

Bipolare Störungen: Rückfallprophylaxe ist wichtigstes Ziel

Diagnostisches Spektrum und Stellenwert von Stimmungsstabilisatoren, atypischen Neuroleptika und Antidepressiva

Seit Emil Kraepelins «manisch-depressivem Irresein» hat sich im Verständnis affektiver Störungen einiges gewandelt. Die von einem Normalniveau abweichenden Schwankungen im manischen und depressiven Bereich werden heute oft als Spektrum bipolarer Störungen gesehen. Unabhängig von der diagnostischen Terminologie muss auch in der Grundversorgung eine gute Rückfallprophylaxe angestrebt werden.

HALID BAS

Die bipolare Störung ist definiert durch wiederkehrende Perioden von Hochs und Tiefs in Stimmung, Denken und Aktivität, die in ihrer Ausprägung, Dauer und Häufigkeit variieren können, schreibt Franco Benazzi in seinen Darlegungen zum Spektrum dieser psychischen Krankheiten in «The Lancet» (1). Dazu gehören auch Kombinationen von manischen und hypomanischen mit depressiven Symptomen während einer Episode (Mischzustände). Heute wird vor allem von Bipolar-I- und -II-Störungen gesprochen, wobei Bipolar I durch eine mindestens einmal voll ausgebildete Manie charakterisiert ist (*Kasten*).

Manie und Hypomanie

In der letzten Dekade haben vor allem Bipolar-II-Störungen vermehrt Aufmerksamkeit erhalten, da sie weniger gut erforscht sind. Hier kommen Hypomanien, aber keine Manien vor. Die beiden Zustände unterscheiden sich in mehreren wichtigen Punkten, es handelt sich also nicht nur um einen graduellen Unterschied. Die Manie beeinträchtigt das Funktionieren, während eine Hypomanie es durchaus auch verbessern kann (z.B. kreatives, rasches Denken mit gesteigerten zielgerichteten Aktivitäten). Demgegenüber ist für die Manie die Ideenflucht mit ungerichteter Rastlosigkeit und Logorrhö typisch. Manien können psychotische Ausmasse annehmen, die eine Hospitalisation erfordern, hypomanische Zustände münden nicht in eine Psychose. Auch die Einschätzung von Tätigkeiten ist unter-

schiedlich. In der Hypomanie kann es zu mässig risikobehaftetem Verhalten kommen, in der Manie ist gefährliches Risikoverhalten häufig. Bei Bipolar-I-Störungen sind beide Geschlechter gleich häufig betroffen, Bipolar-II-Störungen betreffen hingegen mehr Frauen als Männer.

Für die in den neueren Krankheitsklassifikationssystemen geschaffenen beiden Kategorien spricht, dass sie eine hohe diagnostische Stabilität haben. Das heisst, dass Patienten mit Bipolar-I- oder Bipolar-II-Störungen später selten in die andere Gruppe wechseln. Auch die familiäre Belastung scheint innerhalb dieser beiden Kategorien weitergegeben zu werden.

Auch die pharmakologische Behandlung ist für die beiden Gruppen von Affektstörungen nicht ganz gleich. Bei Bipolar-I-Erkrankung ist oft eine Kombinationsbehandlung notwendig, um eine gewisse Stimmungsstabilität zu erreichen, und Antidepressiva können hier einen raschen Wechsel von Depression zu Manie oder Hypomanie verursachen oder zumindest begünstigen. Bei Bipolar-II-Störung ist dieses Risiko der Antidepressiva geringer, und Stimmungsstabilisatoren können entbehrlich sein, da hier Depressionen gegenüber Hypomanien überwiegen.

Merksätze

- Die für Bipolar-II-Störungen typische Hypomanie unterscheidet sich psychopathologisch von der Manie und ist nicht nur deren geringere oder abgeschwächte Form.
- Bei gemischten Depressionen treten gleichzeitig auch hypomanische oder manische Symptome auf, nach denen man diagnostisch suchen muss.
- Bipolare Störungen bergen wegen der hohen Rezidivgefahr ein ausgeprägtes psychosoziales Langzeitrisiko, das sehr oft eine Langzeitbetreuung und -behandlung nötig macht.
- Die medikamentöse Therapie stützt sich in der Akutphase auf Stimmungsstabilisatoren und atypische Antipsychotika, seltener Antidepressiva. Dieselben Medikamentengruppen kommen auch in der Rezidivprophylaxe zum Einsatz.
- Neben Medikamenten sind psychologische Interventionen bei bipolaren Störungen ebenfalls notwendig und hilfreich.

Kasten: Bipolare Störungen in Stichworten

Bipolar I

- mindestens eine Episode von Manie (aktuell oder anamnestisch)
- gewöhnlich (aber nicht zwingend) Episoden von Depression

Bipolar II

- Episoden von Hypomanie und Depression
- keine manischen Episoden (= wichtiger Unterschied zu Bipolar I)

Manie

- pathologisch erhöhte oder euphorische Stimmung (oft auch mit Reizbarkeit) während mindestens einer Woche
- eindeutige Funktionseinschränkung
- Delusionen (wahnhaftige Verkennungen) oder Halluzinationen können auftreten, und eine Hospitalisation kann notwendig werden

Hypomanie

- pathologisch erhöhte (oder gereizte) Stimmung während mindestens 2 bis 4 Tagen
- zwar sind Stimmung und Verhalten gegenüber dem Normalzustand eindeutig verschieden, aber das Funktionieren ist nicht schwer beeinträchtigt und kann sogar besser sein («kreative Schübe»)

Gemischte Depression

- Kombination von major-depressiver Episode und nicht euphorischen, gewöhnlich sub-syndromalen, manischen oder hypomanischen Symptomen
- kommt im Rahmen von Bipolar-I- und -II-Störungen sowie Major Depressionen vor
- die manischen Komponenten können auch durch Antidepressiva induziert oder verschlechtert werden
- im Vergleich zur nicht gemischten Depression gehäuft familiäre Belastung mit bipolaren Störungen, tieferes Alter bei Beginn, längere Dauer, ungünstigere Prognose und schlechteres Ansprechen auf Therapie

Gemischte Depression

In den letzten Jahren ist die klare Unterscheidung zwischen Bipolar-I- und -II-Störungen von verschiedener Seite infrage gestellt worden. Dies hat auch mit gewandelten diagnostischen Instrumenten zu tun, die die Bipolar-II-Störungen häufiger werden liessen. Insbesondere hat sich herausgeschält, dass die Überaktivität ein ebenso definierendes Element sein kann wie die Stimmungssteigerung und für die Hypomanie charakteristisch ist, weshalb sie häufiger diagnostiziert wird. Damit können Fragen nach auffällig viel längeren Arbeitszeiten, gesteigerter Geselligkeit, sexueller Aktivität, Geldausgeben und Reisen ebenso wie nach brillanten Ideen und Plänen diagnostische Hinweise geben, selbst wenn überbordende Symptome von Ideenflucht oder Risikofreudigkeit fehlen. Allerdings sind auch da die Grenzen nicht so eindeutig, denn Bipolar-II-Störungen können zusammen mit einer durch hochgradige Instabilität von Stimmung, Denken und Verhalten gekennzeichneten zyklolythymen Veranlagung vorkommen, die sich in Suizidalität, Substanzmiss-

brauch, risikoreichem Verhalten äussert und die Differenzialdiagnose zur Borderline-Persönlichkeitsstörung aufwirft.

Gegenüber Major Depressionen treten Bipolar-II-Störungen in jüngerem Alter auf, neigen zu mehr Rezidiven, einer stärkeren familiären Belastung mit bipolaren Störungen und äussern sich häufiger in atypischen Depressionen (z.B. mit Fress- oder Schlafsucht). Auch treten hierbei mehr gemischte Depressionen auf. Diese sind definiert durch eine Kombination einer major-depressiven Episode mit einem nicht euphorischen Zustand, der weniger stark ausgeprägte hypomanische oder manische Symptome aufweist (*Kasten*). Diese können innerhalb einer depressiven Phase beginnen oder Ausdruck eines Wechsels zwischen Depression und Manie sein. Auslöser hierfür können Antidepressiva sein.

Der Begriff der agitierten Depression, der zum Beispiel in den Krankheitsdefinitionen nach DSM-IV nicht vorkommt, wird in der Praxis gern benützt. Solche Zustände sollen im Rahmen von bipolaren oder gemischten Depressionen gehäuft vorkommen.

Und die praktische Bedeutung?

Die gemischte Depression hat Folgen für die Praxis. So muss bei jeder Depression auch nach gleichzeitigen manischen oder hypomanischen Symptomen gesucht werden. Dies gilt sowohl für den aktuellen Zustand als für die bisherige Krankheitsgeschichte. Liegen Anzeichen für

eine gemischte Depression vor, muss eine Behandlung mit Antidepressiva sehr vorsichtig erfolgen, da sie die intradepressiven manischen und hypomanischen Symptome wie Gedankenrasen oder psychomotorische Agitation ohne gleichzeitigen Schutz durch einen Stimmungsstabilisator verschlimmern kann. Das Suizidrisiko ist gegenüber einer nicht gemischten Depression erhöht. Es könnte durchaus sein, dass häufigere Suizide unter Antidepressiva nicht auf die direkte Medikamentenwirkung, sondern auf den Fehler der alleinigen Behandlung gemischter Depressionen mit diesen Präparaten zurückgehen, schreibt Benazzi.

Bei gemischten Depressionen erscheint es als logisch, medikamentös in erster Linie die hypomanischen oder manischen Symptome mit einem Stimmungsstabilisator zu behandeln und daneben später oder gleichzeitig ein Antidepressivum zu verschreiben, falls das notwendig ist.

Das Ansprechen auf Antidepressiva und antibipolare Medikamente kann als Marker der zugrunde liegenden Biologie

Tabelle: In der Akut- und Langzeitbehandlung bipolarer Störungen eingesetzte Medikamente

	Akuttherapie	Rückfallprophylaxe	
		Manie	Depression
Lithium (z.B. Quilonorm®, Lithiofor®)	+ (Manie)	+	+
Carbamazepin (Tegretol® und Generika)	+ (Manie, Depression)	+	+
Valproinsäure (Depakine® und Generika)	+ (Manie)	(+)	∅
Lamotrigin (Lamictal® und Generika)	+ (Depression)	(+)	+
Olanzapin (Zyprexa®)	+ (Manie)	+	∅
Quetiapin (Seroquel®)	+ (Manie, Depression)	(+)	(+)
Risperidon (Risperdal®)	+ (Manie)	(+)	(+)

verstanden werden. Für Depressionen sind Antidepressiva der Goldstandard, für Manien ist es Lithium. Bei den Störungen des bipolaren Spektrums wird man sich in klinischen Studien auch weiterhin an diesen Referenztherapien ausrichten müssen.

Der Wechsel («Cycling») zwischen depressiven und manischen Zuständen ist Teil des natürlichen Verlaufs bipolarer Störungen. Bei Depressionen scheinen Antidepressiva dieses Cycling nicht stärker zu beeinflussen als Placebo. Einige Evidenz deutet darauf hin, dass Antidepressiva Rezidive (inklusive «Rapid Cycling», d.h. 4 oder mehr Episoden/Jahr) bei bipolaren Störungen fördern. Diese Evidenz ist jedoch nach Einschätzung von Benazzi schwach. Dasselbe gilt für die Rezidivverhütung von bipolaren (insbesondere Bipolar-II-)Depressionen durch Antidepressiva. Während die Stimmungsstabilisatoren (Lithium, Valproinsäure, Lamotrigin, Carbamazepin) bei Manie gut wirken, ist ihr Einfluss auf depressive Episoden schwach bis fehlend. Insgesamt, so Benazzi, scheinen Antidepressiva und Lithium bei bipolaren Störungen mehr Unterschiede als Gemeinsamkeiten zu besitzen, was der Vorstellung eines Kontinuums der affektiven Krankheiten widerspricht. Allerdings ist ausgerechnet die Bipolar-II-Störung, die einen Platz zwischen den Extremen einzunehmen scheint, schlecht erforscht, was auch auf die Pharmakotherapien zutrifft. Hier wären kontrollierte Studien dringend nötig.

Wann langfristige Rezidivprophylaxe?

Das effektive und rasche Management akuter Episoden von Manie und Bipolar-Depression ist bei diesen Störungen selbstverständlich zwingend. Der wichtigste Punkt ist jedoch die Verhütung von Rückfällen. Ein hoher Anteil an zerbrochenen Beziehungen, gescheiterten Arbeitsverhältnissen und Bezügen von Sozialhilfe dokumentiert das hohe Mass an Behinderung der Betroffenen. Mindestens ein Viertel haben schon Suizidversuche hinter sich, 10 bis 20 Prozent beenden ihr Leben von eigener Hand. Gerade die rezidivierende Natur der Störung führt mit der Zeit zum Verlust von Beziehungsfähigkeit, Arbeitskarriere und Selbstachtung, wie David I. Pyle und Philip B. Mitchell

in ihrem Abriss zu den Erhaltungstherapien im «Australian Prescriber» betonen. Im Durchschnitt erleben solche Patientinnen und Patienten alle 17 bis 30 Monate einen Rückfall. Mindestens ein Viertel erlebt Phasen von Rapid Cycling. Es ist daher Aufgabe betreuender Psychiater oder auch Allgemeinpraktiker, eine adäquate Langzeitkontrolle der Krankheit sicherzustellen. Damit ist es mitunter möglich, einen geradezu dramatischen Behandlungsnutzen mitzuerleben, schreiben Pyle und Mitchell. Im Allgemeinen, aber nicht immer, wird die Erhaltungstherapie in dem Medikament bestehen, das in der Akutbehandlung effektiv war. Eine Behandlungsindikation ist nach verschiedenen

Guidelines bei rezidivierender, schwerer oder behindernder Erkrankung gegeben.

Lithium ist nach über einem halben Jahrhundert immer noch der Goldstandard bei Manie, allerdings vertragen viele Patienten Lithium nicht. Auch mehrere Metaanalysen haben die Wirksamkeit von Lithium, insbesondere zur Verhütung manischer Rückfälle, bestätigt. Weniger eindeutig ist die Datenlage hinsichtlich depressiver Rezidive, und die Erfahrung zeigt, dass auch Lithiumpatienten häufige und lange depressive Episoden durchmachen können. Wird Lithium abrupt abgesetzt, besteht ein beträchtliches Rückfallrisiko. Mit 20 bis 50 Prozent ist Noncompliance unter Lithium häufig. Hauptnachteile sind die Notwendigkeit der Überwachung der Serumkonzentration und die Gefahr schwerer Toxizität (Schilddrüse und, seltener, Nieren). Zeichen einer schweren Toxizität sind Tremor, erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie und Verwirrung.

Antikonvulsiva: In dieser Medikamentengruppe stehen Valproinsäure, Carbamazepin und, etwas neueren Datums, Lamotrigin zur Verfügung (Tabelle). Obwohl kontrollierte Studien eher widersprüchliche Ergebnisse brachten, zeigt die weltweite klinische Erfahrung mit Valproinsäure und Carbamazepin einen anerkannten Nutzen dieser Wirkstoffe hinsichtlich der Reduktion der Rückfallraten.

Lamotrigin ist ebenfalls ein Antiepileptikum, das in der Erhaltungstherapie zur Verhütung depressiver Bipolar-Rezidive eingesetzt wird, während die Wirkung gegen Manierezidive klinisch beschränkt ins Gewicht fällt. Hauptproblem mit Lamotrigin sind schwere Hautausschläge bis hin zum gefürchteten Stevens-Johnson-Syndrom. Risikofaktoren dafür sind rasche Dosissteigerung und das Nichtanpassen der Dosis bei gleichzeitiger Verschreibung von Valproinsäure.

Antipsychotika: Unter den atypischen Neuroleptika wird Olanzapin zur Rezidivprophylaxe gegen Manien und auch Depressionen bei Bipolar-I-Störungen erfolgreich eingesetzt. Olanzapin hat auch einen Platz in der Akuttherapie der Manie. Die beste Evidenz für Olanzapin stammt aus einer randomisierten doppelblinden Vergleichsstudie mit Lithium über zwölf Monate,

in der sich Olanzapin in der Verhütung manischer und gemischter Episoden als überlegen und hinsichtlich bipolarer depressiver Episoden auch bei fehlenden Psychosezeichen als äquivalent erwies. Problematisch bei Olanzapin sind Gewichtszunahme, Hyperlipidämie und Diabetes; Therapierisiken, die eine gute Überwachung erfordern. Noch ist die Datenlage für die atypischen Antipsychotika als Wirkstoffklasse insgesamt dünn, aber auch Risperidon oder Quetiapin werden bei bipolaren Störungen in der verlängerten Akuttherapie und Rezidivprophylaxe eingesetzt.

Für Kombinationsbehandlungen ist die Evidenz laut den australischen Psychiatern gering und beruht vor allem auf einer Studie aus den Neunzigerjahren, die für Kombinationen von Lithium und Carbamazepin beziehungsweise Valproinsäure ein Ansprechen sah, wenn die Lithiummonotherapie versagt hatte.

Welchen Platz haben Langzeitantidepressiva?

Zurzeit herrscht in Bezug auf die zusätzliche langfristige Verabreichung von Antidepressiva im Rahmen der Erhaltungstherapie bei bipolaren Störungen eine beträchtliche internationale Kontroverse. Uneinigkeit besteht darüber, ob Antidepressiva manische Episoden oder sogar ein Rapid Cycling induzieren können. Immerhin gibt es auch einige Evidenz, dass die Fort-

setzung der Antidepressivabehandlung bei Patienten, die initial darauf angesprochen haben, auch im Rahmen einer bipolaren Störung einen prophylaktischen Nutzen bietet. In einer Studie erlitten 70 Prozent der Patienten ein Depressionsrezidiv nach frühzeitigem Absetzen ihrer Antidepressiva, gegenüber 30 Prozent bei denjenigen, die diese Medikamente weiterhin einnahmen.

Auch bei bipolaren Störungen können psychologische Interventionen die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls verringern, wie einige randomisierte kontrollierte Studien gezeigt haben. Dabei kann es sich um Psychoedukation zur besseren Verantwortlichkeit gegenüber der eigenen Krankheit handeln, oder auch um kognitive Therapien zur Verbesserung des Stressmanagements und zur besseren Erkennung von Frühzeichen eines beginnenden Rezidivs. ■

1. Franco Benazzi: Bipolar disorder – focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet* 2007; 369: 935–945.
2. David I. Pyle and Philip B. Mitchell: Maintenance treatments for bipolar disorders. *Australian Prescriber* 2007; 30: 70–73.

Interessenlage: Die Autoren der Originalpublikationen deklarieren Vortragshonorare der Firmen AstraZeneca, Eli Lilly, GlaxoSmithKline und Wyeth.

Halid Bas