosci (2009) Jan 18; [Epub ahead of print].

Weiss G (1996): Research issues in longitudinal studies. In Hechtman L, ed. Do they grow out of it? Long-term outcomes of childhood disorders. Washington DC, London: American Psychiatric Press, 1-16.

Weissmann MM, Livingston BM, Leaf PJ, Florio LP, Holzer C (1991): Affective Disorders. In Robins LN, Regier DA, eds. Psychiatric Disorders in America: the epidemiologic catchment area study. New York: Free Press, 53-80.

Wen AY, Sakamoto KM, Miller LS 2010: The role of the transcription factor CREB in immune function. The role of the transcription factor CREB in immune function. Wertham F.a. group of benign psychoses: Prolonged manic excitements: with a statistical Study of age, duration and frequency maniac attacks. Am J Psychiatry (1929);9:17-78.

Wertham F. A group of benign psychoses: Prolonged maniac exitement: With a statistical study of age, duration aund frequency in 2000 maniac attacks. Am K Psychiatry 1929; 9: 17-78

Winokur G. Duration of illness prior to hospitalization (onset) in the affective disorders. Neuropsychobiology (1976);2:87-93.

Wittchen HU, Wunderlich U, Gruschwitz S, Zaudig M (1997): Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Göttingen: Hogrefe.

Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, MacQueen G, McIntyre RS et al. (2006): Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. Bipolar Disord 8:721-739.

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA (1978): A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry 133:429-435.

Zarate CA, Jr., Tohen M (1996): Outcome of mania in adults. In Shulman KI, Tohen M, Kutcher SP, eds. Mood Disorders across the Life Span. Wiley: Wiley, 281-298.

Zarate CA, Jr., Tohen M (1999): Bipolar Disorder and Comorbid Axis I Disorders. In Tohen M, ed. Comorbidity in Affective Disorders. New York-Basel: Marcel Dekker, 229- 239.

Zheng YP, Lin KM (1994): The reliability and validity of the Chinese Polarity Inventory. Acta Psychiatr Scand 89:126-131.

Zubin J, Spring B (1977): Vulnerability--a new view of schizophrenia. J Abnorm Psychol 86:103-126.

8. Abkürzungsverzeichnis

ADMS	Allgemeine Depressions- und Manie-Skala
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom
ADS	Allgemeine Depressions-Skala
APA	American Psychiatric Association
ASRM	Altman Self-Rating Scale for Mania
BDI	Beck Depressions Inventar
BE	Bipolare Erkrankung
BS	Bipolare Störung
BRMS	Bech-Rafaelsen Mania/Melancholia Scale
CARS-M	Clinician-Administered Rating Scale for Mania
CGI	Clinical Global Impression Scale
CGI-BP	Clinical Global Impression Scale for use in bipolar illness
Creb	c-AMP-response-element-binding-Protein
pCreb	phosphoryliertes c-AMP-response-element-binding-Protein
CPI	Chinese Polarity Inventory
D-S	Depressionsskala
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EE	Expressed Emotion
FFT	Family Focused Treatment
FKS	Fötales Kälberserum
GAF	Global Assessment of Functioning
HAMD	Hamilton-Depression Scale
HAWIE	Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene
HEE	High Expressed Emotion
ICD	International Classification of Diseases
IDS	Rush Inventar Depressiver Symptome
IPSRT	Interpersonal and Social Rhythms Therapy
ISS	Internal State Scale
KVT	Kognitive Verhaltenstherapie
MADRS	Montgomery-Asberg-Depression-Rating-Scale
MADS	Manic Diagnostic and Severity Scale
MDS	Mania Depression Scale
MOODS-SR	Structured Clinical Interview for Mood Spectrum, self report-version
MSRS	Manic State Rating Scale

MSS	Manie Selbstbeurteilungsskala
N	Stichprobengröße
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIMH	National Institute of Mental Health
OD	Optische Dichte
pCreb	phosphoryliertes c-AMP-response-element-binding-Protein
PBMC	peripheren mononuklearen Zellen
PBS	Phospate bufferes saline
PE	Psychoedukation
PGWB	Rating of Medication Influences
SD	Standardabweichung
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SRM	Social Rhythm Metric
SRMI	Self-Report-Mania-Inventory
SSRI	Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor
STEP-BD	Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder
TZA	Trizyklische Antidepressiva
WST	Wortschatztest
YMRS	Young Mania Rating Scale

9. Danksagung

Ich danke in aller Liebe meiner Ehefrau, die auf ihre eigenen Bedürfnisse verzichtete, damit es mir überhaupt möglich war diese Arbeit fertigzustellen. Und auch meinen drei Kindern gilt mein ganz besonderer Dank, da sie mir jeden Tag die Kraft verleihen mein Bestes zu geben. Ich liebe euch über alles und bin unendlich stolz auf euch.

10. Lebenslauf

Zu meiner Person

- Geburtsdatum 08.09.1978
- Geburtsort Hamburg
- Familienstand verheiratet, Ehefrau: Aynur Özcan
- Kinder 2 Töchter: Shania (11Jahre), Kiara (18 Monate)
  1 Sohn: Mikail (18 Monate)
- Staatsangehörigkeitkeit deutsch

Schulische Ausbildung

August 1986 - Juli 1990	Grundschule Max-Träger / Eidelstedt, Hamburg
August 1990 – Juli 1998	Gymnasium Dörpsweg / Eidelstedt, Hamburg (Prüfungsfächer: Biologie, Französisch, Mathematik und Gemeinschaftskunde Note:1.7)

Hochschulausbildung

Oktober 1999 – März 2006	Vorklinisches und Klinisches Studium der Humanmedizin/ Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
9´2001	Ärztl. Vorprüfung, Note: befriedigend (2,6)
9´2002	1.Teil Ärztl. Prüfung, Note: gut
3´2004	2.Teil Ärztl. Prüfung, Note: gut (1,6)
5´2006	3.Teil Ärztl. Prüfung, Note: sehr gut Gesamtnote: sehr gut (1,49)
6´2006	Erhalt der Approbation

Klinische Ausbildung

Pflegepraktikum

05.02.2001 – 02.04.2001	Universitäres Herzzentrum Hamburg Prof. Mathey, Prof. Schofer und Partner

Famulaturen

14.07.2003 – 15 .09.2003	Universitäres Herzzentrum Hamburg Prof. Mathey, Prof. Schofer und Partner
09.02.2004 – 08.02.2004	Innere Medizin / Albertinenkrankenhaus Abt. für Gastroenterologie
02.08.2004 – 30.08.2004	Chirurgie / Albertinenkrankenhaus Abt. für Allgemeinchirurgie

Praktisches Jahr

25.04.2005 – 14.08.2005	Innere Medizin • 8 Wochen Abt. für Onkologie/Hämatologie, Chefarzt Prof. Dr. Bokemeier (UKE) • 8 Wochen Abt. für Gastroenterologie, Chefarzt Prof. Dr. Otte (AK Wandsbek)
15.08.2005 – 04.12.2005	Dermatologie / UKE Chefärztin Prof. Dr. Moll
05.12.2005 – 26.03.2006	Chirurgie / Asklepios Klinik ST. Georg Chefarzt Prof. Dr. Eggers

Berufliche Tätigkeit

März 2001 – Februar 2006	Teilzeitpflegekraft (20 Std./ Wo) Universitäres Herzzentrum Hamburg Prof. Mathey, Prof. Schofer und Partner
August 2006 – Mai 2009	Assistenzarzt Abteilung Chirurgie, Westklinikum Hamburg Chefarzt: Dr. Tigges, Hamburg
Juni 2009 – Dezember 2009	Assistenzarzt CardioClinic Hamburg, Intensivmedizin Chefarzt: Prof. Krebber, Hamburg
Dezember 2009- März 2011	Asssistenzarzt One Medical Coaching, Institut für Präventivmedizin Dr. Heinz Martens, Hamburg
Seit April 2011	Assistenzarzt Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie,Orthopädische Chirurgie der AK Altona, Prof. Dr. J.V. Wening,

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: