

B. Amann
R. Stampfer
F. Schmidt
P. Mikhael
B. Hummel
A. Sterr
M. Schäfer
H. Grunze

Klinische Relevanz und Behandlungsmöglichkeiten von Rapid Cycling bei Patienten mit bipolarer affektiver Störung

Clinical Relevance and Treatment Possibilities of Rapid Cycling in Patients with Bipolar Disorder

Zusammenfassung

Nach den derzeit gültigen diagnostischen Leitlinien des ICD-10 finden Subtypen des bipolaren Spektrums syndromorientiert und in Bezug auf den Verlauf nur randständig Berücksichtigung. Im Gegensatz dazu hat im amerikanischen DSM-IV eine Unterteilung von Bipolar-I-Störung (ausgeprägte manische und depressive Episoden) und Bipolar-II-Störung (hypomanische und depressive Episoden) bereits 1994 Eingang gefunden. Auch wird eine differenzielle Verlaufsbeobachtung der Erkrankung mit klinischer Relevanz, wie das Rapid Cycling (RC), mit einbezogen. Dabei handelt es sich um einen Verlauf einer bipolaren Erkrankung mit mindestens 4 affektiven Episoden in einem Jahr. Für diesen wird ebenso wie bei gemischten Episoden und einem atypischen Beginn (initiale Depression) bei Patienten mit einer bipolaren Erkrankung ein schlechteres Ansprechen auf die Standardtherapie Lithium postuliert. Aufgrund dessen sind medikamentöse Alternativen und zusätzliche Therapieansätze hinsichtlich einer Phasenprophylaxe aus klinischer Sicht dringend notwendig; diese werden im Beitrag auf aktuellem Stand dargestellt und diskutiert. Ebenso werden mit RC assoziierte Parameter wie gehäuftes Auftreten bei Frauen, hypothyreote Stoffwechsellage, bipolarer Subtyp, COMT-Allel, Einfluss durch Schlaf und Induktion durch Antidepressiva dargestellt.

Abstract

In the actual version of the WHO diagnostic guidelines, the ICD-10, subtypes of bipolar disorder are not specified, in contrast to the American DSM-IV, where bipolar disorder has already been differentiated in bipolar I (severe manic and depressive episodes) and bipolar II disorder (depressive and hypomanic episodes). Furthermore, aspects of the longitudinal course of the illness, like rapid cycling (RC), are reflected as well. Rapid cycling is defined as four or more affective episodes within one year of the illness. It has been postulated that rapid cycling is related with a poor response to lithium, to the same extent as mixed episodes or an atypical onset (depressive episode first) of the disease. Here, the current status of alternative pharmacological and supportive therapy of rapid cycling is presented and discussed. Furthermore, the article also displays biological parameters associated with rapid cycling like higher prevalence in women, hypothyroidism, subtype of bipolar disorder, COMT-allele, influence of sleep or risk of antidepressant induced cycling.

Einleitung

Der Begriff „Rapid Cycling“ ist als Subtyp einer bipolaren Störung im longitudinalen Verlauf anzusehen und ist durch das Auftreten von vier entweder depressiven, hypomanischen, gemischten oder manischen Episoden in 12 Monaten definiert. Die Episoden hierbei können in beliebiger Reihenfolge und Kombination auf-

treten, der Verlauf innerhalb der Erkrankung ist phasenhaft, teils auch chronisch. Die Episoden können im Sinne eines direkten Stimmungswechsels direkt ineinander übergehen oder durch zeitweise bestehende Euthymie voneinander abgegrenzt sein.

Dunner und Fieve führten 1974 erstmalig den Begriff „Rapid Cycling“ in die Literatur ein. Grund hierfür war eine Beobachtung

Institutsangaben

Psychiatrische Universitätsklinik der LMU München (Direktor: Prof. Dr. med. H. J. Möller)

Korrespondenzadresse

Dr. B. Amann · Psychiatrie LMU · Nussbaumstr. 7 · 80336 München
E-mail: benedikt.amann@psy.med.uni-muenchen.de

Bibliografie

Fortschr Neurol Psychiatr 2001; 69: 569–580 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0720-4299

der Autoren im Rahmen einer Prophylaxestudie mit Lithium bei bipolaren Patienten, aus der hervorgeht, dass ein Großteil der Nonresponder auf Lithium mit mindestens vier affektiven Episoden im Jahr assoziiert war [1].

20 Jahre später wurde diese Definition in das „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder“ (DSM-IV) aufgenommen mit der Ergänzung, dass die vier Episoden im unmittelbaren Jahr vor Diagnosestellung aufgetreten sein müssen [2]. Die bei uns geltende „International Classification of Diseases“ (ICD-10) differenziert nur unzulänglich Subtypen des bipolaren Spektrums [3]. So findet man weder eine syndromorientierte Unterscheidung in Bipolar-I- (manische und depressive Episoden) und Bipolar-II-Störung (hypomanische und depressive Episoden) noch longitudinale Verlaufskriterien, wie das hier erörterte RC. Dieses besitzt jedoch große klinische Relevanz, da es bei mindestens einem Fünftel der bipolaren Patienten auftritt und sich häufig als therapierefraktär erweist. Es kann sich sowohl im späteren Krankheitsverlauf (eventuell auch iatrogen, bedingt durch die Gabe von trizyklischen Antidepressiva) entwickeln, als auch de novo im Primärverlauf auftreten [4,5].

Bei bipolaren Erkrankungen ist ansonsten eine große Variabilität bezüglich der Häufigkeit, mit der eine Episode auftritt, und der entsprechenden Dauer einer Krankheitsphase offensichtlich; beim RC jedoch existiert per definitionem (Beobachtungsdauer ein Jahr) ein Zusammenhang zwischen der Frequenz der Episoden und der Dauer der Episoden. Mit einem Frequenzanstieg der Episoden zeigt sich natürlicherweise eine Reduktion der Dauer der einzelnen Phasen. Bei extrem zunehmender Frequenz werden als weitere longitudinale Verlaufsvariationen bipolarer Erkrankungen das Ultra Rapid Cycling (URC) mit wechselnden affektiven Phasen innerhalb von Tagen oder Wochen und das Ultra Ultra Rapid Cycling (oder Ultradianes Rapid Cycling) (UURC) mit Schwankungen innerhalb von Stunden angesehen. Es bleibt offen, ob es sich bei einer gemischten Episode nicht sogar um das schnellst mögliche Wechseln zwischen depressiven und (hypo)manischen Zuständen mit nahezu gleichzeitig bestehenden konträren Affektzuständen handelt (Kontinuumshypothese). Gemischte Episoden könnten in Fortführung der Termini so auch als Ultra Maximal Cycling (UMC) angesehen werden (Abb. 1).

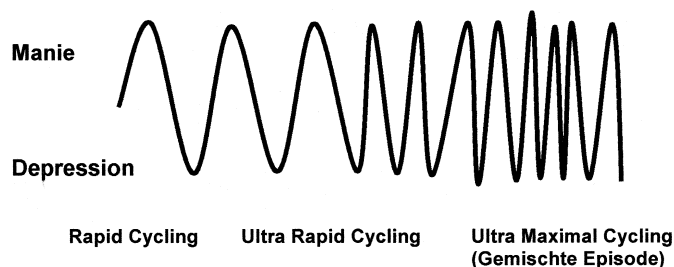


Abb. 1 Durch eine Zunahme der Episoden Entwicklung eines Ultra Maximal Cycling (= Gemischte Episode?).

Im Folgenden sollen sowohl für RC typische biologische Parameter als auch derzeitige Therapieoptionen dargestellt und diskutiert werden.

Neurobiologie des RC

Auf verschiedenen Ebenen ergeben sich Hinweise, dass RC durch typische biologische Parameter determiniert wird. Neben demographischen Aspekten wie Geschlecht oder differenzierter Diagnose wird näher die Chronobiologie, Neuroendokrinologie und Genetik bei Patienten mit RC beleuchtet. Wenngleich letztendlich gültige Aussagen diesbezüglich momentan noch nicht möglich sind, korrelieren doch Auffälligkeiten in diesen Bereichen mit der Entwicklung eines RC und müssten somit als Risikofaktoren mit in die medikamentöse Therapieentscheidung einbezogen werden.

Häufigkeit und Geschlecht

Vorliegende Studien zeigen, dass ca. 13 bis 20% der bipolaren Patienten an einem RC leiden [5], wobei bei Patienten in Spezialeinrichtungen von einem noch weit höheren Anteil ausgegangen werden muss [6,7]. Letzteres kommt eigenen Daten unserer internationalen Stanley-Foundation-Bipolar-Ambulanz nahe, die zeigen, dass von 75 seit dem Jahr 1999 eingeschlossenen bipolaren Patienten 27 ein RC im letzten Jahr aufweisen (36%). Davon sind 40% weibliche RC-Patientinnen. Dies entspricht nicht ganz der Literatur, die nahezu stringent von 70–90% der RC-Patienten als dem weiblichen Geschlecht zugehörig berichtet, weswegen es als Risikofaktor für die Entwicklung eines RC angesehen wird [5,6,8–10].

Aufgrund des hohen Frauenanteils könnte ein Zusammenhang zwischen Menstruationszyklus und Stimmung angenommen werden. Folgt man den Ergebnissen von Leibenluft et al. bei 25 bipolaren Patientinnen mit RC, die individuell und je nach Stimmung (Depression, Euthymie, Hypomanie) Selbstratings durchführten, erscheint diese Hypothese jedoch nicht belegbar [11].

Schlaf-/Wachrhythmus

In Anbetracht der bekannten, oft massiven Schlafstörungen bei bipolaren Patienten konnte die gleiche Arbeitsgruppe interessante Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses des Schlaf-/Wachrhythmus bei RC-Patienten präsentieren [12]. So zeigte sich bei 15 RC-Patienten, dass ein Wechsel von der Depression in die Hypomanie/Manie eher tagsüber, von der Hypomanie/Manie oder Euthymie in die Depression eher während der Nacht auftrat. Dies würde bedeuten, dass bei Patienten mit gehobener Stimmung Faktoren wie spätes Zu-Bett-Gehen, Lichtexposition und vermehrte Aktivität noch weiter die Stimmung zu heben vermögen, also zu vermeiden ist; umgekehrt könnte langer Schlaf, Dunkelheit, reduzierte Aktivität zur Entwicklung einer depressiven Symptomatik in der Nacht beitragen. Therapeutisch entspräche dies einer Lichttherapie und Aktivitätssteigerung bei depressiven Patienten und Schlafinduktion – überhaupt eine wichtige und vordringliche Therapie der Manie – und Dunkelexposition bei manischen Patienten – sofern praktisch umsetzbar. Der beste Prädiktor für die Entwicklung einer Hypomanie/Manie war bei 11 über 18 Monate detailliert beobachteten RC-Patienten der reduzierte Schlaf in der vorhergehenden Nacht [13]. Vermehrt wird daher auf Einhalten des Schlaf-/Wachzyklus im Rahmen sozialer Rhythmik bei Patienten mit bipolarer Erkrankung Wert gelegt [14].

Schilddrüse

Als weiterer viel diskutierter endokrinologischer Aspekt wird beim RC eine hypothyreote Stoffwechsellage angesehen [15–17]. So beschreibt Cowdry bereits 1983, dass bei 12 von 24 RC-Patienten eine hypothyreote Stoffwechsellage bestand; im Gegensatz zu 19 Nicht-RC-Patienten (NRC), bei denen keine auffälligen Schilddrüsenwerte festgestellt werden konnten. Allerdings existieren auch konträre Beobachtungen [9,18]. Die Ergebnisse der Behandlung von RC-Patienten mit Schilddrüsenhormonen [19–21] legen jedoch Hypothyreose als einen prädisponierenden Faktor für RC nahe, zumal auch Untersuchungen von Sack et al. eine Störung in der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse nachweisen konnten [22]. In der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich hierbei eine signifikante zirkadiane Variation und, verstärkt durch Schlafentzüge, ein nächtlicher Anstieg des schilddrüsenstimulierenden Hormons (TSH). Bei den Patienten mit RC hingegen war nächtlich – trotz zusätzlicher Schlafentzüge – kein Anstieg des TSH messbar. Die nächtlich niedrigen TSH-Werte waren mit abgeschwächter TSH-Response nach Thyreotropin-Releasing-Hormon(TRH)-Gabe assoziiert. Eine genaue Unterscheidung einer hypothalamischen oder hypophysären Dysfunktion konnte aufgrund der kurzen Abstände bei den TRH-Challenge-Tests nicht getroffen werden.

Differenzialdiagnostisch muss ätiologisch bei einer Hypothyreose allerdings auch an Lithium als induzierendes Agens gedacht werden. In einer kürzlich veröffentlichten retrospektiven Untersuchung von 718 Patienten, die mindestens 15 Monate Lithium erhielten, wurden diesbezüglich Risikofaktoren und Prävalenz einer damit eng assoziierten Hypothyreose untersucht [23]. Die Prävalenz betrug 10,4%, der Hauptrisikofaktor war erneut eine Zugehörigkeit zum weiblichen Geschlecht (Frauen 14% vs. Männer 4,5%), wobei Frauen v.a. in den ersten beiden Jahren der Lithiumeinnahme der Gefahr ausgesetzt waren, eine Hypothyreose zu entwickeln. Weiterhin war bei Frauen die Prävalenz einer Hypothyreose im Alter zwischen 40 und 59 Jahren mit 20% am höchsten.

Theoretisch wäre ein Zusammenhang zwischen schlechtem Ansprechen auf Lithium bei RC und der Hypothyreose und einer erfolgreichen Therapie mit Schilddrüsenhormonen möglich: Patienten (v.a. Frauen) mit einer bipolaren Störung, die Lithium erhalten, entwickeln im Laufe der ersten 2 Jahre eine Hypothyreose, gleichzeitig tritt ein Wirkverlust von Lithium auf, gefolgt von der Erstmanifestation eines RC, welches sich dann konsekutiv nach Gabe von Schilddrüsenhormonen wieder verbessert.

Katecholamine

Neben endokrinologischen Aspekten wurden in den letzten Jahren verstärkt auch genetische Ursachen und dabei v.a. ein Defekt des Gens der Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT) kontrovers diskutiert [24–28]. Deren Aufgabe ist es, biologisch aktive Katecholamine wie Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin abzubauen. Ein Zusammenhang zwischen bipolaren Störungen und Katecholaminen (Dopamin, Adrenalin, Noradrenalin) liegt nahe, betrachtet man psychopathologische Symptome, z.B. in Bezug auf Antrieb, Wachheit oder Konzentrationsfähigkeit, welche in der Depression vermindert und entsprechend ausgeprägt in manischen Episoden sein können. Indirekt lassen auch die Wirkmechanismen von Psychopharmaka auf eine Störung des Dopaminstoffwechsels schließen. In der Behandlung der Manie sind Neu-

roleptika als Dopaminantagonisten oder in der Depressionsbehandlung Antidepressiva wie Mono-Amino-Oxidase-Hemmer (Moclobemid, Tranylcypromin) erfolgreich. Auch dem bei uns erst kürzlich für die Rauchentwöhnung zugelassenen, aber in den USA sehr häufig auch in der antidepressiven Indikation verschriebenen Bupropion wird neben seiner adrenergen Wirkkomponente Effizienz als Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmer zugeschrieben. Daneben wirken auch neuere Antidepressiva auf der noradrenergen Schiene, wie z.B. Mirtazapin, ein α_2 -Rezeptorantagonist mit vermehrter Noradrenalin- und Serotoninausschüttung oder Reboxetin, das spezifisch die Noradrenalin-Wiederaufnahme hemmt. Auch unterstützt ein kürzlich veröffentlichter Fallbericht eines 48-h-URC-Patienten den Zusammenhang von affektiven Störungen und Catecholaminen. Während der manischen Episoden fand man erhöhte Werte der Abbauprodukte des Adrenalins Metanephrin und Epinephrin im Urin des Patienten [29].

Bei zu hoher oder zu niedriger Aktivität der COMT wären durch einen Mangel oder durch ein Überwiegen an Katecholaminen die oben beschriebenen Symptome die Folge. In Studien an bipolaren Patienten konnte zunächst wenig Evidenz für eine Verbindung zwischen affektiven Erkrankungen und Hoch- oder Niedrig-Aktivitäts-Allelen der COMT gefunden werden [24,25]. Jedoch wurde bei RC- und URC-Patienten eine Assoziation mit dem Niedrig-Aktivitäts-Allel der COMT und einer damit verbundenen höheren Verfügbarkeit von Katecholaminen festgestellt [26,27], wenngleich sich dieses Ergebnis nicht auf jugendliche URC-Patienten übertragen ließ [28]. Geller und Cook führten hierbei an, dass möglicherweise altersspezifische Aspekte für die Entwicklung relevanter Phänotypen, antizipatorische Mechanismen und Heterogenität eine Rolle spielen. Eine Crux bleibt bei einem solchen Modell jedoch: es könnte einen symptomalen Zustand erklären, aber was sollte den fortlaufenden Wechsel der COMT-Aktivität verursachen?

Antidepressiva

Im Kontext mit RC vielschichtig diskutiert wird die Gabe von Antidepressiva in der bipolaren Depression. Hier könnte die Gefahr der Induktion einer Manie oder einer Beschleunigung des RC drohen [9,30–34]. Tondo et al. [31] berichten z.B. von 67 Patienten mit einer bipolaren Störung, von denen 40 nach intensiver und langfristiger antidepressiver Behandlung ein RC entwickelten. Dies gilt in erster Linie für trizyklische Antidepressiva (TCA), für selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) hingegen scheint zumindest ein geringeres Risiko des medikamentös bedingten Wechsels von einer Depression in eine Manie (11,2% vs. 3,7%) zu bestehen [35]. Weitere Substanzen mit geringerem Risiko hierfür sind Lamotrigin und der MAO-Hemmer Moclobemid [36]. Interessant sind auch Beobachtungen von Bauer et al. [6], die zeigen, dass das durch Antidepressiva induzierte RC signifikant häufiger bei Patienten aus höheren sozialen Schichten auftritt. Dies könnte auf eine intensivere und aggressivere Therapie mit Antidepressiva in dieser Patientenklientel hindeuten.

Mitte der 90er Jahre zeichnete sich v.a. in den USA und in Kanada eine Entwicklung ab, im Rahmen derer vehement bei akut depressiven bipolaren Patienten eine Monotherapie mit einem Stimmungsstabilisierer empfohlen wurde, um durch Antidepressiva provozierte maniforme Ereignisse und die Induktion eines RC zu vermeiden [32,33]. Dabei fanden jedoch Aspekte, wie

eine mögliche Vernachlässigung drohender Suizidalität und Chronifizierung der oft sehr ausgeprägten und für den Patienten als äußerst unangenehm empfundenen depressiven Symptomatik wenig Beachtung. Kritische Stimmen empfahlen daher, einer initialen Kombinationstherapie eines Antidepressivums mit einem Stimmungsstabilisierer den Vorzug zu geben, um eine Reduktion der Suizidgefahr und eine für den Patienten erträgliche Situation zu erreichen [34,37]. Gerade durch die zweigleisige Therapie mit einem Antidepressivum (v.a. SSRI) und Stimmungsstabilisierer sollte ein „iatrogener“ Stimmungswechsel in die Manie reduziert werden können.

In jüngster Zeit scheint sich die Empfehlung einer Kombinationstherapie bei der Therapie der bipolaren Depression durchzusetzen, wie es kürzlich sowohl in einer von amerikanischen Experten veröffentlichten Therapierichtlinie [38] als auch einem Beitrag von Thase und Sachs [39] zu entnehmen ist.

Bipolar II

Die Häufigkeit des Bipolar-II-Subtypes beim RC wird in der Literatur konträr dargestellt. Drei Arbeitsgruppen [18,30,40,41] beschreiben ein signifikant gehäuftes Auftreten von Bipolar-II-Störungen, wohingegen Untersuchungen von Bauer et al. [6] dies nur teilweise und Maj et al. [42] diese Hypothese nicht stützen können.

In unserer internationalen Stanley-Foundation-Bipolar-Ambulanz werden derzeit insgesamt 50 Bipolar-I- (66%) und 25 Bipolar-II- (33%) Patienten behandelt. Von den 50 Bipolar-I-Patienten leiden 13 (26%) und von den 25 Bipolar-II-Patienten 14 unter einem RC (56%).

Kilzieh und Akiskal [43] halten eine ätiologische Verbindung zwischen RC mit Bipolar-II-Störung, einem Depression-Maniegesunden Intervall (D-M-I)-Verlauf und durch Antidepressiva induzierte manische oder hypomanische Episoden für eine Möglichkeit. So könnten Antidepressiva bei Bipolar-II-Patienten einen Stimmungswechsel während einer depressiven Episode in eine hypomane Episode verursachen mit der damit verbundenen D-M-I-Abfolge; gleichzeitig könnte sich eine schlechte Response auf Lithium ausbilden und zusätzlich das Auftreten eines RC's gefördert werden (Tab. 1).

Tab. 1 Zusammengefasst die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rapid Cyclings

Rapid Cycling-Risikofaktoren

- weibliches Geschlecht
- Bipolar-II-Störung
- hypothyreote Stoffwechsellage
- Antidepressiva
- Gendefekt der COMT
- gestörter Schlaf-/Wachrythmus

Medikamentöse Strategien

Die Anamnese von Patienten mit RC ist häufig durch vielfältige, oft erfolglose pharmakologische Therapieversuche gekennzeichnet. Eine Standardtherapie konnte bislang nicht entwickelt werden. Der derzeitige Status an pharmakologischen und supportiven Möglichkeiten wird im Folgenden dargestellt und kritisch diskutiert.

Lithium

Lithium ist nach wie vor sowohl in der Akuttherapie der klassischen euphorischen Manie als auch als Rezidivprophylaxe bei einer klassischen Bipolar-I-Störung Therapieform der ersten Wahl [44,45]. Oft wird Lithium aber auch bei atypischen Formen, wie z. B. bei der dysphorischen Manie oder gemischten affektiven Episode, und – am Längsschnitt gemessen – dem RC eingesetzt.

Hierbei sinkt die Erfolgsquote jedoch auf 30–40%, wie einige Studien belegen [44–47]. Post z. B. gibt für Lithium bei der Behandlung der dysphorischen Manie 33%, bei der klassischen Manie hingegen 84% als Responderraten an [48]. Auch sekundäre Manien in Folge einer neurologischen, endokrinen oder metabolischen Ursache scheinen schlecht auf Lithium anzusprechen [49,50].

Normalerweise erfahren bipolare Patienten zuerst eine manische, gefolgt von einer depressiven Episode, bei atypischen Verläufen – immerhin 30–50% – stellt sich dies umgekehrt dar. Eine Untersuchung von Grof et al. deutete zuerst darauf hin, dass bei atypischen Verläufen Patienten nicht ausreichend auf Lithium zu respondieren scheinen [50].

Gerade jedoch beim RC belegen mehrere Studien, dass Lithium wenig geeignet zu sein scheint [1,30,51]. Dunner und Fieve [1] haben versucht, klinische Faktoren zu evaluieren, die mit einem Versagen der Lithiumprophylaxe assoziiert sind. 55 bipolare Patienten wurden in die plazebokontrollierte Doppelblind-Studie eingeschlossen, wobei es sich um 80% klassisch bipolare und 20% RC-Patienten handelte. In einem Zeitraum von 6 bis 66 Monaten entwickelten 50% der Patienten während einer Lithiumtherapie zumindest eine hypomanische oder depressive Episode. Bei genauerer Betrachtung der Daten fiel auf, dass 82% der RC-Patienten nicht auf Lithium respondierten, im Vergleich zu 41% in der klassischen Gruppe.

434 Patienten mit klassischem bipolaren Verlauf oder RC wurden von Kukopulos et al. im longitudinalen Verlauf über prospektiv $4,5 \pm 3,5$ Jahre und retrospektiv über $13,4 \pm 11,2$ Jahre untersucht [30]. Am Ende der Verlaufsbeobachtung war bei 28% zuerst eine Manie mit nachfolgender leichter Depression, bei 25% eine Depression mit nachfolgender Manie (meist Hypomanie) zu verzeichnen. Einen kontinuierlichen zyklischen Verlauf mit langen Zyklen zeigten 19% und einen schnellen RC-Verlauf 20%. 8% hatten unregelmäßige Zyklen. Dabei gab es bis auf den RC-Verlauf (61 Frauen, 26 Männer) keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. In der RC-Gruppe waren von 87 Patienten 16 Bipolar-I- und 71 Bipolar-II-Patienten.

Die Lithiumprophylaxe zeigte sich effektiv bei der typischen Verlaufsform Manie – Depression – freies Intervall (MDI), bei kontinuierlichem Verlauf mit langen Zyklen und bei irregulärem Ver-

lauf (ähnlich dem MDI-Verlauf, 37 Patienten). Bei umgekehrter Abfolge der Zyklen (DMI) war die Response auf Lithium eingeschränkt, bei RC kaum noch vorhanden.

Eine Untersuchung von Baldessarini et al. [41] über 13,3 Jahre erfolgte an 360 Bipolar-I- und -II-Patienten, von denen 56 (15,6%) an einem RC-Verlauf litten und davon wiederum 41 (71%) diese Kriterien im unmittelbaren Jahr vor Beobachtung erfüllten. Nur 29,4% aller Patienten hatten gar kein affektives Rezidiv während des Beobachtungszeitraums. 31,7% der NRC-Patienten im Vergleich zu 13,7% RC-Patienten konnten durch Lithium vollständig vor einem Rezidiv geschützt werden. Auch unter Therapie traten bei den RC-Patienten zweimal häufiger Rezidive und 2,7-mal häufiger depressive Episoden auf als bei NRC-Patienten.

Valproat

Zwischen 1985 und 1989 wurden einige erfolgreiche Fallberichte in der Behandlung von RC-Patienten mit Valproat (VPA) beschrieben [52–54]. Dies führte dazu, dass Calabrese et al. 1990 [55] eine offene prospektive Untersuchung an 55 Patienten über einen Zeitraum von durchschnittlich 7,8 Monaten unternahm. Gute Response konnte dabei in der Therapie mit VPA allein (n = 20) oder in Kombination (n = 35) bei akuten manischen oder gemischten Episoden sowie in der Prophylaxe manischer und gemischter Episoden erreicht werden. Ein akuter antidepressiver Effekt war nicht festzustellen, allerdings wurde eine nicht sehr lang andauernde depressionsprophylaktische Wirksamkeit beobachtet.

Eine Erweiterung auf 78 Patienten 2 Jahre später [56] erbrachte bei Beobachtung über durchschnittlich 15,8 Monate ähnliche positive Ergebnisse für VPA. Eine ausgeprägte akute antimanische Wirkung war bei 54%, eine ausgeprägte akute Wirkung bei gemischten Episoden bei 94% und eine ausgeprägt akute antidepressive Wirkung bei 19% der RC-Patienten zu sehen. Eine ausgeprägte prophylaktische Wirkung war weiterhin bei 72% der manischen, 94% der Patienten mit gemischten Episoden und 33% der depressiven Patienten festzustellen. Mäßige Wirkung entfaltete VPA bei 31% der Patienten in der Behandlung der akuten Manie, bei 17% in der Prophylaxe manischer Episoden, sowie bei 25% der Patienten für die akut antidepressive und bei 34% in der prophylaktisch antidepressiven Wirkung.

Als Nebenwirkungen wurden vor allem Übelkeit, Magenkrämpfe, Diarrhö, Tremor, Lethargie und reversibler Haarverlust beschrieben, wobei gerade gastrointestinale Nebenwirkungen durch Gabe von retardiertem VPA in Form von Minitabletten reduziert werden können [57].

Nach erneuter Erweiterung der Patientenzahl auf 101 [51], wurde unverändert die gute Wirksamkeit von VPA bestätigt, v. a. aber Prädiktoren für eine gute Wirksamkeit von VPA beim RC herausgearbeitet:

- bei guter antimanischer Response waren dies abnehmende oder stabile Periodenfrequenz und nicht-psychotische Manie,
- bezüglich antidepressiver Wirksamkeit ebenfalls nicht-psychotische Manie, die in der Episodenhäufigkeit über die Jahre aber eher zunahm, bei Nichtvorliegen einer Borderline-Persönlichkeitsstörung.

Weitere kleinere offene Untersuchungen mit Monotherapie VPA bei RC [58,59] bzw. in Kombination mit Lithium oder Carbamazepin [60–62] deuten ebenfalls auf eine Verminderung der Episodenfrequenz hin.

Wenige Fälle einer erfolgreichen Behandlung des Ultra Rapid Cyclings mit VPA sind beschrieben [29,63]. Insgesamt jedoch fehlen bis dato größere kontrollierte Studien sowohl in der Therapie des RC als auch des URC oder UURC mit VPA.

Carbamazepin

Carbamazepin (CBZ) besitzt sowohl akut antimanische als auch prophylaktische Wirksamkeit in der Behandlung bipolarer Erkrankungen [64,65].

Bezüglich der Therapie des RC mit CBZ liegen insgesamt wenige, nahezu keine kontrollierten Daten vor. 1985 hat Elphick über 11 therapierefraktäre Patienten berichtet, von denen 5 Patienten einen RC-Verlauf aufwiesen [66]. Davon wiederum haben 4 Patienten auf die Gabe von CBZ sehr gut, einer mäßig respondiert. Ähnlich positiv wird eine Untersuchung von 8 Patienten mit RC bewertet [67], die mit Lithium- bzw. CBZ-Monotherapie oder der Kombination der beiden gute Effekte erzielten.

Eine Langzeitbeobachtung an 16 RC-Patienten konnte ebenfalls für Lithium gute und für die Kombination Lithium und CBZ sogar noch bessere Ergebnisse zeigen [68]. Etwas kritischer sah Joyce [69] den Einsatz von CBZ bei 18 RC-Patienten, der nur bei wenigen Patienten eine Verbesserung unter CBZ feststellen konnte.

In einer retrospektiven Datenerhebung über 2 Jahre an 215 Patienten mit einer bipolaren Erkrankung unter CBZ vs. Lithium zeigten die RC-Patienten ein schlechtes Ansprechen sowohl auf CBZ als auch auf Lithium [70]. Dies entspricht auch den Ergebnissen einer doppelblinden Vergleichsstudie Lithium vs. CBZ an 52 bipolaren Patienten [71]. Im ersten Jahr erhielten diese entweder Lithium oder CBZ, im zweiten Jahr erfolgte eine Re-Randomisierung auf das jeweils andere Medikament und im dritten Jahr die Kombination von Lithium und CBZ. Unter den RC-Patienten fanden sich 28% Responder in der Lithium-Gruppe und 19% in der CBZ-Gruppe.

Indirekten Hinweis auf eine doch bessere Wirksamkeit von CBZ im Vergleich zu Lithium beim RC gibt die MAP-Studie [72], in welcher 144 Patienten entweder Lithium oder CBZ über einen Zeitraum von 2,5 Jahre erhielten. Bei den atypischen Formen des bipolaren Spektrums, wie dysphorische Manie oder RC, konnte hier eine deutliche Überlegenheit von CBZ über Lithium nachgewiesen werden. Für eine statistische Signifikanz erreichende Einzelanalyse nur der Rapid Cycler waren allerdings die jeweiligen Gruppen zu klein.

CBZ ist eine im Allgemeinen gut verträgliche Substanz, wenngleich unerwünschte Ereignisse wie Leberschädigung, allergische Hautreaktionen und Agranulozytose auftreten können. Beachtet werden müssen auch Medikamenteninteraktionen wie in der Kombinationstherapie mit einigen Neuroleptika, z. B. Haloperidol [73] bzw. Antidepressiva. Hierbei treten wechselseitige Spiegelbeeinflussungen auf, die die Therapie ohne engmaschige Blutkontrolle erschweren. Gerade bei Rapid Cyclern wird aber die Polypharmazie eher die Regel denn die Ausnahme darstellen.

Lamotrigin

Lamotrigin (LTG) hat zunehmend an Bedeutung in der Behandlung bipolarer Störungen, v.a. der bipolaren Depression gewonnen [74]. Calabrese et al. konnte sowohl in einer Dosierung von 50 mg/d als auch 200 mg/d eine Überlegenheit im Vergleich zu Plazebo in der Depressionsbehandlung belegen.

In mehreren Fallberichten über LTG als Monotherapeutikum bei RC erwies es sich ebenfalls als nützliches Medikament [75–77]. Dabei erscheint LTG deutlich wirksamer als Lithium [78]. Auch in Kombination mit anderen Phasenprophylaktika [75, 79–83] bewirkte LTG eine deutliche Verminderung der Episodenfrequenz. Bowden et al. untersuchten LTG sowohl als Monotherapeutikum (n = 15) als auch als Zusatz-Medikation (n = 60) über 48 Wochen, wobei von 75 Patienten 41 RC- und 34 NRC-Patienten waren [84]. In beiden Gruppen war eine signifikante Verbesserung sowohl manischer als auch depressiver Symptome zu verzeichnen. Patienten mit depressiven Symptomen zeigten in beiden Gruppen eine vergleichbare Reduktion ihrer Symptome, wohingegen die Response bei RC-Patienten im Vergleich zu NRC-Patienten bei manischen Episoden weniger stark ausgeprägt war.

In die einzige und bis dato größte prospektive Studie von Calabrese et al. [85] wurden 324 RC-Patienten in initial offenem Design mit Lamotrigin als Zusatz-Medikation eingeschlossen. 182 Patienten konnten bezüglich ihrer Symptome stabilisiert werden und wurden – nach Ausschleichen restlicher psychotroper Medikation – darauf folgend zur Erhaltungstherapie auf Plazebo oder Lamotrigin randomisiert. Hinsichtlich des Hauptzielparameters (Zeit bis zur ersten Bedarfsmedikation) zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Verweildauer in der Studie – die sekundäre Messgröße – präsentierte sich jedoch in den Behandlungsgruppen signifikant unterschiedlich, mit 6 Wochen längerer Dauer zugunsten des LTG's. 41 % der LTG-Gruppe, verglichen mit 26 % der Plazebogruppe, waren rezidivfrei. In deutlich höherem Ausmaß profitierte dabei die Gruppe der Bipolar-II-RC-Patienten. In der Studie traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen, v.a. keinerlei hautallergische Reaktionen, wie z.B. das gefürchtete Stevens-Johnson- oder das Lyell-Syndrom, auf.

Um dermatologische Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte man folgendes, von der Herstellerfirma empfohlene, Dosierungsschema anwenden:

Beginn mit 25 mg/Tag in Woche 1 und 2, 50 mg in Woche 3 und 4, 100 mg in Woche 5 und 6, 150 mg in Woche 7 und 200 mg ab Woche 8 (vorläufige Richtdosis für antidepressive Behandlung). Danach ist fakultativ individuelle Dosissteigerung bis zu 500 mg oder mehr Tagesdosis möglich.

L-Thyroxinaugmentation

Bereits 1982 wurde L-Thyroxin in einer Dosis zwischen 300 bis 500 µg/d bei 5 von 10 bisher therapierefraktären RC-Patienten erfolgreich eingesetzt [86]. Neben Fallberichten [87, 88] bestätigten zwei weitere Arbeitsgruppen in offenen Untersuchungen bei bipolaren Patienten mit oder ohne RC diese positiven Befunde [20, 21]. Bauer und Whybrow [20] konnten bei 11 ebenso therapierefraktären RC-Patienten durch eine adjuvante TSH-suppressive L-Thyroxin-Therapie sowohl eine Reduktion der Phasen als

auch eine Verringerung ihrer Amplitude erreichen. Bei 4 Patienten kam es zu einer Vollremission ohne weiteres Rezidiv.

Dieselbe Arbeitsgruppe verfolgt in einem offenen Design seit 1990 schwere therapieresistente bipolare Patienten, die mit gutem klinischen Erfolg adjuvant L-Thyroxin zu gängigen Stimmungsstabilisierern erhalten [19, 21]. Bei einer mittleren Behandlungsdauer von 2,5 Jahren wirkte sich diese Therapie bei 20 Patienten sehr positiv aus. So konnte die Zahl der Erkrankungsphasen deutlich gesenkt werden, 8 Patienten haben seit Einschluss keinerlei Rezidiv mehr erlebt.

In bisherigen Untersuchungen lag die Dosierung zwischen 200 bis 500 µg/d, in Einzelfällen bis 600 µg/d. Physiologische Dosierungen zeigten wenig Effekt auf die Stimmung affektiver Erkrankter [89]. Bezüglich Nebenwirkungen wurde am häufigsten über Schwitzen, Verstärkung eines bestehenden Tremors, Pulsfrequenzanstieg und vorübergehende Knöchelödeme berichtet. Weder schwerwiegende kardiale Nebenwirkungen noch eine durch L-Thyroxin hervorgerufene deutliche Osteoporose wurden bisher beobachtet [90]. Insgesamt wurde L-Thyroxin in supra-physiologischer Dosierung erstaunlich gut toleriert, zwei Drittel der Patienten klagten über keinerlei Nebenwirkungen. Auch sind bis dato erst zwei Fälle mit schwerwiegenden Nebenwirkungen (Ruhelosigkeit, Tremor, Angst) und konsekutivem Absetzen veröffentlicht worden [91].

Kalziumantagonisten

Die Hypothese einer gestörten Kalziumhomöostase bei affektiven Erkrankungen [92, 93] rückte Kalziumantagonisten Mitte der 80er Jahre in das therapeutische Blickfeld. Auch Lithium oder anderen Stimmungsstabilisierern (Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin) wird Kalziumantagonismus als Teil des Wirkungsmechanismus zugeschrieben [94].

In einem offenen Design an 12 RC-Patienten wurde 1991 Lithium vs. Nimodipin (NIP) vs. NIP+Lithium getestet [95]. Dabei zeigte sich eine Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber den beiden anderen Armen, was auf synergistische Effekte zwischen Lithium und NIP hindeuten könnte [96].

2 Jahre später wurde von Pazzaglia et al. in einer plazebokontrollierten, doppelblinden Untersuchung NIP bei 12 URC-Patienten getestet [97]. 5 der 9 Patienten, die die Untersuchung abschlossen, respondierten auf NIP. Dieselbe Arbeitsgruppe fand bei 10 von 30 bisher gegenüber allen medikamentösen Therapien refraktären bipolaren Patienten eine gute Wirksamkeit einer Monotherapie mit NIP. 14 (3 unipolar, 11 bipolar) von den immer noch therapieresistenten Patienten wurden daraufhin zum bestehendem NIP mit CBZ augmentiert, woraufhin weitere 4 Patienten eine Stabilisierung erfuhren. Am besten respondierten Patienten mit RC und URC auf die Kombination von NIP+CBZ (129). Ein weiterer positiver Fallbericht beschreibt einen 13-jährigen UURC-Patienten, bei dem nach 9-tägiger Therapie mit bis zu 180 mg Nimodipin/d eine erfreuliche Besserung festgestellt werden konnte [98]. Nebenwirkungen traten hierbei nicht auf, wobei jedoch immer die potenziell blutdrucksenkende Wirkung von Kalziumantagonisten bedacht werden muss. Die relativ selektive Beeinflussung der zentralen Kalziumhomöostase, wie z.B. durch Nimodipin, könnte interessante Ansätze für zukünftige Untersuchungen bieten.

Clozapin und Risperidon

In der Behandlung bipolarer Störungen finden atypische Neuroleptika immer mehr Akzeptanz [99–101]. Eine herausragende Rolle, nicht nur was die Behandlung schizophrener Psychosen, sondern auch affektiver Psychosen betrifft, stellt in diesem Zusammenhang Clozapin dar [102]. Grund für den positiven Einfluss auf affektive Symptomatik könnte das für Clozapin einzigartige Rezeptorprofil mit u.a. Antagonismus an Serotonin (5-HT₂) und Dopamin (D₁-D₅)-Rezeptoren darstellen. Gerade therapierefraktäre Patienten erfahren oftmals durch Clozapin eine Stimmungsstabilisierung [103–105]. Dies bezieht sich auch auf dysphorische Manien [106] und Patienten mit einem RC-Verlauf [107,108].

Jedoch sollte kritisch angemerkt werden, dass es sich hierbei nur um Fallberichte und offene, unkontrollierte Studien handelt. Weiterhin gilt als zusätzlicher einschränkender Faktor – bei ansonsten guter Verträglichkeit – die bekannte Gefahr der Agranulozytose zu berücksichtigen, was zu vorsichtigem Umgang mit der Substanz führen sollte.

Risperidon hat insgesamt bei einem relativ guten Nebenwirkungsprofil den Vorteil des fehlenden hämatologischen Risikos. Nach ersten Beobachtungen in der Behandlung der dysphorischen Manie [109] hat die Arbeitsgruppe um Vieta erste Daten in der Behandlung von 10 RC-Patienten in einer offenen Anwendung veröffentlicht [110]. Über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten vor und nach Risperidongabe war bei 8 von 10 Patienten eine deutliche Reduktion der Episodenfrequenz und eine signifikante Verminderung im HAMD und YMRS zu beobachten.

Auch hier fehlen bis dato nötige kontrollierte Untersuchungen, um den Einsatz von atypischen Neuroleptika wie Risperidon bei therapieresistenten affektiven Psychosen zu etablieren.

Psychotherapie

Psychotherapeutische Interventionen bei bipolaren Patienten beziehen sich auf die Patienten, Familien, Angehörigen oder Paare. In der Behandlung bipolarer Patienten zeigten Studien mit kognitiv-psychoedukativen Interventionen, psychosozialem Funktionsniveau oder sozialer Rhythmik, dass Patienten mit der Kombination von Medikamenten und jeweils einem dieser psychotherapeutischen Verfahren besser abschneiden als bei alleiniger Medikamentengabe [111–114].

Beim RC liegen diesbezüglich keine kontrollierten Daten vor. Erst kürzlich jedoch wurde ein positiver Fallbericht veröffentlicht, der einen deutlichen Vorteil der pharmakologischen plus kognitiv-behavioralen Therapie im Vergleich zur pharmakologischen Monotherapie deutlich machte [115].

Insgesamt jedoch wäre es wünschenswert, mehr Ergebnisse wissenschaftlich belegter Untersuchungen zu erhalten.

Oftmals werden Patienten und Angehörige von Ärzten noch zu wenig über ihre Erkrankung aufgeklärt und lassen dadurch verständlicherweise auch häufig die nötige Compliance hinsichtlich regelmäßiger Arztbesuche und Medikamenteneinnahme vermissen. Psychoedukation (kognitive Verhaltenstherapie, Familientherapie, Angehörigengruppen) für Patienten und auch Angehörige, die oft entscheidend die Sicht der Patienten hinsichtlich

seiner Erkrankung mitprägen, müssten dringend intensiviert werden. Unterstützend für Patienten erscheint hierbei die von Kraepelin bereits eingeführte und vom National Institute of Mental Health mit angeschlossenen weltweiten Zentren erneut ins Leben gerufene „Life Chart“ [116]. Diese nun auch in unserer Stanley-Foundation Bipolar-Netzwerk Ambulanz genutzte Methode versucht eine konsequentere Anamneseerhebung, die Erruierung eventuell mitauslösender Krankheitsfaktoren (z. B. sogenannte „life events“) sowie einen besseren Umgang des Patienten mit seiner Erkrankung. Auch Angehörigen- oder Selbsthilfegruppen und offene Informationsveranstaltungen tragen zu mehr Information und damit besserem Verständnis bezüglich der Erkrankung bei. Allerdings muss auch (selbst)kritisch angemerkt werden, dass teilweise ebenso Ärzte unterinformiert sind, sich zu wenig fortbilden und dadurch betroffene Patienten nicht adäquat behandeln und zur Aufklärung sowie Steigerung der Compliance zu wenig beitragen.

Um Psychoedukation besser etablieren zu können und ein besseres Zusammenspiel aus biologischer und verhaltenstherapeutischer Sicht zu gewährleisten, wären gerade beim RC dringend Daten aus kontrollierten Studien vonnöten.

Alternative Behandlungsformen

EKT: Die Elektrokrampftherapie ist eine der effektivsten Behandlungsmethoden affektiver Störungen. Neben depressiven [117] können auch manische Episoden durch EKT erfolgreich behandelt werden [118,119]. Neben einem Fallbericht einer erfolgreichen Therapie eines therapierefraktären RC-Patienten [120] ist eine weitere offene Beobachtung mit 20 therapieresistenten affektiven und schizoaffektiven Erkrankungen mit EKT publiziert. Bei 8 Patienten (davon 3 mit RC) wurde darunter eine mindestens 5 bis 6 Monate anhaltende affektive Stabilität erreicht [121]. Die Frage, ob die EKT nicht nur ein probates Mittel zur Depressionsbehandlung ist, sondern auch Anwendung als Stimmungsstabilisierer finden könnte, ist bis dato noch nicht untersucht, v.a. nicht bei RC-Patienten. Auch wenn Wechsel der Stimmung von der Depression in die Manie unter EKT beschrieben sind [122], fehlt eine prospektiv vergleichende Studie hierzu.

Magnesium: Magnesium, welches eigentlich nur bei manifesten Mangelzuständen gegeben wird, wurde bei neun schwer erkrankten RC-Patienten probatorisch eingesetzt [123]. Hintergrund hierfür war die chemische Ähnlichkeit von Lithium und Magnesium als Erdalkali und die Hoffnung, Ersteres durch Letzteres in der Behandlung bipolarer Erkrankungen ersetzen zu können. Immerhin 4 der Patienten respondierten auf 40 mEq/d Magnesium-aspartat-hydrochlorid, weitere Studien stehen aber aus.

Cholin: Phosphatidylcholin (Lecithin) ist eine Vorläufersubstanz von Cholin und potenziell antimanisch wirksam. Lithium wiederum inhibiert den Cholintransport in die Zelle, woraus die Hypothese entstand, dass durch eine augmentative Cholingabe zu Lithium eine höhere Cholinkonzentration im Gehirn und damit ein besserer Wirkeffekt erzielt werden könnte. Dies wurde bei sechs RC-Patienten in einem offenen Design untersucht [124]. 5 von 6 Patienten zeigten eine deutliche Reduktion manischer Symptome. Bei 4 Patienten wirkte Cholin sowohl antimanisch als auch antidepressiv. Insgesamt wurde Cholin bei 4 von 6 Patienten als effektiv und sehr gut verträglich eingeschätzt.

RC ist zwar eine meist nur vorübergehende, aber oft sehr schwierig zu behandelnde Verlaufsform einer bipolaren Erkrankung mit häufigem Wechsel von depressiven, hypomanen, manischen oder gemischten Episoden.

Es finden sich folgende neurobiologische Aspekte, die als potenzielle Risikofaktoren für die Entwicklung eines RC angesehen werden können, wenngleich meist noch umfangreichere Daten hierzu fehlen:

Ein Stimmungswechsel von der Depression in die Hypomanie/Manie ereignet sich bei bipolaren Patienten eher tagsüber, von der Hypomanie/Manie oder Euthymie in die Depression häufiger während der Nacht. Weiterhin sind Frauen einem erhöhtem Risiko der Entwicklung eines RC (und hierbei gehäuft bei einer Bipolar-II-Störung) ausgesetzt, wobei kein Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus zu bestehen scheint. Andererseits ist im hormonellen Bereich von einem Bezug zur hypothyreoten Stoffwechsellage auszugehen, der entweder ätiologisch durch einen Hypophysen-Hypothalamus-Defekt erklärbar ist oder eng an die Lithiumgabe bei bipolaren Patienten gekoppelt sein könnte. Auch wird auf genetischer Grundlage diskutiert, ob durch ein Niedrig-Aktivitäts-Allel der COMT und einer damit verbundenen höheren Verfügbarkeit von Katecholaminen ein weiterer Prädispositionsfaktor für die Entwicklung eines RC geschaffen ist.

Die Lebensqualität wird oft drastisch wegen der häufigen Krankheitsepisoden und der damit verbundenen Krankenhausaufenthalte beeinträchtigt. Daher ist es wichtig, vorhandene Therapieoptionen zu verbessern und durch additive Therapien (wie psychotherapeutische Interventionen) sinnvoll zu ergänzen.

Behandlungsmethoden der klassischen bipolaren Erkrankung sind mit allerdings wichtigen Einschränkungen auf das RC prinzipiell übertragbar. Für nahezu alle bei dieser Indikation eingesetzten Medikamente fehlen jedoch kontrollierte Studien mit größerer Fallzahl hinsichtlich der Effektivität bei RC-Patienten.

RC-Manie

Die Behandlung der RC-Manie entspricht nur teilweise der Behandlung der klassischen bipolaren Manie. Beim RC ist Lithium weniger wirksam, weswegen es sinnvoll wäre, z. B. VPA vorzuziehen; insbesondere, wenn die manische Symptomatik dysphorische oder psychotische Züge trägt. Die Therapie kann in Form eines schnellen Aufdosierens mit 20 mg/kg Körpergewicht erfolgen. Vorzugsweise sollte eine Retardtablettenform zum Einsatz kommen, da die Einnahme leichter zu kontrollieren ist, täglich einmalig erfolgen kann und auch besser toleriert wird [57]. Alternativ können bei Versagen CBZ, atypische Neuroleptika, Benzodiazepine oder Kombinationen aus bisher genannten Substanzen versucht werden. Bei schwersten Manien kommen nach wie vor am häufigsten typische Neuroleptika zum Einsatz. Wichtig wäre zu berücksichtigen, diese nur für den klinisch unbedingt nötigen Zeitraum zu verabreichen, um dann auf alternative Stimmungsstabilisierer umzusteigen. Dadurch können einerseits typische Nebenwirkungen reduziert und andererseits ein medikamentös induzierter Stimmungswechsel in die Depression vermieden werden. Weiterhin kann bei schweren Manien an mittelpotente Neuroleptika mit sedierender Komponente wie Perazin

oder Zotepin gedacht werden, die meist von Patienten gut toleriert werden.

Zusätzlich erscheinen Schlafinduktion, Tagesstrukturierung, Vermeidung von übermäßiger Lichtexposition und Aktivitätssteigerung als wichtige Begleittherapien.

RC-Depression

Wie bereits erläutert, sind modernere Antidepressiva wie z. B. SSRI's oder andere nicht tri- oder tetrazyklische Antidepressiva den herkömmlichen TCA aufgrund der Vermeidung einer Manie-induktion oder Frequenzsteigerung der Episoden vorzuziehen. Auch verfügen diese über ein günstigeres Nebenwirkungsprofil. Wie bereits beschrieben, sollte jedoch parallel ein Stimmungsstabilisierer zugegeben werden, um einerseits die Wahrscheinlichkeit von substanzinduzierter Manie zu reduzieren und andererseits mit Absetzen des Antidepressivums ein sich bereits im therapeutischen Spiegel befindliches stimmungsstabilisierendes Pharmakon weitergeben zu können. Bei RC erscheint auch hier die Kombination mit VPA, CBZ oder LTG sinnvoll. Bei Versagen dieser pharmakologischen Therapien kann an die Gabe einer supraphysiologischen Dosis (von 200 bis 500 µg/T) von Schilddrüsenhormonen oder an eine EKT-Behandlung gedacht werden. Zusätzlich können Benzodiazepine und Schlafphasenvorverlagerung entlastend für den Patienten wirken. Auch von großer Wichtigkeit bei depressiven Patienten kann es sein, langen Schlaf, reduzierte Aktivität und Dunkelheit zu vermeiden.

RC-Prophylaxe

Mindestens vier affektive Phasen pro Jahr scheinen eng korreliert mit einem schlechten Ansprechen auf Lithium, so dass dies nicht als Primärtherapie eingesetzt werden sollte. Gut belegt bei bipolaren Patienten ist die Anwendung von VPA, sowohl in der Maniebehandlung als auch in der Prophylaxe. Obwohl direkte kontrollierte Untersuchungen beim RC fehlen, weisen doch sowohl indirekt Daten aus kontrollierten Studien [125] als auch Untersuchungen v. a. von Calabrese [51, 55, 56] auf eine gute Wirksamkeit von VPA beim RC hin.

Bei Betrachtung vorliegender Daten von CBZ beim RC scheint dies dem Lithium eher überlegen zu sein und ist deswegen diesem vorzuziehen. Bei sowohl CBZ als auch VPA liegt der Wirkschwerpunkt v. a. in der Therapie manischer Episoden und der Rezidivprophylaxe, im Gegensatz zu LTG, welches seine Wirkung mehr bei depressiven Episoden und in der Rezidivprophylaxe zu entfalten scheint. Dies spiegelt sich auch in der vorliegenden Studienlage beim RC im Vergleich zu anderen Substanzen wider und bestätigt den Stellenwert von LTG als ein für die Prophylaxe geeignetes und effektives Medikament. Auch kann sich die Kombination von LTG mit anderen Stimmungsstabilisierern als hilfreich erweisen, um Episodenfrequenz und Intensität der affektiven Symptome zu reduzieren.

Schilddrüsenhormone können schneller als LTG aufdosiert werden und sind mit weniger schweren Nebenwirkungen verbunden. Bei Betrachtung offener Studien erscheint L-Thyroxin als additives Medikament aufgrund seiner guten Wirksamkeit bei therapieresistenten affektiven Patienten vielversprechend. Mehr kontrollierte Untersuchungen wären für die klinisch tätigen Psychiater sehr wünschenswert.

Ebenso folgte ersten ermutigenden Ergebnissen mit Kalziumantagonisten beim RC bis dato keine größere Studie. Bei schwierigen Verläufen kann jedoch ein Versuch, z.B. mit NIP gemacht werden. Alternativ erwies sich gerade bei sehr schweren Verläufen auch die Gabe von Clozapin als hilfreich, wobei das Risiko der Agranulozytose berücksichtigt werden sollte.

Prinzipiell möglich, auch als Zusatz-Therapie, sind darüber hinaus noch alternative Pharmaka wie andere atypische Neuroleptika, Cholin oder Magnesium, deren Einsatz aber bisher immer noch sehr experimentellen Charakter hat. Die Elektrokrampftherapie ist bei der Therapie des RC zwar ebenso wenig untersucht, stellt aber trotzdem eine sinnvolle Behandlungsart dar, die bei therapieresistenten Fällen erwogen werden sollte.

An die regelmäßige „Durchforstung“ der aktuellen Pharmakotherapie sollte ebenso regelmäßig gedacht werden. Laut Wehr [126] und Kukopulos [4] ist das Absetzen der häufig chronisch angewendeten Antidepressiva manchmal der probatere Weg, ein RC zu unterbinden (Tab. 2).

Tab. 2 Behandlungsempfehlung bipolarer RC-Patienten

	RC-Manie	RC-Depression	RC-Prophylaxe
Therapie 1. Wahl	VPA, CBZ	Modernes AD + VPA, CBZ oder LTG	VPA, CBZ, LTG
Therapie 2. Wahl	BZD, atypische NL, Lithium	TCA + VPA, CBZ oder LTG	L-Thyroxin, CLZ, andere atypische NL, NIP
Therapie 3. Wahl	klassische NL	Lithium, EKT	Lithium, EKT
weitere Optionen	Kombinationen oben genannter Substanzen	Additiv: L-Thyroxin	Absetzen von Antidepressiva, Kombinationen oben genannter Substanzen
Supportiv	Psychotherapie, Psychoedukation	Psychotherapie, Psychoedukation	Psychotherapie, Psychoedukation

Abkürzungen: VPA = Valproat, CBZ = Carbamazepin, BZD = Benzodiazepine, LTG = Lamotrigin, NL = Neuroleptika, CLZ = Clozapin, NIP = Nimodipin, EKT = Elektrokrampftherapie, AD = Antidepressivum, TCA = trizyklische Antidepressiva

Trotz Fortschritten in der pharmakologischen Behandlung bipolarer Patienten besteht weiterhin großer Bedarf, die Pharmakotherapie durch psychotherapeutische Maßnahmen zu ergänzen und diese zu optimieren. Dies gilt verstärkt für Patienten mit RC, deren Lebensqualität häufig enorm durch die Krankheit eingeschränkt wird. Auch erfahren Patienten, denen es an Compliance betreffs regelmäßiger Arztbesuche und kontinuierlicher Einnahme der Medikamente mangelt, eine Verschlechterung ihres Krankheitsverlaufes. Aufgrund dessen spielen psychotherapeutische Ansätze für Patienten und deren Angehörige eine große Rolle, sowohl im Umgang mit der Erkrankung und der Bewältigung aller möglichen Konsequenzen als auch der damit verbundenen Verbesserung der Compliance gegenüber der Medikamente.

Derzeit stehen v.a. drei psychotherapeutische Behandlungsansätze zur Verfügung: Die kognitive, die interpersonelle und die

psychoedukative Therapie. Bei letzterer sind auch familienbezogene Interventionen möglich. Bei bipolaren Patienten existieren bereits Studien, die zeigen, dass Patienten eine verbesserte Compliance, psychosoziale Anpassung und Krankheitsverlauf bei gleichzeitiger Pharmako- und Psychotherapie aufweisen. Gerade bei RC-Patienten müssten auch hier entsprechende Studien initiiert werden, die obige Ergebnisse konsolidieren.

Das Spektrum an pharmakologischen Therapiemöglichkeiten bei bipolaren Erkrankungen hat sich in den letzten 10 Jahren v.a. durch den Einsatz neuer Antiepileptika beträchtlich erweitert, nichtsdestotrotz ist die Suche nach weiteren alternativen Kandidaten unabdingbar. Nach der ersten Antiepileptikageneration (CBZ, VPA) finden auch neuere Substanzen wie Lamotrigin [74] oder Topiramal [127] zunehmend Akzeptanz in der Behandlung bipolarer Erkrankungen. Weitere Substanzen, wie z.B. die Antiepileptika Phenytoin, Oxcarbamazepin, Retigabin oder auch Omega-Fettsäuren befinden sich immer noch in der Testphase in offenen oder kontrollierten Untersuchungen. Zusätzlich finden auch atypische Neuroleptika verstärkt Anwendung in der Behandlung affektiver Erkrankter [99,101,128]. So werden z.B. Substanzen wie Amisulprid oder Quetiapin auf Eignung in der Behandlung bipolarer Erkrankungen untersucht.

Für das URC und UURC gibt es derzeit bezüglich medikamentöser Intervention noch wenig Erfahrung. VPA und NIP zeigten kassistisch belegte Erfolge.

Damit das Wissen von Verlaufstypen des bipolaren Spektrums mit deren jeweils typischen klinischen und therapeutischen Gesichtspunkten jedoch in den psychiatrischen Alltag einkehrt, wäre eine Verankerung im ICD-10 gemäß dem Vorbild des DSM-IV ein erster wichtiger Schritt.

Literatur

- Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. Arch Gen Psychiatry 1974; 30: 229–233
- American Psychiatric Association. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe, 1996
- World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and behavioural Disorders. Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: WHO, 1992
- Kukopulos A, Caliaro B, Tundo A, Minnai G, Floris G, Reginaldi D et al. Rapid cyclers, temperament, and antidepressants. Compr Psychiatry 1983; 24: 249–258
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press, 1990
- Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, Post R, Whybrow PC, Gyulai L et al. Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. Am J Psychiatry 1994; 151: 506–515
- Frye MA, Altshuler LL, Szuba MP, Finch NN, Mintz J. The relationship between antimanic agent for treatment of classic or dysphoric mania and length of hospital stay. J Clin Psychiatry 1996; 57: 17–21
- Alarcon RD. Rapid cycling affective disorders: a clinical review. Compr Psychiatry 1985; 26: 522–540
- Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. Am J Psychiatry 1988; 145: 179–184
- Tondo L, Baldessarini RJ. Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders. Am J Psychiatry 1998; 155: 1434–1436
- Leibenluft E, Ashman SB, Feldman NS, Yonkers KA. Lack of relationship between menstrual cycle phase and mood in a sample of women

- with rapid cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 577–580
- ¹² Feldman-Naim S, Turner EH, Leibenluft E. Diurnal variation in the direction of mood switches in patients with rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 79–84
- ¹³ Leibenluft E, Albert PS, Rosenthal NE, Wehr TA. Relationship between sleep and mood in patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Psychiatry Res* 1996; 63: 161–168
- ¹⁴ Ashman SB, Monk TH, Kupfer DJ, Clark CH, Myers FS, Frank E et al. Relationship between social rhythms and mood in patients with rapid cycling bipolar disorder. *Psychiatry Res* 1999; 86: 1–8
- ¹⁵ Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A. Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 427–432
- ¹⁶ Cho JT, Bone S, Dunner DL, Colt E, Fieve RR. The effect of lithium treatment on thyroid function in patients with primary affective disorder. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 115–116
- ¹⁷ Cowdry RW, Wehr TA, Zis AP, Goodwin FK. Thyroid abnormalities associated with rapid-cycling bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 414–420
- ¹⁸ Coryell W, Endicott J, Keller M. Rapidly cycling affective disorder. Demographics, diagnosis, family history, and course. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 126–131
- ¹⁹ Bauer M, Hellweg R, Baumgartner A. Hochdosierte Thyroxinbehandlung bei therapie- und prophylaxeresistenten Patienten mit affektiven Psychosen. *Nervenarzt* 1998; 69: 1019–1022
- ²⁰ Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 435–440
- ²¹ Baumgartner A, Bauer M, Hellweg R. Treatment of intractable non-rapid cycling bipolar affective disorder with high-dose thyroxine: an open clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10: 183–189
- ²² Sack DA, James SP, Rosenthal NE, Wehr TA. Deficient nocturnal surge of TSH secretion during sleep and sleep deprivation in rapid-cycling bipolar illness. *Psychiatry Res* 1988; 23: 179–191
- ²³ Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 336–339
- ²⁴ Gutierrez B, Bertranpetit J, Guillamat R, Valles V, Arranz MJ, Kerwin R et al. Association analysis of the catechol O-methyltransferase gene and bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 113–115
- ²⁵ Kunugi H, Vallada HP, Hoda F, Kirov G, Gill M, Aitchison KJ et al. No evidence for an association of affective disorders with high- or low-activity allele of catechol-o-methyltransferase gene. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 282–285
- ²⁶ Kirov G, Murphy KC, Arranz MJ, Jones I, McCandles F, Kunugi H et al. Low activity allele of catechol-O-methyltransferase gene associated with rapid cycling bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 342–345
- ²⁷ Papolos DF, Veit S, Faedda GL, Saito T, Lachman HM. Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 346–349
- ²⁸ Geller B, Cook EH. Ultradian rapid cycling in prepubertal and early adolescent bipolarity is not in transmission disequilibrium with val/met COMT alleles. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 605–609
- ²⁹ Juckel G, Hegerl U, Mavroggiorgou P, Gallinat J, Mager T, Tigges P et al. Clinical and biological findings in a case with 48-hour bipolar ultra-rapid cycling before and during valproate treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 585–593
- ³⁰ Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1980; 13: 156–167
- ³¹ Tondo L, Laddomada P, Serra G, Minnai G, Kukopulos A. Rapid cyclers and antidepressants. *Int Pharmacopsychiatry* 1981; 16: 119–123
- ³² Sachs GS. Treatment-resistant bipolar depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 215–236
- ³³ Srisurapanont M, Yatham LN, Zis AP. Treatment of acute bipolar depression: a review of the literature. *Can J Psychiatry* 1995; 40: 533–544
- ³⁴ Frances AJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP, Donovan SL. The Expert Consensus Guidelines for treating depression in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 4): 73–79
- ³⁵ Peet M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 549–550
- ³⁶ Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Shelton MD. Controlled trial in bipolar I depression: focus on switch rates and efficacy. *Eur Neuro-psychopharmacol* 1999; 9 (Suppl 4): S109–S112
- ³⁷ Möller H-J, Grunze H. Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250: 57–68
- ³⁸ Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgrad Med Spec Report* 2000: 1–104
- ³⁹ Thase ME, Sachs GS. Bipolar depression: Pharmacotherapy and related therapeutic strategies. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 558–572
- ⁴⁰ Kukopulos A, Reginaldi D. Recurrence of manic-depressive episodes during lithium treatment. In: Johnson FN (Hrsg). *Handbook of Lithium Therapy*. Lancaster: MTP Press, 1980
- ⁴¹ Baldessarini RJ, Tondo L, Floris G, Hennen J. Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I and II disorder patients. *J Affect Disord* 2000; 61: 13–22
- ⁴² Maj M, Magliano L, Pirozzi R, Marasco C, Guarneri M. Validity of rapid cycling as a course specifier for bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1015–1019
- ⁴³ Kilzieh N, Akiskal HS. Rapid-cycling bipolar disorder. An overview of research and clinical experience. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22: 585–607
- ⁴⁴ Swann AC, Secunda SK, Katz MM, Koslow SH, Maas JW, Chang S et al. Lithium treatment of mania: clinical characteristics, specificity of symptom change, and outcome. *Psychiatry Res* 1986; 18: 127–141
- ⁴⁵ Secunda SK, Katz MM, Swann A, Koslow SH, Maas JW, Chuang S et al. Mania. Diagnosis, state measurement and prediction of treatment response. *J Affect Disord* 1985; 8: 113–121
- ⁴⁶ Calabrese JR, Fatemi SH, Kujawa M, Woyshville MJ. Predictors of response to mood stabilizers. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 245–315
- ⁴⁷ Janicak PG, Newman R, Davis JM. Advances in the treatment of mania related disorders: a reappraisal. *Psychiatry Ann* 1992; 22: 92–103
- ⁴⁸ Post RM. Non-lithium treatment for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 Suppl: 9–16
- ⁴⁹ Stoll AL, Banov M, Kolbrener M, Mayer PV, Tohen M, Strakowski SM et al. Neurologic factors predict a favorable valproate response in bipolar and schizoaffective disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 311–313
- ⁵⁰ Grof P, Angst J, Karasek M, Keitner G. Patient selection for long-term lithium treatment in clinical practice. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 894–897
- ⁵¹ Calabrese JR, Woyshville MJ, Kimmel SE, Rapport DJ. Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. *J Clin Psychiatry* 1993; 13: 280–283
- ⁵² Herridge PL, Pope HG. Treatment of bulimia and rapid-cycling bipolar disorder with sodium valproate: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5: 229–230
- ⁵³ McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI. Valproate in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 275–279
- ⁵⁴ Sovner R. The use of valproate in the treatment of mentally retarded persons with typical and atypical bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 Suppl: 40–43
- ⁵⁵ Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 431–434
- ⁵⁶ Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE, Wagner SC. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 535–565
- ⁵⁷ Grunze H, Amann B, Schäfer M, Sterr A, Schaerer L, Wild E et al. Wirksamkeit, Verträglichkeit und Praktikabilität von Valproat-Miniretardtabletten bei bipolaren affektiven Störungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000; 68: 496–502
- ⁵⁸ Schaff MR, Fawcett J, Zajecka JM. Divalproex sodium in the treatment of refractory affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 380–384
- ⁵⁹ Jacobsen FM. Low-dose valproate: a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 229–234
- ⁶⁰ Sharma V, Persad E, Mazmanian D, Karunaratne K. Treatment of rapid cycling bipolar disorder with combination therapy of valproate and lithium. *Can J Psychiatry* 1993; 38: 137–139
- ⁶¹ Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Bryan AL, Ali SO, Post RM. Valproate prophylaxis in a prospective clinical trial of refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1456–1458

- 62 Schneider AL, Wilcox CS. Divalproate augmentation in lithium-resistant rapid cycling mania in four geriatric patients. *J Affect Disord* 1998; 47: 201–205
- 63 Lepkifker E, Iancu I, Dannon P, Ziv R, Kotler M. Valproic acid in ultra-rapid cycling: a case report. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18: 72–75
- 64 Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, Hazama H et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. *Psychopharmacology* 1979; 66: 211–217
- 65 Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Schöchlin C, Schmidt S, Engel RR et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders – a randomised study. *J Affect Disord* 1997; 43: 151–161
- 66 Elphick M. An open clinical trial of carbamazepine in treatment-resistant bipolar and schizo-affective psychotics. *Br J Psychiatry* 1985; 147: 198–200
- 67 Levy JM, Remick RA. Clinical aspects and treatment of rapid cycling mood disorders. *Can J Psychiatry* 1986; 31: 436–441
- 68 Di Costanzo E, Schifano F. Lithium alone or in combination with carbamazepine for the treatment of rapid-cycling bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83: 456–459
- 69 Joyce PR. Carbamazepine in rapid cycling bipolar affective disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1988; 3: 123–129
- 70 Okuma T. Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. *Neuropsychobiology* 1993; 27: 138–145
- 71 Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 470–478
- 72 Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Müller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 455–460
- 73 Hesslinger B, Normann C, Langosch JM, Klose P, Berger M, Walden J. Effects of carbamazepine and valproate on haloperidol plasma levels and on psychopathologic outcome in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 310–315
- 74 Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd G et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 79–88
- 75 Fatemi SH, Rapport DJ, Calabrese JR, Thuras P. Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 522–527
- 76 Calabrese JR, Fatemi SH, Woynshville MJ. Antidepressant effects of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder [letter]. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1236
- 77 Kusumakar V, Yatham LN. Lamotrigine treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1171–1172
- 78 Walden J, Schaerer LO, Schlösser S, Grunze H. An open longitudinal study of patients with bipolar rapid cycling treated with lithium or lamotrigine for mood stabilization. *Bipolar disorders* 2000; 2: 336–339
- 79 Walden J, Hesslinger B, van Calker D, Berger M. Addition of lamotrigine to valproate may enhance efficacy in the treatment of bipolar affective disorder. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 193–195
- 80 Labbate LA, Rubey RN. Lamotrigine for treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1317
- 81 Fogelson DL, Sternbach H. Lamotrigine treatment of refractory bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 271–273
- 82 Kusumakar V, Yatham LN. An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. *Psychiatry Res* 1997; 72: 145–148
- 83 Sporn J, Sachs G. The anticonvulsant lamotrigine in treatment-resistant manic-depressive illness. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 185–189
- 84 Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Rhodes LJ, Keck PE, Cookson J et al. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 953–958
- 85 Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann A, McElroy SL et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiat* 2000; 61: 841–850
- 86 Stancer HC, Persad E. Treatment of intractable rapid-cycling manic-depressive disorder with levothyroxine. *Clinical observations. Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 311–312
- 87 Hurowitz GI, Liebowitz MR. Antidepressant-induced rapid cycling: six case reports. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 52–56
- 88 Leibow D. L-thyroxine for rapid-cycling bipolar illness. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1255
- 89 Joffe RT, Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res* 1990; 32: 241–251
- 90 Gyulai L, Jaggi J, Bauer MS, Younkin S, Rubin L, Attie M et al. Bone mineral density and L-thyroxine treatment in rapidly cycling bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 503–506
- 91 Rudas S, Schmitz M, Pichler P, Baumgartner A. Treatment of refractory chronic depression and dysthymia with high-dose thyroxine. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 229–233
- 92 Dubovsky SL, Franks RD. Intracellular calcium ions in affective disorders: a review and an hypothesis. *Biol Psychiatry* 1983; 18: 781–797
- 93 Walden J, Grunze H, Olbrich H, Berger M. Bedeutung von Kalziumionen und Kalziumantagonisten bei affektiven Psychosen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1992; 60: 471–476
- 94 Grunze H, Schlösser S, Amann B, Walden J. Anticonvulsant drugs in bipolar disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 1999; 1: 24–40
- 95 Manna V. Disturbi affettivi bipolari e ruolo del calcio intraneuronale. Effetti terapeutici del trattamento con sali di litio e/o calcio antagonista in pazienti con rapida inversione di polarità. *Minerva Med* 1991; 82: 757–763
- 96 Grunze H, Walden J, Wolf R, Berger M. Combined treatment with lithium and nimodipine in a bipolar I manic syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996; 20: 419–426
- 97 Pazzaglia PJ, Post RM, Ketter TA, George MS, Marangell LB. Preliminary controlled trial of nimodipine in ultra-rapid cycling affective dysregulation. *Psychiatry Res* 1993; 49: 257–272
- 98 Davanzo PA, Krahn N, Kleiner J, McCracken J. Nimodipine treatment of an adolescent with ultradian cycling bipolar affective illness. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999; 9: 51–61
- 99 Soares JC, Mallinger AG, Gershon S. The role of antipsychiatric agents in the treatment of bipolar disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 65–76
- 100 Gelenberg AJ, Hopkins HS. Antipsychotics in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 Suppl 9: 49–52
- 101 Tohen M, Zarate CA. Antipsychotic agents and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 1: 38–48
- 102 Zarate CA, Tohen M, Banov MD, Weiss MK, Cole JO. Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 108–112
- 103 Zarate CA, Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 411–417
- 104 Calabrese JR, Kimmel SE, Woynshville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA et al. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 759–764
- 105 Kimmel SE, Calabrese JR, Woynshville MJ, Meltzer HY. Clozapine in treatment-refractory mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 Suppl B: 91–93
- 106 Suppes T, McElroy SL, Gilbert J, Dessain EC, Cole JO. Clozapine in the treatment of dysphoric mania. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 270–280
- 107 Calabrese JR, Meltzer HY, Markovitz PJ. Clozapine prophylaxis in rapid cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 396–397
- 108 Suppes T, Phillips KA, Judd CR. Clozapine treatment of nonpsychotic rapid cycling bipolar disorder: a report of three cases. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 338–340
- 109 Vieta E, Gasto C, Escobar R. Treatment of dysphoric mania with risperidone. *Int J Neuropsychopharmacol* 1995; 10: 491–492
- 110 Vieta E, Gasto C, Colom F, Martinez A, Otero A, Vallejo J. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 172–174
- 111 Bauer MS, McBride L, Chase C, Sachs G, Shea N. Manual-based group psychotherapy for bipolar disorder: a feasibility study. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 449–455
- 112 Cochran SD. Preventing medical noncompliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *J Consult Clin Psychol* 1984; 52: 873–878
- 113 Frank E, Swartz HA, Mallinger AG, Thase ME, Weaver EV, Kupfer DJ. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: effects of changing treatment modality. *J Abnorm Psychol* 1999; 108: 579–587
- 114 Perry A, Tarrier N, Morriss R, McCarthy E, Limb K. Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ* 1999; 318: 149–153

- ¹¹⁵ Satterfield JM. Adjunctive cognitive-behavioral therapy for rapid-cycling bipolar disorder: an empirical case study. *Psychiatry* 1999; 62: 357–369
- ¹¹⁶ Roy-Byrne PP, Post RM, Uhde TW, Porcu T, Davis D. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1985; 317: 1–34
- ¹¹⁷ Gregory S, Shawcross CR, Gill D. The Nottingham ECT Study. A double-blind comparison of bilateral, unilateral and simulated ECT in depressive illness. *Br J Psychiatry* 1985; 146: 520–524
- ¹¹⁸ Black DW, Winokur G, Nasrallah A. Treatment of mania: a naturalistic study of electroconvulsive therapy versus lithium in 438 patients. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 132–139
- ¹¹⁹ Grunze H, Erfurth A, Schäfer M, Amann B, Meyendorf R. Elektrokonvulsionstherapie in der Behandlung der schweren Manie. *Nervenarzt* 1999; 70: 662–667
- ¹²⁰ Berman E, Wolpert EA. Intractable manic-depressive psychosis with rapid cycling in an 18-year-old woman successfully treated with electroconvulsive therapy. *J Nerv Ment Dis* 1987; 175: 236–239
- ¹²¹ Mosolov SN, Moshchevitin SI. Primenenie elektrosudorozhnoi terapii dlia obryva kontinual' – nogo techeniia terapevticheskoi rezistentnykh affektivnogo i shizoaffektivnogo psikhozov. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 1990; 90: 121–125
- ¹²² Devanand DP, Sackeim HA, Decina P, Prudic J. The development of mania and organic euphoria during ECT. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 69–71
- ¹²³ Chouinard G, Beauclair L, Geiser R, Etienne P. A pilot study of magnesium aspartate hydrochloride (Magnesiocard) as a mood stabilizer for rapid cycling bipolar affective disorder patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990; 14: 171–180
- ¹²⁴ Stoll AL, Sachs GS, Cohen BM, Lafer B, Christensen JD, Renshaw PF. Choline in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder: clinical and neurochemical findings in lithium-treated patients. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 382–388
- ¹²⁵ Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 1994; 271: 918–924
- ¹²⁶ Wehr TA, Goodwin FK. Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1403–1411
- ¹²⁷ McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Frye MA, Denicoff KD, Altshuler LL et al. Open-label adjunctive topiramate in the treatment of bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 1025–1033
- ¹²⁸ Novac A. Atypical antipsychotics as enhancement therapy in rapid cycling mood states: a case study. *Ann Clin Psychiatry* 1998; 10: 107–111
- ¹²⁹ Pazzaglia PJ, Post RM, Ketter TA, Callahan AM, Marangell LB, Frye MA et al. Nimodipine monotherapy and carbamazepine augmentation in patients with refractory recurrent affective illness. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 404–413

Erratum

TDM Arbeitsgruppe der AGNP, Federführend: Rao, M. L. et al. Olanzapin: Pharmakologie, Pharmakokinetik und Therapeutisches Drug Monitoring. *Fortschr Neurol Psychiat* 2001; 69: 510–517

Die Legende zu Tab. 1 auf Seite 511 muss richtig lauten: Rezeptorbindungskonstanten K_i (nmol/l) neuerer Neuroleptika (nach Arnt, Skarsfeldt [9]).