

**Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt-**

**Häufigkeit und Vorhersagbarkeit von Hypomanien und  
Manien bei der Behandlung depressiver Störungen**

**INAUGURAL – DISSERTATION**

**zur**

**Erlangung des doctor medicinae**

**der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

**vorgelegt von:**

**Anja Elisabeth Schäfers  
aus  
Paderborn  
2004**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-  
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. A. Erfurth

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. J. Deckert

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.2004

Für meine Eltern.

**Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie**

**- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt –**  
- Referent: Priv.-Doz. Dr. med. A. Erfurth –  
- Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. J. Deckert –

**ZUSAMMENFASSUNG**

**Häufigkeit und Vorhersagbarkeit von Hypomanien und Manien  
bei der Behandlung depressiver Störungen**

Schäfers, Anja Elisabeth

Postdepressive Hypomanien und Manien sind ein in der Literatur häufig beschriebenes Phänomen. Dabei gilt ein besonderes Interesse der Frage nach der Häufigkeitsverteilung für einzelne Diagnosegruppen sowie einer möglicherweise pharmakologischen Induktion dieses plötzlichen Polaritätswechsels („switch“).

Gegenstand der vorliegenden retrospektiven Studie sind alle Patienten, die an einer depressiven Störung erkrankt waren und aufgrund dieser Erkrankung im Zeitraum vom 01.07.1997 bis 31.12.1998 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster stationär für die Dauer von mindestens fünf Tagen aufgenommen wurden. Dabei handelt es sich um 595 Aufnahmen, davon 251 mit der Diagnose „Unipolare Depression“ (42,18%), 187 mit der Diagnose „Dysthyme Störung“ (31,43%), 80 mit der Diagnose „Unipolare Depression mit Dysthymer Störung (Double Depression)“ (13,45%), 69 mit der Diagnose „Bipolar I, depressiv“ (11,59%) und 8 mit der Diagnose „Bipolar II, depressiv“ (1,34%).

Das höchste „switch“-Risiko war bei „Bipolar I-Depressionen“ zu finden (17,4%), wohingegen bei nur 3,3% aller unipolar depressiven Episoden postdepressive Hypomanien oder Manien auftraten. Dabei erwies sich das Vorliegen einer „Dysthymen Störung“ als negativer Prädiktor für einen „switch“. Für eine Auslösung von Hypomanien oder Manien durch eine antidepressive Medikation fand sich kein Anhalt. Ein „switch“-auslösender Einfluss der diesbezüglich vielfach kritisierten trizyklischen Antidepressiva konnte nicht gefunden werden. Ein schützender Effekt für Stimmungsstabilisierer, Antipsychotika und Benzodiazepine ließ sich anhand der vorliegenden Daten nicht nachweisen. Die Ursache des „switch“-Phänomens scheint vielmehr im natürlichen Krankheitsverlauf unipolarer und besonders bipolarer Depressionen zu liegen. Die genaue Berücksichtigung der DSM-IV-Zusatzkriterien erlaubte zusätzliche prognostische Rückschlüsse: psychotische Merkmale gingen mit einem signifikant erhöhten „switch“-Risiko einher, während Chronizität der depressiven Episode als eindeutig negativer Prädiktor zu betrachten ist. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sich die Dauer des stationären Aufenthaltes nach einem „switch“ erheblich verlängerte.

Das Hinübergleiten von Depression in Hypomanie/Manie stellt somit zusammenfassend ein klinisch bedeutsames Phänomen dar, welches offensichtlich mehr durch psychopathologische und Verlaufs-Kriterien beeinflusst wird als durch die Auswahl medikamentöser Behandlungsstrategien. Zur Abschätzung des „switch“-Risikos bei Aufnahme oder Erstkontakt eines depressiven Patienten ist eine präzise (auch Fremd-) Anamnese von großer Bedeutung.

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.2004

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	1
1 Einleitung.....	3
1.1 Allgemeiner Teil.....	3
1.2 Historische Aspekte .....	6
1.3 Verlauf affektiver Störungen und diagnostische Schwierigkeiten .....	9
1.3.1 Langzeitverläufe, „rapid cycling“, „Zyklusakzeleration“ und „switch“ .....	13
1.4 Zum Kenntnisstand der Literatur .....	16
1.4.1 Trizyklika und Lithium in den 70er und 80er Jahren.....	19
1.4.2 Valproat.....	22
1.4.3 Benzodiazepine .....	23
1.4.4 Können Antidepressiva Manien induzieren und damit den Verlauf affektiver Erkrankungen verschlimmern?.....	24
1.4.5 Prädiktoren .....	28
1.4.6 Therapieempfehlungen der 90er Jahre .....	30
1.4.6.1 Spezielle Therapieempfehlungen - Bupropion.....	32
1.4.6.2 Spezielle Therapieempfehlungen - Elektrokrampftherapie .....	32
1.4.7 Aktuelle Veröffentlichungen zu Stimmungsstabilisierern .....	34
1.4.8 Antipsychotika .....	34
1.4.9 Schilddrüse .....	35
1.4.10 Schlafentzug.....	36
1.5 Ziel der vorliegenden Studie und Fragestellungen .....	36
2 Patienten und Methoden .....	38
2.1 Patienten .....	38
2.2 Kriterien der Datenerhebung .....	39
2.2.1 Spezielle Erläuterung zur Erfassung der Behandlungsstrategien.....	41
Strategiewechsel.....	41
2.3 Patientenstichprobe.....	41
2.4 Statistische Methoden.....	43
3 Ergebnisse.....	44
3.1 „Switch“-Risiko in Abhängigkeit der DSM-IV-Diagnose und des Geschlechts.....	44
3.2 „Switch“-Risiko in Abhängigkeit der DSM-IV-Zusatzkriterien oder anderer Merkmale.....	48
3.3 Einfluß von antidepressiven Behandlungsstrategien auf das „switch“-Risiko .....	65
3.4 Einfluß von Stimmungsstabilisierern auf das „switch“-Risiko .....	74
3.5 Einfluß von Antipsychotika auf das „switch“-Risiko.....	76
3.6 Einfluß von Benzodiazepinen auf das „switch“-Risiko.....	78
3.7 Einfluß der Anzahl vorausgegangener Krankheitsepisoden auf das „switch“- Risiko .....	81
3.8 Relevanz postdepressiver Hypomanien und Manien im Krankheitsverlauf depressiver Patienten .....	82
3.9 Einfluß des Zusatzkriteriums „rapid cycling“ auf das „switch“-Risiko .....	91
3.10 Einfluß des Zusatzkriteriums „Zyklusakzeleration“ auf das „switch“-Risiko .....	92

4	Diskussion.....	93
4.1	Verteilung des „switch“-Risikos der einzelnen Diagnosegruppen affektiver Störungen im Vergleich.....	93
4.2	Zum Einfluß der DSM-IV-Zusatzkriterien auf das „switch“-Risiko.....	96
4.3	Zum Einfluß von Antidepressiva, Stimmungsstabilisierern, Antipsychotika und Benzodiazepinen auf das „switch“-Risiko.....	99
4.4	Verteilung des „switch“-Risikos in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	105
4.5	„Rapid cycling“ und Zyklusakzeleration.....	105
4.6	Zur Prädiktion des „switch“-Risikos bezüglich der Anzahl vorausgegangener Krankheitsepisoden.....	107
4.7	Zur Relevanz postdepressiver Hypomanien und Manien im Krankheitsverlauf depressiver Patienten .....	107
5	Literaturverzeichnis .....	110
6	Danksagung .....	121
7	Lebenslauf.....	122

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeiner Teil

Die Therapie der affektiven Störungen, durch krankhafte Veränderung der Stimmungslage in Richtung Depression oder Manie charakterisiert, ist eine zentrale Herausforderung moderner Psychiatrie. Depressive Störungen zählen neben Angststörungen und Alkoholismus zu den psychischen Erkrankungen, mit denen der Arzt in Klinik und Praxis am häufigsten konfrontiert wird (Fichter, 1990; Hagnell et al., 1982; Weissman et al., 1984).

Depressive Störungen treten mit einer Lebenszeitprävalenz von 12-17% auf (Angst, 1997). Besondere Probleme ergeben sich bei der Therapie schwerer depressiver Störungen bei körperlichen Erkrankungen (Series, 1992; Robertson et al., 1997), depressiver Störungen mit psychiatrischer Komorbidität (Perugi et al., 1999), sowie bei der Behandlung von depressiven Störungen im höheren Lebensalter (Cohen, 1990; Kanowsky, 1994).

Die Tatsache, dass viele Patienten in erster Linie nicht wegen ihrer niedergedrückten Stimmungslage, sondern vielfach wegen unterschiedlichster somatischer Beschwerden ärztlichen Rat suchen, weist bereits deutlich auf die Schwierigkeit der Diagnosestellung hin: Im somatischen Bereich spricht man von der sog. „larvierten Depression“, die sich hinter einer körperlichen Symptomatik verbirgt.

Doch selbst in der Hand eines Psychiaters ist die Diagnose nicht immer einfach zu stellen, da die depressive Störung oftmals mit anderen psychischen Erkrankungen wie Alkoholismus, Drogenabhängigkeit, Angststörungen (Perugi et al., 1999), Essstörungen, Borderline-Persönlichkeitsstörung und anderen Persönlichkeitsstörungen einhergeht und somit eventuell von der komorbiden Symptomatik überlagert werden kann.

Liegen Auslenkungen in beide Polaritäten der affektiven Psychose vor, d. h. haben die Patienten sowohl Stimmungsumschwünge in die Manie als auch in die Depression, wobei in beiden Fällen auch ein Verlust des Realitätsbezuges in Form wahnhafter Ideen stattfinden kann, kann die affektive Störung als psychotische Störung fehlgedeutet und möglicherweise eine Schizophrenie oder schizoaffektive Störung diagnostiziert werden.

Zunächst einmal soll hier der moderne Begriff der affektiven Störung erläutert werden: Depression und Manie als die beiden Pole, in deren Richtung eine Auslenkung der aus-



geglichenen, sog. euthymen Stimmungslage erfolgen kann, lassen sich nach Kraepelin (1899) vereinfacht anhand dreier psychopathologischer Grundfaktoren erklären: Stimmung, Wille (Antrieb) und Denken. Diese psychopathologische Beschreibung affektiver Störungen ist über die letzten 100 Jahre recht stabil geblieben: 1970 wurde durch die Schaffung des psychiatrischen Teils der ICD-8 („International Classification of Diseases“) von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erstmals eine international akzeptierte Klassifikation psychischer Störungen erarbeitet und damit die internationale Vereinheitlichung der psychiatrischen Klassifikation angestrebt. Der psychiatrische Teil dieser ICD-8 basierte auf dem nosologischen System Kraepelins (Möller, 1996).

1980 wurde von der amerikanischen Psychiater-Vereinigung (American Psychiatric Association, APA) das DSM-III-System („Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“) eingeführt, welches nach anderen Einteilungskriterien konzipiert wurde und vielfach nicht mehr den ICD-Definitionen der einzelnen Erkrankungen entsprach. In vielen Punkten repräsentierte es jedoch besser den aktuellen empirischen Wissensstand. Der spezielle Vorteil des DSM-Systems liegt auch heute noch in seiner strikten Operationalisierung der Kriterien für die Erstellung einer Diagnose. In der internationalen Literatur wird das ICD-System zwar nach wie vor verwendet, amerikanische Autoren jedoch berufen sich ausschließlich auf das DSM-System. Die derzeit aktuellen Revisionen sind ICD-10 und DSM-IV (Möller, 1996).

Da die vorliegende Studie sich auf die DSM-IV-Klassifikation beruft, werden im Folgenden die einzelnen Diagnosen affektiver Störungen kurz erläutert.

Die *depressive Episode*, im DSM-IV als Episode einer *Major Depression* bezeichnet, ist geprägt vom Verlust an Interesse oder Freude. Die niedergestimmten Patienten können eine Veränderung der Psychomotorik in Form einer Antriebshemmung oder ängstlichen Agitiertheit erfahren. Oft besteht ein reduziertes Energieniveau. Im Denken sind depressive Patienten häufig verlangsamt bzw. auf ihre Beschwerden fixiert.

Die *manische Episode* dagegen ist durch inadäquat gehobene oder gereizte Stimmung, Antriebssteigerung, beschleunigtes Denken (Ideenflucht) und Selbstüberschätzung charakterisiert.

Ferner werden *unipolare* und *bipolare* Verläufe affektiver Störungen unterschieden: Während bei Ersteren ausschließlich rein depressive Störungen auftreten, handelt es sich bei Letzteren um einen Verlaufstyp, der neben depressiven auch manische bzw.

hypomanische Episoden beinhaltet. Dabei bezeichnet DSM-IV Zyklen mit depressiven und hypomanischen Episoden als *Bipolar II Störung*.

Um die Kriterien der *Bipolar I Störung* zu erfüllen, muss mindestens eine manische oder gemischte Episode während des gesamten Krankheitsverlaufes vorgelegen haben. Bereits das isolierte Auftreten einer einzigen Manie oder auch gemischten Episode ohne Depression oder Hypomanie im Vorfeld erfordert diese Diagnose.

Von unipolaren und bipolaren Depressionen abzugrenzen sind die Diagnosen der *Dysthymen Störung* und der *Zyklothymen Störung*:

Die *Dysthyme Störung* ließe sich vereinfachend als „soft-unipolar“-Störung bezeichnen, d. h. als anhaltende depressive Verstimmung, die jedoch über einen mindestens zweijährigen Zeitraum bestehen muss und dabei die Kriterien für eine voll ausgeprägte depressive Episode nicht erfüllt.

Die *Zyklothyme Störung*, auch vereinzelt als „soft-bipolar“-Störung bezeichnet, ist durch rezidivierend auftretende depressive und hypomanische Zustände charakterisiert. Die Mindestdauer der Erkrankung liegt ebenfalls bei zwei Jahren. Wiederum dürfen die Kriterien für eine voll ausgeprägte depressive Episode während dieser Zeitspanne nicht erfüllt sein.

Nicht zur Gruppe der affektiven Störungen sondern zur Gruppe der psychotischen Störungen nach DSM-IV gehört die *Schizoaffektive Störung*, die jedoch eine nahe Verwandtschaft zur bipolaren Störung aufweist. Sowohl bei Depressionen als auch bei Manien können psychotische Merkmale vorliegen. Bestehen diese Wahnvorstellungen über einen mindestens zweiwöchigen Zeitraum isoliert, d. h. ohne den affektiven Hintergrund, muss eine schizoaffektive Störung diagnostiziert werden.

Die dargestellten Zusammenhänge sollen im Kapitel „Verlauf affektiver Störungen und diagnostische Schwierigkeiten“ vertieft werden.

## 1.2 Historische Aspekte

Das Verständnis affektiver Erkrankungen hat einen bedeutenden historischen Wandel erfahren.

Erste Konzepte reichen zurück in die Antike: Hippokrates als Begründer der sog. Viersäftelehre sah in der Melancholie eine Störung der Milz, die schwarze Galle ausschied, welche in jeden Teil des Körpers und selbst ins Gehirn einzudringen und somit depressive Symptome hervorzurufen vermochte.

Die Manie beschrieb er als Zustand des Entrücktseins, des Außer-sich-seins und der Raserei. Arataeus von Cappadocien sah in ihr einen Zustand von Gewalttätigkeit, Geiztheit und Freude und wird viel zitiert, da er in den typischen Symptomen von Manie und Depression, die er sehr detailliert darstellte, bereits unterschiedliche Ausdrucksweisen derselben auffälligen Geistesverfassung sah.

Bis zum späten Mittelalter setzte sich die Betrachtung von Melancholie und Manie als körperlich begründbare Erkrankungen (schwarze Galle) fort, vereinzelt erhielten die Affektstörungen eine dämonische Interpretation.

Erkenntnisse des 17. und 18. Jahrhunderts wurden geprägt durch Richard Mead (1673-1754), nach dessen Auffassung Melancholie und Manie verschiedene Aspekte einer einzigen geistigen Erkrankung darstellten.

Im 19. Jahrhundert schließlich setzte Jean-Pierre Falrets (1851) Begriff der „*folie circulaire*“ den Grundstein des modernen Konzepts der bipolaren Affektpsychose: die Stimmung des Kranken durchläuft Zyklen, in denen sich in individueller Reihenfolge Zustände von Depression und Manie mit ausgeglichener, euthymer Grundstimmung abwechseln.

Später im 19. Jahrhundert kam durch den Deutschen Karl Kahlbaum (1863) ein weiterer Stein ins Rollen: Er vollzog erstmals eine Einteilung in partielle und totale psychologische Störungen, wobei Erstere krankhafte affektive Zustände beschreiben, die reversibel sind bzw. remittieren, Letztere jedoch ihr unwiderrufliches Ende in der „*Dementia praecox*“ finden, welche uns heute unter dem Begriff der Schizophrenie bekannt ist. Kahlbaum schuf den Begriff der „*Zyklothymie*“, sprach vom „*zyklischen Irresein*“ und beschrieb damit den bis heute bekannten Zustand des stets wiederkehrenden Wechsels depressiver, manischer und euthymer Gemütszustände.

In Anlehnung an Kahlbaums Theorien wurde ein nächster richtungsweisender Schritt durch Emil Kraepelin (1899) vollzogen, der die Melancholie als „depressiven Zustand“ in das „*manisch-depressive Irresein*“ eingliederte. Kraepelin gilt somit als Begründer eines einheitlichen Konzeptes affektiver Störungen: Es existierten noch keine Einteilungen in unipolare und bipolare Affektstörungen im heutigen Sinne. Die manisch-depressive Erkrankung wurde als einheitliche geistige Störung betrachtet – als Abnormalität des menschlichen Gemütszustandes, welcher Auslenkungen in zweierlei Richtung, d. h. in niedergestimmte Depression und hochgestimmte Manie erfahren kann. In die Betrachtung dieses breiten Spektrums an Gemütszuständen bezog er ebenfalls hypomane und unterschiedlich stark ausgeprägte depressive Zustände mit ein, jedoch darüber hinaus auch die durch ihn als solche bezeichneten *affektiven Mischzustände*. Hierbei handelt es sich um Übergangsstadien der Depression in die Manie oder umgekehrt, die in ihrer Ausprägung weder dem Stadium der reinen Depression noch dem Stadium der reinen Manie entsprechen und vielmehr eine sehr individuelle Mischung depressiver und manischer Grundzüge darstellen können.

Kraepelin verwarf also die durch Falret angedeutete Abgrenzung reiner Manie gegen die bipolare Störung („*folie circulaire*“) und gab stattdessen Anregung zur psychiatrischen Erforschung des breiten Einheitskonzeptes manisch-depressiven Irreseins.

Ernst Kretschmer (1921) trieb Kraepelins Erkenntnisse durch detaillierte Beobachtung und Beschreibung des weiten manisch-depressiven Spektrums voran. In seinem Werk „*Körperbau und Charakter*“ beschreibt er zyklotyme bzw. zyклоide Temperamente und hypomane Charaktere und unterscheidet zwischen leichten und schweren Manifestationen zirkulärer, d. h. manisch-depressiver Erkrankung. Seine Darstellungen wurden später unterstützt durch Leonhard et al. (1962), die anhand einer Familienstudie einen Zusammenhang zwischen zyklotymem Temperament und manisch-depressiver Störung aufzeigten. Paradoxe Weise kamen Leonhard et al. jedoch zu dem Schluss, dass die genetische Kombination eines subdepressiven und eines hypomanen Temperaments nicht in Zyklotymie sondern in einem ausgeglichenen euthymen Temperament resultiere.

Einen wichtigen Schritt hin zur modernen Einschätzung war die Abtrennung der unipolaren depressiven Störung von den bipolaren Störungen durch die Kleist-Leonhard-Schule, zunächst durch Edda Neele (1949), später durch Leonhard (1957).

International durchgesetzt wurde die Idee der bipolaren Störung 1966 durch Angst und Perris, die zwar unabhängig voneinander gearbeitet hatten, aber beide zu der eindeuti-

gen Erkenntnis gelangten, dass unipolare von bipolaren Affektstörungen zu differenzieren seien, indem sie u. a. klare Unterschiede in Verlauf und Genetik herausarbeiteten.

Ihre Idee wurde durch Winokur et al. (1969) bestätigt und bildete damit die Grundlage des heutigen Krankheitsverständnisses nach ICD-10 bzw. DSM-IV.

Aber auch die erstmals um die Jahrhundertwende von Kraepelin (1899) und Weygandt (1899) beschriebenen *Mischzustände* rückten wieder ins Zentrum des wissenschaftlichen Interesses: 1989 erfolgte durch Koukopoulos eine wiederholte Definition der *agitierten Depression* als Mischzustand, da dieses Krankheitsbild aufgrund seiner ganz spezifischen Symptomatik auch ein besonderes therapeutisches Procedere zu erfordern schien.

Ebenso beschäftigten sich McElroy et al. (1992) sowie Stroeber et al. (1995) mit dem Konzept der *dysphorischen Manie*, deren vermehrte Prävalenz beim weiblichen Geschlecht sie aufzeigten.

Parallel zur Etablierung der Mischzustände vollzog sich die Einteilung in Bipolar I- und Bipolar II Störungen. 1976 definierten Dunner et al. Bipolar I Störungen als Verläufe mit schweren, zur Hospitalisation führenden Manien sowie mit schweren oder leichten depressiven Episoden. Als Bipolar II Störungen dagegen bezeichneten sie schwere, zur Hospitalisation führende Depressionen, die lediglich mit Episoden von Hypomanie vergesellschaftet sein durften, welche in der Vergangenheit nicht zur Hospitalisation geführt hatten. Dieses Konzept wurde 1993 nochmals von Dunner überarbeitet, um im darauf folgenden Jahr schließlich in der DSM-IV-Klassifikation aufgenommen zu werden.

Von höchster Relevanz an dieser Stelle ist jedoch die Notiz, dass diese Unterteilung in Bipolar I- und Bipolar II Störung ausschließlich in das DSM-IV aufgenommen wurde. Auch die gegenwärtig aktuelle ICD-10 beinhaltet diese Einteilung nicht, sondern spricht lediglich von der „bipolaren affektiven Störung“, einer Diagnose, die sowohl der „Bipolar I-“ als gleichzeitig auch der „Bipolar II Störung“ nach DSM-IV entspricht. Auf die Bedeutung dieser Tatsache soll an späterer Stelle eingegangen werden.

Die Definition der Bipolar I Störung weist im DSM-IV zudem folgenden Unterschied zur ursprünglichen Definition durch Dunner et al. (1976) auf: Hospitalisation infolge zurückliegender manischer Episoden ist nicht mehr zwingend erforderlich. Das alleinige Auftreten einer manischen Episode oder stattdessen einer gemischten Episode ist ausreichend, um die Diagnose zu rechtfertigen.

Die Entwicklung der diagnostischen Kriterien der bipolaren Depression wurde durch zahlreiche weitere Autoren beeinflusst, wobei die erstmals von Kraepelin beschriebenen Mischzustände und der durch ihn geprägte Begriff des breiten Einheitskonzeptes manisch-depressiven Irreseins immer wieder als Forschungsgebiet fungierten.

Abschließend erwähnt werden sollen die in den letzten rund 25 Jahren wegbereitenden Schritte Akiskals, der neben der Zykllothymen Störung (Akiskal et al., 1977) noch weitere Untergruppen in das von ihm als „soft-bipolar“ bezeichnete Spektrum integrierte (Akiskal, 1996<sub>a</sub>), die Existenz weiterer, über DSM-IV hinausreichender Psychopathologien aufzeigte, den Einfluß des Temperaments auf die Entstehung affektiver Störungen erörterte (Akiskal, 1996<sub>b</sub>) und in einer seiner jüngsten Veröffentlichungen 1999 schließlich das weiterentwickelte bipolare Spektrum mit den Prototypen I bis IV vorstellte (Akiskal und Pinto, 1999):

Bipolar I : Depression plus voll ausgeprägte Manie

Bipolar I ½: Depression mit protrahierter Manie

Bipolar II : Depression mit Hypomanie

Bipolar II ½: Zykllothyme Depression

Bipolar III : Depression plus Antidepressiva-induzierte Hypomanie

Bipolar III ½: Bipolarität maskiert – und demaskiert – durch Stimulantienmißbrauch

Bipolar IV : Hyperthyme Depression

(Tabelle entnommen aus: Erfurth et al. (2001<sub>b</sub>))

### **1.3 Verlauf affektiver Störungen und diagnostische Schwierigkeiten**

Sehr wichtig zum Verständnis affektiver Erkrankungen ist das Aufzeigen unterschiedlicher Verlaufstypen. Obwohl einzelne Patienten sehr individuell geprägte Krankheitsverläufe aufweisen, lassen sich dennoch gewisse, häufig auftretende Muster beobachten. Wichtig ist daher stets eine fundierte Anamnese, um über die Entwicklung der Erkrankung in der Vergangenheit im Bilde zu sein und das Risiko zukünftiger Entwicklungen

einschätzen zu können, denn diese Informationen sind maßgebend für das therapeutische Prozedere (Schmauß und Erfurth, 1993).

Als erstes Beispiel eines klassischen Verlaufs soll hier der Zusammenhang zwischen Major Depression (=depressive Episode) und Dysthyme Störung beleuchtet werden: von der Major Depression, nach der Anzahl der vorliegenden Symptome in die Schweregrade „leicht“, „mittelschwer“ und „schwer mit psychotischen Merkmalen“ sowie „schwer ohne psychotische Merkmale“ unterteilt, ist die Dysthyme Störung abzugrenzen, die als Form einer depressiven Verstimmung zu verstehen ist, welche über einen mindestens zweijährigen Zeitraum die meiste Zeit des Tages an mehr als der Hälfte aller Tage andauern muss. Typische Symptome sind Appetitlosigkeit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen, Schlaflosigkeit oder übermäßiges Schlafbedürfnis, Energiemangel oder Erschöpfung, geringes Selbstwertgefühl, Konzentrationsstörungen oder Entscheidungserschweren sowie das Gefühl der Hoffnungslosigkeit. Definitionsgemäß müssen mindestens zwei der genannten Symptome vorliegen.

Die genaue Rekonstruktion der Krankengeschichte eines mit der Diagnose Major Depression hospitalisierten Patienten stellt häufig das Vorliegen einer sogenannten „*double depression*“ heraus: Auf der Basis einer zugrundeliegenden Dysthymen Störung hat sich im Zuge einer akuten Aggravation einzelner Symptome oder auch nur einer Vermehrung der Anzahl vorhandener Symptome eine nach DSM-IV vollständig ausgeprägte depressive Episode entwickelt. Dieser Zustand wird vom Patienten oft als erstmals intolerabel erlebt und führt zum Aufsuchen des Arztes bzw. zur Hospitalisation. Unter therapeutischem Einfluß, der neben medikamentös antidepressiver Therapie auch psychotherapeutische Verfahren sowie eventuell somatische Therapie umfassen kann, klingt die Symptomatik soweit ab, dass der Patient bei Entlassung entweder als euthym, in vielen Fällen jedoch eher als auf das der depressiven Episode vorausgegangene dysthyme Stimmungsniveau zurückgefallen einzustufen ist. Dies lässt sich sehr gut anhand von Rating-Skalen wie beispielsweise der in dieser Studie verwendeten Skala nach Boerlin (Boerlin et al., 1998) beurteilen (vgl. Kap. 2.2).

Ein dem vorangehend beschriebenen Phänomen der „*double depression*“ ähnlicher Verlauf stellt die Entwicklung einer vollständig ausgeprägten bipolaren Störung auf der Basis der Zykllothymen Störung dar. Nach DSM-IV ist die Zykllothyme Störung definiert durch eine Zeitspanne von mindestens zwei Jahren mit zahlreichen Perioden von hypomanen Symptomen, die nicht die Kriterien für eine manische Episode erfüllen, sowie zahlreichen depressiven Symptomen, die nicht die Kriterien für eine Major Depression erfüllen: Das verdeutlicht, warum die Zykllothyme Störung auch als „soft-

bipolar-disorder“ bezeichnet wird. Kommt es nach Ablauf von zwei Jahren in solchen Fällen ebenfalls durch eine Vermehrung einzelner depressiver Krankheitskriterien zu einer vollständig ausgeprägten Major Depression, so muss ab diesem Zeitpunkt eine Bipolar II Störung diagnostiziert werden. Sobald im weiteren Verlauf der Erkrankung jedoch einmal die Kriterien einer manischen Episode oder einer gemischten Episode nach DSM-IV erfüllt sein sollten, ändert sich auch hier die Diagnose der Erkrankung: Es liegt jetzt eine Bipolar I Störung vor. Somit wäre an dieser Stelle noch eine weitere potentielle und auch häufig beobachtete Entwicklung im Krankheitsverlauf aufgezeigt: Ein Teil der Bipolar II-Patienten konvertiert zum Bipolar I-Spektrum.

Ebenso ist auch die Situation eines über Jahre an einer rezidivierenden Major Depression erkrankten Patienten denkbar, der nach erstmaligem Auftreten einer nicht substanz-induzierten hypomanen Episode die Diagnose Bipolar II Störung erhalten muss (Akiskal et al., 1995) bzw. im Falle einer manischen oder gemischten Episode die Diagnose Bipolar I Störung, selbst wenn danach ausschließlich depressive Episoden folgen sollten.

Die hier beschriebenen Verläufe zeichnen nur klassische Phänomene in vereinfachter Form ab, denn das Krankheitsbild der affektiven Störung ist sehr komplex und sehr facettenreich. Nicht immer gelingt es, den Krankheitsverlauf der Vergangenheit genau zu rekonstruieren, d. h. die genaue Abfolge manischer, hypomanischer, depressiver und symptomfreier Intervalle in einer oft Jahrzehnte andauernden Störung festzulegen. Das ist zum einen dadurch zu erklären, dass sich die Patienten im Stadium der Hypomanie gar nicht krank fühlen, sondern sich in diesem als angenehm empfundenen Zustand als völlig gesund oder gar geheilt betrachten, da er ihnen, gerade in Abgrenzung zum seelischen Tief der Depression, plötzlich positive Energie und Lebenskraft verleiht: Das Selbstwertgefühl steigt, man fühlt sich großartig, könnte „Bäume ausreißen“.

Hilfreich an dieser Stelle ist auch die Kenntnis des Konzeptes „*Temperament*“: Akiskal (1996<sub>b</sub>) beschreibt drei Grundtemperamente, das depressive, das hyperthyme und das zylothyme Temperament, die er gewissermaßen als „Nährboden“ für das Erwachsen affektiver Störungen betrachtet. Während Menschen mit depressivem Temperament sozusagen von Natur aus selbstkritisch, ernst, introvertiert, ängstlich, pessimistisch, eher passiv und wenig dynamisch sind, ist der Hyperthyme mit genau gegenteiligen Grundzügen ausgestattet: Selbstbewusstsein, Extraversion und ein beständig hohes Maß an Energie zeichnen die seinem Wesen entsprechende Stimmungslage aus, die sich folglich stets „über der euthymen Norm“ befindet. Inwiefern jedoch man einen solchen Menschen bereits als hypoman beurteilen muss oder aber in seinem Verhalten lediglich das ihm eigene, konstante, hyperthyme Naturell sehen sollte, scheint zunächst schwierig zu



beantworten. Im Zuge einer späteren Studie, an der Akiskal ebenfalls beteiligt war, konstatierten die Autoren (Hantouche et al., 1998; Allilaire et al., 2001) jedoch, dass zyklisches Temperament als robuster klinischer Marker für Bipolar II zu bewerten sei: 88% der von ihnen anamnestisch gescreenten depressiven Patienten, denen mit Hilfe verschiedener evaluativer Maßnahmen eindeutig ein zyklisches Grundtemperament nachgewiesen werden konnte, erwiesen sich letztlich als Bipolar II – Patienten. Dieses Ergebnis erscheint um so bedeutungsvoller vor dem Hintergrund der Tatsache, dass, während zu Beginn der Studie der Anteil der als Bipolar II identifizierten Patienten aller in die Studie eingeschlossener Patienten mit der Diagnose einer depressiven Episode noch 22% betrug, sich dieser Anteil nach systematischer Evaluation annähernd verdoppelt hatte: 40% aller untersuchten depressiven Patienten erhielten die Diagnose Bipolar II Störung. Dieses Ergebnis lenkt die Aufmerksamkeit auf ein offenbar bedeutendes diagnostisches Problem: Viele tatsächlich zum „soft-bipolaren“ Spektrum gehörende Patienten werden nicht als solche erkannt und somit als unipolar depressiv fehldiagnostiziert.

Jedoch nicht nur anamnestische Defizite sondern darüber hinaus die Definition der Bipolar II Störung nach DSM-IV als solche können zu derartigen Fehldiagnosen führen (Benazzi, 2001), muss doch zur regelrechten Erfüllung der diagnostischen Kriterien die hypomane Episode eine rigide Mindestdauer von vier Tagen aufweisen, welche aber oftmals unterschritten wird.

Ebenso häufig kommt es vor, dass die affektive Störung als solche entdeckt und erkannt werden muss, wenn sie sich beispielsweise hinter der akuten Exazerbation einer seit Jahren bestehenden Suchtproblematik verbirgt, vielfach sogar deren Basis darstellt: Dysthyme und Depressive greifen vermehrt zu Rauschmitteln wie Alkohol, Tabletten oder Drogen, und auch Bipolare scheinen eine ausgeprägte Tendenz zu derartiger Komorbidität aufzuweisen (Sonne und Brady, 1999).

Solche Fälle erfordern darüber hinaus die Klärung der Frage, ob eine aktuelle Episode bei Komorbidität dem natürlichen affektiven Krankheitsverlauf zugeordnet werden kann oder aber eher als von dem entsprechenden Rauschmittel hervorgerufen gelten muss, somit nicht die Diagnosekriterien für Hypomanie, Manie bzw. Depression nach DSM-IV erfüllt, und stattdessen der Diagnose „Substanzinduzierte affektive Störung“ entspricht. Auf diese Problematik weisen auch Solomon et al. (1990) in der Diskussion ihrer retrospektiven Studie hin: Komorbiditäten wie z. B. die in vielen Fällen bestehende Alkoholabhängigkeit sollten streng berücksichtigt werden, um nicht vorschnell eine bipolare Störung zu diagnostizieren und genau zu hinterfragen, ob das Alkoholproblem

tatsächlich in Form einer Komorbidität mit dem affektiven Zustand einhergeht oder aber primär Auslöser dieses Zustandes ist.

Ähnliches gilt für die Differenzierung der nach DSM-IV als solche bezeichneten „Affektiven Störung aufgrund eines medizinischen Krankheitsfaktors“, die eine anhaltende Stimmungsveränderung als direkte körperliche Folge einer somatischen Erkrankung interpretiert, sowie darüber hinaus für die eindeutige Abgrenzung sog. „reaktiver Depressionen“ im Sinne einer Anpassungsstörung.

Ferner sei auf folgendes Problem hingewiesen: Sowohl depressive als auch manische Episoden können psychotische Merkmale in Form von Wahnvorstellungen aufweisen, die manchmal schwer beurteilen lassen, ob tatsächlich eine affektive Störung oder eher eine psychotische Störung wie etwa die häufig nur sehr schwer abgrenzbare schizoaffektive Störung vorliegt. Zu diesem Zweck muss oftmals, da die Eigenanamnese aufgrund des deliranten Akutzustandes des Patienten dieses nicht ermöglicht, allein anhand der Fremdanamnese eruiert werden, ob es sich um eine affektive Störung mit lediglich stark ausgeprägten psychotischen Eigenschaften handelt oder diese psychotischen Symptome über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen ohne jegliche affektive Färbung bestanden haben. Letzteres würde die Diagnose der schizoaffektiven Störung erfordern.

Gemäß der Tatsache, dass unter den beschriebenen Voraussetzungen der resultierende Eingangsbefund stark vom subjektiven Urteil einer dritten Person bzw. dem wiederum subjektiven Dafürhalten des diagnostizierenden Klinikers und dessen beruflicher Erfahrung abhängt, erscheint es also nicht ungewöhnlich, dass bipolare Patienten vor Jahren bereits wegen schizoaffektiver Störung oder sogar Schizophrenie hospitalisiert waren. Dies gab 1986 auch Angst zu bedenken.

Ob die unterschiedlichen Eingangsdiagnosen nun aufgrund eindeutiger Überschneidungen der Psychopathologien gerechtfertigt sind oder aber zu beiden Zeitpunkten ein und dasselbe Krankheitsbild lediglich auf verschiedene Weise interpretiert wurde, bleibt dabei offen.

### *1.3.1 Langzeitverläufe, „rapid cycling“, „Zyklusakzeleration“ und „switch“*

Über Langzeitverläufe unipolarer oder bipolarer affektiver Störungen sind zahlreiche Studien veröffentlicht worden. Im Zentrum des Interesses stand und steht nach wie vor

das Bestreben, Erkenntnisse über eventuelle Einflüsse auf die Abfolge der Zyklen sowie weitere Entwicklung und Prognose der Krankheit zu gewinnen, welche die Therapeuten aufgrund ihrer individuell so unterschiedlich ausgeprägten Manifestationen und leider auch Komplikationen zunächst einmal vor eine komplexe und nur sehr systematisch anzugehende Aufgabe zu stellen scheint. Nähere Ausführungen dazu sind dem Kapitel „Zum Kenntnisstand der Literatur“ (Kap.1.4) zu entnehmen.

Das durch DSM-IV vorgegebene Spektrum diagnostischer Zusatzbezeichnungen zur Verlaufsbeschreibung erstreckt sich erstens über Angaben bezüglich Vorhandenseins oder Fehlens einer *Vollremission im Intervall*, wobei dieses Kriterium auf eine rezidivierende Major Depression sowie die Störungen Bipolar I und II anzuwenden ist: Vollremission im Intervall ist vorhanden bzw. nicht vorhanden, wenn zwischen den beiden zuletzt aufgetretenen Episoden eine bzw. keine vollständige Remission erzielt wurde.

Zweitens können durch anamnestische Rekonstruktion abgelaufener Zyklen einer rezidivierenden Major Depression bzw. einer Bipolar I- oder -II Störung teilweise *saisonale Muster* eruiert werden, die bspw. ein bevorzugtes Auftreten von Hypomanien oder Manien im Frühling oder Sommer sowie von Depressionen im Herbst oder Winter denkbar erscheinen ließen.

Eine dritte zusätzliche Angabe über den bisherigen Krankheitsverlauf liefert die Diagnose des sog. „*rapid cycling*“, d. h. des schnellen zyklischen Verlaufs, die auf Bipolar I- und Bipolar II Störungen angewendet werden kann. Die Definition in DSM-IV schreibt dabei das Vorliegen von mindestens vier Episoden einer affektiven Störung in den vergangenen zwölf Monaten vor, welche die Kriterien für eine manische, gemischte oder hypomane oder eine Episode einer Major depression erfüllen, wobei die Episoden entweder durch eine zweimonatige Remission voneinander abgegrenzt oder durch einen Wechsel zu einer Episode mit entgegengesetzter Polarität (z. B. von depressiver zu manischer Episode) charakterisiert sein müssen.

Auf die zeitlichen Kriterien, welche die einzelnen Episoden dabei erfüllen müssen, sei hier noch einmal gesondert hingewiesen. Sie betragen

für jede depressive Episode eine Dauer von mindestens 2 Wochen,

für jede manische oder gemischte Episode eine Dauer von mindestens 1 Woche und

für jede hypomane Episode eine Dauer von mindestens 4 Tagen.

Mario Maj et al. (1999) betrachteten diese Einteilung als für die Validität von Aussagen über potentielle Krankheitsverläufe zu grob und erweiterten die DSM-IV-Definition um drei Alternativen:

Während der „rapid cycling“-Typus I nach Maj et al. mit den DSM-IV-Kriterien konform geht, erfährt Typ II eine Abwandlung in bezug auf das zeitliche Kriterium einzelner Episoden: die in DSM-IV vorgeschriebene Dauer muss nicht mehr erfüllt sein.

Typ III wiederum lässt ebenfalls das zeitliche Kriterium außer acht, stellt jedoch eine Variante des Typs II dar, indem mindestens ein sogenannter „*switch*“, d. h. ein direkter Umschlag einer affektiven Episode in eine Episode entgegengesetzter Polarität (z. B. von der Depression in die Manie) verlangt wird.

Auch Typ IV basiert auf einer einschränkenden Abwandlung des Typ II: zeitliche Kriterien sind in diesem Fall ebenfalls irrelevant, im Gegensatz zu Typ II sind jedoch das Vorliegen von insgesamt durchgehend 8 Wochen einer voll ausgeprägten Krankheits-symptomatik, welcher Episode auch immer, zwingend erforderlich.

Der Begriff des „rapid cycling“ wirft unweigerlich ein neues Verlaufskriterium auf: das Phänomen der *Zyklusakzeleration*, welches die Abfolge immer kürzer werdender Zyklen beschreibt, wobei ein Zyklus den Zeitraum einer depressiven oder manischen Episode bis zur nächsten depressiven bzw. manischen Episode umfasst. Diese Zyklusakzeleration kann sich bei weniger häufigen Episoden in der Vergangenheit zum einen über Jahre infolge nach und nach kürzer werdender Intervalle vollziehen, kann jedoch auch im scheinbar unkontrollierbaren „rapid cycling“ ihr Ende finden: Symptomfreie Intervalle, einzelne hypomanische, manische oder depressive Episoden werden plötzlich immer kürzer und frequenter. Sogar die Anzahl der Intervalle kann sich reduzieren, indem die Patienten direkt von einer Polarität in die entgegengesetzte umschlagen, wie etwa von der Depression in die Hypomanie oder Manie.

Dieses Phänomen, in der Literatur als „*switch*“ bezeichnet, steht seit Jahren im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses und ist auch Gegenstand der vorliegenden Studie, welche die Häufigkeit und Vorhersagbarkeit von Hypomanien und Manien bei der Behandlung depressiver Störungen untersucht.

## 1.4 Zum Kenntnisstand der Literatur

Verläufe unipolarer und bipolarer Depressionen sind anhand vieler Studien untersucht und in der Literatur beschrieben worden.

Das häufig beobachtete Phänomen der Krankheitsentwicklung bisher rezidivierend unipolarer Depressionen in die Bipolarität (Koukopoulos, 1980; Angst, 1987) sowie der „switch“-Prozeß und die Tendenz zum „rapid-cycling“ boten Anlaß zahlreicher Untersuchungen, die sowohl dem diagnostischen als auch dem therapeutischen Fortschritt dienen sollten.

Ende der sechziger Jahre beschrieben Angst et al. bereits typische Krankheitsverläufe affektiver Störungen (1969) und griffen das bereits von Kraepelin beschriebene Phänomen der Zyklusakzeleration auf (Kraepelin, 1921; Kraepelin, 1981). Als Zyklus definierten sie die Dauer einer affektiven Episode plus der Dauer des darauffolgenden symptomfreien Intervalls, d. h. also die Dauer vom Beginn einer affektiven Episode bis zur nächsten. Bipolare Störungen schienen dabei den schizoaffektiven Störungen sehr ähnlich zu sein.

Beide Erkrankungen, deren erster Zyklus jeweils etwa zwei Jahre andauerte, wiesen eine stete Verkürzung darauffolgender Zyklen um ca. 10% auf, was zur Folge hatte, dass diese Patienten innerhalb von 15 Jahren durchschnittlich 18 Episoden erlebten.

Im Gegensatz dazu schienen unipolar rezidivierende Depressionen einen wesentlich benigneren Verlauf zu nehmen: Obwohl jeder neue Zyklus in diesen Fällen um 20% kürzer als der vorangehende war, dauerte der erste Zyklus dennoch ca. fünf Jahre an, so dass letztlich nur vier Episoden in 15 Jahren bzw. 14 Episoden in 25 Jahren resultierten.

Angst et al. wiesen gleichzeitig darauf hin, dass diese Verläufe sich durch Langzeitbehandlung mit Imipramin nicht modifizieren lassen, Zyklen trotzdem immer kürzer werden und die Raten der Klinikeinweisungen unbeirrt steigen. Sie fanden demzufolge keine prophylaktische Wirksamkeit des Imipramins.

Untersuchungen in der Therapie mit Lithium stellten jedoch prophylaktische Effekte in allen drei Behandlungsgruppen heraus: Sowohl unipolar depressive als auch bipolar depressive und schizoaffektive Patienten erfuhren unter Lithium-Einfluß eine Zyklusverlängerung um ca. ein Drittel der Zeit. Dieses Ergebnis ging konform mit den Ergebnissen Baastrups und Schous von 1967.

1985 veröffentlichte Angst eine bedeutende retrospektive Studie, die das „switch“-Risiko depressiver Patienten in seiner jahrzehntelangen Entwicklung von 1920 bis 1982 beleuchtete und zu folgenden Erkenntnissen führte: In besagtem Zeitraum war zwar ein Anstieg der Hospitalisationsrate aufgrund von Depression oder Manie zu verzeichnen, jedoch blieb das Verhältnis beider Erkrankungen zueinander konstant.

Aufgrund zunehmender Hospitalisationen konnten zwar spontane „switches“ von der Depression in die Manie beobachtet werden, was den Verdacht potentieller therapeutischer Ursachen seit der Einführung trizyklischer Antidepressiva in den 50er Jahren nahe legte, jedoch wurde diese Hypothese anhand der Daten widerlegt: Laut Angst liegt kein Beweis für durch Antidepressiva ausgelösten „switch“ vor, da die Anzahl der „switches“ unipolar und bipolar depressiver Patienten nicht signifikant gestiegen sei im Zeitraum von 1920 bis 1982 (1920 bis 1940: 2,7 %, später 4%). Er bestätigt damit vorausgegangene Erkenntnisse durch Prien et al. (1973) sowie Lewis und Winokur (1982).

Häufigkeiten der in Angsts Untersuchungsgruppe beobachteten „switches“ betragen insgesamt 7%, die sich aus 5,3% Polaritätswechsel in die Hypomanie und 1,7% in die Manie zusammensetzten, jedoch bewiesen bipolare Patienten (schizomanische inbegriffen) eine im Vergleich zu den unipolaren (3,7%) immerhin achtfach höhere „switch“-Rate. Hinsichtlich des Geschlechts bestanden keinerlei Unterschiede, ebenso wenig bezogen auf psychische Erkrankungen in der Familienanamnese wie affektive Störungen, Schizophrenie, schizoaffektive Störungen oder Suizid. Bipolarität korrelierte lediglich positiv mit einer höheren Anzahl vorausgegangener Episoden und somit auch einer höheren Anzahl an Hospitalisationen und „switches“.

Spätere Überlegungen Angsts (1986) machten darauf aufmerksam, dass nicht nur die Unterteilung in unipolare und bipolare affektive Störungen zur Beurteilung der Erkrankung von erheblicher Bedeutung sei, sondern insbesondere auch die Unterscheidung stimmungskongruenter versus –inkongruenter psychotischer Merkmale diesbezüglich prädiktiven Wert habe. Gegenstand dieser prospektiven Studie waren 406 in der Zeit von 1959 bis 1963 erstmals in der psychiatrischen Universitätsklinik Zürich hospitalisierte Patienten, deren Krankengeschichte jeweils in Fünf-Jahres-Abständen bis 1980 weiterverfolgt und dokumentiert wurde.

In diesem Zusammenhang wurde außerdem hervorgehoben, dass die Unterteilung in Bipolar I- und -II Störungen von geringer prognostischer Relevanz sei, da beide Erkrankungen bezüglich ihres Verlaufes nur unwesentlich differierten. Betont wird jedoch, wie bereits angedeutet, die scheinbar höhere Malignität und damit allgemein schlechtere

Prognose affektiver Störungen mit stimmungsinkongruenten psychotischen Merkmalen, die sich im Schnitt ca. zehn Jahre eher manifestieren als affektive Störungen mit stimmungskongruenten Merkmalen und ebenso affektive Störungen ohne psychotische Merkmale.

Vollremission im Intervall fand bei 40 bis 45% der stimmungskongruenten Gruppe statt, wohingegen diese Rate in der stimmungsinkongruenten Gruppe lediglich 19 bis 20% betrug. Somit besteht in der ersten Gruppe auch ein viel höheres Risiko in bezug auf Chronifizierung.

Schließlich veröffentlichte Angst 1987 in einem weiteren Artikel folgende Hypothesen:

1. Der „switch“ von Depression in Hypomanie bzw. Manie oder von Manie in Depression ist ein natürliches Phänomen des spontanen Krankheitsverlaufes bipolarer affektiver Störungen.
2. Der „switch“ ist i. d. R. nicht als medikamentös induziert zu betrachten.
3. Ein „switch“ von unipolarer Depression in die Hypomanie findet lediglich bei potentiell Bipolaren statt.

Ebenfalls erwähnenswert scheinen mir folgende aus der Studie hervorgehende Betrachtungen:

1. Von 209 unipolar depressiven Patienten wurden im Laufe von 16 Jahren 50 Patienten bipolar.
2. Unter den Bipolaren konnten hinsichtlich der Geschlechtsverteilung folgende Unterschiede festgestellt werden: Während bei einem Drittel aller bipolaren Männer ein „switch“ auftrat, wobei gleich hohe Risiken für „switch“ von Depression in Manie und von Manie in Depression vorlagen und die „switch“-Wahrscheinlichkeit bei leichten Episoden genau so hoch wie bei schwer ausgeprägten zu sein schien, fiel auf, dass bipolare Frauen mehr depressive Episoden durchlebten. Außerdem lag die „switch“-Rate des weiblichen Geschlechts bei manischen Episoden mit 40% wesentlich höher als bei depressiven Episoden mit nur 26%.
3. Genaue Untersuchungen wurden auch im Hinblick auf eine zeitliche Regelmäßigkeit beim Auftreten der „switches“ angestellt, was zu folgendem Ergebnis führte: Unabhängig davon, in welcher Richtung sich der jeweilige Polaritätswechsel vollzog, war der durchschnittliche Zeitpunkt dafür stets um

wechsel vollzog, war der durchschnittliche Zeitpunkt dafür stets um den 120. Tag einer Episode anzusiedeln sowie ca. 50 Tage nach der Klinikeinweisung. Die durchschnittliche Dauer einer Episode betrug bei den 215 Bipolaren 4,1 Monate, und der beobachtete „switch“ trat ebenfalls nach ca. vier Monaten auf. Wie bereits erwähnt lag eine etwa gleiche Anzahl an Polaritätswechseln in (Hypo-)Manie und Depression vor.

#### **1.4.1 Trizyklika und Lithium in den 70er und 80er Jahren**

Im Gegenzug zu Angsts Hypothese, dass das Phänomen des „switch“ nicht als medikamentös induziert zu betrachten sei, wurden in den 70er und 80er Jahren Studien unternommen, die sich gezielt mit dem medikamentösen Einfluß trizyklischer Antidepressiva auf das „switch“-Risiko und darüber hinaus mit den prophylaktischen Kapazitäten des Lithiums auseinandersetzen (Bunney, 1978; van Scheyen und van Kammen, 1979; Koukopoulos et al., 1980; Quitkin et al., 1981; Oppenheim, 1982; Prien et al., 1984; Wehr und Goodwin, 1987).

Bunney leistete 1978 einen Ansatz zur Hinterfragung pharmakologischer Effekte auf Neurotransmitter. Aus seiner Studie ging u. a. hervor, dass 90% aller mit Trizyklika (TCA) und Monoaminoxidase-Hemmern (MAOI) therapierten unipolar und bipolar Depressiven keinen „switch“ in die Hypomanie oder Manie aufwiesen. Die Tatsache, dass dies zu 10% jedoch der Fall war, führte er auf mögliche Veränderungen der neuronalen Rezeptorsensitivität zurück.

Einer ähnlichen Erklärung bedienten sich auch van Scheyen und van Kammen (1979), die einen Therapievergleich der Trizyklika Clomipramin und Amitriptylin bei unipolar depressiven Patienten anstellten. Bei einem insgesamt geringen „switch“-Risiko – die Raten Clomipramin : Amitriptylin betrugen  $6/25 : 1/25$  – ließ sich dennoch ein erheblich höheres Risiko für die Therapie mit Clomipramin feststellen. Als Ursache hierfür vermuteten die Autoren unterschiedliche Wirkmechanismen beider Antidepressiva im zentralen dopaminergen und serotoninergen System.

Ebenfalls geringe „switch“-Raten, diesmal unter Therapie mit dem Trizyklikum Imipramin, veröffentlichten auch neun Jahre später noch Kupfer et al. (1988). Gegenstand dieser prospektiven Studie waren 230 Patienten, davon 197 unipolar depressiv und 33 mit der Diagnose Bipolar II Störung, wobei in beiden Gruppen ein prozentual



gleich häufiges Auftreten von Hypomanien zu beobachten war. Manien traten nicht auf. Der Anteil der „switches“ in die Hypomanie betrug 2,6%.

Anfang der 80er Jahre untersuchten eine Reihe von Autoren das stimmungsstabilisierende Lithium im Hinblick auf seine prophylaktischen Effekte.

Koukopoulos et al. (1980) beschrieben, dass bipolar Depressive gut auf Lithium ansprechen, was sich jedoch auf lange Zyklen zu beschränken schien. Hierbei schien von Bedeutung, in welcher Abfolge sich der Zyklus manifestierte, denn während die Reihenfolge „Manie – Depression – freies Intervall“ eine gute Response mit sich brachte, war die Reihenfolge „Depression – Manie – freies Intervall“ von einer höheren Anzahl an Rezidiven geprägt. Dennoch zeichnete sich ein positiver Lithiumeffekt in der deutlich mildereren Ausprägung und kürzeren Dauer einzelner Episoden ab.

Äußerst geringes Ansprechen auf Lithium beobachteten Koukopoulos et al. im Falle des „rapid cycling“, wobei letzteres und ebenso die therapeutisch ungünstige Episodenfolge „Depression – Manie – freies Intervall“ folgende Einschränkung erkennen ließen: Wurden während der depressiven Phase keine Antidepressiva verabreicht, sprachen die Patienten gut auf Lithium an.

Der aus diesen Beobachtungen resultierende Verdacht, dass Lithium stärker antimanisch als antidepressiv wirkt und umgekehrt Antidepressiva manische Effekte entfalten können, wurde weiterhin geschürt von Quitkin et al. (1981) sowie von Prien et al. (1984).

Im Rahmen einer prospektiven Bipolar I-Studie (Quitkin et al., 1981) belegte ein Vergleich der Behandlungsstrategien „Lithium plus TCA“ versus „Lithium plus Placebo“, dass unter beiden Therapien der Anteil euthymer Patienten etwa gleich war. Bei Betrachtung der Rückfallquoten jedoch machte sich folgender deutlicher Unterschied bemerkbar: Während unter Lithium und Placebo der Anteil an depressiven und manischen Rückfällen genau gleich war, traten unter Lithium und TCA wesentlich mehr manische als depressive Rückfälle auf. Hinsichtlich dieser mit TCA therapierten Gruppe von „switch“-Patienten zeigte sich zusätzlich, dass es sich vornehmlich um Frauen handelte, die in ihrem bipolaren Krankheitsverlauf verstärkt zu Manien neigten.

Quitkin et al. bestätigten damit annähernd einen Sachverhalt, der im Vorfeld bereits angedeutet worden war: Koukopoulos et al. hatten 1980 erkannt, dass es hauptsächlich menopausale Frauen mittleren Alters waren, die, insbesondere unter antidepressiver Behandlung, über eine Entwicklung von unipolar nach bipolar hinaus sogar zum „rapid cycling“ übergingen. Dabei tendierte die durch Aufeinanderfolge von Depression und

Hypomanie gekennzeichnete Verlaufsart am meisten zu Verkürzung und schnellem Wechsel.

In einem anderen Therapievergleich (Prien et al., 1984) bipolarer und unipolarer Patientengruppen wurden jeweils Lithium oder Imipramin oder die Kombination aus beidem gegeben sowie einigen unipolaren Probanden Placebo verabreicht.

Für bipolare Patienten fanden Prien et al. folgende Ergebnisse: Lithium oder die Kombination von Lithium und TCA wirkten wesentlich besser als TCA allein bei der Prophylaxe von Manien und genauso gut wie TCA allein bei der Prophylaxe von Depressionen. In beiden Fällen war die Kombination von Lithium und TCA der alleinigen Gabe von Lithium nicht überlegen. Lithium schien effektiver zu sein bei Patienten, deren Ausgangsepisode manisch war.

In bezug auf unipolare Patienten ergaben sich folgende Resultate: TCA sowie die Kombination aus TCA und Lithium wirkten besser als Lithium oder Placebo zur Prophylaxe von Depressionen. Die Kombinationstherapie war der Monotherapie mit TCA dabei nicht überlegen. Der präventive Effekt des Lithiums war abhängig vom Schweregrad der Ausgangsepisode: Handelte es sich hierbei um eine mittelschwere Episode erwies sich Lithium als nahezu genauso wirksam wie Imipramin, wohingegen in Fällen schwerer Depression es dem Placeboeffekt gleichzusetzen war und somit deutlich schlechter wirkte als das TCA.

Zusammenfassend lassen sich aus den dargestellten drei Studien also folgende Erkenntnisse schließen:

1. Bei unipolar depressiven Patienten wies Lithium im Hinblick auf die Prävention weiterer depressiver Episoden leichte bis mittelmäßige Effekte auf.
2. Bei bipolaren Patienten verfügt Lithium scheinbar über gute antimanische und auch antidepressive Effekte, wobei die Indikation für diesen Stimmungsstabilisierer besonders bei Patienten gestellt werden sollte, deren Ausgangsepisode manisch war.
3. Bei „rapid cycling“-Patienten war eine allgemein schlechte Response auf Lithium zu verzeichnen, die umso schlechter war, wenn während der depressiven Episoden zusätzlich Antidepressiva verabreicht wurden.

### 1.4.2 Valproat

Das therapeutische Problem des „rapid cycling“ führte 1993 schließlich zu einer interessanten Untersuchung: Calabrese et al. berichteten über Stimmungsstabilisierung mit Valproat, das über starke antimanische und leichte bis mittelmäßige antidepressive Effekte verfügen und der Therapie mit Lithium wie auch Carbamazepin bei „rapid cycling“ überlegen sein sollte.

Carbamazepin, in seiner stimmungsstabilisierenden antimanischen Wirkung dem Lithium etwa gleichzusetzen (Small et al., 1991), war im Vorfeld bereits kritisch beleuchtet worden aufgrund nachgewiesener pharmakokinetischer Interaktionen mit anderen Medikamenten (Onady und Calabrese, 1989; Rapport und Calabrese, 1989; Gadde und Calabrese, 1990) und hatte sich infolgedessen als eher ungünstiges Medikament erwiesen.

In diesem Sinne verwiesen neueste Therapieempfehlungen des „rapid cycling“ auf Valproat. Als günstige Prädiktoren im Hinblick auf antimanische Effekte nannten Calabrese et al. (1993) abnehmende oder gleichbleibende Anzahl von Episoden im Krankheitsverlauf sowie Manie ohne psychotische Merkmale.

Prädiktoren guter antidepressiver Wirksamkeit waren zum einen nicht psychotische Manien, die sich in ihrer Ausprägung jedoch im Laufe der Jahre verschlechterten, sowie das Fehlen einer Borderline-Persönlichkeitsstörung als Komorbidität.

Im Falle eines Mischzustandes erfuhren die Patienten unter Valproat zwar zunächst eine deutliche Besserung der Symptomatik, verfielen aber anschließend in die Depression, was nochmals auf eher schwächer ausgeprägte antidepressive Potenzen des Medikaments hinwies. Dennoch betrachten zahlreiche Autoren Valproat als Mittel der ersten Wahl bei dysphorischer Manie, wie von Erfurth et al. (2002) zusammenfassend dargestellt. Zitiert werden u. a. Kusumakar et al. (1997), die Valproat generell bei Zuständen akuter Manie empfehlen. Alternativ könne im Falle reiner Manie Lithium verabreicht werden, bei Mischzuständen Carbamazepin. Zusätzlich sollen bei schweren manischen Episoden Benzodiazepine zur psychischen Stabilisierung dienen sowie bei Vorhandensein psychotischer Merkmale ein Neuroleptikum bzw. Elektrokrampftherapie.

Im Falle des „rapid cycling“ jedoch – und hier gehen Kusumakar et al. (1997) konform mit Calabrese et al. (1993) – sei Valproat das Mittel der ersten Wahl. Bei Nichtansprechen des Patienten seien bis zu drei Stimmungsstabilisierer in Kombination zu geben, d. h. also Lithium oder Carbamazepin hinzuzufügen oder alternativ Elektrokrampftherapie

einzusetzen. Lamotrigin, Gabapentin, Nimodipin oder Thyroxin können bspw. zum bereits etablierten Stimmungsstabilisierer hinzugefügt werden. Der Einsatz von Clozapin sollte in Erwägung gezogen werden bei absolut therapieresistenten Patienten.

### 1.4.3 Benzodiazepine

Die Tatsache, dass Medikamente aus der Gruppe der Antikonvulsiva wie zum Beispiel Valproat oder Carbamazepin stimmungsstabilisierende Effekte aufweisen, legt die Vermutung nahe, dass auch antikonvulsiv wirksame Benzodiazepine stimmungsstabilisierend bzw. antimanisch agieren können. Als ein weiteres Argument hierfür könnte auch der Wirkmechanismus betrachtet werden, da Benzodiazepine - ähnlich wie Lithium - an Ionenkanälen angreifen: sie reagieren mit spezifischen Bindungsstellen, die zu einem Komplex gehören, welcher aus dem GABA-Rezeptor, dem überall im zentralen Nervensystem vorhandenen „Benzodiazepinrezeptor“ und einem Chlorid-Ionenkanal besteht. Diese Bindung bewirkt eine allosterische Veränderung des GABA-Rezeptors, an welchem freigesetzte GABA nun effektiver reagieren kann. Die Folge ist eine längere Öffnung der Chloridkanäle, so dass mehr Chlorid-Ionen in die Zelle einströmen, wodurch die Erregbarkeit der Neuronenmembranen vermindert wird (Hyperpolarisation). Diese Reaktion kann sich auf andere Transmittersysteme, mit denen das GABA-erge System in Wechselwirkung steht, differenziert auswirken.

In der Literatur wurden antimanische Kompetenzen des Clonazepam u. a. von Chouinard (1988), Sachs et al. (1990), Sachs (1990), Bottai et al. (1995) und Gouliaev et al. (1996) beschrieben. Chouinard erklärte Clonazepam diesbezüglich sogar als im direkten Vergleich dem Lithium überlegen: im Falle akuter Manie konnten die Symptome wirkungsvoller bekämpft werden. Nebenwirkungen wie z. B. pharmakotherapeutisch induzierter Parkinsonismus wurden unter dem Benzodiazepin seltener beobachtet, dafür traten jedoch vereinzelt Ataxie, Schläfrigkeit und Änderungen des Verhaltens auf. Benzodiazepin-Abhängigkeit entwickelte sich bei manisch-depressiven Patienten im Gegensatz zu schizoaffektiven bzw. schizophrenen Patienten nicht. Therapie-induzierte depressive Zustände wurden ebenfalls nicht beobachtet. Zur Erhaltungstherapie empfahl Chouinard eine zusätzliche Verabreichung von Lithium.

Auch Sachs (1990) sowie Sachs et al. (1990) sprachen sich für eine Kombinationstherapie von Lithium und Clonazepam anstelle der bisher favorisierten Kombination von Lithium mit einem Neuroleptikum im bipolaren Kontext aus. Als Gründe hierfür nann-

ten sie eine nachweisliche Reduktion der Zyklusfrequenz durch das Benzodiazepin mit weniger depressiven Rückfällen als unter neuroleptischer Therapie. Somit werde bereits initial, d. h. im Falle der akuten Manie, das Risiko eines unmittelbaren „switch“ in die Depression deutlich vermindert.

Ein völlig neuer Ansatz wurde 1996 von Gouiliaev et al. untersucht: Sie verglichen die Kombination aus Neuroleptikum (hier: Zuclopenthixol) und Clonazepam mit der Kombination aus Lithium und Clonazepam in der Therapie bipolarer, akut manischer Patienten, konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede feststellen.

In Anbetracht der Tatsache, dass Benzodiazepine über stimmungsstabilisierende antidepressive Kapazitäten zu verfügen scheinen, stellt sich die Frage nach stimmungsstabilisierenden antimanischen Eigenschaften. Die vorliegende Studie soll u. a. klären, ob Benzodiazepine in der antidepressiven Therapie vor „switch“ in die Hypomanie oder Manie schützen.

#### **1.4.4 Können Antidepressiva Manien induzieren und damit den Verlauf affektiver Erkrankungen verschlimmern?**

Wie bereits dargestellt vertraten Lewis und Winokur (1982) sowie Angst (1987) die These, dass der beschriebene „switch“-Effekt von der Depression in die Manie wohl auf den natürlichen Krankheitsverlauf der bipolaren Störung zurückzuführen sei. Für Induktion durch Trizyklika bestehe kein Beweis. Die Studie von Quitkin et al. (1981) jedoch lässt bei kritischem Hinsehen bereits erkennen, dass bei Bipolar I-Patienten im Therapievergleich Lithium und Placebo versus Lithium und TCA zwar beide Gruppen hinsichtlich der euthymen Stabilisierung gleich gut abschnitten, in letzter Gruppe jedoch unter den Rückfallquoten wesentlich mehr manische als depressive Episoden zu verzeichnen waren.

Auch Prien et al. (1984) deuteten in ihrer Studie, die vorrangig über die präventiven Effekte Lithiums aufklären sollte, darauf hin, dass bei mit Imipramin therapierten bipolaren Patienten eine hohe Inzidenz manischer Rückfälle zu verzeichnen sei. Kommentiert wurde auch dieser Sachverhalt zurückhaltend vor dem Hintergrund einer fehlenden mit Placebo therapierten Vergleichsgruppe, welche eine potentielle Induktion durch das Trizyklikum hätte beweisen können.

Die 90er Jahre jedoch initiierten eine Welle kritischer Auseinandersetzung mit dem immer stärker werdenden Verdacht: so stellte 1994 bereits Peet die Forderung, bipolare Störungen in Zukunft besser mit selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmern (SSRI) statt wie bisher mit trizyklischen Antidepressiva (TCA) zu therapieren. Dies belegte er mit einer Studie, in deren Rahmen „switches“ in die Manie bei Therapie mit TCA mit einem Anteil von 11,2% das Ausmaß derartiger Komplikationen bei Therapie mit SSRI (3,7%) sowie Placebo (4,2%) definitiv überstiegen, und verwies infolgedessen auf die bereits 1978 durch Bunney artikulierte Vermutung, dass wohl katecholaminerge eher als serotoninerge Stoffwechselprozesse am molekularbiologischen Mechanismus des „switch“-Phänomens beteiligt seien. Bei bipolaren Patienten scheine diesbezüglich eine größere „Anfälligkeit“ vorzuliegen gemäß der Tatsache, dass die Häufigkeit aufgetretener Manien in der unipolaren Vergleichsgruppe kein signifikantes Ergebnis darstellt.

Ein Jahr später veröffentlichten Altshuler et al. (1995) eine Studie, deren Gegenstand 51 therapieresistente bipolare Patienten waren. Anhand von durch Kliniker erstellten, sogenannten „Lebensschaubildern“ dieser Patienten wurden sämtliche zurückliegende Krankheitsperioden sowie deren Therapie erfasst und die Möglichkeit ihrer Induktion durch Antidepressiva hinterfragt sowie darüber hinaus das Risiko weiterer medikamentös verursachter Episoden eingeschätzt. Dabei ergab sich folgendes aussagekräftiges Ergebnis: Bei 35 der 51 Patienten lag im Krankheitsverlauf eine manische Episode vor, die als medikamentös induziert zu beurteilen war, wobei scheinbar kein eindeutiger Prädiktor für die Anfälligkeit hinsichtlich dieses Vorgangs eruiert werden konnte.

Bei immerhin 26% der Patienten wurde auch Zyklusakzeleration beobachtet, die mit der antidepressiven Therapie in Zusammenhang zu stehen schien. Als Prädiktor für Anfälligkeit galt hier junges Alter bei erstmaligem Einsatz antidepressiver Therapie.

46% der Patienten mit und nur 14% der Patienten ohne Antidepressiva-induzierte Manie wiesen Zyklusakzeleration zu einem beliebigen Zeitpunkt ihrer Krankengeschichte auf.

Zusammenfassend kamen Altshuler et al. zu folgender Aussage: In einem Drittel aller Fälle scheint postdepressive Manie auf Induktion durch antidepressive Medikation zu beruhen und – entgegen den von Angst et al. aufgestellten Thesen – nicht dem natürlichen Verlauf der Erkrankung zuschreibbar zu sein. In bezug auf „rapid cycling“ trifft dies auf ein Viertel der beobachteten Fälle zu. Somit kann also durch Antidepressiva verursachte Manie bereits auf ein höheres Risiko für Antidepressiva-induzierte Zyklusakzeleration hindeuten, wobei letzteres zusätzlich durch Prädiktoren wie junges Alter bei Ersttherapie, weibliches Geschlecht und Bipolar II Störung erahnt werden kann.

Hier findet sich – bezüglich des weiblichen Geschlechts im Zusammenhang mit „rapid cycling“ – eine Übereinstimmung mit Koukopoulos (1980) sowie Quitkin et al. (1981).

Auch im Hinblick auf Bipolar II – Störung und Anfälligkeit für „rapid cycling“ beschreiben Altshuler et al. Parallelen zu Koukopoulos, der ebenfalls die Episodenabfolge „Depression – Hypomanie“ als Krankheitsverlauf mit der häufigsten Tendenz zum „rapid cycling“ hervorgehoben hatte. Neu war der Aspekt des jungen Alters bei Ersttherapie.

Die beschriebenen Resultate mündeten in einer Veröffentlichung des an besagter Studie beteiligten Robert M. Post (1997): Während unipolare Depressionen selten einen „switch“ in die Manie aufweisen und demzufolge keine Risikogruppe hinsichtlich antidepressiver Therapie darzustellen scheinen, sei beim Einsatz antidepressiver Medikation im bipolaren Kontext besondere Vorsicht geboten. Bei „rapid cycling“ und „ultra-rapid cycling“ sei soweit wie möglich auf heterozyklische Antidepressiva zu verzichten und stattdessen ein zweiter Stimmungsstabilisierer vor der Einführung eines selektiven Antidepressivums wie beispielsweise einem SSRI zu verabreichen.

Auch Boerlin et al. (1998) griffen die viel diskutierte Thematik auf und machten sie zum Anlaß eines weiteren Therapievergleichs unter Bipolar I – Patienten: „Stimmungsstabilisierer“ versus „Stimmungsstabilisierer plus Antidepressivum“. Dabei kamen sie zu folgendem Ergebnis: von 29 Bipolar I – Patienten mit insgesamt 79 depressiven Episoden entwickelten sich in 22 Episoden postdepressive manische Zustände. Das „switch“-Risiko erwies sich diesbezüglich als umso größer, je mehr manische Episoden bereits in der Vergangenheit aufgetreten waren. Beachtlich war auch der Sachverhalt, dass die „switch“-Rate in der Gruppe „Antidepressiva plus Stimmungsstabilisierer“ nicht höher lag als in der Gruppe „Stimmungsstabilisierer“ allein.

Vergleiche der einzelnen Antidepressiva untereinander wiesen folgende Resultate auf: „switches“ unter TCA oder unter MAOI waren häufiger als „switches“ unter SSRI wie zum Beispiel Fluoxetin, wobei „switches“ unter TCA überdies als wesentlich intensiver zu beurteilen waren.

Somit bestätigten Boerlin et al. vorausgegangene Erkenntnisse über die Risiken antidepressiver Medikation im Allgemeinen und Risiken trizyklischer Antidepressiva im Besonderen.

In Erweiterung der bereits durch Prien et al. (1984) veranschaulichten Ergebnisse über präventive antimanische Effekte des Lithiums plädierten sie für den unbedingten Ein-

satz eines Stimmungsstabilisierers (hier: Lithium, Carbamazepin, Valproat oder Verapamil), um das Risiko der Antidepressiva-induzierten Manie zu reduzieren, bzw. im Falle einer solchen Manie diese in ihrer Ausprägung zu mildern.

Schließlich zogen Bottlender et al. (1998; 2001) mit einer großen Studie und erweiterter Stichprobe nach, um den vorangehend dargestellten Stand der Wissenschaft zu überprüfen. Die Beobachtungsgruppe setzte sich aus 158 Depressiven zusammen mit der ICD-9 Diagnose Bipolar I Störung. 25% dieser Patienten erfuhren während des stationären Aufenthaltes unter antidepressiver Therapie einen Polaritätswechsel. Dies setzt sich zusammen aus 15% „switches“ in die Hypomanie und 10% „switches“ in die Manie.

Im wesentlichen wurden die Aussagen der bereits zitierten Autoren bestätigt: TCA im Vergleich zu anderen Antidepressiva bergen ein wesentlich höheres „switch“-Risiko, wohingegen Stimmungsstabilisierer in Kombination mit den TCA über schützende Potenzen zu verfügen scheinen. Kombinationen aus Stimmungsstabilisierer und SSRI, MAOI oder anderen Antidepressiva dagegen stellten keine solchen Effekte unter Beweis.

Kritik jedoch übten Bottlender et al. sowohl an der Methodik ihrer Vorgänger als auch an ihrer eigenen Vorgehensweise, indem sie folgendes zu bedenken gaben: Trotz eindeutiger oben beschriebener Tatsachen wird durch keine der durchgeführten Studien erklärt, warum unter derselben Medikation einige Patienten einen „switch“ erlebten, andere dagegen nicht. Die Ursache sei wohl in anderen Faktoren, d. h. soziodemographischen, klinischen und biologischen Parametern zu suchen, was Anlaß weiterer Nachforschungen geben sollte.

Bevorzugter Einsatz der propagierten selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (SSRI) wiederum mündete in einer Publikation durch Henry et al. (2001), die mit ihrer prospektiven Studie bipolar Depressiver ein „switch“-Risiko von 24% unter SSRI-Therapie beschrieben. Keinen Einfluß ließen die Faktoren Geschlecht, Alter, Anzahl vorangehender Episoden und zusätzliche Behandlung erkennen, wohingegen ein in der euthymen Periode ermittelter hoher Grad an Hyperthymie positiv mit dem Risiko des manischen Stimmungsumschwungs korrelierte.

Bezüglich des additiven Einsatzes von Stimmungsstabilisierern bestätigten Henry et al. zwar den protektiven Effekt des Lithiums, konnten jedoch in der alternativ mit Antikonvulsiva (Valproat, Carbamazepin) therapierten Vergleichsgruppe keinen Schutz feststellen.



Eine im Vergleich zu den vorangehend dargestellten Erkenntnissen völlig konträre Perspektive schilderten 1999 Goldstein et al., die über scheinbar antimanische und somit vor „switch“ schützende Effekte diverser Antidepressiva berichteten: Absetzen der antidepressiven Medikation führte bei sechs von 73 Bipolar I-Patienten zur Induktion einer Manie. Der kontinuierlich verabreichte Stimmungsstabilisierer bewirkte keinen Schutz.

Dieses Kapitel bietet eine breite Übersicht der in den vergangenen Jahren geführten Diskussion des bipolaren Krankheitsverlaufes, infolge derer die Angst'sche Hypothese der Manie als natürliches Phänomen widerlegt werden sollte. Fakt ist jedoch, dass trotz bewusst selektiver Behandlungsstrategien die Anzahl der Hospitalisationen aufgrund (vermeintlich) Antidepressiva-assoziiertes Manien nach wie vor signifikant hoch ist. Dies gaben kürzlich auch Preda et al. (2001) zu bedenken.

#### **1.4.5 Prädiktoren**

Es existieren Aussagen über mögliche Prädiktoren der Krankheitsentwicklung von unipolar nach bipolar (Akiskal et al., 1983; Akiskal et al., 1995; Goldberg et al., 2001).

Bereits 1983 fanden Akiskal et al. im Zuge einer prospektiven Untersuchung an insgesamt 206 depressiven Patienten, die zu 20% innerhalb von durchschnittlich 6,4 Jahren nach ihrer ersten Episode einen bipolaren Verlauf entwickelten, eine häufige Übereinstimmung bezüglich folgender Faktoren: Die Erstmanifestation der Depression hatte bis zum 25. Lebensjahr stattgefunden. Bipolare Erkrankung waren in der Familie aufgetreten. Es handelte sich um einen postpartalen Krankheitsbeginn. Häufige Symptome waren Schläfrigkeit, Lethargie oder Retardierung, zum Teil bestand eine psychotisch anmutende Symptomatik. Hypomanien wurden häufig nach pharmakologischer Therapie beobachtet.

Geringe Tendenz zu bipolarer Entwicklung zeigten dagegen Depressionen ohne psychotische Merkmale, mit chronischem Verlauf oder Depressionen, die sich auf dem Hintergrund einer nicht affektiven psychischen Störung entwickelten.

Eine zweite Studie, 1995 von Akiskal et al. publiziert, perfektionierte diese Erkenntnisse insofern, als sie unter den im Verlaufe elfjähriger prospektiver Beobachtung aufgetretenen Diagnosewechselln 559 anfangs unipolar Depressiver gezielt das Profil der Patienten

ten herausarbeitete, die einen Übergang in die Bipolar II Störung erlebten. Der Anteil dieser Patientengruppe lag mit 8,6% höher als der Anteil der in die Bipolar I Störung übergehenden unipolar depressiven Patienten (3,9%).

Akiskal et al. kamen zu folgenden Resultaten: Mit Ausnahme der größeren Akutheit der Krankheitssymptomatik, der schwereren Ausprägung einzelner Episoden und des Vorhandenseins psychotischer Merkmale waren die zur Bipolar I Störung übergehenden Patienten in ihren Eigenschaften vergleichbar mit den unipolar bleibenden. Dagegen unterschieden sich die zur Bipolar II Störung übergehenden Patienten deutlich von der unipolaren Vergleichsgruppe, indem sie wesentlich stärkere Ausprägung hinsichtlich bestimmter ausgewählter Faktoren wie Stimmungsstabilität, Energie- und Aktivitätsniveau sowie Tagträume aufwiesen. Außerdem zeichneten sie sich aus durch frühe Erstmanifestation der Depression, eine polymorphe Psychopathologie, Substanzmissbrauch, Überwürfnisse in Erziehung oder Ehe und kleinere soziale Vergehen, die diskreten hypomanen Episoden vorausgingen sowie längere und scheinbar stürmischere Krankheitsverläufe mit kürzeren ausgeglichenen Intervallen.

Diese Erkenntnisse mündeten in der Schlussfolgerung, dass der Bipolar II-Subtyp sich wohl am deutlichsten durch das seinen Charakter dominierende Kriterium der Stimmungsstabilität sowie dessen Akzentuierung während depressiver Episoden abgrenzen lasse.

Mit dieser Aussage wird die Betonung auf die Bedeutung des zugrundeliegenden Temperaments (Akiskal, 1996) für die Entwicklung affektiver Störungen gelegt: Temperament und Charakter des Individuums scheinen den Bipolar II-Typus der affektiven Störung also besser zu definieren bzw. potentielle pathologische Entwicklungen in diese Richtung besser voraussagen als die numerische Anhäufung bestimmter Kriterien, welche zur Diagnose einer hypomanischen Episode nach DSM-IV erfüllt sein müssen.

Eine dritte prospektive Studie war in der Zwischenzeit von Turvey et al. gestartet worden (1999). Diesmal beschäftigte sich die Forschungsgruppe, zu deren Mitgliedern ebenfalls Hagop Akiskal zählte, mit der Untersuchung prognostischer Faktoren im Bipolar I-Verlauf. So führte die zehnjährige Beobachtung von 165 Patienten zu der Erkenntnis, dass die meisten klinischen und auch demographischen Variablen bezüglich der Prognose von eher untergeordneter Relevanz waren, wohingegen mehrfacher Polaritätswechsel innerhalb einer affektiven Episode und damit auch die Länge dieser Episode sich als entscheidendes prognostisches Kriterium erwiesen: Patienten mit polyphasischen Episoden, d. h. Episodenverläufen, die mindestens zwei Polaritätswechsel bein-

halteten, manifestierten im Vergleich zu Patienten mit monophasischen Episoden deutlich malignere Verläufe. Dies war bereits durch andere Studien beschrieben worden (Angst, 1981; Roy-Byrne et al., 1985; Kraepelin, 1921; Lundquist, 1945; Braftos et al., 1968; Maj et al., 1994; Keller et al., 1986). Es stellte sich dabei die Dauer als entscheidendes prognostisch ungünstiges Kriterium heraus. Dies wird daraus ersichtlich, dass die Patienten, die der Gruppe mit schlechterer Prognose zugeordnet wurden, zwar wesentlich kürzere Zyklen als die Patienten der Vergleichsgruppe erlebten, jedoch die Anzahl an Wochen mit ausgeprägter manischer oder depressiver Krankheitssymptomatik dabei die Anzahl der Wochen euthymer Intervalle deutlich überstiegen, wohingegen bei Patienten der Vergleichsgruppe sich die längere Dauer einzelner Zyklen durch die längere Dauer euthymer Intervalle zu erklären schien.

Wie oben bereits erwähnt, zeichneten sich im Gegensatz zu den Patienten der Vergleichsgruppe mit vorwiegend monophasischem, d. h. rein manischem oder rein depressivem, Episodenverlauf die Patienten aus der Gruppe mit der schlechteren Prognose durch polyphasische Episoden aus: Innerhalb einer Krankheitsepisode traten mehrere manische und depressive Phasen im Wechsel auf – die Patienten wechselten mehrfach von einer Polarität zur anderen.

Das „switch“-Phänomen, so Turvey et al., lässt sich zusätzlich zum Kriterium der dadurch verlängerten affektiven Episode als Ausdruck affektiver Instabilität interpretieren: Patienten, die einen „switch“ erleben, sind weniger fähig, ihre Stimmung zu stabilisieren und manifestieren folglich auch im Hinblick auf diesen Aspekt eine schwerere Form der bipolaren Störung.

Wie viele der vorangehenden Publikationen schließt auch diese Studie mit einer Vertiefung des Kenntnisstandes über die Phänomenologie von Manifestation und Verlauf der Erkrankung. Ob – und wenn ja – inwiefern sich dieser Fortschritt in Therapieempfehlungen der 90er Jahre niederschlug, soll das folgende Kapitel zeigen.

#### **1.4.6 Therapieempfehlungen der 90er Jahre**

1991 beschrieben Himmelhoch et al. im Rahmen einer kontrollierten Doppelblindstudie einen Therapievergleich des Monoaminoxidase-Hemmers (MAOI) Tranylcypromin mit dem Trizyklikum Imipramin bei der Behandlung bipolar Depressiver. Sie fanden ein statistisch besseres Ergebnis unter der Therapie mit dem MAOI, welches sich u. a.

durch stärkere Linderung der Symptomatik und ein allgemein besseres Ansprechen des Patienten auf das Medikament ohne erhöhtes Risiko einer therapieinduzierten Hypomanie oder Manie vom Trizyklikum abhob.

Da jedoch 73% der bipolar depressiven Patienten das Kriterium einer sogenannten anergischen Depression erfüllten, erklärte man den Erfolg des MAOI in dieser Patientengruppe durch möglicherweise für diese Art der Depression mit energieloser, auch vegetativer Erschöpfungssymptomatik (motorische Retardierung, Hyperphagie und Hypersomnie) bestehende spezifische Wirkungskompetenzen des Tranylecypromins.

In der Differenzierung zwischen Bipolar I- und Bipolar II-Patienten, die diesbezüglich gleiche Ergebnisse aufwiesen, stellte sich lediglich ein signifikant höheres Risiko für therapiebedingte Stimmungsumschwünge seitens der Bipolar I-Patienten heraus. Dieses Ergebnis bestätigt annähernd die 1988 bereits dargestellten Ergebnisse der Studie von Kupfer et al., die, ausschließlich unter der Therapie mit Imipramin, bereits über ein relativ geringes, mit dem Risiko Unipolarer vergleichbares „switch“-Risiko Bipolar II-Depressiver berichtet hatten.

Nach dem oben angeführten Vergleich TCA versus MAOI stellte Peet 1994, diesmal im Vergleich TCA versus SSRI, ebenfalls geringere „switch“-Raten unter SSRI (3,7% : 11,2%) und damit eine bessere Eignung dieses Medikaments zur Behandlung bipolar Depressiver heraus. Dieses Resultat steht im Widerspruch zu den Ergebnissen Cohns et al. (1989), die im Placebo-kontrollierten Doppelblindvergleich von Fluoxetin und Imipramin keine signifikanten Unterschiede entdeckt hatten.

1996 kamen Simpson et al. zu allgemeinen Therapieempfehlungen bezüglich Antidepressiva-induzierten „rapid cyclings“. Nachdem im Vorfeld eher die Therapie der Manie im Zusammenhang mit „rapid cycling“ thematisiert worden war, bestand das Ziel dieser Publikation in der Vorstellung antidepressiver Behandlungsmöglichkeiten, die in Fallbeispielen von sechs untersuchten Patienten zum Erfolg geführt hatten. Folgende allgemeine Strategien wurden empfohlen: Das Antidepressivum sollte so früh wie möglich ausgeschlichen und der Stimmungsstabilisierer eingesetzt werden, außerdem ist Schilddrüsenhormon zu verabreichen. Gleichzeitig sind andere Drogen, die „rapid cycling“ möglicherweise verursachen können (Steroide, Koffein, Psychostimulantien, Alkohol), zu eliminieren. Bei der Wahl des Stimmungsstabilisierers wurde im Falle akuter Depression das Antikonvulsivum Lamotrigin empfohlen und auch der Einsatz von Clozapin diskutiert, während Lithium, Valproat und Carbamazepin eher über antimanische Wirksamkeit zu verfügen schienen. Empfohlen wurde auch der Einsatz nicht pharmako-

logischer Therapie wie EKT, Lichttherapie, Psychotherapie etc.. Im Falle rezidivierender Depressionen oder chronischer Dysphorien sollten die Antidepressiva vorsichtig, d. h. so kurz wie möglich und so niedrig dosiert wie möglich, eingesetzt werden. Dabei seien TCA, wenn möglich, zu vermeiden aufgrund der Gefahr des Therapie-induzierten „rapid cyclings“ (Simpson et al. empfehlen den MAOI Phenelzin oder Bupropion).

#### *1.4.6.1 Spezielle Therapieempfehlungen - Bupropion*

Über Bupropion als Vertreter der neueren Antidepressiva allerdings werden in der Literatur unterschiedliche Meinungen vertreten: Einige Autoren beschreiben ein geringeres „switch“-Risiko in die Manie unter Bupropion im Vergleich zu anderen Antidepressiva (Goodwin und Jamison 1990; Sachs et al. 1994; Stoll et al. 1994).

So fanden Sachs et al. (1994) in einem einjährigen Beobachtungszeitraum nach Therapievergleich „Bupropion versus Desipramin“ das Auftreten von Manien bzw. Hypomanien bei 50% der trizyklisch therapierten Patienten, wohingegen der Anteil unter Bupropion bei lediglich 11% lag.

Andere dagegen berichten über durch Bupropion ausgelöste Manien (Fogelson et al. 1992, Zubieta und Demitrack 1991): Fogelson et al. schildern das Auftreten manischer Episoden bei fünf von acht mit Bupropion behandelten Patienten.

#### *1.4.6.2 Spezielle Therapieempfehlungen - Elektrokrampftherapie*

Elektrokrampftherapie (EKT), seit Jahrzehnten bewährtes Mittel gegen Manien und auch Depressionen, verfügt über die höchste Response-Rate sämtlicher antidepressiver Therapieoptionen. Ihre unverzügliche Wirksamkeit macht sie zu einer bedeutenden Alternative medikamentöser Therapie in Fällen sehr schwerer Depression mit beispielsweise akuter Suizidalität oder Wahnvorstellungen. Die häufigste Indikation der EKT jedoch ist die therapieresistente Depression: annähernd 50% aller Patienten, die keine Besserung unter einer antidepressiv-medikamentösen Therapie zeigen, reagieren auf EKT (Prudic et al., 1990).

Das Potential elektrokonvulsiver Therapie bezüglich Induktion von Manien ist jedoch unklar. In einer Studie von Goodwin und Jamison (1990) wird das Auftreten milder

Hypomanien in nahezu 40% aller mit EKT behandelten bipolaren Patienten beschrieben.

Angst (1982) dagegen schildert einen „switch“-Anteil unter EKT-Behandlung von insgesamt nur 7% - und das zu einer Zeit vor Einführung der chemischen Antidepressiva, in der folglich EKT die Methode der Wahl zur Behandlung von Depressionen darstellte. Umso geringer erscheint dieser Prozentsatz bei Berücksichtigung des „switch“-Anteils in der Ära medikamentöser Therapie, der bei insgesamt 9% liegt und das Risiko sowohl medikamentöser als auch elektrokonvulsiver Therapie beinhaltet.

Hinsichtlich der Beurteilung solcher induzierter manischer Zustände geben Devanand et al. (1988) folgendes zu beachten: nach EKT können organisch bedingte euphorische Stadien auftreten, die z. T. nur sehr schwer von Manien zu unterscheiden sind.

Zusammenfassend lassen sich aus den vorangehend aufgezeigten Therapieerfahrungen folgende Grundaussagen schließen:

Während unipolare Depressionen ein vergleichsweise geringes „switch“-Risiko aufweisen, ist diesbezüglich bei der Therapie bipolarer Depressionen größere Vorsicht geboten: Hier besteht ein Risiko von annähernd 25% sowie außerdem die Gefahr der Induktion von „rapid cycling“. Als beste Strategie zur Vermeidung derartiger „switches“ hat sich daher die Kombination von Stimmungsstabilisierern mit dem Antidepressivum erwiesen, wobei Trizyklika nach allgemein vorherrschender Meinung im bipolaren Kontext vermieden und durch beispielsweise SSRI, MAOI oder Bupropion ersetzt werden sollten. In einer aktuellen Veröffentlichung empfehlen Erfurth et al. (2001<sub>a</sub>) diese Kombination, d. h. die gleichzeitige Verabreichung des Stimmungsstabilisierers mit dem Antidepressivum, als ersten Schritt des therapeutischen Prozederes.

Bei der Wahl des Stimmungsstabilisierers stellen auch Antikonvulsiva eine bedeutende Alternative zum Lithium dar. In der Therapie des „rapid cycling“ hat sich Valproat als dem Lithium überlegen herauskristallisiert.

Umstritten ist allerdings die Frage, ob Stimmungsstabilisierer allein ausreichend in der Therapie bipolarer Depressionen sind. Möller und Grunze (2000) artikulieren diesbezüglich starke Bedenken, die zum einen auf der nicht zu unterschätzenden Suizidgefahr und zum anderen auf der im Zuge unzulänglicher Therapie möglicherweise provozierbaren Chronifizierung der Depression basieren.

#### 1.4.7 Aktuelle Veröffentlichungen zu Stimmungsstabilisierern

Neben den oben ausführlich erläuterten Erkenntnissen über Lithium, Carbamazepin und Valproat haben sich in den letzten Jahren eine Reihe weiterer Therapieempfehlungen auf dem Gebiet der Stimmungsstabilisierer etabliert (Tohen et al., 1998; Mitchell, 1999; Erfurth et al., 2001<sub>a</sub>; Erfurth et al., 2001<sub>b</sub>; Ferrier, 2001). Neuere Erkenntnisse stammen insbesondere aus dem antikonvulsiven Bereich (Lamotrigin, Gabapentin, Topiramate, Tiagabin), verweisen jedoch auch auf die sogenannten „atypischen“ Neuroleptika (Clozapin, Risperidon, Olanzapin), deren tatsächliches stimmungsstabilisierendes Potential es noch durch weiterführende Studien zu erforschen gilt.

#### 1.4.8 Antipsychotika

Psychotische Merkmale können zum Erscheinungsbild bipolarer Störungen zählen und erklären die häufige Notwendigkeit gezielter antipsychotischer Therapie von Manien aber auch unipolarer und bipolarer Depressionen. Während die klassischen Antipsychotika (Neuroleptika) vor der Einführung der Stimmungsstabilisierer noch eine bedeutende Rolle in der bipolar antidepressiven Therapie spielten, rückten sie mit dem Einsatz von Lithium, Carbamazepin, und Valproat mehr und mehr in den Hintergrund. Dies ist nicht zuletzt zurückzuführen auf ihr breites Spektrum gravierender Nebenwirkungen in Form extrapyramidal-motorischer Störungen wie Dyskinesien und Akathisie. Darüber hinaus beschrieben neben der unbestreitbaren antimanischen Wirkung der Neuroleptika bereits Koukopoulos et al. (1980) das Phänomen postmanischer Depressionen. Auch Neuroleptika stehen damit im Verdacht der Induktion von Stimmungsumschwüngen, die später sogar auch unter der Behandlung psychisch unauffälliger Patienten beobachtet wurden: Unter Einnahme von Pimozid im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie zur Untersuchung des therapeutischen Effektes auf Sprachfluss und Stimmung entwickelten vier von sieben stotternden Patienten deutlich depressive Symptome (Bloch et al., 1997).

Dennoch – und wahrscheinlich in Anbetracht der Tatsache, dass einige bipolare Patienten nicht auf die konventionelle Therapie ansprechen – wird auch heutzutage noch häufig mit Neuroleptika therapiert (Tohen et al., 1998). Als Vertreter der bevorzugten, neuen, „atypischen“ Neuroleptika kommt dabei vielfach Clozapin zum Einsatz, da es über gute Verträglichkeit (Schmauß et al., 1989), eine Vielzahl psychotroper Effekte (Woggon et al., 1994) und eventuell sogar stimmungsstabilisierende Eigenschaften (Zarate et

al., 1990) verfügt. Auch antidepressive Potenzen sowohl im unipolaren als auch im bipolaren Kontext wurden beschrieben, so dass diesbezüglich großes Interesse an Forschung mit weiteren Vertretern der atypischen Neuroleptika wie bspw. Olanzapin, Risperidon und Sertindol geweckt wurde. Kontrollierte Studien wären jedoch erforderlich, um genaue Wirkmechanismen und das Ausmaß eventueller antimanischer bzw. stimmungsstabilisierender Kapazitäten einzelner Präparate und damit ihre Wirksamkeit bezüglich Schutz vor „switch“ in die Hypomanie oder Manie darzulegen.

Zur Erhaltungstherapie bipolarer Störungen wurde in den 90er Jahren bereits in der Kombination mit Lithium der Ersatz der Neuroleptika durch Benzodiazepine wie beispielsweise Clonazepam diskutiert, da diese die Anzahl depressiver Rückfälle reduzieren (Sachs et al., 1990; Sachs, 1990). (Vgl. auch Kapitel 1.4.3)

#### **1.4.9 Schilddrüse**

Zahlreiche Autoren haben den Einfluß von Schilddrüsenhormonen auf den affektiven Zustand und auch das „switch“-Risiko beschrieben.

Während im Zusammenhang mit Depression häufig hypothyreote Stoffwechselzustände beobachtet wurden, scheinen manische Zustände vielfach mit Hyperthyreoidismus gekoppelt zu sein.

Bereits in den 70er Jahren wurde ein Anstieg der Chronifizierungstendenz depressiver Krankheitsverläufe beobachtet, der auf die Einführung thymoleptischer Psychopharmaka zurückgeführt wurde und vom Alter der Kranken sowie der Verlaufsdauer unabhängig war (Till und Vuckovic, 1970).

Anfang der 80er wurde die Effektivität hypermetabolischer Levothyroxindosen in der Therapie des „rapid cycling“ beschrieben: Während Antidepressiva, Lithium und Neuroleptika wirkungslos geblieben waren, trat unter Einsatz des Schilddrüsenhormons Remission ein (Stancer und Persad, 1982).

In den 90ern schließlich differenzierte man sogar Zustände reiner Manie und affektive Mischzustände (hier: gemischte Manie) im Hinblick auf die Schilddrüsenfunktion und stellte im Einklang mit den bereits vorher gefundenen Ergebnissen höhere TSH-Konzentrationen sowie niedrige T4-Werte im Mischzustand, d. h. dem Zustand mit zu-



sätzlich depressiven Komponenten, im Vergleich zum Zustand reiner Manie fest (Chang et al., 1998).

Bottlender et al. (2000) fanden sogar ein interessantes Ergebnis bezüglich des „switch“-Risikos: die Mehrzahl, d. h. zwölf der 16 Bipolar I-Patienten, die während der Hospitalisation einen Polaritätswechsel in die Manie erlebten, wiesen zum Zeitpunkt der Klinikeinweisung im depressiven Zustand niedrige TSH-Werte auf. Niedrige TSH-Werte, d. h. hyperthyreote Stoffwechselzustände, scheinen also als Risikofaktor für „switch“ von der Depression in die Manie zu gelten.

#### **1.4.10 Schlafentzug**

Schlafentzug zählt zu den nicht-medikamentösen Therapieformen der Depression. Mehrere Autoren berichten über Zusammenhänge zwischen Schlafverlust und dem Einsetzen von Manie bei bipolaren Patienten (Wehr, 1992; Barbini et al., 1996; Colombo et al., 1999).

Colombo et al. fanden unter 206 bipolar depressiven, mit Schlafentzug behandelten Patienten eine „switch“-Rate von 4,85% in die Manie sowie 5,83% in die Hypomanie. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit dem „switch“-Risiko bei antidepressiver Medikation.

### **1.5 Ziel der vorliegenden Studie und Fragestellungen**

Die vorangehend zusammengetragenen Studien stellen interessante Ergebnisse über „switch“-Risiken unter Beleuchtung verschiedener, z. T. sehr spezieller Fragestellungen dar. Dennoch sind sie in ihrer Aussagekraft beschränkt. Zum einen beruht das auf geringen Fallzahlen einiger Studien. Der zweite Grund besteht in der sehr starken Selektion der Beobachtungsgruppe: In die meisten Studien wurden nur bipolare Patienten einbezogen (die Untersuchungen von Bottlender et al., 1998, beziehen sich bspw. nur auf Bipolar I-Patienten), Angst (1985) betrachtet die Gesamtheit aller depressiven Störungen. Außerdem wurde in vielen Studien unter Verwendung der jeweils aktuellen ICD-Klassifikation gearbeitet, die jedoch gravierende Defizite wie z. B. die fehlende Berücksichtigung der Einteilung in „Bipolar I-“ und „Bipolar II Störungen“ aufweist. DSM-IV

dagegen beinhaltet neben dieser Einteilung eine Anzahl von Zusatzkriterien, welche eine noch detailliertere diagnostische Erfassung ermöglichen.

Die vorliegende retrospektive Studie möchte einen neuen Beitrag leisten, indem sie erstmals neben der Verwendung des im Vergleich zum ICD-10 „modernerer“ DSM-IV

1. große Fallzahlen verwendet
2. sämtliche Patienten berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der Hospitalisation eine Diagnose aus dem Bereich der affektiven Störungen erhielten

Ausgehend von dieser Gesamtpopulation sollen folgende Fragestellungen erörtert werden:

1. Wie hoch ist der „switch“-Anteil der einzelnen Diagnosegruppen sämtlicher affektiver Störungen im Vergleich?
2. Welche Gruppe hat das höchste Risiko?
3. Welchen Einfluß auf das „switch“-Risiko haben DSM-IV-Zusatzkriterien wie etwa die Merkmale „psychotische Symptome“, „melancholische Merkmale“ etc. bzw. Verlaufskriterien wie bspw. „saisonales Muster“, „chronischer Verlauf“ oder „rapid cycling“?
4. Welchen Einfluß auf das „switch“-Risiko haben Antidepressiva, Antipsychotika, Benzodiazepine und Stimmungsstabilisierer?
5. Ist es mit Hilfe einer DSM-IV-Aufnahmediagnose möglich, prädiktive Aussagen über den Krankheitsverlauf zu machen und „switch“ als Komplikation vorherzusehen?
6. Wie gravierend sind die Auswirkungen postdepressiver Hypomanien und Manien auf die Erkrankungsdauer und damit einhergehend auch auf die Dauer der Hospitalisation?

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

Gegenstand der vorliegenden retrospektiven Studie sind alle Patienten, die an einer depressiven Störung gemäß DSM-IV erkrankt waren und aufgrund dieser Erkrankung im Zeitraum vom 01.07.1997 bis 31.12.1998 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster stationär für die Dauer von mindestens fünf Tagen aufgenommen wurden.

Die Aufnahmebücher des Archivs wurden zunächst nach folgenden ICD-Diagnosen dieses Spektrums im betreffenden Aufnahmezeitraum durchgesehen:

1. Unipolare Depression
2. Dysthyme Störung
3. Unipolare Depression mit Dysthymer Störung (=Double Depression)
4. Bipolare affektive Störung
5. Schizoaffective Störung

Anschließend wurden alle entsprechenden Krankenakten herausgesucht und eingesehen.

Nach Überprüfung einer jeden ICD-Diagnose durch genaues Studieren der jeweiligen Krankengeschichte wurde diese in die entsprechende DSM-IV-Diagnose überführt. Der Grund dieses Vorgehens besteht in der bereits erläuterten fehlenden Unterscheidung zwischen Bipolar I- und Bipolar II Störungen.

Um den individuellen Krankheitsverlauf jedes Patienten so genau wie möglich zu rekonstruieren, wurden zusätzlich sämtliche vorausgehende Aufenthalte im Haus bezüglich ihrer Diagnose überprüft und – sofern die Kriterien für Major Depression, Dysthyme Störung, Bipolar I-, Bipolar II- oder Schizoaffective Störung nach DSM-IV erfüllt waren – mit Hilfe eines dafür entworfenen Erfassungsbogens dokumentiert. Gingen der zuletzt, d. h. im Zeitraum vom 01.07.1997 bis zum 31.12.1998 erfassten Aufnahme ebenfalls tagesklinische Betreuungen im Rahmen der oben aufgeführten Diagnosen voraus, wurden diese außerdem berücksichtigt.

In bezug auf Aufnahmediagnosen einer Schizoaffektiven Störung sollte erwähnt werden, dass diese nach sorgfältiger Überprüfung der DSM-IV-Kriterien teilweise unter Änderung der Diagnose in eine Bipolare Störung (i. d. R. Bipolar I) in die Datenerhebung eingingen.

## **2.2 Kriterien der Datenerhebung**

Anhand der Aufzeichnungen in der Patientenakte wurden eigen- und fremdanamnestiche Angaben über den bisherigen Krankheitsverlauf bis zum Zeitpunkt jeder einzelnen Aufnahme im Haus herausgearbeitet. Neben Alter und Geschlecht waren von Interesse:

1. die Anzahl der zurückliegenden depressiven, hypomanischen und manischen Phasen
2. die Frage nach einem bereits aufgetretenen „switch“
3. die Anzahl bereits aufgetretener „switches“ in Depression, Hypomanie und Manie
4. die Frage nach Erfüllung der DSM-IV-Verlaufskriterien wie: chronischer Verlauf, Vollremission im Intervall, saisonales Muster, „rapid cycling“

Für die aktuelle depressive Störung bei Hospitalisation wurden ermittelt:

1. der Schweregrad der depressiven Episode zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme
2. das Vorliegen somatischer Symptome
3. DSM-IV-Zusatzkriterien wie: psychotische Merkmale, melancholische Merkmale, katatone Merkmale, postpartaler Beginn

Auf diesen Arbeitsschritt folgte eine genaue Beleuchtung der Krankheitsentwicklung während des stationären Beobachtungszeitraumes: Ärztliche Dokumentationen und auch Krankenpflegeberichte wurden sorgfältig studiert, um jeden Anhaltspunkt für einen potentiellen Stimmungsumschwung erfassen zu können. Da dies aufgrund z. T. nur wöchentlich erfolgter Eintragungen von ärztlicher Seite oftmals nicht möglich war, wurden zwecks detaillierterer Erfassung die Pflegeberichte eingesehen. Eindeutige Ver-

änderungen bezüglich Stimmung und Verhalten des Patienten wurden, sofern sie die Kriterien eines Polaritätswechsels erfüllten, als „switch“ unter stationärer Therapie registriert. Als „switch“ gewertet wurden hypomane Nachschwankungen sowie Zustände von Manie bzw. Depression mindestens eintägiger Dauer. Dabei wurden Zeitpunkt des Auftretens, Dauer des „switch“-induzierten Syndroms in Tagen sowie dessen Intensität nach Boerlin et al. (1998) festgestellt.

Die von Boerlin et al. erstellte Skala gibt Aufschluss über Intensität und Ausprägung affektiver, d. h. sowohl depressiver als auch manischer Symptome.

Im Bereich depressiver Symptomatik steht „D1“ für milde Ausprägung, es dürfen nicht mehr als zwei Symptome der DSM-Definition vorliegen, allerdings muss das Symptom der depressiven Verstimmung darunter sein. „D2“ bedeutet mittelgradige Ausprägung und entspricht etwa dem „depressiven Niveau“ zwischen Dysthymie Störung und voll ausgeprägter Episode einer Major Depression. „D3“ beschreibt den Zustand einer diagnostizierbaren depressiven Episode, d. h. die Kriterien für eine Major Depression sind vollständig erfüllt. Im Stadium „D4“ handelt es sich um eine depressive Episode schwerer Ausprägung, welche eine unverzügliche Hospitalisation erfordert. In diesem Stadium können auch Suizidversuche stattfinden.

Im Bereich manischer Symptomatik steht „M1“ für milde Ausprägung. Auch hier dürfen nicht mehr als zwei Symptome, einschließlich der euphorisch gehobenen oder gereizten Stimmung, vorhanden sein. Bei „M2“ handelt es sich um das Niveau einer bereits erkennbaren Hypomanie. „M3“ beschreibt eine vollständig ausgeprägte manische Episode. Unter „M4“ ist eine manische Episode schwerer Ausprägung zu verstehen, die die umgehende Hospitalisation notwendig macht.

Diese Einteilung ermöglichte eine relativ genaue Dokumentation sämtlicher Stimmungsschwankungen unter psychopharmakologischer Medikation.

Von besonderem Interesse war darüber hinaus die zu diesem Zeitpunkt durchgeführte Behandlungsstrategie, deren Erfassung das nachfolgende Unterkapitel beschreibt.

### **2.2.1 Spezielle Erläuterung zur Erfassung der Behandlungsstrategien**

Als Material für diesen Arbeitsabschnitt dienten die Medikamentenkurve der Krankenakte und das ärztliche Protokoll über den Krankheitsverlauf während des stationären Aufenthaltes. Die Mindestdauer einer Behandlungsstrategie betrug fünf Tage, was bedeutet, dass ein Psychopharmakon über einen mindestens fünftägigen Zeitraum kontinuierlich verabreicht werden musste, um in die Datenerhebung einzugehen.

Eingeteilt wurde der gesamte Therapieverlauf mittels Kurve in verschiedene, an der Abfolge der Gabe der jeweiligen Antidepressiva, Antipsychotika, Stimmungsstabilisierer und Benzodiazepine orientierte Abschnitte. Wirkstoff und Höchstdosis der einzeln oder parallel verabreichten Medikamente wurden im Sinne der Erfassung einer Behandlungsstrategie in den Dokumentationsbogen eingetragen. Im Falle der Stimmungsstabilisierer wurden die Spiegel notiert. Die Response des Patienten auf ein bestimmtes Medikament bzw. auf die entsprechende Kombination verschiedener Medikamente am Ende einer jeden Behandlungsstrategie wurde anhand der Eintragungen ins ärztliche Protokoll ermittelt und dann mit Hilfe der Boerlin'schen Skala (Boerlin et al., 1998) erfasst. Somit war es möglich, Reaktionen in Form von Stimmungsänderungen herauszufiltern und tendenziell zu überprüfen, ob und wenn ja welche Antidepressiva tatsächlich „switch“-förderlich sind, ob einzelne Stimmungsstabilisierer oder Benzodiazepine tatsächlich vor „switch“ schützen, etc..

#### *Strategiewechsel*

Ein Strategiewechsel liegt vor, wenn ein Psychopharmakon neu eingesetzt und über einen mindestens fünftägigen Zeitraum verabreicht wird oder aber ein über mindestens fünf Tage verabreichtes Psychopharmakon abgesetzt wird. Die Dokumentation der einzelnen Behandlungsstrategien erfolgte separat auf speziell dafür vorgesehenen Bögen. Jeder Strategiewechsel erforderte folglich das Ausfüllen eines neuen Bogens.

### **2.3 Patientenstichprobe**

Gegenstand der statistischen Auswertung sind 595 Aufnahmen von insgesamt 390 verschiedenen Patienten. Diese 595 Aufnahmen setzen sich zusammen aus 251 Aufnahmen mit der Diagnose „Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung“ (42,18%), 187 mit der Diagnose „Dysthyme Störung“ (31,43%), 80 mit der Diagnose „Unipolare Depres-

sion mit Dysthymen Störung („Double Depression“)“ (13,45%), 69 mit der Diagnose „Bipolar I-Depression“ (11,59%) und acht mit der Diagnose „Bipolar II-Depression“ (1,34%).

Die sich hinter diesen Aufnahmen verbergende Anzahl von 390 Patienten bzw. Patientinnen setzt sich zusammen aus 153 bis zum Ende des Untersuchungszeitraums unipolar bleibenden Patienten/innen (39,23%), 123 dysthymen Patienten/innen (31,54%), 59 Patienten/innen, bei denen sich im Beobachtungszeitraum einmal eine „Double Depression“ entwickelt hat (15,13%), 49 „Bipolar I“-Patienten/innen (12,56%) und 6 „Bipolar II“-Patienten/innen (1,54%).

Angaben über die Verteilung sämtlicher Diagnosegruppen bezogen auf das Geschlecht sind der unten aufgeführten Tabelle zu entnehmen.

<b>Diagnosen</b>	<b>Anzahl der Patienten insgesamt</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
Bipolare Depression gesamt	55	21/55 (38,2%)	34/55 (61,9%)
Bipolar I-Depression	49	20/49 (40,8%)	29/49 (59,2%)
Bipolar II-Depression	6	1/6 (16,5%)	5/6 (83,3%)
Unipolare Depression gesamt	212	82/212 (38,7%)	130/212 (61,3%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	153	59/153 (38,6%)	94/153 (61,4%)
Unipolare Depression mit Dysthymen Störung ("Double Depression")	59	23/59 (39,0%)	36/59 (61,0%)
Dysthyme Störung	123	88/123 (71,5%)	35/123 (28,5%)
Gesamt	390	191/390 (49,0%)	199/390 (51,0%)

Das Alter sämtlicher Patienten bei *Erstmanifestation der depressiven Erkrankung* betrug im Mittelwert 34 Jahre (Standardabweichung: 15,78). Patienten ohne „switch“ in der Krankengeschichte waren bei Erstmanifestation im Mittelwert 34 Jahre alt (Standardabweichung: 15,98), Patienten mit „switch“ waren dagegen im Mittelwert 37 Jahre alt (Standardabweichung: 12,23).

Das Alter sämtlicher Patienten bei *Ersthospitalisierung* betrug im Mittelwert 40 Jahre (Standardabweichung: 14,60). Patienten ohne „switch“ in der Krankengeschichte waren bei Ersthospitalisierung im Mittelwert 40 Jahre alt (Standardabweichung: 14,76), Patienten mit „switch“ waren dagegen im Mittelwert 41 Jahre alt (Standardabweichung: 11,80).

## **2.4 Statistische Methoden**

Die Auswertung der Daten erfolgte nach den allgemeinen Regeln der deskriptiven Statistik und der Inferenzstatistik mit Hilfe des Programms SPSS.

Dabei kamen folgende deskriptive und inferenzstatistische Verfahren zur Anwendung:

- Exakter Test nach Fisher
- Logistische Regressionsanalyse
- t-Test für unabhängige Variablen

Im Rahmen der deskriptiven Ergebnisdarstellung wurden für qualitative Variablen absolute und relative Häufigkeitstabellen bzw. Kontingenztafeln berechnet. Für quantitative Variablen erfolgte die Angabe von Mittelwerten und Streuungen.

Im Rahmen der inferenzstatistischen Ergebnisdarstellung wurden Signifikanzniveaus bis 10% ( $p \leq 0,1$ ) als inferenzstatistische Tendenzen, Signifikanzniveaus bis 5% ( $p \leq 0,05$ ) als signifikante Ergebnisse und Signifikanzniveaus bis 1% ( $p \leq 0,01$ ) bzw. 0,1% ( $p \leq 0,001$ ) als hochsignifikante Ergebnisse klassifiziert.



### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 „Switch“-Risiko in Abhängigkeit der DSM-IV-Diagnose und des Geschlechts**

Tabelle 1 gibt einen allgemeinen Überblick zur Verteilung des „switch“-Risikos über die Gesamtstichprobe.

Das höchste Risiko besteht für bipolare Depressionen mit einer Gesamt-„switch“-Rate von 19,5%. Aufgrund der geringen absoluten Häufigkeiten von Bipolar II-Depressionen soll nachfolgend lediglich die Diagnosegruppe der Bipolar I-Depressionen berücksichtigt werden.

Das zweit höchste Risiko liegt mit einem Anteil von insgesamt 3,3% im Bereich der unipolaren Depressionen. Auffallend ist die Tatsache, dass bei Vorliegen einer Dysthymen Störung keine „switches“ zu beobachten waren. Somit handelt es sich bei der zweiten im Rahmen der Auswertung näher zu betrachtenden Diagnosegruppe um die Unipolaren Depressionen ohne Dysthyme Störung.

Tabelle 1: „Switch“-Häufigkeit sämtlicher DSM-IV-Diagnosegruppen unabhängig vom Geschlecht

Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Bipolare Depression gesamt	77	12/77 (15,6%)	3/77 (3,9%)	15/77 (19,5%)
Bipolar I-Depression	69	10/69 (14,5%)	2/69 (2,9%)	12/69 *** (17,4%)
Bipolar II-Depression	8	2/8 (25,0%)	1/8 (12,5%)	3/8 (37,5%)
Unipolare Depression gesamt	331	10/331 (3,0%)	1/331 (0,3%)	11/331 (3,3%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	251	10/251 (4,0%)	1/251 (0,4%)	11/251 +/++ (4,4%)
Unipolare Depression mit Dysthymer Störung ("Double Depression")	80	0/80 (0%)	0/80 (0%)	0/80 (0%)
Dysthyme Störung	187	0/187 (0%)	0/187 (0%)	0/187 (0%)
Gesamt	595	22/595 (3,7%)	4/595 (0,7%)	26/595 (4,4%)

Der exakte Test nach Fisher (1-seitig) ergab bezüglich der Gesamt-„switch“-Raten folgende Signifikanzniveaus:

Vergleich von „Bipolar I-Depression“ mit „Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung“ : \*\*\*  $p=0,001$

Vergleich von „Bipolar I-Depression“ mit „Unipolare Depression mit Dysthymer Störung (Double Depression)“: \*\*\*  $p<0,001$

Vergleich von „Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung“ mit „Unipolare Depression mit Dysthymer Störung (Double Depression)“: +  $p=0,045$

Vergleich von „Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung“ mit „Dysthyme Störung“: ++  $p=0,002$

Tabelle 1.1: „Switch“-Häufigkeit der Frauen

Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Bipolare Depression gesamt	49	10/49 (20,4%)	3/49 (6,1%)	13/49 (26,5%)
Bipolar I-Depression	42	8/42 (19,0%)	2/42 (4,8%)	10/42 *** (23,8%)
Bipolar II-Depression	7	2/7 (28,6%)	1/7 (14,3%)	3/7 (42,9%)
Unipolare Depression gesamt	205	8/205 (3,9%)	0/205 (0%)	8/205 (3,9%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	156	8/156 (5,1%)	0/156 (0%)	8/156 (5,1%)
Unipolare Depression mit Dysthymer Störung ("Double Depression")	49	0/49 (0%)	0/49 (0%)	0/49 (0%)
Dysthyme Störung	55	0/55 (0%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)
Gesamt	309	18/309 (5,8%)	3/309 (1,0%)	21/309 ** (6,8%)

Der exakte Test nach Fisher (1-seitig) ergab bezüglich der Gesamt-„switch“-Raten folgende Signifikanzniveaus:

Vergleich von „Bipolar I-Depression“ mit „Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung“: \*\*\*  $p=0,001$

Vergleich von „Bipolar I-Depression“ mit „Dysthyme Störung“: \*\*\*  $p<0,001$

Vergleich von „Bipolar I-Depression“ mit „Unipolare Depression mit Dysthymer Störung“: \*\*\*  $p<0,001$

Vergleich von „Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung“ mit „Dysthyme Störung“:  $p=0,085$

Vergleich von „Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung“ mit „Unipolare Depression mit Dysthymer Störung“:  $p=0,108$

Tabelle 1.2: „Switch“-Häufigkeit der Männer

Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Bipolare Depression gesamt	28	2/28 (7,1%)	0/28 (0%)	2/28 (7,1%)
Bipolar I-Depression	27	2/27 (7,4%)	0/27 (0%)	2/27 * (7,4%)
Bipolar II-Depression	1	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Unipolare Depression gesamt	126	2/126 (1,6%)	1/126 (0,8%)	3/126 (2,4%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	95	2/95 (2,1%)	1/95 (1,1%)	3/95 (3,2%)
Unipolare Depression mit Dysthymer Störung ("Double Depression")	31	0/31 (0%)	0/31 (0%)	0/31 (0%)
Dysthyme Störung	132	0/132 (0%)	0/132 (0%)	0/132 (0%)
Gesamt	286	4/286 (1,4%)	1/286 (0,3%)	5/286 (1,7%)

Der exakte Test nach Fisher (1-seitig) ergab bezüglich der Gesamt-„switch“-Raten folgende Signifikanzniveaus:

Vergleich von „Bipolar I-Depression“ mit „Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung“:  $p=0,306$

Vergleich von „Bipolar I-Depression“ mit „Dysthyme Störung“: \* $p=0,028$

Vergleich von „Bipolar I-Depression“ mit „Unipolare Depression mit Dysthymer Störung“:  $p=0,212$

Vergleich von „Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung“ mit „Dysthyme Störung“:  $p=0,072$

Vergleich von „Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung“ mit „Unipolare Depression mit Dysthymer Störung“:  $p=0,425$

Über die Gesamtheit aller Diagnosegruppen hinweg zeigte der exakte Test nach Fisher (1-seitig) im Vergleich der „switch“-Rate der Frauen mit der „switch“-Rate der Männer ein signifikant erhöhtes „switch“-Risiko für Frauen ( $^{++}p=0,002$ ). Untersucht man dieses Ergebnis jedoch differenziert nach einzelnen Diagnosegruppen, so werden in jedem Fall inferenzstatistische Signifikanzen verfehlt.

Für den Vergleich der „switch“-Rate „Bipolare Depression, gesamt“ der Frauen mit der „switch“-Rate „Bipolare Depression, gesamt“ der Männer wurde im exakten Test nach Fisher (1-seitig) folgendes Signifikanzniveau ermittelt:  $p=0,070$ .

### 3.2 „Switch“-Risiko in Abhängigkeit der DSM-IV-Zusatzkriterien oder anderer Merkmale

Die in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse stellen die Häufigkeit von DSM-IV-Zusatzkriterien oder anderen Merkmalen über sämtliche Diagnosegruppen sowie das „switch“-Risiko sämtlicher Diagnosegruppen in bezug auf diese DSM-IV-Zusatzkriterien oder anderen Merkmale dar.

Tabelle 2.1.1: Häufigkeit des DSM-IV-Zusatzkriteriums „psychotische Merkmale“

Diagnose	DSM-IV-Zusatzkriterium: psychotische Merkmale	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen
Bipolare Depression gesamt	18/77 (23,4%)	77
Bipolar I-Depression	18/69 (26,1%)	69
Bipolar II-Depression	0/8 (0%)	8
Unipolare Depression gesamt	54/331 (16,3%)	331
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	44/251 (17,5%)	251
Unipolare Depression mit Dysthymer Störung ("Double Depression")	10/80 (12,5%)	80
Dysthyme Störung	0/187 (0%)	187
Gesamt	72/595 (12,1%)	595

Tabelle 2.1.2: „Switch“-Risiko in Abhängigkeit vom DSM-IV-Zusatzkriterium „mit psychotischen Merkmalen“

DSM-IV-Zusatzkriterium	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
mit psychotischen Merkmalen	72	7/72 (9,7%)	1/72 (1,4%)	8/72 ** (11,1%)
ohne psychotische Merkmale	523	15/523 (2,9%)	3/523 (0,6%)	18/523 (3,4%)
Gesamt	595	22/595 (3,7%)	4/595 (0,7%)	26/595 (4,4%)

Der exakte Test nach Fisher (1-seitig) ergab bezüglich der Gesamt-„switch“-Raten folgendes Signifikanzniveau:

Vergleich von „Aufnahmen mit psychotischen Merkmalen“ mit „Aufnahmen ohne psychotische Merkmale“: \*\* p=0,008

Tabelle 2.1.3: „Switch“-Risiko für „Bipolar I-Depressionen“ in Abhängigkeit vom DSM-IV-Zusatzkriterium „mit psychotischen Merkmalen“

Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Bipolar I-Depression mit psychotischen Merkmalen	18	5/18 (27,8%)	1/18 (5,6%)	6/18 * (33,3%)
Bipolar I-Depression ohne psychotische Merkmale	51	5/51 (9,8%)	1/51 (2,0%)	6/51 (11,8%)
Bipolar I-Depression gesamt	69	10/69 (14,5%)	2/69 (2,9%)	12/69 (17,4%)

Der exakte Test nach Fisher (1-seitig) ergab bezüglich der Gesamt-„switch“-Raten folgendes Signifikanzniveau:

Vergleich von „Aufnahmen mit psychotischen Merkmalen“ mit „Aufnahmen ohne psychotische Merkmale“: \* p=0,048

Um herauszufinden, ob das signifikant erhöhte „switch“-Risiko bipolar I-depressiver Patienten mit psychotischen Merkmalen eher auf das Merkmal „Bipolarität“ oder auf das Vorhandensein psychotischer Merkmale zurückzuführen ist, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei stellte sich ein stärkerer Einfluß der Variable „Bipolarität“ heraus ( $\beta$ -Koeffizient 1,891 versus 0,892).

Tabelle 2.1.4: „Switch“-Risiko für „Unipolare Depressionen ohne Dysthyme Störung“ in Abhängigkeit vom DSM-IV-Zusatzkriterium „mit psychotischen Merkmalen“

Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung mit psychotischen Merkmalen	44	2/44 (4,5%)	0/44 (0%)	2/44 (4,5%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung ohne psychotische Merkmale	207	8/207 (3,9%)	1/207 (0,5%)	9/207 (4,3%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung gesamt	251	10/251 (4,0%)	1/251 (0,4%)	11/251 (4,4%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt ( $p=0,605$ ).

Tabelle 2.2.1: Häufigkeit des Zusatzkriteriums „melancholische Merkmale“

Diagnose	DSM-IV-Zusatzkriterium: melancholische Merkmale	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen
Bipolare Depression gesamt	65/77 (8,4%)	77
Bipolar I-Depression	58/69 (84,0%)	69
Bipolar II-Depression	7/8 (87,5%)	8
Unipolare Depression gesamt	252/331 (76,1%)	331
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	198/251 (78,9%)	251
Unipolare Depression mit Dysthymer Störung ("Double Depression")	54/80 (67,5%)	80
Dysthyme Störung	3/187 (1,6%)	187
Gesamt	314/595 (52,8%)	595

Tabelle 2.2.2: „Switch“-Risiko in Abhängigkeit vom DSM-IV-Zusatzkriterium „mit melancholischen Merkmalen“

DSM-IV-Zusatzkriterium	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
mit melancholischen Merkmalen	314	18/314 (5,7%)	3/314 (1,0%)	21/314 ** (6,7%)
ohne melancholische Merkmale	281	4/281 (1,4%)	1/281 (0,4%)	5/281 (1,8%)
Gesamt	595	22/595 (3,7%)	4/595 (0,7%)	26/595 (4,4%)

Der exakte Test nach Fisher (1-seitig) ergab bezüglich der Gesamt-„switch“-Raten folgendes Signifikanzniveau:

Vergleich von „Aufnahmen mit melancholischen Merkmalen“ mit „Aufnahmen ohne melancholische Merkmale“: \*\*p=0,003

Tabelle 2.2.3: „Switch“-Risiko für „Bipolar I-Depressionen“ in Abhängigkeit vom DSM-IV-Zusatzkriterium „mit melancholischen Merkmalen“

Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Bipolar I-Depression mit melancholischen Merkmalen	58	9/58 (15,5%)	2/58 (3,4%)	11/58 (19,0%)
Bipolar I-Depression ohne melancholische Merkmale	11	1/11 (9,1%)	0/11 (0%)	1/11 (9,0%)
Bipolar I-Depression gesamt	69	10/69 (14,5%)	2/69 (2,9%)	12/69 (17,4%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.



Tabelle 2.2.4: „Switch“-Risiko für „Unipolare Depressionen ohne Dysthyme Störung“ in Abhängigkeit vom DSM-IV-Zusatzkriterium „mit melancholischen Merkmalen“

Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung mit melancholischen Merkmalen	198	8/198 (4,0%)	1/198 (0,5%)	9/198 (4,5%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung ohne melancholische Merkmale	53	2/53 (3,8%)	0/53 (0%)	2/53 (3,8%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung gesamt	251	10/251 (4,0%)	1/251 (0,4%)	11/251 (4,4%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 2.3.1: Häufigkeit des Zusatzkriteriums „chronischer Verlauf“

Diagnose	DSM-IV-Zusatzkriterium: chronischer Verlauf	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen
Bipolare Depression gesamt	3/77 (3,9%)	77
Bipolar I-Depression	3/69 (4,3%)	69
Bipolar II-Depression	0/8 (0%)	8
Unipolare Depression gesamt	37/331 (11,2%)	331
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	35/251 (13,9%)	251
Unipolare Depression mit Dysthymer Störung ("Double Depression")	2/80 (2,5%)	80
Dysthyme Störung	1/187 (0,5%)	187
Gesamt	41/595 (6,9%)	595

Tabelle 2.3.2: „Switch“-Risiko in Abhängigkeit vom DSM-IV-Zusatzkriterium „mit chronischem Verlauf“

DSM-IV-Zusatzkriterium	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
mit chronischem Verlauf	41	0/41 (0%)	0/41 (0%)	0/41 (0%)
ohne chronischen Verlauf	554	22/554 (4,0%)	4/554 (0,7%)	26/554 (10,2%)
Gesamt	595	22/595 (3,7%)	4/595 (0,7%)	26/595 (4,4%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 2.3.3: „Switch“-Risiko für „Bipolar I-Depressionen“ in Abhängigkeit vom DSM-IV-Zusatzkriterium „mit chronischem Verlauf“

Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Bipolar I-Depression mit chronischem Verlauf	3	0/3 (0%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)
Bipolar I-Depression ohne chronischen Verlauf	66	10/66 (15,2%)	2/66 (3,0%)	12/66 (18,2%)
Bipolar I-Depression gesamt	69	10/69 (14,5%)	2/69 (2,9%)	12/69 (17,4%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 2.3.4: „Switch“-Risiko für „Unipolare Depressionen ohne Dysthyme Störung“ in Abhängigkeit vom DSM-IV-Zusatzkriterium „mit chronischem Verlauf“

Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung mit chronischem Verlauf	35	0/35 (0%)	0/35 (0%)	0/35 (0%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung ohne chronischen Verlauf	216	10/216 (4,6%)	1/216 (0,5%)	11/216 (5,0%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung gesamt	251	10/251 (4,0%)	1/251 (0,4%)	11/251 (4,4%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 2.4.1: Häufigkeit der Schweregrade „leicht/mittelschwer“ und „schwer“

Diagnose	Schweregrad der Episode		Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen
	leicht/mittelschwer	schwer	
Bipolare Depression gesamt	28/77 (36,4%)	35/77 (45,5%)	77
Bipolar I-Depression	28/69 (40,6%)	35/69 (50,7%)	69
Bipolar II-Depression	0/8 (0%)	0/8 (0%)	8
Unipolare Depression gesamt	184/331 (55,6%)	131/331 (39,6%)	331
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	129/251 (51,4%)	110/251 (43,8%)	251
Unipolare Depression mit Dysthymer Störung ("Double Depression")	55/80 (68,8%)	21/80 (26,3%)	80
Dysthyme Störung	0/187 (0%)	0/187 (0%)	187
Gesamt	212/595 (35,6%)	166/595 (27,9%)	595

Anmerkung für die Tabellen 2.4.1 bis 2.4.4: Die Differenz aus der Summe leichter bzw. mittelschwerer und schwerer Episoden und der Gesamtanzahl der berücksichtigten Auf-

nahmen ergibt sich aus der hier fehlenden Erfassung sämtlicher Diagnosen, die keine Angaben bezüglich des Schweregrades enthielten.

Tabelle 2.4.2: „Switch“-Risiko in Abhängigkeit vom Schweregrad der depressiven Episode

Schweregrad der affektiven Episode	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
leicht/mittelschwer	212	6/212 (2,8%)	1/212 (0,5%)	7/212 (3,3%)
schwer	166	14/166 (8,4%)	2/166 (1,2%)	16/166 (9,6%)
Gesamt	595	22/595 (3,7%)	4/595 (0,7%)	26/595 (4,4%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 2.4.3: „Switch“-Risiko in Abhängigkeit vom Schweregrad der depressiven Episode bei „Bipolar I-Depressionen“

Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Bipolar I-Depression, leichte oder mittelschwere Episode	28	4/28 (14,3%)	0/28 (0%)	4/28 (14,3%)
Bipolar I-Depression, schwere Episode	35	6/35 (17,1%)	2/35 (5,7%)	8/35 (22,9%)
Bipolar I-Depression gesamt	69	10/69 (14,5%)	2/69 (2,9%)	12/69 (17,4%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 2.4.4: „Switch“-Risiko in Abhängigkeit vom Schweregrad der depressiven Episode bei „Unipolaren Depressionen ohne Dysthyme Störung“

Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung, leichte oder mittelschwere Episode	129	2/129 (1,6%)	1/129 (0,8%)	3/129 (2,3%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung, schwere Episode	110	8/110 (7,3%)	0/110 (0%)	8/110 (7,3%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung gesamt	251	10/251 (4,0%)	1/251 (0,4%)	11/251 (4,4%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 2.5.1: Häufigkeit des Zusatzkriteriums „mit Vollremission im Intervall“

Diagnose	DSM-IV-Zusatzkriterium: mit Vollremission im Intervall	Anzahl der Patienten
Bipolare Depression gesamt	11/37 (29,7%)	37
Bipolar I-Depression	7/31 (22,6%)	31
Bipolar II-Depression	4/6 (66,7%)	6
Unipolare Depression gesamt	66/212 (31,1%)	212
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	24/153 (15,7%)	153
Unipolare Depression mit Dysthymer Störung ("Double Depression")	42/59 (71,2%)	59
Dysthyme Störung	5/123 (4,1%)	123
Gesamt	82/390 (21,0%)	390

Tabelle 2.5.2: „Switch“-Risiko in Abhängigkeit vom DSM-IV-Zusatzkriterium „mit Vollremission im Intervall“

DSM-IV-Zusatzkriterium	Anzahl der berücksichtigten Patienten	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
mit Vollremission im Intervall	86	3/86 (3,5%)	2/86 (2,3%)	5/86 (5,8%)
ohne Vollremission im Intervall	304	14/304 (4,6%)	1/304 (0,3%)	15/304 (4,9%)
Gesamt	390	17/390 (4,3%)	3/390 (0,8%)	20/390 (5,1%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 2.5.3: „Switch“-Risiko in Abhängigkeit vom DSM-IV-Zusatzkriterium „mit Vollremission im Intervall“ bei „Bipolar I-Depressionen“

Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Patienten	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Bipolar I-Depression mit Vollremission im Intervall	7	1/7 (14,3%)	2/7 (28,6%)	3/7 (42,9%)
Bipolar I-Depression ohne Vollremission im Intervall	24	8/24 (33,3%)	1/24 (4,2%)	9/24 (37,5%)
Bipolar I-Depression gesamt	31	9/31 (29,0%)	3/31 (9,7%)	12/31 (38,7%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 2.5.4: „Switch“-Risiko in Abhängigkeit vom DSM-IV-Zusatzkriterium „mit Vollremission im Intervall“ bei „Unipolaren Depressionen ohne Dysthyme Störung“

Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Patienten	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung mit Vollremission im Intervall	24	1/24 (4,2%)	0/24 (0%)	1/24 (4,2%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung ohne Vollremission im Intervall	129	4/129 (3,1%)	0/129 (0%)	4/129 (3,1%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung gesamt	153	5/153 (3,3%)	0/153 (0%)	5/153 (3,3%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 2.6.1: Häufigkeit des Zusatzkriteriums „mit saisonalem Muster“

Diagnose	DSM-IV-Zusatzkriterium: mit saisonalem Muster	Anzahl der Patienten
Bipolare Depression gesamt	2/37 (5,4%)	37
Bipolar I-Depression	2/31 (6,5%)	31
Bipolar II-Depression	0/6 (0%)	6
Unipolare Depression gesamt	5/212 (2,4%)	212
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	5/153 (3,3%)	153
Unipolare Depression mit Dysthymer Störung ("Double Depression")	0/59 (0%)	59
Dysthyme Störung	0/126 (0%)	126
Gesamt	7/390 (1,8%)	390

Tabelle 2.6.2: „Switch“-Risiko in Abhängigkeit vom DSM IV-Zusatzkriterium „mit saisonalem Muster“

<b>DSM-IV-Zusatzkriterium</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>„switch“ in Hypomanie</b>	<b>„switch“ in Manie</b>	<b>„switch“ gesamt</b>
mit saisonalem Muster	7	1/7 (14,3%)	0/7 (0%)	1/7 (14,3%)
ohne saisonales Muster	383	16/383 (4,2%)	3/383 (0,8%)	19/383 (5,0%)
Gesamt	390	17/390 (4,3%)	3/390 (0,8%)	20/390 (5,1%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 2.6.3: „Switch“-Risiko in Abhängigkeit vom DSM IV-Zusatzkriterium „mit saisonalem Muster“ bei „Bipolar I-Depressionen“

<b>Diagnosen</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>„switch“ in Hypomanie</b>	<b>„switch“ in Manie</b>	<b>„switch“ gesamt</b>
Bipolar I-Depression mit saisonalem Muster	2	1/2 (50,0%)	0/2 (0%)	1/2 (50,0%)
Bipolar I-Depression ohne saisonales Muster	29	8/29 (27,6%)	3/29 (10,3%)	11/29 (37,9%)
Bipolar I-Depression gesamt	31	9/31 (29,0%)	3/31 (9,7%)	12/31 (38,7%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.



Tabelle 2.6.4: „Switch“-Risiko in Abhängigkeit vom DSM IV-Zusatzkriterium „mit saisonalem Muster“ bei „Unipolaren Depressionen ohne Dysthyme Störung“

Diagnosen	Anzahl der Patienten	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung mit saisonalem Muster	5	0/5 (0%)	0/5 (0%)	0/5 (0%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung ohne saisonales Muster	148	5/148 (3,4%)	0/148 (0%)	5/148 (3,4%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung gesamt	153	5/153 (3,3%)	0/153 (0%)	5/153 (3,3%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 2.7.1: Häufigkeit des Zusatzkriteriums „katatone Merkmale“

Diagnose	DSM-IV-Zusatzkriterium: katatone Merkmale	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen
Bipolare Depression gesamt	1/77 (1,3%)	77
Bipolar I-Depression	1/69 (1,4%)	69
Bipolar II-Depression	0/8 (0%)	8
Unipolare Depression gesamt	8/331 (2,4%)	331
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	8/251 (3,2%)	251
Unipolare Depression mit Dysthymer Störung ("Double Depression")	0/80 (0%)	80
Dysthyme Störung	0/187 (0%)	187
Gesamt	9/595 (1,5%)	595

Tabelle 2.7.2: „Switch“-Risiko in Abhängigkeit vom DSM IV-Zusatzkriterium „mit katatonen Merkmalen“

DSM-IV-Zusatzkriterium	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
mit katatonen Merkmalen	9	1/9 (11,1%)	0/9 (0%)	1/9 (11,1%)
ohne katatone Merkmale	586	21/586 (3,6%)	4/586 (0,7%)	25/586 (4,3%)
Gesamt	595	22/595 (3,7%)	4/595 (0,7%)	26/595 (4,4%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 2.7.3: „Switch“-Risiko in Abhängigkeit vom DSM IV-Zusatzkriterium „mit katatonen Merkmalen“ bei „Bipolar I-Depressionen“

Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Bipolar I-Depression mit katatonen Merkmalen	1	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Bipolar I-Depression ohne katatone Merkmale	68	10/68 (14,7%)	2/68 (2,9%)	12/68 (17,6%)
Bipolar I-Depression gesamt	69	10/69 (14,5%)	2/69 (2,9%)	12/69 (17,4%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 2.7.4: „Switch“-Risiko in Abhängigkeit vom DSM IV-Zusatzkriterium „mit katatonen Merkmalen“ bei „Unipolaren Depressionen ohne Dysthyme Störung“

Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung mit katatonen Merkmalen	8	1/8 (12,5%)	0/8 (0%)	1/8 (12,5%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung ohne katatone Merkmale	243	9/243 (3,7%)	1/243 (0,4%)	10/243 (4,1%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung gesamt	251	10/251 (4,0%)	1/251 (0,4%)	11/251 (4,4%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 2.8.1: Häufigkeit des Zusatzkriteriums „postpartaler Beginn“

Diagnose	DSM-IV-Zusatzkriterium: postpartaler Beginn	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen
Bipolare Depression gesamt	0/77 (0%)	77
Bipolar I-Depression	0/69 (0%)	69
Bipolar II-Depression	0/8 (0%)	8
Unipolare Depression gesamt	13/331 (41,9%)	331
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	13/251 (5,2%)	251
Unipolare Depression mit Dysthymer Störung ("Double Depression")	0/80 (0%)	80
Dysthyme Störung	0/187 (0%)	187
Gesamt	13/595 (2,2%)	595

Bei Aufnahmen mit dem Zusatzkriterium „postpartaler Beginn“ wurde kein „switch“ beobachtet.

Tabelle 2.9.1: Häufigkeit des Merkmals „somatische Symptome“

<b>Diagnose</b>	<b>Merkmal: somatische Symptome</b>	<b>Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen</b>
Bipolare Depression gesamt	16/77 (20,8%)	77
Bipolar I-Depression	16/69 (23,2%)	69
Bipolar II-Depression	0/8 (0%)	8
Unipolare Depression gesamt	140/331 (42,3%)	331
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	111/251 (44,2%)	251
Unipolare Depression mit Dysthymer Störung ("Double Depression")	29/80 (36,3%)	80
Dysthyme Störung	30/187 (16,0%)	187
Gesamt	186/595 (31,3%)	595

Tabelle 2.9.2: „Switch“-Risiko in Abhängigkeit vom Merkmal „mit somatischen Symptomen“

	<b>Anzahl der berücksichtig- ten Aufnah- men</b>	<b>„switch“ in Hypomanie</b>	<b>„switch“ in Manie</b>	<b>„switch“ gesamt</b>
Depression mit somati- schen Symptomen	186	5/186 (2,7%)	1/186 (0,5%)	6/186 (3,2%)
Depression ohne somati- sche Symptome	409	17/409 (4,2%)	3/409 (0,7%)	20/409 (4,9%)
Gesamt	595	22/595 (3,7%)	4/595 (0,7%)	26/595 (4,4%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 2.9.3: „Switch“-Risiko in Abhängigkeit vom Merkmal „mit somatischen Symptomen“ bei „Bipolar I-Depressionen“

Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Bipolar I-Depression mit somatischen Symptomen	16	2/16 (12,5%)	1/16 (6,3%)	3/16 (18,8%)
Bipolar I-Depression ohne somatischen Symptomen	53	8/53 (15,1%)	1/53 (1,9%)	9/53 (17,0%)
Bipolar I-Depression gesamt	69	10/69 (14,5%)	2/69 (2,9%)	12/69 (17,4%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 2.9.4: „Switch“-Risiko in Abhängigkeit vom Merkmal „mit somatischen Symptomen“ bei „Unipolaren Depressionen ohne Dysthyme Störung“

Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung mit somatischen Symptomen	111	3/111 (2,7%)	0/111 (0%)	3/111 (2,7%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung ohne somatische Symptome	140	7/140 (5,0%)	1/140 (0,7%)	8/140 (5,7%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung gesamt	251	10/251 (4,0%)	1/251 (0,4%)	11/251 (4,4%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

### 3.3 Einfluß von antidepressiven Behandlungsstrategien auf das „switch“-Risiko

Die in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse zeigen, ob - und wenn ja, welche - antidepressiven Behandlungsstrategien Einfluß auf das „switch“-Risiko der einzelnen Diagnosegruppen haben.

Tabelle 3.1: **Einfluß von antidepressiven Behandlungsstrategien auf das „switch“-Risiko (bezogen auf die Gesamtpopulation der Stichprobe)**

	<b>Anzahl der Behandlungsstrategien</b>	<b>„switch“ in Hypomanie</b>	<b>„switch“ in Manie</b>	<b>„switch“ gesamt</b>
Therapie mit Antidepressivum	821	18/821 (2,2%)	3/821 (0,4%)	21/821 (2,6%)
Therapie ohne Antidepressivum	388	4/388 (1,0%)	1/388 (0,3%)	5/388 (1,3%)
Gesamt	1209	22/1209 (1,8%)	4/1209 (0,3%)	26/1209 (2,2%)

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 3.2: **Einfluß verschiedener antidepressiver Stoffklassen auf das „switch“-Risiko (bezogen auf die Gesamtpopulation der Stichprobe)**

	<b>Anzahl der Behandlungs- strategien</b>	<b>„switch“ in Hypomanie</b>	<b>„switch“ in Manie</b>	<b>„switch“ gesamt</b>
Therapie ohne Antidepressivum	388	4/388 (1,0%)	1/388 (0,3%)	5/388 (1,3%)
Therapie mit Antidepressivum	821	18/821 (2,2%)	3/821 (0,4%)	21/821 (2,6%)
Therapie mit trizyklischem Antidepressivum	337	8/337 (2,4%)	0/337 (0%)	8/337 (2,4%)
Therapie mit selektivem Serotoninwiederaufnahme-Hemmer	218	5/218 (2,3%)	2/218 (0,9%)	7/218 (3,2%)
Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmer	31	1/31 (3,2%)	0/31 (0%)	1/31 (3,2%)
Therapie mit Elektrokrampftherapie	103	3/103 (2,9%)	1/103 (1,0%)	4/103 (3,9%)
Therapie mit anderen Antidepressiva	132	1/132 (0,8%)	0/132 (0%)	1/132 (0,8%)

Die Gesamt-„switch“-Raten folgender Behandlungsstrategien wurden mittels exakten Tests nach Fisher (1-seitig) miteinander verglichen:

Vergleich von „Therapie mit Antidepressivum“ mit „Therapie ohne Antidepressivum“

Vergleich von „Therapie mit selektivem Serotoninwiederaufnahme-Hemmer“ mit „Therapie mit trizyklischem Antidepressivum“

Vergleich von „Therapie mit Elektrokrampftherapie“ mit „Therapie mit selektivem Serotoninwiederaufnahme-Hemmer“

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden in jedem Fall verfehlt.

Tabelle 3.3: **Einfluß verschiedener antidepressiver Stoffklassen auf das „switch“-Risiko (bezogen auf die Diagnosegruppe der Bipolar I-Depressionen)**

	Anzahl der Behandlungsstrategien	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Bipolar I-Depression gesamt	211	10/211 (4,7%)	2/211 (0,9%)	12/211 (5,7%)
Bipolar I-Depression, Therapie ohne Antidepressivum	50	2/50 (4,0%)	0/50 (0%)	2/50 (4,0%)
Bipolar I-Depression, Therapie mit Antidepressivum	161	8/161 (5,0%)	2/161 (1,2%)	10/161 (6,2%)
Bipolar I-Depression, Therapie mit trizyklischem Antidepressivum	50	2/50 (4,0%)	0/50 (0%)	2/50 (4,0%)
Bipolar I-Depression, Therapie mit selektivem Serotoninwiederaufnahme-Hemmer	48	3/48 (6,3%)	1/48 (2,1%)	4/48 (8,3%)
Bipolar I-Depression, Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmer	10	0/10 (0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)
Bipolar I-Depression, Therapie mit Elektrokrampftherapie	26	3/26 (11,5%)	1/26 (3,8%)	4/26 (15,4%)
Bipolar I-Depression, Therapie mit anderen Antidepressiva	27	0/27 (0%)	0/27 (0%)	0/27 (0%)

Auch für Bipolar I-Depressionen konnte kein signifikant erhöhter Einfluß bestimmter Stoffklassen nachgewiesen werden. Dies gilt auch für die Therapie mit trizyklischen Antidepressiva.

Die Gesamt-„switch“-Raten folgender Behandlungsstrategien der Bipolar I-Depressionen wurden mittels exaktem Test nach Fisher (1-seitig) miteinander verglichen:

Vergleich von „Therapie mit Antidepressivum“ mit „Therapie ohne Antidepressivum“

Vergleich von „Therapie mit selektivem Serotoninwiederaufnahme-Hemmer“ mit „Therapie mit trizyklischem Antidepressivum“

Vergleich von „Therapie mit Elektrokrampftherapie“ mit „Therapie mit selektivem Serotoninwiederaufnahme-Hemmer“

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden in jedem Fall verfehlt.



**Tabelle 3.4: Einfluß verschiedener antidepressiver Stoffklassen auf das „switch“-Risiko (bezogen auf die Diagnosegruppe der Unipolaren Depressionen ohne Dysthyme Störung)**

	<b>Anzahl der Behandlungsstrategien</b>	<b>„switch“ in Hypomanie</b>	<b>„switch“ in Manie</b>	<b>„switch“ gesamt</b>
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung, gesamt	629	10/629 (1,6%)	1/629 (0,2%)	11/629 (1,7%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung, Therapie ohne Antidepressivum	122	2/122 (1,6%)	0/122 (0%)	2/122 (1,6%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung, Therapie mit Antidepressivum	507	8/507 (1,6%)	1/507 (0,2%)	9/507 (1,8%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung, Therapie mit trizyklischem Antidepressivum	221	4/221 (1,8%)	0/221 (0%)	4/221 (1,8%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung, Therapie mit selektivem Serotoninwiederaufnahme-Hemmer	111	2/111 (1,8%)	1/111 (0,9%)	3/111 (2,7%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung, Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmer	18	1/18 (5,6%)	0/18 (0%)	1/18 (5,6%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung, Therapie mit Elektrokrampftherapie	75	0/75 (0%)	0/75 (0%)	0/75 (0%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung, Therapie mit anderen Antidepressiva	82	1/82 (1,2%)	0/82 (0%)	1/82 (1,2%)

Die Gesamt-„switch“-Raten folgender Behandlungsstrategien der Unipolaren Depressionen ohne Dysthyme Störung wurden mittels exakten Tests nach Fisher (1-seitig) miteinander verglichen:

Vergleich von „Therapie mit Antidepressivum“ mit „Therapie ohne Antidepressivum“

Vergleich von „Therapie mit selektivem Serotoninwiederaufnahme-Hemmer“ mit „Therapie mit trizyklischem Antidepressivum“

Vergleich von „Therapie mit selektivem Serotoninwiederaufnahme-Hemmer“ mit „Therapie mit Elektrokrampftherapie“

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden in jedem Fall verfehlt.

Tabelle 3.5: **Dosierung trizyklischer Antidepressiva im Vergleich „ohne „switch““ versus „mit „switch““**

<b>Therapie mit trizyklischem Antidepressivum</b>	<b>Anzahl der Behandlungsstrategien</b>	<b>Mittelwert der Dosis in mg</b>	<b>Standardabweichung</b>
ohne „switch“	329	149,98	51,36
mit „switch“ in Hypomanie oder Manie	8	128,13	58,92
mit „switch“ in Hypomanie	8	128,13	58,92
mit „switch“ in Manie	0	0	0

Es sollte untersucht werden, ob bei Behandlungsstrategien mit „switch“ eventuell höhere Dosen trizyklischer Antidepressiva verabreicht worden waren als bei Behandlungsstrategien ohne „switch“.

Da die deskriptiven Ergebnisse jedoch bereits zeigten, dass die mit trizyklischen Antidepressiva therapierten Patienten mit „switch“ eine im Mittelwert geringere Dosis erhielten als die Patienten ohne „switch“, konnte auf eine inferenzstatistische Überprüfung der oben genannten Annahme verzichtet werden.

Tabelle 3.6: **Dosierung selektiver Serotoninwiederaufnahme-Hemmer im Vergleich „ohne „switch““ versus „mit „switch““**

<b>Therapie mit selektivem Serotoninwiederaufnahme-Hemmer</b>	<b>Anzahl der Behandlungsstrategien</b>	<b>Mittelwert der Dosis in mg</b>	<b>Standardabweichung</b>
ohne „switch“	212	38,35	27,10
mit „switch“ in Hypomanie oder Manie	7	37,14	12,54
mit „switch“ in Hypomanie	5	38,00	14,83
mit „switch“ in Manie	2	35,00	7,07

Es sollte untersucht werden, ob bei Behandlungsstrategien mit „switch“ eventuell höhere Dosen selektiver Serotoninwiederaufnahme-Hemmer verabreicht worden waren als bei Behandlungsstrategien ohne „switch“.

Da die deskriptiven Ergebnisse jedoch bereits zeigten, dass die mit selektivem Serotoninwiederaufnahme-Hemmer therapierten Patienten mit „switch“ eine im Mittelwert geringere Dosis erhielten als die Patienten ohne „switch“, konnte auf eine inferenzstatistische Überprüfung der oben formulierten Annahme verzichtet werden.

Tabelle 3.7: **Dosierung der Monoaminoxidase-Hemmer im Vergleich „ohne „switch““ versus „mit „switch““**

<b>Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmer</b>	<b>Anzahl der Behandlungsstrategien</b>	<b>Mittelwert der Dosis in mg</b>	<b>Standardabweichung</b>
ohne „switch“	30	249,30	243,44
mit „switch“ in Hypomanie oder Manie	1	20,00	
mit „switch“ in Hypomanie	1	20,00	
mit „switch“ in Manie	0		

Da bei nur einer Behandlungsstrategie mit Monoaminoxidase-Hemmern ein „switch“ auftrat, konnte kein signifikanter Einfluß dieser Stoffklasse auf das „switch“-Risiko nachgewiesen werden.

Tabelle 3.8: **Einfluß verschiedener Wirkstoffe der trizyklischen Antidepressiva auf das „switch“-Risiko (bezogen auf die Gesamtpopulation der Stichprobe)**

Trizyklisches Antidepressivum	Anzahl der Behandlungsstrategien	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Amitriptylin	203	5/203 (2,5%)	0/203 (0%)	5/203 (2,5%)
Trimipramin	33	0/33 (0%)	0/33 (0%)	0/33 (0%)
Imipramin	28	1/28 (3,6%)	0/28 (0%)	1/28 (3,6%)
Clomipramin	27	1/27 (3,7%)	0/27 (0%)	1/27 (3,7%)
Nortriptylin	23	1/23 (4,3%)	0/23 (0%)	1/23 (4,3%)
Doxepin	15	0/15 (0%)	0/15 (0%)	0/15 (0%)
Amitriptylinoxid	4	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)
Dibenzepin	2	0/2 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)
Lofepramin	1	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Dosulepin	1	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
<b>Gesamt</b>	<b>337</b>	<b>8/337 (2,4%)</b>	<b>0/337 (0%)</b>	<b>8/337 (2,4%)</b>

Um den Einfluß der Gabe eines bestimmten trizyklischen Antidepressivums auf das „switch“-Risiko herauszustellen, wurde mittels exakten Tests nach Fisher (2-seitig) das „switch“-Risiko jedes einzelnen trizyklischen Antidepressivums mit dem „switch“-Risiko über alle anderen trizyklischen Antidepressiva verglichen. Dabei konnte für keinen der verwendeten Wirkstoffe ein signifikantes Ergebnis beobachtet werden.

Tabelle 3.9: **Einfluß verschiedener Wirkstoffe der selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmer auf das „switch“-Risiko (bezogen auf die Gesamtpopulation der Stichprobe)**

<b>Selektiver Serotoninwiederaufnahme-Hemmer</b>	<b>Anzahl der Behandlungsstrategien</b>	<b>„switch“ in Hypomanie</b>	<b>„switch“ in Manie</b>	<b>„switch“ gesamt</b>
Paroxetin	121	1/121 (0,8%)	2/121 (1,7%)	3/121 (2,5%)
Citalopram	81	2/81 (2,5%)	0/81 (0%)	2/81 (2,5%)
Fluoxetin	10	2/10 (20,0%)	0/10 (0%)	2/10 (20,0%)
Sertralin	4	0/4 (0%)	0/4 (0%)	0/4 (0%)
Fluvoxamin	2	0/2 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)
<b>Gesamt</b>	<b>218</b>	<b>5/218 (2,3%)</b>	<b>2/218 (0,9%)</b>	<b>7/218 (3,2%)</b>

Um den Einfluß der Gabe eines bestimmten selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmers auf das „switch“-Risiko herauszustellen, wurde mittels exakten Tests nach Fisher (2-seitig) das „switch“-Risiko jedes einzelnen selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmers mit dem „switch“-Risiko über alle anderen selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmer verglichen. Dabei konnte für keinen der verwendeten Wirkstoffe ein signifikantes Ergebnis beobachtet werden.

Tabelle 3.10: **Einfluß verschiedener Wirkstoffe der Monoaminoxidase-Hemmer auf das „switch“-Risiko (bezogen auf die Gesamtpopulation der Stichprobe)**

<b>Monoaminoxidase-Hemmer</b>	<b>Anzahl der Behandlungsstrategien</b>	<b>„switch“ in Hypomanie</b>	<b>„switch“ in Manie</b>	<b>„switch“ gesamt</b>
Tranlylcypromin	17	1/17 (5,9%)	0/17 (0%)	1/17 (5,9%)
Moclobemid	14	0/14 (0%)	0/14 (0%)	0/14 (0%)
<b>Gesamt</b>	<b>31</b>	<b>1/31 (3,2%)</b>	<b>0/31 (0%)</b>	<b>1/31 (3,2%)</b>

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

**Tabelle 3.11: Einfluß verschiedener Wirkstoffe anderer (neuerer) Antidepressiva auf das „switch“-Risiko (bezogen auf die Gesamtpopulation der Stichprobe)**

<b>Anderes Antidepressivum</b>	<b>Anzahl der Behandlungsstrategien</b>	<b>„switch“ in Hypomanie</b>	<b>„switch“ in Manie</b>	<b>„switch“ gesamt</b>
Venlafaxin	40	0/40 (0%)	0/40 (0%)	0/40 (0%)
Maprotilin	29	1/29 (3,4%)	0/29 (0%)	1/29 (3,4%)
Mianserin	22	0/22 (0%)	0/22 (0%)	0/22 (0%)
Nefazodon	13	0/13 (0%)	0/13 (0%)	0/13 (0%)
Transcraniale Magnetstimulation	13	0/13 (0%)	0/13 (0%)	0/13 (0%)
Johanniskraut	7	0/7 (0%)	0/7 (0%)	0/7 (0%)
Reboxetin	6	0/6 (0%)	0/6 (0%)	0/6 (0%)
Trazodon	1	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Mirtazapin	1	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
<b>Gesamt</b>	<b>132</b>	<b>1/132 (0,8%)</b>	<b>0/132 (0%)</b>	<b>1/132 (0,8%)</b>

Da bei nur einer Behandlungsstrategie mit anderen Antidepressiva ein „switch“ auftrat, wurde mittels exakten Tests nach Fisher (1-seitig) das spezifische „switch“-Risiko von Maprotilin mit dem „switch“-Risiko über alle anderen in der Tabelle aufgeführten Wirkstoffe verglichen.

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden dabei verfehlt.

### 3.4 Einfluß von Stimmungsstabilisierern auf das „switch“-Risiko

Die in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse zeigen, ob die Therapie mit Stimmungsstabilisierern einen vor „switch“ schützenden Effekt hat, und, falls dieses der Fall sein sollte, welche der aufgeführten Behandlungsstrategien diesbezüglich effektiv ist.

Tabelle 4.1: **Einfluß von Stimmungsstabilisierern auf das „switch“-Risiko Bipolar I-depressiver Patienten**

Therapie Bipolar I-depressiver Patienten	Anzahl der Behandlungsstrategien	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
ohne Stimmungsstabilisierer	99	4/99 (4,0%)	2/99 (2,0%)	6/99 (6,0%)
mit Stimmungsstabilisierer	112	6/112 (5,4%)	0/112 (0%)	6/112 (5,4%)
mit Lithium allein	69	3/69 (4,3%)	0/69 (0%)	3/69 (4,3%)
mit Valproinsäure allein	20	2/20 (10,0%)	0/20 (0%)	2/20 (10,0%)
mit Carbamazepin allein	15	1/15 (6,7%)	0/15 (0%)	1/15 (6,7%)
mit Lithium und Carbamazepin	3	0/3 (0%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)
mit Lithium und Valproinsäure	2	0/2 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)
mit Phenytoin und Valproinsäure	2	0/2 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)
mit Phenytoin	1	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
mit Lamotrigin	0			
mit Topiramamat	0			
mit Gabapentin	0			

Der exakte Test nach Fisher (1-seitig) bezüglich der Gesamt-„switch“-Raten wurde durchgeführt für den Vergleich von „Therapie ohne Stimmungsstabilisierer“ mit „Therapie mit Stimmungsstabilisierer“, um zu überprüfen, ob die Gabe eines Stimmungsstabilisierers einen vor „switch“ schützenden Effekt hat. 2-seitig wurde das spezifische „switch“-Risiko jeder einzelnen stimmungsstabilisierenden Behandlungsstrategie mit dem „switch“-Risiko über alle anderen stimmungsstabilisierenden Behandlungsstrategien verglichen.

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden in jedem Fall verfehlt.

**Tabelle 4.2: Einfluß verschiedener antidepressiver Stoffklassen in Kombination mit Stimmungsstabilisierern im Vergleich zur Therapie mit Antidepressivum allein auf das „switch“-Risiko Bipolar I-depressiver Patienten**

<b>Therapie Bipolar I-depressiver Patienten</b>	<b>Anzahl der Behandlungsstrategien</b>	<b>„switch“ in Hypomanie</b>	<b>„switch“ in Manie</b>	<b>„switch“ gesamt</b>
Trizyklische Antidepressiva mit Stimmungsstabilisierer	30	1/30 (3,3%)	0/30 (0%)	1/30 (3,3%)
Trizyklische Antidepressiva ohne Stimmungsstabilisierer	22	1/22 (4,5%)	0/22 (0%)	1/22 (4,5%)
Selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer mit Stimmungsstabilisierer	24	3/24 (12,5%)	0/24 (0%)	3/24 (12,5%)
Selektive Serowiederaufnahme-Hemmer ohne Stimmungsstabilisierer	25	0/25 (0%)	1/25 (4,0%)	1/25 (4,0%)
Elektrokrampftherapie mit Stimmungsstabilisierer	10	1/10 (10,0%)	0/10 (0%)	1/10 (10,0%)
Elektrokrampftherapie ohne Stimmungsstabilisierer	16	2/16 (12,5%)	1/16 (6,3%)	3/16 (16,8%)
ohne Antidepressivum aber mit Stimmungsstabilisierer	27	1/27 (3,7%)	0/27 (0%)	1/27 (3,7%)
ohne Antidepressivum und ohne Stimmungsstabilisierer	23	1/23 (4,3%)	0/23 (0%)	1/23 (4,3%)

Der exakte Test nach Fisher (1-seitig) bezüglich der Gesamt-„switch“-Raten wurde durchgeführt für die Vergleiche der aufgeführten Behandlungsstrategien („Trizyklische Antidepressiva“, „Elektrokrampftherapie“, „ohne Antidepressivum“) in Kombination mit Stimmungsstabilisierern mit den jeweils entsprechenden Behandlungsstrategien ohne Stimmungsstabilisierer, um zu überprüfen, ob die Gabe eines Stimmungsstabilisierers einen vor „switch“ schützenden Effekt hat.

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden in jedem Fall verfehlt.

Da das deskriptive Ergebnis zeigte, dass bei der Behandlungsstrategie „Selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer“ bei Therapie mit Stimmungsstabilisierer mehr „switches“ zu beobachten waren als bei Therapie ohne Stimmungsstabilisierer, konnte auf eine inferenzstatistische Überprüfung der oben formulierten Annahme verzichtet werden.



### 3.5 Einfluß von Antipsychotika auf das „switch“-Risiko

Tabelle 5.1: Einfluß von Antipsychotika auf das „switch“-Risiko (bezogen auf die Gesamtpopulation der Stichprobe)

	Anzahl der Behandlungsstrategien	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Therapie mit Antipsychotikum	479	8/479 (1,7%)	1/479 (0,2%)	9/479 (1,9%)
Therapie ohne Antipsychotikum	730	14/730 (1,9%)	3/730 (0,4%)	17/730 (2,3%)
Gesamt	1209	22/1209 (1,8%)	4/1209 (0,3%)	26/1209 (2,2%)

Der exakte Test nach Fisher (1-seitig) bezüglich der Gesamt-„switch“-Raten wurde durchgeführt für den Vergleich von „Therapie mit Antipsychotikum“ mit „Therapie ohne Antipsychotikum“, um zu überprüfen, ob die Gabe eines Antipsychotikums einen vor „switch“ schützenden Effekt hat.

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden verfehlt.

Tabelle 5.2: Dosierung der Antipsychotika im Vergleich „ohne „switch““ versus „mit „switch““

Therapie mit Antipsychotikum	Anzahl der Behandlungsstrategien	Mittelwert der Chlorpromazin-äquivalente	Standardabweichung
ohne „switch“	470	427,49	600,07
mit „switch“ in Hypomanie oder Manie	9	331,67	271,85
mit „switch“ in Hypomanie	8	354,38	281,34
mit „switch“ in Manie	1	150,00	

Um zu untersuchen, ob Patienten mit „switch“ in Hypomanie oder Manie signifikant weniger Chlorpromazinäquivalente verabreicht worden war als Patienten ohne „switch“, wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben (1-seitig) durchgeführt.

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden verfehlt.

Tabelle 5.3: **Einfluß der Antipsychotika auf das „switch“-Risiko Bipolar I-depressiver Patienten mit psychotischen Merkmalen**

Therapie Bipolar I-depressiver Patienten mit psychotischen Merkmalen	Anzahl der Behandlungsstrategien	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
mit Antipsychotikum	64	3/64 (4,7%)	1/64 (1,6%)	4/64 (6,3%)
ohne Antipsychotikum	11	2/11 (18,2%)	0/11 (0%)	2/11 (18,2%)
Gesamt	75	5/75 (6,7%)	1/75 (1,3%)	6/75 (8,0%)

Um zu untersuchen, ob es ratsam ist, Bipolar I-depressive Patienten mit psychotischen Merkmalen mit Antipsychotika zu therapieren, wurde ein exakter Test nach Fisher (1-seitig) für den Vergleich der Gesamt-„switch“-Rate bei „Therapie mit Antipsychotikum“ mit der Gesamt-„switch“-Rate bei „Therapie ohne Antipsychotikum“ durchgeführt.

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden verfehlt.

Tabelle 5.4: **Einfluß der Antipsychotika auf das „switch“-Risiko unipolar depressiver Patienten ohne Dysthyme Störung mit psychotischen Merkmalen**

Therapie unipolar depressiver Patienten ohne Dysthyme Störung mit psychotischen Merkmalen	Anzahl der Behandlungsstrategien	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
mit Antipsychotikum	83	2/83 (2,4%)	0/83 (0%)	2/83 (2,4%)
ohne Antipsychotikum	63	0/63 (0%)	0/63 (0%)	0/63 (0%)
Gesamt	146	2/146 (1,4%)	0/146 (0%)	2/146 (1,4%)

Es sollte untersucht werden, ob es ratsam ist, unipolar depressive Patienten ohne Dysthyme Störung mit psychotischen Merkmalen mit Antipsychotika zu therapieren.

Da das deskriptive Ergebnis zeigte, dass bei Therapie mit Antipsychotikum mehr „switches“ zu beobachten waren als bei Therapie ohne Antipsychotikum, konnte auf eine inferenzstatistische Überprüfung der oben formulierten Annahme verzichtet werden.

### 3.6 Einfluß von Benzodiazepinen auf das „switch“-Risiko

Tabelle 6.1: Einfluß von Benzodiazepinen auf das „switch“-Risiko (bezogen auf die Gesamtpopulation der Stichprobe)

	Anzahl der Behandlungs- strategien	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
Therapie mit Benzodiazepin	382	10/382 (2,6%)	3/382 (0,8%)	13/382 (3,4%)
Therapie ohne Benzodiazepin	827	12/827 (1,5%)	1/827 (0,1%)	13/827 (1,6%)
Gesamt	1209	22/1209 (1,8%)	4/1209 (0,3%)	26/1209 (2,2%)

Es sollte überprüft werden, ob die Gabe eines Benzodiazepins einen vor „switch“ schützenden Effekt hat.

Da das deskriptive Ergebnis zeigte, dass bei Therapie mit Benzodiazepin prozentual mehr „switches“ zu beobachten waren als bei Therapie ohne Benzodiazepin, konnte auf eine inferenzstatistische Überprüfung der oben formulierten Annahme verzichtet werden.

Umgekehrt konnte im exakten Test nach Fisher (1-seitig) auch nicht nachgewiesen werden, dass bei Therapie mit Benzodiazepin signifikant häufiger „switches“ auftraten als bei Therapie ohne Benzodiazepin.

Tabelle 6.2: **Dosierung der Benzodiazepine im Vergleich „ohne „switch““ versus „mit „switch““**

Therapie mit Benzodiazepin	Anzahl der Behandlungsstrategien	Mittelwert der Diazepamäquivalente	Standardabweichung
ohne „switch“	382	11,83	10,34
mit „switch“ in Hypomanie oder Manie	13	14,60	12,01
mit „switch“ in Hypomanie	10	14,52	12,02
mit „switch“ in Manie	3	15,00	16,97

Es sollte untersucht werden, ob Patienten mit „switch“ in Hypomanie oder Manie signifikant weniger Diazepamäquivalente verabreicht worden war als Patienten ohne „switch“. Da das deskriptive Ergebnis zeigte, dass bei Behandlungsstrategien mit „switch“ im Mittelwert mehr Diazepamäquivalente verabreicht worden waren, konnte auf eine inferenzstatistische Überprüfung der oben formulierten Annahme verzichtet werden.

Zur Überprüfung der Annahme, ob Patienten mit „switch“ in Hypomanie oder Manie signifikant mehr Diazepamäquivalente verabreicht worden war als Patienten ohne „switch“ wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben (1-seitig) durchgeführt.

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden verfehlt.

Tabelle 6.3: **Einfluß von Benzodiazepinen auf das „switch“-Risiko Bipolar I-depressiver Patienten**

Therapie Bipolar I-depressiver Patienten	Anzahl der Behandlungsstrategien	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
mit Benzodiazepin	120	5/120 (4,2%)	2/120 (1,7%)	7/120 (5,8%)
ohne Benzodiazepin	91	5/91 (5,5%)	0/91 (0%)	5/91 (5,5%)
Gesamt	211	10/211 (4,7%)	2/211 (1,0%)	12/211 (5,7%)

Das deskriptive Ergebnis zeigt, dass der „switch“-Anteil Bipolar I-depressiver Patienten bei Therapie mit Benzodiazepin höher ist als bei Therapie ohne Benzodiazepin.

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

Tabelle 6.4: **Einfluß von Benzodiazepinen auf das „switch“-Risiko unipolar depressiver Patienten ohne Dysthyme Störung**

<b>Therapie unipolar depressiver Patienten ohne Dysthyme Störung</b>	<b>Anzahl der Behandlungsstrategien</b>	<b>„switch“ in Hypomanie</b>	<b>„switch“ in Manie</b>	<b>„switch“ gesamt</b>
mit Benzodiazepin	206	6/206 (2,9%)	0/206 (0%)	6/206 (2,9%)
ohne Benzodiazepin	423	4/423 (1,0%)	1/423 (0,2%)	5/423 (1,2%)
<b>Gesamt</b>	<b>629</b>	<b>10/629 (1,6%)</b>	<b>1/629 (0,2%)</b>	<b>11/629 (1,8%)</b>

Das deskriptive Ergebnis zeigte, dass auch der „switch“-Anteil unipolar depressiver Patienten ohne Dysthyme Störung bei Therapie mit Benzodiazepin höher war als bei Therapie ohne Benzodiazepin.

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im exakten Test nach Fisher (1-seitig) verfehlt.

### 3.7 Einfluß der Anzahl vorausgegangener Krankheitsepisoden auf das „switch“-Risiko

Tabelle 7.1: „switch“-Risiko nach erster depressiver Episode im Vergleich zum Risiko nach wiederholter depressiver Episode bei unipolaren Depressionen ohne Dysthyme Störung

Diagnose: Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	Anzahl der berücksich- tigten Auf- nahmen	„switch“ in Hypomanie	„switch“ in Manie	„switch“ gesamt
erste depressive Episode	113	3/113 (2,7%)	1/113 (0,9%)	4/113 (3,5%)
wiederholte depressive Episode	131	7/131 (5,3%)	0/131 (0%)	7/131 (5,3%)
Gesamt	244	10/244 (4,1%)	1/244 (0,4%)	11/244 (4,5%)

Um zu überprüfen, ob bereits vorausgegangene depressive Episoden das Risiko für „switch“ bei Unipolarer Depression ohne Dysthyme Störung erhöhen, wurde ein exakter Test nach Fisher (1-seitig) für den Vergleich der Gesamt-„switch“-Rate nach „wiederholter depressiver Episode“ mit der Gesamt-„switch“-Rate nach „erster depressiver Episode“ durchgeführt.

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden verfehlt.

Im Hinblick auf die Anzahl der dem „switch“ vorausgegangenen Krankheitsepisoden bei **Bipolar I-depressiven** Patienten hat sich folgendes Ergebnis gezeigt: den „switch“-Ereignissen waren im Mittelwert sieben depressive (Standardabweichung: 7,25) und sechs hypomanische oder manische Phasen (Standardabweichung: 6,90) vorausgegangen. Bei den Bipolar I-Patienten ohne „switch“ waren der jeweiligen Klinikaufnahme im Mittelwert fünf depressive (Standardabweichung: 6,0) und drei hypomanische oder manische Phasen (Standardabweichung: 5,82) vorausgegangen.

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden im t-Test für unabhängige Stichproben (1-seitig) verfehlt.

### 3.8 Relevanz postdepressiver Hypomanien und Manien im Krankheitsverlauf depressiver Patienten

Tabelle 8.1: Übersicht zu Mittelwerten der Krankenhausaufenthalte in bezug auf sämtliche Diagnosegruppen der Stichprobe

<b>Diagnosen</b>	<b>Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen</b>	<b>Mittelwert des Krankenhausaufenthaltes in Tagen</b>	<b>Standardabweichung</b>
Bipolare Depression gesamt	77	79,26	73,06
Bipolar I-Depression	69	80,62	76,08
Bipolar II-Depression	8	67,50	39,25
Unipolare Depression gesamt	331	63,51	51,54
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	251	66,25	54,88
Unipolare Depression mit Dysthymer Störung ("Double Depression")	80	54,91	38,32
Dysthyme Störung	187	47,79	48,70
Gesamt	595	60,61	54,80

Tabelle 8.2: Übersicht zu Mittelwerten der Krankenhausaufenthalte in Abhängigkeit der Variable „switch“ in bezug auf die Gesamtpopulation der Stichprobe

Gesamtpopulation der depressiven Patienten	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	Mittelwert des Krankenhausaufenthaltes in Tagen	Standardabweichung
ohne „switch“	569	58,39	53,53
mit „switch“ in Hypomanie oder Manie	26	109,15	60,68
mit „switch“ in Hypomanie	22	102,23 ***	57,49
mit „switch“ in Manie	4	146,75	72,99

Das deskriptive Ergebnis zeigte, dass die stationäre Aufenthaltsdauer sämtlicher depressiver Patienten mit „switch“ in jedem Fall länger war als die der Patienten ohne „switch“.

Für den Vergleich der stationären Aufenthaltsdauer sämtlicher depressiver Patienten mit „switch“ in die Hypomanie mit der stationären Aufenthaltsdauer sämtlicher depressiver Patienten ohne „switch“ wurde im t-Test für unabhängige Stichproben (1-seitig) folgendes Signifikanzniveau ermittelt:

\*\*\*  $p \leq 0,001$



Tabelle 8.3: Übersicht zu Mittelwerten der Krankenhausaufenthalte in Abhängigkeit der Variable „switch“ in bezug auf Bipolar I-Depressionen

Bipolar I-Depression	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	Mittelwert des Krankenhausaufenthaltes in Tagen	Standardabweichung
ohne „switch“	57	69,82	76,51
mit „switch“ in Hypomanie oder Manie	12	131,92 **	50,05
mit „switch“ in Hypomanie	10	128,6 *	52,74
mit „switch“ in Manie	2	148,50	43,13

Das deskriptive Ergebnis zeigt, dass die stationäre Aufenthaltsdauer bei Bipolar I-Depression mit „switch“ in jedem Fall länger war als die stationäre Aufenthaltsdauer bei Bipolar I-Depression ohne „switch“.

Mittels t-Tests für unabhängige Stichproben (1-seitig) wurde für die Diagnosegruppe der Bipolar I-Depression im Vergleich von „Aufnahmen mit „switch“ in Hypomanie oder Manie“ mit „Aufnahmen ohne „switch““ folgendes Signifikanzniveau ermittelt:

\*\* p=0,005

Ebenso wurde im Vergleich von „Aufnahmen mit „switch“ in Hypomanie“ mit „Aufnahmen ohne „switch““ folgendes Signifikanzniveau ermittelt:

\* p=0,012

**Tabelle 8.4: Übersicht zu Mittelwerten der Krankenhausaufenthalte in Abhängigkeit der Variable „switch“ in bezug auf unipolare Depressionen ohne Dysthyme Störung**

<b>Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung</b>	<b>Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen</b>	<b>Mittelwert des Krankenhausaufenthaltes in Tagen</b>	<b>Standardabweichung</b>
ohne „switch“	240	64,88	53,83
mit „switch“ in Hypomanie oder Manie	11	96,18 *	70,78
mit „switch“ in Hypomanie	10	82,90	58,39
mit „switch“ in Manie	1	229,00	

Das deskriptive Ergebnis zeigte, dass die stationäre Aufenthaltsdauer bei Unipolarer Depression ohne Dysthyme Störung mit „switch“ in jedem Fall länger war als die stationäre Aufenthaltsdauer bei Unipolarer Depression ohne Dysthyme Störung ohne „switch“.

Im t-Test für unabhängige Stichproben (1-seitig) wurde für die Diagnosegruppe der Unipolaren Depression ohne Dysthyme Störung im Vergleich von „Aufnahmen mit „switch“ in Hypomanie oder Manie“ mit „Aufnahmen ohne „switch““ folgendes Signifikanzniveau ermittelt:

\*p=0,032

Für den Vergleich von „Aufnahmen mit „switch“ in Hypomanie“ mit „Aufnahmen ohne „switch““ mittels t-Tests für unabhängige Stichproben (1-seitig) wurden inferenzstatistische Signifikanzen verfehlt (p=0,156).

**Tabelle 8.5: Übersicht zu Mittelwerten der Krankenhausaufenthalte in Abhängigkeit der Variable „switch“ in bezug auf Bipolar II-Depressionen**

<b>Bipolar II-Depression</b>	<b>Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen</b>	<b>Mittelwert des Krankenhausaufenthaltes in Tagen</b>	<b>Standardabweichung</b>
ohne „switch“	5	68,60	50,22
mit „switch“ in Hypomanie oder Manie	3	65,67	18,45
mit „switch“ in Hypomanie	2	86,00	25,46
mit „switch“ in Manie	1	61,00	

Für Bipolar II-Depressionen konnte aufgrund zu geringer Fallzahlen keine valide Statistik erstellt werden. Die Aussage dieser Tabelle ist als rein deskriptiv zu betrachten.

Tabelle 8.6: Übersicht zu Mittelwerten der Dauer des durch „switch“ in Hypomanie oder Manie induzierten Syndroms in stationären Behandlungstagen

„switch“ in Hypomanie oder Manie der Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	Mittelwert der Dauer des durch „switch“ induzier- ten Syndroms in stationären Be- handlungstagen	Standard- abweichung
Bipolar I-Depression	12	29,08	26,55
Bipolar II-Depression	3	28,67	26,69
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	11	10,55	9,42
Gesamt	26	21,19	22,19

Tabelle 8.7: Übersicht zu Mittelwerten der Dauer des durch „switch“ in Hypomanie induzierten Syndroms in stationären Behandlungstagen

„switch“ in Hypomanie der Diagnosen	Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen	Mittelwert der Dauer des durch „switch“ induzier- ten Syndroms in stationären Be- handlungstagen	Standard- abweichung
Bipolar I-Depression	10	32,20 *	27,87
Bipolar II-Depression	2	14,50	14,85
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	10	9,30	8,92
Gesamt	22	20,18	22,49

Ein t-Test für unabhängige Stichproben (1-seitig) wurde durchgeführt für folgenden Vergleich:

„Dauer des durch „switch“ induzierten Syndroms in stationären Behandlungstagen bei „Bipolar I-Depression““ mit „Dauer des durch „switch“ induzierten Syndroms in stationären Behandlungstagen bei „Unipolarer Depression ohne Dysthyme Störung““

Dabei wurde folgendes Signifikanzniveau ermittelt:

\*p=0,024

**Tabelle 8.8: Übersicht zu Mittelwerten der Dauer des durch „switch“ in Manie induzierten Syndroms in stationären Behandlungstagen**

<b>„switch“ in Manie der Diagnosen</b>	<b>Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen</b>	<b>Mittelwert der Dauer des durch „switch“ induzier- ten Syndroms in stationären Be- handlungstagen</b>	<b>Standard- abweichung</b>
Bipolar I-Depression	2	13,50	13,44
Bipolar II-Depression	1	57,00	
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	1	23,00	
<b>Gesamt</b>	<b>4</b>	<b>26,75</b>	<b>22,07</b>

Da in zwei der drei aufgeführten Diagnosegruppen jeweils nur eine Aufnahme mit switch in die Manie vorlag, konnte auf eine inferenzstatistische Untersuchung verzichtet werden.

**Tabelle 8.9: Übersicht zu Mittelwerten der Dauer des stationären Aufenthaltes nach „switch“ in Hypomanie oder Manie in stationären Behandlungstagen**

<b>„switch“ in Hypomanie oder Manie der Diagnosen</b>	<b>Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen</b>	<b>Mittelwert der Dauer des statio- nären Aufenthal- tes nach „switch“ in Tagen</b>	<b>Standard- abweichung</b>
Bipolar I-Depression	12	83,17	50,12
Bipolar II-Depression	3	47,67	21,57
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	11	52,27	58,17
<b>Gesamt</b>	<b>26</b>	<b>66,00</b>	<b>52,54</b>

Ein t-Test für unabhängige Stichproben (1-seitig) wurde durchgeführt für folgenden Vergleich:

Dauer des stationären Aufenthaltes nach „switch“ in Hypomanie oder Manie bei „Bipolar I-Depression“ mit Dauer des stationären Aufenthaltes nach „switch“ in Hypomanie oder Manie bei „Unipolarer Depression ohne Dysthyme Störung“

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden verfehlt.

Tabelle 8.10: **Übersicht zu Mittelwerten der Dauer des stationären Aufenthaltes nach „switch“ in Hypomanie in stationären Behandlungstagen**

<b>„switch“ in Hypomanie der Diagnosen</b>	<b>Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen</b>	<b>Mittelwert der Dauer des stationären Aufenthaltes nach „switch“ in Tagen</b>	<b>Standard- abweichung</b>
Bipolar I-Depression	10	78,90	48,09
Bipolar II-Depression	2	43,00	28,28
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	10	46,10	57,39
Gesamt	22	60,73	52,25

Ein t-Test für unabhängige Stichproben (1-seitig) wurde durchgeführt für folgenden Vergleich:

Dauer des stationären Aufenthaltes nach „switch“ in die Hypomanie bei „Bipolar I-Depression“ mit Dauer des stationären Aufenthaltes nach „switch“ in die Hypomanie bei „Unipolarer Depression ohne Dysthyme Störung“

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden verfehlt.

Tabelle 8.11: **Übersicht zu Mittelwerten der Dauer des stationären Aufenthaltes nach „switch“ in Manie in stationären Behandlungstagen**

<b>„switch“ in Manie der Diagnosen</b>	<b>Anzahl der berücksichtigten Aufnahmen</b>	<b>Mittelwert der Dauer des stationären Aufenthaltes nach „switch“ in Tagen</b>	<b>Standard- abweichung</b>
Bipolar I-Depression	2	104,50	75,66
Bipolar II-Depression	1	57,00	
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	1	114,00	
Gesamt	4	95,00	50,70

Die deskriptiven Ergebnisse der Tabellen 8.10 und 8.11 zeigen, dass die Dauer des stationären Aufenthaltes bei Bipolar I-depressiven Patienten nach „switch“ in die Manie länger war als nach „switch“ in die Hypomanie. Dieses Resultat wurde mittels t-Tests für unabhängige Stichproben (1-seitig) untersucht.

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden verfehlt.

Tabelle 8.12: Übersicht bezüglich Anzahl der Aufnahmen mit Persistieren des durch „switch“ in Hypomanie oder Manie induzierten Syndroms bei Entlassung

<b>„switch“ in Hypomanie oder Manie der Diagnosen</b>	<b>Gesamtanzahl der berücksichtigten Aufnahmen</b>	<b>Anzahl der Aufnahmen mit Persistieren des durch „switch“ induzier- ten Syndroms bei Entlassung</b>
Bipolar I-Depression	12	2/12 (16,7%)
Bipolar II-Depression	3	1/3 (3,3%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	11	4/11 (36,4%)
Gesamt	26	7/26 (26,9%)

Tabelle 8.13: Übersicht bezüglich Anzahl der Aufnahmen mit Persistieren des durch „switch“ in Hypomanie induzierten Syndroms bei Entlassung

<b>„switch“ in Hypomanie der Diagnosen</b>	<b>Gesamtanzahl der berücksichtigten Auf- nahmen</b>	<b>Anzahl der Aufnahmen mit Persistieren des durch „switch“ induzier- ten Syndroms bei Entlassung</b>
Bipolar I-Depression	10	2/10 (20,0%)
Bipolar II-Depression	2	0/2 (0%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	10	4/10 (40,0%)
Gesamt	22	6/22 (27,3%)

Ein exakter Test nach Fisher (1-seitig) wurde durchgeführt für folgenden Vergleich:

Anzahl der Aufnahmen mit Persistieren des durch „switch“ induzierten Syndroms nach „switch“ in die Hypomanie bei „Unipolarer Depression ohne Dysthyme Störung“ mit Anzahl der Aufnahmen mit Persistieren des durch „switch“ induzierten Syndroms nach „switch“ in die Hypomanie bei „Bipolar I-Depression“

Inferenzstatistische Signifikanzen wurden verfehlt.

Tabelle 8.14: **Übersicht bezüglich Anzahl der Aufnahmen mit Persistieren des durch „switch“ in Manie induzierten Syndroms bei Entlassung**

<b>„switch“ in Manie der Diagnosen</b>	<b>Gesamtanzahl der berücksichtigten Auf- nahmen</b>	<b>Anzahl der Aufnahmen mit Persistieren des durch „switch“ induzier- ten Syndroms bei Ent- lassung</b>
Bipolar I-Depression	2	0/2 (0%)
Bipolar II-Depression	1	1/1 (100,0%)
Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung	1	0/1 (0%)
Gesamt	4	1/4 (25,0%)

Da in zwei der drei aufgeführten Diagnosegruppen jeweils nur eine Aufnahme mit switch in die Manie vorlag, konnte auf eine inferenzstatistische Untersuchung verzichtet werden.

### 3.9 Einfluß des Zusatzkriteriums „rapid cycling“ auf das „switch“-Risiko

Tabelle 9.1

Diagnose	Bipolar I- Depression	Bipolar I- Depression	Bipolar I- Depression	Bipolar II- Depression
Maj I		+		+
Maj II	+	+	+	+
Maj III	+	+	+	+
Maj IV	+	+		+
Geschlecht	w	w	w	w
Alter bei Erst- manifestation der affektiven Störung (in Jah- ren)	39	33	14	51
Alter bei Erst- hospitalisierung (in Jahren)	40	33	21	51
Anzahl voraus- gehender de- pressiver Episoden	4	21	>20	>50
Anzahl voraus- gehender mani- scher oder hypomanischer Episoden	3	19	>20	>50
Zyklus- beschleunigung	nein	ja	ja	nein
„switch“	ja	ja	ja	ja

+ Merkmal vorhanden

w weiblich

Da das Phänomen des „rapid cycling“ bei insgesamt nur vier depressiven Patientinnen eruiert werden konnte, ließ sich keine valide Statistik erstellen. Die Aussage dieser Tabelle ist daher als rein deskriptiv zu betrachten.



### **3.10 Einfluß des Zusatzkriteriums „Zyklusakzeleration“ auf das „switch“-Risiko**

Im Hinblick auf das Phänomen der „Zyklusakzeleration“ können ebenso wenig statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt werden. Auf deskriptivem Niveau dagegen stößt man auch hier auf interessante Entdeckungen: zwei der in Tabelle 9.1 aufgeführten vier Patientinnen mit „rapid cycling“ erfüllten das Kriterium der Zyklusbeschleunigung. Beide Patientinnen waren Bipolar I-depressiv.

Während in der Diagnosegruppe der „Unipolaren Depression ohne Dysthyme Störung“ bei keinem der Patienten, die eine Akzeleration in der Phasenabfolge ihres Krankheitsverlaufes aufwiesen, ein „switch“ zu verzeichnen war, gab es in der Diagnosegruppe der „Bipolar I-Depression“ unter den insgesamt nur vier Patienten mit Zyklusakzeleration und somit mehr als vier depressiven und hypomanischen oder manischen Episoden in der Krankengeschichte genau drei Patienten, die „switch“ erfuhren – und bei zwei dieser drei Patienten mit „switch“ und Zyklusakzeleration handelt es sich um die Patientinnen mit Zyklusakzeleration aus der oben beschriebenen Gruppe der „rapid cycling“-Patienten.

## 4 Diskussion

### 4.1 Verteilung des „switch“-Risikos der einzelnen Diagnosegruppen affektiver Störungen im Vergleich

Im Überblick sämtlicher in die Studie einbezogener Diagnosegruppen aus dem Bereich der affektiven Störungen kristallisiert sich eine deutliche Hierarchie der Verteilung für „switch“-Risiken heraus.

Die vorliegenden Daten zeigen, dass das höchste Risiko im Bereich der bipolaren Störungen zu bestehen scheint mit insgesamt 19,5%. Im Vergleich zu Angst (1985), der diesbezüglich 29,5% „switches“ in die Hypomanie seit Einführung der chemischen Antidepressiva 1958 beschreibt, erscheint dieser Anteil zwar gering, jedoch lässt sich die Differenz bereits schmälern in Anbetracht der Tatsache, dass Angst in die Gruppe der bipolaren Patienten auch sämtliche schizoaffektiven Patienten einbezieht. Bottlender et al. (1998) wiederum beschreiben einen „switch“-Anteil bipolarer Depressionen von insgesamt 25%, jedoch ist hier zu berücksichtigen, dass es sich bei deren Beobachtungsgruppe um bipolar depressive Patienten handelt statt wie im Falle Angsts und der vorliegenden Studie um einzelne Klinikaufnahmen.

In 37,5% aller Aufnahmen mit der Diagnose „Bipolar II-Depression“ und in 17,4% aller Aufnahmen mit der Diagnose „Bipolar I-Depression“ wurden „switch“-Ereignisse beobachtet. Die Anzahl der durch die vorliegende Studie erfassten Fälle von „Bipolar II-Depressionen“ ist mit acht von insgesamt 595 Aufnahmen jedoch als äußerst gering und vergleichsweise wenig repräsentativ zu beurteilen. Dieser Diskussionspunkt soll später noch genauer erörtert werden.

An dritter und letzter Stelle der „switch“-Hierarchie sind nach großem Abstand mit 4,4% die unipolaren Depressionen ohne Dysthyme Störung zu erwähnen. Von insgesamt 251 Klinikaufnahmen mit dieser Diagnose manifestierten sich lediglich in elf Aufnahmen „switches“ – eine vergleichsweise geringe Zahl, die vorangehende Studien tendenziell bestätigt (Bunney, 1978; Kupfer et al., 1988; van Scheyen und van Kammen, 1979; Angst 1985; Angst, 1987).

Erstmals untersucht wurde durch die vorliegende Studie das „switch“-Risiko der Diagnosegruppe „Dysthyme Störung“. Darüber hinaus wurden erstmals „Unipolare Depres-

sion mit Dysthymen Störung („Double Depression“)“ und „Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung“ getrennt auf „switch“-Risiko untersucht.

Auffallend in diesem Zusammenhang scheint die Tatsache, dass weder in der Diagnosegruppe „Dysthyme Störung“ noch in der Gruppe „Unipolare Depression mit Dysthymen Störung“ (Double Depression) „switches“ auftraten. Im Gegensatz zur Hypothese, das Kriterium der Bipolarität gehe mit einem erhöhten „switch“-Risiko einher, ließe sich im Vorhandensein einer „Dysthymen Störung“ folglich ein potentieller Schutz vor „switch“ vermuten. Dieses Ergebnis steht in absolutem Widerspruch zu den auch von Hantouche et al. (1998) zitierten Erkenntnissen anderer Autoren: Rosenthal et al. (1981) und Kovac et al. (1994) berichten über hohe „switch“-Raten in der Diagnosegruppe „Double Depression“ sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern; Akiskal (1983) und Akiskal et al. (1985) interpretieren in jungem Alter einsetzende „Dysthyme Störung“ als Prädiktor für bipolare Entwicklung.

Begründen lassen sich diese Phänomene mit den Resultaten der EPIDEP-Studie (Hantouche et al., 1998; Allilaire et al., 2001): Während in der vorliegenden Studie der anamnestischen Ermittlung zurückliegender hypomanischer Episoden mit höchst möglicher Präzision begegnet wurde, verbirgt sich hinter den in den 80er bzw. Anfang der 90er Jahre erhobenen und damit vergleichsweise „frühen“ Daten der zitierten Autoren aller Wahrscheinlichkeit nach ein für diese „switches“ verantwortlicher Anteil nicht erkannter Bipolarer. Dieser Verdacht erscheint sogar noch dringender vor dem Hintergrund, dass sich das Krankheitsbild der „Bipolar II Störung“ in der Tat durch gehäufte Erstmanifestation in jungem Lebensalter vom Krankheitsbild der unipolaren Depression unterscheidet (Akiskal et al., 1995; Hantouche et al., 1998; Allilaire et al., 2001).

Die vorliegende Studie weist ein konkretes **Fallbeispiel** der geschilderten Problematik auf:

Eine schwer depressive Patientin wird nach einem Suizidversuch in die Klinik aufgenommen. Laut Fremdanamnese des Ehemannes konnten zwar der Depression vorausgehende hypomane Symptome eruiert werden (die Patientin war über die Dauer von Jahren sehr aktiv, arbeitete im Nachtdienst und zeigte ein geringes Schlafbedürfnis), jedoch wurde dies „im Rahmen ihrer Primärpersönlichkeit“ (Zitat) nicht als Hypomanie sondern als hyperthymes Grundtemperament interpretiert. Die eingangs vermeintlich erstmalig unipolar depressiv erkrankte Patientin (hier hätte korrekterweise die Diagnose „Bipolar II-Depression“ feststehen müssen; nach Akiskal und Pinto (1999) (vgl. Kap. 1.2) handelt es sich um „Bipolar IV“) erfuhr jedoch während ihres Klinikaufenthaltes

einen „switch“ von schwerer Depression in eine ausgeprägte Manie. Dieser gravierende Polaritätswechsel vollzog sich *ohne* Einsatz antidepressiver Medikation. Bei Entlassung im noch leicht hypomanischen Gemütszustand (Boerlin: M1) erhielt die Patientin die Diagnose „Bipolar I Störung“.

Dieses Fallbeispiel illustriert sehr anschaulich, dass bei präziser Anamneseerhebung (Akiskal et al., 1995) bereits deutliche Hinweise auf ein eher unipolar-untypisches Krankheitsbild hätten auffallen müssen. Man könnte sogar so weit gehen, zu behaupten, dieser Verweis auf das bipolare Spektrum (hyperthymes - vielleicht sogar in Wahrheit zylothymes - Grundtemperament und eine sich abzeichnende hypomane Symptomatik) hätte das „switch“-Ereignis vorausahnen lassen müssen, insbesondere vor dem Hintergrund eines bereits im Vorfeld der Hospitalisation angedeuteten Polaritätswechsels: Die Patientin glitt offenbar von einer eher hypoman anmutenden (Boerlin: M2) in eine depressive Symptomatik ab, um schließlich eine manifeste depressive Episode mit Suizidversuch (Boerlin: D4) zu entwickeln.

Die geringe Anzahl an Aufnahmen bipolar II-depressiver Patienten des dieser Studie zugrundeliegenden Datensatzes jedoch deutet offensichtlich auf ein Fortbestehen des dargestellten diagnostischen Problems hin. Das ist zum einen vermutlich durch die in europäischen Krankenhäusern nach wie vor favorisierte diagnostische Einteilung des ICD-10 zu begründen (ICD unterscheidet nicht zwischen Bipolar I- und Bipolar II-Depressionen), was zum anderen eine möglicherweise daraus entstehende fehlende Sensibilisierung des Klinikers bedingen könnte. Als weiteres Argument greift jedoch auch die These Benazzis (2001), der die zeitlichen Kriterien der DSM-IV-Definition für „Bipolar II“ bemängelt: Patienten mit kurzweiligen hypomanischen Symptomen von geringerer als viertägiger Dauer fallen regelrecht durch das diagnostische Raster hindurch.

Der rein retrospektive Rahmen dieser Studie ermöglichte auch durch sorgfältiges Überarbeiten jeder einzelnen Aufnahmediagnose nicht, nachträglich eine realistische Verteilung des umstrittenen Verhältnisses „Bipolar II-Depression“ versus „unipolare Depression“ zu erzielen.

Wie unverzichtbar eine höchst differenzierte Erhebung der dem Aufenthalt vorangehenden Krankengeschichte jedoch tatsächlich ist, soll nachfolgend vertieft werden.

## 4.2 Zum Einfluß der DSM-IV-Zusatzkriterien auf das „switch“-Risiko

Die vorliegenden Daten zeigen, dass das Vorhandensein psychotischer Merkmale signifikanten Einfluß auf das „switch“-Risiko hat. Dies gilt jedoch lediglich für die Diagnosegruppe „Bipolar I-Depression“.

Zu einem ähnlichen Ergebnis führte auch die prospektive Studie Akiskals (1983), welche die Krankheitsentwicklung 206 eingangs unipolar depressiver Patienten verfolgte: Depressive Episoden mit psychotischen Merkmalen korrelierten positiv mit späterem Übergang in das bipolare Spektrum.

Dieses Resultat wird bestärkt durch eine kürzlich veröffentlichte prospektive Studie (Goldberg et al., 2001), wie auch zuvor bereits durch Akiskal et al. (1995): Ursprünglich unipolar depressive Bipolar I-Konverter zeichneten sich im Gegensatz zur unipolar bleibenden Vergleichsgruppe durch Vorhandensein psychotischer Merkmale aus und darüber hinaus durch schwerere Ausprägung der Episoden. Während letzteres die hier dargestellten Erkenntnisse durchaus bestätigt, da die Mehrzahl der beobachteten Polaritätswechsel sich tatsächlich in depressiven Episoden ausgeprägten Schweregrades vollzogen (9,6% „switch“-Anteil bei schweren Episoden versus 3,3% „switch“-Anteil bei leichten oder mittelschweren Episoden), bliebe ersteres noch zu untersuchen. Es ist möglich, dass ein Großteil der unipolar depressiven Patienten mit psychotischen Merkmalen zu einem späteren Zeitpunkt ihres Krankheitsverlaufes zum bipolaren Spektrum konvertieren wird. Möglich ist auch, dass einige ursprünglich unipolar depressive Patienten in späteren, ebenfalls erfassten Klinikaufnahmen bereits unter der Diagnose „Bipolare Störung“ geführt wurden. Dieses zu ergründen erscheint vor dem retrospektiven Hintergrund der vorliegenden Studie und dem damit einhergehend sehr beschränkten zeitlichen Rahmen des Beobachtungszeitraumes jedoch wenig repräsentativ und sollte prospektiven Studien gleich denen Akiskals et al. (1983; 1995) sowie Goldbergs et al. (2001) überlassen werden.

Die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie der Anteil der „switches“ unter den Patienten mit psychotischen Merkmalen verglichen mit dem Anteil der „switches“ unter den Patienten ohne psychotische Merkmale in der Diagnosegruppe der unipolar Depressiven ohne Dysthyme Störung nahezu gleich hoch erscheint (4,5% versus 4,3%,  $p=0,605$  im exakten Test nach Fisher, 1-seitig), wohingegen sich diesbezüglich in der Diagnosegruppe der Bipolar I- Depressiven ein signifikanter Unterschied (33,3% versus 11,8%,  $p=0,048$  im exakten Test nach Fisher, 1-seitig) herausstellt, führt zu folgenden Schlussfolgerungen:

1. Das „switch“-Risiko für Patienten mit der Diagnose „Bipolar I-Depression“ beträgt laut den Ergebnissen der vorliegenden Studie bei Vorhandensein psychotischer Symptome 33%. Anders ausgedrückt bedeutet dies, dass jeder dritte psychotische Patient mit dieser Diagnose „switch“ erfährt. Im Vergleich zu bipolar I-depressiven Patienten ohne psychotische Merkmale („switch“-Anteil: 11,8%) ist das „switch“-Risiko folglich um etwa ein Dreifaches höher zu bewerten. Damit wäre der Einfluß dieses Zusatzkriteriums auf das „switch“-Risiko sowie dessen prognostische Relevanz insbesondere im Falle einer Bipolar I-Depression eindeutig geklärt.
2. Da sich dies für unipolare Depressionen ohne dysthyme Störung jedoch nicht behaupten lässt, wurde, wie im Kapitel „Ergebnisse“ dargestellt, eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, anhand derer ermittelt werden sollte, welcher der beiden in der Diagnose „Bipolar I-Depression mit psychotischen Merkmalen“ kombinierten Variablen die größere Bedeutung zukommt. Hierbei wurde ein stärkerer Einfluß des Merkmals „Bipolarität“ manifest.
3. Bipolarität als Merkmal hat folglich größeren Einfluß auf das „switch“-Risiko als das Zusatzkriterium „mit psychotischen Merkmalen“. Gemäß dem bereits dargestellten Umstand, dass die „switch“-Verteilung in der Gruppe der bipolaren Depressionen mit 19,5% wesentlich höher liegt als die „switch“-Verteilung in der Gruppe der unipolaren Depressionen (3,3%), ergibt sich an dieser Stelle ein erstes Argument zur Bekräftigung der Angst'schen Theorie, den „switch“ als ein Phänomen des natürlichen Krankheitsverlaufes zu bewerten: psychotische Merkmale haben zwar nachweislich signifikanten Einfluß auf das „switch“-Risiko, Bedingung dieses Einflusses jedoch ist das Vorhandensein von „Bipolarität“, denn
  1. erfuhren bipolar-Depressive häufiger „switch“ als unipolar-Depressive und
  2. sind alle eingangs unipolar-depressiven Patienten mit dem Eintritt des „switch“-Ereignisses als „bipolar-depressiv“ zu diagnostizieren, sofern dieses Phänomen nicht eindeutig als „substanzinduziert“ (vgl. DSM-IV) zu bewerten ist.

Das Merkmal „chronischer Verlauf“ und dessen negative Korrelation mit „switch“, wie in der vorliegenden Studie angedeutet, wird in ähnlicher Weise von Akiskal et al. (1983) beschrieben: Patienten mit chronischer Depression erfuhren keine bipolare

Krankheitsentwicklung. Diskutieren ließe sich dieses Phänomen eventuell in Anlehnung an die Argumente von Turvey et al. (1999), die den Prozess des „switch“ als affektive Instabilität bezeichnen bzw. als Unfähigkeit, die Stimmung zu stabilisieren: „Switch“-Anfälligkeit als solche könnte bereits als Differenzierung zu der durchaus auch in Form einer Chronifizierung gegebenen Stabilität einer affektiven Basis interpretiert werden. Hat sich der Schwerpunkt einer affektiven Erkrankung also sozusagen erst einmal „etabliert“ und durch hartnäckige Persistenz „behauptet“, erscheint ein Polaritätswechsel schwieriger. Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass bei anamnestischer Erhebung einer Chronizität kein Risiko für postdepressive Hypomanien oder Manien zu erwarten ist.

Besondere „switch“-Anfälligkeit depressiver Patienten mit Vorhandensein „melancholischer Merkmale“ ist in der zitierten Literatur nicht beschrieben. Der dennoch durch die vorliegende Studie dargestellte signifikante Einfluß dieses Merkmals auf das „switch“-Risiko ( $p=0,003$  im exakten Test nach Fisher, 1-seitig) scheint in erster Linie auf einer ungleichen Verteilung der bipolaren und somit „switch“-gefährdeten Patienten in den Vergleichsgruppen zu beruhen: In der Gruppe „mit melancholischen Merkmalen“ waren mehr bipolare Patienten vertreten als in der Gruppe „ohne melancholische Merkmale“.

Möglicherweise besteht jedoch auch ein Zusammenhang mit der Tatsache, dass die Mehrzahl der beobachteten „switches“ in depressiven Episoden mit ausgeprägtem Schweregrad auftraten: starke Ausprägung einer Depression (Boerlin: D3 oder D4) geht in der Regel mit der Erfüllung der diagnostischen Kriterien für „melancholische Merkmale“ einher. Dieser Sachverhalt spiegelt sich annähernd im Vergleich der Verhältnisse der „switch“-Raten depressiver Episoden mit melancholischen Merkmalen versus „switch“-Raten depressiver Episoden ohne melancholische Merkmale (6,7% : 1,8%) mit den „switch“-Raten depressiver Episoden ausgeprägten Schweregrades versus „switch“-Raten depressiver Episoden leichten oder mittelschweren Schweregrades (9,6% : 3,3%) wider: Es handelt sich jeweils um den etwa dreifachen Anteil.

Je schwerer ausgeprägt sich also eine depressive Episode darstellt, was in der Regel unweigerlich mit dem Vorhandensein melancholischer Merkmale einhergeht, desto höher ist das Risiko postdepressiver Hypomanien oder Manien zu bewerten: In der Diagnosegruppe der Bipolar I-Depressionen erhöht sich dieses Risiko sowohl bei Vorliegen des Zusatzkriteriums „mit melancholischen Merkmalen“ als auch bei Vorliegen einer „schweren“ depressiven Episode jeweils etwa um den Faktor 2 und ist damit als etwa doppelt so hoch einzuschätzen (19,0% : 9,0% und 22,9% : 14,3%); in der Diagnosegruppe der unipolaren Depressionen ohne dysthyme Störung zeigt sich bezüglich des Zu-

satzkriteriums „mit melancholischen Merkmalen“ kein deutlicher Unterschied (4,5% : 3,8%), wohingegen im Hinblick auf den ausgeprägtesten Schweregrad wiederum ein etwa dreifacher Anstieg des „switch“-Risikos im Vergleich zu weniger ausgeprägten Episoden zu verzeichnen ist (7,3% : 2,3%).

Für alle weiteren getesteten DSM-IV-Zusatzkriterien wie „mit katatonen Merkmalen“, „mit postpartalem Beginn“, „mit Vollremission im Intervall“ und „mit saisonalem Muster“ sowie für das Kriterium „somatische Symptome“ konnte kein signifikanter Einfluß auf das „switch“-Risiko nachgewiesen werden. Tendenzen zu diskutieren erscheint wenig sinnvoll, da keine repräsentativen Zahlen vorliegen.

Ähnliches gilt für die Ergebnisse der vorliegenden Studie in bezug auf „rapid cycling“, jedoch soll dieses Thema an anderer Stelle diskutiert werden.

#### **4.3 Zum Einfluß von Antidepressiva, Stimmungsstabilisierern, Antipsychotika und Benzodiazepinen auf das „switch“-Risiko**

Im Vergleich zur therapeutischen Ära Bleulers und später Maiers an der psychiatrischen Universitätsklinik Zürich, einer Epoche vor Handhabung jeglicher Form von antidepressiver Medikation, berichtet Angst (1985) von einem Anstieg der „switch“-Rate für Hypomanie und Manie von vorher 3% auf 7% mit Einführung der Elektrokrampftherapie im Jahre 1940, einem Abfall der „switch“-Rate auf 4% mit Einführung der Neuroleptika in den 50er Jahren und einem wiederholten Anstieg auf 9,2% mit dem Einsatz der 1958 neu auf den Markt gekommenen trizyklischen Antidepressiva. Bei separater Betrachtung der „switch“-Risiken für unipolare und bipolare Depressionen fand Angst folgendes Ergebnis: Unter den unipolaren Depressionen betrug der Anteil aufgetretener „switches“ in die Hypomanie im Beobachtungszeitraum von 1920 bis 1957 konstant 2,7% und stieg mit der Einführung heterozyklischer Antidepressiva im Jahre 1958 auf 4,6%. Dieser Unterschied könnte eventuell auf eine Überrepräsentation latenter bipolarer in der Diagnosegruppe der unipolaren Depressionen beruhen. Statistisch ist er nicht signifikant. Ähnliches zeigte sich bezogen auf die bipolaren Depressionen: während im Zeitraum von 1920 bis 1957 der Anteil an „switches“ in die Hypomanie konstant bei 29,2% lag, stieg er mit dem Einsatz der Trizyklika ab 1958 auf 29,5%, so dass auch in dieser Diagnosegruppe kein signifikanter Einfluß antidepressiv wirksamer Psychopharmaka auf das „switch“-Risiko nachgewiesen werden konnte. Angst führte das in den letzten Jahren häufiger beobachtete Phänomen der postdepressiven Hypomanie auf den nach-



gewiesenen Anstieg der Hospitalisationen ab 1958 zurück. Der „switch“-Anteil bleibt jedoch nahezu konstant, was eindeutig gegen eine pharmakotherapeutische Induktion und eher für eine durch den natürlichen Verlauf der Erkrankung bedingte Ursache spricht. Diese Theorie bestätigt die Erkenntnisse Lewis` und Winokurs (1982).

Die bedeutende, einen Beobachtungszeitraum von über sechzig Jahren umfassende Studie Angsts (1985) ist an dieser Stelle nochmals ausführlich zitiert, da die vorliegende retrospektive Untersuchung ihr in vielen Punkten vergleichbar erscheint und darüber hinaus ihre Resultate bestätigt.

So ergeben sich beispielsweise Parallelen im Hinblick auf die Zusammensetzung der Patientenstichprobe, die sich in beiden Studien aufgrund der Bandbreite der berücksichtigten affektiven Diagnosen als durchaus naturalistisch beurteilen lässt und durch Selektion entstehende Bias weitestgehend ausschließt: Im Gegensatz zum Studiendesign anderer Autoren wie z. B. Bottlender et al. (1998), die einen deutlichen Einfluß trizyklischer Antidepressiva auf das „switch“-Risiko darstellten, dabei allerdings nur die Diagnosegruppe der bipolaren Depressionen nach ICD-9 berücksichtigten, gelingt hier eine globale Darstellung der Verteilung dieses Phänomens über sämtliche davon betroffene affektive Störungsgruppen. Insbesondere die Gegenüberstellung „Unipolare Depressionen versus Bipolare Depressionen“ ermöglicht eine realistische Aussage über den umstrittenen Einfluß antidepressiver Medikation auf den Polaritätswechsel. Die hier vorliegenden Daten bestätigen die Ergebnisse Angsts, indem sie eindeutig belegen, dass kein signifikanter Einfluß besteht: Weder in der Gruppe mit Aufnahmediagnose „Bipolar I-Depression“ noch in der Gruppe mit Aufnahmediagnose „Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung“ konnte eine signifikant erhöhte „switch“-Rate im Vergleich zur Therapie ohne Antidepressivum oder Elektrokrampftherapie festgestellt werden. Auch der Vergleich der einzelnen antidepressiven Stoffgruppen sowie darüber hinaus der Vergleich einzelner verwendeter Präparate innerhalb der Stoffgruppen konnte keine signifikanten Unterschiede herausstellen. Mit 2,4% liegt der „switch“-Anteil bei der Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva sogar unter dem „switch“-Anteil bei der Behandlung mit selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmern (3,2%). Im Vergleich zum „switch“-Anteil bei Therapie ohne Einsatz antidepressiver Medikation (Elektrokrampftherapie eingeschlossen) konnte für Trizyklika kein signifikant erhöhtes Risiko nachgewiesen werden. Interessant scheint dagegen die Tatsache, dass in der Gruppe der Bipolar-I-Depressiven bei Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva exakt dieselbe Anzahl an postdepressiven Hypomanien beobachtet werden konnte wie bei Behandlung ohne jede antidepressive Medikation (einschließlich Elektrokrampftherapie).

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch sämtlicher zitierter Veröffentlichungen, die eine medikamentöse Induktion postdepressiver Hypomanien und Manien proklamieren (Prien et al, 1984; Himmelhoch et al, 1991; Peet, 1994; Altshuler et al, 1995; Post, 1997; Bottlender et al, 1998; Bottlender et al, 2001). Somit wird auch die Hypothese der besonderen Gefährdung durch trizyklische Antidepressiva (Quitkin et al., 1981; Prien et al., 1984; Peet, 1994; Boerlin et al., 1998; Bottlender et al., 1998; Bottlender et al., 2001) nicht bestätigt. Im Vergleich zu den Resultaten Boerlins et al. (1998) bezogen auf die Diagnosegruppe der Bipolar I-Depressionen produziert die vorliegende Studie sogar ein konkret gegensätzliches Ergebnis: Auf deskriptivem Niveau liegen etwa doppelt so viele „switches“ bei Therapie mit selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmern wie bei Therapie mit trizyklischen Antidepressiva vor. Wollte man dem vermeintlichen Risikopotential einzelner Stoffklassen überhaupt eine Bedeutung beimessen, so wäre sicherlich das Ergebnis der vorliegenden Studie als aussagekräftiger zu beurteilen, denn die Anzahl durchgeführter Behandlungsstrategien mit trizyklischen Antidepressiva und mit Serotoninwiederaufnahme-Hemmern ist nahezu gleich (50:48). In Anbetracht der deutlichen Parallelen zu Angst (1985) bliebe jedoch eher zu diskutieren, inwiefern diese Ergebnisse nicht durch Zufall bedingt sind oder gar auf dem Einfluß anderer, hier nicht berücksichtigter Faktoren (Stichwort: DSM-IV-Zusatzkriterien) beruhen. Denkbar erscheint darüber hinaus die Möglichkeit, dass im Zuge der die trizyklischen Antidepressiva kritisierenden Studien bevorzugt Patienten mit einer sehr ausgeprägten depressiven Symptomatik, d. h. also mit depressiven Episoden eines hohen Schweregrades (der den Ergebnissen der vorliegenden Studie zufolge wiederum mit tendenziell höherer „switch“-Wahrscheinlichkeit korreliert), mit trizyklischen Antidepressiva therapiert wurden.

Hochsignifikante Unterschiede zeigt nämlich einzig die Verteilung der postdepressiven Hypomanien und Manien insgesamt im Vergleich „Unipolare Depression ohne Dysthymie Störung“ mit „Dysthymie Störung“ ( $p=0,002$  im exakten Test nach Fisher, 1-seitig) bzw. „Unipolare Depression“ mit „Bipolar I-Depression“ ( $p=0,001$  im exakten Test nach Fisher, 1-seitig) und überdies im Vergleich „Bipolar I-Depression“ mit „Dysthymie Störung“ ( $p\leq 0,001$  im exakten Test nach Fisher, 1-seitig). Der stärkste Indikator für „switch“ wäre damit eindeutig in der Variable „Bipolarität“ zu vermuten. Vor diesem Hintergrund überraschen die Ergebnisse sämtlicher oben angeführter Studien zur medikamentösen Induktion postdepressiver Hypomanien und Manien nicht: Probanden waren ausschließlich bipolare Patienten.

An dieser Stelle sei nochmals auf die dieser Studie zugrundeliegende hohe Fallzahl von 595 stationären Aufnahmen und den sich daraus ergebenden 1209 Behandlungsstrategien verwiesen. Dabei handelt es sich um 390 Patienten, die im Beobachtungszeitraum vom 01.07.1997 bis 31.12.1998 aufgrund einer depressiven Störung in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster aufgenommen wurden. Nach der vorangehenden Studie Angst (1985), der über einen Beobachtungszeitraum von 62 Jahren, d. h. von 1920 bis 1982, Verläufe von insgesamt 908 Patienten untersuchte, liefern diese Münsteraner Fallzahlen erstmals ein bezogen auf die Gesamtheit aller depressiven Störungen neues Ergebnis der immer noch aktuellen Fragestellung. Die vorliegenden Daten bestätigen Angst (1985): Nur psychopathologische Kriterien und Verlaufskriterien sind für die Prädiktion des „switch“ von Bedeutung. Ob möglicherweise in bestimmten „Subpopulationen“ depressiver Störungen auch pharmakologische Effekte für das Auftreten von „switches“ entscheidend sein können, bleibt dabei offen.

Zur Diskussion steht nunmehr die Frage, ob und wenn ja welche Behandlungsstrategien einen schützenden Effekt haben.

Kein schützender Effekt konnte durch die vorliegende Studie für Stimmungsstabilisierer nachgewiesen werden. „Switches“ sind in 6% der Behandlungsstrategien der bipolar I-depressiven Patienten zu verzeichnen, die ohne Stimmungsstabilisierer therapiert wurden. Dem gegenüber steht eine „switch“-Rate von 5,4% in der Gruppe der bipolar I-depressiven Patienten, die mit Stimmungsstabilisierer therapiert wurden. Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Die Erkenntnisse Bottlenders et al. (1998; 2001) werden auch in diesem Punkt nicht bestätigt.

Kritisch zu beurteilen bleibt das Ergebnis dennoch vor dem Hintergrund der relativ geringen Fallzahl bipolar I-depressiver Patienten der vorliegenden Studie, die sich unter allen 595 Klinikaufnahmen auf eine Untergruppe von 69 Aufnahmen (49 Patienten; 211 Behandlungsstrategien) beschränkt, wohingegen Bottlender et al. sich auf eine Fallzahl von 158 Patienten berufen. Unklar in bezug auf das methodologische Design dieser Münchener Studie bleibt die Frage nach der Vorgehensweise bei der Auswertung der Stichprobe: Handelt es sich bei diesen 158 Patienten um jeweils nur eine Klinikaufnahme, die in die Datenerhebung eingeht? Und wird diese eine Klinikaufnahme jeweils mit einer einzigen (alles entscheidenden) Behandlungsstrategie, d. h. der entsprechenden Kombination aus Antidepressivum und Stimmungsstabilisierer in Verbindung gebracht?

Um die Überprüfung der durch Bottlender et al. vertretenen Hypothese des signifikanten Einflusses der Stimmungsstabilisierer auf die Verringerung des „switch“-Risikos bipolarer Patienten so präzise wie möglich zu gestalten, besteht die Beobachtungseinheit dieser Studie nicht wie bei Bottlender et al. aus einer Anzahl von Patienten, sondern stützt sich auf jede einzelne im Beobachtungszeitraum und auch davor erfolgte stationäre Aufnahme aller Patienten. Bei jeder stationären Aufnahme wiederum wurden sämtlich durchgeführte Behandlungsstrategien (vgl. Kap. 2.2.1) einzeln erfasst und getrennt auf „switch“-Risiko untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass bei der Therapie mit selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmern, Monoaminoxidase-Inhibitoren und diversen „anderen“ Antidepressiva kein signifikanter Effekt der zusätzlich verabreichten Stimmungsstabilisierer nachgewiesen werden konnte. Gleiches gilt für die Therapie ohne jedes Antidepressivum, d. h. Gabe eines Stimmungsstabilisierers allein oder Verzicht auf sowohl antidepressive als auch stimmungsstabilisierende Medikation. Die von Bottlender et al. herausgestellte hohe Signifikanz des schützenden Einflusses des Stimmungsstabilisierers bei der Therapie mit trizyklischen Antidepressiva konnte nicht bestätigt werden. Ob die Ursache hierfür, wie oben bereits angemerkt, auf Ungleichheiten in den Beobachtungsgruppen basiert oder aber ein zufälliges Phänomen darstellt, bliebe durch gezielte, eventuell prospektive Studien zu ergründen.

Ebenso lassen sich keinerlei Aussagen über das bezüglich der Stimmungsstabilisierer vielfach angeführte Potential zur Phasenprophylaxe machen (Koukopoulos, 1980; Quitkin et al., 1981; Prien et al., 1984; Calabrese et al., 1993; Kusumakar et al., 1997).

Auch unterschiedliche Effekte in der Wirksamkeit einzelner Stimmungsstabilisierer, wie in der Literatur häufig beschrieben (Small et al., 1991; Calabrese et al., 1993; Mitchell, 1999; Erfurth et al., 2001<sub>b</sub>; Erfurth et al., 2001<sub>c</sub>; Ferrier, 2001; Henry et al., 2001), ließen sich aufgrund zu geringer Fallzahlen der Vergleichsgruppen nicht herausstellen.

Ähnliche Resultate ergaben sich im Hinblick auf die Therapie mit Antipsychotika. Auch hier konnte kein signifikant schützender, d. h. antimanischer Effekt nachgewiesen werden. Ebenso wenig war zu eruieren, dass im Falle eines „switches“ im Mittelwert signifikant weniger Chlorpromazinäquivalente verabreicht wurden.

Getestet wurde ferner, ob bei Vorhandensein psychotischer Merkmale in den Diagnosegruppen „Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung“ und „Bipolar I-Depression“ die Therapie mit bzw. ohne Antipsychotikum signifikanten Einfluß auf das „switch“-Risiko nimmt. Mit anderen Worten: In Anbetracht des bereits nachgewiesenen signifikant erhöhten „switch“-Risikos bipolar I-depressiver Patienten mit psychotischen

Merkmale sollte untersucht werden, ob im Falle einer depressiven Episode mit psychotischen Merkmalen eine Therapie mit Antipsychotika tatsächlich ratsam sei. Diese Vermutung bewahrheitete sich jedoch nicht. Während der Test in der Diagnosegruppe „Bipolar I-Depression“ keine Signifikanz ergab, zeigte sich in der Diagnosegruppe „Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung“ mit psychotischen Merkmalen ein noch überraschenderes Ergebnis: Bei der Therapie mit Antipsychotikum traten in zwei von 83 verzeichneten Behandlungsstrategien „switches“ auf (2,41%), während bei den 63 verzeichneten Behandlungsstrategien ohne Antipsychotikum keiner der psychotischen Patienten einen Polaritätswechsel erfuhr.

Fazit der Münsteraner Ergebnisse: Sicherlich ist eine antipsychotische Therapie im Falle wahnhafter Depressionen dringend erforderlich, wobei die modernen, „atypischen“ Antipsychotika aufgrund ihrer vergleichsweise geringen Nebenwirkungen den herkömmlichen Präparaten vorzuziehen sind (Erfurth et al., 2001<sub>b</sub>). Antibipolare Eigenschaften, hier konkret in Form eines vor Polaritätswechsel in die Hypomanie oder Manie schützenden Effektes, konnten jedoch nicht nachgewiesen werden.

Gleiches scheint für die durch die vorliegende Studie untersuchte Therapie mit Benzodiazepinen zu gelten: „Switch“-protektive, antimanische Wirksamkeit konnte nicht belegt werden. Bei näherer Betrachtung der deskriptiven Statistik sticht eher eine gegensätzliche Tendenz ins Auge: Bei der Therapie mit Benzodiazepinen liegt in beiden betrachteten Diagnosegruppen („Bipolar I-Depression“ und „Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung“) ein prozentual höherer Anteil an „switches“ vor als in der nicht mit Benzodiazepinen therapierten Vergleichsgruppe. Ebenso erhielten mit Benzodiazepinen therapierte Patienten, bei denen kein „switch“ beobachtet wurde, im Mittelwert weniger Diazepamäquivalente als Patienten, die in postdepressive Hypomanien oder Manien abglitten. Erklären lässt sich dieses Phänomen eventuell durch die Tatsache, dass Benzodiazepine per se bevorzugt in Fällen schwer ausgeprägter depressiver Episoden, vor allem wahnhafter Natur, verabreicht und dem Bedarf an Sedierung entsprechend dosiert werden.

Zur näheren Erforschung der vermuteten antibipolaren, protektiven Wirksamkeit der Benzodiazepine erscheinen prospektive Studien erforderlich.

#### 4.4 Verteilung des „switch“-Risikos in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die auf den ersten Blick trügerisch ungleiche Gewichtung der „switch“-Häufigkeit zuungunsten des weiblichen Geschlechts (Frauen erfuhren signifikant häufiger „switch“ mit  $p=0,002$  im exakten Test nach Fisher, 1-seitig) erwies sich durch die Testung über einzelne Diagnosegruppen als nicht signifikant. Somit lässt sich der Gesamteindruck wohl dadurch erklären, dass unter den weiblichen Patienten (Aufnahmen) prozentual mehr bipolare Depressionen vorlagen als dies bei den männlichen Patienten (Aufnahmen) der Fall war (15,9% : 9,8%).

Interessant erscheint dennoch die Abzeichnung einer gewissen Tendenz: In der Gruppe der bipolaren Depressionen insgesamt ergibt der exakte Test nach Fisher (1-seitig) im Vergleich der „switch“-Häufigkeit von Frauen und Männern den Wert  $p= 0,070$ . Demnach scheinen bipolar depressive Frauen zumindest annähernd signifikant häufiger „switch“ zu erfahren als bipolar depressive Männer. Weitere Untersuchungen mit größeren Fallzahlen mögen die Frage nach einem potentiellen Einfluß des Geschlechts auf das „switch“-Risiko beantworten.

#### 4.5 „Rapid cycling“ und Zyklusakzeleration

„Rapid cycling“ wurde, wie bereits im Kapitel „Ergebnisse“ beschrieben, bei nur vier Patienten entdeckt. Alle vier waren weiblichen Geschlechts, was in der Literatur beschriebene Beobachtungen durchaus bestätigt (Koukopoulos, 1980). Alle vier erfuhren „switch“.

Aufgrund der viel zu geringen Fallzahlen lässt sich keine repräsentative Statistik erstellen. Daher ließ sich auch die in der Literatur häufig erwähnte Hypothese der Induktion des „rapid cycling“ durch Antidepressiva nicht überprüfen. Hingewiesen werden soll lediglich auf die Tatsache, dass „rapid cycling“ nach unseren Beobachtungen mit einem maximalen „switch“-Risiko (hier: 100%) einhergeht. In diesem Zusammenhang hat die differenzierte Untergliederung des „rapid cycling“ in ihre vier Subtypen nach Maj et al. (1999) in Abgrenzung zu den Kriterien nach DSM-IV ihre eindeutige Berechtigung bewiesen: während nur zwei der insgesamt vier Patientinnen den Kriterien nach DSM-IV (=„Maj I“) entsprachen, gelang erst durch den Subtyp „Maj II“ die Identifizierung aller vier Patientinnen als „rapid cycling“-Patientinnen. „Maj II“ stellt, wie in der Einleitung bereits ausführlich erläutert, die Subgruppierung für bipolare Krankheitsverläufe

dar, welche die durch DSM-IV festgelegten zeitlichen Kriterien nicht erfüllen – ein formales diagnostisches Problem, welches im Vorfeld bereits im Rahmen der „Bipolar II-Depressionen“ diskutiert wurde (Benazzi, 2001).

Daraus ergeben sich folgende Schlussfolgerungen: Wenn die vorliegende Studie auch keine statistisch signifikanten Aussagen über das Phänomen des „rapid cycling“ liefert, so verlangen die Ergebnisse dennoch nach einer differenzierten, über die Anforderungen des modernen DSM-IV hinausreichenden diagnostischen Erfassung dieses speziellen Zusatzkriteriums, wie sie beispielsweise durch die Einteilung nach Maj et al. gewährleistet wird. Die Notwendigkeit erscheint um so dringlicher vor dem Hintergrund der Tatsache, dass dieses pathologische Phänomen unweigerlich mit Polaritätswechseln einhergeht – Polaritätswechseln jedoch, welche in ihrer Eigenschaft nicht mehr als „switch“ im eigentlichen Sinne zu bezeichnen sind, sondern vielmehr rasch oszillierende Phasenwechsel beschreiben, die in ihrer Natur nahezu unberechenbar erscheinen. Diesem noch recht unerforschten biologischen Phänomen kommt in Abgrenzung zum „gewöhnlichen“ „switch“ wohl eher ein Sonderstatus zu.

Im Hinblick auf das Phänomen der „Zyklusakzeleration“ können ebenso wenig statistisch signifikante Ergebnisse dargestellt werden. Auf deskriptivem Niveau dagegen stößt man auch hier auf interessante Entdeckungen: zwei der oben aufgeführten vier Patientinnen mit „rapid cycling“ erfüllten das Kriterium der Zyklusbeschleunigung. Beide Patientinnen waren bipolar I-depressiv.

Während in der Diagnosegruppe der „Unipolaren Depression ohne Dysthyme Störung“ bei keinem der Patienten, die eine Akzeleration in der Phasenabfolge ihres Krankheitsverlaufes aufwiesen, ein „switch“ zu verzeichnen war, gab es in der Diagnosegruppe der „Bipolar I-Depression“ unter den insgesamt nur vier Patienten, die das Kriterium für Zyklusakzeleration erfüllten und somit mehr als vier depressive und hypomanische oder manische Episoden in der Krankengeschichte aufwiesen, genau drei Patienten mit „switch“ - und bei zwei dieser drei „switch“-Patienten mit Zyklusakzeleration handelt es sich um die Patientinnen mit Zyklusakzeleration aus der oben beschriebenen Gruppe mit „rapid cycling“.

Zusammenfassend lässt sich also sagen: Handelt es sich bei depressiven Episoden um bipolare, insbesondere bipolar I-Depressionen und ist zudem eine Zyklusbeschleunigung zu verzeichnen, welche nach den vorliegenden Ergebnissen in immerhin zwei von vier Fällen mit „rapid cycling“ einherging, so ist auch hier die Wahrscheinlichkeit eines Polaritätswechsels als maximal zu bewerten.

#### **4.6 Zur Prädiktion des „switch“-Risikos bezüglich der Anzahl vorausgegangener Krankheitsepisoden**

Boerlin et al. (1998) beschreiben ein signifikant erhöhtes Risiko postdepressiver Hypomanien und Manien für Bipolar I-Patienten mit einer hohen Anzahl manischer Episoden in der Anamnese. Diese Hypothese ließ sich durch unsere Beobachtungen nicht bestätigen. Den „switch“-Ereignissen der Bipolar I-Depressiven waren im Mittelwert sieben depressive und sechs hypomanische oder manische Phasen vorausgegangen. Bei den Bipolar I-Patienten ohne „switch“ waren der jeweiligen Klinikaufnahme im Mittelwert fünf depressive und drei hypomanische oder manische Phasen vorausgegangen. Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

Ähnliche Ergebnisse zeigt die Statistik auch für unipolar depressive Patienten ohne Dysthyme Störung: während 3,5% der Erkrankten nach ihrer ersten depressiven Episode „switch“ erfuhren, liegt der Anteil der Patienten mit „switch“ nach wiederholter depressiver Episode bei 5,3%. Auch dieser Unterschied ist nicht signifikant.

Somit erlauben die Ergebnisse der vorliegenden Studie keinerlei Aussagen zur Prädiktion des „switch“-Risikos bezüglich der Anzahl vorausgegangener Krankheitsepisoden.

#### **4.7 Zur Relevanz postdepressiver Hypomanien und Manien im Krankheitsverlauf depressiver Patienten**

Nach Abhandlung der vorangehend dargestellten Diskussionspunkte zu Häufigkeit und diagnostischer Prädiktion des postdepressiven Polaritätswechsels soll abschließend die Frage nach dem Stellenwert dieser Krankheitskomplikation erörtert werden.

Ihre klinische Bedeutsamkeit scheint zumindest unbestreitbar im Vergleich der Dauer des stationären Aufenthaltes depressiver Patienten, die „switch“ erfuhren und depressiver Patienten, die keinen „switch“ erfuhren: Während die Patienten ohne „switch“ im Mittelwert 58 Tage blieben, verlängerte sich der Aufenthalt der Patienten, die in eine postdepressive Hypomanie abglitten, auf insgesamt 102 Tage. Dieses Ergebnis erzielte maximale statistische Signifikanz ( $p \leq 0,001$  im exakten Test nach Fisher, 1-seitig).



Auch die einzelnen Überprüfungen der Diagnosegruppen „Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung“ und „Bipolar I-Depression“ stellten signifikante Ergebnisse im Vergleich „Aufenthaltsdauer ohne „switch““ versus „Aufenthaltsdauer mit „switch“ in Hypomanie oder Manie“ heraus ( $p=0,005$  für Bipolar I-Depression und  $p=0,032$  für Unipolare Depression ohne Dysthyme Störung, jeweils im exakten Test nach Fisher, 1-seitig).

Bei Betrachtung postdepressiver Hypomanien allein erwiesen sich diese nur im Falle einer Bipolar I-Depression (129 Tage versus 70 Tage;  $p=0,012$  im exakten Test nach Fisher, 1-seitig), nicht jedoch im Falle unipolarer Depressionen ohne Dysthyme Störung (83 Tage versus 65 Tage;  $p=0,156$  im exakten Test nach Fisher, 1-seitig) als signifikant aufenthaltsverlängernd.

Im Hinblick auf die Dauer der durch „switch“ induzierten Hypomanien ist hinzuzufügen, dass diese bei bipolar I-depressiven Patienten mit im Mittelwert 32 Tagen signifikant länger persistierten als bei unipolar depressiven Patienten mit im Mittelwert nur neun Tagen ( $p=0,024$  im exakten Test nach Fisher, 1-seitig).

Demnach verdienen postdepressive Hypomanien bezüglich ihrer Anerkennung als schwerwiegende Krankheitskomplikation sehr wohl eine Berechtigung, insbesondere im Rahmen einer Bipolar I-Depression. Entgegen der weit verbreiteten Meinung, dass in diesem Stimmungsumschwung ein durchaus wünschenswertes Phänomen zu sehen sei, welches dem Erkrankten nach einer erschöpfenden depressiven Episode „erfrischenden Auftrieb“ verleihe, deutet die vorliegende Studie auf ein ernst zu nehmendes Problem hin: die Krankheitsphase verlängert sich immens – im Falle von Bipolar I sogar um nahezu das Doppelte. Abgesehen von der zusätzlichen Belastung, die dies für den Patienten darstellt, bedeutet es auch eine finanzielle Mehrbelastung der Krankenkassen.

Es sei also nochmals darauf hingewiesen, dass eine präzise diagnostische Erfassung der depressiven Symptomatik sowie nicht zuletzt das Erheben einer fundierten Anamnese – hier empfiehlt sich grundsätzlich neben der Befragung des Patienten die Befragung von Angehörigen oder Lebensgefährten – für die Prädiktion dieser ernst zu nehmenden Komplikation unverzichtbar sind. Diese Empfehlung beruft sich auf eine vergleichsweise große, unter naturalistischen Bedingungen zusammengestellte Stichprobe depressiver Patienten **sämtlicher** Diagnosegruppen, welche die Beleuchtung des „switch“-Risikos zum einen in Abgrenzung bipolarer von unipolaren Depressionen, zum anderen aber auch in der Differenzierung unipolarer Depressionen untereinander (Stichwort: mit bzw. ohne dysthyme Störung) ermöglicht. Ferner verweisen wir unbedingt auf die Verwen-

derung des modernen DSM-IV (Stichwort: DSM-IV-Zusatzkriterien sowie Unterteilung in „Bipolar I“ und „Bipolar II“). Eine zunehmende Sensibilisierung des diagnostizierenden Klinikers für Störungen des bipolaren Spektrums erscheint unbedingt erforderlich. Ratsam wäre sogar eine Erweiterung der Kriterien des DSM-IV – eventuell in Anlehnung an das „Bipolar-Spektrum-Konzept“ Akiskals und Pintos (1999) sowie an die alternative Einteilung des „rapid cycling“ nach Maj et al. (1999). Auch die Kritik Benazzi (2001), die Diagnose „Bipolar II Störung“ nicht von der im DSM-IV vorgeschriebenen Mindestdauer hypomanischer Symptomatik von vier Tagen abhängig zu machen, sollte Beachtung finden.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Akiskal HS, Djenderedjian AM, Rosenthal RH, Khani MK (1977) Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 134: 1227-33
2. Akiskal HS (1983) The bipolar spectrum: new concepts in classification and diagnosis. *Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Review* 2, 271-291
3. Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, King D, Rosenthal TL, Dranon M (1983) Bipolar outcome in the course of depressive illness. *J Affect Disord* 5: 115-128
4. Akiskal HS, Downs J, Jordan P, Watson S, Daugherty D, Pruitt DB (1985) Affective disorders in the referred children and younger siblings of manic-depressives: mode of onset and prospective course. *Arch Gen Psychiatry* 42, 996-1003
5. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Keller M, Warshaw M, Clayton P, Goodwin F (1995) Switching from "unipolar" to "bipolar II": an 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 52 (2): 114-23
6. Akiskal HS (1996<sub>a</sub>) The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol* 16: 4-14
7. Akiskal HS (1996<sub>b</sub>) The temperamental foundations of affective disorders. In: Mundt C et al. (Hrsg.): *Interpersonal factors in the origin and course of affective disorders*. London, Gaskell, Royal College of Psychiatrists, 3-30
8. Akiskal HS, Pinto O (1999) The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III and IV. *Psych Clin North Am* 22: 517-534
9. Allilaire J-F, Hantouche E-G, Sechter D, Bourgeois M-L, Azorin JM, Lancrenon S, Chatenet-Duchene L, Akiskal HS (2001) Frequence et aspects cliniques du trouble bipolaire II dans une etude multicentrique francaise: EPIDEP. *L'Encephale* 27: 149-58

10. Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L (1995) Antidepressant-induced mania and cycle-acceleration: a controversy revisited. *Am J Psychiatry* 152 (8): 1130-8
11. Angst J (1966) Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen (Monographien aus dem Gesamtgebiete der Neurologie und Psychiatrie Heft 112). Springer, Berlin, Heidelberg, New York
12. Angst J, Dittrich A, Grof P (1969) Course of endogenous affective psychoses and its modification by prophylactic administration of imipramin and lithium. *Int Pharmacopsychiat* 2: 1-11
13. Angst J (1981) Course of affective disorders. In: Van Praag HM, Lader MH, Rafaelsen OJ, Sacher EJ (Hrsg.) *Handbook of biological psychiatry*. New York: Marcel Dekker, Inc., 225-242
14. Angst J (1985) „Switch“ from depression to mania – A record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology* 18: 140-154
15. Angst J (1986) The course of affective disorders. *Psychopathology* 19: suppl 2, 47-52
16. Angst J (1987) „Switch“ from depression to mania or from mania to depression: role of psychotropic drugs. *Psychopharmacology Bull* 23 (1): 66-7
17. Angst J (1997) Epidemiology of depression. In: Honig A, Van Praag HM (eds) *Depression. Neurobiological, psychopathological and therapeutic advances*. Wiley, Chichester, 17-30
18. Baastrup PC, Schou M (1967) Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 16: 162-172
19. Barbini B, Bertelli S, Colombo C, Smeraldi E (1996) Sleep loss, a possible factor in augmenting manic episode. *Psychiatry Research* 65, 121-125
20. Benazzi F (2001) Is 4 days the minimum duration of hypomania in bipolar II disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251 (1): 32-4

21. Bloch M, Stager S, Braun A, Calis KA, Turcasso NM, Grothe DR, Rubinow DR (1997) Pimozide-induced depression in men who stutter. *J Clin Psychiatry* 58: 433-436
22. Boerlin HL, Gitlin MJ, Zoellner LA, Hammen CL (1998) Bipolar depression and antidepressant-induced mania : a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 59 (7): 374-9
23. Bottai T, Hübner B, Hillaire-Buys D, Barbe A, Alric R, Pouget R, Petit P (1995) Clonazepam in acute mania : time-blind evaluation of clinical response and concentrations in plasma. *J Affect Disord* 36: 21-27
24. Bottlender R, Rudolf D, Strauß A, Möller H-J (1998) Antidepressant-associated manic states in acute treatment of patients with bipolar I-depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248: 296-300
25. Bottlender R, Rudolf D, Strauß A, Möller H-J (2000) Are low basal serum levels of the thyroid stimulating hormone (b-TSH) a risk factor for switches into states of expansive syndromes (known in Germany as „maniforme syndromes“) in bipolar I-depression ? *Pharmacopsychiatry* 33: 75-77
26. Bottlender R, Rudolf D, Strauß A, Möller HJ (2001) Mood-stabilizers reduce the risk of developing antidepressant-induced manic states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord* 63 (1-3): 79-83
27. Braffos O, Haug FO (1968) The course of manic-depressive psychosis: follow-up investigation of 215 patients. *Acta Psychiatr Scand* 44: 89-112
28. Bunney WE, Goodwin FK, Murphy DL, House KM, Gordon EK (1972) The „switch“ process in manic depressive illness: relationship to catecholamines, REM sleep and drugs. *Arch Gen Psychiatry* 27: 304-309
29. Bunney WE (1978) Psychopharmacology of the „switch“ process in affective illness. In: Lipton MA et al. (Hrsg.): *Psychopharmacology: A generation of progress*. Raven Press, New York
30. Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Reece B, Woysville MJ (1993) Rapid cycling bipolar disorder and its treatment with valproate. *Can J Psychiatry* 38 (3) suppl 2: 57-61

31. Chang KD, Keck PE, Stanton SP, McElroy SL, Strakowski SM, Geraciotti TD (1998) Differences in thyroid function between bipolar manic and mixed states. *Biol Psychiatry* 43: 730-733
32. Chouinard G (1988) The use of benzodiazepines in the treatment of manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 49, suppl 11: 15-19
33. Clayton PJ, Rodin L, Winokur G (1968) Family history studies: III. Schizo-affective disorders, clinical and genetic factors including a one – to – two – years follow up. *Compr Psychiatry* 9: 31-49
34. Cohen GD (1990) Prevalence of psychiatric problems in older adults. *Psychiatr Ann* 20: 433–438
35. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, et al. (1989) A comparison of fluoxetine, imipramine, and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 4: 313-322
36. Colombo C, Benedelti F, Barbini B, Campori E, Smeraldi E (1999) Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Research* 86: 267-270
37. Devanand DP, Sackeim HA, Decina P, Prudic J (1988) The development of mania and organic euphoria during ECT. *J Clin Psychiatry* 49: 69-71
38. Dunner DL, Fleiss JL, Fieve RR (1976) The course of development of mania in patients with recurrent depression. *Am Journal Psychiatry* 133: 905-908
39. Dunner DL (1993) A review of the diagnostic status of „bipolar II“ for the DSM-IV-work group on mood disorders. *Depression* 1: 2-10
40. Erfurth A, Michael N, Grunze H, Walden J (2001<sub>a</sub>) Diagnosis and treatment of bipolar depression. *Psychiatr Fennica* 32/S1: 33-43
41. Erfurth A, Michael N, Arolt V (2001<sub>b</sub>) Therapie der bipolaren Depressionen. *Nervenheilkunde* 20, suppl 2: 7-10
42. Erfurth A, Michael N, Grunze H, Walden J (2001<sub>c</sub>) Behandlung affektiver Mischzustände und des “rapid cycling”. *Nervenheilkunde* 20, suppl 2: 39-40

43. Erfurth A, Grunze H, Walden J (2002) Valproinsäure zur Behandlung von „rapid cycling“ und dysphorischer Manie. In: Krämer G, Walden J (Hrsg.): Valproinsäure. 2.Auflage. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 256-263
44. Falret JP (1851) Marche de la folie (suite). *Gaz Hop* 24: 18-19
45. Ferrier IN (2001) Developments in mood stabilisers. *Br Med Bull* 57: 179-192
46. Fichter MM (1990) Verlauf psychischer Erkrankungen in der Bevölkerung. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
47. Fongelson DL, Bystritsky A, Pasnau R (1992) Bupropion in the treatment of bipolar disorders: the same old story? *J Clin Psychiatry* 53: 443-446
48. Gadde K, Calabrese J (1990) Diltiazem effect on carbamazepine levels in manic depression. *J Clin Psychopharmacol* 10: 378-379
49. Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE (2001) Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 158: 1265-1270
50. Goldstein TR, Frye M, Denicoff KD, Smith-Jackson E, Leverich GS, Bryan AL, Omar Ali S, Post RM (1999) Antidepressant discontinuation-related mania : critical prospective observation and theoretical implications in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 60 (8) : 563-7
51. Goodwin FK, Jamison KR (1990) Manic-depressive illness. Oxford University Press, New York
52. Gouliaev G, Licht RW, Vestergaard P, Merinder L, Lund H, Bjerre L (1996) Treatment of manic episodes: zuclopenthixol and clonazepam versus lithium and clonazepam. *Acta Psychiatr Scand* 93: 119-124
53. Hagnell O, Lanke J, Rorsman B, Ojesjo L (1982) Are we entering an age of melancholy? Depressive illnesses in a prospective epidemiological study over 25 years: The Lundby Study, Sweden *Psychol Med* 12: 279-289

54. Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Allilaire J-F, Sechter D, Azorin J-M, Bourgeois M, Fraud J-P, Chatenet-Duchene L (1998) Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J Affect Disord* 50: 163-173
55. Henry C, Sorbara F, Lacoste J, Gindre C, Leboyer M (2001) Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. *J Clin Psychiatry* 62: 249-255
56. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P (1991) Tranylcypromin versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 148 (7): 910-6
57. Kahlbaum K (1863) Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Einteilung der Seelenstörungen. AW Kafemann, Danzig
58. Kanowsky S (1994) Age-dependent epidemiology of depression. *Gerontology* 40, suppl 1: 1-4
59. Keller MB, Lavori PW, Coryell W et al. (1986) Differential outcome of pure manic, mixed/cycling, and pure depressive episodes in patients with bipolar illness. *J Am Med Assoc* 255: 3138-3142
60. Koukopoulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L (1980) Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatments. *Pharmacopsychiat* 13: 156-167
61. Koukopoulos A, Girardi P, Proietti R, Gaston A (1989) Diagnostic and therapeutic considerations on agitated depression understood as a mixed affective state. *Minerva Psychiatr* 30: 283-6
62. Kovacs M, Akiskal HS, Gatsonis C, Parrone PL (1994) Childhood-onset of dysthymic disorder: clinical features and prospective naturalistic outcome. *Arch Gen Psychiatry* 51, 365-374
63. Kraepelin E (1899) *Psychiatrie*, 6. Auflage, Band II. Barth, Leipzig
64. Kraepelin E (1921) Manic-depressive insanity and paranoia. In: Robertson GM (Hrsg.), übersetzt von Barclay RM. E&S Livingstone, Edinburgh. (Nachdruck 1976, Arno Press, New York)



65. Kretschmer K (1921) Körperbau und Charakter; Untersuchungen zum Konstitutionsproblem und zur Lehre von den Temperamenten (1. Auflage). Springer Verlag, Berlin
66. Kupfer DJ, Carpenter LL, Frank E (1988) Possible role of antidepressants in precipitating mania and hypomania in recurrent depression. *Am J Psychiatry* 145 (7): 804-8
67. Kusumakar V, Yatham LN, Haslam DR, Parikh SV, Matte R, Silverstone PH, Sharma V (1997) Treatment of mania, mixed state, and rapid cycling. *Can J Psychiatry* 42, suppl 2: 87-91
68. Leonhard K (1957) Aufteilung der endogenen Psychosen. Akademie-Verlag, Berlin
69. Leonhard K, Korff I, Schulz H (1962) Die Temperamente in den Familien der monophasischen und biphasischen Psychosen. *Psychiatr Neurol (Basel)* 143: 416-434
70. Lewis JL, Winokur G (1982) The induction of mania. A natural history study with controls. *Arch Gen Psychiat* 39: 303-306
71. Lundquist G (1945) Prognosis and course in manic-depressive psychoses: a follow-up study of 319 first admissions. *Acta Psychiatr Scand* 20, suppl 35: 1-96
72. Maj M, Magliano L, Pirozzi R, Marasco C, Guarneri M (1994) Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 151: 1015-1019
73. Maj M, Pirozzi R, Formicola AMR, Tortorella A (1999) Reliability and validity of four alternative definitions of rapid cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 156 (9): 1421-4
74. McElroy SL, Keck PE, Pope HG et al. (1992) Clinical research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 149: 1633-1644

75. Mitchell PB (1999) The place of anticonvulsants and other putative mood stabilisers in the treatment of bipolar disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 33: 99-107
76. Möller HJ (1996) Allgemeine Psychopathologie. In: Bob A, Bob K (Hrsg.): *Psychiatrie*. Hippokrates Verlag, Stuttgart
77. Möller H-J, Grunze H (2000) Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250: 57-68
78. Neele E (1949) *Die phasischen Psychosen nach ihrem Erscheinungs- und Erbbild*. Barth, Leipzig
79. Onady AA, Calabrese JR (1989) Carbamazepine auto- and heteroinduction complicating clinical care (letter). *Psychosomatics* 30: 462-464
80. Oppenheim G (1982) Drug-induced rapid cycling: possible outcomes and management. *Am J Psychiatry* 139 (7): 939-41
81. Peet M (1994) Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *British Journal of Psychiatry* 164: 549-550
82. Perris C (1966) A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 194: 1-189
83. Perugi G, Akiskal HS, Ramaciotti S, Nassini S, Toni C, Milanfranchi A, Musetti L (1999) Depressive comorbidity of panic, social phobic and obsessive compulsive disorders re-examined: is there a bipolar II connection? *J Psychiatr Res* 33 (1) : 53-61
84. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Frye MA (1997) Drug-induced switching in bipolar disorder, epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 8 (5): 352-365
85. Potash JB, Willour VL, Chiu YF, Simpson SG, MacKinnon DF, Pearlson GD, DePaulo JR, McInnis MG (2001) The familial aggregation of psychotic symptoms in bipolar disorder pedigrees. *Am J Psychiatry* 158: 1258-1264

86. Preda A, MacLean RW, Mazure CM, Bowers MB (2001) Antidepressant-associated mania and psychosis resulting in psychiatric admissions. *J Clin Psychiatry* 62: 30-33
87. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM (1973) Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison on recurrent affective illness. (Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group) *Arch Gen Psychiat* 29: 420-425
88. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, Johnson WE (1984) Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 41 (11):1096-104
89. Prudic J, Sackum HA, Devenand DP (1990) Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res* 31: 287-296
90. Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV (1981) Prophylactic lithium carbonate with and without imipramin for bipolar I-patients. *Arch Gen Psychiatry* 38 (8): 902-7
91. Rapport DJ, Calabrese JR (1989) Carbamazepine effect on birth control pills (letter) *Psychosomatics* 30: 462-464
92. Robertson MM, Katona CLE (Hrsg.) (1997) *Depression and physical illness*. Wiley, Chichester
93. Rosenthal TL, Akiskal HS, Scott-Strauss A, Rosenthal RH, David M (1981) Familial and developmental factors in characterological depressions. *J Affect Disord* 3, 183-192
94. Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, Porcu T, Davis D (1985) The longitudinal course of recurrent affective illness: life-chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand* 71: 3-34
95. Sachs GS (1990) Use of clonazepam for bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1990, suppl 51: 31-4
96. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, Banov M, Thibault AB, Tohen M, Rosenbaum JF (1994) A double blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 55: 391-393

97. Sachs GS, Rosenbaum JF, Jones L (1990) Adjunctive clonazepam for maintenance treatment of bipolar affective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 10 (1): 42-7
98. Sachs GS, Koslow CL, Ghaemi SN (2000) The treatment of bipolar depression. *Bipolar Disorders* 2: 256-260
99. Schmauß M, Wolff R, Erfurth A, Rüter E (1989) Tolerability of long term clozapine treatment. *Psychopharmacology* 99: 105-108
100. Schmauß M, Erfurth A (1993) Prädiktion des antidepressiven Behandlungserfolgs – Übersicht und Perspektiven. *Fortschr Neurol Psychiat* 61: 274-283
101. Series HG (1992) Drug treatment of depression in medically ill patients. *J Psychosom Res* 36: 1-16
102. Simpson HB, Hurowitz GI, Liebowitz MR (1997) General principles in pharmacotherapy of antidepressant-induced rapid-cycling: a case series. *J Clin Psychopharmacol* 17 (6): 460-6
103. Small JG, Klapper MH, Milstein V, et al. (1991) Carbamazepine compared with Lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 48: 915-921
104. Solomon RL, Rich CL, Darko DF (1990) Antidepressant treatment and the occurrence of mania in bipolar patients admitted for depression. *J Affect Disord* 18: 253-257
105. Sonne SC, Brady KT (1999) Substance abuse and bipolar comorbidity. *Psychiatr Clin North Am* 22: 609-27
106. Stancer HC, Persad EP (1982) Treatment of intractable rapid-cycling manic-depressive disorder with levothyroxine. Clinical observations. *Arch Gen Psychiatry* 39 (3): 311-2
107. Stoll AL, Mayer PV, Kolbrener M, Goldstein E, Suplit B, Lucier J, Cohen BM, Tohen M (1994) Antidepressant associated mania: a controlled comparison with spontaneous mania. *Am J Psychiatry* 151: 1642-1645

108. Stroeber M, Schmidt-Lackner S, Freeman R et al. (1995) Recovery and relapse in adolescents with bipolar affective illness: a five year naturalistic prospective follow-up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 34: 724-731
109. Till E, Vuckovic S (1970) Über den Einfluß der thymoleptischen Behandlung auf den Verlauf endogener Depressionen. *Int Pharmacopsychiat* 4: 210-219
110. Tohen M, Zarate CA (1998) Antipsychotic agents and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 59, suppl 1: 38-48
111. Turvey CL, Coryell WH, Solomon DA, Leon AC, Endicott J, Keller MB, Akiskal H (1999) Long-term prognosis of bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand* 99: 110-119
112. Van Scheyen JD, Van Kammen DP (1979) Clomipramine-induced mania in unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 36 : 560-565
113. Wehr TA, Goodwin FK (1987) Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 144 (11): 1403-11
114. Wehr TA (1992) Improvement of depression and triggering of mania by sleep deprivation. *JAMA* 267 (4): 548-551
115. Weissman MM, Leaf PJ, Holzer CE, Myers JK, Tischler GL (1984) The epidemiology of depression : an update on sex differences in rates. *J Affect Disord* 7 : 179-188
116. Weygandt W (1899) Über die Mischzustände des manisch-depressiven Irreseins. Lehmann, München
117. Winokur G, Clayton PJ, Reich T (1969) Manic depressive illness. CV Mosby Company, Saint Louis
118. Woggon B (1994) Indikationen für Clozapin. In: Naber D, Müller-Spahn F (Hrsg.): Clozapin. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 17-22
119. Zarate CA, Tohen M, Banov MD, Weiss MK, Cole JO (1995) Is clozapine a mood-stabilizer? *J Clin Psychiatry* 56: 108-12
120. Zubieta JK, Demitrack MA (1991) Possible bupropion precipitation of mania and a mixed affective state. *J Clin Psychopharmacol* 11 (5) : 327-8

## 6 Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Erfurth und Herrn Prof. Dr. med. Volker Arolt danke ich für das mir entgegengebrachte Vertrauen bei der Überlassung des Themas. Ganz besonders danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Erfurth, durch dessen Begeisterung, Geduld und stets hilfreichen Rat die Erstellung dieser Arbeit nicht nur Spaß gemacht, sondern mir auch sehr viel Motivation und Interesse für meine bevorstehende Ausbildung zur Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie gegeben hat. Claudia Winkelmann danke ich für die Organisation der eingesehenen Krankenblätter. Bei Herrn Dipl. Psych. Michael Reutemann bedanke ich mich für die freundliche Unterstützung bei der Datenverarbeitung. Ein ganz herzlicher Dank gebührt meinem Bruder Sebastian für seine geduldige Hilfestellung bei der Formatierung dieser Arbeit.

Mein allergrößter Dank jedoch gilt meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht und mir alle Wege offen gehalten haben.

## 7 Lebenslauf

### **Persönliche Daten:**

Name: Anja Elisabeth Schäfers  
 Geburtsdatum: 09.02.1976  
 Geburtsort: Paderborn  
 Familienstand: ledig  
 Eltern: Magdalene Schäfers, geb. Held, Verwaltungsangestellte  
 Berthold Schäfers, Bankkaufmann  
 Geschwister: Sebastian Schäfers, Wehrdienstleistender

### **Schule:**

1982-1986 Grundschule „St. Kilian“ in Lichtenau  
 1986-1995 Gymnasium „St. Michael“ in Paderborn  
 1995 Abitur

### **Studium:**

1995-2002 Studium der Humanmedizin an der WWU Münster  
 1997 Ärztliche Vorprüfung  
 1998 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
 2001 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
 2002 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
 16.12.2002 Erhalt der Teilapprobation

### **Beruf:**

ab 01.02.2003 Ärztin im Praktikum, Universitäre Psychiatrische  
 Dienste Bern, Direktion Sozial- und Gemeindepsychiatrie

Münster, 29.12.2002