



Frühintervention bei bipolaren Störungen

Philippe Conus, Gregor Berger, Anastasia Theodoridou, Roland Schneider,

Daniel Umbricht, Karin Michaelis-Conus, Andor E. Simon

Swiss Early Psychosis Project (SWEPP)

PD Dr. Philippe Conus, Département de Psychiatrie, CHUV, Université de Lausanne; Dr. Gregor Berger, Psychiatrische Universitäts-Poliklinik Basel; Dr. Anastasia Theodoridou, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich; Dr. Roland Schneider, Psychiatrische Klinik Münsterlingen; PD Dr. Daniel S. Umbricht, Translational Medicine, Novartis Basel; Dr. Karin Michaelis-Conus, Policlinique Médicale Universitaire, Lausanne; Dr. Andor E. Simon, Spezialsprechstunde zur Abklärung und Behandlung psychotischer Frühphasen, Externe Psychiatrische Dienste Bruderholz, Baselland

Quintessenz

- Bipolare Störungen verlaufen nicht so günstig, wie man oft annimmt: Im allgemeinen befinden sich die Patienten nur während relativ kurzer Zeit in ausgeglichenem Gemütszustand, und nur eine Minderheit erreicht nach Remission einer manischen Episode wieder ihr ursprüngliches funktionelles Niveau.
- Im Durchschnitt vergehen zehn Jahre vom Auftreten der ersten Krankheits-symptome bis zur Aufnahme einer geeigneten Behandlung, und diese lange Verzögerung hat einen ungünstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf.
- Es ist daher sinnvoll, Strategien für eine möglichst frühe Intervention zu entwickeln, wie man dies auch bei Psychosen getan hat, um die Patienten früher erfassen und ihnen bereits im Frühstadium ihrer Erkrankung eine angemessene Behandlung anbieten zu können.
- Dass bipolare Störungen oft verzögert einer Behandlung zugeführt werden, liegt in vielen Fällen daran, dass man die manischen Episoden bei jüngeren Personen nicht erkennt. Man wird die erste manische Episode eher erfassen, wenn man weiss, dass diese bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen ein atypisches Bild zeigt, eher durch Reizbarkeit, überschüssige Energie, Schlafstörungen und Ideenflucht als durch Euphorie und Grössenwahn charakterisiert ist. Auch Mischformen (gleichzeitige manische und depressive Symptome) kommen häufig vor.
- Bipolare Störungen beginnen meist mit einer depressiven Episode. Aus diesem Grund wurde in letzter Zeit danach geforscht, wie sich bipolare von unipolaren Episoden unterscheiden lassen, und es ist nun eine Skala veröffentlicht worden, die es erlauben sollte, diese Unterscheidung zu treffen. Sollte sich die Validität dieser Skala bestätigen, könnte das recht bald neue Therapierichtlinien nach sich ziehen.

Summary

Early intervention in bipolar disorders

- *The outcome of bipolar disorders is not as favourable as is often believed: patients are without symptoms for a very limited period of time and a minority return to a pre-morbid functional level only after recovery from manic symptoms.*
- *The average time between the onset of symptoms and prescribing of appropriate treatment is ten years, and this prolonged time lapse has a negative impact on outcome.*
- *It would therefore appear useful to develop early intervention strategies, similar to those developed for psychosis, so that patients can be identified earlier and appropriate treatments proposed for this phase of the illness.*

Einleitung

Im Bereich der psychischen Gesundheit ist Prävention sehr wichtig. Aus diesem Grund stossen Bestrebungen zur möglichst frühzeitigen Intervention bei psychotischen Störungen auf zunehmendes Interesse. Es ist im Verlauf der letzten zwanzig Jahre in diesem Bereich eine breite Forschungstätigkeit entstanden, und neue spezialisierte Programme sind entwickelt worden, deren Wirksamkeit heute erwiesen ist [1, 2]. Zwar galt bisher das Hauptinteresse der Schizophrenie, es gibt aber Gründe, ähnliche Initiativen auch auf anderen Gebieten der Psychiatrie einzuleiten, namentlich bei bipolaren Störungen. Dieser Beitrag befasst sich:

- mit den Gründen, die eine derartige Entwicklung rechtfertigen;
- mit der Zielpopulation, auf die sich eine Frühintervention bei bipolaren Störungen konzentrieren müsste;
- mit den bereits heute bestehenden Möglichkeiten zur Verbesserung der Früherkennung und zur Optimierung der Behandlung, die man diesen Patienten anbieten kann.

Gründe für eine frühe Intervention bei bipolaren Störungen

Trotz verschiedener medikamentöser und psychotherapeutischer Behandlungsmöglichkeiten ist der Verlauf bipolarer Störungen nicht so günstig, wie man oft annimmt [3]. Zwar bessern sich die manischen Symptome bei den meisten Patienten rasch, die depressiven oder ängstlichen Symptome bleiben dagegen oft länger bestehen, und meist sind die Patienten nur für relativ kurze Zeit in einem ausgeglichenen, euthymen Gemütszustand. Schaut man etwas allgemeiner auf den mittel- bis langfristigen Verlauf, dann stellt man fest, dass die meisten Patienten sich funktionell nur unzureichend erholen. Dies gilt bereits für die erste manische Episode (zwölf Monate nach der ersten manischen Episode haben zwei Drittel der Patienten das funktionelle Niveau von vorher nicht wieder

● *The delay in treating bipolar disorders is often linked to failure to diagnose mania in young people. Mania can be identified more easily if one knows that its presentation in adolescents and young adults is atypical. In this age group it manifests itself as irritability, excess of energy, sleep disturbances and the flight of ideas rather than euphoria and grandiose ideas. Additionally, mixed states are frequent.*

● *Considering that the majority of bipolar disorders start with a depressive episode, research has recently resulted in the development of a new scale distinguishing between bipolar and unipolar depressive episodes. If its validity is confirmed clinically, it could lead to the development of new treatment guidelines.*

erreicht, obschon bei 90% die manischen Symptome schon nach drei Monaten verschwunden sind [3]). Die Behandlungsmethoden sind daher weiterhin verbesserungsbedürftig.

Die Frühintervention bei psychotischen Störungen beruht auf zwei Annahmen: erstens, dass es wichtig sei, die Zeitspanne zwischen erstem Auftreten von Symptomen und Beginn der Behandlung zu verkürzen, und zweitens, dass für diese Frühphase der Erkrankung spezifische Behandlungen und Empfehlungen nötig sind. Bevor man dieses Prinzip bei bipolaren Störungen in die Tat umsetzt, sind aber die folgenden beiden Fragen zu beantworten:

- Werden bipolare Störungen tatsächlich zu spät erfasst?
- Gibt es bereits spezifische Richtlinien zur Behandlung der Frühstadien bipolarer Störungen?

Werden bipolare Störungen tatsächlich zu spät behandelt?

In mehreren Studien ist gezeigt worden, dass zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem Beginn der Behandlung mit einem stimmungsstabilisierenden Medikament viel Zeit verstreicht. Post et al. [4] haben beispielsweise festgestellt, dass es im Durchschnitt zehn Jahre dauert vom Zeitpunkt, wo die Symptome deutlich genug waren, um die Diagnose zu stellen, bis zum Einsetzen der ersten Therapie. Baethge et al. [5] fanden eine Latenz von 9,3 Jahren zwischen dem ersten Kontakt zu einem Arzt aufgrund bipolarer affektiver Störung und dem Einsetzen der Therapie mit einem Stimmungsstabilisator.

Die Ursachen dieser Verzögerung sind mannigfaltig. Erstens zeigen die manischen Episoden bei jungen Patienten oft ein atypisches Bild, was zu Fehldiagnosen führen kann (siehe unten). Zweitens fühlen sich die Patienten während der manischen Phasen subjektiv oft wohl und suchen in dieser Situation selten Hilfe. Drittens wird das klinische Bild oft durch konkomitierenden Missbrauch verschiedener Substanzen kompliziert. Schliesslich ist die erste Krankheitsepisode oft depressiver Natur, und so erkennt man die Bipolarität erst anlässlich der ersten manischen Episode, und entsprechend wird mit einem Stimmungsstabilisator erst zu diesem Zeitpunkt begonnen.

Dieser verzögerte Behandlungsbeginn kann verschiedene Folgen haben:

- ungünstiger Einfluss der Stimmungsinstabilität auf die psychosoziale Entwicklung;
- geringere Wirkung von Lithium und grössere Gefahr von Rückfällen mit zunehmender Zahl vorangegangener manischer Episoden;
- werden bei deprimierten Patienten mit verkannter bipolarer Störung Antidepressiva verschrieben, besteht ein erhöhtes Risiko für ein Umkippen in die Manie und rasche Zyklen;
- Stigmatisierung und/oder Fehlbehandlung, wenn der manische Zustand verkannt und als Verhaltensstörung interpretiert wird.

Gibt es bereits spezifische Richtlinien zur Behandlung der Frühstadien bipolarer Störungen?

Für die Behandlung der Frühphasen psychotischer Erkrankungen sind klare Richtlinien ausgearbeitet worden, sowohl für die medikamentöse Therapie (Verwendung schwach dosierter Neuroleptika, begrenzte Behandlungsdauer mit antipsychotischen Medikamenten nach der ersten Episode) wie bezüglich einer Psychotherapie [6]. Für die Frühphase der bipolaren Störung hingegen fehlen derartige Richtlinien gänzlich, und die derzeitigen Behandlungsempfehlungen basieren auf den Erfahrungen aus Studien an chronischen Patienten. Überdies existiert unseren Wissens keine Publikation über eine angepasste psychotherapeutische Behandlung bei Patienten im Frühstadium einer bipolaren Erkrankung.

Die Ausarbeitung klarer Richtlinien erscheint umso dringender, als verschiedene Studien gezeigt haben, dass derzeit in der klinischen Praxis oft völlig ungeeignete Massnahmen angewandt werden. Insbesondere werden heute sehr oft typische Neuroleptika eingesetzt, oft in hohen Dosen und über längere Zeiträume hinweg, zudem weit über die Stabilisierung der manischen Episode hinaus, statt sich auf eine Therapie mit einem stimmungsstabilisierenden Medikament zu beschränken. Das ist um so besorgniserregender, als Patienten mit bipolarer Störung für die Entwicklung einer späten Dyskinesie besonders anfällig sind und diese Medikation offenbar darüber hinaus mit einem erhöhten Risiko für depressive Rückfälle und schlechte funktionelle Entwicklung im weiteren Verlauf einhergeht.

Früherfassung bipolarer Störungen

Die Früherkennung bipolarer Störungen ist schwierig, weil die Erkrankung ganz unterschiedlich beginnen kann: Es können depressive Episoden verschiedener Intensität vorliegen, die der ersten manischen Episode um Monate oder gar Jahre vorangehen können; es kann aber auch ganz plötzlich eine manische Episode auftreten; oder

aber der Beginn ist schleichend, gekennzeichnet von unklaren Stimmungsschwankungen (die oft schwer von normalen Erscheinungen bei Kindern oder Jugendlichen zu unterscheiden sind). Man hat sich daher in letzter Zeit in der klinischen Forschung in verschiedenen Bereichen bemüht, drei Aspekte des Frühstadiums bipolarer Störungen besser charakterisieren zu können:

- die bipolare Depression;
- die erste manische Episode bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen;
- die ersten Prodromalsymptome bei bipolaren Störungen.

Bipolare Depression

Eine Depression ist die häufigste Erstmanifestation einer bipolaren Störung, und die Patienten verbringen etwa dreimal so viel Zeit in der depressiven wie in der manischen Phase. Leider ist es bei depressiven Patienten schwierig, zu unterscheiden, ob sie an einer unipolaren Depression leiden oder in der Folge eine bipolare Störung entwickeln werden. Die kürzlich von Berk et al. [7] publizierte «Bipolar Depression Rating Scale», basierend auf der Beobachtung bestimmter Eigenschaften der Depressionen bei Patienten mit bipolarer Störung (Auftreten in jungem Alter, abrupter Beginn und Ende, psychomotorische Verlangsamung, melancholische Symptome, Hypersomnie, Hyperphagie, Reizbarkeit, Mischzustände, Stimmungsinstabilität und hohe Rezidivrate), wird hoffentlich zur Lösung dieses Problems beitragen. Falls sich die Validität dieser Skala bestätigen lässt, kann man hernach Therapierichtlinien für diese Situationen erarbeiten, beispielsweise empfehlen, in solchen Fällen Stimmungsstabilisatoren und nicht Antidepressiva zu verschreiben, da letztere eine manische Episode induzieren können.

Erste manische Episode

Ein wesentlicher Grund für den späten Behandlungsbeginn bei bipolaren Störungen besteht darin, dass man den manischen Zustand in der Frühphase der Erkrankung oft nicht erkennt. Das hat mehrere Gründe:

- das klinische Bild ist bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen oft untypisch (gemischte Episoden, Reizbarkeit, überschüssige Energie, Ideenflucht statt Euphorie und Grössenwahn);
- häufiges gleichzeitiges Vorliegen psychotischer Symptome, was eine erhebliche Verwechslungsgefahr mit einer Schizophrenie mit sich bringt;
- Verhaltensstörungen, was eine Verwechslung mit Persönlichkeitsstörungen nach sich ziehen kann;
- die häufige Komorbidität (in erster Linie Substanzabusus) kompliziert oft das klinische Bild;
- die Manie wird oft als angenehm erlebt, so dass die Patienten keine Hilfe suchen.

Es ist daher wichtig, dass die praktizierenden Ärzte in der Grundversorgung diese atypischen Erscheinungsbilder kennen. Es wäre sicher auch

nützlich, diagnostische Standards zu entwickeln, die diesen Situationen besser gerecht werden. Die heutigen Klassifikationen beruhen auf voll entwickelten Störungen; in der Frühphase sind die klinischen Bilder jedoch oft weniger eindeutig und passen in keine der diagnostischen Kategorien richtig hinein.

Initiale Prodromalsymptome bei bipolaren Störungen

Idealerweise sollte man für eine präventive Therapie die Patienten identifizieren können, bevor die eigentliche Krankheit ausgebrochen ist. Im Bereich der Schizophrenie wurde diesbezüglich viel Arbeit geleistet; ebenso gibt es eine reiche Literatur zur Frage von Prodromalsymptomen bei Rückfällen manischer Episoden; hingegen sind unsere Kenntnisse über die Phase vor dem erstmaligen Ausbruch der bipolaren Erkrankung (initiales Prodrom) noch sehr mangelhaft. Die Symptome, die man in diesem Stadium beobachten kann (Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen und weitere Symptome wie Reizbarkeit, Wutanfälle oder verringertes funktionelles Niveau), sind sehr unspezifisch. Es braucht also noch viel Forschungsarbeit, um die klinischen Kriterien zu verfeinern, allenfalls auch biologische (genetische) Marker oder auch bildgebende Verfahren (zum Beispiel funktionelles MRI) zu finden, die es erlauben würden, Personen mit erhöhtem Risiko früh zu erfassen.

Aktuelle praktische Anwendung

Sicher sind gegenwärtig bezüglich Strategien zur Frühintervention bei bipolaren Störungen noch viele Fragen offen. Trotzdem kann die zeitliche Verzögerung, mit der die Patienten erfasst werden und eine geeigneten Therapie begonnen wird, schon heute eingeschränkt werden: Wenn Ärzte der Grundversorgung und Spezialisten aus dem Bereich der Psychiatrie zusammenarbeiten.

Diagnose

Eine frühere Diagnosestellung ist möglich, wenn folgende Punkte beachtet werden:

- Ein manischer Zustand erscheint bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen oft unter einem atypischen klinischen Bild (Reizbarkeit, erhöhte Energie, Ideenflucht und Schlafstörungen). Man darf also nicht ausschliesslich nach den üblichen Symptomen wie Euphorie, Grössenwahn, ungewöhnlichen und übermässigen finanziellen Auslagen sowie sexueller Enthemmung suchen, die in dieser Situation seltener vorkommen.
- Gleichzeitige psychotische Symptome sind häufig. Es ist wichtig, diese Fälle zu vermeiden und nicht voreilig eine Schizophrenie zu diagnostizieren, wenn Halluzinationen oder Wahnideen vorliegen.

- Gewisse Eigenheiten depressiver Zustände sollten den Verdacht auf eine zugrunde liegende bipolare Störung wecken: Beginn in jungem Alter, abrupter Beginn und abruptes Ende, psychomotorische Verlangsamung, melancholische Symptome, Hypersomnie, Hyperphagie, Reizbarkeit, Mischzustände, Affektlabilität. Liegen solche Charakteristika vor, sollte anamnestisch eingehend nach früheren, bisher unbekannt manischen oder hypomanischen Episoden gefahndet werden. Beginnt man eine Therapie mit Antidepressiva, sollte man besonders sorgfältig auf allfälliges Auftreten manischer Symptome achten.
- Eine spezialisierte Therapie im Rahmen eines entsprechenden Programms mit einem mobilen Team in der Umgebung des Patienten ermöglicht am ehesten eine lückenlose Nachkontrolle.
- Eine enge Zusammenarbeit zwischen Grundversorger und spezialisiertem Team erleichtert es, einen tragenden Kontakt zu schaffen. Idealerweise sollte der erste Kontakt in der Praxis des behandelnden Arztes stattfinden. Man sollte sich nicht damit begnügen, den Patienten einfach anzubieten. Der Hausarzt sollte während der gesamten Therapie involviert bleiben und mit dem Patienten Lagebeurteilungen vornehmen.

Medikamentöse Therapie

- Hauptpfeiler der medikamentösen Therapie ist ein stimmungsstabilisierendes Medikament. Bei agitierten Patienten im manischen Zustand ohne psychotische Symptome sollte zusätzlich besser ein Benzodiazepin als ein Neuroleptikum verabreicht werden, um die Risiken von Nebenwirkungen möglichst tief zu halten.
- Wenn dagegen psychotische Symptome vorliegen, ist eine ergänzende Therapie mit Neuroleptika indiziert. Gegenwärtig bevorzugt man atypische Neuroleptika, wobei man aber darauf achten muss, keine metabolischen Störungen hervorzurufen. Bei einer psychotischen manischen Erstepisode sollte man die Neuroleptikatherapie auf keinen Fall früher als drei Monate nach Verschwinden der psychotischen Symptome absetzen.
- Wiewohl zurzeit keine genauen Richtlinien bestehen, nimmt man an, dass die Therapie mit dem stimmungsstabilisierenden Medikament mindestens zwölf Monate nach Verschwinden der Symptome einer manischen Erstepisode weitergeführt werden sollte.

Praktische Aspekte der Patientenbetreuung

- Entscheidend ist es, den Patienten selbst in die Therapie einzubinden. Das kann allerdings sehr schwierig sein, denn die Patienten anerkennen nur schwer, dass sie krank sind, vor allem wenn sie an der ersten manischen Episode leiden.

Schlussfolgerungen

Die in diesem Beitrag vorgestellten Überlegungen zeigen, dass Strategien zur Frühintervention bei bipolaren Störungen entwickelt werden müssen und dass es wichtig ist, dabei den spezifischen Eigenheiten dieser Erkrankung Rechnung zu tragen. Für das «initiale Prodromalsyndrom», d.h. die Prodromalsymptome, die der ersten manischen Episode vorangehen, fehlt derzeit eine klare Definition, und es bleibt in dieser Hinsicht noch viel Forschungsbedarf. Wenn aber nur schon das klinische Bild der manischen Episode bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen besser bekannt wäre, könnte das in manchen Fällen dazu beitragen, dass die Diagnose mit weniger Verzögerung gestellt würde. Die Validierung einer kürzlich entwickelten Skala zur Identifizierung bipolarer Depressionen sollte ebenfalls hierzu beitragen. In der Gesundheitspolitik sind grosse Anstrengungen nötig zur Schaffung spezialisierter Programme, die jungen Patienten den Zugang zu medizinischer Betreuung erleichtern und mithelfen, sie in ihre Behandlung einzubinden. Es braucht hier Unterstützung bei der Behandlung, wenn man eine Verbesserung der Prognose erreichen will, denn die bipolare Störung ist eine schwerere Erkrankung als oft angenommen.

Literatur

- 1 Garety PA, Craig TKJ, Dunn G, Fornells-Ambrojo M, Colbert S, Rahaman N, et al. Specialised care for early psychosis: symptoms, social functioning and patient satisfaction: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2006;188:37–45.
- 2 Petersen L, Jeppesen P, Thoru A, Maj-Britt A, Johan O, Torben OC, et al. A randomised multicentre trial of integrated versus standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness. *BMJ*. 2005;331:602.
- 3 Conus P, McGorry PD. First episode mania – a neglected priority for early intervention. *Australian and New Zealand J Psychiatry*. 2002;36:158–72.
- 4 Post RM, Leverich GS, Altshuler L, Frye MA, Suppes TM, Keck PE, et al. An overview of recent findings of the Stanley

Foundation Bipolar Network (Part I). *Bipolar Dis*. 2003;5:310–9.

- 5 Baethge C, Smolka MN, Grushka P, Berghöfer A, Schlattmann P, Bauer M, et al. Does prophylaxis-delay in bipolar disorder influence outcome? Results from a long-term study of 147 patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107:260–7.
- 6 IEPA (International Early Psychosis Association Writing Group). International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry*. 2005;187(Suppl 48):s120–4.
- 7 Berk M, Malhi GS, Cahill CM, Carman AC, Hadzi-Pavlovic D, Hawkins MT, et al. The Bipolar Depression Rating Scale (BDRS): its development, validation and utility. *Bipolar Dis*. 2007;9:571–9.

Korrespondenz:
 PD Dr Philippe Conus
 Programme Traitement
 et Intervention Précoce
 dans les troubles Psychotiques
 (TIPP Program)
 Département de Psychiatrie
 CHUV
 Clinique de Cery
 CH-1008 Prilly
philippe.conus@chuv.ch