

Assion/Brieger/Hautzinger/Bauer (Hrsg.)

Bipolare Störungen

Das Praxishandbuch

2., erweiterte und
überarbeitete Auflage

Kohlhammer

Kohlhammer

Die Herausgeber

Prof. Dr. Hans-Jörg Assion, Ärztlicher Direktor der LWL-Klinik für Psychiatrie in Dortmund, Lehrauftrag an der Ruhr-Universität Bochum.

Prof. Dr. Peter Brieger, Ärztlicher Direktor, kbo-Isar-Amper-Klinikum Region München, apl.-Professor LMU München.

Prof. Dr. Martin Hautzinger, Seniorprofessor für Klinische Psychologie und Psychotherapie an der Universität Tübingen.

Prof. Dr. Dr. Michael Bauer, Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie am Universitätsklinikum der TU Dresden, Projektleitung S3-Leitlinie »Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen«.

Hans-Jörg Assion
Peter Brieger
Martin Hautzinger
Michael Bauer (Hrsg.)

Bipolare Störungen

Das Praxishandbuch

2., erweiterte und überarbeitete Auflage

Verlag W. Kohlhammer

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechts ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und für die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Pharmakologische Daten, d. h. u. a. Angaben von Medikamenten, ihren Dosierungen und Applikationen, verändern sich fortlaufend durch klinische Erfahrung, pharmakologische Forschung und Änderung von Produktionsverfahren. Verlag und Autoren haben große Sorgfalt darauf gelegt, dass alle in diesem Buch gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Da jedoch die Medizin als Wissenschaft ständig im Fluss ist, da menschliche Irrtümer und Druckfehler nie völlig auszuschließen sind, können Verlag und Autoren hierfür jedoch keine Gewähr und Haftung übernehmen. Jeder Benutzer ist daher dringend angehalten, die gemachten Angaben, insbesondere in Hinsicht auf Arzneimittelnamen, enthaltene Wirkstoffe, spezifische Anwendungsbereiche und Dosierungen anhand des Medikamentenbeipackzettels und der entsprechenden Fachinformationen zu überprüfen und in eigener Verantwortung im Bereich der Patientenversorgung zu handeln. Aufgrund der Auswahl häufig angewandeter Arzneimittel besteht kein Anspruch auf Vollständigkeit.

Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen und sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

Es konnten nicht alle Rechtsinhaber von Abbildungen ermittelt werden. Sollte dem Verlag gegenüber der Nachweis der Rechtsinhaberschaft geführt werden, wird das branchenübliche Honorar nachträglich gezahlt.

Dieses Werk enthält Hinweise/Links zu externen Websites Dritter, auf deren Inhalt der Verlag keinen Einfluss hat und die der Haftung der jeweiligen Seitenanbieter oder -betreiber unterliegen. Zum Zeitpunkt der Verlinkung wurden die externen Websites auf mögliche Rechtsverstöße überprüft und dabei keine Rechtsverletzung festgestellt. Ohne konkrete Hinweise auf eine solche Rechtsverletzung ist eine permanente inhaltliche Kontrolle der verlinkten Seiten nicht zumutbar. Sollten jedoch Rechtsverletzungen bekannt werden, werden die betroffenen externen Links soweit möglich unverzüglich entfernt.

2., erweiterte und überarbeitete Auflage 2022

Alle Rechte vorbehalten

© W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart

Gesamtherstellung: W. Kohlhammer GmbH, Stuttgart

Print:

ISBN 978-3-17-037877-3

E-Book-Formate:

pdf: ISBN 978-3-17-037878-0

epub: ISBN 978-3-17-037879-7

Herausgeber- und Autorenverzeichnis

Prof. Dr. Hans-Jörg Assion
LWL-Klinik Dortmund
Marsbruchstraße 179
44287 Dortmund

Dr. Thomas Aubel
KEM | Evang. Kliniken Essen-Mitte
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Suchtmedizin
Henricstraße 92
45136 Essen

Prof. Dr. Matthias Backenstraß
Institut für Klinische Psychologie
Klinikum Stuttgart
Prießnitzweg 24
70374 Stuttgart

Prof. Dr. Dr. Michael Bauer
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

Dr. Fabrice Beier
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

Dominik KE Beyer
LWL-Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
Alexandrinenstraße 1–3
44791 Bochum

Prof. Dr. Peter Brieger
kbo-Isar-Amper-Klinikum Region München
Akademisches Lehrkrankenhaus der LMU
Vockestraße 72
85540 Haar

Prof. Dr. Tom Bschor
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

Dr. Caterina del Mar Bonnin
Hospital Clínic de Barcelona
Carrer de Villarroel 170
08036 Barcelona, Catalonia, Spanien

Prof. Dr. Michael Deuschle
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI)
J5
68159 Mannheim

Prof. Dr. Dr. Katharina Domschke
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Freiburg
Hauptstraße 5
79104 Freiburg

Prof. Dr. Dr. Markus Donix
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

Dr. Barbara Drücke
Institut für Medizinische Psychologie und
Medizinische Soziologie
Universitätsklinik RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
52074 Aachen

Jun.-Prof. Dr. Nadja Freund
LWL-Universitätsklinikum der Ruhr-Univer-
sität Bochum
Alexandrinenstraße 1–3
44791 Bochum

Priv.-Doz. Dr. Heinz Grunze
Zentrum für Psychische Gesundheit Schwä-
bisch Hall
Ringstraße 1
74523 Schwäbisch Hall

Dr. phil. Ulfert Hapke
Fachgebiet Psychische Gesundheit
Robert Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin

PD Dr. Robert Haußmann
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

Prof. Dr. Martin Hautzinger
Eberhard Karls Universität
Fachbereich Psychologie
Klinische Psychologie und Psychotherapie
Schleichstr. 4
72076 Tübingen

Prof. Dr. Martin Holtmann
LWL-Universitätsklinik Hamm
Ruhr-Universität Bochum
Heithofer Allee 64
59071 Hamm

Prof. Dr. Georg Juckel
Klinik der Ruhr-Universität Bochum
Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik
Alexandrinenstraße 1
44791 Bochum

Prof. Dr. Sarah Kittel-Schneider
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psycho-
somatik und Psychotherapie
Universitätsklinikum Würzburg
Margarete-Höppel-Platz 1
97080 Würzburg

Dr. Farahnaz Klöhn-Sagatholislam
Praxis für Neurologie, Psychiatrie und Psy-
chotherapie
Hohenzollernstraße 112
80796 München

Dipl.-Psychologin Vivien Kraft
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Prof. Dr. Michael Landgrebe
kbo-Lech-Mangfall-Klinik Agatharied
St.-Agatha-Straße 1a
83734 Hausham

Dr. Elisabeth J. Leehr
Institut für Translationale Psychiatrie
Klinik für Psychische Gesundheit
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster

PD Dr. Ute Lewitzka
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

Dr. Claudia Lex
Landeskrankenhaus Villach
Nikolaigasse 43
9500 Villach
Österreich

Dr. Vera Miriam Ludwig
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dr. h.c. mult
Andreas Marneros (em)
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und
Psychosomatik
Universitätsklinikum Halle-Wittenberg
Julius-Kühn-Str. 7
06112 Halle (Saale)

Dr. Anabel Martínez-Arán
Hospital Clínic de Barcelona
Carrer de Villarroel 170
08036 Barcelona, Catalonia, Spanien

Dr. Tina Meller
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Philipps-Universität Marburg
Rudolf-Bultmann-Straße 8
35039 Marburg

Prof. Dr. Thomas D. Meyer
University of Texas McGovern Medical
School
Psychiatry and Behavioral Science
1941 East Road
Houston, Texas 77054
USA

Dr. Esther Mühlbauer
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

Prof. Dr. Igor Nenadić
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Philipps-Universität Marburg &
Universitätsklinikum Gießen und Marburg
GmbH
Rudolf-Bultmann-Straße 8
35039 Marburg

Dr. Christoph Neumann
LWL-Klinik Dortmund
Marsbruchstraße 179
44287 Dortmund

Prof. Dr. Andrea Pfennig
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

Prof. Dr. Dr. Ronny Redlich
Institut für Psychologie
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Emil-Abderhalden-Straße 26–27
06108 Halle (Saale)

Prof. Dr. Andreas Reif
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Frankfurt
Goethe-Universität
Heinrich-Hoffmann-Straße 10
60528 Frankfurt am Main

PD Dr. med. habil. Philipp Ritter, MBBS
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

Dr. Katja Salkow
Praxis für Psychotherapie und Supervision
Besarinplatz 4
10249 Berlin

Prof. Dr. Martin Schäfer
KEM | Evang. Kliniken Essen-Mitte
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie, Psy-
chosomatik und Suchtmedizin
Henricistraße 92
45136 Essen

Prof. Dr. Thomas G. Schulze
Institut für Psychiatrische Phänomik und
Genomik (IPPG)
Nußbaumstraße 7
80336 München
SUNY Upstate Medical University
750 East Adams Street
Syracuse, NY 13210
USA

Priv.-Doz. Dr. Florian Seemüller
kbo-Lech-Mangfall-Klinik Garmisch-Parten-
kirchen
Auenstraße 6
82467 Garmisch-Partenkirchen

PD Dr. Emanuel Severus
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und
Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Fetscherstraße 74
01307 Dresden

Dr. Brisa Solé
Hospital Clínic de Barcelona
Carrer de Villarroel 170
08036 Barcelona, Catalonia, Spanien

Lene-Marie Sondergeld
Privatpraxis für Psychotherapie
Gotenstraße 16
10829 Berlin-Schöneberg

Prof. Dr. Thomas Stamm
Medizinische Hochschule Brandenburg
Fehrbelliner Straße 38
16816 Neuruppin

Dr. Carla Torrent
Hospital Clínic de Barcelona
Carrer de Villarroel 170
08036 Barcelona, Catalonia, Spanien

Dr. Julia C. Zwick
Eberhard Karls Universität
Fachbereich Psychologie
Klinische Psychologie und Psychotherapie
Schleichstr. 4
72076 Tübingen

Geleitwort

Mehr als 120 Jahre sind nun vergangen, seitdem Emil Kraepelin eine Gruppe von affektiven Erkrankungen in detail beschrieb, die wir heute als bipolare (manisch-depressive) Störungen bezeichnen. Kraepelins präzise Beschreibung der Krankheitsphänomene und deren Verlauf über die Lebensjahre besitzen im Wesentlichen nach wie vor heute ihre Gültigkeit. Die wissenschaftliche Erforschung der bipolaren Erkrankung wurde durch die bahnbrechenden Arbeiten Kraepelins zu Beginn des 20. Jahrhunderts zwar früh stimuliert, dennoch bestehen immer noch beträchtliche Wissensdefizite in der Diagnostik, Ätiologie, Pathogenese und Behandlung dieser schwerwiegenden und in aller Regel lebenslang bestehenden psychiatrischen Erkrankung.

Große epidemiologische Studien aus den USA und Europa fanden eine Prävalenz von 2,4–5,2 % bipolare Erkrankungen in der Bevölkerung, hingegen 18–23 % reine, unipolare Depressionen. Was sagen uns die Daten aus neuen epidemiologischen und klinischen Studien? Die Grenzen zwischen Depressionen und bipolaren Störungen sind fließend: jede Depression bleibt in der Diagnose unsicher und kann am Ende jeder weiteren Phase in Bipolarität kippen. Dieses Risiko bleibt mit steigendem Lebensalter konstant und beträgt ca. 1,25 % pro Lebensjahr. In neuen Analysen großer epidemiologischer Studien wurden hypomanische Syndrome unter der diagnostischen Schwelle in ca. 40 % der Major Depressionen identifiziert. Diese Ergebnisse stammen aus der deutschen EDSP-Studie und aus der NCS-R-Studie in den USA. Depressive Menschen mit unterschwelliger

Bipolarität unterscheiden sich statistisch hoch signifikant von den rein Depressiven und zeigen eindeutig ein Validierungsprofil von bipolaren Störungen: positive Familienanamnese, früherer Krankheitsbeginn, höhere Periodizität, bessere Remission zwischen den Phasen, höhere Saisonalität und vor allem eine viel höhere Komorbidität mit Angsterkrankungen, Substanzmissbrauch jeder Art sowie höhere Resistenz gegenüber Antidepressiva. Die internationale Bridge-Studie hat aufgezeigt, dass diese versteckten, unterschwellig bipolaren Depressiven ein weltweites Problem bilden. Sie hat auch erneut aufgewiesen, dass Hypomanien, welche unter Antidepressiva auftreten, einer echten Bipolarität zuzuschreiben sind.

Die präzise und frühe, rechtzeitige Diagnostik ist von besonderer Bedeutung, da auch heute noch viele bipolare Erkrankungen nicht nur mit einer Verspätung von vielen Jahren als solche diagnostiziert werden, während derer sie als Depressionen gelten, sondern in ihrer Häufigkeit, die zwischen 40–50 % aller affektiven Störungen liegt, gewaltig unterschätzt werden. Die Früherkennung der Bipolarität hat schließlich auch eine große Bedeutung für die Prävention in der Jugend (Schulversagen, Delinquenz, Sucht, Adipositas) und im Alter für die Prävention gegen Demenz, welche gehäuft vorkommt und durch Lithium vermutlich reduziert werden kann. Fragebögen zur Selbstbeurteilung der Hypomanie können hierbei diagnostisch hilfreich und zeitsparend sein.

Das »Praxishandbuch Bipolare Störungen« gibt nicht nur Einblicke in bedeutende Fakten zur Epidemiologie, Ätiopathogenese und zu

den Verlaufscharakteristika der Erkrankung, sondern bietet auch eine umfassende Übersicht der modernen pharmakologischen und psychotherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten, wobei die Integration wissenschaftlich-methodischer und praktisch-klinischer Aspekte besonders gelungen ist. Das Buch ist von hoher Aktualität und wird daher allen Wissenschaftlern und besonders auch praktisch tätigen Ärzten, Psychologen und allen anderen Personen im Gesundheitswesen, die

in ihrer Arbeit mit Patienten mit bipolaren Erkrankungen Kontakt haben, bestens dienen. Aber auch Betroffene und deren Angehörige werden bei der Lektüre wichtige Informationen gewinnen können, die Ihnen zur besseren Bewältigung der Erkrankung im Alltag wichtige Anregungen geben können.

Zürich, im Juni 2021

Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Jules Angst

Inhalt

Herausgeber- und Autorenverzeichnis	5
Geleitwort	9
Vorwort der Herausgeber	15
Einführung	
1 Bipolare Störungen im historischen Überblick.....	19
<i>Andreas Marneros</i>	
I Grundlagen	
2 Neurobiologie bipolarer Störungen.....	29
<i>Dominik KE Beyer und Nadja Freund</i>	
3 Genetik der bipolaren Störungen	45
<i>Farahmaz Klöhn-Sagatholislam, Katharina Domschke, Andreas Reif und Thomas G. Schulze</i>	
4 Psychologische Faktoren	64
<i>Thomas D. Meyer, Peter Brieger und Claudia Lex</i>	
5 Epidemiologie bipolarer Störungen.....	81
<i>Ulfert Hapke, Georg Juckel und Hans-Jörg Assion</i>	
6 Früherkennung und frühe Behandlungsmöglichkeiten.....	86
<i>Andrea Pfennig</i>	
7 Komorbidität bei bipolar affektiven Störungen.....	95
<i>Peter Brieger</i>	
II Diagnostik	
8 Diagnostik, Klassifikation und Differenzialdiagnose bipolarer Störungen	109
<i>Hans-Jörg Assion und Christoph Neumann</i>	

9	Bipolar – Spektrumserkrankung.....	132
	<i>Emanuel Severus, Esther Mühlbauer und Michael Bauer</i>	
10	Kognitive Beeinträchtigung bei bipolaren Störungen.....	139
	<i>Barbara Drüke</i>	
11	Psychometrische Skalen und Bewertungsinstrumente	150
	<i>Vivien Kraft und Hans-Jörg Assion</i>	
12	Bildgebung bipolarer Störungen	170
	<i>Igor Nenadić, Tina Meller, Elisabeth J. Lehr und Ronny Redlich</i>	
III	Therapie	
13	Behandlung depressiver Episoden bei bipolaren Störungen.....	185
	<i>Tom Bschor, Philipp Ritter und Michael Bauer</i>	
14	Medikamentöse Behandlung manischer Episoden bei bipolaren Störungen	201
	<i>Thomas Aubel und Hans-Jörg Assion</i>	
15	Medikamentöse Langzeittherapie bipolarer Störungen	234
	<i>Emanuel Severus, Heinz Grunze, Fabrice Beier und Michael Bauer</i>	
16	Stadiengerechte Psychotherapie (»Staging«) bei bipolaren Störungen.....	248
	<i>Thomas Stamm</i>	
17	Psychoedukation bipolarer Störungen	257
	<i>Katja Salkow und Thomas D. Meyer</i>	
18	Kognitive Verhaltenstherapie bei bipolaren Störungen.....	266
	<i>Julia C. Zwick und Martin Hautzinger</i>	
19	Familienfokussierte Therapie bei bipolaren Störungen.....	278
	<i>Lene-Marie Sondergeld und Thomas Stamm</i>	
20	Funktionelle Remediation bei bipolaren Störungen	288
	<i>Carla Torrent, Brisa Solé, Caterina del Mar Bonnin und Anabel Martinez-Arán</i>	
21	Hirnstimulation bei bipolaren Störungen.....	298
	<i>Michael Landgrebe und Florian Seemüller</i>	
IV	Verlauf und Besonderheiten	
22	Prognose der bipolaren Störungen	317
	<i>Michael Deuschle</i>	

23	Suizid und Suizidalität	331
	<i>Peter Brieger und Ute Lewitzka</i>	
24	Bipolare Störungen im Kindes- und Jugendalter	339
	<i>Martin Holtmann</i>	
25	Bipolare Störungen bei Frauen	350
	<i>Sarah Kittel-Schneider</i>	
26	Bipolare Störungen im höheren Lebensalter	362
	<i>Robert Hausmann und Markus Donix</i>	
27	Schlaf und zirkadiane Rhythmik	376
	<i>Philipp Ritter und Vera M. Ludwig</i>	
V	Selbsthilfe/Trialog	
28	Versorgungsaspekte bei bipolaren Störungen	389
	<i>Peter Brieger und Andrea Pfennig</i>	
29	Trialog	397
	<i>Martin Schäfer</i>	
30	Angehörigenhilfe	413
	<i>Matthias Backenstraß</i>	
	Stichwortverzeichnis	423

Vorwort der Herausgeber

Die neue und inzwischen 2. Auflage des Praxishandbuchs Bipolare Störungen wurde erforderlich, weil sich die Kenntnisse und Therapiekonzepte über bipolare Störungen deutlich weiterentwickelt haben. Entsprechende Veränderungen in den diagnostischen und therapeutischen Empfehlungen werden insbesondere in der 2019 überarbeiteten deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen deutlich. Darüber hinaus hat die Klassifikation der Erkrankungen sowohl in dem von der American Psychiatric Association herausgegebenen DSM-5 Manual als auch in der von der WHO verabschiedeten ICD-11 Modifikationen und Erweiterungen erfahren.

In dieser Auflage wurde der Therapie-Teil deutlich erweitert und die psychotherapeutischen Behandlungsmöglichkeiten bekommen in dieser Ausgabe den gebührenden und erforderlichen Raum.

Zahlreiche Kapitel sind neu aufgenommen bzw. wurden komplett überarbeitet, andere aktualisiert, und es wurde Wert darauf gelegt, dass die Praxis des Trialogs, die Sicht der Betroffenen und der Angehörigen integriert wird als festem Bestandteil einer modernen und zeitgemäßen Versorgung von bipolar Betroffenen. Neue, Evidenz basierte Erkenntnisse bei der Diagnostik, bei den Entstehungsbedingungen sowie bei der Behandlung wurden eingearbeitet. Das Buch bildet somit den aktuellen Kenntnisstand zu Bipolaren Störungen ab, was für Kliniker in Aus- bzw. Weiterbildung ebenso interessant sein dürfte, wie für langjährig Tätige zur Fortbildung. Selbst Wissenschaftler finden in den Buchkapiteln eine fokussierte, aktuelle Zusammenfassung von

Fakten, Ergebnissen bzw. Forschungsempfehlungen.

Auch an dieser Auflage haben viele ausgewiesene Expert*innen aus dem deutschsprachigen Raum mitgewirkt – für deren engagierte Mitarbeit als Autor*innen die Herausgeber herzlich danken – und mit ihren aktuellen, praxisorientierten Beiträgen haben sie versucht, Ihnen, liebe Leserinnen und Leser, eine verständliche und zugleich praktische Hilfe, zugleich aber auch eine vertiefende, ausführliche und differenzierte Informationsquelle an die Hand zu geben.

Bekanntlich sind bipolare Störungen häufig, deren gesundheitspolitische Bedeutung wird aber immer noch unterschätzt. Geht man von einem nicht zu engen Krankheitskonzept aus und berücksichtigt zugleich die Bipolar-II-Störungen, sind 2–3 % der Bevölkerung betroffen, somit ist die Erkrankung eine häufige Herausforderung für Betroffene, Angehörige und Therapeut*innen. Nicht selten erhalten die Patient*innen nur unzureichende Unterstützung und nicht die Behandlung, die gemäß Leitlinien zu empfehlen wäre. Insofern liegt es nahe, das Wissen über bipolare Störungen allgemein bekannt zu machen. Eine solche Wissensvermittlung beinhaltet zugleich die notwendige Aufklärung über die Besonderheiten dieser facettenreichen Störung. Bis heute sind die Rückfallraten hoch, was teils großes, persönliches Leid bedeutet und zugleich mit hohen Kosten für das Gesundheitssystem einhergeht. Wer in der zweiten oder dritten Lebensdekade an einer bipolaren Störung erkrankt, hat nicht nur eine um nahezu ein Jahrzehnt verkürzte Lebenserwartung, er büßt zudem schon vor-

her erheblich an Lebensqualität ein, was mit höherer Morbidität, häufigeren Krankenhausaufenthalten und längeren Behandlungszeiten verbunden ist. Gravierend sind das hohe Risiko von Selbstschädigungen und eine hohe Suizidrate. Nur, wenn die Störung rechtzeitig erkannt wird, können nachteilige Folgen gemildert oder ganz vermieden werden und so der Verlauf günstig beeinflusst, dabei Kosten reduziert werden. Erfreulicherweise gibt es eine Reihe von hilfreichen, gut untersuchten therapeutischen Maßnahmen.

Das vorliegende, praxisorientierte Handbuch leistet zum Überblick, Verständnis und den Therapiemöglichkeiten einen Beitrag. Es vermittelt aktuelles Wissen über allgemeine Grundlagen der bipolaren Störung, informiert über die Diagnostik und Differenzialdiagnostik, die wichtigen Verlaufsaspekte, die an Leitlinien orientierten Behandlungsoptionen, berücksichtigt besondere Verlaufsaspekte und bezieht die Selbsthilfe und den Dialog mit ein. Spezielle Themen und ein Tabellenwerk runden das Buch ab. Auf eine übersichtliche Gestaltung, auch mit Empfehlungen für die Praxis, wurde Wert gelegt. Die vielfältigen und vielschichtigen Aspekte der bipolaren Störungen werden in klarer und verständlicher Sprache dargelegt. Die Autor*innen als

erfahrene und meinungsführende Expert*innen haben darauf geachtet, dass der Bezug zu relevanten Versorgungsthemen im Vordergrund steht und durchgehend gewahrt bleibt. Eine rundum überarbeitete 2. Auflage.

Wenn bei bestimmten Begriffen, die sich auf Personengruppen beziehen, nur die männliche Form gewählt wurde, so ist dies nicht geschlechtsspezifisch gemeint, sondern geschah ausschließlich aus Gründen der besseren Lesbarkeit. Diese schließt, wo nicht anders angegeben, alle Geschlechtsformen ein (weiblich, männlich, divers).

Wir wünschen, liebe Leserinnen und Leser, dass Ihnen das Praxishandbuch gefällt, es hilfreich und nützlich ist und für Sie als Informationsquelle und Nachschlagewerk dient. Unser Dank gilt nicht nur den Autor*innen, sondern auch dem Kohlhammer-Verlag für die geduldige und sehr gute Betreuung.

Dortmund, München, Tübingen, Dresden,
2021

Prof. Dr. Hans-Jörg Assion
Prof. Dr. Peter Brieger
Prof. Dr. Martin Hautzinger
Prof. Dr. Dr. Michael Bauer

Einführung

1 Bipolare Störungen im historischen Überblick¹

Andreas Marneros

Kapitelübersicht

- 1.1 Einführende Übersicht
 - 1.2 Von der griechischen Antike bis zur Neuzeit
 - 1.3 Das »manisch-depressive Irresein« vs. »unipolar-bipolar«
 - 1.4 Die neue Epoche
- Literatur

1.1 Einführende Übersicht

Das Konzept der bipolaren und unipolaren bzw. depressiven Erkrankungen hat eine jahrhundertelange Geschichte und somit auch eine über Jahrhunderte währende Evolution. Die Geburtsstunde der psychiatrischen Konzepte – vor allem jene der affektiven Störungen – ist mit der Geburt der Medizin als Wissenschaft durch *Hippokrates* und die Hippokratiker gleichzusetzen. Die Konzepte der affektiven Störungen erfuhren durch *Aretäus von Kappadokien* und andere eine ganz besondere Entwicklung. Nach einer Fortsetzung durch die klassischen griechischen und später auch römischen Ärzte geriet dieses Gebiet jedoch in Vergessenheit. Während der langen, dunklen, mittelalterlichen Nacht, aber auch später, nach der Renaissance und dem Zeitalter der Aufklärung, geschah wenig oder gar nichts. Die Wiederentdeckung der affektiven Störungen ging auch nicht unmittelbar mit der Gründung der Psychiatrie als wissen-

schaftliche Disziplin am Ende des 18. und zu Beginn des 19. Jahrhunderts einher, sondern setzte erst ein halbes Jahrhundert später ein. Es waren die Arbeiten von *Falret* (1854) über die *Folie circulaire* und die seines Rivalen *Baillarger* (1854) über die *folie à double forme*, die den neuen Anstoß gaben.

Weitere neue Impulse kamen von *Kraepelin*, der im letzten Jahr des ausklingenden 19. Jahrhunderts das *manisch-depressive Irresein* konzeptualisierte. Schon bald bemerkten *Wernicke*, *Kleist*, später auch *Leonhard* sowie deren Schüler, dass die Idee der Vereinheitlichung aller affektiven Erkrankungen unter dem »Kraepelin'schen Dach« des manisch-depressiven Irreseins eine unzulässige Simplifizierung ist. Trotz der richtigen Ansätze der »drei Karls« setzte sich das klarere, einfachere und nachvollziehbarere Konzept *Kraepelins* durch.

Die Wende kam nach der Entdeckung der modernen Psychopharmakotherapie mit ih-

1 Dieser Artikel basiert auf dem Abschnitt »Affektive Erkrankungen: Konzepte und Definitionen. Ein fortführender Rückblick« aus Marneros (2004). Dort finden sich auch weitere Literaturhinweise.

ren ungeheuren Auswirkungen auf alle Gebiete der Psychiatrie. Im Jahre 1966 wurden von *Angst* und *Perris* zwei wichtige, voneinander unabhängige Studien vorgelegt: »Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen« (*Angst* 1966) und »A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses« (*Perris* 1966). Beide Arbeiten belegten die nosologische Differenzierung unipolarer und bipolarer Erkrankungen. Damit wurden wesentliche Ansichten von Kleist, Leonhard u. a. bestätigt und ergänzt. Gleichzeitig wurden auch die Ansichten von *Falret* und *Baillarger*, den ungleichen und miteinander verfeindeten Vätern des Konzepts der unipolaren und bipolaren Erkrankungen, in der neuen Zeit »rehabilitiert«.

Obwohl die Wernicke-Kleist-Leonhard-Schule schon früher Wesentliches dazu beigetragen hat, kann man dennoch das Jahr 1966 als einen Einschnitt oder, wie es *Pichot* (1995) ausdrückte, als »das Wiedergeburtjahr« der bipolaren Erkrankungen betrachten.

Während seiner 150-jährigen Entwicklung war das neuzeitliche Konzept der unipolaren

und bipolaren Erkrankungen nicht immer durch Klarheit gekennzeichnet (*Pichot* 1995; *Marneros* 2004b). Insbesondere die Ansichten der Schule von Wernicke, Kleist und Leonhard erreichten teilweise für manche Kliniker und Forscher nicht immer nachvollziehbare Dimensionen, so etwa die Konzepte der »reinen Melancholie« vs. der »reinen Depression« bzw. der »reinen Manie« vs. der »reinen Euphorie« oder durch die Plethora von Aufspaltungen der sogenannten endogenen (autochthonen) (Auto-)Psychosen (*Marneros* und *Pillmann* 2004). Daher wurden viele Aspekte, die sich später als richtig erwiesen, nicht wahrgenommen. Durch die beiden erwähnten empirischen Studien von *Angst* und *Perris* sowie die kurz darauf folgenden Arbeiten der Gruppe um *Winokur* konnten sich jedoch wesentliche Aspekte der Ansichten von *Falret* und *Baillarger*, von Kleist, Leonhard und anderen in klarerer Form durchsetzen. Es wurde eine Basis geschaffen, auf der sich eine operationale und empirische klinische sowie paraklinische Forschung entwickelte (*Marneros* 2004b; *Goodwin* und *Jamison* 2007).

1.2 Von der griechischen Antike bis zur Neuzeit

Zustände von Depression und Exaltation wurden zwar erstmalig von Hippokrates und den Hippokratikern wissenschaftlich beschrieben, sie waren aber bereits den prähippokratischen Ärzten, Philosophen und Dichtern des Altertums bekannt.

Hippokrates (ca. 460–370 v. Chr.) beschrieb jedoch als Erster systematisch die beiden Zustände und führte sie vor allem auf körperliche Ursachen zurück. Seine Schilderungen von Melancholie und Manie unterscheiden sich nicht so deutlich von den heutigen, wie manche Autoren meinen, sondern sie stellen eher eine breitere Gruppe von Erkran-

kungen dar als die aktuellen. Auch andere antike Ärzte, wie *Galenos von Pergamon*, *Soranus von Ephesos* oder *Aurelianus*, ergänzten und bereicherten die hippokratischen Beschreibungen.

Eine ganz besondere Stellung in der Reihe der Gründer der wissenschaftlichen Medizin nimmt *Aretäus von Kappadokien* ein. Aretäus, ein berühmter griechischer Arzt der Antike in der zweiten Hälfte des 1. Jahrhunderts, war der Erste, der ein Alternieren von Melancholie und Manie annahm. Somit hat er erstmals bipolare Erkrankungen beschrieben (*Marneros* 2004b). Es ist verwunderlich, dass manche

Autoren, so etwa Berrios (1988) oder Fischer-Homberger (1968), ihn nicht als den Erstbeschreiber der bipolaren Erkrankungen sehen. Das Studium der entsprechenden Kapitel seines Buches »Über Ursachen und Symptome der chronischen Krankheiten« (1. Buch, Kap. V und VI) lässt jedoch keinen Zweifel daran. Das Argument, die Begriffe Manie und Melancholie meinten damals etwas anderes als das, was wir heute darunter verstehen, ist unserer Meinung nach nicht haltbar. Sie definierten etwas Breiteres und Umfassenderes, aber nicht etwas grundsätzlich anderes.

Das Aufeinanderfolgen von Manie und Melancholie wurde auch von späteren Autoren vor allem im 17., 18. und 19. Jahrhundert beschrieben. Repräsentativ seien hier *Willis* (1672), *Esquirol* (1820), *Heinroth* (1818), *Griesinger* (1845) sowie andere europäische Psychiater (vgl. Stone 1977) erwähnt. Griesinger (1845) beschrieb nicht nur den Übergang der Melancholie zur Manie, den er als gewöhnlich bezeichnete, sondern er vertrat auch die Auffassung, dass die Erkrankung aus einem Zyklus beider Formen besteht, mit regelmäßigem Alternieren.

Wie Haugsten (1995) in seiner Darstellung der Geschichte der bipolaren Erkrankungen schreibt, erkannten *Willis* (1672), *Morgagni* (1761) und *Lorry* (1765) bereits im 17. und 18. Jahrhundert die longitudinale Verbindung von Manie und Melancholie. Stone (1977) berichtete, dass *Mead* (1673–1754) in England – genau wie Aretäus von Kappadokien – vermutete, Manie und Melancholie seien unterschiedliche Erscheinungsformen ein und desselben Prozesses. *Chiarugi* (1759–1820) aus der Toskana notierte: »*Der Maniker ist wie ein Tiger oder wie ein Löwe, und man kann annehmen, dass die Manie das Gegenteil zu echter Melancholie ist.*« Im Frankreich des 19. Jahrhunderts, wie Pichot (1995) schreibt, florierte eine exakte deskriptive Psychopathologie, die jedoch traditionalistisch war, und so vertraten prominente Psychiater der damaligen Zeit, wie Pinel oder Esquirol, noch die Auffassung, dass melancholische und mani-

sche Episoden Erscheinungsformen unterschiedlicher psychischer Störungen seien. Die Autoren des 17. und 18. Jahrhunderts, die ein Alternieren der beiden Formen berichteten, zogen jedoch nicht die Schlussfolgerung, dass es sich hierbei um eigene Entitäten handelt. Dieser Schritt wurde erst mit *Falret* (1851) vollzogen.

Im Jahr 1851 erschien in der *Gazette des Hôpitaux* ein dreizehnzeiliger kurzer Absatz (»De la folie circulaire ou forme de maladie mentale caractérisée par l'alternative régulière de la manie et de la mélancholie«), in welchem *Falret* (1794–1870) erstmals eine eigene Form der psychischen Erkrankung, also eine nosologische Entität, beschrieb, die er *folie circulaire* (im Deutschen als *zirkuläres Irresein* übernommen) nannte. Die *folie circulaire* ist gekennzeichnet durch einen kontinuierlichen Zyklus von Depression, manischer Exaltation und einem unterschiedlich langen freien Intervall. Dieses Konzept wurde in den darauffolgenden Jahren vervollkommen, sodass im Jahre 1854 zunächst eine ausführlichere Darstellung in den »Leçons cliniques de médecine mentale faites à l'hospice de la Salpêtrière« erschien, die wenige Wochen später in einer Sitzung der Académie de la Médecine in Form einer Abhandlung unter dem Titel »Mémoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caractérisée par la reproduction successive et régulière de l'état maniaque, de l'état mélancolique, et d'un intervalle lucide plus ou moins prolongé« weiter ergänzt wurde. In den genannten Arbeiten wehrte sich Falret gegen die Auffassung, den Übergang der Manie in die Melancholie und umgekehrt als ein zufälliges Ereignis anzunehmen. Er meinte, dass eine bestimmte Kategorie von psychischen Erkrankungen bestehe, bei welchen sich kontinuierlich und in regelmäßiger Art und Weise die Aufeinanderfolge von Manie und Melancholie manifestiere. Dies betrachtete er als eine Grundlage zur Anerkennung einer besonderen Form von psychischer Erkrankung, eben der *folie circulaire*. Obwohl auch von früheren Autoren die Kontinuität und die Regelmäßig-

keit des Aufeinanderfolgens von Melancholie und Manie beschrieben wurden, war Falret wohl der Erste, der aus dieser Tatsache das Vorliegen einer »besonderen« Form von Erkrankung erkannte (Langer 1994; Pichot 1995). Im Jahre 1854 präsentierte *Baillarger* sein Konzept der *folie à double forme* sowohl im Protokoll der Sitzung der *Académie de la Médecine*, in der auch Falret seine Abhandlung über die *folie circulaire* gelesen hat, als auch in der Arbeit »De la folie à double forme« in einer überaus polemischen Art und Weise gegenüber dem Falret'schen Konzept. Die Dramatik der Auseinandersetzung zwischen Falret und *Baillarger* – auch in ihren menschlichen Dimensionen – sind von Pichot in faszinierender »plutarchischer Art und Weise«, wie er selbst sagte, als »Drama in drei Akten« – in einer, trotz mancher Ungenauigkeiten, etwa was *Kahlbaum* und die deutsche Psychiatrie betrifft,

sehr lesenswerten Arbeit – dargestellt (Pichot 1995). Die Schlussfolgerungen, die beide Autoren gezogen haben, sind sehr unterschiedlich. *Baillarger* nimmt eine Art von Krankheitsanfall an, in der Manie und Melancholie ineinander übergehen, und postuliert Unterbrechungen, die zwischen den Episoden liegen. Der longitudinale Aspekt, der auch freie Intervalle berücksichtigt und für Falret von so großer Bedeutung ist, wird für die Diagnose einer Krankheitseinheit von *Baillarger* nicht mehr akzeptiert, sondern nur der Übergang von Manie zur Melancholie und umgekehrt. Eine tatsächliche Weiterentwicklung der Ansichten von *Aretäus von Kappadokien*, *Mead* oder *Chiarugi* stellen die Ansichten Falrets über die *folie circulaire* dar, während *Jules Baillargers* Konzept der *folie à double forme* den Anschauungen seines Lehrers *Esquirol* sehr ähnlich ist (Pichot 1995; *Marneros und Angst* 2000).

1.3 Das »manisch-depressive Irresein« vs. »unipolar-bipolar«

Nicht nur in Deutschland, sondern weltweit hatte bekanntlich das fundamentale Werk *Kraepelins* eine entscheidende Wirkung. Zu Recht verdient er den Titel »Vater der modernen Psychiatrie«. Durch die von ihm postulierte Dichotomie der endogenen Psychosen in *dementia praecox* und *manisch-depressives Irresein* wurde Wesentliches zur Bereinigung der begrifflichen Verwirrung in der Zeit vor ihm geleistet. Gleichzeitig jedoch wurde von ihm manches so stark vereinfacht, dass man in diesem Fall nicht mehr nur von Fortschritt, sondern auch von Rückschritt sprechen muss. Als Rückschritt erwies sich die »Zusammenpressung« von Manie und Depression in all ihren Verlaufsformen und Ausprägungen sowie das Verschmelzen aller anderen Formen affektiver Störungen zu einer einzigen Kategorie, nämlich der des »manisch-depressiven Irreseins« (*Kraepelin* 1899). Später stellte sich

diese Vorgehensweise als Irrtum heraus – zumindest überwiegend (*Akiskal* 2002). Auch geniale Menschen können sich irren. Ihre Irrtümer haben allerdings eine längere und nachhaltigere Wirkung als die »gewöhnlicher« Menschen.

Die Systematik *Kraepelins* hat viele Opponenten gefunden, vor allem die Schule um *Wernicke* und seinen damaligen Assistenzarzt in Halle und späteren Ordinarius in Rostock und Frankfurt am Main – *Kleist*, später auch *Leonhard*. Aber dies bedeutet nicht, dass die Opposition gegen *Kraepelin* erst damit angefangen hat. Schon der Vorgänger von *Wernicke* an der Universität Halle-Wittenberg, *Hitzig* (*Marneros und Pillmann* 2004; *Marneros und Pillmann* 2005), griff *Kraepelin* wegen seiner Tendenzen, die periodischen Psychosen zu erweitern, sehr scharf an. *Wernicke* widersprach der Auffassung *Kraepelins*, dass die

Melancholie nur eine Teilerscheinung der manisch-depressiven Erkrankung darstelle. Die manisch-depressive Krankheit durfte nach der Ansicht Wernickes nicht auf Einzelfälle von Melancholie oder Manie ausgedehnt werden (Wernicke 1906). Die zirkuläre Geisteskrankheit wurde in Übereinstimmung mit Falret und Baillarger als regelmäßiges Alternieren manischer und depressiver Zustände beschrieben, die durch kürzere oder längere Intervalle miteinander verbunden sind.

Mit *Kleist*, dem Schüler von Wernicke in Halle, finden auch die Begriffe unipolar und bipolar als Antipode zum Kraepelin'schen Einheitsbegriff des manisch-depressiven Irreseins ihren Eingang in die Psychiatrie. Schon im Jahre 1937 machte Kleist einen Vorschlag zur Klassifizierung der neuropsychischen Erkrankungen, den er letztlich 1950 und 1951 bei Vorträgen in Madrid und Frankfurt und in einer Klassifikation von 1953 abgeschlossen hat (► Kasten 1.1).

Kasten 1.1: Die Gliederung der »neuropsychischen Erkrankungen« nach Kleist (1953)

- a. *einfache (unipolare) Formen:*
 Melancholie, Angstpsychose, ängstliche Beziehungspsychose, hypochondrische Depression, depressiver Stupor.
 Manie, ekstatische Eingebungspsychose, hypochondrische Erregung.
- b. *mehrgestaltige (bipolare) Formen:*
 manisch-depressive Gemütskrankheit, hyperkinetisch-akinetische Motilitätspsychose, erregt-stuporöse Verwirrtheitspsychose, ängstlich-ekstatische Bedeutungspsychose.

1.4 Die neue Epoche

Die neue Epoche begann mit dem Jahr 1966. In diesem Jahr haben, wie schon erwähnt, *Angst* und *Perris* getrennt voneinander, der Erste von der Nosologie Kraepelins ausgehend, der andere zusätzlich auch von den Ansichten Wernickes, Kleists und Leonhards, die Idee der Eigenständigkeit der bipolaren von den unipolaren affektiven Erkrankungen durch longitudinale Forschung bekräftigt. Sie isolierten aus dem ganzen Konzept der beiden erwähnten nosologischen Systeme nur den Aspekt unipolar/bipolar und ignorierten damit hemmenden Ballast. Das noch lebendige (aber fast ausschließlich in Deutschland vorkommende), auf Falret zurückgreifende Unipolaritäts-/Bipo-

laritätskonzept von Kleist und Leonhard wurde damit weltweit »wiedergeboren«. Eigentlich war die von Pichot (1995) so bezeichnete »Wiedergeburt« der bipolaren Erkrankungen durch die erwähnten epochalen Arbeiten aus Zürich und Stockholm im Grunde genommen eine erfolgreiche »Reanimation«, also eine Wiederbelebung, eines prinzipiell richtigen und noch existierenden Konzepts.

Nach den Arbeiten von Angst und Perris und etwas später nach denen der Gruppe um Winokur begann sowohl in der Forschung als auch in Klinik und Praxis eine neue Ära der unipolaren und bipolaren Erkrankungen. Falret und Baillarger, Wernicke, Kleist und

Leonhard wurden rehabilitiert: *unipolare und bipolare Erkrankungen sind trotz vieler Gemeinsamkeiten unterschiedliche Entitäten*. Die Idee eines Spektrums mit einer wahrscheinlich genetisch bedingten Überlappung von bipolarem bzw. unipolarem und schizophrenem Spektrum wurde als Abbild der klinischen Realität entwickelt. Damit begannen bislang noch nie dagewesene Forschungsaktivitäten

in klinischen, biologischen, genetischen, pharmakologischen, methodologischen, verlaufsdynamischen und anderen Bereichen. Dass alle diese Aktivitäten große Vorteile auch für die Patienten haben, zeigt unter anderem die historische Entwicklung der Pharmakotherapie – wie etwa in der ausführlichen Arbeit von López-Muñoz et al. aus dem Jahr 2018 dargestellt.

Literatur

- Akiskal HS (2002) Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorders: a review. In: Maj M, Akiskal H, Lopez-Ibor JJ, Sartorius N (Hrsg.) *Bipolar Disorder*. Vol. 5, Chichester: Wiley & Sons. S. 1–52.
- Angst J (1966) Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Eine genetische, soziologische und klinische Studie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Baillarger J (1854) De la folie à double forme. Lecons faites a la Salpêtrière dans le semestre d'été de 1854. *Ann Med Psychol* 6: 369–391.
- Berrios GE (1988) Melancholia and depression during the 19th century: A conceptual history. *Br J Psychiatry*. 153: 298–304.
- Esquirol JED (1820) *Mélancholie*. Dictionnaire des sciences médicales, par une Société de Médecins et de Chirurgiens. Paris: Panckoucke.
- Falret JP (1854) De la folie circulaire ou forme de maladie mentale caractérisée par l'alternative régulière de la manie et de la mélancholie. *Bull Acad Med* 19:382.
- Falret JP (1851) Marche de la folie. *Gaz Hopitaux* 24:18–19.
- Fischer-Homberger E (1968) *Das zirkuläre Irresein*. Zürich: Juris.
- Goodwin FK, Jamison KR (2007) *Manic-depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression*. 2. Aufl. New York: Oxford University Press.
- Griesinger W (1845) *Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Ärzte und Studierende*. Stuttgart: Krabbe.
- Haugsten TH (1995) Les troubles bipolaires dans l'histoire de la psychiatrie (Kraepelin excepté). In: Bourgeois ML, Verdoux H (Hrsg.) *Les troubles bipolaires de l'humeur*. Paris: Masson Médecine et Physiothérapie.
- Heinroth JCA (1818) *Lehrbuch der Störungen des Seelenlebens oder der Seelenstörung und ihrer Behandlung – aus rationaler Sicht*. Leipzig: Vogel.
- Kleist K (1953) Die Gliederung der neuropsychischen Erkrankungen. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 125: 526–554.
- Kraepelin E (1899) Die klinische Stellung der Melancholie. *Mschr Psychiatr Neurol* 6: 325–335.
- Langer B (1994) Die Entwicklung des Bipolaritätsbegriffes. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med., Martin-Luther-Universität, Medizinische Fakultät, Halle.
- López-Muñoz F, Shen WW, D'Ocon P, Romero A, Álamo C (2018) A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *Int J Mol Sci* 23: 19(7).
- Lorry AC (1765) *De melancholia et morbis melancholis*. Von der Melancholie und den melancholischen Krankheiten. Aus dem Lateinischen übersetzt von Christian August Wichmann (1770), Überarbeitung und Vorrede von Carl Christian Krause. Frankfurt, Leipzig: Andreäische Buchhandlung.
- Marneros A (Hrsg.) (2004) *Das Neue Handbuch der Bipolaren und Depressiven Erkrankungen*. Stuttgart, New York: Thieme.
- Marneros A, Angst J (2000) *Bipolar Disorders. 100 Years after manic depressive insanity*. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers
- Marneros A, Pillmann F (2004) *Acute and Transient Psychoses*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Marneros A, Pillmann F (2005) *Das Wort Psychiatrie wurde in Halle geboren*. Stuttgart: Schattauer.
- Morgagni JB (1761) *Recherches anatomiques sur le siège et les causes des maladies* (translated). Venice: Destouet.

- Perris C (1966) A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 194: 1–89.
- Pichot P (1995) The birth of the bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 10: 1–10.
- Stone MH (1977) *Healing the mind. A history of psychiatry from antiquity to the present.* New York, London: WW Norton & Co.
- Wernicke C (1906) *Grundrisse der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen.* Leipzig: Thieme.
- Willis T (1672) *De anima brutorum, quae hominis vitalis ac sensitiva est, exercitationes duae.* Zitiert nach H. Isler (1965). Thomas Willis: *Ein Wegbereiter d. modernen Medizin 1621–1675.* Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

I Grundlagen

2 Neurobiologie bipolarer Störungen

Dominik KE Beyer und Nadja Freund

Kapitelübersicht

- 2.1 Neuroanatomie
 - 2.2 Neurotransmitter
 - 2.3 Zirkadiane Rhythmik
 - 2.4 Stress
 - 2.5 Immunsystem
- Literatur

Charakteristisch für die Bipolare Störung (BS) sind wiederkehrende Episoden von Manie und Depression mit intervenierenden euthymen Episoden. Personen, die an der BS leiden, erleben extreme und intensive emotionale Zustände. Weltweit sind 1–5 % der Menschen unabhängig ihres Geschlechts, Kulturkreises und sozialer Schicht gleichhäufig von der BS betroffen. Der Beginn der Erkrankung ist im Mittel mit 25 Jahren deutlich früher (Anderson et al. 2012; DelBello et al. 2008). Es besteht kein Zusammenhang zwischen der BS und dem sozioökonomischen Status der Betroffenen, jedoch sind Folgen dieser Erkrankung

ein sozialer und wirtschaftlicher Abstieg (Eid et al. 2013). Es scheint, dass im Vergleich zur unipolaren Depression, der Anteil genetischer und neurobiologischer Faktoren einen größeren Einfluss auf die Pathogenese der BS hat. Gleichzeitig spielen jedoch auch Umweltfaktoren eine große Rolle. Somit handelt es sich bei der BS um eine multifaktorielle Erkrankung (Cousins et al. 2009). In diesem Kapitel werden zunächst Veränderungen in der Neuroanatomie und Neurotransmitter-Haushalt, die mit BS in Verbindung stehen, besprochen. Anschließend werden verschiedene Umweltfaktoren und ihr Einfluss auf die BS diskutiert.

2.1 Neuroanatomie

Definition: Plastizität

Das zentrale Nervensystem ist plastisch und in der Lage sich an veränderte Anforderungen anzupassen und dadurch auf Veränderungen in der Umgebung des Organismus zu reagieren. Die neuronalen Verbindungen sind nicht starr und invariabel, sondern befinden sich in

einem stetigen Wandel durch z. B. Lernprozesse oder Apoptose. Auch die Effizienz der synaptischen Übertragung kann sich verändern. Eine Verstärkung der synaptischen Übertragung wird *long-term potentiation* (LTP) und eine Verringerung *long-term depression* (LTD) genannt (Bliss und Collingridge 1993). Diese Synaptische Plastizität kann die Transmission von Neurotransmittern und/oder Verfügbarkeit von Rezeptoren auf der Postsynapse beeinflussen und so auch strukturelle Veränderungen induzieren.

Verschiedene bildgebende Verfahren haben gezeigt, dass Patienten mit BS strukturelle Unterschiede in verschiedenen Hirnregionen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aufweisen. Es zeigten sich Veränderungen in corticalen Regionen, hauptsächlich eine Verringerung des Volumens der grauen und weißen Substanz, und eine Verringerung der corticalen Dicke im präfrontalen, anterioren, temporalen Cortex und der Insula. Des Weiteren liegt eine verringerte graue Substanz, insbesondere im rechten ventrolateralen präfrontalen und orbitofrontalen Cortex und eine reduzierte Anzahl von Gliazellen innerhalb des anterioren cingulären Cortex (ACC) vor (Arnone et al. 2009; Freund und Juckel 2019; Hanford et al. 2016; Harrison et al. 2018). Aber auch subcorticale Regionen sind betroffen. Dazu zählen ein verringertes Volumen der Amygdala und des Hippocampus sowie ein verändertes Volumen des Striatums. Bipolare Patienten weisen eine reduzierte Dichte von Neuronen innerhalb einzelner Subregionen der Amygdala auf. Jedoch ist die neuronale Dichte der gesamten Amygdala unverändert. Im Hippocampus ist ebenfalls eine Reduktion von nicht-pyramidalen Neuronen zu beobachten. Interessanterweise konnten einige strukturelle Unterschiede zwischen Patienten mit BS I und BS II gefunden werden (Abé et al. 2016). Anhand dieser ganzen Veränderungen ist die Hypothese entstanden, dass strukturelle Veränderungen in Gehirnarealen, die das emotionale Verhalten modulieren, zur Entstehung der BS beitragen. Diese Hypothese besagt, dass es während der Entwicklung beim Aufbau gesunder neuronaler Netzwerke zu einer verringerten Konnektivität zwischen dem Netzwerk des ventralen präfrontalen Cortex und

den der limbischen Regionen, insbesondere der Amygdala, kommt. Dieses fehlerhafte präfrontale Amygdala Netzwerk führt zum Start der Manie und letztendlich mit fortschreitenden strukturellen Veränderungen zu einem bipolaren Krankheitsverlauf (Strakowski et al. 2012). Die strukturellen Veränderungen gehen auch mit Aktivitätsveränderungen einher. So wurden sowohl eine verringerte, aber auch erhöhte globale Aktivität des Gehirns in bipolaren Patienten festgestellt. Unipolar, aber auch bipolar depressive Patienten weisen eine reduzierte dorsolaterale-präfrontale Aktivität und eine erhöhte Aktivität der Amygdala auf (Fournier et al. 2013a; Fournier et al. 2013b). Insgesamt geht man davon aus, dass die strukturellen Veränderungen durch eine Fehlregulation der Plastizität des Gehirns auf molekularer Ebene zurückzuführen sind.

Neurotrophe Faktoren, wie z. B. *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), sind entscheidend für die strukturelle Plastizität im zentralen Nervensystem. Sie sind notwendig für die Differenzierung von Neuronen während der Entwicklung, tragen aber auch zum neuronalen Überleben und Plastizität, verdeutlicht durch z. B. Synaptogenese, im erwachsenen Gehirn bei. BDNF ist maßgeblich an synaptischer Plastizität beteiligt und kann neuroprotektiv wirken. Wenn davon ausgegangen wird, dass strukturelle und neuroplastische Veränderungen zur Pathophysiologie der BS gehören, kann davon ausgegangen werden, dass die Wirkmechanismen der Medikamente diesen Veränderungen entgegenwirken oder diese umkehren. Ein möglicher Wirkmechanismus dies zu erreichen wäre die Hochregulation von neurotrophen Faktoren (Duman 2002). In der Tat konnte die wiederholte Gabe von Antide-

pressiva die Expression von BDNF im Hippocampus von Ratten erhöhen (Russo-Neustadt et al. 1999). Eine Vielzahl von Studien konnte zeigen, dass BDNF als Bindeglied zwischen Antidepressivum und neuroplastischer Veränderung fungiert, welche in Zusammenhang mit einer Verbesserung der depressiven Symptome stehen (Björkholm und Monteggia 2016; Castrén und Kojima 2017). Im Tierrmodell hatte eine direkte Injektion von BDNF in den Hippocampus einen antidepressiven Effekt, welcher mit einer chronischen Behandlung mit Antidepressiva vergleichbar sind (Shirayama et al. 2002). Jedoch konnte dieser Verhaltenseffekt nicht in Mäusen mit reduzierter BDNF-Expression rekapituliert werden (Saarelainen et al. 2003). Dies deutet daraufhin, dass BDNF für die antidepressive Wirkung notwendig ist. Eine Veränderung der Expression von BDNF kann weitreichende Folgen auf die Stimmung und das Verhalten von Tieren haben. BDNF haploinsuffiziente Mäuse zeigen manie-ähnliches Verhalten, welches in Hyperaktivität, erhöhter Aggression und Appetit widergespiegelt wird (Lyons et al. 1999). Diese transgenen Mäuse weisen ein verringertes Volumen des Hippocampus auf und ihre CA3 dendritischen Ausläufer ähnelten gestressten wildtypischen Tieren (Magariños et al. 2011). Dies spricht für eine entscheidende Rolle von BDNF für das *remodeling* von Neuronen. Gleichzeitig zeigt es, dass Stress die Expression von BDNF beeinflusst. Chronischer Stress reduziert die BDNF Expression (Lippmann et al. 2007) und führt zu neuronaler Atrophie (Duman et al. 2016; Magariños et al. 2011). Über einen längeren Zeitraum reduzierter BDNF-Spiegel wird mit Lern- und Gedächtnisstörungen sowie depressions-ähnlichen Verhalten assoziiert. Tatsächlich konnte mehrfach gezeigt und repliziert werden, dass der BDNF Spiegel im Plasma von depressiven Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant reduziert ist (Molendijk et al. 2014; Sen et al. 2008). Nach erfolgreicher Therapie kommt es zu einer Normalisierung des BDNF-Spiegels im Plasma.

Lithium hat ebenfalls einen Einfluss auf die synaptische Plastizität. So führte die Gabe von Lithium in relevanter Dosis zu keiner Veränderung der ursprünglichen Transmission, jedoch zu einer Inhibition der Induktion der LTD (Peineau et al. 2007). Des Weiteren ist Lithium in der Lage unzureichende LTPs in glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β) überexprimierenden Mäusen wiederherzustellen (Hooper et al. 2007). Lithium moduliert ebenfalls die durch Hirnstimulation induzierte Plastizität im humanen Cortex, wobei ein Wechsel von LTD- zu LTP-ähnlicher Plastizität durch Lithium erzielt wurde (Voytovich et al. 2012). Die Veränderung der synaptischen Plastizität durch Lithium ist vermutlich am besten durch dessen hemmende Wirkung auf GSK-3 β zu erklären.

Zusammenfassend kommt es in der Pathogenese der BS zu Veränderungen der neuronalen und funktionellen Plastizität. Jedoch liegen keine eindeutigen Befunde und deren Bedeutung bezüglich der regionalen Veränderungen, wie z.B. eine Volumenreduktion innerhalb des Hippocampus, vor. Es mangelt zudem an longitudinalen Studien, welche die Veränderung einzelner Struktur über den Verlauf der Erkrankung untersuchen und letztendlich Aufschluss über eine mögliche Korrelation zwischen dem aktuellen klinischen Zustand und den strukturellen Veränderungen im Gehirn geben. Diese morphologischen Veränderungen können zudem durch sozioökonomische Faktoren oder Medikation beeinflusst werden. Die generell reduzierten Volumina des Hippocampus (Fusar-Poli et al. 2007) bei bipolaren Patienten können sowohl durch Lithium (Hajek et al. 2012) als auch Elektrokonvulsionstherapie (Wilkinson et al. 2017) normalisiert werden. All diese Faktoren und die diversen Episoden der BS erschweren longitudinale Studien enorm. Zusätzlich ist der Vorgang von strukturellen Veränderungen nicht schnell genug, um rasche Stimmungsänderungen durch z.B. Schlafentzug oder *Rapid Cycling* zu erklären und damit nicht allein für affektive Zustände verantwortlich.

2.2 Neurotransmitter

Basierend auf den Wirkmechanismen verschiedener Medikamente, die zur Behandlung der BS eingesetzt werden, wurden anhand von *in vivo* oder *in vitro* Experimenten Hypothesen entwickelt, die Rückschlüsse auf die Pathophysiologie der BS liefern. Dies betreffen vor allem Neurotransmitter und intrazelluläre Signaltransduktionswege.

Bereits in den 1950er Jahren wurde für depressive Störungen die Monoamin-Hypothese formuliert. Diese beinhaltet eine Dysregulation der Neurotransmittertransmission und -homöostase und besagt, dass ein Ungleichgewicht, bzw. verminderte Verfügbarkeit der Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Dopamin bei affektiven Störungen vorliegen (Barchas und Altemus 1999; Berk et al. 2007; Maes und Meltzer 1995). Depressive Patienten weisen außerdem veränderte Dichten noradrenergen und serotonerger Rezeptoren auf (Maletic et al. 2017).

Das cholinerge System scheint im Menschen und Tier überwiegend an depressiven Symptomen beteiligt zu sein. Manipulation des cholinergen Systems mittels Arecolin, ein direkter Agonist cholinergischer Rezeptoren, induzierte eine depressive Symptomatik in gesunden Probanden und nicht medikamentös behandelten euthymen Patienten der BS (Nurnberger et al. 1983). Des Weiteren zeigen Patienten affektiver Störungen eine Überempfindlichkeit gegenüber cholinergischen Agonisten und zeigen signifikant schwerwiegendere depressive Symptome im Vergleich zu gesunden Kontrollen, wenn diese mit cholinergischen Agonisten behandelt werden (van Enkhuizen et al. 2015). Mittels bildgebender Verfahren konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Acetylcholin eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der BS spielt. Gabe von Physostigmin, ein Cholinesterasehemmer, führte zu einem erhöhten Acetylcholinspiegel im Gehirn, wirkte Manie entgegen und induzierte depressive Symptome in gesunden Kontrollen

und Patienten affektiver Störungen (Hannestad et al. 2013). Außerdem wurde ein erhöhter Cholinpiegel, dem Vorläufer von Acetylcholin, im Gehirn von depressiven Patienten beobachtet (Steingard et al. 2000), als auch eine verringerte Verfügbarkeit von β_2 Nikotinacetylcholinrezeptoren im Vergleich zu gesunden und euthymen Probanden (Hannestad et al. 2013). Diese Ergebnisse sprechen für einen hypercholinergen Zustand während depressiven Episoden in Patienten affektiver Störungen.

Ergebnisse aus Tierstudien unterstützen die Beteiligung des cholinergen Systems in der Depression. So hat der Agonist des $\alpha 7$ Nikotinacetylcholinrezeptor, SSR180711, aber auch subtypisch-selektive Rezeptoragonisten, eine antidepressive Wirkung und inhibieren teilweise die Wiederaufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt (Andreasen et al. 2012). Nikotin hat ebenfalls eine Dämpfung von anhedonischem Verhalten in Ratten (Andreasen et al. 2011) und depressionsähnliches Verhalten in Mäusen zur Folge (Andreasen und Redrobe 2009). Wohingegen der Entzug nach chronischer Nikotingabe zu depressionsähnlichem Verhalten führt (Roni und Rahman 2014). Des Weiteren resultiert die Hemmung der Acetylcholinesterase, welches Acetylcholin abbaut, zu depressionsähnlichem Verhalten (Mineur et al. 2013). Interessanterweise erhöhen sowohl Lithium als auch Valproat, die Aktivität der Acetylcholinesterase (Varela et al. 2013).

Im Gegensatz dazu ist das katecholaminerge System hauptsächlich für manie-ähnliche Symptome im Menschen und Tier beteiligt. Erhöhte Werte von Dopamin und Noradrenalin konnte in unterschiedlichen Subtypen der BS beobachtet werden (Berk et al. 2007). Außerdem erhöhen mehrere Antidepressiva die synaptischen Katecholamine (Salvi et al. 2008). Des Weiteren führt das Psychostimulans Amphetamin zu manischen Symptomen

in gesunden und bipolaren Probanden (Berk et al. 2007; Cousins et al. 2009) und im Tiermodell (Beyer und Freund 2017). Amphetamin erhöht dabei die Konzentration von Dopamin und Noradrenalin im synaptischen Spalt durch Inhibition oder Umkehrung der entsprechenden Wiederaufnahmemechanismen. Diese Verhaltenseffekte nach Amphetamingabe beruhen wahrscheinlich nicht auf einem erhöhten Neurotransmitterspiegel, sondern vielmehr auf einer Störung der homöostatischen Mechanismen, welche den Katecholaminspiegel kontrollieren und führen zu diesem dramatischen Stimmungswechsel (van Enkhuizen et al. 2015; Young und Dulcis 2015). Vergleichbar zur antimanischen bzw. stimmungsstabilisierenden Wirkung von Lithium und Valproat im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass diese Medikamente ebenfalls in Menschen die Wirkung von Amphetamin dämpfen können (Silverstone et al. 1980).

Klinische Beobachtungen offenbaren, dass Dopamin in beiden Episoden der BS verändert ist. Das Erleben von Freude, vermitteln von Motivation, Impulsivität, Risikoverhalten und kognitive Prozesse werden durch das dopaminerge System vermittelt. Alles Prozesse, die in der BS beeinträchtigt sind. Agenzien, die einen Einfluss auf das dopaminerge System haben, in dem sie den Dopaminspiegel erhöhen, wie L-DOPA, Amphetamin oder Dopaminagonisten, führen zu manischen Symptomen in Probanden (Berk et al. 2007; Cousins et al. 2009) oder konnten depressive Symptome verbessern (Goldberg et al. 2004). Eine gegensätzliche Wirkung können Dopaminantagonisten in manischen Patienten ha-

ben (Tohen et al. 2003). Mittels bildgebenden Verfahren, Post-Mortem-Studien und *in vitro* Experimenten konnte eine verringerte Verfügbarkeit von funktionalen Dopamintransportern und erhöhter präfrontaler und frontaler Verfügbarkeit von Dopamin bei bipolaren Patienten festgestellt werden (Nikolaus et al. 2019; Young und Dulcis 2015). Der Urin von bipolaren Patienten enthält ebenfalls einen erhöhten Dopaminspiegel (Joyce et al. 1995). Veränderte Dichten von Dopaminrezeptoren liegen bei bipolaren Patienten vor (Gonul et al. 2009; Yao et al. 2013). Manipulationen des Dopamin D1 Rezeptors wurde im Tiermodell verwendet um manie-ähnliches Verhalten zu induzieren bzw. konnte sogar einen Wechsel zwischen beiden Episoden im gleichen Tier induzieren (Freund et al. 2016; Hare et al. 2019; Sonntag et al. 2014). Aber auch ein Knockdown des Dopamintransporters, verbunden mit einem hyperdopaminergen Zustand, resultiert im Tiermodell in manie-ähnlichem Verhalten (van Enkhuizen et al. 2014; Young et al. 2011). Ein ähnliches Resultat konnte durch den kompletten Knockout des Dopaminrezeptors erzielt werden (Shaltiel et al. 2008). Eine Kombination aus genetischer Manipulation des Dopaminrezeptors und Umwelteinflüsse durch veränderte Tageslichtlänge konnte ebenfalls zu einem Wechsel zwischen den Episoden im gleichen Tier führen (Young et al. 2018). Diese Ergebnisse unterstützen die von Berk et al. aufgestellte Dopaminhypothese für die Pathophysiologie der BS, die besagt, dass die dopaminerge Transmission abhängig von der Stimmungsphase gestört ist.

Definition: Dopaminhypothese

Manische Episoden sind mit einem hyperdopaminergen Zustand assoziiert. Die erhöhte dopaminerge Transmission induziert homöostatische Regulationsmechanismen, welche unter anderem die prä- und postsynaptische Empfindlichkeit der Rezeptoren herunterregulieren. Dies resultiert in einer verminderten dopaminergen Transmission, welche mit der depressiven Episode assoziiert wird. Der daraus resultierende hypodopaminerge Zustand aktiviert wiederum die gleichen homöostatischen Regulationsmechanismen, die nun die

Schlüsselemente hochregulieren, erneut zu einer manischen Episode führen und dadurch die zyklische Natur der BS erklärt. Desynchronisation von Rezeptoren und anderen Schlüsselementen in verschiedenen Hirnregionen könnte eine mögliche Erklärung für euthyme Episoden sein (Berk et al. 2007).

Merke

Anhand von Experimenten mit Probanden und Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass ein Ungleichgewicht einzelner Neurotransmitter einen Einfluss auf die Stimmung haben und deren Manipulation zu manischen oder depressiven Symptomen führen können.

2.3 Zirkadiane Rhythmik

Der Schlaf-Wach-Rhythmus und die zirkadiane Rhythmik sind bei Patienten der BS signifikant verändert, gehören zu deren primären Symptomatik und werden als Diagnosekriterien angewendet. Veränderungen des Schlaf-Wach-Rhythmus kommen häufiger in Patienten der BS vor verglichen zur unipolaren Depression (Takaesu 2018). Dies führt zu Unregelmäßigkeiten in täglichen biologischen Rhythmen, wie Schlaf, Aktivität, Körpertemperatur, Hormonsekretion, Zellregeneration, Essverhalten und Funktionalität des Immunsystems. Eine Normalisierung des Schlaf-Wach-Rhythmus mithilfe einer Psychotherapie, mit dem Ziel der Stabilisierung und Strukturierung täglicher Routinen, kann zu einer Stimmungsstabilisierung führen und dadurch die Anzahl manischer und depressiven Episoden reduzieren (Takaesu 2018). Unter Umständen kann eine Störung der zirkadianen Rhythmik mittels Schlafentzug sogar zur Induktion von Manie führen (McClung 2013). Dieses Risiko ist jedoch bei einer adäquaten Phasenprophylaxe als gering einzustufen. Schlafentzug kann aber auch zur Verbesserung der depressiven Stimmung angewendet werden. So kann diese Maßnahme in 50% der depressiven Patienten zu einer

klinischen Verbesserung führen. Die zyklische Natur der BS, charakterisiert durch die phasische Veränderungen der Stimmung, in Zusammenhang mit der Störung der zirkadianen Rhythmik suggeriert eine Beteiligung der Gene der zirkadianen Uhr (*circadian locomotor output cycles kaput* (CLOCK)) in der Pathogenese der BS (Cosgrove et al. 2016). Es muss jedoch erwähnt werden, dass GWAS-Analysen keine signifikante Assoziation der Clock Gene mit der BS feststellen konnten (McCarthy et al. 2012). Der biologische Rhythmus wird durch eine Kombination vieler interner Schrittmacher in einem Feedback-Mechanismus, gesteuert durch externe Stimuli, wie dem Licht, kontrolliert. Der zentrale Schrittmacher der zirkadianen Rhythmik ist im suprachiasmatischen Nukleus (SCN) lokalisiert und verbindet ein komplexes Netzwerk aus transkriptioneller-translationaler Aktivierung und Unterdrückung. Dies resultiert in einer oszillierenden Expression der *Clock* Gene über einen Zeitraum von 24 Stunden (Takahashi et al. 2008). In der Tat korrelieren Symptome der BS mit Störungen des Tagesrhythmus und sind assoziiert mit einem Polymorphismus von CLOCK (Logan und McClung 2016).

Manipulationen der regulierenden Mechanismen der zirkadianen Rhythmik wurden mehrfach verwendet, um Tiermodelle für die BS zu kreieren und zu etablieren. Genau wie im Menschen führt Schlafentzug in Nagetieren zu manie-ähnlichem Verhalten, verdeutlicht durch erhöhtes aggressives und exploratives Verhalten und eine erhöhte generelle bzw. lokomotorische Aktivität (Benedetti et al. 2008). Des Weiteren kann durch die Manipulation der Tageslichtlänge bipolar-ähnliches Verhalten induziert werden. Verlängerte Tageslichtperioden sind mit erhöhtem Angstverhalten und depressions-ähnlichem Verhalten assoziiert, während das Gegenteil, d. h. verminderte Angst und depressions-ähnliches Verhalten, beobachtet wird, wenn die Tageslichtperiode verkürzt wird (Dulcis et al. 2013). Zusätzlich induziert eine Kombination aus genetischer und zirkadianer Manipulation der zirkadianen Rhythmik bipolar-ähnliches Verhalten. Mäuse mit einer reduzierten Expression des Dopamintransporters zeigen nach einer Verkürzung der Tageslichtlänge manie-ähnliches Verhalten, während der gleiche genetisch veränderte Mausstamm nach einer Verlängerung der Tageslichtlänge depressions-ähnliches Verhalten zeigt (Young et al. 2018). Dies spricht in beiden Spezies, Mensch und Nagetier, für eine Beteiligung von CLOCK an der Pathophysiologie der BS. Des Weiteren führt im Tiermodell unter anderem die genetische Manipulation von CLOCK, durch z. B. Mutation und genereller oder ein spezifischer Knockdown in Hirnregionen, zu manie-ähnlichem Verhalten oder Mischzuständen (Beyer und Freund 2017; Kristensen et al. 2018). Chronische Behandlung mit Lithium konnte das Verhalten der genetisch veränderten CLOCK-Mäuse normalisieren (Coque et al. 2011). Der mögliche therapeutische Effekt von Lithium könnte aufgrund seiner Eigenschaft zurück-

zuführen sein die zirkadiane Periode zu verlängern (Klemfuss 1992). Womöglich erreicht Lithium diesen Effekt durch die Inhibition von GSK-3 β (Serretti et al. 2009). GSK-3 β beeinflusst eine Vielzahl zellulärer Funktionen der Zelle ein, wie z. B. Modulation von Transkriptionsfaktoren, Mikrotubuli-assoziierte Proteine wie Tau, Mediatoren des Zellzyklus, Neurogenese und Apoptose. GSK-3 β kann aber auch die zirkadiane Rhythmik durch Phosphorylierung von unter anderem CLOCK beeinflussen. So zeigen sowohl Mäuse mit einer reduzierten und erhöhten GSK-3 β Expression manie-ähnliches Verhalten (Bessing et al. 2015; Prickaerts et al. 2006). Es gibt weitere genetische Manipulation von Mechanismen, die in die zirkadiane Rhythmik involviert sind. So resultiert extracellulär-signal-regulated kinase 1 (ERK1) Knockout (Engel et al. 2008) und Überexpression von Bcl-2 in manie-ähnlichem Verhalten (Lien et al. 2008; Rondi-Reig et al. 1997). Wohingegen ein heterozygoter Knockout von Bcl-2 in Mäusen erhöhtes Angstverhalten induziert (Einat et al. 2005). Außerdem führt ein heterozygoter Knockout von albumin D element-binding protein (DBP) zu depressions-ähnlichem Verhalten. Interessanterweise wechseln diese Mäuse durch Stress zu einem manie-ähnlichem Phänotyp (LeNiculescu et al. 2008).

Merke

Die zirkadiane Rhythmik scheint eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der BS zu spielen. Nicht nur Patienten weisen Unregelmäßigkeiten in ihrem biologischen Rhythmus auf, auch im Tiermodell führt die Manipulation der zirkadianen Rhythmik zu bipolar-ähnlichem Verhalten.

2.4 Stress

Stressreiche Lebensereignisse gehören in Kombination mit genetischen Faktoren zu den Risikofaktoren für das Auftreten von psychiatrischen Erkrankungen (Kendler et al. 1999; Surtees et al. 1986). Risikofaktoren der Umwelt, die zu stressvollen Erfahrungen während des Lebens führen können, sind z. B. Vernachlässigung während der Kindheit, Verlust der Eltern, wirtschaftliche Probleme, familiäre Gewalt, Missbrauch, sexueller Missbrauch und viele mehr. Mindestens zwei Drittel der Patienten mit BS erlebten sechs Monate vor ihrer ersten Episode ein negatives oder ein einschneidendes Lebensereignis (Simhandl et al. 2015). Dies gilt aber nicht nur für die erste Episode. Psychosozialer Stress, wie chronischer interpersoneller Stress oder einschneidende Lebensereignisse, ist ein häufiger Auslösefaktor im Vorfeld einer affektiven Episode (Lex et al. 2017).

Insgesamt stellt besonders die erste Lebensperiode während der Entwicklung eine vulnerable Phase dar. Verschiedene Formen der Vernachlässigung oder Misshandlung in einer frühen Lebensphase werden mit affektiven Störungen assoziiert (Hovens et al. 2010). Ungefähr 32 Prozent der psychiatrischen Störungen können mit negativen Erfahrungen in der Kindheit erklärt werden (Pechtel und Pizzagalli 2011).

Verschiedene sehr gut etablierte und vielfach publizierte Tiermodelle ermöglichen den Zusammenhang von Stress, seine neurobiologischen Auswirkungen und Symptome der BS zu untersuchen. Bereits pränataler Stress führt dazu, dass später die adulten Tiere depressionsähnliches Verhalten zeigen (Beyer und Freund 2017; Lin und Wang 2014). Des Weiteren wird pränataler Stress mit Veränderungen des Immunsystems (Diz-Chaves et al. 2012) (► Kap. 2.5), der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) (Koehl et al. 1999), reduzierter Neurogenese im Hippocampus, reduzierter Expression

von BDNF (Lin und Wang 2014), reduzierter Expression von Bcl-2 im Hippocampus (Guan et al. 2013) und Beeinflussung der zirkadianen Rhythmik in Zusammenhang gebracht (Koehl et al. 1999). Stress in der vulnerablen Phase der Entwicklung kann auch postnatal, durch z. B. Trennung von der Mutter (*maternal separation*) zugefügt werden und zu depressionsähnlichem Verhalten führen (Lippmann et al. 2007; Tractenberg et al. 2016). Eine von zahlreichen Folgen von postnatalem Stress im adulten Tier ist ein reduzierter BDNF-Spiegel im Hippocampus und eine abnormale Funktionalität der HPA-Achse. Diese Form des frühkindlichen Stresses hat ebenfalls einen negativen Einfluss auf die synaptische Plastizität (Derks et al. 2017) und verknüpft damit die Effekte von Umwelteinflüssen und die Fehlregulation der Plastizität im Gehirn mit der BS. Lithium ist wiederum in der Lage die mit frühkindlichem Stress assoziierten Veränderungen im Gehirn zu verhindern (Husum und Mathé 2002). Jedoch konnte auch in erwachsenen Tieren durch chronischen Stress depressionsähnliches Verhalten induziert werden (Antoniuk et al. 2019).

Außerdem kann Stress im adulten Tier das dopaminerge System beeinflussen, indem es die dopaminerge Transmission in der Area tegmentalis ventralis stimuliert (Horger und Roth 1996; Nieoullon und Coquerel 2003). Dies verbindet interessanterweise das dopaminerge System, welches ebenfalls bei psychiatrischen Erkrankungen verändert ist, mit Stress und der BS.

Wenn man von Stress spricht, muss unbedingt die HPA-Achse erwähnt werden. Ein Teil der Stressreaktion wird durch die HPA-Achse vermittelt. Eine Dysfunktion der HPA-Achse ist mit der BS assoziiert (Belvederi Murri et al. 2016) und deren Funktion scheint mit der Schwere der Symptome verbunden zu sein (Belvederi Murri et al. 2014). Interessanterweise ist die Aktivität der HPA-Achse bei

nicht betroffenen Angehörigen von bipolaren Patienten, welche eine Risikogruppe darstellen, unverändert (Ellenbogen et al. 2006). Die HPA-Achse ist für die Ausschüttung des Stresshormons Kortisol verantwortlich. Bipolare Patienten weisen erhöhte Konzentrationen von Kortisol auf (Girshkin et al. 2014).

Der im Hypothalamus gebildete *Corticotropin-releasing factor* (CRF) ist ebenfalls bei affektiven Störungen verändert (Aubry 2013). So ist z. B. die mRNA des CRF *binding protein* (CRFBP) in der Amygdala von bipolaren Patienten herunterreguliert (Herrington et al. 2006).

Merke

Stress gehört zu den Risikofaktoren zur Ausbildung der BS und zeitgleich der größte Prädiktor für den Ausbruch affektiver Episoden. Aus Tierstudien und empirischen Studien geht hervor, dass Stress nicht nur in der vulnerablen Entwicklungsphase, sondern auch im Erwachsenenalter einen großen Einfluss auf die psychische und physische Gesundheit hat. Auf neuronaler Ebene führt erhöhter oder chronischer Stress zu weitreichenden Veränderungen der funktionellen und strukturellen Plastizität, Funktion der HPA-Achse, dopaminergen Systems, Immunsystems und zirkadianen Rhythmik. Damit verbindet Stress zahlreiche Systeme, die bei bipolaren Patienten verändert sind.

2.5 Immunsystem

In den letzten Jahren wurde immer deutlicher, dass das Immunsystem eine entscheidende Rolle in der Pathogenese von psychiatrischen Erkrankungen spielt, so auch bei der BS (Giridharan et al. 2019; Naaldijk et al. 2016). Erste Spekulationen stammen von epidemiologischen Studien, die zeigten, dass BS häufiger bei Personen, die zwischen Dezember und März geboren wurden, auftritt (Fuller Torrey et al. 1996). Dies deutet darauf hin, dass eine Infektion der schwangeren Mutter während der Wintermonate ein Risikofaktor für die Ätiologie der BS sein könnte. In der Tat erhöht eine Infektion mit Influenza während der Schwangerschaft das Risiko für Nachkommen, um eine BS zu entwickeln um den Faktor vier (Parboosing et al. 2013). Des Weiteren ist eine Dysfunktion des Immunsystems entscheidend für den Ausbruch und Fortschreiten der BS (Rosenblatt 2019). Unterstützend hierfür konnte in Post-Mortem-Stu-

dien von bipolaren Patienten eine Vielzahl veränderter neuroinflammatorischer Marker in Form von Mikroglia, Astrozyten und Oligodendrozyten gefunden werden (Barley et al. 2009; Giridharan et al. 2019). Erhöhte Konzentrationen von inflammatorischen Markern, wie Interleukin-1 β (IL-1 β) und IL-8 wurde in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) von bipolaren Patienten gefunden (Rolstad et al. 2015). Eine Erhöhung von pro-inflammatorischen Cytokinen konnte in Meta-Studien mit der BS assoziiert werden. Zusätzlich konnten erhöhte Konzentrationen von weiteren pro-inflammatorischen Molekülen in Sera von bipolaren Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gefunden werden, wie z. B. Tumornekrosefaktor α (TNF- α), löslicher Interleukin-2 Rezeptor (sIL-2R), IL-1 β , IL-6, löslicher TNF Rezeptor-1 (sTNFR1) und C-reaktives Protein (CRP) (Modabbernia et al. 2013; Niu et al. 2019). Diese Ergebnisse

deuten auf eine chronische, leichte Entzündung infolge einer Funktionsstörung des angeborenen Immunsystems hin. Dieser chronische und leichte pro-inflammatorische Zustand ist charakteristisch für die BS. Grundsätzlich ist der pro-inflammatorische Zustand in affektiven Episoden intensiver, insbesondere in manischen Episoden (Modabbernia et al. 2013; Sayana et al. 2017). Aber auch euthyme Episoden sind mit peripherer pro-inflammatorischer Aktivität assoziiert. Des Weiteren werden erhöhte Konzentrationen pro-inflammatorischer Cytokine mit einer höheren Belastung der bipolaren Erkrankung assoziiert (Hope et al. 2011). Interessanterweise ist Lithium in der Lage die Wirkung pro-inflammatorischer Cytokine zu dämpfen (Patel und Frey 2015; Rowse et al. 2012). Anti-inflammatorische Medikamente werden ebenfalls mit Erfolg zur Behandlung affektiver Episoden eingesetzt. Die Studienlage ist für die bipolare Depression gut und vielversprechend. Jedoch mangelt es an Studien für die Auswirkung anti-inflammatorischer Medikamente zur Behandlung der Manie. Erste Ergebnisse zeigen aber einen positiven Trend (Rosenblat 2019). Zusätzlich weisen bipolare Patienten ein erhöhtes CSF zu Serum Verhältnis auf, was ein Indikator für eine dysfunktionale Blut-Hirn-Schranke sein könnte (Patel und Frey 2015). Des Weiteren leiden bipolare Patienten unter Komorbiditäten, welche mit Störungen des Immunsystems einhergehen bzw. dadurch entstehen, wie z.B. Autoimmunerkrankungen (multiple Sklerose, rheumatoide Arthritis) (Eaton et al. 2010), kardiovaskuläre Erkrankungen (Goldstein et al. 2015), Stoffwechselerkrankungen (McElroy und Keck 2014) und chronische Infektionen (Sutterland et al. 2015). Bipolare Patienten zeigen eine veränderte Antwort des Immunsystems auf Stress.

Die Reaktion des Immunsystems ist um ein Vielfaches stärker und steht möglicherweise im Zusammenhang mit einem immunologischen Ungleichgewicht und Versagen von Regulationsmechanismen (Wieck et al. 2014).

Eine Beeinflussung des Immunsystems hat zahlreiche Folgen. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass eine Manipulation des Immunsystems Auswirkungen auf serotonerge, glutamaterge und dopaminerge Neurotransmittersysteme in Gehirnregionen hat, die womöglich in psychischen Störungen und damit verbunden Verhaltensänderungen resultieren (Haroon et al. 2017; Niu et al. 2019). Ein Beispiel hierfür ist die Manipulation von serotonergen Neuronen innerhalb des dorsalen Raphe Nukleus (DRN). Eine gezielte Neuroinflammation innerhalb des DRN führt zu manie-ähnlichem Verhalten, identifiziert durch erhöhte stress-induzierte lokomotorische Aktivität und Reaktionsfähigkeit sowie verringerte Risikovermeidung bzw. Angst. Diese Verhaltensauffälligkeiten können mittels selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer behoben werden (Howerton et al. 2014). Des Weiteren resultiert eine MIA in den Nachkommen zu einer erhöhten Freisetzung von Dopamin im Striatum (Zuckerman et al. 2003). Gleichzeitig kann eine chronische oder akute Aktivierung des Immunsystems mithilfe von z.B. Interferon- α (IFN- α) in gesunden, adulten Tieren depressions-ähnliches Verhalten und erhöhtes Angstverhalten induzieren (Remus und Dantzer 2016). Ein weiteres Beispiel für die Auswirkungen der Manipulation des Immunsystems ist die HPA-Achse. Pro-inflammatorische Cytokine, welche in der Pathologie der BS erhöht sind, führen zu einer erhöhten Aktivität der HPA-Achse und damit einem erhöhten Kortisol Spiegel im System (Beishuizen und Thijs 2003).

Merke

Das Immunsystem scheint eine entscheidende Rolle in der Ätiologie und Pathophysiologie der BS zu spielen. Empirische und Tierstudien zeigen, dass bereits eine Beeinflussung des

Immunsystems des Embryos weitreichende Folgen haben kann. Aber auch bipolare Patienten weisen Veränderungen des Immunsystems auf. Dabei treten häufig eine chronische und leicht gesteigerte Aktivität des Immunsystems auf, welches sogar abhängig von der Episode zu sein scheint.

Merke

Die BS wurde bereits im antiken Griechenland von mehreren Gelehrten wie Hippokrates oder Aristoteles beschrieben. Trotz dieser langen Zeitspanne ist unser Wissen über diese Erkrankung noch sehr limitiert. Die Tatsache, dass Lithium, eine der besten Behandlungsmöglichkeiten der BS, mithilfe von Tierexperimenten entdeckt wurde (Cade 1949), zeigt, dass Tiermodelle ein nützliches Mittel sein können, um unser Wissen zu erweitern.

Zusammenfassung

Die Ätiologie und Pathophysiologie der BS ist noch unzureichend bekannt und es existiert keine einheitliche Hypothese zur Erklärung der Entstehung und Fortschreiten der BS. Es ist ohnehin unwahrscheinlich, dass es für die BS als heterogene Erkrankung, eine einzige Ursache für das Auftreten der BS gibt, die alle bipolare Patienten gemeinsam haben. Das Fehlen einer einheitlichen neurobiologischen Hypothese liegt unter anderem in den gegensätzlichen Episoden dieser Erkrankung. Denn eine Hypothese müsste nicht nur in der Lage sein, Veränderungen der zirkadianen Rhythmik, Neurotransmittertransmission, synaptischen Plastizität, Stress- und Immunsystems in einer affektiven Episode für eine Vielzahl von bipolaren Patienten zu erklären, sondern auch für die entgegengesetzte Episode. Es mangelt somit an longitudinalen Studien von Patienten, aber auch an Tiermodellen, welche in der Lage sind, die Symptomatik der BS abzudecken.

Literatur

- Abé C, Ekman C-J, Sellgren C, Petrovic P, Ingvar M, Landén M (2016) Cortical thickness, volume and surface area in patients with bipolar disorder types I and II. *J. Psychiatry Neurosci.* JPN 41 (4): 240–50.
- Anderson IM, Haddad PM, Scott J (2012) Bipolar disorder. *BMJ* 27(345): e8508.
- Andreasen JT, Henningsen K, Bate S, Christiansen S, Wiborg O (2011) Nicotine reverses anhedonic-like response and cognitive impairment in the rat chronic mild stress model of depression: comparison with sertraline. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl* 25(8): 1134–41.
- Andreasen JT, Redrobe JP (2009) Antidepressant-like effects of nicotine and mecamylamine in the mouse forced swim and tail suspension tests: role of strain, test and sex. *Behav. Pharmacol* 20 (3): 286–95.
- Andreasen JT, Redrobe JP, Nielsen EØ (2012) Combined $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonism and partial serotonin transporter inhibition produce antidepressant-like effects in the mouse forced swim and tail suspension tests: a comparison of SSR180711 and PNU-282987. *Pharmacol. Biochem. Behav* 100(3): 624–9.

- Antoniuk S, Bijata M, Ponimaskin E, Włodarczyk J (2019) Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability. *Neurosci. Biobehav. Rev* 99: 101–16.
- Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM (2009) Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* J. Ment. Sci 195(3): 194–201.
- Aubry J-M (2013) CRF system and mood disorders. *J. Chem. Neuroanat* 54: 20–4.
- Barchas JD, Altemus M (1999) Monoamine Hypotheses of Mood Disorders. *Basic Neurochem. Mol. Cell. Med. Asp.* 6th Ed.
- Barley K, Dracheva S, Byne W (2009) Subcortical oligodendrocyte- and astrocyte-associated gene expression in subjects with schizophrenia, major depression and bipolar disorder. *Schizophr. Res* 112(1–3): 54–64.
- Beishuizen A, Thijs LG (2003) Review: Endotoxin and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. *J. Endotoxin Res* 9(1): 3–24.
- Belvederi Murri M, Pariante C, Mondelli V, Masotti M, Arti AR, Mellacqua Z et al. (2014) HPA axis and aging in depression: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 41: 46–62.
- Belvederi Murri M, Prestia D, Mondelli V, Pariante C, Patti S, Olivieri B et al. (2016) The HPA axis in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 63: 327–42.
- Benedetti F, Fresi F, Maccioni P, Smeraldi E (2008) Behavioural sensitization to repeated sleep deprivation in a mice model of mania. *Behav. Brain Res* 187(2): 221–7.
- Berk M, Dodd S, Kauer-Sant’Anna M, Malhi GS, Bourin M, Kapczinski F et al. (2007) Dopamine dysregulation syndrome: implications for a dopamine hypothesis of bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand* 116: 41–9.
- Besing RC, Paul JR, Hablitz LM, Rogers CO, Johnson RL, Young ME et al. (2015) Circadian Rhythmicity of Active GSK3 Isoforms Modulates Molecular Clock Gene Rhythms in the Suprachiasmatic Nucleus. *J. Biol. Rhythms* 30 (2): 155–60.
- Beyer DKE, Freund N (2017) Animal models for bipolar disorder: from bedside to the cage. *Int. J. Bipolar Disord* 5: 35.
- Björkholm C, Monteggia LM (2016) BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology* 102: 72–9.
- Bliss TVP, Collingridge GL (1993) A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361(6407): 31–9.
- Cade JFJ (1949) Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust* 2(10): 349–52.
- Castrén E, Kojima M (2017) Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments. *Neurobiol. Dis* 97(Pt B): 119–26.
- Cosgrove VE, Kelsoe JR, Suppes T (2016) Toward a Valid Animal Model of Bipolar Disorder: How the Research Domain Criteria Help Bridge the Clinical-Basic Science Divide. *Biol. Psychiatry* 79(1): 62–70.
- Cousins DA, Butts K, Young AH (2009) The role of dopamine in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 11 (8): 787–806.
- Coque L, Mukherjee S, Cao J-L, Spencer S, Marvin M, Falcon E et al. (2011) Specific Role of VTA Dopamine Neuronal Firing Rates and Morphology in the Reversal of Anxiety-Related, but not Depression-Related Behavior in the Clock Δ 19 Mouse Model of Mania. *Neuropsychopharmacology*. 36(7): 1478–88.
- DelBello MP, Adler CM, Cerullo MA, Fleck DE, Strakowski MS (2008) *Bipolar Disorder*. Squire LR Ed *Encycl. Neurosci.* Amsterdam: Elsevier.
- Derks NA, Krugers HJ, Hoogenraad CC, Joëls M, Sarabdjitsingh RA (2017) Effects of early life stress on rodent hippocampal synaptic plasticity: a systematic review. *Curr. Opin. Behav. Sci* 14: 155–66.
- Diz-Chaves Y, Pernía O, Carrero P, Garcia-Segura LM (2012) Prenatal stress causes alterations in the morphology of microglia and the inflammatory response of the hippocampus of adult female mice. *J. Neuroinflammation* 9: 71.
- Dulcis D, Jamshidi P, Leutgeb S, Spitzer NC (2013) Neurotransmitter Switching in the Adult Brain Regulates Behavior. *Science* 340(6131): 449–53.
- Duman RS (2002) Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol. Psychiatry* 18;7(S1): S29–34.
- Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH (2016) Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat. Med* 22(3): 238–49.
- Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB (2010) Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disord* 12(6): 638–46.
- Eid L, Heim K, Doucette S, McCloskey S, Duffy A, Grof P (2013) Bipolar disorder and socioeconomic status: what is the nature of this relationship? *Int. J. Bipolar Disord* 21(1).
- Einat H, Yuan P, Manji HK (2005) Increased anxiety-like behaviors and mitochondrial dysfunction in mice with targeted mutation of the Bcl-2 gene: further support for the involvement of mitochondrial function in anxiety disorders. *Behav. Brain Res* 165(2): 172–80.

- Ellenbogen MA, Hodgins S, Walker C-D, Couture S, Adam S (2006) Daytime cortisol and stress reactivity in the offspring of parents with bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology* 31(10): 1164–80.
- Engel SR, Creson TK, Hao Y, Shen Y, Maeng S, Nekrasova T et al. (2008) The extracellular signal-regulated kinase pathway contributes to the control of behavioral excitement. *Mol. Psychiatry* 14(4): 448–61.
- van Enkhuizen J, Geyer MA, Halberstadt AL, Zhuang X, Young JW (2014) Dopamine depletion attenuates some behavioral abnormalities in a hyperdopaminergic mouse model of bipolar disorder. *J. Affect. Disord* 155: 247–54.
- van Enkhuizen J, Janowsky DS, Olivier B, Minassian A, Perry W, Young JW et al. (2015) The catecholaminergic-cholinergic balance hypothesis of bipolar disorder revisited. *Eur. J. Pharmacol* 753: 114–26.
- Fournier JC, Keener MT, Almeida J, Kronhaus DM, Phillips ML (2013a) Amygdala and whole brain activity to emotional faces distinguishes major depressive disorder and bipolar disorder. *Bipolar Disord* 15(7): 741–52.
- Fournier JC, Keener MT, Mullin BC, Hafeman DM, Labarbara EJ, Stiffler RS et al. (2013b) Heterogeneity of amygdala response in major depressive disorder: the impact of lifetime subthreshold mania. *Psychol. Med* 43(2): 293–302.
- Freund N, Juckel G (2019) Bipolar Disorder: Its Etiology and How to Model in Rodents. *Methods Mol. Biol. Clifton NJ* 2011: 61–77.
- Freund N, Thompson BS, Sonntag K, Meda S, Andersen SL (2016) When the party is over: depressive-like states in rats following termination of cortical D1 receptor overexpression. *Psychopharmacology (Berl.)* 233(7): 1191–201.
- Fuller Torrey E, Rawlings RR, Ennis JM, Merrill DD, Flores DS (1996) Birth seasonality in bipolar disorder, schizophrenia, schizoaffective disorder and stillbirths. *Schizophr. Res* 21(3): 141–9.
- Fusar-Poli P, Perez J, Broome M, Borgwardt S, Placentino A, Caverzasi E et al. (2007) Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav* 31(4): 465–84.
- Giridharan VV, Sayana P, Pinjari OF, Ahmad N, Rosa MI da, Quevedo J et al. (2019) Post-mortem evidence of brain inflammatory markers in bipolar disorder: a systematic review. *Mol. Psychiatry* 1–20.
- Girshkin L, Matheson SL, Shepherd AM, Green MJ (2014) Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 49: 187–206.
- Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ (2004) Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. *Am. J. Psychiatry* 161(3): 564–6.
- Goldstein BI, Carnethon MR, Matthews KA, McIntyre RS, Miller GE, Raghuvver G et al. (2015) Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder Predispose Youth to Accelerated Atherosclerosis and Early Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 132(10): 965–86.
- Gonul AS, Coburn K, Kula M (2009) Cerebral blood flow, metabolic, receptor, and transporter changes in bipolar disorder: the role of PET and SPECT studies. *Int. Rev. Psychiatry Abingdon Engl* 21(4): 323–35.
- Guan L, Jia N, Zhao X, Zhang X, Tang G, Yang L et al. (2013) The involvement of ERK/CREB/Bcl-2 in depression-like behavior in prenatally stressed offspring rats. *Brain Res. Bull* 99: 1–8.
- Hajek T, Kopecek M, Höschl C, Alda M (2012) Smaller hippocampal volumes in patients with bipolar disorder are masked by exposure to lithium: a meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci.* JPN 37(5): 333–43.
- Hanford LC, Nazarov A, Hall GB, Sassi RB (2016) Cortical thickness in bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 18(1): 4–18.
- Hannestad JO, Cosgrove KP, DellaGioia NF, Perkins E, Bois F, Bhagwagar Z et al. (2013) Changes in the Cholinergic System between Bipolar Depression and Euthymia as Measured with [123I]5IA Single Photon Emission Computed Tomography. *Biol. Psychiatry* 74(10): 768–76.
- Hare BD, Shinohara R, Liu RJ, Pothula S, DiLeone RJ, Duman RS (2019) Optogenetic stimulation of medial prefrontal cortex Drd1 neurons produces rapid and long-lasting antidepressant effects. *Nat. Commun* 10.
- Haroon E, Miller AH, Sanacora G (2017) Inflammation, Glutamate, and Glia: A Trio of Trouble in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol* 42(1): 193–215.
- Harrison PJ, Colbourne L, Harrison CH (2018) The neuropathology of bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol. Psychiatry* 20: 1–22.
- Herringa RJ, Roseboom PH, Kalin NH (2006) Decreased amygdala CRF-binding protein mRNA in post-mortem tissue from male but not female bipolar and schizophrenic subjects. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol* 31(8): 1822–31.
- Hooper C, Markevich V, Plattner F, Killick R, Schofield E, Engel T et al. (2007) Glycogen synthase

- kinase-3 inhibition is integral to long-term potentiation. *Eur. J. Neurosci* 25(1): 81–6.
- Hope S, Dieset I, Agartz I, Steen NE, Ueland T, Melle I et al. (2011) Affective symptoms are associated with markers of inflammation and immune activation in bipolar disorders but not in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res* 45(12): 1608–16.
- Horger BA, Roth RH (1996) The role of mesoprefrontal dopamine neurons in stress. *Crit. Rev. Neurobiol* 10(3–4): 395–418.
- Hovens JGFM, Wiersma JE, Giltay EJ, van Oppen P, Spinhoven P, Penninx BWJH et al. (2010) Childhood life events and childhood trauma in adult patients with depressive, anxiety and comorbid disorders vs. controls. *Acta Psychiatr. Scand* 122(1): 66–74.
- Howerton AR, Roland AV, Bale TL (2014) Dorsal raphe neuroinflammation promotes dramatic behavioral stress dysregulation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci* 34(21): 7113–23.
- Husum H, Mathé AA (2002) Early life stress changes concentrations of neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in adult rat brain. Lithium treatment modifies these changes. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol* 27(5): 756–64.
- Joyce PR, Fergusson DM, Woollard G, Abbott RM, Horwood LJ, Upton J (1995) Urinary catecholamines and plasma hormones predict mood state in rapid cycling bipolar affective disorder. *J. Affect. Disord* 33(4): 233–43.
- Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA (1999) Causal Relationship Between Stressful Life Events and the Onset of Major Depression. *Am. J. Psychiatry* 156(6): 837–41.
- Klemfuss H (1992) Rhythms and the pharmacology of lithium. *Pharmacol. Ther* 56(1): 53–78.
- Koehl M, Darnaudéry M, Dulluc J, Van R, Moal ML, Maccari S (1999) Prenatal stress alters circadian activity of hypothalamo-pituitary-adrenal axis and hippocampal corticosteroid receptors in adult rats of both gender. *J. Neurobiol* 40(3): 302–15.
- Kristensen M, Nierenberg AA, Østergaard SD (2018) Face and predictive validity of the ClockΔ19 mouse as an animal model for bipolar disorder: a systematic review. *Mol. Psychiatry* 23(1): 70–80.
- Le-Niculescu H, McFarland MJ, Ogden CA, Balaraman Y, Patel S, Tan J et al. (2008) Phenomic, convergent functional genomic, and biomarker studies in a stress-reactive genetic animal model of bipolar disorder and co-morbid alcoholism. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet* 147B(2): 134–66.
- Lex C, Bázner E, Meyer TD (2017) Does stress play a significant role in bipolar disorder? A meta-analysis. *J. Affect. Disord* 208: 298–308.
- Lien R, Flaisher-Grinberg S, Cleary C, Hejny M, Einat H (2008) Behavioral effects of Bcl-2 deficiency: Implications for affective disorders. *Pharmacol. Rep* 60(4): 490–8.
- Lin Y-L, Wang S (2014) Prenatal lipopolysaccharide exposure increases depression-like behaviors and reduces hippocampal neurogenesis in adult rats. *Behav. Brain Res* 259: 24–34.
- Lippmann M, Bress A, Nemeroff CB, Plotsky PM, Monteggia LM (2007) Long-term behavioural and molecular alterations associated with maternal separation in rats. *Eur. J. Neurosci* 25(10): 3091–8.
- Logan RW, McClung CA (2016) Animal models of bipolar mania: The past, present and future. *Neuroscience* 321: 163–88.
- Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, Coppola V, Reid SW, Bora SH et al. (1999) Brain-derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proc. Natl. Acad. Sci* 96(26): 15239–44.
- Maes M, Meltzer H (1995) The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom F, Kupfer D (Hrsg.) *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press, Ltd. S. 933–944.
- Magariños AM, Li CJ, Gal Toth J, Bath KG, Jing D, Lee FS et al. (2011) Effect of brain-derived neurotrophic factor haploinsufficiency on stress-induced remodeling of hippocampal neurons. *Hippocampus* 21(3): 253–64.
- Maletic V, Eramo A, Gwin K, Offord SJ, Duffy RA (2017) The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Front. Psychiatry*.
- McCarthy MJ, Nievergelt CM, Kelsoe JR, Welsh DK (2012) A Survey of Genomic Studies Supports Association of Circadian Clock Genes with Bipolar Disorder Spectrum Illnesses and Lithium Response. *PLOS ONE* 7(2): e32091.
- McClung CA (2013) How Might Circadian Rhythms Control Mood? Let Me Count the Ways... *Biol. Psychiatry* 74(4): 242–9.
- McElroy SL, Keck PE (2014) Metabolic syndrome in bipolar disorder: a review with a focus on bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry* 75(1): 46–61.
- Mineur YS, Obayemi A, Wigstrand MB, Fote GM, Calarco CA, Li AM, et al. Cholinergic signaling in the hippocampus regulates social stress resilience and anxiety- and depression-like behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110(9): 3573–8.

- Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M (2013) Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol. Psychiatry* 74 (1): 15–25.
- Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus B a. A, Penninx BWJH, Elzinga BM (2014) Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations ($N=9484$). *Mol. Psychiatry* 19(7): 791–800.
- Naaldijk YM, Bittencourt MC, Sack U, Ulrich H (2016) Kinins and microglial responses in bipolar disorder: a neuroinflammation hypothesis. *Biol. Chem* 397(4): 283–96.
- Nieoullon A, Coquerel A (2003) Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Curr. Opin. Neurol* 16(Suppl 2): S3–9.
- Nikolaus S, Mamlins E, Hautzel H, Müller H-W (2019) Acute anxiety disorder, major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia are related to different patterns of nigrostriatal and mesolimbic dopamine dysfunction. *Rev. Neurosci* 30(4): 381–426.
- Niu Z, Yang L, Wu X, Zhu Y, Chen J, Fang Y (2019) The Relationship Between Neuroimmunity and Bipolar Disorder: Mechanism and Translational Application. *Neurosci* 35(4): 595–607.
- Nurnberger JI, Jimerson DC, Simmons-Alling S, Tamminga C, Nadi NS, Lawrence D et al. (1983) Behavioral, physiological, and neuroendocrine responses to arecoline in normal twins and «well state» bipolar patients. *Psychiatry Res* 9(3): 191–200.
- Parboosing R, Bao Y, Shen L, Schaefer CA, Brown AS (2013) Gestational Influenza and Bipolar Disorder in Adult Offspring. *JAMA Psychiatry* 70(7): 677–85.
- Patel JP, Frey BN (2015) Disruption in the Blood-Brain Barrier: The Missing Link between Brain and Body Inflammation in Bipolar Disorder? *Neural Plast* 2015: 708306.
- Pechtel P, Pizzagalli DA (2011) Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. *Psychopharmacology (Berl.)* 214(1): 55–70.
- Peineau S, Taghibiglou C, Bradley C, Wong TP, Liu L, Lu J, et al. (2007) LTP Inhibits LTD in the Hippocampus via Regulation of GSK3 β . *Neuron* 53(5): 703–17.
- Prickaerts J, Moechars D, Cryns K, Lenaerts I, Craenendonck H van, Goris I et al. (2006) Transgenic Mice Overexpressing Glycogen Synthase Kinase 3 β : A Putative Model of Hyperactivity and Mania. *J. Neurosci.* 26(35): 9022–9.
- Remus JL, Dantzer R (2016) Inflammation Models of Depression in Rodents: Relevance to Psychotropic Drug Discovery. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 19(9). (<https://academic.oup.com/ijnp/article/19/9/pyw028/2488254/Inflammation-Models-of-Depression-in-Rodents>, Zugriff am 22.12.2020).
- Rolstad S, Jakobsson J, Sellgren C, Isgren A, Ekman CJ, Bjerke M et al. (2015) CSF neuroinflammatory biomarkers in bipolar disorder are associated with cognitive impairment. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol* 25(8): 1091–8.
- Rondi-Reig L, Lemaigre Dubreuil Y, Martinou JC, Delhaye-Bouchaud N, Caston J, Mariani J (1997) Fear decrease in transgenic mice overexpressing bcl-2 in neurons. *Neuroreport* 8(11): 2429–32.
- Roni MA, Rahman S (2014) The effects of lobeline on nicotine withdrawal-induced depression-like behavior in mice. *Psychopharmacology (Berl.)* 231(15): 2989–98.
- Rosenblat JD (2019) Targeting the immune system in the treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl.)* (<https://doi.org/10.1007/s00213-019-5175-x>).
- Rowse AL, Naves R, Cashman KS, McGuire DJ, Mbana T, Raman C et al. (2012) Lithium Controls Central Nervous System Autoimmunity through Modulation of IFN- γ Signaling. *PLOS ONE* 7(12): e52658.
- Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW (1999) Exercise, antidepressant medications, and enhanced brain derived neurotrophic factor expression. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol* 21(5): 679–82.
- Saarelainen T, Hendolin P, Lucas G, Koponen E, Sairanen M, MacDonald E et al. (2003) Activation of the TrkB neurotrophin receptor is induced by antidepressant drugs and is required for antidepressant-induced behavioral effects. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci* 23(1): 349–57.
- Salvi V, Fagiolini A, Swartz HA, Maina G, Frank E (2008) The use of antidepressants in bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 69(8): 1307–18.
- Sayana P, Colpo GD, Simões LR, Giridharan VV, Teixeira AL, Quevedo J et al. (2017) A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *J. Psychiatr. Res* 92: 160–82.
- Sen S, Duman R, Sanacora G (2008) Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Antidepressant Medications: Meta-Analyses and Implications. *Biol. Psychiatry* 64(6): 527–32.
- Serretti A, Drago A, De Ronchi D (2009) Lithium pharmacodynamics and pharmacogenetics: focus on inositol mono phosphatase (IMPase), inositol polyphosphatase (IPase) and glycogen