

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Ist die Klassifikation der Bipolarität von Akiskal in die Praxis umsetzbar?

Severus E, Riedel M, Möller HJ

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2009; 10 (1), 88-90

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS



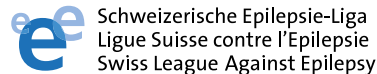
FRÜHBUCHER-DEADLINE: 31.12.2024

13. DREILÄNDERTAGUNG 2025 | SALZBURG

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen
und Österreichischen Gesellschaften für
Epileptologie und der Schweizerischen
Epilepsie-Liga

26.–29. März 2025 | Salzburg
www.epilepsie-tagung.de

www.epilepsie-tagung.de



Ist die Klassifikation der Bipolarität von Akiskal in die Praxis umsetzbar?

E. Severus, M. Riedel, H.-J. Möller

Kurzfassung: Das Konzept des „bipolaren Spektrums“ nach Akiskal & Pinto (1999) beinhaltet die Vorstellung, dass viele, nach den aktuellen Diagnosekriterien bisher als unipolare Depressionen klassifizierte Krankheitsbilder in Wirklichkeit bipolare Erkrankungen darstellen, und die klassischen Stimmungsstabilisatoren Lithium, Valproat und Carbamazepin Mittel der Wahl in der Behandlung dieser depressiven Episoden mit den „weichen“ bipolaren Merkmalen darstellen. Während verschiedene Untersuchungen während der vergangenen Jahre Teile des theoretischen Konzepts der Bipolarität von Akiskal validiert haben, bleibt abzuwarten, inwieweit der vornehmliche Einsatz der klassischen Stimmungsstabilisatoren bei diesen Krankheitsbildern gerechtfertigt ist, da bisher hierzu keine kontrollierten randomisierten Studien durchgeführt bzw. veröffentlicht worden sind. Bis dahin könnte die Kombination von Antidepressiva, insbesondere selektiven Serotonin-

Wiederaufnahmehemmern (SSRI), mit dem klassischen Stimmungsstabilisator Lithium, aber auch mit den atypischen Antipsychotika Olanzapin bzw. Quetiapin im Sinne einer Augmentation einen sinnvollen Therapiebaustein in der Behandlung depressiver Episoden mit weichen bipolaren Merkmalen darstellen, da sich diese Substanzen/Therapieverfahren sowohl in der Akutbehandlung depressiver Episoden auf dem Boden majorer Depressionen als auch bipolarer Erkrankungen als wirksam erwiesen haben.

Abstract: Can the Bipolar Spectrum Concept by Akiskal Be Applied in Clinical Practice? The bipolar spectrum concept, as proposed by Akiskal & Pinto (1999), claims that many depressive episodes, diagnosed as “Major Depressive Disorder” according to the current diagnostic criteria, are, in fact, bipolar disorders. The classical mood stabilizers lithium, valproate,

and carbamazepine have been suggested to be the treatment of choice for these depressive episodes with soft bipolar features. Several studies over the last few years have been able to validate parts of the theoretical concept of the bipolar spectrum by Akiskal. However, it remains to be seen whether the use of classical mood stabilizers is warranted as randomized controlled studies examining this issue have not been published. Augmenting antidepressants, in particular SSRIs, with the classical mood stabilizer lithium, but also with the atypical antipsychotics olanzapine and quetiapine, respectively, has been proven efficacious in the acute treatment of depressive episodes in the context of major depressive disorder and bipolar disorders, respectively. Therefore, for the time being, this may represent a sensible approach in the treatment of depressive episodes with soft bipolar features. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10 (1): 88–90.**

■ Einleitung

Bipolare Erkrankungen werden nach den aktuellen Diagnosekriterien des diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Störungen (DSM-IV bzw. DSM-IV-TR) in verschiedene Untergruppen unterteilt. Dies sind die Bipolar-I-Störung, die Bipolar-II-Störung, die zyklotyme Störung sowie die nicht näher bezeichnete bipolare Störung.

Unter letzterer Bezeichnung werden Störungen mit bipolaren Merkmalen subsummiert, die nicht die Kriterien für eine der zuvor erwähnten spezifischen bipolaren Störungen erfüllen. Beispielhaft listet das DSM-IV hierzu unter anderem den Fall des sehr raschen (innerhalb weniger Tage auftretenden) Wechsels zwischen manischen und depressiven Symptomen auf, die nicht die Zeitkriterien einer manischen Episode (≥ 7 Tage) oder einer Episode einer Major Depression (≥ 14 Tage) erfüllen, ferner die Möglichkeit rezidivierender hypomaner Episoden ohne dazwischenliegende depressive Symptomatik. Explizit ausgenommen aus dieser Gruppe werden nach DSM-IV Störungen, bei denen die hypomane, manische oder gemischte Episode ursächlich durch Antidepressiva, einen Stimulanzien(ab)usus oder andere Substanzen hervorgerufen wird; in diesen Fällen ist nach DSM-IV die Diagnose einer „substanzinduzierten affektiven Störung“ zu stellen.

Unter der Vorstellung, dass es jenseits der klassischen Bipolar-I-/II-Erkrankungen und der zyklotymen Störung weitere bipolare Erkrankungen gibt – die bisher allenfalls unter der zuvor erwähnten Kategorie „Nicht näher bezeichnete bipolare Störung“ subsummiert werden konnten – stellten Akiskal und Pinto 1999 das Konzept eines „bipolaren Spektrums“ mit den Untertypen I–IV vor, wobei sie diese Untertypen anhand von Fallberichten illustrierten [1]. Der Spektrumsgedanke beinhaltet das Vorhandensein depressiver Episoden in Kombination mit unterschiedlich stark ausgeprägten exzitorischen (weichen bipolaren) Symptomen (zeitgleich oder zeitversetzt zu den depressiven Episoden). Den Anfang im bipolaren Spektrum nach Akiskal macht die klassische Bipolar-I-Erkrankung (Depression und Manie), gefolgt von der Bipolar-II/2- (Depression mit protrahierter Hypomanie) und der Bipolar-II-Erkrankung (Depression mit Hypomanie) – diese 3 Formen würden auch unter den bisherigen Diagnosekriterien (DSM-IV) unter den spezifischen bipolaren Störungen subsummiert werden. Als nächstes folgt die Bipolar-III/2-Erkrankung (Zyklotyme Depression: depressive Episode bei zyklotymen Störung), gefolgt von der Antidepressiva-assoziierten Hypomanie (Bipolar-III-Erkrankung) sowie der im Zusammenhang mit Substanzmissbrauch stehenden Hypomanie (Bipolar-III/2-Erkrankung). Die Bipolar-IV-Erkrankung schließlich wird beim Vorliegen depressiver Episoden vor dem Hintergrund eines hyperthymenten Temperaments vergeben. In nachfolgenden Publikationen wurde dann noch die Bipolar-V-Erkrankung beschrieben (Mischzustände mit Gereiztheit, Agitiertheit und rasenden Gedanken, die die Kriterien für eine depressive Episode, nicht jedoch die für eine gemischte Episode erfüllen) sowie die Bipolar-VI-Erkrankung (sich neu im 6. bzw. 7. Lebensjahrzehnt manifestie-

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München

Korrespondenzadresse: Dr. med. Emanuel Severus, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München, D-80336 München, Nußbaumstraße 7; E-Mail: Emanuel.Severus@med.uni-muenchen.de

rende affektive Instabilität, zumeist einhergehend mit kognitiven Defiziten) [2].

Wie die Autoren zusammenfassend darlegen, besteht ihre Hauptthese darin, dass diese majoren Depressionen mit den so genannten „weichen“ bipolaren Merkmalen, auch wenn diese nicht die aktuellen strikten Standards für die Diagnose einer Hypomanie und Bipolar-II-Erkrankung (nach DSM-IV oder ICD-10) erfüllen würden, in Wirklichkeit bipolare Erkrankungen darstellen, und die klassischen Stimmungsstabilisatoren Lithium, Valproat und Carbamazepin entweder als Augmentation von Antidepressiva oder als Monotherapie das Mittel der Wahl in der Behandlung dieser Erkrankungen darstellen. Wenn es nun um die praktische therapeutische Umsetzbarkeit der Klassifikation von Akiskal geht, stellt sich unweigerlich die Frage nach der tatsächlichen Datenlage hinsichtlich der postulierten Nützlichkeit von Stimmungsstabilisatoren (Lithium, Valproat, Carbamazepin) in dieser Gruppe majorer Depressionen mit „weichen“ bipolaren Merkmalen. Für eine evidenzbasierte Beantwortung dieser Frage stellen doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studien das Mittel der Wahl dar.

■ Methodik

Wir führten eine Medline- (PubMed-) Suche mit den folgenden Suchbegriffen durch (Stichtag: 1.12.2007): „Akiskal AND bipolar spectrum“ und limitiert bezüglich „Randomized controlled trials“.

■ Ergebnisse

Die durchgeführte Medline-Suche erbrachte keinen Treffer hinsichtlich der oben genannten Suchwörter. Die einzige bisher diesbezüglich veröffentlichte Studie ist retrospektiver Natur und beschreibt das Vorhandensein einer „aktivierten Depression“ als positiven Prädiktor für die erfolgreiche Augmentation mit Stimmungsstabilisatoren in Patienten mit einer depressiven Episode im Rahmen einer „augenscheinlich“ unipolaren depressiven Störung [3].

■ Diskussion

Angesichts der zuvor dargestellten unbefriedigenden Datenlage hinsichtlich der Nützlichkeit klassischer Stimmungsstabilisierer bei depressiven Episoden mit „weichen“ bipolaren Merkmalen könnte folgendes Vorgehen, bis zur Besserung der Datenlage, einen pragmatischen Lösungsansatz zur optimalen Behandlung dieser Krankheitsbilder darstellen:

1. Depressive Episoden im Rahmen einer Major Depression, die nicht oder nicht anhaltend auf eines oder mehrere Antidepressiva ansprechen, sollten stets den Verdacht auf das Vorliegen einer noch nicht diagnostizierten (explizit, auch fremdanamnestisch, nach Symptomen einer Hypomanie in der Vorgeschichte fragen!) oder aber auch sich noch nicht (mit einer hypomanen, manischen oder gemischten Episode) manifestierten bipolaren Erkrankung wecken (*Cave*: Viele bipolare Erkrankungen beginnen mit einer depressiven Episode!) [4]. Neben den von Akiskal im Rahmen des bipolaren Spektrums dargelegten Anhaltspunkten (Antide-

pressiva-assoziierte Hypomanien und Manien, hyperthyme Grundpersönlichkeit, Mischzustände) stellt im letzteren Fall eine positive Familienanamnese für bipolare Erkrankungen einen weiteren wichtigen Aspekt dar. Weiterhin kann auch die phänomenologische Präsentation depressiver Episoden Anhaltspunkte hierfür liefern. Im Querschnitt sind dies eine eher kurze Phasendauer (< 3 Monate) sowie das Vorhandensein psychotischer Symptome und atypischer Merkmale (erhaltene affektive Reagibilität bei gesteigertem Appetit oder Gewichtszunahme, Hypersomnie, bleierne Schwere in Armen und Beinen sowie Überempfindlichkeit gegenüber Zurückweisungen) nach DSM-IV. Im Längsschnitt stellt das Auftreten einer ersten depressiven Episode vor dem 25. Lebensjahr sowie ein rezidivierender Verlauf (> 3 Episoden) mögliche weitere Anhaltspunkte dar [5].

2. Bei Vorliegen eines oder mehrerer dieser Merkmale könnte in einem nächsten Schritt dann auf folgende Therapieverfahren zurückgegriffen werden, die sich sowohl bei Episoden einer Major Depression im Rahmen unipolarer als auch bei bipolaren Erkrankungen bewährt haben:

- Die Wirksamkeit von Lithium als Augmentation von Antidepressiva bei unipolaren Depressionen ist durch zahlreiche placebokontrollierte Studien und Metaanalysen gut belegt [6, 7]. Da sich in Vergleichsstudien von unipolaren und bipolaren Depressionen die Lithiumaugmentation in der Mehrzahl der Fälle bei bipolaren Erkrankungen unipolaren Depressionen als zumindest ebenbürtig erwiesen hat, dürfte sich dieses Verfahren auch bei depressiven Episoden jenseits der Bipolar-II-Erkrankungen anbieten [8].
- Mit Olanzapin und Quetiapin stehen mittlerweile zwei atypische Antipsychotika zur Verfügung, für die zum einen der Wirksamkeitsnachweis in der Akutbehandlung (Quetiapin, Olanzapin) und Phasenprophylaxe (Olanzapin) der bipolaren Depressionen nach DSM-IV erbracht werden konnte [9]. Zum anderen existieren randomisierte kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit dieser Substanzen bei therapierefraktären Patienten mit unipolaren Depressionen belegen [10, 11]. Somit würde sich der Einsatz dieser Substanzen, als Mono- oder Kombinationstherapie, auch bei depressiven Episoden im Bereich des bipolaren Spektrums, jenseits der Bipolar-II-Erkrankung, anbieten.

■ Zusammenfassung

Haben verschiedene Untersuchungen während der vergangenen Jahre Teile des theoretischen Konzepts der Bipolarität von Akiskal validiert [12–14], so bleibt abzuwarten, inwieweit der vornehmliche Einsatz der klassischen Stimmungsstabilisatoren Lithium, Valproat und Carbamazepin bei depressiven Episoden mit weichen bipolaren Merkmalen tatsächlich gerechtfertigt ist. Bis dahin könnte die Kombination von Antidepressiva, insbesondere SSRI, mit dem klassischen Stimmungsstabilisator Lithium, aber auch mit atypischen Antipsychotika (Olanzapin, Quetiapin) im Sinne einer Augmentation einen sinnvollen Therapiebaustein in der Behandlung depressiver Episoden mit weichen bipolaren Merkmalen darstellen.

■ **Relevanz für die Praxis**

- Die Klassifikation der Bipolarität von Akiskal konnte während der vergangenen Jahre teilweise validiert werden.
- Die tatsächliche Wirksamkeit der klassischen Stimmungsstabilisatoren Lithium, Valproat und Carbamazepin in der Behandlung depressiver Episoden mit „weichen“ bipolaren Merkmalen bleibt angesichts einer diesbezüglich bisher unbefriedigenden Studienlage unklar.
- Die Kombination von SSRI mit Lithium, Olanzapin oder Quetiapin könnte eine sinnvolle Therapieoption in der Behandlung depressiver Episoden mit „weichen“ bipolaren Merkmalen darstellen.

Literatur:

1. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22: 517–34, vii.
2. Ng B, Camacho A, Lara DR, Brunstein MG, Pinto OC, Akiskal HS. A case series on the hypothesized connection between dementia and bipolar spectrum disorders: Bipolar type VI? *J Affect Disord* 2008; 107: 307–15.
3. Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Chatenet-Duchene L. Mood stabilizer augmentation in apparently “unipolar” MDD: predictors of response in the naturalistic French national EPIDEP study. *J Affect Disord* 2005; 84: 243–9.
4. Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1265–70.
5. Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *J Psychiatr Pract* 2001; 7: 287–97.
6. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses

of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 935–40.

7. Bauer M, Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 427–34.
8. Rouillon F, Gorwood P. The use of lithium to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 5): 32–41.
9. Derry S, Moore RA. Atypical antipsychotics in bipolar disorder: systematic review of randomised trials. *BMC Psychiatry* 2007; 7: 40.
10. Dorée JP, Des Rosiers J, Lew V, Gendron A, Elie R, Stip E, Tourjman SV. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 333–41.
11. Thase ME, Corya SA, Osuntokun O, Case M, Henley DB, Sanger TM, Watson SB, Dubé S. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 224–36.
12. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 543–52.
13. Akiskal HS, Akiskal KK, Lancrenon S, Hantouche E. Validating the soft bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: the prominence of BP-II 1/2. *J Affect Disord* 2006; 96: 207–13.
14. Kessler RC, Akiskal HS, Angst J, Guyer M, Hirschfeld RM, Merikangas KR, Stang PE. Validity of the assessment of bipolar spectrum disorders in the WHO CIDI 3.0. *J Affect Disord* 2006; 96: 259–69.

Dr. med. Emanuel Severus

1996 Abschluss des Medizinstudiums an der FU Berlin. 1999–2001 Research Fellow, Psychopharmacology Research Laboratory, McLean Hospital, Harvard Medical School, USA. Seit 2002 im Stanley Foundation Bipolar Network, Klinik für Psychiatrie der LMU München, seit 2007 Leiter des Programms zur Erforschung bipolarer Störungen.

Forschungsschwerpunkte: Verbesserung des Outcomes in der Langzeitbehandlung bipolarer Störungen mit Schwerpunkt auf Lithium, die Rolle der Omega-3-Fettsäuren und Kognition.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)