

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

**Auftreten postdepressiver Manien und Hypomanien unter psychiatrischer
Therapie bipolarer Patienten**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

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

vorgelegt von

**Patzer, Almut Heidrun
aus
Gifhorn
2005**

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

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

- 1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt**
- 2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Erfurth**

Tag der mündlichen Prüfung: 19.09.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt -

- Referent: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt-

- Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. A. Erfurth-

ZUSAMMENFASSUNG

**Auftreten postdepressiver Manien und Hypomanien unter
psychiatrischer Therapie bipolarer Patienten**

Patzer, Almut

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie über das Phänomen des plötzlichen Stimmungsumschwungs („Switch“) in den manischen Bereich unter psychiatrischer Therapie bei der Behandlung bipolar-depressiver Patienten. Hierzu wurden die Krankenakten von 230 Patienten analysiert, die sich im Zeitraum vom 01.01.1984 bis 01.11.2000 in der psychiatrischen Klinik aufgrund einer bipolaren Depression in Behandlung befanden. Bei den 457 untersuchten depressiven Krankheitsepisoden ermittelten wir eine Gesamt-Switch-Rate von 23,6% unter stationärer Therapie, die sich aus 17,9% Switches in die Hypomanie und 5,7% Switches in die Manie zusammensetzte. Unter Berücksichtigung des gesamten Krankheitsverlaufs ergaben sich diesbezüglich Switch-Raten von 46,5% Switches in die Hypomanie und 28,3% in die Manie.

Entgegen der vielfach vertretenden Meinung, dass das Switch-Phänomen in Manie oder Hypomanie Resultat der antidepressiven Therapie der bipolaren affektiven Psychose sei, halten wir den Switch-Prozess nicht für medikamentös induziert, sondern für ein natürliches Phänomen im Verlauf der bipolaren Psychose. Vielmehr konnten wir für mehrere psychopathologische- und Verlaufskriterien eine signifikante Erhöhung des Switch-Risikos nachweisen, so u.a. für „Schilddrüsenüberfunktion“, „Zyklusacceleration“ und „maligner Verlauf der Psychose“. Einen therapeutischen Schutz vor Switches konnten wir für Stimmungsstabilisierer und Antipsychotika, insbesondere für die neueren „atypischen“ Präparate, feststellen. Benzodiazepine zeigten bei der Behandlung von Patienten mit gesteigertem Antrieb eine vor Switches in den manischen Bereich schützende Wirkung.

Zusammenfassend handelt es sich beim Switch-Phänomen um eine klinisch bedeutsame Krankheitskomplikation im natürlichen Verlauf der bipolaren affektiven Psychose, wodurch sowohl eine fundierte Anamnese zur prognostischen Abschätzung des Switch-Risikos als auch eine prophylaktische Behandlungsstrategie bei der Therapie bipolarer Patienten von großer Bedeutung sind.

Tag der mündlichen Prüfung: 19.09.2005

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Zusammenfassung	
Inhaltsverzeichnis -----	1
1 <u>Einleitung</u>	
1.1 Allgemeine Einführung -----	3
1.2 Definition und Verlauf affektiver Störungen -----	5
1.3 Das Switch-Phänomen und seine Einflussfaktoren in der Literatur -----	10
1.3.1 Medikamentöse Einflussfaktoren -----	11
<i>Antidepressiva</i> -----	11
<i>Stimmungsstabilisierer</i> -----	14
<i>Antipsychotika</i> -----	17
<i>Benzodiazepine</i> -----	17
<i>Wachtherapie</i> -----	18
1.3.2 Weitere Einflussfaktoren-----	18
<i>Schilddrüsenfunktion</i> -----	19
<i>Geschlecht</i> -----	20
<i>Diagnose</i> -----	20
<i>Weitere</i> -----	21
1.4 Ziele der vorliegenden Studie -----	22
2 <u>Methoden</u>	
2.1 Kriterien der Datenerhebung und der Patientenauswahl -----	25
2.2 Beschreibung der Patienten-Stichprobe -----	26
2.3 Beschreibung der Aufnahmen-Stichprobe -----	28
2.4 Beschreibung der Behandlungsstrategie-Stichprobe -----	31
2.5 Statistische Methoden -----	33
3 <u>Ergebnisse</u>	
1 Patienten-Stichprobe -----	36
1.1 Switch-Risiko in Abhängigkeit von biographischen Daten des Patienten	36
1.2 Switch-Risiko in Abhängigkeit vom Gesamtverlauf der Erkrankung----	38
1.3 Nähere Charakterisierung der Erkrankung (DSM-IV-Specifier)-----	39
2 Aufnahmen-Stichprobe -----	41
2.1 Switch-Risiko in Abhängigkeit von biographischen Daten der einzelnen Aufnahmen-----	41
2.2 Charakterisierung der jetzigen Episode -----	42
2.3 Schilddrüsenfunktion -----	42
2.4 Nähere Charakterisierung der Episode -----	43
<i>durch DSM IV-Episode-Specifier</i> -----	43
<i>durch die Einteilung der Episode nach Kraepelin (Mischzustände)</i> ----	44
2.5 Dauer des stationären Krankenhausaufenthalts -----	45
2.6 Charakterisierung eines Switch während der Episode -----	46
3 Behandlungsstrategie-Stichprobe -----	47
3.1 Behandlung mit Antidepressiva -----	47
3.2 Behandlung mit Stimmungsstabilisierern -----	49

3.3	Behandlung mit Antipsychotika -----	50
3.4	Behandlung mit Benzodiazepinen -----	51
3.5	Wachtherapie -----	52
3.6	Schweregrad der Depression zu Beginn der Behandlungsstrategie nach Boerlin -----	53
	<u>Zusammenfassung der Ergebnisse</u> -----	54
4	<u>Diskussion</u>	
4.1	Switch-Risiko -----	59
4.2	Ergebnisse zum Einfluss der medikamentösen Therapie auf das Switch-Risiko -----	60
	<i>Antidepressiva</i> -----	60
	<i>Stimmungsstabilisierer</i> -----	63
	<i>Antipsychotika</i> -----	64
	<i>Benzodiazepine</i> -----	66
	<i>Wachtherapie</i> -----	67
4.3	Ergebnisse zum Einfluss der DSM-IV-Specifier auf das Switch-Risiko -----	68
4.4	Ergebnisse zum Einfluss der Episoden-Klassifikation nach Kraepelin auf das Switch-Risiko (Mischzustände) -----	74
4.5	Ergebnisse zum Einfluss weiterer soziodemographischer und klinischer Daten auf das Switch-Risiko -----	76
	<i>Geschlecht</i> -----	76
	<i>Diagnose</i> -----	76
	<i>Schilddrüsenfunktion</i> -----	77
	<i>Weitere mögliche Einflussfaktoren</i> -----	78
4.6	Ergebnisse zu den Auswirkungen des Switch-Phänomens als Krankheitskomplikation -----	82
4.7	Kritische Auseinandersetzung mit den Stärken und Schwächen der Studie---	84
4.8	Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Studie und Therapieempfehlung---	87
	Literaturverzeichnis -----	91
	Tabellen-Anhang	
	Danksagung	
	Lebenslauf	

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Studie über das Phänomen des plötzlichen Stimmungsumschwungs unter psychiatrischer Therapie bei der Behandlung bipolar-depressiv erkrankter Patienten.

Das Krankheitsbild der Depression gehört zur Gruppe der affektiven Störungen, die durch krankhafte Veränderung der Stimmungslage charakterisiert sind und -mit steigender Tendenz- zu den wichtigsten Betätigungsfeldern der Psychiatrie zählen.

Die Auslenkung der ausgeglichenen, sog. euthymen Stimmungslage kann dabei in Richtung der beiden entgegengesetzten Pole Depression und Manie erfolgen: Während der depressiv erkrankte Patient an gedrückter Stimmung, reduziertem Antrieb und verlangsamtem Denken leidet, ist die Manie durch inadäquat gehobene Stimmung, Antriebssteigerung, beschleunigtes Denken (Ideenflucht) und Selbstüberschätzung charakterisiert (genaue Beschreibung: s.u.).

Eine weitere Einteilung der affektiven Psychosen erfolgt durch die Begriffe *unipolar* und *bipolar*: Während bei ersterem ausschließlich depressive Krankheitsepisoden auftreten dürfen, verlangt die Diagnose „bipolar“ das Vorhandensein sowohl depressiver als auch manischer Phasen. Bei den in der Studie analysierten Krankheitsfällen handelt es sich dabei ausschließlich um bipolar-depressiv erkrankte Patienten.

Abgesehen von ihrem zweiphasigem Verlauf erwiesen sich die bipolaren Störungen nach jüngsten wissenschaftlichen Erkenntnissen als problematischer, als bisher angenommen wurde: Ihre Prävalenz liegt mit 3 bis 5 % recht hoch und bei einem Drittel der Patienten liegen bleibende Schäden wie Chronifizierung und kognitive Defizite vor, die auch in MRT-Untersuchungen sowie Post-mortem-Studien als Untergänge von Neuronen und Gliazellen nachgewiesen werden konnten (Erfurth et al.,2001).

Eine Besonderheit im Verlauf affektiver Störungen stellt der sogenannte „Switch“ dar, ein plötzlicher Polaritätswechsel der Stimmungslage des Patienten, bei dem ein z.B. anfänglich depressiver Patient innerhalb kürzester Zeit manisch erkrankt. Dieser plötzliche Stimmungsumschlag, der auch in umgekehrter Richtung stattfindet, steht zunehmend mehr im Zentrum des Interesses der Wissenschaft und soll auch das Thema dieser Arbeit sein. Bereits vorliegende Studien zeigten immer wieder die Wichtigkeit dieses Themas auf, da sich nachweislich der Verlauf der affektiven Episode und ihre Therapie erschweren und stationäre Behandlungszeiten verlängern (s.u.).

In der vorliegenden Arbeit soll dabei ausschließlich der Polaritätswechsel in die Manie oder Hypomanie, einem weniger schwer verlaufendem manieartigem Zustand, anfänglich depressiver Patienten untersucht werden. Besondere Aufmerksamkeit soll hierbei der psychopharmakologischen Therapie der Patienten gelten, da ein Zusammenhang zwischen Switch-Risiko und medikamentöser Behandlung der Depression durch mehrere jüngst veröffentlichte Studien propagiert wurde. Somit ist es unter anderem auch ein Ziel dieser Arbeit, einen Beitrag zur Suche der optimalen Therapie für bipolar-depressiv erkrankte Patienten zu leisten, bei der das Risiko eines medikamentös induzierten Switch weitestgehend reduziert wird.

Eine weiteres wichtiges Thema dieser Arbeit ist es, soziodemographische und klinische Daten des Patienten und die jeweiligen Switch-Raten ins Verhältnis zueinander zu setzen. Auf diese Weise soll ermittelt werden, ob sich vielleicht mit Hilfe genauer Anamneseerhebung und der modernen Zusatzkodierungen der „DSM-Specifier“ prä-diktive Aussagen über den Krankheitsverlauf und somit das Switch-Risiko machen lassen. Diese Möglichkeit ist von besonderem Interesse, da z.B. bei einem vorhersehbar erhöhtem Switch-Risiko wesentlich früher und intensiver therapeutische Maßnahmen ergriffen und dem Patienten somit schwere, langwierige Krankheitsverläufe erspart blieben. Auch aus dem heute so wichtigem ökonomischen Blickwinkel sind diese Zielsetzungen der Studie interessant.

1.2 Definition und Verlauf affektiver Störungen

Zunächst sollen an dieser Stelle die der Arbeit zugrunde liegenden Begriffe der Depression und Manie erläutert werden, die in der Studie streng nach der Definition des international gebräuchlichen Kodiersystems DSM-IV angewandt wurden:

Depressive Episoden (nach DSM-IV bezeichnet als Major Depression) sind danach gekennzeichnet durch depressive Verstimmung oder/und Verlust von Interesse oder Freude, die mindestens zwei Wochen andauern. Zusätzlich bestehen zur selben Zeit mindestens vier der folgenden Symptome:

- Gewichtsverlust/verminderter Appetit oder Gewichtszunahme/gesteigerter Appetit;
- Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf;
- Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung;
- Ständige Müdigkeit;
- Gefühl der Wertlosigkeit oder unangemessene Schuldgefühle;
- Denkhemmung oder verringerte Entscheidungsfähigkeit;
- Suizidvorstellungen oder tatsächlich durchgeführter Suizid;

Die beschriebenen Symptome führen bei einer voll ausgeprägten depressiven Episode aufgrund ihrer Schwere zu einer deutlichen Beeinträchtigung der betroffenen Person.

Eine manische Episode geht nach DSM-IV dagegen einher mit anhaltend gehobener oder reizbarer Stimmung, die mindestens eine Woche (bei Hospitalisierung auch kürzer) andauert.

Zusätzlich bestehen mindestens drei der folgenden Symptome:

- Übersteigertes Selbstwertgefühl oder Größenideen;
- Vermindertes Schlafbedürfnis;
- Vermehrte Gesprächigkeit oder Rededrang;
- Ideenflucht oder Gefühl des Gedankenrasens;
- Erhöhte Ablenkbarkeit;
- Gesteigerte Betriebsamkeit oder psychomotorische Unruhe;

- Übermäßige Beschäftigung mit angenehmen Aktivitäten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit unangenehme Konsequenzen nach sich ziehen.

Die affektive Störung führt darüber hinaus zu deutlichen beruflichen oder sozialen Beeinträchtigungen des Patienten, macht eine Hospitalisierung notwendig oder geht mit psychotischen Symptomen einher.

Anders als bei der Manie wird eine Hypomanie schon diagnostiziert, wenn die oben aufgeführten Symptome erst vier Tage andauern und in ihrer Intensität weniger schwer ausgeprägt sind. So sind bei der Hypomanie keine deutlichen sozialen Beeinträchtigungen oder psychotische Symptome feststellbar. Auch eine Hospitalisierung allein aufgrund einer hypomanischen Phase ist selten nötig.

Wie oben bereits erwähnt, wurden in die hier vorgestellte Studie ausschließlich Patienten aufgenommen, die an einer *bipolaren* affektiven Psychose erkrankt sind. Diese bipolaren Störungen werden nach DSM-IV weiter untergliedert in Bipolar-I- und Bipolar-II-Störung:

Während die Bipolar-I-Störung neben Episoden einer Major Depression mit mindestens einer manischen oder gemischten Episode einhergeht, kommen bei der Bipolar-II-Störung ausschließlich depressive und hypomanische Phasen vor.

Wie sich die Krankheitsbilder der Bipolar-I- und Bipolar-II-Störung hinsichtlich Krankheitsverlauf und bestimmter Krankheitsmerkmale (DSM-IV-Specifier) unterscheiden, ist eine weitere wichtige Fragestellung dieser Arbeit, die anhand der erhobenen Daten bearbeitet wurde (nähere Informationen:s.u.).

Historisch gesehen geht die Erkenntnis, dass es sich bei Manie und Depression um zwei entgegengesetzte Ausdrucksweisen derselben Erkrankung handelt, vor allem auf Emil Kraepelin zurück. Dieser gliederte 1899 die Melancholie als „depressiven Zustand“ in das „manisch-depressive Irresein“ ein und gilt somit als Begründer des *Einheitskonzepts*. Seine Untergliederungen der beiden affektiven Störungen in die Bereiche *Denken, Stimmung und Wille* (Antrieb) liefern noch heute die Grundlage der modernen Definitionen für Manie und Depression. Kraepelins Theorien über die

von ihm als solche bezeichneten affektiven *Mischzustände* gaben auch in jüngster Vergangenheit häufig Anlass zu weiterführenden Studien: Dabei handelt es sich um Übergangsstadien zwischen den vollständigen Formen von Depression und Manie, indem bestimmte Teilbereiche schon der einen Polarität entsprechen, während die restlichen noch mit der anderen übereinstimmen. Als Beispiel sei die von Kraepelin sogenannte „heitere Verstimmung“ genannt (heute „manischer Stupor“), bei der die Stimmung gehoben ist, während die Patienten in Antrieb und Denken reduziert sind: Die Patienten „lächeln ohne erkennbaren Anlass, liegen vollkommen still im Bett“ (Kraepelin, „Psychiatrie“, 1904). Spätestens seit Keller et al. 1986 in einer Studie an 155 bipolaren Patienten zeigten, dass die „gemischten“ Patienten mit 32% das höchste Risiko hatten, nach einem Jahr noch krank zu sein, wurde der Kraepelinschen Theorie der Mischzustände erneut viel Beachtung geschenkt. Insbesondere Koukopoulos et al. (1989; 1999; 2003) sowie Swann et al. (1993) wiesen in mehreren Studien auf die Wichtigkeit dieses Themas hin. Erfurth et al. erstellten 2001 eine vielbeachtete „Kraepelin-Mischzustands-Skala“, in der neben den reinen Formen von Manie und Depression die sechs von Kraepelin definierten Mischzustände vorgestellt werden:

	Denken	Stimmung	Wille
Manie	+	+	+
Zornige Manie	+	-	+
Depressive Erregung	-	-	+
Gedankenarme Manie	-	+	+
Depression	-	-	-
Manischer Stupor	-	+	-
Depr. mit Ideenflucht	+	-	-
Manische Hemmung	+	+	-

Auch in dieser Studie wurden bei jeder untersuchten Episode die Teilbereiche Denken, Stimmung und Antrieb einzeln bestimmt, um festzustellen, ob bestimmte Mischzustände erhöhte Switch-Raten aufweisen (siehe Methoden-Teil). Die Idee der Abgrenzung der unipolaren von der bipolaren Störung erfolgte 1962 durch Karl Kleist und wurde 1966 durch Angst und Perris bestätigt. Die weitere

Unterteilung der bipolaren Affektpsychose in Bipolar I und II wurde 1976 durch Dunner vorgenommen.

Um das vielfältige Erscheinungsbild der affektiven Störungen zu vervollständigen, soll an dieser Stelle auch auf die Existenz von dysthymen und zylothymen Störungen hingewiesen werden, obwohl diese nur von indirektem Einfluss auf das Thema der Studie sind: So handelt es sich bei der Dysthymia ebenfalls um eine depressive Verstimmung, die mindestens zwei Jahre lang mehr als die Hälfte der Zeit angehalten hat und mit zusätzlichen definierten depressiven Symptomen einhergeht. Die Kriterien für eine Episode einer Major Depression sind dabei nicht erfüllt. Bei der Cyclothymia, die häufig auch als „soft-bipolar-disorder“ bezeichnet wird, handelt es sich dagegen um einen mindestens zweijährigen Zeitraum mit Perioden manieartiger Symptome, die nicht den Kriterien einer manischen Episode entsprechen, und Phasen depressiver Ausprägung, die nicht den Kriterien einer depressiven Episode entsprechen.

Erst bei Betrachtung häufig beobachteter Krankheitsverläufe affektiver Psychosen wird der Zusammenhang zwischen Dysthymia/Cyclothymia und unipolarer/bipolarer Störung deutlich: So lässt sich durch Rekonstruktion der Krankengeschichte eines aufgrund einer Major Depression eingewiesenen Patienten häufig der Beginn der Erkrankung mit einer Dysthymie feststellen, die zu keiner ärztlichen Behandlung geführt hatte. Ebenso ist die Cyclothymie häufig Ausgangspunkt der Entwicklung einer bipolaren Affektpsychose. Je nach Grad der Verschlimmerung der manischen Symptomatik in Manie oder Hypomanie würde sich eine Bipolar-I- oder eine Bipolar-II-Störung entwickeln. Genauso ist durch eine Verstärkung der Symptome ein Wechsel eines an einer Bipolar-II-Störung erkrankten Patienten ins Bipolar-I-Spektrum möglich. Auch aus einer anfänglich unipolaren Störung, die sich zuvor vielleicht aus einer Dysthymie entwickelt hat, kann sich nach einiger Zeit durch Hinzukommen der manischen Komponente eine bipolare Affektstörung entwickeln: In einer 1985 von Angst veröffentlichten Studie wurden innerhalb von 16 Jahren von 209 unipolaren Patienten 50 Patienten bipolar.

Die Feststellung, dass die Entwicklung schwerer affektiver Psychosen ein oft langwieriger Prozess ist, der häufig im Rahmen gewisser Muster verläuft, zeigt die Bedeutung einer fundierten Anamnese auf, durch deren Informationen eine Einschätzung zukünftiger Krankheitsentwicklung und dementsprechend spezieller Therapie ermöglicht werden soll (Schmauß und Erfurth, 1993). Außerdem wäre es in diesem Zusammenhang auch wichtig, anhand bestimmter klinischer oder soziodemographischer Daten des Patienten das Risiko gewisser Krankheitsentwicklungen einschätzen zu können. Auch die hier vorliegende Studie will an dieser Stelle hinsichtlich der Switch-Problematik ihren Beitrag leisten.

Auch im System des DSM-IV wurde durch die Einführung mehrerer diagnostischer Zusatzbezeichnungen (DSM-IV-Specifier), die sich auf den Krankheitsverlauf der affektiven Psychose beziehen, der Wichtigkeit dieses Themas Rechnung getragen. Die DSM-IV-Specifier werden ausführlich im Kapitel 2 „Methoden“ dargelegt: Hierbei handelt es sich unter anderem um die Specifier *Vollremission im Intervall* und *saisonales Muster*, die beide eine nähere Charakterisierung der Krankheitsphasen und der symptomfreien Intervalle zulassen. Weitere Angaben über den Krankheitsverlauf, die sich vor allem auf die Frequenz der Krankheitsepisoden beziehen, sind durch die Specifier *Rapid Cycling* und *Zyklusacceleration* möglich. Während der Begriff des Rapid Cyclings das Vorkommen von mindestens vier Episoden einer affektiven Störung innerhalb eines Jahres beschreibt, ist mit Zyklusacceleration eine Entwicklung ständig kürzer werdender Krankheitszyklen gemeint, wobei ein Zyklus den Zeitraum einer affektiven Episode bis zu nächsten umschreibt. Diese Krankheitsentwicklung kann sich dabei über Jahre vollziehen. Die ständig kürzer und frequenter werdenden Zyklen können dabei oft im Rapid Cycling oder im „Switch“ von einer Polarität in die entgegengesetzte münden. Inwieweit die Dokumentation der DSM-IV-Specifier prognostische Aussagen zur Wahrscheinlichkeit von Switch-Ereignissen ermöglicht, soll im folgenden auch Thema dieser Studie sein.

1.3 Das Switch-Phänomen und seine Einflussfaktoren in der Literatur

Krankheitsverlauf und Switch-Risiko von an einer affektiven Störung erkrankten Patienten waren in den vergangenen Jahren Anlass zahlreicher wissenschaftlicher Studien. Insbesondere die Erforschung der Faktoren, die zu Entstehung und Verstärkung von Polaritätswechseln führen, war eines der vorrangigen Ziele der Arbeiten. Im Verdacht standen dabei auf der einen Seite individuelle Voraussetzungen des Patienten wie z.B. sein Lebensalter, auf der anderen Seite Faktoren, die von außen auf den Patienten einwirken, z.B. eine iatrogene Erhöhung des Switch-Risikos durch trizyklische Antidepressiva. Weitere Thesen sahen das Switch-Phänomen einfach als Teil des Krankheitsbildes der affektiven Psychose an, dessen Entstehung unabhängig von weiteren Faktoren stattfindet.

Als Verfechter der letztgenannten Meinung veröffentlichte Angst 1985 eine retrospektive Studie, die sich mit der Krankheitsentwicklung von an einer affektiven Störung erkrankten Patienten über mehrere Jahrzehnte (1920-1982) beschäftigte. Angst konnte dabei keine Beweise für eine medikamenteninduzierte Zunahme des Switch-Risikos feststellen, da die Switch-Raten zwischen 1920 und 1982 nicht wesentlich angestiegen waren obwohl die Einführung der trizyklischen Antidepressiva diese Theorie nahe legte (Switches 1920-1940: 2,7 %, später 4 %). Der leichte Anstieg der Switch-Häufigkeit wurde auf den Anstieg der Hospitalisationsraten während dieser Zeit zurückgeführt.

Angst erkannte somit das Switch-Phänomen in beide Polaritäten als einen natürlichen Teil im Krankheitsverlauf bipolarer affektiver Psychosen an und schloss eine medikamentöse Induktion aus. Polaritätswechsel unipolar-depressiver Patienten finden seiner Überzeugung nach nur bei potenzieller Bipolarität statt. Für bipolare Patienten war dementsprechend eine 8-fach höhere Switch-Häufigkeit (ca. 30 %) festgestellt worden.

Angst bestätigte mit seinen Ergebnissen vorausgegangene Studien von Prien et al. (1973) und Lewis und Winokur (1982).

Im Gegensatz zu den Theorien Angsts wurden besonders in den 80'er und 90'er Jahren zahlreiche Studien veröffentlicht, deren Ziel es war, Einflussfaktoren auf den Switch-Vorgang nachzuweisen.

1.3.1) Medikamentöse Einflussfaktoren

Antidepressiva

Die stimmungs- und antriebssteigernde Wirkung der Antidepressiva legt die Vermutung nahe, dass ihre Wirkung Polaritätswechsel in den manischen Bereich fördern könnte. Mit diesem Thema haben sich in der Vergangenheit viele wissenschaftliche Arbeiten auseinandergesetzt:

So fielen Quitkin et al. in ihrer 1981 durchgeführten prospektiven Studie über Bipolar-I-Patienten, in der sie die Behandlungsstrategien *Lithium plus TCA (trizyklisches Antidepressivum)* und *Lithium plus Placebo* verglichen, auf, dass unter der Therapie von *Lithium Plus TCA* vermehrt Rückfälle in die Manie stattfanden, TCA also Manien förderten. Der Anteil euthymer Patienten war in dieser Studie allerdings unter beiden Therapiearten gleich.

1994 bestätigten sich die Theorien Quitkins in einer von Peet durchgeführten Studie über das Switch-Risiko unter antidepressiver Therapie. Mit einer Switch-Rate in die Manie von 11,2 % schnitten TCA im bipolaren Bereich wesentlich schlechter ab als SSRI (selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer) (3,7 %) und Placebo (4,2 %). Bei der Therapie von unipolaren Depressionen ließen sich dagegen keine Unterschiede bezüglich des Switch-Risikos feststellen. Peet forderte daher, bipolare Patienten zur Vermeidung von Switches ausschließlich mit SSRI antidepressiv zu behandeln. Als Begründung seiner Ergebnisse äußerte er den Verdacht, dass die katecholaminergen Stoffwechselprozesse der TCA den molekularbiologischen Mechanismus des Switch-Phänomen eher ungünstig beeinflussen als die serotoninerger Prozesse, die

den Wirkmechanismus des SSRI darstellen. Hiermit griff Peet eine schon 1978 von Bunney geäußerte These auf, dass Switches teilweise durch antidepressiva-induzierte Veränderungen der neuronalen Rezeptorsensitivität hervorgerufen würden.

Die Ergebnisse Peets stehen damit allerdings im Widerspruch zu den Resultaten einer Studie Cohns et al. (1989), die im Vergleich des SSRI Fluoxetin und des TCA Imipramin keine signifikanten Unterschiede fanden.

Auch Altshuler et al. fanden in ihrer 1995 veröffentlichten Studie über den Krankheitsverlauf von 51 therapieresistenten bipolaren Patienten heraus, dass ein Drittel der von ihnen untersuchten Manien auf antidepressiver Induktion zu beruhen schien: Bei 35 der 51 Patienten ließ sich in der Vergangenheit eine manische Episode rekonstruieren, die als medikamentös induziert gelten konnte. Auch stellte sich antidepressiva-induzierte Manie als Risikofaktor für Zyklusacceleration heraus, wobei eine diesbezüglich erhöhte Anfälligkeit gehäuft mit den klinischen Daten „junges Alter bei erstmaligem Einsatz antidepressiver Therapie“, „weibliches Geschlecht“ und „Bipolar-II-Erkrankung“ einherging.

Aus einer 1997 von Robert M. Post herausgegebenen Veröffentlichung geht ebenfalls hervor, dass die antidepressive Therapie bipolarer Patienten vorsichtig angegangen werden sollte. Bei der Therapie von Rapid-Cycling-Patienten empfahl Post die Gabe eines zweiten Stimmungsstabilisierers vor der Einführung eines SSRI oder des neueren Antidepressivums Bupropion. Heterozyklische Antidepressiva wurden von ihm in diesem Kontext abgelehnt.

Die Gruppe der unipolaren Depressionen schätzte Post aufgrund ihrer geringen Switch-Raten in die Manie hinsichtlich antidepressiver Medikation nicht als gefährdet ein.

Da sich in den vorgehenden Studien das Krankheitsmerkmal „Bipolarität“ wiederholt als Risikofaktor für die Entstehung antidepressiva-induzierter Switches erwiesen hatte, wurde dieses Thema 1998 durch Boerlin et al. in ihrer Studie über 29 Bipolar-I-Patienten erneut aufgegriffen. Auch sie fanden heraus, dass Switches unter TCA häufiger und mit stärkerer Intensität auftraten als unter antidepressiver Therapie mit

SSRI. Erhöhte Switch-Raten wurden auch für die antidepressive Therapie mit MAOI (Monoaminoxidasehemmer) festgestellt.

Die zuvor beschriebenen Ergebnisse wurden schließlich auch durch eine weitere Studie über 158 bipolar-I-depressive Patienten, die von Bottlender et al. (1998;2001) durchgeführt wurde, bestätigt. In dieser Studie kam es nachweislich unter stationärer Therapie bei 25 % der Patienten zum Switch, wobei 15 % Switches in die Hypomanie und 10 % in die Manie stattfanden. Ein besonders hohes Switch-Risiko hatten dabei erneut Patienten, deren Behandlung durch TCA erfolgt war. SSRI, MAOI und andere Antidepressiva konnten in der Medikation der Switch-Gruppe nicht häufiger gefunden werden, als in der Nicht-Switch-Gruppe. Als Ursache für den Sachverhalt, dass einige Patienten unter der Medikation durch TCA switchen und andere nicht, vermutete Bottlender den Einfluss soziodemographischer und biologischer Parameter.

Einzig eine 1999 durch Goldstein et al. veröffentlichte Studie über die Behandlung von 73 Bipolar-I-Patienten kam bezüglich der antidepressiven Therapie zu völlig gegensätzlichen Ergebnissen: Hier führte ein Absetzen der Antidepressiva bei sechs der Patienten zur Induktion einer Manie, was eine vor Switch schützende Funktion des Antidepressivums bedeuten würde.

Eine weitere Möglichkeit der Therapie von Depressionen stellt die Elektrokrampftherapie (EKT) dar. War sie vor Einführung der chemischen Antidepressiva die Methode der Wahl, liegt ihr Einsatzgebiet heute vor allem im Bereich der schweren oder therapieresistenten Depression, wo mit dieser Methode sehr gute Erfolge erzielt werden. Über die Möglichkeit der Induktion manieartiger Zustände durch EKT ist die Wissenschaft geteilter Ansicht: Laut Angst lag der Switch-Anteil zur Zeit der alleinigen Therapie der Depression durch EKT nur bei 7 %, während er nach Einführung der chemischen Antidepressiva 9 % betrug. Dies würde Erhöhung des Switch-Risikos durch EKT ausschließen. Dem entgegen steht eine 1990 von Goodwin und Jamison durchgeführte Arbeit, in der sie bei 40 % der mit EKT behandelten Patien-

ten Switches in Hypomanie feststellten. Allerdings können laut Devanand et al. nach EKT-Behandlung auch organische euphorische Stadien auftreten, deren Unterscheidung von der Manie teilweise schwierig ist.

Zusammenfassend lassen sich aus den oben ausgeführten Studien folgende Therapieempfehlungen bezüglich der antidepressiven Behandlung entnehmen:

Während die Therapie unipolarer Depressionen aufgrund der nur geringen Switch-Raten im allgemeinen problemlos verläuft, ist bei der Behandlung von bipolaren Patienten mit Switch-Raten bis zu 25 % und eventuell der Induktion von Rapid Cycling zu rechnen. Die antidepressive Therapie ist demnach im bipolaren Bereich nur mit großer Vorsicht durchzuführen, wobei der Einsatz von trizyklischen Antidepressiva nach der allgemein vorherrschenden Meinung gemieden werden sollte. Stattdessen sollten SSRI, MAOI oder das neuere Antidepressivum Bupropion zum Einsatz kommen. Obwohl es gegenüber der Verwendung von Bupropion in der Literatur auch kritische Stimmen gibt, z.B. Fongelson et al. (1992), überwiegen jedoch die Berichte über ein geringeres Switch-Risiko in die Manie unter Bupropion gegenüber der Therapie mit anderen Antidepressiva (Goodwin and Jamison 1990; Sachs et al. 1994; Stoll et al. 1994).

Stimmungsstabilisierer

Bei der modernen Therapie sowohl der depressiven als auch der manischen Episode wird heutzutage die intensitätsabschwächende und phasenprophylaktische Wirkung der Stimmungsstabilisierer genutzt. Inwieweit sich diese bewährten Eigenschaften auch auf die vorbeugende Behandlung von Patienten, die ein hohes Switch-Risiko haben, übertragen lassen, war in den letzten Jahren ebenfalls Thema vieler wissenschaftlicher Arbeiten:

Bereits 1980 beschrieb Koukopoulos gute Ergebnisse bei der Therapie von bipolar-depressiven Patienten mit Lithium: Der Stimmungsstabilisierer führte hier zu einer mildereren Symptomatik und kürzeren Dauer der Episoden.

1984 beschäftigten sich Prien et al. mit der phasenprophylaktischen Wirkung des Lithiums, indem sie Therapievergleiche zwischen der Behandlung mit Lithium, dem trizyklischen Antidepressivum Imipramin, der Kombination aus beidem oder mit Placebo anstellten. Hierbei ergaben sich für das Lithium und für die Kombination sehr gute antimanische und bei Bipolarität auch gute antidepressive Effekte. Bei der Therapie von unipolar-depressiven Patienten ergaben sich mittelmäßige Resultate.

Weitere Studien befassten sich in der folgenden Zeit mit der Frage, ob die antimanischen und antidepressiven Effekte der Stimmungsstabilisierer auch direkte Polaritätswechsel der affektiven Störung, also Switches, vermeiden könnten. Boerlin et al. plädierten in der bereits im letzten Kapitel beschriebenen Studie von 1998 für den unbedingten Einsatz eines Stimmungsstabilisierers bei der Therapie von bipolaren Patienten, da diese das Risiko antidepressiva-induzierter Manie verringerten. Getestet worden waren hier die Stimmungsstabilisierer Lithium, Carbamazepin und Valproat.

Zu ähnlichen Ergebnissen führte auch die bereits zuvor erwähnte Studie von Bottlender et al. von 1998: Das Switch-Risiko der bipolaren Patienten, die mit Stimmungsstabilisierern behandelt wurden, war signifikant niedriger als bei einer Therapie ohne Stimmungsstabilisierer. Unterschiede in der protektiven Potenz konnten dabei zwischen den einzelnen Präparaten (Lithium, Carbamazepin, Valproat, Kombinationen) nicht festgestellt werden. Erneut bewies sich auch hier die interessante Tatsache, dass Stimmungsstabilisierer die Switch-fördernde Wirkung der TCA scheinbar abwenden können: Wurden in der Studie für die Therapie mit TCA allein noch erhöhte Switch-Raten gefunden, so waren die Unterschiede im Switch-Risiko bei Zugabe des Stimmungsstabilisierers nicht mehr signifikant.

Die protektive Wirkung des Lithiums wurde auch in einer durch Henry et al. 2001 durchgeführten Studie bestätigt. Für die stimmungsstabilisierenden Antikonvulsiva Valproat und Carbamazepin konnte dagegen keine vor Switch schützende Funktion nachgewiesen werden.

In der bereits im letzten Kapitel beschriebenen Studie von Goldstein et al. (1999) konnte dagegen gar keine Schutzfunktion der Stimmungsstabilisierer festgestellt werden. Stattdessen wurden erstaunlicher Weise vor Switch schützende Effekte der Antidepressiva diskutiert (s.o.).

Simpson et al. empfahlen in ihrer 1996 veröffentlichten Studie darüber hinaus u.a. auch die Gabe eines Stimmungsstabilisierers beim antidepressiva-induzierten Rapid cycling. Dabei schrieben sie Lithium, Valproat und Carbamazepin eher antimanische und Lamotrigin eher antidepressive Wirksamkeit zu.

Die besondere Eignung des Stimmungsstabilisierers Valproat für die Therapie des Rapid Cyclings war schon 1993 durch Calabrese et al. beschrieben worden. 1997 bestätigten Kusumakar et al. diese These und empfahlen bei Nichtansprechen des Patienten die zusätzliche Gabe von Lithium oder Carbamazepin. Während Valproat sich insbesondere durch starke antimanische und nur leichte antidepressive Effekte auszeichnet, entspricht das Carbamazepin in etwa dem sowohl stark antimanischen als auch gut antidepressiven Spektrum des Lithiums. Aufgrund nachgewiesener pharmakokinetischer Interaktionen des Carbamazepins mit anderen Medikamenten ist es jedoch weniger weit verbreitet.

Zusammenfassend lässt sich aus den oben aufgeführten Studien die Grundaussage entnehmen, dass nach der vorherrschenden Meinung Stimmungsstabilisierer gut für die Therapie der bipolaren affektiven Störung geeignet sind, da sie das in dieser Gruppe hohe Switch-Risiko nachweislich senken. Neben dem bewährten Lithium haben sich auch einige Antikonvulsiva als sinnvoll erwiesen, besonders das im Bereich des Rapid Cyclings überlegene Valproat. Eine alleinige Gabe des Stimmungsstabilisierers bei bipolar-depressiven Patienten ist allerdings aufgrund der meist nicht sehr stark ausgeprägten antidepressiven Komponente der Präparate umstritten. Stattdessen werden vielfach Kombinationstherapien aus Stimmungsstabilisierer und Antidepressivum empfohlen, so z.B. auch durch Erfurth et al.(2002), Bottlender et al. (1998).

Antipsychotika

Aufgrund ihrer guten antimanischen Wirkung gehören Antipsychotika (Neuroleptika) schon lange zur Standardtherapie sowohl der Manie als auch der bipolar depressiven Phase. Ihre namensgebende antipsychotische Wirkung rechtfertigt darüber hinaus ebenfalls ihren Einsatz bei der Therapie unipolarer und bipolarer Erkrankungen, da diese häufig mit psychotischen Merkmalen einhergehen.

Aufgrund ihrer teilweise gravierenden Nebenwirkungen, zu denen z.B. auch extrapyramidal-motorische Störungen zählen, wurden die sog. klassischen Antipsychotika in den letzten Jahren zunehmend weniger eingesetzt und durch Stimmungsstabilisierer ersetzt. Überdies gerieten sie in den Verdacht ebenfalls an der Induktion von Stimmungsumschwüngen beteiligt zu sein: Bereits 1980 beschrieben Koukopoulos et al. postmanische Depressionen unter der Therapie mit klassischen Antipsychotika. Diese Entdeckung wurde 1997 durch Bloch et al. unterstützt, die in einer Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie den Effekt des Antipsychotikums Pimozid auf Sprachfluss und Stimmung stotternder, psychisch unauffälliger Patienten untersuchten und bei 4 von 7 Patienten depressive Symptome fanden.

Neben den klassischen Antipsychotika kommen heute insbesondere bei der Behandlung therapieresistenter bipolarer Psychosen vor allem die neuen „atypischen“ Neuroleptika wie Clozapin und Olanzapin zum Einsatz. Diese scheinen sich neben guter Verträglichkeit (Schmauß et al., 1989) sogar durch stimmungsstabilisierende Eigenschaften (Zarate et al., 1990) und antidepressive Wirkungen auszuzeichnen und erregen daher zur Zeit großes wissenschaftliches Interesse.

Benzodiazepine

Aufgrund der nachgewiesenen stimmungsstabilisierenden Wirkung einiger Antikonvulsiva, wie z.B. Valproat oder Carbamazepin, stellten Anfang der 90'er Jahre einige Wissenschaftler die Vermutung auf, dass antikonvulsiv wirksame Benzodiazepine ebenfalls stimmungsstabilisierend wirken könnten. So erkannte Chouinard 1988 eine sehr gute antimanische Wirksamkeit des Clonazepam und erklärte es bei der Thera-

pie der akuten Manie sogar als dem Lithium überlegen. Als Erhaltungstherapie wurde eine Kombination aus Clonazepam und Lithium empfohlen. Switches in die Depression schienen durch das Benzodiazepin nicht provoziert zu werden.

Diese Beobachtungen einer vor Switch in die Depression schützenden Wirkweise der Benzodiazepine wurden 1990 durch Sachs et al. bestätigt: Aus diesem Grund empfahlen sie ausdrücklich eine Kombinationstherapie von Lithium und Clonazepam bei der Therapie bipolarer Patienten und zogen sie der bisher favorisierten Kombination aus Lithium und Neuroleptikum vor. Gleichzeitig stellten sie eine deutliche Reduktion der Zyklusfrequenz unter Clonazepam fest.

Da Benzodiazepine also vor Stimmungsumschwüngen in den depressiven Bereich zu schützen scheinen und gleichzeitig über gute antimanische Kompetenzen verfügen, stellt sich an dieser Stelle die Frage, ob sie auch Switches in die Hypomanie oder Manie bei der Therapie bipolar-depressiver Patienten verhindern können. Dies soll im folgenden auch Thema dieser Arbeit sein.

Wachtherapie

Unter den nicht-medikamentösen Therapieformen der Depression geriet in den letzten Jahren insbesondere die häufig angewandte Wachtherapie in den Verdacht, bei bipolaren Patienten Manien zu induzieren (Wehr et al.,1992; Barbini et al.,1996; Colombo et al.,1999).

1.3.2) Weitere Einflussfaktoren

Die Beobachtung, dass dieselbe medikamentöse Behandlung bei einigen Patienten Switches induziert und bei anderen dagegen keine derartigen Nebenwirkungen hervorruft, führte zu der Erkenntnis, dass weitere Faktoren aus dem Umfeld des Patienten an der Switchentstehung beteiligt sein müssen:

Schilddrüsenfunktion

Seit Beginn der 80'er Jahre haben sich zahlreiche Autoren mit dem Einfluss der Schilddrüsenfunktion auf den affektiven Zustand befasst:

Eine hypothyreote Stoffwechsellaage (Schilddrüsenunterfunktion) liegt dabei vor, wenn die Schilddrüsenhormone Thyroxin und Trijodthyronin vermindert und das hypophysäre TSH im Sinne einer Rückkopplung zur Steigerung der Schilddrüsenfunktion erhöht ist. Umgekehrt verhält es sich bei Vorliegen einer Hyperthyreose.

Da es sich bei einer Hypothyreose um einen Zustand verminderten Energieumsatzes handelt, lag die Vermutung nahe, dass es einen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenunterfunktion und Depression gibt. Dieser konnte anhand zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten nachgewiesen werden (Joffe a. Levitt,1992; Howland,1993). Außerdem fand sich eine Assoziation zwischen Hypothyreose und Chronifizierungstendenz, Rapid Cycling und Therapieresistenz der Depression bei bipolaren Patienten (Bauer et al.,1990; Howland,1995; Lossen,1986; Oomen et al.,1996). Der „energie-reiche“ Zustand der Hyperthyreose dagegen wurde häufig in Zusammenhang mit dem Auftreten manischer Phasen gefunden (Chang et al.,1998; Corn et al.,1983).

Bottlender et al. fanden schließlich in ihrer 1998 durchgeführten Studie über das Switch-Risiko von 158 bipolaren Patienten sogar einen interessanten Zusammenhang zwischen Switch-Rate und Schilddrüsenfunktion: 12 der 16 Patienten, die während des Klinikaufenthalts in die Manie gewechselt waren, wiesen zum Zeitpunkt der Klinikeinweisung niedrige TSH-basal-Werte und damit eine hyperthyreote Stoffwechsellaage auf. Dagegen konnten in Bezug auf das Switch-Risiko in Hypomanie keine signifikanten Unterschiede der TSH-Werte zwischen den Patienten mit oder ohne Stimmungsumschwung gefunden werden. Bottlender et al. erkannten somit die hyperthyreote Stoffwechsellaage als einen der Risiko-Faktoren an, die einen plötzlichen Stimmungsumschlag eines bipolar-depressiven Patienten in die Manie fördern können.

Geschlecht

Schon Quitkin et al. war 1981 in ihrer Bipolar-I-Studie aufgefallen, dass es hauptsächlich Frauen waren, die unter TCA-Behandlung vermehrt zu Stimmungsumschwüngen in die Manie neigten. Damit bestätigten sie ähnliche Ergebnisse von Koukopoulos et al. (1981), die herausgefunden hatten, dass insbesondere Frauen mittleren Alters zu einer Krankheitsentwicklung von monopolar über bipolar bis zum Rapid Cycling neigten. Auch Altshuler et al. kamen 1995 in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass Frauen ein erhöhtes Risiko für Antidepressiva-induzierte Zyklusacceleration haben. Schließlich fanden auch May et al. (1999) eine erhöhte Neigung des weiblichen Geschlechts zum Rapid Cycling.

Auf der anderen Seite konnte Angst in seiner retrospektiven Studie von 1985 keinen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Switch-Risiko feststellen. Allerdings wiesen die Frauen in seiner Studie deutlich mehr depressive Episoden auf als die Männer und switchten auch häufiger in die Depression als in die Manie, während dieses Verhältnis bei den Männern ausgeglichen war. Auch in den neueren Studien über das Switch-Risiko bipolarer Patienten von Bottlender (1998), Boerlin (1998) und Henry (2001) konnte kein Zusammenhang zwischen Switch-Rate und Geschlecht gefunden werden.

Diagnose

Die Tatsache, dass Bipolarität gegenüber Unipolarität mit einer wesentlich höheren Switch-Rate assoziiert ist, gilt heute als wissenschaftlich nahezu unbestritten: So fand z.B. schon Angst in seiner Studie von 1985 ein 8-fach höheres Switch-Risiko für die bipolaren Patienten heraus. Der Einfluss der Diagnosegruppen Bipolar I und II wird dagegen kontrovers diskutiert:

Während Angst diese Unterteilung für prognostisch nicht sehr relevant hielt, wurden in anderen Studien Unterschiede bezüglich des Krankheitsverlaufs gefunden. Sowohl Kupfer (1988) als auch Himmelhoch (1991) fanden in ihren Studien signifikant hö-

here Switch-Raten für bipolar I erkrankte Patienten bzw. sehr niedrige für Bipolar-II-Patienten.

Dem entgegen stellten Altshuler et al.(1995) eine Verbindung zwischen Antidepressiva-induzierter Zyklusacceleration und Bipolar-II-Erkrankung her. Diese These wurde wiederum durch Ergebnisse von Maj et al. (1999) gestützt, die eine verstärkte Neigung der Bipolar-II-Patienten zum Rapid Cycling der Definitionen 2 und 3 nach May fanden (Beschreibung der Definitionen im Methodenteil). Insbesondere der Zusammenhang mit der Def. 3 würde also ein erhöhtes Switch-Risiko für Bipolar-II-Patienten bedeuten.

Viele Studien befassten sich auch mit der Frage, ob das Switch-Phänomen in bestimmten Altersgruppen vermehrt auftritt: So erkannten Altshuler et al. (1995) junges Alter bei erstmaligem Einsatz antidepressiver Therapie als Risikofaktor für Antidepressiva-induzierte Zyklusacceleration. 1998 untersuchten Boerlin et al. den Einfluss sowohl des Alters bei Erstmanifestation der Erkrankung als auch des Alters zu Beginn der derzeitigen Episode auf das Switch-Risiko und konnten hier jedoch keine signifikanten Zusammenhänge feststellen. Diese Ergebnisse wurden 1998 durch Bottlender und 2001 durch Henry bestätigt. Abweichend davon stellten Maj et al. (1999) ein signifikant höheres Lebensalter in allen vier Rapid-Cycling-Gruppen gegenüber der Nicht-Rapid-Cycling-Gruppe fest.

Auch die Anzahl der vorausgehenden depressiven und manischen Episoden wurde in den letzten Jahren häufig auf ihre eventuelle prädiktive Aussagekraft hinsichtlich des Switch-Risikos untersucht: Während Bottlender und Henry hier keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Polaritätswechsel feststellen konnten, erkannten Boerlin et al. in ihrer Studie, dass eine hohe Anzahl an vorangehenden manischen Episoden mit einer hohen Switch-Rate assoziiert war. Die Anzahl der früheren depressiven Episoden war dabei nicht signifikant.

1999 erkannten Turvey et al. in ihrer Studie zum Krankheitsverlauf der bipolaren affektiven Psychose einen Zusammenhang zwischen Switch-Rate und Schweregrad der Erkrankung: Das Switch-Phänomen interpretierten sie dabei als Zeichen affektiver Instabilität, die auf diese Weise zu schweren Krankheitsverläufen mit langanhaltenden affektiven Episoden führt. Diese Ergebnisse standen im Gegensatz zu den 1985 von Angst veröffentlichten Resultaten, bei denen kein signifikanter Unterschied der Switch-Wahrscheinlichkeit zwischen leichter und schwerer Ausprägung der Erkrankung aufgefallen war.

Den Zusammenhang zwischen Switch-Rate und malignerem Krankheitsverlauf zeigten auch Altshuler et al. in ihrer 1995 veröffentlichten Studie auf, in der sie einen engen Zusammenhang zwischen Switches in die Manie und Zyklusacceleration feststellten. Beide Phänomene wurden hier als häufig durch Antidepressiva induziert identifiziert.

Auch hinsichtlich der Auswirkungen des Switch-Phänomens auf den Krankenhausaufenthalt liegen in den einzelnen Studien unterschiedliche Ergebnisse vor: Während Bottlender et al. nur geringe Unterschiede in der Hospitalisationsdauer zwischen Patienten mit und ohne Switch erkennen konnten und auch Boerlin et al. keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl der vorangehenden Hospitalisationen und dem Switch-Risiko finden konnten, wiesen Preda et al. 2001 darauf hin, dass die Anzahl der Hospitalisationen aufgrund Antidepressiva-induzierter Manie signifikant hoch sei. Ebenso hatten Turvey et al. (1999), wie bereits erwähnt, eine durch Polaritätswechsel verlängerte Episodendauer festgestellt, die in der Folge ja auch zu verlängerten Krankenhausaufenthalten führen müsste.

1.4) Ziele der vorliegenden Studie

Schon die Vielzahl der wissenschaftlichen Arbeiten, die in den letzten Jahren dem Thema Polaritätswechsel im Rahmen affektiver Psychosen gewidmet wurde, deutet die enorme Wichtigkeit des Themas an. Vor allem im Kontext der bipolaren Affekt-psychose, die ja in der Literatur mit zum Teil sehr hohen Switch-Raten in Zusam-

menhang gebracht wurde, sind weitere Daten zu Ätiologie und Auswirkungen des Switch-Phänomens sowie zu seiner Auslösbarkeit und Prävention durch medikamentöse Therapie von hohem Interesse.

Die vorliegende Studie, für die Krankengeschichten von 230 bipolar-depressiven Patienten mit sämtlichen Hospitalisationen analysiert wurden, möchte durch die Erhebung zahlreicher klinischer Daten einen Beitrag dazu leisten, Ursachen und Charakter des plötzlichen Polaritätswechsels zu erkennen und die teilweise recht unterschiedlichen Ergebnisse der bereits durchgeführten Studien gegeneinander abzuwägen.

Hierzu sollen besonders folgende Fragestellungen erörtert werden:

- Wie hoch ist das Switch-Risiko in Manie oder Hypomanie für unser bipolares Patientenkollektiv unter stationärer Therapie und im gesamten Krankheitsverlauf? Gibt es Unterschiede der Switch-Raten zwischen Bipolar-I- und Bipolar-II-Patienten?
- Werden Switches in Zusammenhang mit bestimmten Medikamenten vermehrt beobachtet bzw. durch diese ausgelöst (z.B. Antidepressiva) und lassen sie sich durch andere vielleicht verhindern (z.B. Stimmungsstabilisierer)?
- Welchen Einfluss auf das Switch-Risiko haben soziodemographische und klinische Daten des Patienten? Ist es vielleicht möglich, anhand solcher Daten Switches in Zukunft zu vermeiden (z.B. durch Drogenverzicht) oder zumindest als Komplikation im Krankheitsverlauf vorherzusehen (z.B. bei vermehrtem Auftreten in bestimmten Altersgruppen)?
- Wie aussagekräftig sind anerkannte Klassifikationssysteme (DSM-IV-Specifier, Boerlin-Skala) für die Prognose der bipolaren Affektpsychose? Lassen sich vielleicht anhand dieser Systeme drohende Stimmungsumschwünge im Vorfeld erkennen?
- Wie groß sind die Auswirkungen des Switch-Phänomens als Krankheitskomplikation wirklich? Führen einzelne Switches z.B. zu verlängerter Episoden- bzw. Hospitalisationsdauer? Was für Auswirkungen hat eine Switch-Neigung auf Langzeitprognose und Krankheitsverlauf der bipolaren Affektpsychose?

Zusätzlich sollen Bipolar-I- und Bipolar-II-Erkrankung hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufs und bestimmter Krankheitsmerkmale (z.B. DSM-IV-Specifier) verglichen werden, um in Zukunft eventuell eine bessere Abgrenzung der beiden Krankheitsbilder gewährleisten zu können.

Das Patientengut und die Methodik der Datenerhebung werden im folgenden Kapitel näher erläutert.

2 Methoden

2.1) Kriterien der Datenerhebung und der Patientenauswahl

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie ist es, herauszufinden, ob der häufig beobachtete Stimmungsumschlag von depressiven Patienten in manieartige Zustände („Switch“) in Zusammenhang mit bestimmten soziodemographischen und klinischen Daten steht oder sogar durch diese mitbedingt ist. Weiterhin wurden in diesem Zusammenhang die medikamentösen Behandlungsstrategien der Patienten analysiert und ihr Einfluss auf die Switch-Rate untersucht.

Das Patientengut musste dabei folgenden Einschlusskriterien entsprechen:

1. Diagnose einer bipolaren Affektpsychose gemäß DSM-IV;
2. Diagnose einer depressiven Episode der bipolaren affektiven Psychose;
3. Stationäre Aufnahme in der Psychiatrie der Westfälischen-Wilhelms-Universität, Münster im Zeitraum vom 01.01.1984 bis 01.11.2000;
4. Stationärer Aufenthalt mit einer Dauer von mindestens 5 Tagen;
5. Ausgeschlossen waren Patienten mit affektiven Psychosen anderer Kategorien (unipolare Depression, Dysthymia, Double Depression, schizoaffective Psychose);

Auf diese Weise wurden die Aufnahmebücher im Archiv der Klinik durchgesehen und die entsprechenden Krankenakten herausgesucht und analysiert:

Das so zusammengestellte Patientengut bestand schließlich aus 230 Patienten (101 Männern (43,9 %) und 129 Frauen (56,1 %)), von denen 208 Personen an einer Bipolar-I-Depression und 22 an einer Bipolar-II-Depression erkrankt waren. Diese Daten bilden im folgenden die Grundlage der *Patienten-Stichprobe*.

Jede Patientenakte wurde weiterhin unterteilt in die einzelnen Krankenhausaufenthalte des Patienten, sofern es sich dabei um weitere depressive Krankheitsphasen der bipolaren affektiven Psychose handelte. Hierzu zählten auch tagesklinische Betreuungen des Patienten. Ausgeschlossen waren hierbei Hospitalisationen aufgrund manischer oder gemischter Episoden oder weiterer psychiatrischer Erkrankungen. Die

dabei nach gezielten Fragestellungen untersuchten 457 depressiven Episoden werden nachfolgend unter der Überschrift *Aufnahmen-Stichprobe* vorgestellt.

Um den Zusammenhang zwischen medikamentöser Therapie und den Switch-Raten in Manie und Hypomanie feststellen zu können, wurden die einzelnen Aufnahmen weiter in insgesamt 1376 Behandlungsstrategien unterteilt, die die Grundlage der *Behandlungsstrategie-Stichprobe* bilden.

2.2) Beschreibung der Patienten-Stichprobe

Die herausgesuchten Patientenakten wurden zunächst jeweils komplett durchgesehen, um einen umfassenden Eindruck vom Krankheitsbild des betreffenden Patienten und seines Krankheitsverlaufs zu erhalten.

Als Material für die Auswertung dienten alle in der Akte vorhandenen eigen- und fremdanamnestischen Informationen: Hierzu zählten insbesondere Aufnahmebögen, Entlassungsbriefe, ärztliche Dokumentationen über die Krankheitsentwicklung, Briefe der einweisenden Ärzte, Arztbriefe aus früheren Hospitalisationen in anderen psychiatrischen Einrichtungen, Berichte über Telefongespräche oder Angaben von Angehörigen und Pflegeberichte.

Von Interesse für diesen Teil der Studie waren dabei im einzelnen:

- *Geschlecht* des Patienten;
- *Chronische somatische Erkrankungen*;
- *Drogenmissbrauch oder -abhängigkeit*;
- Vorhandensein und Anzahl früherer *Suizidversuche*;
- *Lebensalter* des Patienten bei *Erstmanifestation der Erkrankung*, *Ersthospitalisierung* und *erster Gabe eines Antidepressivums*;

Zusätzlich zu diesen Angaben wurden auch die zeitlichen Abstände zwischen Erstmanifestation und Ersthospitalisierung sowie zwischen Erstmanifestation und erster Gabe eines Antidepressivums berechnet.

- *Beginn der Erkrankung* mit Depression oder Manie;

- *Anzahl der Hospitalisationen* des Patienten, inklusive der hier untersuchten Aufenthalte;
- *Anzahl und Art der Switches in Manie oder Hypomanie* des Patienten; hierzu zählten alle nachvollziehbaren früheren Switches sowie die Polaritätswechsel, die der Patient unter der psychiatrischen Therapie während der untersuchten Aufenthalte hatte.
- *Genaue Diagnose der bipolaren Affektpsychose*;
 Bipolar-I-Störung: Auftreten von Episoden einer Major Depression sowie mindestens einer manischen oder gemischten Episode und eventuell hypomanischen Episoden.
 Bipolar-II-Störung: : Auftreten von Episoden einer Major Depression sowie mindestens einer hypomanen Episode.

DSM-IV-Specifier:

- *Vorliegen einer Zyklusbeschleunigung*;
 Eine Zyklusbeschleunigung liegt vor, wenn bei mehreren Krankheitsphasen die Abstände zwischen den einzelnen Episoden ständig kürzer werden.
- *Mit oder ohne Vollremission im Intervall*;
 Vollremission in Intervall nach DSM-IV liegt vor, wenn zwischen den beiden zuletzt aufgetretenen affektiven Episoden eine vollständige Remission, d.h. weder pathologisch gehobene noch gesenkte Stimmung, erreicht wurde.
- *Saisonales Muster* der affektiven Psychose;
 Ein saisonales Muster nach DSM-IV liegt vor, wenn depressive Episoden regelmäßig zu bestimmten Jahreszeiten auftreten und remittieren oder in manieartige Zustände switchen.
- *Rapid cycling* der affektiven Psychose;
 Ein Rapid-cycling nach DSM-IV liegt vor, wenn mindestens 4 Episoden einer affektiven Störung innerhalb eines Jahres auftreten.
 Zur besseren Charakterisierung dieses DSM4-Specificiers, wurden in der vorliegenden Studie nach Maj (Maj et al.,1999) vier verschiedene Definitionen des Rapid-Cycling-Phänomens unterschieden, wobei mehrere Definitionen gleichzeitig auf ein Krankheitsbild zutreffen können:

Def.1(*Maj I*): Es werden nur vollständige affektive Episoden gewertet, d.h. eine depressive Episode dauert 2 Wochen, eine manische oder gemischte Episode 1 Woche und eine hypomanische 4 Tage.

Def.2 (*Maj II*): Verzicht auf das Kriterium „Dauer der Episode“.

Def.3 (*Maj III*): Verzicht auf das Kriterium „Dauer der Episode“, aber Vorhandensein von Polaritätswechseln in dem Jahr.

Def.4 (*Maj IV*): Verzicht auf das Kriterium „Dauer der Episode“, aber Vorhandensein der vollen Symptomatik für mindestens 8 Wochen in dem Jahr.

In der Ergebnisauswertung wurden die oben beschriebenen Daten ins Verhältnis gesetzt zu den jeweiligen Switch-Raten des Patienten, wobei im Datensatz „Patienten-Stichprobe“ sowohl die während der hiesigen Therapie durchgemachten Switches als auch anamnestisch nachvollziehbare frühere Polaritätswechsel in die Auswertung einbezogen wurden. Gewertet wurden also alle Switches in Manie oder Hypomanie, die der Patient jemals erlebt hatte, wodurch der Einfluss der untersuchten Daten auf das Switch-Risiko besonders deutlich werden sollte.

2.3) Beschreibung der Aufnahmen-Stichprobe

Für die Aufnahmen-Stichprobe wurden, wie oben bereits erwähnt, die Patientenakten in die einzelnen Krankenhausaufenthalte, die der Patient aufgrund depressiver Episoden seiner bipolaren Affektpsychose in Münster hatte, unterteilt. Diese Episoden wurden danach einzeln betrachtet, wodurch ein umfassendes Bild der Krankheitsentwicklung des Patienten entstand. Unter Durchsicht der im letzten Kapitel bereits aufgeführten Unterlagen wurde der zum Zeitpunkt der betreffenden Episode vorherrschende Gesundheitszustand des Patienten ermittelt und nach Risikofaktoren für einen eventuell eintretenden Polaritätswechsel gesucht. Zusätzlich wurden die mehrmals wöchentlich erfolgten ärztlichen Dokumentationen über den Gesundheitszustand des Patienten genau studiert, um Veränderungen der Stimmung und des Verhaltens des Patienten, die die Kriterien eines Polaritätswechsels erfüllten, festzustellen und als „Switch unter stationärer Therapie“ zu registrieren. Als Switch

gewertet wurden hierbei Manien und Hypomanien von mindestens eintägiger Dauer sowie hypomane Nachschwankungen.

Die Analyse der einzelnen Episoden erfolgte dabei nach folgenden Punkten:

- Das *Alter* des Patienten bei Aufnahme;
- Vorhandensein und Anzahl *früherer depressiver und manischer/hypomanischer Phasen*;
- Vorhandensein und Anzahl *früherer Switches in Manie oder Hypomanie*;
- *Akuter oder schleichender Beginn* der Episode;
- *Entstehung* der Episode aus einem manischem Zustand *durch einen Switch*;
- *Dauer* der jetzigen Episode *vor Hospitalisierung*;
- Beurteilung der *Schilddrüsenfunktion des Patienten* bei Aufnahme;

Hierzu wurden die Laborbögen vom Aufnahmetag nach dem Laborwert *TSH-basal* durchgesehen, welcher im Normbereich 0,35-4,5 microU/ml liegen sollte. Danach wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt, je nachdem ob ihr TSH-Wert unterhalb des Normbereichs (entspricht einer Hyperthyreose), oberhalb des Normbereichs (=Hypothyreose) oder im Normbereich (=Euthyreose) lag, und die jeweiligen Switch-Raten berechnet.

DSM-IV-Specifier:

- *Schweregrad* der depressiven Episode;
Eine Episode wurde nach DSM-IV als „leicht“ gewertet, wenn die für die Diagnose Depression zu erfüllenden Kriterien gerade erreicht waren und das alltägliche Leben des Patienten durch die Erkrankung nur geringfügig beeinträchtigt wurde. Eine Episode wurde nach DSM-IV als „schwer“ gewertet, wenn mehr Symptome bestanden, die das Leben des Patienten stark beeinflussten.
- *Somatische Symptome*;
Die Diagnose „somatische Symptome“ wurde gestellt, wenn die depressive Episode einherging mit einem oder mehreren der folgenden Kriterien:
Appetitlosigkeit oder –zunahme, Gewichtsverlust oder –zunahme, Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf, Unruhe oder Verlangsamung, ständige Müdigkeit.
- *Psychotische Merkmale*;

Die Diagnose „mit psychotischen Merkmalen“ wurde gestellt, wenn eine schwere depressive Episode zusätzlich mit Wahn oder Halluzinationen einherging. Die psychotischen Merkmale sind „moodcongruent“, wenn sich der Wahn auf die typischen depressiven Themen bezieht wie z.B. Schuld, Krankheit, Nihilismus oder persönliche Unzulänglichkeit. „Moodincongruent“ sind dagegen nicht-depressive Wahnvorstellungen wie Verfolgungswahn, Gedankeneingebung, Gedankenausbreitung oder Kontrollwahn.

- *Melancholische Merkmale;*

Die depressive Episode wurde mit der Zusatzkodierung „mit melancholischen Merkmalen“ versehen, wenn ein Verlust der Freude an fast allen Aktivitäten, eine fehlende Aufhellbarkeit der Stimmung durch angenehme Außenreize und mindestens drei der folgenden Symptome festgestellt werden konnten: Besondere Qualität der depressiven Verstimmung, Morgentief, Früherwachen, psychomotorische Erregung oder Hemmung, Appetitlosigkeit, Schuldgefühle.

- *Katatone Merkmale;*

Die Diagnose „mit katatonen Merkmalen“ nach DSM-IV wurde gestellt, wenn das Krankheitsbild des Patienten mindestens zwei der folgenden Symptome aufwies: Motorische Hemmung in Form von Katalepsie oder Stupor, gesteigerte motorische Aktivität, extremer Negativismus oder Mutismus, bizarre Willkürbewegungen, Echolalie oder Echopraxie.

- *Atypische Merkmale;*

Eine depressive Episode wurde nach DSM-IV als „atypisch“ gewertet, wenn bei dem Patienten weiterhin affektive Reagibilität (d.h. Aufhellbarkeit der Stimmung) und mindestens zwei der folgenden Symptome bestanden: Gesteigerter Appetit mit Gewichtszunahme, Hypersomnie, bleierne Schwere in Armen und Beinen, extreme Überempfindlichkeit gegenüber Zurückweisungen.

- *Chronischer Verlauf;*

Die zu untersuchende depressive Episode erhielt nach DSM-IV die Zusatzkodierung „chronischer Verlauf“, wenn sie bereits seit zwei Jahren ununterbrochen andauerte.

- *Postpartaler Beginn;*

Die Diagnose „mit postpartalem Beginn“ wurde nach DSM-IV gestellt, wenn die depressive Episode innerhalb von vier Wochen nach einer Entbindung begann.

- Charakterisierung der Episode nach *Kraepelin*;
Nach den Theorien von Emil Kraepelin stellen die einzelnen Episoden einer affektiven Psychose jeweils entweder die reine Form einer Manie oder Depression oder unterschiedliche Mischzustände der beiden Pole dar, die sich aus den drei Bereichen Denken, Stimmung und Wille (=Antrieb) zusammensetzen (siehe Einleitung). Diese drei Kategorien wurden in der vorliegenden Studie bei jeder Episode ermittelt und unabhängig voneinander beurteilt. Denken und Wille konnten dabei gesteigert (+), neutral (0) oder gemindert (-) sein. Die Stimmung war, da es sich ja ausschließlich um depressive Episoden handelte, stets gesenkt (-).
- *Dauer des stationären Aufenthalts*;
- Genaue Beschreibung eines auftretenden *Switch*: Zeitpunkt im Verlauf der Therapie, Zeitpunkt nach Strategiewechsel, Dauer des stationären Aufenthalts nach dem Switch.

Bei der Ergebnisauswertung der Aufnahmen-Stichprobe wurden die Zusammenhänge zwischen den oben beschriebenen Parametern und den Switch-Raten in Manie und Hypomanie ermittelt. Hierbei gingen also auch nur Switches in die Statistik ein, die der Patient genau während dieser Episode durchgemacht hatte.

2.4) Beschreibung der Behandlungsstrategie-Stichprobe

Um den Einfluss der medikamentösen Therapie auf das Switch-Risiko der Patienten erheben zu können, wurden für diesen Teil der Studie die Medikamentenkurven der Patientenakten genau durchgesehen und analysiert. Beachtet wurde hierbei ausschließlich die Verabreichung von Psychopharmaka wie Antidepressiva, Stimmungsstabilisierer, Antipsychotika und Benzodiazepinen. Aufgrund somatischer Erkrankungen eventuell gleichzeitig verabreichte Medikation ging nicht in die Statistik ein. Zusätzlich dokumentiert wurde die Durchführung von Wachtherapie.

Als *Behandlungsstrategie* definiert wurde hierbei die kontinuierliche Gabe eines der oben bezeichneten Psychopharmaka über einen Zeitraum von mindestens fünf Tagen. Das Absetzen des Medikaments oder das Ansetzen eines zusätzlichen Psychopharmakons für mindestens fünf Tage führte definitionsgemäß zu einem *Strategiewechsel* und somit zu einer neuen Behandlungsstrategie. Die Dokumentation eines solchen Strategiewechsels erfolgte durch das Ausfüllen eines neuen Behandlungsstrategie-Bogens.

Die Response des Patienten auf die jeweilige Behandlungsstrategie wurde durch die Durchsicht des ärztlichen Protokolls über den Krankheitsverlauf festgestellt und am Ende jeder Strategie durch Eintragungen nach dem Prinzip der Boerlin'schen Skala (Boerlin, 1998) dokumentiert. Auf diese Weise konnte ein eventuell bestehender Einfluss der psychopharmakologischen Therapie auf Stimmungsänderungen und Switches des Patienten leicht nachvollzogen werden.

Im einzelnen wurden in diesem Teil der Studie beurteilt:

- *Gabe von Antidepressiva;*
Erfassung der antidepressiven Therapie, der verwendeten Stoffklassen (Trizyklika (TCA), selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI), Monoaminoxidasehemmer (MAO-I), Elektrokrampftherapie (EKT), andere Antidepressiva), der verwendeten Wirkstoffe und der in der betreffenden Behandlungsstrategie angewandten Höchstdosis.
- *Gabe von Stimmungsstabilisierern;*
Darstellung einer stimmungsstabilisierenden Therapie und der verwendeten mood stabilizer-Stoffklassen (Lithium, Valproat, Carbamazepin, Lamotrigin, Gabapentin). Um das individuell unterschiedliche Ansprechen der Patienten auf bestimmte Stimmungsstabilisierer-Dosierungen in der Auswertung zu berücksichtigen, wurden hier die Laborberichte aus den Patientenakten durchgesehen und die Serumspiegel notiert.
- *Gabe von Antipsychotika;*
Erfassung der Durchführung einer antipsychotischen Therapie, der Antipsychotika-Stoffklassen (Unterteilung der Antipsychotika in hochpotente, mittelpotente, niedrigpotente und atypische Präparate) und der verwendeten Wirkstoffe. Die

jeweils eingesetzten Höchstdosen der Medikamente wurden notiert und für die Auswertung in Chlorpromazinäquivalente umgerechnet, um eine Vergleichbarkeit der Dosierungen der unterschiedlichen Stoffe zu erreichen.

➤ Gabe von *Benzodiazepinen*;

Darstellung einer Behandlung mit Benzodiazepinen, der einzelnen Wirkstoffe und der in den jeweiligen Behandlungsstrategien eingesetzten Höchstdosen.

Auch diese wurden für die Auswertung in vergleichbare Werte (hier: Diazepam-äquivalente) umgerechnet.

➤ Durchführung von *Wachtherapie*;

➤ Einteilung des *Schweregrades der Depression nach Boerlin*;

Durch diese Beurteilung des Krankheitsbildes am Ende jeder Behandlungsstrategie anhand des ärztlichen Protokolls über den Krankheitsverlauf, sollte die direkte Reaktion des Patienten auf die jeweilige Therapie festgehalten werden.

Nach der Boerlin'schen Skala (Boerlin, 1998) wurden hierbei jeweils vier Stadien der Manie und der Depression abgestufter Schweregrade unterschieden:

D1/M1: Höchstens zwei Symptome einer Depression / Manie.

D2/M2: Kriterien einer leichten depressiven Episode gerade erfüllt / Hypomanie.

D3/M3: Ausgeprägte depressive / manische Episode.

D4/M4: Schwere Depression mit Selbstmordversuch / schwere Manie, die nur im Krankenhaus behandelt werden kann.

Bei der Auswertung dieses dritten Teils der Studie wurden erneut die Switch-Raten der Patienten in Manie und Hypomanie den jeweiligen Behandlungsstrategien gegenübergestellt. Durch die Unterteilung der Therapie der einzelnen Krankheitsepisoden in Behandlungsstrategien konnte dabei ein eventuell bestehender Zusammenhang zwischen Polaritätswechsel und psychiatrischer Therapie besonders engmaschig und differenziert untersucht werden.

2.5) Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten der Studie erfolgte mit Hilfe des Programms

SPSS 9.0 für Windows (Microsoft) nach den allgemeinen Regeln der deskriptiven und analytischen Statistik.

Als Verfahren zur Berechnung der Ergebnisse kamen dabei der „Exakte Test nach Fisher“ und der „t-Test für unabhängige Variablen“ zur Anwendung.

Die Darstellung der deskriptiven Ergebnisse erfolgte für qualitative Variablen durch Berechnung absoluter und relativer Häufigkeitstabellen bzw. Kontingenztafeln, während für quantitative Variablen Mittelwerte und Streuungen errechnet wurden.

Für die Darstellung der inferenzstatistischen Ergebnisse wurden Signifikanzniveaus bis 10 % ($p \leq 0,1$) als inferenzstatistische Tendenzen, Signifikanzniveaus bis 5 % ($p \leq 0,05$) als statistisch signifikante Ergebnisse und Signifikanzniveaus bis 1 % ($p \leq 0,01$) oder 0,1 % ($p \leq 0,001$) als hochsignifikante Ergebnisse gewertet.

3 Ergebnisse

Übersicht

Tabelle 1: Übersicht über Switch-Raten der einzelnen Daten-Stichproben

Erhobene Daten	Anzahl	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Patienten-Stichprobe	230	107 (46,5%)	65 (28,3%)	Keine Angabe
Aufnahmen-Stichprobe	457	82 (17,9%)	26 (5,7%)	108 (23,6%)
Behandlungsstrategie- Stichprobe	1376	58 (4,2%)	52 (3,8%)	110 (8%)

Die obige Tabelle stellt eine Übersicht über die Switch-Raten in den erhobenen Datensätzen dar. Wie oben bereits beschrieben, ergeben sich die drei Datensätze alle aus der Analysierung der 230 Patientenakten, d.h. die 230 Patienten wiesen insgesamt 457 unterschiedliche Aufnahmen auf, die wir weiter in 1376 Behandlungsstrategien untergliedern konnten.

Die Switch-Raten der Patienten-Stichprobe beziehen sich dabei nicht allein auf die hier untersuchten Krankenhausaufenthalte, sondern enthalten auch alle anamnestisch erhebaren Switches, was die hohen Switch-Raten in dieser Stichprobe erklären mag. Aus diesem Grund lässt sich für diese Gruppe auch keine Angabe für die Kategorie „Switch gesamt“ machen, da einzelne Patienten sowohl Switches in die Manie, als auch in die Hypomanie aufweisen.

Eine kurze zusammenfassende tabellarische Übersicht über die in diesem Abschnitt dargestellten Ergebnisse der Studie erfolgt am Ende dieses Kapitels.

Im folgenden wird zunächst der Datensatz „Patienten-Stichprobe“ dargestellt.

1) Patienten-Stichprobe Übersicht

Tabelle 2: **Switch-Risiko in Abhängigkeit von der Diagnosegruppe**

Diagnosen	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Bipolar I-Depression	208	90 (43,3%)	65 (31,3%)
Bipolar II-Depression	22	17 (77,3%)	0
Gesamt	230	107 (46,5%)	65 (28,3%)
	p =	<u>0,002 (s)</u>	<u>0,000 (s)</u>

Tabelle 2 zeigt, dass bipolar-II-depressiv erkrankte Patienten ein signifikant höheres Risiko haben, in eine Hypomanie zu switchen als Bipolar-I-Patienten. Gleichzeitig switchen sie, definitionsgemäß, gar nicht in die Manie.

1.1) Switch-Risiko in Abhängigkeit von biographischen Daten des Patienten

Wie Tabelle 3 im Tabellenanhang zeigt, setzt sich unsere Patienten-Stichprobe zusammen aus 101 Männern und 129 Frauen: Im gleichen Zeitraum erkrankten also mehr Frauen bipolar-depressiv. Überdies stellten die Frauen mit 77,3% den erheblich größeren Anteil der Bipolar-II-depressiv-Erkrankten. Dieser Zusammenhang erwies sich als statistisch signifikant.

Tabelle 1.1.a.2 (4): **Switch-Risiko in Abhängigkeit vom Geschlecht**

Geschlecht	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Männer	101	38 (37,6%)	29 (28,7%)
Frauen	129	69 (53,5%)	36 (27,9%)
Gesamt	230	107 (46,5%)	65 (28,3%)
	p =	<u>0,012(s)</u>	0,504(n.s.)

In der oben dargestellten Tabelle 4 ergibt sich ein interessanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Switch-Risiko: Frauen haben ein signifikant höheres Risiko, in eine Hypomanie zu switchen, als Männer. Für die Kategorie „Switch in Manie“ ließ sich kein Zusammenhang mit dem Geschlecht feststellen.

Als weitere mögliche Einflussquelle auf das Switch-Potential eines Patienten vor seinem biographischem Hintergrund untersuchten wir außerdem das gleichzeitige Vorhandensein einer somatischen Erkrankung: Während die Patienten mit somatischer Erkrankung etwas häufiger in die Hypomanie switchten als die Patienten, die sonst gesund waren, ergaben sich hinsichtlich der Switch-Rate in die Manie gar keine Unterschiede. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich zwischen dem Switch-Risiko und somatischen Erkrankungen kein statistisch signifikanter Zusammenhang feststellen ließ (siehe Tabelle 5 im Anhang).

Auch zwischen anamnestisch erhebbaren Suizidversuchen in der Vergangenheit der Patienten und den Switch-Raten lässt sich statistisch kein Zusammenhang feststellen. Die 35 fehlenden Patientendaten ergeben sich aus mangelnden Angaben in den Patientenakten (siehe Tabelle 6 im Anhang).

Wie die Tabellen 7 und 8 im Tabellenanhang darstellen, untersuchten wir außerdem den Einfluss von Drogenmissbrauch auf das Switch-Risiko in den manischen Bereich unserer Patienten. Drogenmissbrauch stellte sich dabei in der Studie als protektiver Faktor gegen „Switch in Manie“ heraus (18.8% Switches in die Manie unter Drogenmissbrauch gegen 32,3% ohne Substanzmissbrauch). Dies traf insbesondere für Nikotinabusus zu. Für Alkoholabusus konnte dagegen keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Die Auswirkungen von Cannabis-, Benzodiazepin-, Analgetika- und Hypnotikamissbrauch auf das Switch-Risiko konnten wegen zu geringer Fallzahlen im einzelnen statistisch nicht näher untersucht werden.

Das Risiko, in eine Hypomanie zu switchen, wurde von Substanzmissbrauch nicht beeinflusst.

1.2) Switch-Risiko in Abhängigkeit vom Gesamtverlauf der Erkrankung

Bei den meisten der untersuchten Patienten manifestierte sich die affektive Psychose zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr (34,3%). Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation betrug bei Patienten ohne Switch in der Anamnese 33,18 Jahre (Standardabweichung 13,01). Patienten mit Switch in Manie oder Hypomanie waren mit 34,09 Jahren (Standardabweichung 12,39) bei Erstmanifestation etwas älter. Auch dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,592$). Auch eine Klassifizierung der einzelnen Altersstufen (Tabelle 9 im Anhang) erbrachte keine Hinweise für einen eventuellen Zusammenhang zwischen dem Alter bei Erstmanifestation und den Switch-Raten in den manischen Bereich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Alter bei Erstmanifestation der affektiven Psychose keinen Einfluss auf ein späteres Switch-Risiko in Manie oder Hypomanie hat.

Das Alter bei Ersthospitalisierung betrug durchschnittlich bei Patienten ohne Switch 37,37 Jahre (St. 13,49) und bei Patienten mit Switch in Hypomanie oder Manie 38,91 Jahre (St. 12,28). Auch hier konnte somit kein Einfluss auf das Switch-Risiko festgestellt werden. Eine Klassifizierung der Altersstufen förderte hier ebenfalls keine Zusammenhänge zu Tage (Tabelle 10 im Anhang).

Wie Tabelle 11 im Tabellen-Anhang zeigt, hatte darüber hinaus auch der zeitliche Abstand zwischen erstmaligem Auftreten der Erkrankung und Ersteinweisung in die Psychiatrie keinen Einfluss auf das Risiko zu switchen.

Patienten ohne Switch in der Anamnese waren bei erster Gabe eines Antidepressivums im Durchschnitt 36,09 Jahre alt (Standardabweichung 12,99), während das Alter der Patienten mit Switch in Manie oder Hypomanie durchschnittlich 37,68 Jahre betrug ($p=0,351$ (ns)). Dieser Unterschied sowie der zeitliche Abstand zwischen Erstmanifestation der Erkrankung und erster Gabe eines Antidepressivums hatten keinen Einfluss auf das Switch-Risiko der Patienten (Tabelle 12 im Anhang).

Als nächstes interessierte die Frage, ob der *Beginn der bipolaren affektiven Psychose* mit einer depressiven oder manischen Phase von Interesse für die Einschätzung des späteren Switch-Risikos sei. Hier stellte sich heraus, dass Patienten, deren bipolare Affektpsychose mit einer Depression (50,5% Switches in die Hypomanie und 30,7% Switches in die Manie) beginnt, hinsichtlich ihres Switch-Risikos eine wesentlich schlechtere Prognose haben als Patienten, deren Erkrankung sich mit einer manischen Phase manifestiert (26,3% Sw. in H. und 15,3% Sw. in M.; siehe Tabelle 13 im Anhang).

Außerdem stellte sich heraus, dass Patienten sowohl mit Switches in die Manie (5,03 Hospitalisationen) als auch mit Switches in die Hypomanie (5,26 H.) durchschnittlich eine höhere *Anzahl an Hospitalisationen* absolviert hatten als Patienten ohne Switches (4,35 bzw. 3,92 H.). Eine Neigung zu Switches in den manischen Bereich führt also eindeutig zu häufigeren psychiatrischen Krankenhausaufenthalten der Patienten. Dies ist insbesondere für *Switch in Hypomanie* statistisch signifikant (siehe Tabelle 14 im Anhang).

1.3) Nähere Charakterisierung der Erkrankung (u.a. durch DSM4-Specifier)

Eine *Zyklusbeschleunigung* im Verlauf der bipolaren affektiven Psychose, d.h. eine schnellere Abfolge der Krankheitsphasen, trat in der Untersuchung bei 84 Patienten auf. Für diese Gruppe der untersuchten Personen konnte ein deutlich erhöhtes Switch-Risiko in die Hypomanie festgestellt werden (56%:41,1%; siehe Tabelle 15 im Anhang).

Tabelle 1.3.b.2(17): **Switch-Risiko in Abhängigkeit vom DSM4-Specifier „Mit bzw. ohne Vollremission im Intervall“**

DSM4-Specifier	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Mit Vollremission im Intervall	159	67 (42,1%)	37 (23,3%)
Ohne Vollremission im Intervall	71	40 (56,3%)	28 (39,4%)
Gesamt	230	107 (46,5%)	65 (28,3%)

p =

0,032(s)

0,010(s)

Darüber hinaus zeigt die obige Tabelle 17, dass Patienten, deren Erkrankung das DSM4 Kriterium *Ohne Vollremission im Intervall* erfüllt, ein eindeutig erhöhtes Risiko, sowohl in die Manie als auch in die Hypomanie zu switchen, haben. Einen Zusammenhang zwischen der Diagnosegruppe und dem Auftreten einer Vollremission konnten wir dagegen nicht feststellen (Tabelle 16 im Anhang).

Wie die Tabellen 18 und 19 im Tabellenanhang darstellen, hat der DSM4-Specifier *Saisonales Muster* keinen Einfluss auf Diagnosegruppenverteilung und Switch-Risiko. In der Gruppe „Switch in Hypomanie“ waren zwar deutlich mehr Patienten mit saisonalem Muster ihrer Erkrankung zu finden (63,2%:45%). Hier könnte jedoch die Patientengruppe „Mit saisonalem Muster“ auch zu klein sein (19 Personen), um signifikante Werte zu liefern.

Tabelle 1.3.d.2(21): **Switch-Risiko in Abhängigkeit vom DSM4-Specifier *Rapid Cycling***

DSM4-Specifier	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Mit „Rapid Cycling“	26	20 (76,9%)	17 (65,4%)
Ohne „Rapid Cycling“	204	87 (42,6%)	48 (23,5%)
Gesamt	230	107 (46,5%)	65 (28,3%)

p =
0,001(s)
0,000(s)

Wie die obige Tabelle belegt, erhöht *Rapid Cycling* das Switch-Risiko von bipolar-depressiven Patienten in Manie oder Hypomanie signifikant, wobei kein besonderes Risiko für eine bestimmte Rapid-Cycling-Gruppe nach Maj gefunden werden konnte (siehe Tabelle 22 im Anhang). Dies könnte allerdings auch durch die geringen Fallzahlen in den einzelnen Gruppen bedingt sein. Zwischen dem DSM4-Specifier Rapid Cycling und der Diagnosegruppeneinteilung konnte kein Zusammenhang gefunden werden.

2) Aufnahmen-Stichprobe

Übersicht

Tabelle 23: **Switch-Risiko in Abhängigkeit von der Diagnosegruppe der Aufnahmen**

Diagnosen	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Bipolar I-Depression	412	68 (16,5%)	26 (6,3%)	94 (22,8%)
Bipolar II-Depression	45	14 (31,1%)	0	14 (31,1%)
Gesamt	457	82 (17,9%)	26 (5,7%)	108 (23,6%)

p = 0,017(s) 0,062(ns) 0,145(ns)

Tabelle 25 zeigt ein erhöhtes Switch-Risiko der Bipolar-II-Patienten in den einzelnen Aufnahmen und bestätigt somit die Daten der Tabelle 2.

2.1) Switch-Risiko in Abhängigkeit von biographischen Daten der einzelnen Aufnahmen

Das *Alter des Patienten bei Aufnahme* hat keinen Einfluss auf sein Switch-Risiko (Tabelle 24 im Anhang). Patienten, die in eine Manie switchen, sind dagegen mit 41,23 Jahren signifikant jünger als Patienten, die an einer postdepressiven Hypomanie erkranken (50,41 Jahre).

Wie die Tabellen 25-27 im Tabellenanhang zeigen, hat die *Anzahl vorausgegangener depressiver bzw. manischer und hypomanischer Phasen* keinen Einfluss auf das Switch-Risiko der Patienten. Lediglich der Unterschied, ob es sich um die erste oder eine wiederholte depressive Phase handelt könnte für das Switch-Risiko in die Manie von Bedeutung sein (11,9% Switches:5,1% S.). Eine statistische Signifikanz ließ sich jedoch nicht belegen (p=0,079).

Patienten, die schon *in früheren depressiven Episoden Switches in die Manie* erlebt haben, sind bei erneuter depressiver Symptomatik stärker gefährdet, erneut in eine Manie zu switchen als andere Patienten (10,3% Switches:4,6%S., siehe Tabelle 29

im Anhang). Das Switch-Risiko nimmt mit steigender Anzahl früherer Switches zu (siehe Tabelle 30 im Anhang). Frühere Switches in Hypomanie scheinen dagegen kein Risikofaktor für erneute Switches in Hypomanie zu sein (Tabelle 28).

2.2) Charakterisierung der jetzigen Episode

Wie Tabelle 31 im Anhang beweist, switchen Patienten mit akutem Beginn ihrer Episode zwar sowohl in die Manie als auch in die Hypomanie häufiger als Patienten mit schleichendem Beginn ihrer Episode (28,8% Switches gegen 22% Switches), dieser Unterschied erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant ($p=0,082$).

Darüber hinaus konnten wir feststellen, dass Episoden, die aus einem Switch hervorgehen, ein erhöhtes Risiko haben, auch mit einem Switch zu enden. Dies ist insbesondere für Switch in Hypomanie statistisch signifikant (26,3% Switches gegen 16,2% Switches; Tabelle 32 im Anhang).

Für die Dauer der depressiven Episode vor Hospitalisierung ließ sich dagegen kein statistisch signifikanter Einfluss auf das Switch-Risiko nachweisen (Tabelle 33 im Anhang).

2.3) Schilddrüsenfunktion

Tabelle 2.3(34): **Switch-Risiko in Abhängigkeit von den TSH-basal-Werten bei Aufnahme (Schilddrüsenfunktion)**

TSH-Werte (Normbereich: 0,35-4,5 microU/ml)	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
TSH über Norm (Hypothyreose)	10	1 (10%)	0	1 (10%)
TSH im Normbereich (Euthyreose)	170	37 (21,8%)	6 (3,5%)	43 (25,3%)
TSH unter Norm (Hyperthyreose)	27	3 (11,1%)	8 (29,6%)	11 (40,7%)
Gesamt	207 N=250	41 (19,8%)	14 (6,8%)	55 (26,6%)
p =		0,316(ns)	<u>0,000(s)</u>	0,115(ns)

Patienten, deren Serum-TSH-Wert bei Aufnahme unterhalb des Normbereichs (entspricht einer Hyperthyreose) lag, hatten in unserer Studie ein erheblich erhöhtes

Risiko, in eine Manie zu switchen, als andere Patienten. Ein erhöhter TSH-Wert (Hypothyreose) scheint dagegen eine gewisse protektive Wirkung vor Switches in die Manie zu haben. Der Bereich *Switch in Hypomanie* wird dagegen scheinbar von der *Schilddrüsenfunktion* nicht beeinflusst.

Bei den 250 fehlenden Werten konnten in den Akten keine Angaben zu TSH-Werten gefunden werden.

2.4) Nähere Charakterisierung der Episode

- Nach DSM-4:

Tabelle 2.4.a.2(36): Switch-Risiko in Abhängigkeit vom Schweregrad der depressiven Episode

Schweregrad der depressiven Episode	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
leicht/mittelschwer	181	22 (12,2%)	7 (3,9%)	29 (16%)
schwer	276	60 (21,7%)	19 (6,9%)	79 (28,6%)
Gesamt	457	82 (17,9%)	26 (5,7%)	108 (23,6%)
p =		0,006(s)	0,123(ns)	0,001(s)

Wie die obige Tabelle zeigt, haben Patienten, die an einer schweren depressiven Episode erkrankt sind, ein deutlich höheres Switch-Risiko als Patienten, deren Episode als leicht oder mittelschwer eingestuft werden kann. Bei diesen Patienten handelt es sich in der Mehrzahl um Bipolar-I-Erkrankte (Tabelle 35 im Anhang).

Patienten, deren depressive Episode das Merkmal *Somatische Symptome* aufweist, haben ein erhöhtes Switch-Risiko in die Hypomanie (21,8% gegen 11,3% Switches; Tabelle 38 im Anhang). Wie Tabelle 37 im Anhang zeigt, waren diese Patienten außerdem häufiger der Gruppe „Bipolar-II-Depression“ zuzuordnen, was jedoch statistisch nicht signifikant war.

Patienten, die den DSM4-Specifier *Psychotische Merkmale-moodcongruent* aufweisen, switchen häufiger in die Hypomanie als Patienten ohne psychotische Merkmale (28% Switches gegen 16,3%). Die Diagnose *Psychotische Merkmale-moodincon-*

gruent scheint dahingegen vor Switches in die Hypomanie zu schützen (5,3% Switches). Auf das Switch-Risiko in Manie hatte der Specifier keinen Einfluss (Tabelle 40 im Anhang) . Außerdem ließ sich die Diagnose *Psychotische Merkmale* statistisch signifikant häufiger bei Bipolar-I-Patienten beobachten (Tabelle 39).

Wie die Tabelle 42 im Tabellen-Anhang zeigt, haben depressive Episoden, die den Specifier *melancholische Merkmale* aufweisen, ein höheres Switch-Risiko in die Hypomanie (21,3% Switches gegen 14,3%). Für das Switch-Risiko in die Manie ließ sich dagegen kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit diesem Specifier nachweisen, ebenso wenig wie für die Diagnosegruppenverteilung (Tabelle 41).

Die DSM4-Specifier *Katatone* und *Atypische Merkmale* hatten in der Studie keinen Einfluss auf Switch-Risiko und Diagnosegruppenverteilung (Tabellen 43-46 im Anhang). Aufgrund der nur sehr kleinen Fallzahl in der Gruppe „mit atypischen Merkmalen“ ist der statistische Wert dieses Resultats jedoch fraglich.

Der DSM4-Specifier *Chronischer Verlauf* trat in der Studie sowohl bei Patienten mit Switch in Manie als auch in die Hypomanie seltener auf (13,6% Switches gegen 24,1%). Dieser Zusammenhang war jedoch, wohl auch aufgrund der nur geringen Fallzahl (22 Episoden mit chronischem Verlauf), nicht signifikant ($p=0,194$; Tabelle 48 im Anhang). Außerdem bestand kein Einfluss auf die Diagnosegruppenverteilung (Tabelle 47).

Für den DSM4-Specifier *Postpartaler Beginn* konnten in der Studie nur 3 Aufnahmen gefunden werden, die alle zur Bipolar-I-Diagnosegruppe gehörten und von denen eine Aufnahme während der Therapie in die Hypomanie switchte. Eine statistische Analyse konnte hier jedoch wegen der zu geringen Fallzahl nicht durchgeführt werden.

- **Charakterisierung der Episode nach Kraepelin (2.4.i):**

Folgende Ausprägungen der bipolaren affektiven Psychose konnten bei den einzelnen Episoden festgestellt werden: --- (221 Episoden), 0-- (83 E.), 0-0 (46 E.), +-+ (27 E.), 0-+ (26 E.), --0 (22 E.), --+ (20 E.), +-0 (7 E.) und +-- (5 E.) (siehe

Tabelle 49 im Anhang). Patienten mit der Episodenklassifizierung 0 – 0 zeigten mit 6,5% Switches eine deutlich geringere Neigung zu Polaritätswechseln als Patienten mit anderen Kombinationen. Sonst ließen sich keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede im Switch-Verhalten zwischen den einzelnen Gruppen feststellen.

Tabelle 2.4.i.3(51) :Switch-Risiko in Abhängigkeit von der Kraepelin-Einteilung „Antrieb“

Kraepelin: <i>Antrieb</i>	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Negativ (-)	309=57,6%	65 (21%)	17 (5,5%)	82 (26,5%)
Neutral (0)	75=16,4%	7 (9,3%)	0	7 (9,3%)
Positiv (+)	73=16%	10 (13,7%)	9 (12,3%)	19 (26%)
Gesamt	457	82 (17,9%)	26 (5,7%)	108 (23,6%)
p =		<u>0,036(s)</u>	<u>0,005(s)</u>	<u>0,006(s)</u>

Betrachtet man die Kraepelin-Klassifikation *Antrieb* einzeln, so ergibt sich ein Zusammenhang zwischen der Switch-Wahrscheinlichkeit und dem Antriebs-Niveau: Wie die obige Tabelle zeigt, erhöhen gesteigerter sowie gesenkter Antrieb das Switch-Risiko, wobei Patienten mit erniedrigtem Antrieb vorwiegend in die Hypomanie und Patienten mit erhöhtem Antrieb vorwiegend in die Manie switchen. Ein ausgeglichener Antrieb scheint dagegen ein protektiver Faktor zu sein. Die Kraepelin-Einteilung *Denken* hat dagegen allein keinen Einfluss auf das Switch-Risiko (siehe Tabelle 50 im Anhang).

2.5) Dauer des stationären Krankenhausaufenthalts

Wie die unten dargestellte Tabelle 52 zeigt, verlängert ein Switch im Verlauf der affektiven Psychose die Dauer der stationären Behandlung signifikant. Switches in die Manie erfordern dabei eine besonders lange stationäre Behandlungszeit:

Tabelle 2.5(52): Auswirkungen des Switch-Risikos auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Diagnose	Anzahl der Aufnahmen	Dauer in Tagen (Mittelwert)	Standardabweichung
Kein Switch	349	56,89	51,44
Switch in Manie oder Hypomanie p=0,000(s)	108	94,30	50,24
Switch in Hypomanie	82	89,5	47,73
Switch in Manie p=0,078(ns)	26	109,42	55,78

2.6) Charakterisierung eines Switch während der Episode

Die folgenden Ergebnisse der Studie haben eher deskriptiven Charakter:

Tabelle 53 im Tabellen-Anhang setzt sich mit dem *Zeitpunkt der jeweils aufgetretenen Switches innerhalb der stationären Behandlung* in Abhängigkeit von der Diagnosegruppe bzw. von der Art des Polaritätswechsels auseinander: Hier konnte festgestellt werden, dass Switches in die Manie und bei Bipolar-I-Patienten jeweils früher auftraten als in die Hypomanie oder bei Bipolar-II-Patienten. Die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

Auch der *Zeitpunkt eines erfolgten Strategiewechsels* der medikamentösen Behandlung spielte für den Zeitpunkt eines auftretenden Switch keine Rolle (siehe Tabelle 54 im Anhang).

Die Untersuchung der *Dauer des stationären Aufenthaltes nach erfolgtem Switch*, erbrachte in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus Tabelle 53 auch hier, dass sich der stationäre Aufenthalt durch einen Switch in Manie sehr stark verlängert, stärker als durch einen Switch in die Hypomanie (siehe Tabelle 55 im Anhang). Ansonsten ließ sich kein Zusammenhang mit der Diagnosegruppe feststellen.

Zusammenhänge (siehe Tabelle 58 im Anhang).

Patienten mit Switch in Manie oder Hypomanie erhielten durchschnittlich geringere Dosierungen der trizyklischen Antidepressiva (134,21 mg) als Patienten ohne Switch (154,24 mg). Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,067$; Tabelle 59 im Anhang).

Wie die Tabellen 60 und 61 im Tabellen-Anhang zeigen, ließ sich für die selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) in der Studie kein Zusammenhang zwischen Switch-Raten und einem bestimmten Wirkstoff bzw. der Dosierung feststellen.

Dagegen birgt der Wirkstoff Tranlylcypromin der Monoaminoxidasehemmer (MAO-I) ein signifikant höheres Switch-Risiko in die Hypomanie (16,7%), als eine Behandlung ohne Antidepressivum (3,4%). Unterschiede bezüglich des Switch-Risikos zwischen den einzelnen Wirkstoffen der MAO-I oder hinsichtlich der Switch-Rate in die Manie konnten allerdings nicht nachgewiesen werden (siehe Tabelle 62 im Anhang).

Ähnlich wie bei den TCA war auch bei den MAO-I die Dosierung des Antidepressivums bei den Patienten ohne Switch durchschnittlich deutlich höher (267,5 mg) als bei Patienten mit Switch in den manischen Bereich (97,5 mg). Auch hier war der Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,089$) (siehe Tabelle 63).

Die Untersuchung ergab für die anderen Antidepressiva, dass die Auswahl des Wirkstoffs einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Switch-Risiko in die Manie hat. Insbesondere Patienten, die mit Venlafaxin behandelt wurden, switchten signifikant häufiger in die Manie (9% Switches) als Patienten, die mit Mianserin (0 S.) oder gar nicht antidepressiv (3,4% S.) therapiert wurden (siehe Tabelle 64 im Anhang).

Patienten mit Switch in Hypomanie oder Manie erhielten außerdem im Durchschnitt statistisch signifikant höhere Dosen der anderen Antidepressiva, als Patienten ohne Switch (216,33 mg gegen 137,37 mg; siehe Tabelle 65 im Anhang).

Das Absetzen des Antidepressivums im Verlauf einer antidepressiven Therapie wirkt sich nicht auf das Switch-Risiko der Patienten aus (Tabelle 66 im Anhang).

3.2) Behandlung mit Stimmungsstabilisierern

3.2.a) Einfluss von Stimmungsstabilisierern auf das Switch-Risiko

Tabelle 3.2.a(67): Switch-Risiko in Abhängigkeit von einer Behandlung mit Stimmungsstabilisierern

Therapie	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Therapie ohne Stimmungsstabilisierer	763	40 (5,2%)	31 (4,1%)	71 (9,3%)
Therapie mit Stimmungsstabilisierer	613	18 (2,9%)	21 (3,4%)	39 (6,4%)
Gesamt	1376	58 (4,2%)	52 (3,8%)	110 (8%)
p =		<u>0,023(s)</u>	0,319(ns)	<u>0,028(s)</u>

Wie die obige Tabelle 67 zeigt, scheinen Stimmungsstabilisierer bei der Behandlung von bipolar-depressiven Patienten einen protektiven Effekt auf das Switch-Risiko, insbesondere in die Hypomanie, auszuüben.

Zwischen den verschiedenen Stoffklassen der Stimmungsstabilisierer und deren Kombinationen ergaben sich dagegen hinsichtlich der Switch-Raten keine Unterschiede(siehe Tabelle 68 im Anhang).

Auch zwischen den gemessenen Serumspiegeln der Stimmungsstabilisierer Lithium, Valproat und Carbamazepin und der Switch-Wahrscheinlichkeit ließ sich in der Studie kein Zusammenhang nachweisen (siehe Tabellen 69-71 im Anhang).

Die Switch-Raten bei Absetzen des Stimmungsstabilisierers liegen insbesondere für *Switch in Hypomanie* (9,7% Switches) deutlich über dem Switch-Risiko bei Weiterführen der Therapie (4,1% Switches). Aufgrund der zu geringen Fallzahl in der ersten Gruppe von nur 31 Behandlungsstrategien erwies sich dieser Zusammenhang jedoch nicht als statistisch signifikant ($p=0,139$; siehe Tabelle 72 im Anhang). Wie die Tabelle 73 im Anhang zeigt, senken Stimmungsstabilisierer insbesondere bei der Therapie mit trizyklischen Antidepressiva und SSRI das Switch-Risiko signifikant und sollten daher kombiniert werden. Für die Therapie mit EKT, MAO-I, anderem oder ohne Antidepressivum ließ sich kein Einfluss der Stimmungsstabilisierer

sierer auf das Switch-Risiko nachweisen.

3.3) Behandlung mit Antipsychotika

3.3.a) Einfluss von Antipsychotika auf das Switch-Risiko

Tabelle 3.3.a(74) Switch-Risiko in Abhängigkeit von einer Therapie mit Antipsychotika

Therapie	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Therapie ohne Antipsychotikum	800	41 (5,1%)	35 (4,4%)	76 (9,5%)
Therapie mit Antipsychotikum	576	17 (3%)	17 (3%)	34 (5,9%)
Gesamt	1376	58 (4,2%)	52 (3,8%)	110 (8%)
p =		<u>0,031(s)</u>	0,110(ns)	<u>0,009(s)</u>

Die oben aufgeführte Tabelle 74 zeigt, dass Antipsychotika einen schützenden Effekt vor Switches, insbesondere in die Hypomanie, ausüben.

Ein signifikanter Einfluss der Antipsychotika speziell auf die Switch-Raten von Patienten mit gesteigertem Antrieb nach Kraepelin oder von Patienten mit psychotischen Merkmalen konnte hingegen nicht nachgewiesen werden (Tabellen 75 und 76 im Anhang).

Wie Tabelle 77 im Anhang über die einzelnen Stoffklassen der Antipsychotika darstellt, sind hinsichtlich der Switch-Raten in die Hypomanie, atypische den mittelpotenten Antipsychotika bei der Therapie von bipolar-depressiven Patienten vorzuziehen. Ansonsten ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Switch-Risikos zwischen den einzelnen Stoffklassen feststellen.

Bezüglich der Dosierung der Antipsychotika fiel in der Studie auf, dass Patienten, die während ihres Krankenhausaufenthalts in Manie oder Hypomanie switchten, im Durchschnitt höhere Dosen (517,26mg) erhielten als Patienten ohne Switch (394,82 mg). Besonders hohe Antipsychotikamengen erhielten Patienten mit Switch in die

Dagegen konnten wir feststellen, dass Benzodiazepine bei Patienten mit gesteigertem Antrieb zu einer deutlichen Senkung der Switch-Häufigkeit in die Manie führen, wie die unten aufgeführte Tabelle 82 zeigt.

Tabelle 3.4.b(82): **Switch-Risiko in Abhängigkeit von einer Therapie mit Benzodiazepinen bei Patienten mit gesteigertem Antrieb**

Therapie von Patienten mit gesteigertem Antrieb	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Therapie ohne Benzodiazepin	107	3 (2,8%)	10 (9,3%)	13 (12,1%)
Therapie mit Benzodiazepin	88	2 (2,3%)	1 (1,1%)	3 (3,4%)
Gesamt	195	5 (2,6%)	11 (5,6%)	16 (8,2%)
p =		0,592(ns)	<u>0,012(s)</u>	<u>0,023(s)</u>

Hinsichtlich der *Dosierung der Benzodiazepine* konnte in der Studie kein Zusammenhang mit dem Switch-Risiko in den manischen Bereich festgestellt werden (siehe Tabelle 83 im Anhang).

Die in die Studie aufgenommenen Patienten erhielten insgesamt 13 verschiedene *Benzodiazepin-Wirkstoffe* (siehe Anhang): Für diese Wirkstoffe konnten in der Studie bezüglich des Switch-Risikos in Manie oder Hypomanie keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Darüber hinaus ist das Switch-Risiko bei *Absetzen des Benzodiazepins* höher als beim Fortsetzen der Therapie (9,8% gegenüber 7,8% Switches). Diese Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 84 im Anhang).

3.5) Wachtherapie

Obwohl eine Behandlung der bipolar-depressiven Patienten unserer Studie mit Wachtherapie zu leichten Anstiegen der Switch-Raten sowohl in Manie als auch in Hypomanie führte (9,3% Switches gegen 7,5%), konnte insgesamt kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Switch-Häufigkeit in Manie oder Hypomanie nachgewiesen werden (p=0,141; siehe Tabelle 85 im Anhang).

3.6) Schweregrad der Depression zu Beginn der Behandlungsstrategie nach Boerlin

Wie die Tabelle 86 im Anhang zeigt, stellte sich eine Einteilung des Schweregrads der depressiven Phase zu Beginn der Behandlungsstrategie nach Boerlin hier als sinnvoll heraus, da die einzelnen Gruppen unterschiedliche Switch-Häufigkeiten in die Manie zeigten. Besonders gefährdet, in die Manie zu switchen, ist dabei der Schweregrad *D4* (8,8% Switches), wohingegen die Gruppe *D3* besonders selten switcht (2,8% Switches). Ähnliche Unterschiede ergaben sich auch für die Switch-Raten in Hypomanie. Diese waren jedoch weniger ausgeprägt und daher statistisch nicht signifikant.

Die oben fehlenden Behandlungsstrategien waren auf der Boerlin-Skala den Schweregraden 0 und M1-4 zugeordnet und daher für die Fragestellung nach einem späteren Switch in Manie oder Hypomanie nicht relevant.

Zusammenfassung der Ergebnisse:

Es folgt eine zusammenfassende Darstellung der in diesem Kapitel dargelegten Ergebnisse.

1) Soziodemographische und klinische Daten

1.1) Patienten-Stichprobe

Erhobene Daten	Switch in Hypomanie (p)	Switch in Manie (p)	Risikofaktor R/ Protektiver Effekt P	Hinweis	Tabelle Nr.
Geschlecht	<u>s(0,012)</u>	ns	R= weiblich		4
Diagnosegruppe	<u>s(0,002)</u>	<u>s(0,000)</u>	R(Hyp)=BipolarII R(M)=Bipolar I		2
Somatische Erkrankung	ns	ns			5
Drogenmissbrauch	ns	<u>s(0,026)</u>	P=Drogenmissbrauch	Besonders „Nikotin“	7,8
Suizidversuche	ns	ns			6
Alter bei Erstmanifestation	ns	ns			9
Alter bei Ersthospitalisierung	ns	ns			10
Intervall zwischen Erstmanifestation u. Ersthospitalisierung	ns	ns			11
Intervall zwischen Erstmanifestation u. 1. Antidepressivum	ns	ns			12
Beginn d. Krankheit	<u>s(0,005)</u>	<u>s(0,043)</u>	R=Beginn mit Depression		13
Anzahl der Hospitalisationen	<u>s(0,002)</u>	ns		Switches führen zu mehr Hospitalisationen	14
Zyklusbeschleunigung	<u>s(0,021)</u>	ns	R=Zyklusbeschl.		15
DSM4-Specifier:					
• Vollremission im Intervall	<u>s(0,032)</u>	<u>s(0,010)</u>	R=Ohne Vollremission im Intervall		17
• Saisonales Muster	ns	ns		Fallzahl gering	19
• Rapid Cycling	<u>s(0,001)</u>	<u>s(0,000)</u>	R=Mit Rapid C.		21

Rapid-Cyclers nach Maj	ns	ns	Fallzahl gering	22
------------------------	----	----	-----------------	----

1.2) Aufnahmen-Stichprobe

Erhobene Daten	Switch in Hypomanie (p)	Switch in Manie (p)	Risikofaktor R/ Protektiver Effekt P	Hinweis	Tabelle Nr.
Alter bei Aufnahme	<u>s</u> (0,002)	<u>s</u> (0,002)	R(Hyp)=älter; R(M)=jünger	Switch vs kein Switch = ns	24
Frühere depressive Phasen	ns	ns			25,26
Frühere manische/hypomanische Phasen	ns	ns			27
Frühere Switches in Hypomanie	ns	---			28
Frühere Switches in Manie	---	<u>s</u> (0,040)	R=Frühere Switches in Manie	Risiko steigt mit Anzahl	29, 30
Beginn der Episode (schleichend o. akut)	ns	ns			31
Entstehung der Episode aus Switch	<u>s</u> (0,027)	ns	R=Entstehung aus Switch		32
Dauer der Episode vor Hospitalisierung	ns	ns		Auch Switch vs kein Switch=ns	33
Schilddrüsenfunktion	ns	<u>s</u> (0,000)	R=TSH erniedrigt P=TSH erhöht		34
DSM4-Specifier:				„Schwer“	
• Schweregrad	<u>s</u> (0,006)	ns	R=schwere depressive Episode	häufiger bei Bipolar-I-Pat. (<u>s</u>)	36
• Somatische Symptome	<u>s</u> (0,003)	ns	R=Mit somatischen Symptomen		38
• Psychotische Merkmale	<u>s</u> (0,015)	ns	R=Psych.Merkmale, moodcongruent P=Psych.Merkm., moodincongruent	P.M. häufiger bei Bipolar-I-Pat. (<u>s</u>)	40, 39
• Melancholische Merkmale	<u>s</u> (0,034)	ns	R=Mit melanchol. Merkmalen		42
• Katatone Merkm.	ns	ns			44
• Atypische	ns	ns		Fallzahl	46

Merkmale				gering	
• Chronischer Verlauf	ns	ns		Fallzahl gering	48
<u>Kraepelin-Einteilung:</u>	<u>s</u>	<u>s</u>	P=Episodenklassifizierung 0-0	Übrige Episodenklass.=ns	49
▪ Episoden-Klassif.					
▪ Kraepelin-Einteilung <i>Denken</i>	ns	ns			50
▪ Kraepelin-Einteilung <i>Antrieb</i>	<u>s</u> (0,036)	<u>s</u> (0,005)	R=Gesteigerter u. gesenkter Antrieb		51
Dauer des stationären Aufenthalts	<u>s</u> (0,000)	<u>s</u> (0,000)	Krankenhausaufenthalte durch Switch verlängert		52
<u>Switch vorhanden :</u>				Hypomanie vs Manie	53
• Zeitpunkt	ns	ns			
• Zeitpunkt nach Strategiewechsel	ns	ns		Hypomanie vs Manie	54
• Dauer des stat. Aufenthalts nach Switch	<u>s</u> (0,009)	<u>s</u> (0,009)	Stationärer Aufenthalt durch Switch in Manie länger als durch Switch in Hypomanie		55

2 Medikamentöse Behandlung der Patienten

Behandlungsstrategie-Stichprobe

Erhobene Daten	Switch in Hypomanie (p)	Switch in Manie (p)	Risiko-faktor R/ Protektiver Effekt P	Hinweis	Tabelle Nr.
<u>Antidepressiva:</u>					
• Antidepressiva gesamt	ns	ns			56
• Antidepressive Stoffklassen	ns	ns			57
• Trizyklika (TCA) (Wirkstoffe)	<u>s</u>	ns	R= Imipramin (p=0,046)	Übrige TCA-Wirkstoffe=ns	58
• SSRI (Wirkstoffe)	ns	ns			60
• MAO-I (Wirkstoffe)	<u>s</u>	ns	R= Tranylcypromin (p=0,030)	Übrige MAO-I-Wirkst=ns	62
• Andere Antidepressiva (Wirkstoffe)	ns	<u>s</u> (0,003)	R=besonders Venlafaxin (p=0,038)	Auch übrige Wirkstoffe= <u>s</u>	64
• Dosierung d. TCA, SSRI,MAO-I	ns	ns			59,61 63

• Dosierung der anderen Antidepressiva	\underline{s} (0,014)	\underline{s} (0,014)	R= höhere Dosierung	Switch vs Kein Switch	65
• Absetzen	ns	ns			66
Stimmungsstabilisierer					
▪ St.stabilisierer insgesamt	\underline{s} (0,023)	ns	P= Therapie mit St.stabilisierer		67
▪ St.stabilisierer-Stoffklassen	ns	ns			68
▪ Serumspiegel (Lithium, Valproat, Carbamazepin)	ns	ns			69,70 71
▪ Absetzen	ns	ns		Fallzahl klein	72
Kombinationen:					
• TCA + St.stabilisierer	ns	\underline{s} (0,018)	P= Kombination		73
• SSRI + St.stabilisierer	\underline{s} (0,017)	ns	P= Kombination		73
• Anderes Antidep + St.stabilisierer	ns	ns			73
• MAOI + St.stab.	ns	ns			73
• EKT + St.stab.	ns	ns			73
Antipsychotika:					
▪ Antipsychotika insgesamt	\underline{s} (0,031)	ns	P=Therapie mit Antipsychotika		74
▪ Antipsychotika bei psychot. Merkmalen	ns	ns			75
▪ Antipsychotika bei gesteigertem Antrieb	ns	ns			76
▪ Antipsychotika-Stoffklassen	\underline{s}	ns	Atypische A. besser als mittelpotente A. Sonst keine Unterschiede		77
▪ Hochpotente A. (Wirkstoffe)	ns	ns			Text
▪ Mittelpotente A. (Wirkstoffe)	ns	ns			Text
▪ Atypische A. (Wst.)	ns	ns			Text
▪ Niedrigpotente A. (Wirkstoffe)	ns	\underline{s} (0,000)	R=Chlorprothixen		79
▪ Dosierung der A.	ns	ns			78
▪ Absetzen der A.	ns	ns			80
Benzodiazepine:					
• Benzodiazepine insgesamt	ns	ns			81
• Benzodiazepine bei gesteigertem Antrieb	ns	\underline{s} (0,012)	P=Therapie mit Benzodiazepinen		82
• Wirkstoffe der B.	ns	ns			Text

• Dosierung der B.	ns	ns			83
• Absetzen der B.	ns	ns			84
Wachtherapie	ns	ns			85
Schweregrad der Depression nach <i>Boerlin</i>	ns	<u>s</u> (0,036)	R= Stadium D4 P= Stadium D3		86

R = Risikofaktor; P = Protektiver Faktor; s = signifikant; ns = nicht signifikant; M = Manie; Hyp = Hypomanie; vs = „Gegenüberstellung“; TCA = Trizyklische Antidepressiva; SSRI = Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer; MAO-I = Monoaminoxidasehemmer; EKT = Elektrokrampftherapie

4 Diskussion

4.1) Switch-Risiko

Durch die Einteilung der von uns analysierten Daten in drei abgestufte Kategorien ergeben sich für jede der drei Stichproben eigene Switch-Raten. Dieses Verfahren hat den Vorteil, dass Switch-Risiken sehr differenziert auf eine einzelne Behandlungsstrategie, auf die jeweilige Krankheitsepisode oder auf den gesamten bisherigen Krankheitsverlauf des Patienten bezogen werden können.

Die Aufnahmen-Stichprobe repräsentiert dabei die 457 depressiven Krankheitsepisoden der 230 bipolaren Patienten, die unter stationärer Therapie auf ihre Switch-Häufigkeit untersucht wurden. Hierbei ergab sich eine Gesamt-Switch-Rate von 23,6 %, die sich aus 17,9% Switches in die Hypomanie und 5,7 % Switches in die Manie zusammensetzt. Dieses Ergebnis kommt sehr nah an die Resultate der jüngst veröffentlichten Studien von Boerlin (1998) und Bottlender (1998) heran, die bei ihren ebenfalls rein bipolaren Patientenkollektiven Switch-Raten von 28 % bzw. 25 % fanden. Bei Bottlender war lediglich das Verhältnis der Switches in Manie oder Hypomanie mit 10% : 15% mehr zugunsten der Manie verschoben. Auch Henry et al. fanden 2001 bei ihrer prospektiven Untersuchung bipolar-depressiver Patienten unter SSRI-Therapie eine ähnliche Switch-Rate von 24 %. Angst dagegen hatte 1985 mit 29,5 % Switches für den bipolaren Bereich einen etwas höheren Wert gefunden, wobei allerdings zu bedenken ist, dass er auch schizoaffektive Patienten in seine Untersuchung mit einbezog.

Für die Patienten-Stichprobe, die ja neben den unter stationärer Therapie beobachteten Switches auch alle jene Polaritätswechsel enthält, die sich anamnestisch erheben ließen, liegen die Switch-Raten mit 46,5 % Switches in die Hypomanie und 28,3 % Switches in die Manie dementsprechend höher. Dieser Datensatz lässt sich am ehesten mit der Studie Altshulers et al.(1995) vergleichen, bei der die Akten 51 bipolarer Patienten auf Switches in der Vergangenheit untersucht wurden und eine Switch-Rate von sogar 69 % gefunden wurde.

Nach Unterteilung der einzelnen Krankheitsepisoden in 1376 Behandlungsstrategien ergaben sich selbst für die kurzen Zeitabschnitte dieser Stichprobe noch relativ hohe Switch-Raten von 8 % Switches insgesamt, die sich in 4,2 % Switches in die Hypomanie und 3,8 % in die Manie unterteilten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die in der Literatur mit dem bipolaren Bereich fast ausnahmslos in Verbindung gebrachten sehr hohen Switch-Raten mit dieser Arbeit ein weiteres Mal bestätigt werden konnten. Da es sich beim Switch-Phänomen darüber hinaus um eine Krankheitskomplikation handelt, deren Auswirkungen für den einzelnen Patienten noch gar nicht genau bekannt sind, spiegelt sich allein durch die Häufigkeit dieser Komplikation wieder, wie wichtig das Thema dieser Arbeit und der wissenschaftlichen Studien der letzten Jahre wirklich zu sein scheint.

4.2) Ergebnisse zum Einfluss der medikamentösen Therapie auf das Switch-Risiko

Antidepressiva

Im Gegensatz zu der vielfach vertretenden wissenschaftlichen Meinung, dass post-depressive Manien und Hypomanien auf den Einfluss der antidepressiven Medikation zurückzuführen seien (z.B. durch Quitkin et al.(1981), Himmelhoch et al.(1991), Peet (1994), Altshuler et al.(1995), Post (1997), Boerlin (1998), Bottlender et al.(1998, 2001)), konnte dieser Zusammenhang in dieser Studie nicht bestätigt werden: Behandlungsstrategien, in denen u.a. auch ein Antidepressivum verabreicht wurde, gingen lediglich mit einer ganz geringfügig, nicht signifikanten Erhöhung des Switch-Risikos einher (Tabelle 56). Dementsprechend führte auch ein Absetzen der antidepressiven Medikation nicht zu einer Verringerung der Switch-Raten (Tabelle 66).

Auch die oft dargestellte besondere Gefährdung bipolarer Patienten durch trizyklische Antidepressiva, wie sie z.B. von Quitkin et al.(1981), Peet (1994), Post (1997),

Boerlin (1998) und Bottlender (1998) dargestellt wurde, konnte in dieser Arbeit nicht nachvollzogen werden. Dagegen ergab sich für keine der antidepressiven Stoffklassen eine statistisch signifikante Erhöhung des Switch-Risikos gegenüber einer Therapie ohne Antidepressivum (Tabelle 58). Für die vielfach im bipolaren Kontext als besser geeignet propagierten SSRI (Peet (1994), Post (1997), Boerlin (1998)) wurden in der Studie sogar höhere Switch-Raten gefunden, als unter der Therapie mit TCA, EKT oder anderen Antidepressiva. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

Somit kann eine medikamentöse Induktion des Switch-Phänomens durch bestimmte antidepressive Stoffklassen oder Antidepressiva im allgemeinen unserer Meinung nach weitgehend ausgeschlossen werden. Auf der anderen Seite konnten wir jedoch auch die Thesen Goldsteins et al.(1999), die eine vor Switch schützende Funktion der Antidepressiva fanden, durch unsere Resultate nicht nachvollziehen. Unser Ergebnis entspricht damit den Thesen Angsts, der das Switch-Phänomen schon 1985 in seiner berühmten retrospektiven Studie als nicht medikamentös induziert, sondern als natürlichen Bestandteil des spontanen Krankheitsverlaufs bipolarer affektiver Psychosen einstufte. Auch Lewis und Winokur waren 1982 zu ähnlichen Ergebnissen gekommen.

Ein Grund, weshalb das Switch-Phänomen in der Vergangenheit so häufig als Antidepressiva-induziert beurteilt wurde, wurde schon 1992 von Coryell et al.vermerkt: Die Behandlung der bipolaren depressiven Episode mit Antidepressiva und ihr naturgemäß eintretender Polaritätswechsel könnten als zwei voneinander unabhängige Tatsachen irrtümlich miteinander in Zusammenhang gebracht worden sein. Eine weitere Fehlerquelle stellt der Einfluss zusätzlicher Faktoren, wie z.B. der Episode-specifier, dar. Wären z.B. in den Studien vermehrt Patienten mit schwer ausgeprägter depressiver Symptomatik, die laut unserer Arbeit ja eher zur Komplikation des Switching neigen, auch vermehrt mit trizyklischen Antidepressiva behandelt worden, wären auch hier falsche Schlussfolgerungen möglich. Auch geht aus den meisten wissenschaftlichen Arbeiten nicht hervor, ob die Patienten mit Polaritätswechsel durchgehend antidepressiv behandelt wurden, ob die Therapie teilweise unterbrochen war oder wie groß der zeitliche Abstand zwischen antidepressiver Medikation und Switch

sein durfte. Im Gegensatz dazu bietet unsere Studie durch die Unterteilung der teilweise langen Krankheitsperiode in mehrere Behandlungsstrategien die Möglichkeit, die Auswirkungen einer Therapieumstellung leicht und sofort nachvollziehen zu können. Aus diesem Grund sind vielleicht Zusammenhänge hier leichter zu identifizieren als in herkömmlichen Studien.

Außerdem sollte in unserer Arbeit untersucht werden, ob eine erhöhte Switch-Wahrscheinlichkeit eventuell mit (höheren) Dosierungen der Antidepressiva einhergehen könnte: Dieser Zusammenhang konnte allerdings für die Therapie mit Monoaminoxidasehemmern aufgedeckt werden, denn während Patienten ohne Switch im Durchschnitt 137,37 mg des MAO-I erhielten, nahmen Patienten mit Switch in Manie oder Hypomanie mit 216,33 mg wesentlich höhere Dosen ein. Unterschiede zwischen den Dosierungen der Patienten, die entweder in Manie oder Hypomanie switchten, ließen sich dagegen nicht finden. Wird der Switch-Prozess also eher durch die Dosis als durch den Stoffklasse des Antidepressivums ungünstig beeinflusst? Für die Stoffklassen der TCA, SSRI oder der anderen Antidepressiva ließ sich ein solcher Zusammenhang jedoch nicht nachweisen.

Auch im Vergleich der einzelnen Wirkstoffe der Stoffklassen untereinander schnitten einzelne Medikamente bezüglich ihres Switch-Risikos schlechter ab als andere: So zeigte der Wirkstoff Imipramin unter den TCA höhere Switch-Raten in die Hypomanie als Trimipramin, Clomipramin oder fehlende antidepressive Behandlung. Imipramin war schon in den Switch-Studien von Quitkin et al.(1981) und Prien et al.(1984) als Testsubstanz durch sehr hohe Switch-Raten aufgefallen, was allerdings auf die gesamte Gruppe der TCA bezogen worden war. Liegt das schlechte Abschneiden der TCA im Vergleich zu anderen Antidepressiva also teilweise nur an den Auswirkungen der benutzten Einzelsubstanz? Auch für die Wirkstoffe Venlafaxin und Tranylcypromin konnten im Vergleich zur fehlenden antidepressiven Medikation erhöhte Switch-Raten gefunden werden (Tabellen 62 und 64).

Inwieweit unsere Ergebnisse bezüglich des Einflusses der Dosierung der MAO-I oder einzelner Wirkstoffe auf das Switch-Phänomen von wissenschaftlicher Relevanz sind

oder lediglich zufällig bedingt wurden, müsste durch weitere Arbeiten ergründet werden.

Stimmungsstabilisierer

Wie in der Literatur häufig beschrieben, konnte auch in dieser Studie eindeutig ein protektiver Effekt der Stimmungsstabilisierer auf das Switch-Risiko bipolardepressiver Patienten nachgewiesen werden (Tabelle 67). Hiermit können ähnliche Ergebnisse von Prien (1984), Boerlin (1998), Bottlender (1998) und Henry (2001) bestätigt werden. Ebenso konnten wir auch die These Bottlenders, dass Stimmungsstabilisierer insbesondere in Verbindung mit TCA die Switch-Rate senken, nachvollziehen.

Darüber hinaus konnte ein ähnlicher Effekt der mood stabilizer auf die Behandlung mit SSRI entdeckt werden (Tabelle 73). Ein Absetzen des Stimmungsstabilisierers führte dementsprechend auch zu einem Anstieg der Switch-Rate insbesondere in die Hypomanie. Dieser Zusammenhang erwies sich jedoch aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht als statistisch signifikant.

Unser Ergebnis, dass sich die Gruppe der Stimmungsstabilisierer tatsächlich durch eine vor Switch schützende Wirkung auszeichnet, erscheint insbesondere vor dem Hintergrund einer These plausibel, die Turvey et al. in ihrer prospektiven Studie von 1999 formulierten: Diese interpretierten den Switch-Prozess als Ausdruck allgemeiner affektiver Instabilität bzw. als Unfähigkeit, die Stimmung dauerhaft zu stabilisieren. Angesichts dieser sinnvollen Interpretation erscheint es uns nicht verwunderlich, dass eine Gruppe von Medikamenten, die wie die Stimmungsstabilisierer ja in erster Linie dazu dient, eine Stimmung zu festigen, sich im Rahmen des Switch-Phänomens als gut wirksam erweist.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen Henrys (2001), der nur für das Lithium, nicht aber für die Antikonvulsiva Valproat und Carbamazepin eine vor Switch schützende Funktion nachweisen konnte, ließen sich in dieser Studie keine Unterschiede hinsichtlich der Switch-Raten zwischen den einzelnen Stoffklassen oder deren

Kombinationen nachweisen (Tabelle 68).

Bereits 1982 entdeckten Jann et al. in einer Studie über die Switch-Häufigkeit von 30 bipolar-depressiven Patienten, dass Patienten mit Polaritätswechsel signifikant niedrigere Lithium-Serumspiegel aufwiesen. Dieser Zusammenhang deutet sich zwar auch in unserer Arbeit an (Tabelle 69), war jedoch statistisch nicht signifikant. Ein Einfluss der Valproat- und Carbamazepin-Serumspiegel auf die Switch-Häufigkeit ließ sich dagegen gar nicht erkennen.

Zusammenfassend lässt sich auch aus den Ergebnissen unserer Studie schlussfolgern, dass eine Therapie der bipolaren affektiven Psychose mit Stimmungsstabilisierern von Beginn an aufgrund ihrer vor Switch schützenden Eigenschaften und insbesondere bei einer Behandlung mit TCA oder SSRI eindeutig empfohlen werden kann. Die Resultate Goldsteins et al.(1999), die in ihrer Studie gar keine Schutzfunktion der Stimmungsstabilisierer finden konnten, können wir, wie schon hinsichtlich der anti-depressiven Therapie, anhand unserer Ergebnisse nicht nachvollziehen.

Antipsychotika

Auch für die Gruppe der Antipsychotika, deren gute antimanische Wirkung seit langem bei der Therapie der Manie geschätzt wird, konnten in unserer Studie eindeutig vor Switch schützende Effekte nachgewiesen werden: Sowohl Switches in die Manie als auch in die Hypomanie wurden durch eine Therapie mit Antipsychotika deutlich gesenkt, die Gesamt-Switch-Rate sank von 9,5% ohne antipsychotische Behandlung auf 5,9% unter Gabe eines Antipsychotikums. Auch für die Therapie mit den sog. klassischen Antipsychotika (hochpotente, mittelpotente, niedrigpotente Neuroleptika) konnten niedrigere Switch-Raten als für eine Behandlung ohne Antipsychotikum festgestellt werden. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Thesen Koukopoulos et al., die 1980 den Verdacht äußerten, dass die klassischen Antipsychotika an der Induktion von Stimmungsumschwüngen beteiligt sein könnten. Jedoch erwiesen sich auch in unserer Studie die in jüngster Zeit favorisierten neueren „atypischen“ Neuroleptika als den klassischen Neuroleptika überlegen: So traten etwa Switches in die

Hypomanie gar nicht auf und waren somit signifikant seltener als unter der Behandlung mit mittelpotenten, aber auch weniger als unter der Therapie mit hochpotenten oder niedrigpotenten Neuroleptika. Auch Switches in die Manie traten selten auf (Tabelle 77). Somit konnten Theorien Zarates et al.(1990) über die stimmungsstabilisierenden Funktionen der atypischen Neuroleptika bestätigt werden. Besonders für den Wirkstoff Clozapin konnten wir gute Ergebnisse feststellen (Gesamt-Switch-Rate 1,5%). Eine stimmungsstabilisierende, vor Switch schützende Therapie mit atypischen Neuroleptika kann also auch nicht zuletzt aufgrund ihrer Nebenwirkungsarmut durchaus empfohlen werden. Ansonsten ergaben sich zwischen den einzelnen Stoffklassen oder Wirkstoffen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Switch-Risikos.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, zu testen, ob insbesondere Patienten mit psychotischen Merkmalen, die ja einerseits die spezielle Zielgruppe der Antipsychotika darstellen und andererseits auch erhöhte Switch-Raten aufweisen (s.u.), besonders von einer antipsychotischen Therapie hinsichtlich ihres Switch-Risikos profitieren. Dieser Zusammenhang ließ sich jedoch nicht nachweisen (Tabelle 75). Auch die Risikogruppe der Patienten, die nach der Einteilung nach Kraepelin einen gesteigerten Antrieb aufweisen, stellen nach unseren Ergebnissen keine besondere Indikation für eine antipsychotische Therapie dar (Tabelle 76).

Hinsichtlich der Dosierung der in unserer Klinik verabreichten Antipsychotika fällt auf, dass Patienten mit Switch in Manie oder Hypomanie größere Mengen Chlorpromazinäquivalente erhielten als Patienten ohne Switch, wobei Patienten mit Switch in die Manie sogar besonders hohe Dosen erhielten (Tabelle 78). Obwohl diese Unterschiede statistisch nicht signifikant waren, bliebe in folgenden Studien zu überprüfen, inwieweit eine besonders hohe oder sogar Überdosierung der Antipsychotika Stimmungsumschwünge induzieren könnte.

Benzodiazepine

Da für die Gruppe der Benzodiazepine in der Vergangenheit sowohl eine vor Switch in die Depression schützende Wirksamkeit (Sachs et al,1990) als auch gute antimaniale Eigenschaften (Chouinard,1988) festgestellt worden waren, stellte sich für uns nun die Frage, ob sie auch das Switch-Risiko in den manischen Bereich senken könnten. Diese Vermutung konnte allerdings durch unsere Ergebnisse nicht bestätigt werden: Während das Switch-Risiko in die Hypomanie unter Therapie mit Benzodiazepinen nahezu unverändert blieb, sank die Switch-Rate in die Manie lediglich geringfügig (Tabelle 81). Auch ein Absetzen der Therapie führte nur zu einem geringen Anstieg der Switch-Häufigkeit in Manie und Hypomanie (Tabelle 84).

Eine Fehlerquelle, die dieses Ergebnis ungünstig beeinflusst haben könnte, ist allerdings wieder im Bereich der zusätzlichen Einflussfaktoren zu suchen: So werden die beruhigend wirkenden Benzodiazepine bevorzugt im Bereich der schweren, teilweise wahnhaften Depression verwendet, die ja laut unserer Studie mit einer erhöhten Switch-Rate einhergeht (s.u.). Eine eventuelle protektive Funktion der Benzodiazepine könnte auf diese Weise verschleiert worden sein.

Interessant erscheint allerdings die Tatsache, dass Patienten, die mit dem Wirkstoff Clonazepam, der sowohl von Sachs als auch Chouinard als Kombinationsbehandlung in Verbindung mit Lithium zur Therapie der bipolaren Affektpsychose bzw. der Manie vorgeschlagen worden war, behandelt worden waren, hier gar keine Switches zeigten. Aufgrund der zu geringen Fallzahl ergab sich für diesen Zusammenhang jedoch keine statistische Signifikanz. Auch für die übrigen verwendeten 12 verschiedenen Benzodiazepin-Wirkstoffe wie auch für die Dosierungen der Medikamente ließen sich hier keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Switch-Risikos in Manie oder Hypomanie feststellen.

Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv unserer Patienten erwies sich eine Benzodiazepintherapie als Switch-Prophylaxe in die Manie für Patienten, deren depressive Episode mit einem gesteigertem Antrieb nach der Einteilung nach Kraepelin einherging,

als sehr sinnvoll: Hier konnte das Switch-Risiko in die Manie durch eine Behandlung mit Benzodiazepinen von 9,3% auf 1,1% signifikant gesenkt werden. Dieses Ergebnis lässt sich in erster Linie durch die sedierende Komponente der Benzodiazepine erklären, die sich bei der Therapie von Patienten mit gesteigertem Antrieb besonders günstig auch auf die Switch-Häufigkeit in die Manie auszuwirken scheint, da sich für den Polaritätswechsel in die Hypomanie lediglich eine geringfügige Senkung ergab.

So kann aufgrund unserer Ergebnisse eine Therapie mit Benzodiazepinen, zumindest für den Bereich der Depression mit gesteigertem Antrieb (zornige Manie), zur Senkung der Switch-Häufigkeit in die Manie ausdrücklich empfohlen werden. Darüber hinaus sei an dieser Stelle auch auf die Sinnhaftigkeit der Abgrenzung der Mischzustände nach Kraepelin hingewiesen, da ohne diese Einteilung die Identifikation der genannten Patientengruppe schwer fallen dürfte (weitere Informationen: s.u.).

Wachtherapie

Im Gegensatz zu dem in den letzten Jahren häufig geäußertem Verdacht, dass manische Zustände durch die Wachtherapie induziert werden könnten, ließ sich diese Annahme durch unsere Arbeit nicht bestätigen: Sowohl Switches in die Manie als auch in die Hypomanie traten unter Wachtherapie nur geringfügig häufiger auf als ohne diese (Tabelle 85). Aus dem Grund sollte diese nicht-medikamentöse, nebenwirkungsarme und wirkungsvolle Art der Behandlung der Depression unserer Meinung nach auch im Bereich der bipolaren Affektpsychose auf jeden Fall beibehalten werden.

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum Einfluss der medikamentösen Therapie auf das Switch-Risiko und unsere Therapieempfehlung zur Behandlung bipolarer Patienten erfolgt am Ende dieses Kapitels.

4.3) Ergebnisse zum Einfluss der „DSM-IV-Specifier“ auf das Switch-Risiko

Zunächst sollen die Ergebnisse über den diagnostischen Wert der DSM-IV-Specifier dargelegt werden, die sich auf den gesamten Krankheitsverlauf der affektiven Psychose beziehen. Hierzu gehören die Specifier „Mit bzw. ohne Vollremission im Intervall“, „Saisonales Muster“, „Rapid Cycling“ und „Zyklusbeschleunigung“ (nähere Definition der Specifier: siehe Methoden-Teil), für die sich in unserer Studie sehr interessante Ergebnisse fanden:

So ließen sich für Patienten, deren Krankheitsverlauf das Kriterium „*Ohne Vollremission im Intervall*“ erfüllte, eindeutig höhere Switch-Raten sowohl in die Manie als auch in die Hypomanie feststellen (Tabelle 17). Das Switch-Risiko in die Manie war für diese Patienten sogar nahezu verdoppelt (39,4% : 23,3%). Es lässt sich also festhalten, dass Patienten, die auch im Intervall zwischen den Episoden nicht in der Lage sind, eine vollkommen ausgeglichene Stimmung zu erreichen, auch eine wesentlich höhere Bereitschaft zum plötzlichen Polaritätswechsel während der Krankheitsepisode aufweisen. Dieses Ergebnis ist wiederum ein starkes Argument für die These Turveys et al. (1999), die das Switch-Phänomen gerade als Unfähigkeit, die Stimmung zu stabilisieren, interpretierten. So liefert unser Ergebnis auf der einen Seite Hinweise zu Genese und Erscheinungsbild des Switch-Phänomens an sich, auf der anderen Seite ergeben sich aber auch praktische Konsequenzen: Patienten, bei denen der DSM-IV-Specifier eine mangelnde Remission im Intervall ergibt, sollten als Risikogruppe hinsichtlich eventueller Switch-Ereignisse eingestuft und dementsprechend vorsichtig und aufmerksam therapiert werden.

Auch für Patienten, die innerhalb ihres Krankheitsverlaufs eine „*Zyklusacceleration*“ d.h. eine sich ständig beschleunigende Phasenabfolge, aufwiesen, ergab sich in unserer Studie ein deutlich erhöhtes Switch-Risiko in die Hypomanie, während die Switch-Rate in die Manie durch diesen Specifier nicht beeinflusst wurde (Tabelle 15). Bereits 1995 kamen Altshuler et al. in ihrer retrospektiven Studie zu dem ähnlichen Ergebnis, dass Switches in den manischen Bereich mit einem hohen Risiko

der Zyklusacceleration assoziiert waren. Diese Feststellung lässt sich also durch unsere Ergebnisse eindeutig bestätigen.

Für den DSM-IV-Specifier „*Rapid Cycling*“ ließ sich in unserer Arbeit sogar ein hochsignifikanter Zusammenhang mit dem Switch-Risiko feststellen: Patienten mit der Diagnose Rapid Cycling hatten ein nahezu verdoppeltes Switch-Risiko in die Hypomanie (76,9%: 42,6%), die Switch-Raten in die Manie waren fast verdreifacht (65,4% : 23,5%).

Betrachtet man die drei soeben beschriebenen Specifier im Zusammenhang, wird deutlich, dass das Switch-Phänomen Ausdruck eines extrem schweren Krankheitsverlaufs sein muss: So sind durchaus Krankheitsverläufe bekannt, deren Symptomatik zunächst weniger schwer mit langdauernden beschwerdefreien Intervallen beginnt, sich aber im Verlauf stetig verstärkt (z.B. auch durch den Verlust einer Vollremission im Intervall), um schließlich über eine Zyklusacceleration im Rapid Cycling zu münden; einem Zustand, der für den Betroffenen meist mit einem immens hohen Leidensdruck einhergeht. Die festgestellte Assoziation des Switch-Phänomens mit diesen Parametern des malignen Krankheitsverlaufs deutet darauf hin, dass der plötzliche Polaritätswechsel selbst eine sehr ernstzunehmende Krankheitskomplikation darstellt: Es handelt sich entgegen der teilweise geäußerten Meinung beim Switch durchaus nicht um einen harmlosen Zwischenfall oder sogar ein wünschenswertes Phänomen, dass dem Patienten nach einer depressiven Phase wieder Auftrieb verleiht. Vielmehr sind an dieser Stelle erneut die Thesen Turveys et al.(1995) zu nennen, die das Vorliegen mehrfacher Polaritätswechsel mit besonders schweren Verläufen der bipolaren Affektpsychose in Zusammenhang bringen.

Auf der anderen Seite lassen sich anhand dieser Ergebnisse auch Hinweise zur Erstellung eines Risikoprofils des einzelnen Patienten hinsichtlich eines drohenden Switch erstellen: Durch eine fundierte Anamneseerhebung könnten unter Berücksichtigung der DSM-IV-Specifier Patienten mit „Zyklusbeschleunigung“ oder „Rapid Cycling“ schon frühzeitig als Risikogruppe hinsichtlich eines Polaritätswechsels identifiziert und entsprechend behandelt werden.

Darüber hinaus konnten in unserer Arbeit keine Unterschiede bezüglich des Switch-Risikos zwischen den einzelnen Rapid-Cycling-Gruppen nach Maj (1999) gefunden werden, was allerdings auch durch die zum Teil geringen Fallzahlen in den einzelnen Gruppen bedingt sein könnte (Tabelle 22). Nichtsdestoweniger erachten wir die vom DSM-IV-System abweichende Einteilung des Rapid-Cyclings nach Maj für sinnvoll, da nach der DSM-IV-Definition fünf unserer Rapid-Cycling-Patienten (mit hohen Switch-Raten) gar nicht als solche identifiziert worden wären. Aufgrund des extrem hohen Switch-Risikos dieser Patienten ist es jedoch von großer Wichtigkeit, sie bereits im Vorfeld als Rapid Cycler zu erkennen, was eine Erweiterung des DSM-IV-Systems um die Rapid-Cycling-Definitionen nach Maj berechtigt erscheinen ließe.

Ein weiteres Ergebnis unserer Studie deutet überdies daraufhin, dass Patienten, die den DSM-IV-Specifier „*Mit saisonalem Muster*“ erfüllen, häufiger in die Hypomanie switchen als Patienten, bei denen der Krankheitsverlauf der affektiven Psychose unabhängig von der Jahreszeit ist (Switches 63,2% : 45%; Tabelle 19). Dieser Zusammenhang erwies sich jedoch aufgrund zu geringer Fallzahlen als statistisch nicht signifikant. Ob auch dieser Specifier zur Identifikation eines erhöhten Switch-Risikos in die Hypomanie beitragen könnte, bliebe anhand größerer Fallzahlen in zukünftigen Studien zu überprüfen.

Außerdem konnten für keinen der genannten DSM-IV-Specifier signifikante Unterschiede hinsichtlich der Diagnose „Bipolar I“ oder „Bipolar II“ gefunden werden. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Resultaten Majs (1999) und Altshulers (1995), die die Bipolar-II-Erkrankung als Risikofaktor bezüglich des „Rapid Cyclings“ bzw. der „Zyklusacceleration“ definiert hatten.

Im folgenden sollen die Ergebnisse hinsichtlich des Wertes der DSM-IV-Specifier dargelegt werden, die sich auf die einzelnen Krankheitsepisoden beziehen (Episode-Specifier) und dementsprechend auch für jede Aufnahme des Patienten neu bestimmt wurden. Hierzu gehören die Specifier „*Schweregrad der Episode*“, „*somatische Symptome*“ sowie „*psychotische-*“, „*melancholische-*“, „*katatone-*“, „*atypische*“

Merkmale“, „*chronischer Verlauf*“ und „*postpartaler Beginn*“ (Beschreibung: siehe Methoden-Teil). Auch für diese Merkmale ergaben sich in unserer Studie teilweise statistisch signifikante Zusammenhänge mit dem Switch-Phänomen:

Patienten, die bei Aufnahme in die Klinik eine schwere Ausprägung der depressiven Episode aufwiesen, zeigten in der Folgezeit erheblich höhere Switch-Raten als Patienten, deren Episode als leicht oder mittelschwer eingestuft worden war. Für das Switch-Risiko in die Hypomanie erwies sich dieser Zusammenhang sogar als hochsignifikant (Tabelle 36). Bei diesen Patienten handelte es sich darüber hinaus signifikant häufiger um Bipolar-I-Erkrankte. Auch dieses Ergebnis erachten wir wiederum als starken Beleg für die Thesen Turveys (1999), dass das Switch-Phänomen als Ausdruck eines besonders malignen Verlaufs der bipolaren affektiven Psychose zu werten ist. Es ist somit auch eine Bestätigung unserer bezüglich der Erkrankungsverlaufs-Specifier aufgestellten Thesen (s.o.). Patienten, deren Episode bei Aufnahme als „schwer“ eingestuft wird, sollten unserer Auffassung nach also auch während ihres gesamten Klinikaufenthaltes aufgrund ihres hohen Switch-Risikos besonders beobachtet und dementsprechend therapiert werden. Die diesbezüglichen Ergebnisse Angsts, der in seinen 1987 veröffentlichten Hypothesen einen Zusammenhang zwischen Switch-Risiko und Schweregrad der Episode verneinte, konnten hier nicht bestätigt werden.

Auch für den DSM-IV-Specifier „*Mit somatischen Symptomen*“ konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang mit dem Switch-Risiko in die Hypomanie festgestellt werden: Patienten, deren depressive Episode mit somatischen Symptomen einherging, switchten nahezu doppelt so häufig in die Hypomanie wie Patienten, die die Kriterien dieses Specifiers nicht erfüllten (21,8% : 11,3%). Die Switch-Rate in die Manie blieb dagegen durch diesen Specifier unbeeinflusst (Tabelle 38). Tendenziell ließ sich der DSM-IV-Specifier häufiger bei Bipolar-II-Patienten nachweisen; dieser Zusammenhang erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p=0,092$).

Ähnliche Resultate erhielten wir auch für den DSM-IV-Specifier „*Mit melancholischen Merkmalen*“. Auch hier ließ sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem

Switch-Risiko in die Hypomanie nachweisen: Während 21,3 % der Patienten, deren Episode mit melancholischen Merkmalen einherging, in die Hypomanie switchten, kam dies nur bei 14,3 % der Patienten ohne melancholische Merkmale vor. Zusammenhänge zwischen der Switch-Rate in die Manie oder der Diagnosegruppenverteilung mit dem Specifier konnten dagegen nicht nachgewiesen werden (Tabelle 42). Also kommt sowohl dem DSM-IV-Specifier „Somatische Symptome“ als auch dem Specifier „Melancholische Merkmale“ unserer Auffassung nach im Rahmen der Switch-Problematik besondere Bedeutung zu: Durch detaillierte Erfassung der Specifier bei der Patientenaufnahme könnte zumindest ein Teil der Patienten mit hohem Switch-Risiko in die Hypomanie erkannt und auf diese Weise prophylaktisch behandelt werden. Beide Specifier beschreiben zudem Merkmale, die insbesondere dem „klassischen“ Bild der reinen Depression entsprechen. Dies wäre ein weiterer Hinweis dafür, dass das Switch-Phänomen als Ausdruck einer Verlaufsmöglichkeit der bipolaren Depression und nicht als medikamentös induziert zu werten ist.

Besonders interessante Zusammenhänge ergaben sich bei der Untersuchung des DSM-IV-Specificers „*Psychotische Merkmale*“: Während Patienten mit stimmungskongruenten psychotischen Merkmalen signifikant häufiger in die Hypomanie switchten als Patienten ohne psychotische Merkmale (28% : 16,3%), schien die Diagnose „stimmungsinkongruente psychotische Merkmale“ die Patienten vor Switches in die Hypomanie zu schützen (5,3% Switches). Ein Einfluss auf die Switch-Rate in die Manie ließ sich hingegen auch für diesen Specifier nicht nachweisen. Die niedrige Switch-Rate der Patienten mit stimmungsinkongruenten psychotischen Merkmalen lässt sich unserer Überzeugung nach insbesondere durch die Nähe dieser Verlaufsform der Psychose zum schizophrenen Spektrum erklären. Dies wäre wiederum ein Hinweis darauf, dass der Switch-Prozess eine Komplikation einzig im natürlichen Verlauf der reinen bipolaren affektiven Psychose darstellt; Patienten, die unter psychiatrischer Therapie switchen, also eine Veranlagung zum plötzlichen Polaritätswechsel mitbringen. Festzuhalten bleibt, dass stimmungskongruente psychotische Merkmale mit einem erhöhten Switch-Risiko in die Hypomanie einhergehen, was bei der Therapie betroffener Patienten unbedingt

bedacht werden sollte. Außerdem ließ sich die Diagnose „Psychotische Merkmale“ signifikant häufiger bei Bipolar-I-Patienten finden.

Für die DSM-IV-Specifier „*Katatone Merkmale*“ und „*Atypische Merkmale*“ ließen sich dagegen keine Zusammenhänge mit dem Switch-Phänomen finden. Auch die Verteilung der Diagnosegruppen erwies sich bei beiden Specifiern als statistisch nicht signifikant, wobei die „atypischen Merkmale“ tendenziell häufiger bei Bipolar-II-Patienten vorkamen. Da für diesen Specifier jedoch die Fallzahl nur sehr gering war, ist der statistische Wert der Ergebnisse auch hinsichtlich des Switch-Risikos als fragwürdig anzusehen und sollte in weiteren Studien geprüft werden.

Auch der Specifier „*Chronischer Verlauf*“ hatte in unserer Studie keinen signifikanten Einfluss auf das Switch-Risiko, da Switches sowohl in die Manie als auch in die Hypomanie bei chronifizierter Depression nur geringfügig seltener auftraten. Auch dieses Ergebnis sollte anhand weiterer Studien überprüft werden, ebenso wie der Einfluss des Specifiers „*Postpartaler Beginn*“, für den aufgrund einer zu geringen Fallzahl von nur drei Aufnahmen keine statistische Analyse möglich war.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sowohl durch die Erkrankungsverlaufs-Specifier „Vollremission im Intervall“, „Zyklusbeschleunigung“ und „Rapid cycling“, als auch durch die Episode-Specifier „Schweregrad der Episode“, „Somatische Symptome“, „Melancholische Merkmale“ und „Stimmungskongruente psychotische Merkmale“ ein hoher prognostischer Wert hinsichtlich des Switch-Phänomens festgestellt werden konnte. Darüber hinaus ließen sich Erkenntnisse über Entstehungsmechanismen und Ursachen des Polaritätswechsels gewinnen, indem seine Assoziation mit einem hohen Malignitätsgrad der bipolaren affektiven Episode deutlich wurde. Wir plädieren daher nachdrücklich für die klinische Verwendung des modernen DSM-IV-Systems anstelle des hierzulande verbreiteten ICD-10-Schlüssels, da dieses über weitreichendere und exaktere Einteilungsmöglichkeiten (Specifier) verfügt, die es dem Kliniker erlauben, prognostische Aussagen über den weiteren Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten zu machen. Dies konnte hinsichtlich des Switch-Phänomens auch in dieser Studie bestätigt werden.

4.4) Ergebnisse zum Einfluss der Episoden-Klassifikation nach Kraepelin auf das Switch-Risiko (Mischzustände)

Wie bereits im Methoden-Teil beschrieben, wurden in dieser Studie in Anlehnung an das Konzept der Mischzustände nach Kraepelin die Bereiche Denken, Stimmung und Wille für jede Episode bei Aufnahme einzeln bestimmt, wodurch neben der reinen Depression auch verschiedene depressive Mischzustände zu Tage traten. Neben den in der Einleitung ausführlich beschriebenen Mischzuständen wurde hier für die Bereiche „Denken“ und „Antrieb“ auch die Ausprägung „neutral (0)“ gewertet, um festzustellen, ob noch weitere Mischzustandsformen denkbar wären. Da es sich bei den in der Studie ausgewerteten Aufnahmen ausschließlich um depressive Episoden handelte, war die Stimmung stets gesenkt (-), wodurch natürlich auch die Mischzustände mit gehobener Stimmung nicht auftraten.

Ein interessantes Ergebnis unserer Arbeit spiegelt sich zunächst in der Häufigkeit der Mischzustände wieder: Während nur 48,4% der Aufnahmen eine reine Depression aufwiesen, betrug der Anteil der Mischzustände dementsprechend 51,6%. Dieses Resultat erinnert an die Ergebnisse der in Frankreich durchgeführten Epiman-Studie, bei der 37% der an einer Manie leidenden untersuchten Patienten letztlich als gemischt-manisch erfasst werden mussten und verweist somit gleichzeitig auf die Wichtigkeit einer Abgrenzung der Mischzustände von den reinen Formen von Manie und Depression. Am häufigsten traten in unserer Studie Kombinationen einer abgeschwächten Depression (0-1 18,2% ; 0-0 10,1%) auf. Von den „klassischen“ Mischzuständen betrug der Anteil der „Zornigen Manie“ 5,9%, die „Depressive Erregung“ wurde bei 4,4% und die „Depression mit Ideenflucht“ bei 1,1% der Episoden festgestellt.

Patienten mit der Episodenklassifizierung 0-0 zeigten mit 6,5% Switches in den manischen Bereich insgesamt deutlich geringere Switch-Raten als Patienten mit anderen Kombinationen. Wir erklären uns dieses Ergebnis durch die annähernd ausgeglichene Verfassung der Patienten dieses Mischzustandes: Während Denken und Antrieb sich bereits wieder „normalisiert“ haben, ist lediglich die Stimmung noch depressiv.

Es handelt sich also um eine weniger schwere Form der depressiven Episode, die ja laut unserer bereits zuvor genannten Ergebnisse auch mit einer geringeren Switch-Rate einhergeht. Sonst ließen sich zwischen den verschiedenen Kombinationen keine Unterschiede bezüglich der Switch-Häufigkeit feststellen. Erst bei differenzierter Betrachtung der Bereiche „Antrieb“ und „Denken“ einzeln, erschließen sich interessante Zusammenhänge mit dem Switch-Phänomen: Sowohl der gesteigerte als auch der gesenkte Antrieb gehen mit einem erhöhten Switch-Risiko einher, wobei Patienten mit gesenktem Antrieb vorwiegend in die Hypomanie und Patienten mit gesteigertem Antrieb verstärkt in die Manie switchen. Ausgeglichener Antrieb scheint dagegen ein protektiver Faktor zu sein (Tabelle 51). Für den Bereich der Denkstörung ließ sich dagegen kein Zusammenhang mit der Switch-Häufigkeit erkennen.

In Anbetracht der vorliegenden Ergebnisse möchten wir an dieser Stelle auf die Wichtigkeit einer Abgrenzung der Mischzustände nach Kraepelin von der reinen Manie bzw. Depression hinweisen. Diese scheinen im Bereich der bipolaren affektiven Psychose nicht nur sehr weit verbreitet zu sein, sondern erlauben hinsichtlich des Switch-Risikos auch prognostische Aussagen über den Krankheitsverlauf, insbesondere bei unabhängiger Beurteilung des Bereichs „Antrieb“. Dieser Zusammenhang erscheint um so wichtiger, als dass sich in dieser Studie ja auch bereits therapeutische Konsequenzen ergaben: Wie oben beschrieben, zeigten Patienten mit gesteigertem Antrieb nach Kraepelin eine signifikante Verringerung der Switch-Häufigkeit in die Manie durch eine Therapie mit Benzodiazepinen. Auch eine Erweiterung der bisher formulierten Mischzustände um die ausgeglichenen Formen (0) der Teilbereiche Denken und Antrieb erscheint sinnvoll. Auf diese Weise können die wiederholten Forderungen Koukopoulos' (1989,1999) und Swanns (1993) nach einer verstärkten Beachtung der Mischzustände durch die Ergebnisse unserer Arbeit mit Nachdruck unterstützt werden.

4.4) Ergebnisse zum Einfluss weiterer soziodemographischer und klinischer Daten auf das Switch-Risiko

Geschlecht

Unsere Patienten-Stichprobe setzt sich zusammen aus 101 Männern und 129 Frauen: Da also im gleichen Behandlungszeitraum deutlich mehr Frauen als Männer mit einem bipolar-depressiven Krankheitsbild in die Klinik aufgenommen wurden, ließe sich schlussfolgern, dass „weibliches Geschlecht“ ein Risikofaktor für eine bipolare Krankheitsentwicklung sei. Dies würde ähnliche Ergebnisse von Koukopoulos et al. (1981) unterstützen. Fraglich bleibt dagegen, inwieweit dieses Resultat von der vieldiskutierten Tatsache beeinflusst wird, dass Frauen im allgemeinen eher bereit sind als Männer, vor sich selbst eine psychiatrische Erkrankung anzuerkennen und sich dementsprechend auch in psychiatrische Behandlung zu begeben. Außerdem konnten wir feststellen, dass mit 77,3% signifikant mehr Frauen an einer Bipolar-II-Erkrankung litten als Männer.

Frauen zeigten überdies ein statistisch signifikant höheres Switch-Risiko in die Hypomanie als männliche Patienten (53,5% : 37,6%). Für die Switch-Rate in die Manie ließ sich dagegen kein Unterschied zwischen den Geschlechtern finden (Tabelle 4). Unser Ergebnis steht somit im Einklang mit den Resultaten Quitkins et al., die bereits 1981 „weibliches Geschlecht“ als Risikofaktor für den plötzlichen Stimmungsumschwung werteten. Auch Koukopoulos (1981), Maj (1999) und Althuler (1995) kamen bezüglich des Rapid Cyclings bzw. der Zyklusacceleration zu ähnlichen Ergebnissen. Dagegen konnten die Resultate Angsts (1985), Bottlenders (1998), Boerlins (1998) und Henrys (2001), die in ihren Studien bei bipolaren Patienten keinen Zusammenhang zwischen Switch-Rate und Geschlecht finden konnten, durch unsere Studie nicht bestätigt werden.

Diagnose

Nachdem es in der Literatur als nahezu unbestritten gilt, dass Bipolarität gegenüber Unipolarität mit einem wesentlich höheren Switch-Risiko assoziiert ist (siehe Einleitungsteil), sollte nun in dieser Arbeit analysiert werden, inwieweit sich die Unter-

scheidung der Diagnosen „Bipolar I“ und „Bipolar II“ für prognostische Aussagen hinsichtlich des Switch-Risikos und des Krankheitsverlaufs eignet: Sowohl in der Patienten-Stichprobe, in der ja alle anamnestisch erhebbaren Switches gewertet wurden, als auch in der Aufnahmen-Stichprobe, in der nur direkt unter Therapie beobachtete Switches gezählt wurden, wiesen die bipolar-II-depressiv erkrankten Patienten signifikant höhere Switch-Raten in die Hypomanie auf (Tabellen 2;25). Definitionsgemäß switchten sie natürlich gar nicht in die Manie. Unser Ergebnis bestätigt somit die Aussagen Altshulers (1995) und Maj's (1999), die in ihren Studien eine verstärkte Neigung der Bipolar-II-Patienten zu Zykluacceleration bzw. Rapid Cycling der Definitionen 2 und 3, die ja definitionsgemäß mit Polaritätswechsel einhergeht, entdeckt hatten (siehe Einleitungsteil). Dagegen konnten die Resultate Kupfers (1988) und Himmelhochs (1991), die ein geringeres Switch-Risiko für Bipolar-II-Patienten vermuteten, hier nicht nachvollzogen werden. Auch die These Angsts, dass die Unterteilung der bipolaren Psychosen prognostisch nicht sehr relevant sei, konnte angesichts unserer signifikanten Ergebnisse nicht bestätigt werden.

Vielmehr plädieren wir für die unbedingte Unterscheidung der Diagnosen „Bipolar I“ und „Bipolar II“, da sich auf diese Weise prognostische Aussagen bezüglich des Krankheitsverlaufs (cave: Switch-Risiko) ableiten lassen. So sind Bipolar-II-Patienten, besonders wenn es sich darüber hinaus um Frauen handelt, stets vor dem Hintergrund eines erhöhten Switch-Risikos in die Hypomanie zu behandeln. Auch durch die signifikant unterschiedliche Verteilung des Geschlechts und der Episode-Specifier (s.o.) über die beiden Diagnosegruppen wird deutlich, dass es sich hierbei um zwei stark verschiedene Ausprägungen des Bipolar-Spektrums handeln muss. Diesen Zusammenhang erachten wir erneut als ein starkes Argument für die Nutzung des modernen DSM-IV-Systems, da dieses im Gegensatz zum ICD-10-Schlüssel die Unterscheidung der Diagnosen Bipolar I und II anerkennt.

Schilddrüsenfunktion

Da in verschiedenen wissenschaftlichen Studien bereits Zusammenhänge zwischen Schilddrüsenunterfunktion und Depression bzw. Schilddrüsenüberfunktion und Ma-

nie nachgewiesen wurden (siehe Einleitungsteil), sollte in dieser Arbeit analysiert werden, ob sich eine Assoziation der Schilddrüsenfunktion mit der Switch-Häufigkeit feststellen lässt. Dazu wurden für jede Aufnahme die TSH-basal-Werte zu Beginn der Hospitalisation ermittelt und zu den Switch-Raten ins Verhältnis gesetzt (siehe Methodenteil).

Hierdurch ließ sich ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p=0,000$) der Schilddrüsenfunktion mit dem Switch-Risiko ermitteln: Patienten, deren TSH-basal-Wert bei Aufnahme unterhalb des Normbereichs von 0,35-4,5 microU/ml lag (entspricht einer Hyperthyreose), hatten während ihres Klinikaufenthalts ein erheblich höheres Switch-Risiko in die Manie als Patienten, deren TSH-basal-Wert normwertig war (29,6% : 3,5%). Eine hypothyreote Stoffwechsellage schien dagegen sogar eine gewisse pro-tektive Wirkung vor Switches in die Manie zu haben, da kein Patient mit erhöhtem TSH-basal-Wert während seiner Hospitalisation einen Polaritätswechsel in die Manie erfuhr. Die Switch-Rate in die Hypomanie wurde dagegen scheinbar von der Schilddrüsenfunktion nicht beeinflusst.

Damit bestätigen unsere Ergebnisse deutlich die Resultate Bottlanders et al., die in ihrer 1998 durchgeführten Studie ebenfalls einen Zusammenhang zwischen Switch-Häufigkeit in die Manie und niedrigem TSH-basal-Wert bei Aufnahme feststellen konnten. Auch in dieser Studie blieb die Switch-Rate in die Hypomanie von der Schilddrüsenfunktion unbeeinflusst (siehe Einleitungsteil). Die These Bottlanders, dass in der Schilddrüsen-überfunktion ein Risikofaktor des plötzlichen Stimmungsumschlags in die Manie gesehen werden muss, kann durch die Ergebnisse unserer Arbeit mit Nachdruck bekräftigt werden.

Weitere mögliche Einflussfaktoren:

Weiterhin sollte in dieser Studie geprüft werden, ob das Switch-Phänomen in bestimmten Altersgruppen verstärkt auftritt: Wie in der Einleitung bereits beschrieben erkannten Altshuler et al.(1995) in ihrer Studie „junges Alter bei erstmaligem Einsatz

antidepressiver Therapie“ als Risikofaktor für Antidepressiva-induzierte Zyklusacceleration an. Dieser Zusammenhang konnte in dieser Arbeit für den Switch-Prozess nicht nachvollzogen werden, da Patienten mit Switch in Manie oder Hypomanie mit durchschnittlich 37,68 Jahren bei erstmaligem Einsatz antidepressiver Medikation sogar unwesentlich älter waren als Patienten ohne Switch mit 36,09 Jahren (Tabelle 12). Auch für das „Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung“ und das „Alter bei Ersthospitalisierung“ bzw. die zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Altersgruppen (Tabellen 9-11) konnten hier keine signifikanten Zusammenhänge mit dem Switch-Risiko festgestellt werden. Überdies ergab sich auch kein Unterschied hinsichtlich des Lebensalters bei Aufnahme zwischen den Patienten, die dann während der stationären Therapie einen Switch in manieartige Zustände zeigten und denen, die nicht switchten (Tabelle 24). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Resultaten Bottlanders (1998), Henrys (2001) und Boerlins (1998), die in ihren Studien jeweils auch keinen Einfluss des Lebensalters auf die Switch-Häufigkeit feststellen konnten. Allerdings ergab sich bei uns ein hochsignifikantes Resultat hinsichtlich der Unterscheidung eines Switch in die Manie und eines Polaritätswechsels in die Hypomanie: Während Patienten mit Switch in die Manie durchschnittlich 41,23 Jahre zählten, waren Patienten, die im Verlauf der Therapie in die Hypomanie switchten, mit 50,41 Jahren signifikant älter (Tabelle 24). Zusammengenommen lässt sich aus unseren Ergebnissen schlussfolgern, dass bestimmte Altersstufen im Verlauf der bipolaren affektiven Psychose sowie das Lebensalter bei Aufnahme keinen Rückschluss auf das Switch-Risiko erlauben. Es ließ sich hier lediglich bei vorhandener Switch-Neigung ein größeres Switch-Risiko in die Manie für jüngere Leute nachweisen, während ältere Leute vermehrt in die Hypomanie switchten. Dieser Zusammenhang könnte Ausdruck einer generellen Abschwächung der Symptomatik der affektiven Psychose mit zunehmendem Alter sein.

Auch eine Abhängigkeit des Switch-Risikos von der Anzahl der vorausgehenden mani-schen und depressiven Episoden ließ sich in unserer Arbeit nicht nachweisen: Sowohl die Patienten mit späterem Switch in einen manischen Zustand als auch die Patienten ohne Switch wiesen durchschnittlich etwa sieben depressive und fünf

manische frühere Episoden auf (Tabellen 25-27). Dieses Ergebnis würde die These Boerlins (1998) widerlegen, dass eine hohe Anzahl vorausgehender manischer Phasen ein Hinweis für ein erhöhtes Switch-Risiko sei. Unser Resultat stimmt somit eher mit den Ergebnissen Bottlanders (1998) und Henrys (2001) überein, die auch keinen Zusammenhang zwischen Switch-Risiko und der Anzahl früherer Episoden feststellen konnten.

Von wesentlich höherem prädiktivem Wert hinsichtlich des Switch-Risikos scheint nach unserer Studie der Beginn der Erkrankung zu sein: Bei 83,5% der Patienten begann die bipolare Erkrankung mit einer depressiven Phase, während nur 16,5% der Erkrankten zuerst an einer Manie litten. Die Patienten, bei denen die Krankheit mit einer Depression begann, zeigten zudem eine wesentlich höhere Switch-Neigung sowohl in die Manie (30,7% : 15,8%) als auch in die Hypomanie (50,5% : 26,3%). Das Switch-Risiko war also gegenüber den Patienten, die zuerst eine manische Phase erlebt hatten, etwa verdoppelt. Für die Switch-Rate in die Hypomanie erwies sich dieser Zusammenhang sogar als hochsignifikant ($p=0,005$).

Für den Beginn der einzelnen Episode (akut oder schleichend) ließ sich dagegen ebensowenig ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Switch-Risiko feststellen (Tabelle 31), wie für die Dauer der Episode vor Hospitalisierung (Tabelle 33).

Dementgegen würde nach unseren Ergebnissen die Frage, ob die derzeit bestehende Episode aus einem Switch hervorgegangen sei, dem Kliniker wichtige Hinweise auf ein erhöhtes Switch-Risiko in die Hypomanie liefern (Switch-Raten 26,3% : 16,2%; Tabelle 32). Auch die anamnestiche Erhebung von Polaritätswechseln in vergangenen Episoden (Tabellen 28-30) scheint einen hohen prognostischen Wert hinsichtlich der Switch-Wahrscheinlichkeit zu besitzen: Laut unseren Ergebnissen switchen Patienten mit vorausgehenden Polaritätswechseln in die Manie auch unter stationärer Therapie verstärkt erneut in eine Manie (10,3% : 4,6%). Das Switch-Risiko nimmt dabei mit steigender Anzahl früherer Switches zu. Dieses Ergebnis werten wir als einen weiteren Beleg der Thesen Angsts, dass der Switch-Prozess als ein natürliches

Phänomen des Krankheitsverlaufs anzusehen ist: Patienten mit „von Natur aus“ stärkerer Switch-Neigung zeigen dieses Problem auch unter stationärer Therapie, da sie (laut Turvey) weniger in der Lage sind, ihre Stimmung zu stabilisieren. Für die Switch-Rate in die Hypomanie ließ sich kein Zusammenhang mit früheren Switches in die Hypomanie nachweisen.

Hinsichtlich begangener Suizidversuche des Patienten stellte sich in unserer Studie ein interessanter Zusammenhang mit dem Switch-Risiko heraus: Patienten, deren Erkrankungsphase innerhalb der Behandlungsstrategie-Stichprobe nach der Boerlin-Skala dem Schweregrad D4 (d.h. „schwere Depression mit unmittelbarem Selbstmordversuch“) zugeordnet worden waren, switchten in der Folge signifikant häufiger in die Manie als Patienten mit depressiven Phasen niedriger Schweregrade (genaue Definitionen der Boerlin-Skala: siehe Methodenteil). Diese Tendenz zeichnete sich auch für die Switch-Rate in die Hypomanie ab, war hier jedoch weniger ausgeprägt und daher statistisch nicht signifikant (Tabelle 86). Ein Zusammenhang zwischen der Switch-Häufigkeit und anamnestisch erhebbaren früheren Suizidversuchen ließ sich dagegen nicht feststellen (Tabelle 6). Die erhöhte Switch-Neigung der Patienten mit unmittelbar vorausgehendem Suizidversuch deuten wir daher als Ausdruck der besonderen Schwere der depressiven Episode, die ja laut unserer oben bereits dargelegten Erkenntnisse mit einem hohen Switch-Risiko assoziiert ist. Patienten, die gerade erst einen Versuch, sich das Leben zu nehmen, unternommen haben, sind daher auch aufgrund ihres erhöhten Switch-Risikos mit besonderer Aufmerksamkeit zu therapieren. Ein lang zurückliegender Suizidversuch stellt demgegenüber keinen Risikofaktor für Polaritätswechsel dar. Außerdem erwies sich hier die Einteilung der depressiven Episoden nach der *Boerlin-Skala* als sinnvoll, da diese einerseits leicht zu handhaben ist und andererseits durch genauere Beobachtung des Patienten wertvolle Hinweise auf Switch-Risiko und Krankheitsverlauf liefert.

Als weiteren möglichen Einflussfaktor auf das Switch-Ereignis analysierten wir auch eine mögliche Drogenabhängigkeit der Patienten und kamen zu dem interessanten Ergebnis, dass drogenabhängige Patienten signifikant geringere Switch-Raten in die Manie aufwiesen als Patienten, bei denen kein Substanzmissbrauch bekannt war

(18,8% : 32,3%). Insbesondere Nikotinabusus stellte sich als „schützender“ Faktor heraus (Tabellen 7,8). Eine Erklärung für dieses Ergebnis könnte in der wahrscheinlichen Ursache der häufig anzutreffenden Komorbidität der Suchterkrankung mit anderen psychiatrischen Krankheitsbildern gesucht werden: Über den Substanzmissbrauch kann der Erkrankte oft schwere Krisen seiner Krankheit leichter überwinden; mit Hilfe der Droge „therapiert“ er sich im Grunde selbst und ruft dabei durch die entstehende Abhängigkeit eine weitere Erkrankung hervor, die seine Lage insgesamt weiter verschlechtert. Zunächst jedoch gelingt es ihm mit Hilfe der Droge (z.B. dem Nikotin) eine Verschlimmerung seiner jetzigen Krankheitsepisode durch z.B. einen Switch in die Manie zu verhindern.

Zwischen einer zusätzlichen *somatischen Erkrankung* und der Switch-Häufigkeit in Manie oder Hypomanie ließ sich in unserer Studie kein Zusammenhang feststellen.

Zusammengefasst konnten wir in unserer Studie von den soziodemographischen und klinischen Daten die Faktoren „weibliches Geschlecht“, „Schilddrüsenüberfunktion“, „Beginn der Erkrankung mit einer Depression“, „Entstehung der Episode aus einem Switch“ und „frühere Switches in die Manie“ als Risikofaktoren für einen Polaritätswechsel in Manie oder Hypomanie identifizieren. Wir empfehlen daher eine präzise anamnestiche Erfassung dieser Daten im Aufnahmegespräch bipolarer Patienten, um Patienten mit hohem Risikopotential frühzeitig erfassen und dementsprechend prophylaktisch behandeln zu können.

4.6) Ergebnisse zu den Auswirkungen des Switch-Phänomens als Krankheitskomplikation

Ein weiteres sehr wichtiges Ergebnis unserer Arbeit spiegelt die große Bedeutung des Switch-Prozesses für den Krankheitsverlauf der bipolaren affektiven Psychose wieder: Während Patienten ohne Polaritätswechsel nach durchschnittlich 56,89 Tagen aus der Psychiatrie entlassen werden konnten, blieben Patienten mit Switch in Manie oder Hypomanie mit im Durchschnitt 94,30 Tagen hochsignifikant ($p=0,000$)

länger. Patienten, die während ihres stationären Aufenthalts in eine Manie switchten, verbrachten mit durchschnittlich 109,42 Tagen sogar fast doppelt soviel Zeit im Krankenhaus wie Patienten ohne Switch (Tabelle 52). Darüber hinaus mussten wir feststellen, dass Patienten, die in der Vergangenheit Switches in die Hypomanie erfahren hatten, hochsignifikant mehr psychiatrische Krankenhausaufenthalte hinter sich hatten als Patienten ohne Switch (5,26 : 3,92 Hospitalisationen). Auch Patienten mit Neigung zu Polaritätswechseln in die Manie wiesen mehr Krankenhausaufenthalte auf als Patienten, die noch nie in eine Manie geswitcht waren (5,03 : 4,35; Tabelle 14).

Anhand der beschriebenen Zusammenhänge zeigt sich deutlich, dass es sich beim postdepressiven Switch-Phänomen um eine ernstzunehmende Krankheitskomplikation handelt, die sowohl für den betroffenen Patienten mit einem hohen Leidensdruck einhergeht (was sich in den häufigen Krankenhausaufenthalten spiegelt), als auch in Zeiten angespannter Finanzen seitens der Kostenträger ein wirtschaftliches Problem birgt. Umso wichtiger erscheint erneut die Entschlüsselung von Parametern, die eine Früherkennung eines erhöhten Switch-Risikos möglich machen, sowie die Etablierung prophylaktischer Behandlungsstrategien. Unsere Ergebnisse stehen an dieser Stelle erneut im Einklang mit den Resultaten Turveys et al. (1999), die für Patienten mit Polaritätswechsel sowohl eine verlängerte Episodendauer als auch einen maligneren Krankheitsverlauf gefunden hatten. Dementgegen konnten wir die Resultate Bottlanders (1998) und Boerlins (1998), die in ihren Studien keine signifikante Zunahme der Hospitalisationsdauer bzw. der Anzahl der Krankenhausaufenthalte nachwiesen, durch unsere Ergebnisse nicht bestätigen.

Switches in die Hypomanie traten bei den Patienten unserer Studie übrigens durchschnittlich am 42. Behandlungstag auf, während sich Switches in die Manie im Durchschnitt am 36. Tag, also 6 Tage früher, manifestierten. Beide Switch-Arten zeigten sich dabei durchschnittlich 14 Tage nach dem letzten Wechsel der Behandlungsstrategie (Tabellen 53,54).

4.7) Kritische Auseinandersetzung mit den Stärken und Schwächen der Studie

Die Methodik und Vorgehensweise der vorliegenden Arbeit bringt einige charakteristische Vor- und Nachteile mit sich, die bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. Diese Stärken und Schwächen der Studie werden im Folgenden dargelegt:

So führt die Tatsache, dass die Studie auf einen retrospektiven Datensatz als Grundlage ihrer Ergebnisse zurückgreift, durch die dadurch entstehende Abhängigkeit von bereits bestehenden Daten sicherlich zu einer beschränkten Aussagekraft der beschriebenen Resultate: Während in prospektiven Studien sowohl das Patientengut als auch die durchzuführenden Untersuchungen genau geplant und kontrolliert werden können, waren wir in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung weitgehend auf ein vorausgewähltes, nicht randomisiertes Patientengut angewiesen. Darüber hinaus war es natürlich auch nicht möglich, planend auf die beschriebenen Behandlungsstrategien einzuwirken; diese mussten ebenfalls vorausgewählt aus den Akten übernommen werden. Auf diese Weise ist eine verstärkte Beeinflussung der Ergebnisse durch zusätzliche, nicht zu eliminierende Einflussfaktoren in Erwägung zu ziehen.

Eine weitere Schwierigkeit, die die retrospektive Grundlage der Arbeit mit sich bringt, liegt in unserer Abhängigkeit von der Darstellung des Krankheitsverlaufs der Patienten durch andere, wie z.B. den behandelnden Stationärzten, begründet: Dadurch, dass die verwerteten Daten stets aus Akten entnommen wurden, war es uns nicht möglich, uns ein „eigenes Bild“ vom Zustand der Patienten zu bilden.

Teilweise erwies es sich auch als schwierig, den genauen Krankheitsverlauf, den Behandlungserfolg bzw. auch das Vorliegen eines Switch aus dem vorhandenen Datensatz zu entnehmen. Es ist sicherlich davon auszugehen, dass es auf diese Weise auch zu einem Informationsverlust bzw. zu einer Beeinflussung der Resultate durch die unterschiedlichen Ansichten der Kollegen kommt.

Vorteilhaft an dieser Art der Studie ist dagegen ihr nicht zu unterschätzender naturalistischer Charakter: Die hier erhobenen Daten sind in diesem Sinne keinem

künstlichem Versuchsaufbau entnommen, sondern sie entsprechen der tatsächlich durchgeführten Behandlungspraxis, was ihre Aussagekraft für die praktische Patientenbehandlung natürlich unterstreicht. Ein weiterer Vorteil der retrospektiven Studie liegt in ihrer Möglichkeit begründet, ohne den großen Aufwand einer prospektiven Studie sehr umfangreiche Datensätze zu bearbeiten: So war es uns nur auf diese Weise möglich, so viele Einflussfaktoren und Auswirkungen des Switch-Phänomens zu untersuchen und uns auf diesem Wege der tatsächlichen Komplexität des Themas zu stellen. Weiterhin sei darauf hingewiesen, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Längsschnittuntersuchung handelt, die das Switch-Risiko der bipolar-depressiven Patienten über einen Zeitraum von 41 Jahren untersucht. Eine ähnliche Analyse wäre mit einem prospektivem Ansatz sicherlich nur schwierig und mit sehr großem Aufwand durchzuführen gewesen.

Gerade durch den Ansatz der Längsschnittuntersuchung war es jedoch möglich, den eher schmalen Datensatz (nur bipolare Patienten mit depressiver Episode entsprechen den Einschlusskriterien) so eingehend und genau, unter Berücksichtigung so vieler Einflussfaktoren und über einen so langen Zeitraum zu untersuchen. Auf diese Weise ist es in der vorliegenden Arbeit gelungen, das Switch-Phänomen in den manischen Bereich im bipolarem Kontext sehr vielseitig zu beleuchten und so der Komplexität dieses Vorgangs gerecht zu werden. Ein weiterer Vorteil der Längsschnittstudie liegt darin begründet, da auf diese Weise Untersuchungen möglich werden, die heute (und so auch in den heutigen prospektiven Untersuchungen) aus den folgenden Gründen gar nicht mehr durchführbar sind: So ist z.B. nach den heutigen Behandlungsstandards die Gabe eines Stimmungsstabilisierers bei der Therapie bipolar-affektiv erkrankter Patienten obligat, wodurch die Untersuchung der Wirksamkeit einer stimmungsstabilisierenden Therapie im Rahmen des Switch-Risikos bei fehlender Vergleichsgruppe ohne Stimmungsstabilisierer unmöglich ist. Das Modell der Längsschnittstudie hingegen ermöglichte uns diese Untersuchung durch die Auswertung älterer Daten. Vor diesem Hintergrund sei auch darauf hingewiesen, dass auch eine prospektive Untersuchung zu solchen Themen bereits etablierter Behandlungsstandards nur schwierig durchzuführen sein würde, da eine Vergleichsgruppe ohne die betreffende Medikation heute ethisch kaum vertretbar wäre.

Demgegenüber konnten diese Fragen auf der Grundlage der vorliegenden Arbeit problemlos untersucht werden.

Auf der anderen Seite bietet das Modell der Längsschnittstudie natürlich auch Nachteile: Gerade dadurch, dass vor längerer Zeit teilweise andere Behandlungsstrategien üblich waren als heute, ist die Vergleichbarkeit der erhobenen Daten häufig eingeschränkt. Auch ist die Aktualität einiger Ergebnisse in diesem Rahmen zu hinterfragen. Außerdem fällt bei dieser Art der Untersuchung des eher schmalen Datensatzes der bipolaren affektiven Erkrankung vor dem Hintergrund sehr vieler Einflussfaktoren natürlich der Vergleich mit weiteren Diagnosegruppen z.B. aus dem unipolarem Bereich, was ein weiteres interessantes Thema wäre, von vornherein weg. Ein solcher Vergleich sollte zugunsten einer besseren Übersichtlichkeit bevorzugt in Querschnittstudien durchgeführt werden.

Ein weiterer Faktor, der zu einer gewissen Fehlerhaftigkeit der gefundenen Ergebnisse führen kann, ist die Tatsache, dass unsere Patienten stets dem Patientengut einer Universitätsklinik entnommen wurden und es sich dabei zumeist eher um sehr kranke Patienten handelt. Das Patientenkollektiv ist somit hochselektiv und entspricht nicht dem repräsentativem Durchschnitt der bipolar-depressiv erkrankten Personen. Dieses epidemiologische Problem sollte bei der Bewertung der Ergebnisse bedacht werden.

Auf der anderen Seite war eine derartige Studie gerade an einer Universitätsklinik möglich, die in ihrem eher schwer erkranktem Patientengut auch eine ausreichende Anzahl bipolarer Patienten aufweist, die ja von Natur aus häufiger schwer erkrankt sind als z.B. unipolar erkrankte Patienten.

Wie zuvor bereits dargestellt wurde, setzt sich der Datensatz unserer Studie aus den drei Kategorien Patienten-, Aufnahmen- und Behandlungsstrategie-Stichprobe zusammen. Dieser Aufbau der Arbeit macht die sehr differenzierte Beobachtung der Auswirkungen einzelner Faktoren sowie der Medikamente auf das Switch-Risiko der gesamten Erkrankung bzw. der einzelnen Episode oder einem Teil der Episode erst möglich, wie sie in der Vergangenheit so ausführlich noch nie durchgeführt worden ist. Auf der anderen Seite erklärt sich hierdurch natürlich auch ein immenser

Arbeitsaufwand bei der Erhebung und Darstellung der Ergebnisse sowie die Komplexität der Darstellungen.

Auch die Tatsache, dass die vorliegende Studie von einer einzelnen Person durchgeführt wurde, birgt für die Beurteilung der Ergebnisse sowohl Vor- als auch Nachteile: Zwar besteht in einem solchen Fall immer eine erhöhte Gefahr für das Auftreten systematischer Fehler. Auf der anderen Seite ist hier jedoch auch von einer stärkeren Gleichmäßigkeit in der Anwendung von Diagnosekriterien bzw. in der Genauigkeit der Aktenauswertung auszugehen, als es bei einer Gruppe von auswertenden Personen möglich wäre.

Zusammenfassend lässt sich schließlich sagen, dass es sich bei der vorliegenden retrospektiven Längsschnittstudie um eine sehr gute Methode handelt, um mit vergleichsweise geringem Aufwand möglichst viele Einflussfaktoren auf das Switch-Risiko untersuchen zu können, um so Tendenzen und Grundlagen zu erfassen. Auf dem Boden der Resultate der Studie könnten schließlich prospektive Studien zur Verifizierung und Bestätigung der Ergebnisse durchgeführt werden.

4.7) Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Studie und Therapieempfehlung

Entgegen der weit verbreiteten Auffassung, dass der Switch-Prozess in Manie oder Hypomanie Resultat der Behandlung der bipolaren affektiven Psychose mit Antidepressiva sei, konnten wir in unserer Studie keinen Zusammenhang zwischen der Switch-Häufigkeit und der antidepressiven Medikation feststellen. Insbesondere die häufig verdächtigten trizyklischen Antidepressiva führten bei den von uns untersuchten Patienten nicht zu einer Erhöhung des Switch-Risikos. Daher können wir eine medikamentöse Induktion des Switch-Phänomens weitgehend ausschließen und sehen das Auftreten von plötzlichen Polaritätswechseln in Anlehnung an die Thesen Angsts (1985) als Ausdruck des natürlichen Krankheitsverlaufs der bipolaren affektiven Psychose.

Diese These wird umso wahrscheinlicher, als dass wir in unserer Studie einige prädisponierende Faktoren, die scheinbar an der Auslösung des Polaritätswechsels beteiligt sind, feststellen konnten. Zu diesen gehören „weibliches Geschlecht“ und „Schilddrüsenüberfunktion“. Die Entschlüsselung weiterer Risikofaktoren, die unserer Meinung nach sicherlich existieren, sollte in folgenden Arbeiten unternommen werden. Darüber hinaus konnten wir neben den genannten auslösenden Faktoren auch weitere klinische Daten feststellen, die dem Kliniker Hinweise auf ein erhöhtes Switch-Risiko geben könnten: So gingen die Parameter „Beginn der Erkrankung mit einer Depression“, „frühere Switches in die Manie“ und „Entstehung der Episode aus einem Switch“ mit einem signifikant erhöhten Switch-Risiko einher. Auch Patienten mit unmittelbar vor der stationären Aufnahme unternommenem Suizidversuch zeigten unter der folgenden Therapie eine deutlich erhöhte Switch-Neigung. Angesichts dieser Ergebnisse sprechen wir uns deutlich für die Durchführung einer fundierten Anamnese besonders im Kontext der bipolaren affektiven Psychose aus, da es auf diese Weise möglich zu sein scheint, einen drohenden Switch zumindest teilweise als Komplikation vorherzusehen und somit prophylaktisch zu behandeln.

Diese Möglichkeit erscheint uns in diesem Zusammenhang besonders wichtig, da wir anhand mehrerer Ergebnisse das Switch-Phänomen als schwere Krankheitskomplikation und Ausdruck eines besonders malignen Krankheitsverlauf einordnen mussten: Patienten mit Switch-Neigung wiesen sowohl deutlich längere Krankenhausaufenthalte als auch eine höhere Anzahl an Hospitalisationen auf. Ansonsten waren Switches häufig mit Suizidversuchen assoziiert und ließen sich signifikant vermehrt in Zusammenhang mit den DSM-IV-Specifiern „Ohne Vollremission im Intervall“, „Zyklusacceleration“ und „Rapid Cycling“, die für einen schweren Verlauf der Psychose sprechen, nachweisen. Auch die Episode-Specifier „schwere Episode“, „mit stimmungskongruenten psychotischen Merkmalen“, „mit melancholischen Merkmalen“ und „mit somatischen Symptomen“ gingen mit einem erhöhtem Switch-Risiko in die Hypomanie einher. Daher setzen wir uns nachdrücklich für die Verwendung des modernen DSM-IV-Systems ein, da es neben einer aufschlussreichen Beschreibung des Krankheitszustandes des Patienten auch eine prognostische

Aussage hinsichtlich des Switch-Risikos und Krankheitsverlaufs erlaubt. Auch die Einteilung der bipolaren Patienten in die Diagnosegruppen „bipolar I“ und „bipolar II“ erachten wir in diesem Zusammenhang als sinnvoll.

Wir befürworten ferner auch die Einführung einer Abgrenzung der Mischzustände nach Kraepelin, da nur durch die isolierte Betrachtung der drei Bereiche „Denken“, „Stimmung“ und „Antrieb“ die Identifikation der Antriebsstörung als Risikofaktor hinsichtlich des Switch-Phänomens möglich war.

Besonders angesichts der schweren Auswirkungen des Switch-Phänomens auf den Krankheitsverlauf der affektiven Psychose und des hohen Leidensdrucks für den Patienten wird neben der frühzeitigen diagnostischen Erfassung auch die prophylaktische Therapie sehr wichtig:

Wie vielfach in der Literatur beschrieben, stellten sich auch in unserer Studie Stimmungsstabilisierer als hochwirksamer Schutz vor Stimmungsumschwüngen in den manischen Bereich heraus, wobei sich keine Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit zwischen den einzelnen Stoffen ergaben. Wir plädieren daher für den Einsatz von Stimmungsstabilisierern bei der Therapie der bipolaren affektiven Psychose von Beginn an sowie auch die Kombination mehrerer Präparate zur Behandlung der therapieresistenten Form. Aufgrund ihrer meist nur gering ausgeprägten antidepressiven Wirksamkeit, sollte allerdings eine Kombinationstherapie von Stimmungsstabilisierer und Antidepressivum durchgeführt werden. Zudem können nach unseren Ergebnissen auch Antipsychotika, vor allem die neueren „atypischen“ Präparate, zum Schutz vor Switches eingesetzt werden. Benzodiazepine können aufgrund ihres protektiven Effektes bei der Behandlung von Patienten mit gesteigertem Antrieb empfohlen werden.

Abgesehen von den Einschränkungen, die die naturalistische und retrospektive Grundlage unserer Studie mit sich bringt, hoffen wir, mit unseren Ergebnissen einen Beitrag zur besseren diagnostischen Erfassung und prophylaktischen Behandlung des Switch-Phänomens in den manischen Bereich leisten zu können. Wünschenswert und von hohem wissenschaftlichen Interesse wären jetzt auf dem Boden der beschriebe-

nen Beobachtungen vor allem prospektive Studien, die zum näheren Verständnis des nur schwer greifbaren Switch-Prozesses beitragen würden!

Literaturverzeichnis

1. Akiskal HS, Hantouche EG, Bourgeois ML et al.(1998) Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania : findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord* 50:175-186
2. 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
3. Angst J (1985) Switch from depression to mania – A record study over decades between 1920 and 1982. *Psychopathology* 18: 140 – 154
4. Angst J (1986) The course of affective disorders. *Psychopathology* 19: suppl. 2, 47 – 52
5. Angst J (1987) Switch from depression to mania or from mania to depression: role of psychotropic drugs. *Psychopharmacology bulletin*, vol. 23, Nr.1: 66-67
6. Barbini B, Bertelli S, Colombo C, Smeraldi E (1996) Sleep loss, a possible factor in augmenting manic episode. *Psychiatry Research* 65, 121 – 125
7. Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A: Rapid Cycling bipolar affective disorder. 1. Association with grade 1 hypothyroidism. *Arch. Gen. Psychiarie*. 1990; 47/5: 427-432
8. 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
9. Boerlin HL, Gitlin MJ, Zoellner LA Hammen CL (1998) Bipolar depression and antidepressant-induced mania : A naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 59: 7

10. 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
11. 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
12. 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
13. Bunney WE (1978) “Psychopharmacology of the switch process in affective illness” in Lipton MA et al. (eds): *Psychopharmacology: A generation of progress*. Raven Press, New York 1978
14. Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Reece B, Woysville MJ (1993) Rapid cycling bipolar disorder and its treatment with Valproate. *Can J Psychiatry* 38, suppl. 2
15. 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
16. Chouinard G (1988) The use of benzodiazepines in the treatment of manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 49 (suppl. 11): 15 - 19
17. 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
18. Colombo C, Benedetti 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
19. Corn TH, Checkley SA (1983) A case of recurrent mania with recurrent hyperthyroidism. *Br. J. Psychiatry* 143 : 74-76

20. Coryell W, Endicott J, Keller M (1992) Rapid cycling affective disorder : Demographics, diagnosis, family history and course. Arch. Gen. Psychiatry 49 : 126-131
21. Devanand DP, Sackeim HA, Decina P, Prudic J (1988) The development of mania and organic euphoria during ECT. J Clin Psychiatry 49: 69 – 71
22. Dunner DL, Fleiss JL, Fieve RR (1976) The course of development of mania in patients with recurrent depression. Am Journal Psychiatry 133: 905 – 908
23. Erfurth A, Michael N, Arolt V (2001) Therapie der bipolaren Depressionen. Nervenheilkunde 20 (8a): 7-10
24. Fongelson DL, Bystritsky A, Pasnau R (1992) Bupropion in the treatment of bipolar disorders: The same old story? J Clin Psychiatry 53: 443 – 446
25. 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
26. Goodwin FK, Jamison KR (1990) Manic-depressive illness. NY: Oxford University Press
27. 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
28. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P (1991) Tranylcypromine versus Imipramine in anergic bipolar depression. Am J Psychiatry 148: 7
29. Howland RR (1993) Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment. J. Clin. Psychiatry 54/2: 47-50
30. Howland RH (1995) Thyroid function in mood disorders. Biol. Psychiatry 37/1: 63-64

31. Jann MW, Bitar AH, Rao A (1982) Lithium prophylaxis of tricyclic-antidepressant-induced mania in bipolar patients. *Am J Psychiatry* 146: 683-684
32. Joffe RT, Levitt AJ (1992) Major depression and subclinical (grade 2) hypothyroidism. *Psychoneuroendocrinology* 17/2-3: 215-221
33. 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. *JAMA* 255: 3138-3142
34. Kleist K (1953) Die Gliederung der neuropsychiatrischen Erkrankungen. *Monatsschr Psychiatrie Neurol (Basel)* 125: 526 - 554
35. 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
36. 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
37. Koukopoulos A,(1999) Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *Psychiatr Clin North Am* 22: 547-564
38. Kraepelin E (1899) *Psychiatrie*, 6. Auflage, Band 2. Barth, Leipzig
39. Kupfer DJ, Carpenter LL, Frank E (1988) Possible role of antidepressants in precipitating mania and hypomania in recurrent depression. *Am J Psychiatry* 145: 7
40. 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
41. Lewis JL, Winokur G (1982) The induction of mania. A natural history study with controls. *Arch Gen Psychiat* 39: 303 – 306
42. Lossen PT (1986) Hormones of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis: a psychoneuroendocrine perspective. *Pharmacopsychiatry* 19(6):401-415

43. 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
44. Oomen HA, Schipperijn AJ, Drexhage HA(1996) The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clin. Endocrinol. Oxf.* 45/2: 215-223
45. Peet M (1994) Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *British Journal of Psychiatry* 164: 549 – 550
46. Perris C (1966) A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 194: 1 – 189
47. Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Frye MA (1997) Drug-induced switching in bipolar disorder, Epidemiology and therapeutic implications. *NS Drugs* 8 (5): 352 – 365
48. Preda A, MacLean RW, Mazure CM, Bowers MB (2001) Antidepressant-associated mania and psychosis resulting in psychiatric admissions. *J Clin Psychiatry* 62: 30 - 33
49. 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
50. 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
51. Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV (1981) Prophylactic Lithium Carbonate with and without Imipramin for bipolar 1-patients. *Arch Gen Psychiatry* 38
52. Sachs GS (1990) Use of clonazepam for bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1990 May; 51 Suppl:31 – 4; discussion 50 – 3. Comment in: *J Clin Psychiatry* 1990 Dec; 51 (12): 522 - 3

53. 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
54. Sachs GS, Rosenbaum JF, Jones L (1990) Adjunctive clonazepam for maintenance treatment of bipolar affective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 10 (1) :42 - 7
55. Schmauss M, Wolff R, Erfurth A, Rütther E (1989) Tolerability of long term Clozapine treatment. *Psychopharmacology* 99: 105 – 108
56. Schmauss M, Erfurth A (1993) Prädiktion des antidepressiven Behandlungserfolgs – Übersicht und Perspektiven. *Fortschr Neurol Psychiat* 61: 274 – 283. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
57. Simpson HB, Hurowitz GI, Liebowitz MR (1997) General principles in pharmacotherapy of antidepressant-induced rapid-cycling: A case series. *J Clin Psychopharmacol*, vol 17, no 6
58. 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
59. Swann AC, Secunda SK, Katz MM, Croughan J, Bowden CL, Koslow SH, Berman N, Stokes PE (1993) Specificity of mixed affective states: clinical comparison of dysphoric mania and agitated depression. *Journal of affective disorders* 28: 81-89
60. 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
61. Wehr TA (1992) Improvement of depression and triggering of mania by sleep deprivation. *JAMA* 267, 548 - 551
62. Zarate CA, Tohen M, Banov MD, Weiss MK, Cole JO (1995) Is clozapine a mood-stabilizer? *J Clin Psychiatry* 56: 108 – 12

Tabellen-Anhang

1) Patienten-Stichprobe

1.1) Switch-Risiko in Abhängigkeit von biographischen Daten des Patienten

1.1.a) Geschlecht

Tabelle 1.1 (3): **Diagnosegruppenverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht**

Diagnosen	Anzahl der Patienten	Männer	Frauen
Bipolar I-Depression	208	96 (46,2%)	112 (53,9%)
Bipolar II-Depression	22	5 (22,7%)	17 (77,3%)
Gesamt	230	101 (43,9%)	129 (56,1%)

$p = 0,028(s)$

Tabelle 1.1.a.2 (4): **Switch-Risiko in Abhängigkeit vom Geschlecht**

Geschlecht	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Männer	101	38 (37,6%)	29 (28,7%)
Frauen	129	69 (53,5%)	36 (27,9%)
Gesamt	230	107 (46,5%)	65 (28,3%)

$p = 0,012(s) \quad 0,504(n.s.)$

1.1.b) Somatische Erkrankung

Tabelle 1.1.b (5): **Switch-Risiko in Abhängigkeit von einer somatischen Erkrankung**

Diagnosen	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Somatische Erkrankung	48	53 (52,5%)	29 (28,7%)
Keine somatische Erkrankung	129	54 (41,9%)	36 (27,9%)
Gesamt	230	107 (46,5%)	65 (28,3%)

$p = 0,071(ns) \quad 0,504(ns)$

1.1.c) Suizidversuche

Tabelle 1.1.c(6): Switch-Risiko in Abhängigkeit von Suizidversuchen

Diagnosen	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Suizidversuch	74	36 (48,6%)	20 (27%)
Kein Suizidversuch	121	58 (47,9%)	37 (30,6%)
Gesamt	195 N=35	94 (48,2%)	57 (29,2%)
p =		0,520(ns)	0,359(ns)

1.1.d) Drogenabhängigkeit und –missbrauch

Tabelle 1.1.d.1(7): Switch-Risiko in Abhängigkeit von Drogenmissbrauch

Diagnosen	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Drogenmissbrauch	69	31 (44,9%)	13 (18,8%)
Kein Drogenmissbrauch	161	76 (47,2%)	52 (32,3%)
Gesamt	230	107 (46,5%)	65 (28,3%)
p =		0,432(ns)	<u>0,026(s)</u>

Tabelle 1.1.d.2(8): Switch-Risiko in Abhängigkeit von der Art der Droge

Droge	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Kein Drogenmissbrauch	161	76 (47,2%)	52 (32,3%)
Alkohol	31	11 (35,5%)	8 (25,8%)
Nikotin	27	15 (55,6%)	4 (14,8%)
Cannabis	4	2 (50%)	1 (25%)
Benzodiazepine	4	2 (50%)	0
Analgetika	1	1 (100%)	0
Hypnotika	2	0	0
Gesamt	230	107 (46,5%)	65 (28,3%)

p = 0,498(ns) 0,362(ns)

Der exakte Test nach Fisher ergab für *Switch in Manie* folgende Werte:

Kein Drogenmissbrauch vs Alkoholabusus: $p=0,313$ (ns)

Kein Drogenmissbrauch vs Nikotinabusus: $p=0,049$ (s)

1.2) Switch-Risiko in Abhängigkeit vom Gesamtverlauf der Erkrankung

1.2.a) Alter bei Erstmanifestation

Tabelle 1.2.a (9): Switch-Risiko in Abhängigkeit vom Alter bei Erstmanifestation der Erkrankung

Alter der Patienten	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Bis 20 Jahre	24=10,4%	11 (45,8%)	8 (33,3%)
20-30 Jahre	79=34,3%	32 (40,5%)	20 (25,3%)
30-40 Jahre	55=23,9%	31 (56,4%)	19 (34,5%)
40-50 Jahre	38=16,5%	19 (50%)	10 (26,3%)
Über 50 Jahre	34=14,8%	14 (41,2%)	8 (23,5%)
Gesamt	230	107 (46,5%)	65 (28,3%)
p =		0,424(ns)	0,706(ns)

1.2.b) Alter bei Ersthospitalisierung

Tabelle 1.2.b(10): Switch-Risiko in Abhängigkeit vom Alter bei Ersthospitalisierung

Alter der Patienten	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Bis 20 Jahre	11=4,8%	4 (36,4%)	3 (27,3%)
20-30 Jahre	55=23,9%	18 (32,7%)	16 (29,1%)
30-40 Jahre	65=28,3%	36 (55,4%)	17 (26,2%)
40-50 Jahre	51=22,2%	26 (51%)	20 (39,2%)
Über 50 Jahre	48=20,9%	23 (47,9%)	9 (18,8%)
Gesamt	230	107 (46,5%)	65 (28,3%)
p =		0,128(ns)	0,255(ns)

1.2.c) Intervall zwischen Erstmanifestation und Ersthospitalisierung

Tabelle 1.2.c(11): Switch-Risiko in Abhängigkeit vom Intervall zwischen Erstmanifestation und Ersthospitalisierung

Intervall	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Bis 1 Jahr	102=44,3%	51 (49,5%)	28 (27,5%)
1-5 Jahre	56=24,3%	18 (32,1%)	20 (35,7%)
5-10 Jahre	32=13,9%	16 (50%)	6 (18,8%)
10-15 Jahre	15=6,5%	7 (43,8%)	7 (46,7%)
Über 15 Jahre	25=10,9%	15 (65,2%)	4 (16%)
Gesamt	230	107 (46,5%)	65 (28,3%)

p = 0,076(ns) 0,118(ns)

1.2.d) Intervall zwischen Erstmanifestation und erster Gabe eines Antidepressivums

Tabelle 1.2.d(12): Switch-Risiko in Abhängigkeit vom Intervall zwischen Erstmanifestation und erster Gabe eines Antidepressivums

Intervall	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Bis 1 Jahr	132	61 (46,2%)	36 (27,3%)
1-5 Jahre	46	19 (41,3%)	16 (34,8%)
5-10 Jahre	23	11 (47,8%)	4 (17,4%)
10-15 Jahre	9	3 (33,3%)	3 (33,3%)
Über 15 Jahre	20	13 (65%)	6 (30%)
Gesamt	230	107 (46,5%)	65 (28,3%)

p = 0,420(ns) 0,642(ns)

1.2.e) Beginn der Erkrankung

Tabelle 1.2.e(13): **Switch-Risiko in Abhängigkeit von der Art der ersten Phase der bipolaren Psychose**

Diagnosen	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Beginn mit Depression	192=83,5%	97 (50,5%)	59 (30,7%)
Beginn mit Manie	38=16,5%	10 (26,3%)	6 (15,8%)
Gesamt	230	107 (46,5%)	65 (28,3%)

p =

0,005(s)

0,043(s)

1.2.f) Anzahl der Hospitalisationen

Tabelle 1.2.f(14): **Einfluss von Switches auf die Anzahl der Krankenhausaufenthalte**

Diagnose	Anzahl der Patienten	Mittelwert (Hospitalisationen)	Standardabweichung
Switch in Manie	65	5,03	4,07
Kein Switch in Manie	165	4,35	2,75
Switch in Hypomanie	107	5,26	3,79
Kein Switch in Hypomanie	123	3,92	2,40

p(Manie)=0,146(ns)

p(Hypomanie)=0,002(s)

1.3) Nähere Charakterisierung der Erkrankung (u.a. durch DSM4-Specifier)

1.3.a) Zyklusbeschleunigung

Tabelle 1.3.a(15): Switch-Risiko in Abhängigkeit einer Zyklusbeschleunigung

Diagnosen	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Verlauf mit Zyklusbeschleunigung	84	47 (56%)	24 (28,6%)
Verlauf ohne Zyklusbeschleunigung	146	60 (41,1%)	41 (28,1%)
Gesamt	230	107 (46,5%)	65 (28,3%)

p = 0,021(s) 0,527(ns)

1.3.b) DSM4-Specifier: Mit bzw. ohne Vollremission im Intervall

Tabelle 1.3.b.1(16): Diagnosegruppenverteilung in Abhängigkeit vom DSM4-Specifier „Ohne Vollremission im Intervall“

Diagnose	Anzahl der Patienten	DSM4-Specifier: Ohne Vollremission im Intervall
Bipolar I-Depression	208	66 (30,1%)
Bipolar II-Depression	22	5 (22,7%)
Gesamt	230	71 (30,9%)

p = 0,271(ns)

Tabelle 1.3.b.2(17): Switch-Risiko in Abhängigkeit vom DSM4-Specifier „Mit bzw. ohne Vollremission im Intervall“

DSM4-Specifier	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Mit Vollremission im Intervall	159	67 (42,1%)	37 (23,3%)
Ohne Vollremission im Intervall	71	40 (56,3%)	28 (39,4%)
Gesamt	230	107 (46,5%)	65 (28,3%)

p = 0,032(s) 0,010(s)

1.3.c) DSM4-Specifier: *Mit bzw. ohne saisonales Muster*

Tabelle 1.3.c.1(18): Diagnosegruppenverteilung in Abhängigkeit vom Specifier

Diagnose	Anzahl der Patienten	DSM4-Specifier: Mit saisonalem Muster
Bipolar I-Depression	208	16 (7,7%)
Bipolar II-Depression	22	3 (13,6%)
Gesamt	230	19 (8,3%)

$p = 0,268(\text{ns})$

Tabelle 1.3.c.2(19): Switch-Risiko in Abhängigkeit vom DSM4-Specifier „Saisonales Muster“

DSM4-Specifier	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Mit saisonalem Muster	19	12 (63,2%)	6 (31,6%)
Ohne saisonales Muster	211	95 (45%)	59 (28%)
Gesamt	230	107 (46,5%)	65 (28,3%)

$p = 0,101(\text{ns})$ $0,459(\text{ns})$

1.3.d) DSM4-Specifier: *Rapid Cycling*

Tabelle 1.3.d.1(20): Diagnosegruppenverteilung in Abhängigkeit vom Specifier

Diagnose	Anzahl der Patienten	DSM4-Specifier: Mit Rapid Cycling
Bipolar I-Depression	208	23 (11,1%)
Bipolar II-Depression	22	3 (13,6%)
Gesamt	230	26 (11,3%)

$p = 0,465(\text{ns})$

Tabelle 1.3.d.2(21): Switch-Risiko in Abhängigkeit vom DSM4-Specifier *Rapid Cycling*

DSM4-Specifier	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Mit „Rapid Cycling“	26	20 (76,9%)	17 (65,4%)
Ohne „Rapid Cycling“	204	87 (42,6%)	48 (23,5%)
Gesamt	230	107 (46,5%)	65 (28,3%)
p =		<u>0,001(s)</u>	<u>0,000(s)</u>

Tabelle 1.3.d.3(22): Switch-Risiko in Abhängigkeit von der Unterteilung der Rapid-Cycler nach Maj

Diagnosen (nach Maj)	Anzahl der Patienten	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
++++	20	14 (70%)	14 (70%)
-+++	4	4 (100%)	1 (25%)
++-+	1	1 (100%)	1 (100%)
-++-	1	1 (100%)	1 (100%)
Gesamt	26	20 (76,9%)	17 (65,4%)
p =		0,231(ns)	0,736(ns)

Tabelle 2.1.b.2(26) : Switch-Risiko in Abhängigkeit von der Anzahl vorausgegangener depressiver Phasen

Diagnose	Anzahl der Aufnahmen	Anzahl der depr. Phasen (Mittelwert)	Standardabweichung
Kein Switch	349	7,25	12,73
Switch in Manie oder Hypomanie p=0,940(ns)	108	7,36	16,80
Switch in Hypomanie	82	7,83	18,72
Switch in Manie p=0,609(ns)	26	5,88	8,34

Tabelle 2.1.b.3(27): Switch-Risiko in Abhängigkeit von der Anzahl vorausgegangener manischer/hypomanischer Phasen

Diagnose	Anzahl der Aufnahmen	Anzahl der m/hyp. Phasen (Mittelwert)	Standardabweichung
Kein Switch	349	4,58	12,26
Switch in Manie oder Hypomanie p=0,982(ns)	108	4,61	10,12
Switch in Hypomanie	82	4,63	11,08
Switch in Manie p=0,967(ns)	26	4,54	6,34

2.1.c) Switch-Risiko in Abhängigkeit vom Vorhandensein von Switches in vergangenen Episoden

Tabelle 2.1.c.1(28): Switch-Risiko in Hypomanie in Abhängigkeit von Switches in Hypomanie in früheren Episoden

Switch in Hypomanie in vergangener Episode	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Hypomanie (jetzt)
Ja	167	30 (18%)
Nein	290	52 (17,9%)
Gesamt	457	82 (17,9%)

p = 0,544(ns)

Tabelle 2.1.c.2(29): Switch-Risiko in Manie in Abhängigkeit von Switches in Manie in früheren Episoden

Switch in Manie in vergangener Episode	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Manie (jetzt)
Ja	87	9 (10,3%)
Nein	370	17 (4,6%)
Gesamt	457	26 (5,7%)

$$p = 0,040(s)$$

Tabelle 2.1.c.3(30): Switch-Risiko in Manie in Abhängigkeit von der Anzahl früherer Switches in Manie

Anzahl der Switches in Manie in vergangenen Episoden	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Manie (jetzt)
1 Switch	54	4 (7,4%)
2 Switches	6	0
3 Switches	5	0
4 Switches	3	1 (33,3%)
5 Switches	6	3 (50%)
Über 5 Switches	13	1 (7,7%)
Gesamt	87	9 (10,3%)

$$p = 0,017(s)$$

2.2) Charakterisierung der jetzigen Episode
2.2.a) Beginn der Episode

Tabelle 2.2.a(31): **Switch-Risiko in Abhängigkeit vom Beginn der Episode**

Beginn der Episode	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Akuter Beginn	132	28 (21,2%)	10 (7,6%)	38 (28,8%)
Schleichender Beginn	313	53 (16,9%)	16 (5,1%)	69 (22%)
Gesamt	445 N=12	81 (18,2%)	26 (5,8%)	107 (24%)
p =		0,175(ns)	0,212(ns)	0,082(ns)

2.2.b) Entstand die jetzige Episode aus einem Switch?

Tabelle 2.2.b(32): **Switch-Risiko in Abhängigkeit vom Beginn der Episode mit einem Switch**

Beginn der Episode mit einem Switch?	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Ja	80	21 (26,3%)	7 (8,8%)	28 (35%)
Nein	377	61 (16,2%)	19 (5%)	80 (21,2%)
Gesamt	457	82 (17,9%)	26 (5,7%)	108 (23,6%)
p =		0,027(s)	0,150(ns)	0,008(s)

2.2.c) Dauer der Episode vor Hospitalisierung

Tabelle 2.2.c(33): **Switch-Risiko in Abhängigkeit von der Dauer der Episode vor dem Krankenhausaufenthalt**

Diagnose	Anzahl der Aufnahmen	Dauer in Tagen (Mittelwert)	Standardabweichung
Kein Switch	341	161,07	305,15
Switch in Manie oder Hypomanie p=0,787(ns)	103 N=13	170,17	276,93
Switch in Hypomanie	78	149,19	196,52
Switch in Manie p=0,176(ns)	25	235,60	442,87

2.3) Schilddrüsenfunktion

Tabelle 2.3(34): Switch-Risiko in Abhängigkeit von den TSH-basal-Werten bei Aufnahme

TSH-Werte (Normbereich: 0,35-4,5 microU/ml)	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
TSH über Norm (Hypothyreose)	10	1 (10%)	0	1 (10%)
TSH im Normbereich (Euthyreose)	170	37 (21,8%)	6 (3,5%)	43 (25,3%)
TSH unter Norm (Hyperthyreose)	27	3 (11,1%)	8 (29,6%)	11 (40,7%)
Gesamt	207 N=250	41 (19,8%)	14 (6,8%)	55 (26,6%)
p =		0,316(ns)	<u>0,000(s)</u>	0,115(ns)

2.4) Nähere Charakterisierung der Episode

- Nach DSM-4:

2.4.a) Schweregrad der depressiven Episode

Tabelle 2.4.a.1(35): Diagnosegruppenverteilung in Abhängigkeit vom Schweregrad der depressiven Episode

Diagnose	Anzahl der Aufnahmen	Schweregrad: leicht/ mittelschwer	Schweregrad: schwer
Bipolar I-Depression	412	157 (38,1%)	255 (61,9%)
Bipolar II-Depression	45	24 (53,3%)	21 (46,7%)
Gesamt	457	181 (39,6%)	276 (60,4%)
p =		<u>0,035(s)</u>	

Tabelle 2.4.a.2(36): Switch-Risiko in Abhängigkeit vom Schweregrad der depressiven Episode

Schweregrad der depressiven Episode	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
leicht/mittelschwer	181	22 (12,2%)	7 (3,9%)	29 (16%)
schwer	276	60 (21,7%)	19 (6,9%)	79 (28,6%)
Gesamt	457	82 (17,9%)	26 (5,7%)	108 (23,6%)
p =		<u>0,006(s)</u>	0,123(ns)	<u>0,001(s)</u>

2.4.b) Somatische Symptome

Tabelle 2.4.b.1(37): Diagnosegruppenverteilung in Abhängigkeit vom Merkmal „Somatische Symptome“

Diagnose	Anzahl der Aufnahmen	Merkmal: Somatische Symptome
Bipolar I-Depression	412	256 (62,1%)
Bipolar II-Depression	45	33 (73,3%)
Gesamt	457	289 (63,2%)
p= 0,092(ns)		

Tabelle 2.4.b.2(38): Switch-Risiko in Abhängigkeit vom Merkmal „Somatische Symptome“

Diagnose	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Mit somatischen Symptomen	289	63 (21,8%)	16 (5,5%)	79 (27,3%)
Ohne somatische Symptome	168	19 (11,3%)	10 (6%)	29 (17,3%)
Gesamt	457	82 (17,9%)	26 (5,7%)	108 (23,6%)
p =		<u>0,003(s)</u>	0,503(ns)	<u>0,009(s)</u>

2.4.c) DSM4-Specifier: Psychotische Merkmale

Tabelle 2.4.c.1(39): Diagnosegruppenverteilung in Abhängigkeit vom DSM4-Specifier „Psychotische Merkmale“

Diagnose	Anzahl der Aufnahmen	DSM4-Specifier: Psychotische Merkmale
Bipolar I-Depression	412	96 (23,3%)
Bipolar II-Depression	45	5 (11,1%)
Gesamt	457	101 (22,1%)

$$p = 0,040(s)$$

Tabelle 2.4.c.2(40): Switch-Risiko in Abhängigkeit vom DSM4-Specifier „Psychotische Merkmale“

DSM4-Specifier	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Ohne psychotische Merkmale	357	58 (16,3%)	19 (5,3%)	77 (21,6%)
Psychotische Merkmale-moodcongruent	82	23 (28%)	5 (6,1%)	28 (34,1%)
Psychotische Merkmale-moodincongruent	19	1 (5,3%)	2 (10,5%)	3 (15,8%)
Gesamt	457	82 (17,9%)	26 (5,7%)	108 (23,6%)

$$p = 0,015(s) \quad 0,626(ns) \quad 0,040(s)$$

2.4.d) DSM4-Specifier: Melancholische Merkmale

Tabelle 2.4.d.1(41): Diagnosegruppenverteilung in Abhängigkeit von DSM4-Specifier „Melancholische Merkmale“

Diagnose	Anzahl der Aufnahmen	DSM4-Specifier: Melancholische Merkmale
Bipolar I-Depression	412	216 (52,4%)
Bipolar II-Depression	45	24 (53,3%)
Gesamt	457	240 (52,5%)

$$p = 0,517(ns)$$

Tabelle 2.4.d.2(42): Switch-Risiko in Abhängigkeit vom DSM4-Specifier „Melancholische Merkmale“

DSM4-Specifier	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Mit melancholischen Merkmalen	240	51 (21,3%)	12 (5%)	63 (26,3%)
Ohne melancholische Merkmale	217	31 (14,3%)	14 (6,5%)	45 (20,7%)
Gesamt	457	82 (17,9%)	26 (5,7%)	108 (23,6%)

p = 0,034(s) 0,320(ns) 0,101(ns)

2.4.e) DSM4-Specifier: Katatone Merkmale

Tabelle 2.4.e.1(43): Diagnosegruppenverteilung in Abhängigkeit vom DSM4-Specifier „Katatone Merkmale“

Diagnose	Anzahl der Aufnahmen	DSM4-Specifier: Katatone Merkmale
Bipolar I-Depression	412	16 (3,9%)
Bipolar II-Depression	45	2 (4,4%)
Gesamt	457	18 (3,9%)

p = 0,545(ns)

Tabelle 2.4.e.2(44): Switch-Risiko in Abhängigkeit vom DSM4-Specifier „katatone Merkmale“

DSM4-Specifier	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Mit katatonen Merkmalen	18	3 (16,7%)	1 (5,6%)	4 (22,2%)
Ohne katatone Merkmale	439	79 (18%)	25 (5,7%)	104 (23,7%)
Gesamt	457	82 (17,9%)	26 (5,7%)	108 (23,6%)

p = 0,591(ns) 0,727(ns) 0,573(ns)

2.4.f) DSM4-Specifier: Atypische Merkmale

Tabelle 2.4.f.1(45): Diagnosegruppenverteilung in Abhängigkeit vom DSM4-Specifier „Atypische Merkmale“

Diagnose	Anzahl der Aufnahmen	DSM4-Specifier: Atypische Merkmale
Bipolar I-Depression	412	7 (1,7%)
Bipolar II-Depression	45	3 (6,7%)
Gesamt	457	10 (2,2%)

$p = 0,065(\text{ns})$

Tabelle 2.4.f.2(46): Switch-Risiko in Abhängigkeit von DSM4-Specifier „Atypische Merkmale“

DSM4-Specifier	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Mit atypischen Merkmalen	10	0	2 (20%)	2 (20%)
Ohne atypische Merkmale	447	82 (18,3%)	24 (5,4%)	106 (23,7%)
Gesamt	457	82 (17,9%)	26 (5,7%)	108 (23,6%)

$p = 0,135(\text{ns}) \quad 0,106(\text{ns}) \quad 0,567(\text{ns})$

2.4.g) DSM4-Specifier: Chronischer Verlauf

Tabelle 2.4.g.1(47): Diagnosegruppenverteilung in Abhängigkeit vom DSM4-Specifier „Chronischer Verlauf“

Diagnose	Anzahl der Aufnahmen	DSM4-Specifier: Chronischer Verlauf
Bipolar I-Depression	412	18 (4,4%)
Bipolar II-Depression	45	4 (8,9%)
Gesamt	457	22 (4,8%)

$p = 0,161(\text{ns})$

Tabelle 2.4.g.2(48): Switch-Risiko in Abhängigkeit vom DSM4-Specifier „chronischer Verlauf“

DSM4-Specifier	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Mit chronischem Verlauf	22	3 (13,6%)	0	3 (13,6%)
Ohne chronischen Verlauf	435	79 (18,2%)	26 (6%)	105 (24,1%)
Gesamt	457	82 (17,9%)	26 (5,7%)	108 (23,6%)
p =		0,421(ns)	0,267(ns)	0,194(ns)

- Charakterisierung der Episode nach Kraepelin (2.4.i)

Tabelle 2.4.i.1(49): Switch-Risiko in Abhängigkeit von der Episodenklassifizierung nach Kraepelin:

Einteilung Nach Kraepelin	Denken Stimmung Wille	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
---		221=48,4%	48 (21,7%)	13 (5,9%)	61 (27,6%)
0--		83=18,2%	15 (18,1%)	4 (4,8%)	19 (22,9%)
0-0		46=10,1%	3 (6,5%)	0	3 (6,5%)
+ - +		27=5,9%	4 (14,8%)	2 (7,4%)	6 (22,2%)
0 - +		26=5,7%	3 (11,5%)	5 (19,2%)	8 (30,8%)
--0		22=4,8%	4 (18,2%)	0	4 (18,2%)
--+		20=4,4%	3 (15%)	2 (10%)	5 (25%)
+ - 0		7=1,5%	0	0	0
+ - -		5=1,1%	2 (40%)	0	2 (40%)
Gesamt		457	82 (17,9%)	26 (5,7%)	108 (23,6%)
p =			0,237(ns)	0,066(ns)	0,097(ns)

--- vs. 0-0

0,010(s)

0,080(ns)

0,001(s)

0-- vs. 0-0

0,056(ns)

0,167(ns)

0,013(s)

0 - + vs. 0 - 0

0,372(ns)

0,005(s)

0,009(s)

Tabelle 2.4.i.2(50): Switch-Risiko in Abhängigkeit von der Kraepelin-Einteilung „Denken“

Kraepelin: Denken	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Negativ (-)	263=57,5%	55 (20,9%)	15 (5,7%)	70 (26,6%)
Neutral (0)	155=33,9%	21 (13,5%)	9 (5,8%)	30 (19,4%)
Positiv (+)	39=8,5%	6 (15,4%)	2 (5,1%)	8 (20,5%)
Gesamt	457	82 (17,9%)	26 (5,7%)	108 (23,6%)
p =		0,151(ns)	0,987(ns)	0,214(ns)

Tabelle 2.4.i.3(51) :Switch-Risiko in Abhängigkeit von der Kraepelin-Einteilung „Antrieb“

Kraepelin: Antrieb	Anzahl der Aufnahmen	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Negativ (-)	309=57,6%	65 (21%)	17 (5,5%)	82 (26,5%)
Neutral (0)	75=16,4%	7 (9,3%)	0	7 (9,3%)
Positiv (+)	73=16%	10 (13,7%)	9 (12,3%)	19 (26%)
Gesamt	457	82 (17,9%)	26 (5,7%)	108 (23,6%)
p =		<u>0,036(s)</u>	<u>0,005(s)</u>	<u>0,006(s)</u>

2.5) Dauer des stationären Krankenhausaufenthalts

Tabelle 2.5(52): Auswirkungen des Switch-Risikos auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Diagnose	Anzahl der Aufnahmen	Dauer in Tagen (Mittelwert)	Standardabweichung
Kein Switch	349	56,89	51,44
Switch in Manie oder Hypomanie p=0,000(s)	108	94,30	50,24
Switch in Hypomanie	82	89,5	47,73
Switch in Manie p=0,078(ns)	26	109,42	55,78

2.6) Charakterisierung eines Switch während der Episode

2.6.a) Zeitpunkt des Switch innerhalb der stationären Behandlung

Tabelle 2.6.a(53): Zeitpunkt des Switch in Abhängigkeit von Diagnose und Art des Polaritätswechsels

Diagnose	Anzahl der Aufnahmen (mit Switch)	Zeitpunkt in stat. Behandlungstagen (Mittelwert)	Standardabweichung
Bipolar I-Depression	94	39,11 Tage	29,41
Bipolar II-Depression p=0,239(ns)	14	49,5 Tage	38,26
Switch in Hypomanie	82	41,73 Tage	31,13
Switch in Manie p=0,445(ns)	26	36,42 Tage	29,47

2.6.b) Zeitpunkt des Switch nach erfolgtem Strategiewechsel

Tabelle 2.6.b(54): Zeitpunkt des Switch nach einem Strategiewechsel in Abhängigkeit von Diagnose und Art des Polaritätswechsels

Diagnose	Anzahl der Aufnahmen (mit Switch)	Zeitpunkt in stat. Behandlungstagen (Mittelwert)	Standardabweichung
Bipolar I-Depression	94	14,62 Tage	15,32
Bipolar II-Depression p=0,338(ns)	14	10,57 Tage	9,54
Switch in Hypomanie	82	14,22 Tage	14,44
Switch in Manie p=0,893(ns)	26	13,77 Tage	15,91

2.6.c) Dauer des stationären Aufenthalts nach dem Switch

Tabelle 2.6.c(55): Dauer des stationären Aufenthalts nach Switch in Abhängigkeit von Diagnose und Art des Polaritätswechsels

Diagnose	Anzahl der Aufnahmen (mit Switch)	Dauer in stat. Behandlungstagen (Mittelwert)	Standardabweichung
Bipolar I-Depression	94	54,56 Tage	43,96
Bipolar II-Depression p=0,491(ns)	14	46,21 Tage	26,01
Switch in Hypomanie	82	47,6 Tage	39,89
Switch in Manie p=0,009(s)	26	72,04 Tage	44,11

3) Behandlungsstrategie-Stichprobe

3.1) Behandlung mit Antidepressiva

3.1.a) Einfluss von Antidepressiva auf das Switch-Risiko

Tabelle 3.1.a(56): Switch-Risiko in Abhängigkeit einer Therapie mit Antidepressiva

Therapie	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Therapie mit Antidepressivum	997	45 (4,5%)	39 (3,9%)	84 (8,4%)
Therapie ohne Antidepressivum	379	13 (3,4%)	13 (3,4%)	26 (6,9%)
Gesamt	1376	58 (4,2%)	52 (3,8%)	110 (8%)

p = 0,232(ns) 0,410(ns) 0,171(ns)

3.1.b) Antidepressive Stoffklassen

Tabelle 3.1.b(57): Switch-Risiko in Abhängigkeit von der Therapie mit verschiedenen antidepressiven Stoffklassen

Therapie	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Therapie ohne Antidepressivum	379	13 (3,4%)	13 (3,4%)	26 (6,9%)
Trizyklische Antidepressiva	481	21 (4,4%)	17 (3,5%)	38 (7,9%)
Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer	170	10 (5,9%)	10 (5,9%)	20 (11,8%)
Monoaminoxidasehemmer	52	4 (7,7%)	0	4 (7,7%)
Elektrokrampftherapie (EKT)	102	4 (3,9%)	3 (2,9%)	7 (6,9%)
Andere Antidepressiva	186	6 (3,1%)	9 (4,7%)	15 (7,8%)

p = 0,561(ns) 0,422(ns) 0,613(ns)

Einzelne Signifikanzteste :

Trizyklika vs. Kein Antidepressivum	0,302(ns)	0,544(ns)
SSRI vs. Kein Antidepressivum	0,137(ns)	0,137(ns)
MAO-Hemmer vs. Kein Antidepressivum	0,136(ns)	0,183(ns)
EKT vs. Kein Antidepressivum	0,503(ns)	0,549(ns)
Andere AD vs. Kein Antidepressivum	0,532(ns)	0,300(ns)
Trizyklika vs. SSRI	0,272(ns)	0,137(ns)
SSRI vs. MAO-Hemmer	0,423(ns)	0,065(n)

3.1.c) Trizyklische Antidepressiva

Tabelle 3.1.c.1(58): Switch-Risiko in Abhängigkeit verschiedener Wirkstoffe der trizyklischen Antidepressiva

Trizyklisches Antidepressivum	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Amitriptylin	293	14 (4,8%)	13 (4,4%)	27 (9,2%)
Trimipramin	51	0	1 (2%)	1 (2%)
Imipramin	50	5 (10%)	2 (4%)	7 (14%)
Clomipramin	41	0	1 (2,4%)	1 (2,4%)
Doxepin	16	2 (12,5%)	0	2 (12,5%)
Dibenzepin	14	0	0	0
Nortriptylin	13	0	0	0
Amitriptylinoxid	2	0	0	0
Lofepramin	1	0	0	0
Gesamt	481	21 (4,4%)	17 (3,5%)	38 (7,9%)

p =

0,150(ns)

0,939(ns)

0,235(ns)

Einzelne Signifikanzteste :

Imipramin vs. Kein Antidepressivum 0,046(s) 0,539(ns)

Imipramin vs. Trimipramin 0,027(s) 0,492(ns)

Imipramin vs. Clomipramin 0,046(s) 0,575(ns)

Imipramin vs. Amitriptylin 0,126(ns) 0,622(ns)

Amitriptylin vs. Trimipramin 0,101(ns) 0,358(ns)

Amitriptylin vs. Kein Antidepressivum 0,246(ns) 0,318(ns)

Tabelle 3.1.c.2(59): Switch-Risiko in Abhängigkeit von der Dosierung trizyklischer Antidepressiva

Therapie mit Trizyklischem Antidepressivum	Anzahl der Behandlungsstrategien	Dosis in mg (Mittelwert)	Standardabweichung
Kein Switch	442	154,24 mg	66,07
Switch in Manie oder Hypomanie p=0,067(ns)	38	134,21 mg	44,04
Switch in Hypomanie	21	133,33mg	50,21
Switch in Manie p=0,894(ns)	17	135,29mg	36,51

3.1.d) Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI)

Tabelle 3.1.d.1(60): Switch-Risiko in Abhängigkeit verschiedener Wirkstoffe der SSRI

SSRI	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Paroxetin	124	8 (6,5%)	7 (5,6%)	15 (12,1%)
Citalopram	33	0	2 (6,1%)	2 (6,1%)
Fluoxetin	11	2 (18,2%)	1 (9,1%)	3 (27,3%)
Sertralin	1	0	0	0
Fluvoxamin	1	0	0	0
Gesamt	170	10 (5,9%)	10 (5,9%)	20 (11,8%)

p = 0,261(ns) 0,987(ns) 0,592(ns)

Einzelne Signifikanzteste :

Paroxetin vs. Kein Antidepressivum	0,117(ns)	0,199(ns)
Fluoxetin vs. Kein Antidepressivum	0,062(ns)	0,335(ns)
Fluoxetin vs. Citalopram	0,058(ns)	0,588(ns)

Tabelle 3.1.e.2(63): Switch-Risiko in Abhängigkeit von der Dosierung der Monoaminoxidasehemmer

Therapie mit MAO-I	Anzahl der Behandlungsstrategien	Dosis in mg (Mittelwert)	Standardabweichung
Kein Switch	48	267,5 mg	191,0
Switch in Hypomanie p=0,089(ns)	20	97,5 mg	135,25

3.1.f) Andere (neuere) Antidepressiva

Tabelle 3.1.f.1(64): Switch-Risiko in Abhängigkeit verschiedener Wirkstoffe der anderen Antidepressiva

Anderes Antidepressivum	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Venlafaxin	78	3 (3,8%)	7 (9%)	10 (12,8%)
Mianserin	41	0	0	0
Mirtazapin	22	1 (4,5%)	0	1 (4,5%)
Maprotilin	19	2 (10,5%)	1 (5,3%)	3 (15,8%)
Reboxetin	5	0	0	0
Nefazodon	3	0	0	0
Transcranielle Magnetstimulation	2	0	0	0
Johanniskraut	1	0	0	0
Trazodon	1	0	1 (100%)	1 (100%)
Gesamt	192	6 (3,1%)	9 (4,7%)	15 (7,8%)

	p =	0,868(ns)	0,003(s)	0,020(s)
<u>Einzelne Signifikanzteste:</u>				
Venlafaxin vs	Kein Antidepressivum	0,533(ns)	0,038(s)	
Venlafaxin vs	Mianserin	0,278(ns)	0,047(s)	
Maprotilin vs	Kein Antidepressivum	0,157(ns)	0,502(ns)	
Maprotilin vs	Mianserin	0,097(ns)	0,317(ns)	

3.2.b) Verschiedene Stoffklassen der Stimmungsstabilisierer

Tabelle 3.2.b(68): Switch-Risiko in Abhängigkeit von den einzelnen Stoffklassen der Stimmungsstabilisierer

Stimmungsstabilisierer	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Lithium	349	10 (2,9%)	11 (3,2%)	21 (6%)
Valproat	136	4 (2,9%)	6 (4,4%)	10 (7,4%)
Carbamazepin	74	2 (2,7%)	1 (1,4%)	3 (4,1%)
Phenytoin	1	0	0	0
Lamotrigin	11	0	1 (11,1%)	1 (11,1%)
Gabapentin	2	0	0	0
Lithium + Carbamazepin	28	1 (3,6%)	2 (7,1%)	3 (10,7%)
Lithium + Valproat	8	0	0	0
Phenytoin + Valproat	1	0	0	0
Gesamt	610	17 (2,8%)	21 (3,4%)	38 (6,2%)

p = 0,409(ns) 0,652(ns) 0,388(ns)

3.2.c) Dosierung der Stimmungsstabilisierer

Lithium:

Tabelle 3.2.c.1(69): Switch-Risiko in Abhängigkeit von den Lithium-Serumspiegeln

Lithium-Spiegel (Normbereich: 0,6-1,0 mmol/l)	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Spiegel unterhalb des Normbereichs	123	5 (4,1%)	4 (3,3%)	9 (7,3%)
Spiegel im Normbereich	221	5 (2,3%)	5 (2,3%)	10 (4,5%)
Spiegel oberhalb des Normbereichs	5	0	0	0
Gesamt	349	10 (2,9%)	9 (2,6%)	19 (5,5%)

p = 0,263(ns) 0,410(ns) 0,199(ns)

Valproat :

Tabelle 3.2.c.2(70): **Switch-Risiko in Abhängigkeit von den Valproat-Serumspiegeln**

Valproat-Spiegel (Normbereich: 50-150 microg/ml)	Anzahl der Behandlungs- strategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Spiegel unterhalb des Normbereichs	22	0	0	0
Spiegel im Normbereich	99	3 (3%)	4 (4%)	7 (7,1%)
Gesamt	121	3 (2,5%)	4 (3,3%)	7 (5,8%)

p = 0,545(ns) 0,443(ns) 0,236(ns)

Carbamazepin :

Tabelle 3.2.c.3(71): **Switch-Risiko in Abhängigkeit von den Carbamazepin-Serumspiegeln**

Carbamazepin-Spiegel (Normbereich: 6-12 microg/ml)	Anzahl der Behandlungs- strategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie
Spiegel unterhalb des Normbereichs	24	0	0
Spiegel im Normbereich	46	3 (6,5%)	0
Gesamt	70	3 (4,3%)	0

p = 0,277(ns)

3.2.d) Switch-Raten bei Absetzen des Stimmungsstabilisierers

Tabelle 3.2.d(72): **Switch-Risiko in Abhängigkeit vom Absetzen des Stimmungsstabilisierer im Verlauf der Therapie**

Stimmungsstabilisierer im Verlauf der Therapie abgesetzt?	Anzahl der Behandlungs- strategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
ja	31	3 (9,7%)	1 (3,2%)	4 (12,9%)
nein	1345	55 (4,1%)	51 (3,8%)	106 (7,9%)
Gesamt	1376	58 (4,2%)	52 (3,8%)	110 (8%)

p = 0,139(ns) 0,671(ns) 0,226(ns)

3.2.e) Kombinationen von Stimmungsstabilisierern und Antidepressiva

Tabelle 3.2.e(73): **Switch-Risiko in Abhängigkeit von verschiedenen Kombinationen antidepressiver Stoffklassen und Stimmungsstabilisierern**

Therapie	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
TCA mit Stimmungsstabilisierer	182	7 (3,9%)	2 (1,1%)	9 (5%)
TCA ohne Stimmungsstabilisierer	299	14 (4,7%)	15 (5%)	29 (9,7%)
p		0,434(ns)	0,018(s)	0,044(s)
SSRI mit Stimmungsstabilisierer	97	2 (2,1%)	5 (5,2%)	7 (7,2%)
SSRI ohne Stimmungsstabilisierer	73	8 (11%)	5 (6,8%)	13 (17,8%)
p		0,017(s)	0,441(ns)	0,036(s)
EKT mit Stimmungsstabilisierer	27	2 (7,4%)	0	2 (7,4%)
EKT ohne Stimmungsstabilisierer	75	2 (2,7%)	3 (4%)	5 (6,7%)
p		0,285(ns)	0,393(ns)	0,598(ns)
Anderes Antidep. mit Stimmungsstabilisierer	98	3 (3,1%)	6 (6,1%)	9 (9,2%)
Anderes Antidep. ohne Stimmungsstabilisierer	94	3 (3,2%)	3 (3,2%)	6 (6,4%)
p		0,639(ns)	0,270(ns)	0,326(ns)
MAO-I mit Stimmungsstabilisierer	20	0	0	0
MAO-I ohne Stimmungsstabilisierer	32	4 (12,5%)	0	4 (12,5%)
p		0,133(ns)	--	0,133(ns)
Ohne Antidep. aber mit Stimmungsstabilisierer	190	4 (2,1%)	8 (4,2%)	12 (6,3%)
Ohne Antidep. und ohne Stimmungsstabilisierer	189	9 (4,8%)	5 (2,6%)	14 (7,4%)
p		0,127(ns)	0,290(ns)	0,495(ns)

3.3) Behandlung mit Antipsychotika

3.3.a) Einfluss von Antipsychotika auf das Switch-Risiko

Tabelle 3.3.a(74)

Therapie	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Therapie ohne Antipsychotikum	800	41 (5,1%)	35 (4,4%)	76 (9,5%)
Therapie mit Antipsychotikum	576	17 (3%)	17 (3%)	34 (5,9%)
Gesamt	1376	58 (4,2%)	52 (3,8%)	110 (8%)
p =		<u>0,031(s)</u>	0,110(ns)	<u>0,009(s)</u>

3.3.b) Einfluss von Antipsychotika auf das Switch-Risiko von Patienten mit psychotischen Merkmalen

Tabelle 3.3.b(75)

Therapie von Patienten mit psych. Merkmalen	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Therapie ohne Antipsychotikum	169	7 (4,1%)	8 (4,7%)	15 (8,9%)
Therapie mit Antipsychotikum	225	4 (1,8%)	9 (4%)	13 (5,8%)
Gesamt	394	11 (2,8%)	17 (4,3%)	28 (7,1%)
p =		0,218(ns)	0,804(ns)	0,242(ns)

3.3.c) Einfluss von Antipsychotika auf das Switch-Risiko von Patienten mit gesteigertem Antrieb (nach Kraepelin)

Tabelle 3.3.c(76)

Therapie von Patienten mit gesteigertem Antrieb	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Therapie ohne Antipsychotikum	117	3 (2,6%)	9 (7,7%)	12 (10,3%)
Therapie mit Antipsychotikum	78	2 (2,6%)	4 (5,1%)	6 (7,7%)
Gesamt	195	5 (2,6%)	13 (6,7%)	18 (9,2%)
p =		0,684(ns)	0,347(ns)	0,367(ns)

3.3.d) Verschiedene Stoffklassen der Antipsychotika

Tabelle 3.3.d(77): **Switch-Risiko in Abhängigkeit von verschiedenen Stoffklassen der Antipsychotika**

Antipsychotika-Stoffklassen	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Hochpotente Neuroleptika	207	5 (2,4%)	8 (3,9%)	13 (6,3%)
Mittelpotente Neuroleptika	163	8 (4,9%)	6 (3,7%)	14 (8,6%)
Niedrigpotente Neuroleptika	106	4 (3,8%)	1 (0,9%)	5 (4,7%)
Atypische Neuroleptika	95	0	2 (2,1%)	2 (2,1%)
Gesamt	571 N=5	17 (3%)	17 (3%)	34 (6%)

p =

	0,140(ns)	0,455(ns)	0,182(ns)
<u>Einzelne Signifikanzteste :</u>			
Atypisch vs mittelpotent	0,024(s)	0,383(ns)	
Atypisch vs niedrigpotent	0,075(ns)	0,459(ns)	
Atypisch vs hochpotent	0,149(ns)	0,341(ns)	
Niedrigpotent vs mittelpotent	0,453(ns)	0,163(ns)	
Niedrigpotent vs hochpotent	0,362(ns)	0,132(ns)	
Hochpotent vs mittelpotent	0,157(ns)	0,576(ns)	

3.3.e) Dosierung der Antipsychotika

Tabelle 3.3.e(78): **Switch-Risiko in Abhängigkeit von der Dosierung der Antipsychotika (Chlorpromazinäquivalente)**

Therapie mit Antipsychotika	Anzahl der Behandlungsstrategien	Dosis in mg (Mittelwert)	Standardabweichung
Kein Switch	532	394,82 mg	368,86
Switch in Manie oder Hypomanie p=0,297(ns)	31	517,26 mg	636,68
Switch in Hypomanie	17	327,06 mg	228,93
Switch in Manie p=0,101(ns)	14	748,21 mg	875,32

3.3.f) Verschiedene Wirkstoffe der Antipsychotika

Insgesamt erhielten die in die Studie aufgenommenen Patienten 20 verschiedene Antipsychotika-Präparate. Dies waren im einzelnen:

Hochpotente Neuroleptika: Haloperidol (164 Patienten; 6,7% Switches), Fluphenazin (15 Patienten; 6,7% Switches), Fluspirilen (9P;11,1%), Flupentixol(8P;0), Melperon(6P;0), Zuclopenthixol(3P;0), Bromperidol(1P;0), Perphenazin(1P;0)

Mittelpotente Neuroleptika: Perazin(157 P; 8,9% Sw), Sulpirid(6P;0)

Atypische Neuroleptika: Clozapin (66 Pat, 1,5%S), Olanzapin (15P; 6,7%), Risperidon (13P;0), Zotepin (1P;0)

Für diese Wirkstoffe konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Switch-Raten gefunden werden.

Niedrigpotente Neuroleptika:

Tabelle 3.3.f(79): **Switch-Risiko in Abhängigkeit von verschiedenen Wirkstoffen der niedrigpotenten Neuroleptika**

Niedrigpotente Antipsychotika	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Pipamperon	53	2 (3,8%)	0	2 (3,8%)
Levomepromazin	32	0	0	0
Thioridazin	12	2 (16,7%)	0	2 (16,7%)
Promethazin	5	0	0	0
Promazin	2	0	0	0
Chlorprothixen	2	0	1 (50%)	1 (50%)
Gesamt	106	4 (3,8%)	1 (0,9%)	5 (4,7%)
p =		0,213(ns)	<u>0,000(s)</u>	<u>0,010(s)</u>

3.3.g) Switch-Raten bei Absetzen des Antipsychotikums

Tabelle 3.3.g(80): Switch-Risiko in Abhängigkeit vom Absetzen des Antipsychotikums im Verlauf der Therapie

Antipsychotikum im Verlauf der Therapie abgesetzt?	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
ja	137	6 (4,4%)	6 (4,4%)	12 (8,8%)
nein	1239	52 (4,2%)	46 (3,7%)	98 (7,8%)
Gesamt	1376	58 (4,2%)	52 (3,8%)	110 (8%)
p =		0,527(ns)	0,417(ns)	0,401(ns)

3.4) Behandlung mit Benzodiazepinen

3.4.a) Einfluss von Benzodiazepinen auf das Switch-Risiko

Tabelle 3.4.a(81): Switch-Risiko in Abhängigkeit von einer Therapie mit Benzodiazepinen

Therapie	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Therapie ohne Benzodiazepin	835	35 (4,2%)	35 (4,2%)	70 (8,4%)
Therapie mit Benzodiazepin	541	23 (4,3%)	17 (3,1%)	40 (7,4%)
Gesamt	1376	58 (4,2%)	52 (3,8%)	110 (8%)
p =		0,530(ns)	0,198(ns)	0,289(ns)

3.4.b) Einfluss von Benzodiazepinen auf das Switch-Risiko von Patienten mit gesteigertem Antrieb (nach Kraepelin)

Tabelle 3.4.b(82): Switch-Risiko in Abhängigkeit von einer Therapie mit Benzodiazepinen bei Patienten mit gesteigertem Antrieb

Therapie von Patienten mit Gesteigertem Antrieb	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Therapie ohne Benzodiazepin	107	3 (2,8%)	10 (9,3%)	13 (12,1%)
Therapie mit Benzodiazepin	88	2 (2,3%)	1 (1,1%)	3 (3,4%)
Gesamt	195	5 (2,6%)	11 (5,6%)	16 (8,2%)
p =		0,592(ns)	<u>0,012(s)</u>	<u>0,023(s)</u>

3.4.c) Dosierung der Benzodiazepine

Tabelle 3.4.c(83): Switch-Risiko in Abhängigkeit von der Dosierung der Benzodiazepine (Diazepamäquivalente)

Therapie mit Benzodiazepinen	Anzahl der Behandlungsstrategien	Dosis in mg (Mittelwert)	Standardabweichung
Kein Switch	488	9,5 mg	12,1
Switch in Manie oder Hypomanie p=0,383(ns)	40	11,27 mg	15,10
Switch in Hypomanie	23	13,87 mg	18,6
Switch in Manie p=0,209(ns)	17	7,75 mg	7,59

3.4.d) Verschiedene Wirkstoffe der Benzodiazepine

Die in die Studie aufgenommenen Patienten erhielten insgesamt 13 verschiedene Benzodiazepin-Wirkstoffe:

Diazepam (372 Patienten; 8,1% Switches), Lormetazepam (59 P; 6,8% S), Triazolam (41 P; 9,8%S), Lorazepam (19P; 5,3%S), Flurazepam (19P; 0%S), Clonazepam (8P; 0%S), Medazepam (7P; 14,3%S), Oxazepam (6P; 0%S), Prazepam (3P; 0%S), Meprobamat (3P;0%S), Alprazolam (1P; 0%S), Bromazepam (1P; 0%S), Buspiron (1P, 0%S)

Für diese Wirkstoffe konnten bezüglich des Switch-Risikos in Manie oder Hypomanie keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden werden.

3.4.e) Switch-Raten bei Absetzen des Benzodiazepins

Tabelle 3.4.e(84): Switch-Risiko in Abhängigkeit vom Absetzen des Benzodiazepins im Verlauf der Therapie

Benzodiazepin im Verlauf der Therapie abgesetzt?	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
ja	143	8 (5,6%)	6 (4,2%)	14 (9,8%)
nein	1233	50 (4,1%)	46 (3,7%)	96 (7,8%)
Gesamt	1376	58 (4,2%)	52 (3,8%)	110 (8%)

p = 0,249(ns) 0,459(ns) 0,233(ns)

3.5) Wachtherapie

Tabelle 3.5(85): Switch-Risiko in Abhängigkeit von einer Behandlung mit Wachtherapie

Therapie	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
Wachtherapie	387	20 (5,2%)	16 (4,1%)	36 (9,3%)
Keine Wachtherapie	989	38 (3,8%)	36 (3,6%)	74 (7,5%)
Gesamt	1376	58 (4,2%)	52 (3,8%)	110 (8%)
p =		0,170(ns)	0,384(ns)	0,141(ns)

3.6) Schweregrad der Depression zu Beginn der Behandlungsstrategie nach Boerlin

Tabelle 3.6(86): Switch-Risiko in Abhängigkeit von der Einteilung der depressiven Phase zu Beginn der Strategie nach Boerlin

Boerlin-Skala	Anzahl der Behandlungsstrategien	Switch in Hypomanie	Switch in Manie	Switch gesamt
D 1	197	11 (5,6%)	13 (6,6%)	24 (12,2%)
D 2	355	21 (5,9%)	18 (5,1%)	39 (11%)
D 3	567	22 (3,9%)	16 (2,8%)	38 (6,7%)
D 4	57	4 (7%)	5 (8,8%)	9 (15,8%)
Gesamt	1176	58 (4,9%)	52 (4,4%)	110 (9,4%)
p =		0,427(ns)	<u>0,036(s)</u>	<u>0,015(s)</u>

Danksagung

Bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Erfurth und Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt bedanke ich mich für das in mich gesetzte Vertrauen bei der Überlassung des Themas dieser Doktorarbeit. Insbesondere bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Erfurth möchte ich mich für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Studie bedanken, bei der er mir stets hilfreich und motivierend zur Seite stand. Mein besonderer Dank gilt ebenfalls Herrn Dipl.-Psych. Michael Reutemann, der mich bei der Datenverarbeitung der Studienergebnisse sehr unterstützt hat und für meine Fragen stets ein offenes Ohr hatte. Bei Claudia Winkelmann möchte ich mich für ihre freundliche Mithilfe bei der Organisation der Patientenakten bedanken.

Mein größter Dank gebührt jedoch meinen Eltern, ohne deren liebevolle Unterstützung die Durchführung meines Studiums nicht möglich gewesen wäre.

Lebenslauf