

Nervenarzt 2012 · 83:897–902
DOI 10.1007/s00115-012-3589-3
Online publiziert: 27. Juni 2012
© Springer-Verlag 2012

A. Pfennig¹ · C.U. Correll² · K. Leopold¹ · G. Juckel³ · M. Bauer¹

¹ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

² The Zucker Hillside Hospital, Psychiatry Research, North Shore – Long Island Jewish Health System, Glen Oaks

³ Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Präventivmedizin, Ruhr-Universität Bochum, LWL-Universitätsklinikum, Bochum

Früherkennung und Frühintervention bei bipolaren Störungen

Forschungsstand und Perspektiven

For as long as I can remember I was frighteningly, although often wonderfully, beholden to moods. Intensely emotional as a child, mercurial as a young girl, first severely depressed as an adolescent and then unrelentingly caught up in the cycles of manic-depressive illness by the time I began my professional life I became, both by necessity and intellectual inclination, a student of moods.

Dr. Kay Redfield Jamison, in:
„An unquiet mind“

Was Dr. Jamison in ihrem Buch beschreibt ist typisch für den Beginn bipolarer Störungen mit Stimmungsschwankungen und Depressionen in der Adoleszenz und dem frühen Erwachsenenalter. Häufig, so auch bei ihr, werden Betroffene und Ärzte längere Zeit unsicher sein, ob sich hier eine Erkrankung entwickelt und wenn ja, welche. Erhebungen zeigen, dass es im Mittel 9 Jahre dauert, bis die Diagnose bipolare Störung korrekt gestellt und somit der Grundstein für eine adäquate Behandlung gelegt wird [1, 37]. Da die Erkrankung in der Regel rezidivierend und häufig auch chronisch verläuft, geht sie über die vielen Krankheitsjahre mit erheblichen individuellen und sozioökonomischen Konsequenzen einher und in etwa 15% der Fälle steht ein Suizid am En-

de des kurzen Lebens. All dies sind Gründe, das Potenzial einer frühestmöglichen Identifizierung von bereits Erkrankten und von Hochrisikopersonen für die Entwicklung bipolarer Störungen zu untersuchen. Ziele einer frühen Intervention sind die Reduktion bestehender Symptome, die Verbesserung oder Stabilisierung des funktionellen Niveaus, die Verhinderung oder Verzögerung der Erstmanifestation, die Minimierung des Erkrankungsschweregrades, die Verkürzung unbehandelter Krankheitsphasen sowie die positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs [4, 10, 27, 16].

Während Früherkennungsmaßnahmen bei vergleichbar folgenreichen somatischen Erkrankungen heute ubiquitär und im Versorgungsalltag angekommen sind, gibt es bei den psychiatrischen Erkrankungen bislang nur wenige Initiativen, welche vor allem im Rahmen von Forschungsprojekten umgesetzt werden. Modellcharakter haben dabei die seit Mitte der 1990er Jahre auch in Deutschland gegründeten Früherkennungszentren für Psychosen (<http://www.fetz.org>), welche ihren Fokus auf der frühzeitigen Erkennung und Behandlung von Vorstufen schizophrener Erkrankungen haben. Hierbei wurde gezeigt, dass nach Entwicklung und Einsatz valider Unter-

suchungsskalen Hochrisiko- bzw. „Prodromal“-Kriterien definiert werden können [14] und dass 20–30% dieser Hochrisikopatienten innerhalb von 1 bis 3 Jahren in das Vollbild einer Psychose übergehen [25]. Des Weiteren konnte belegt werden, dass eine frühe Intervention mit psychotherapeutischen und/oder psychopharmakologischen Methoden die Symptomatik im Prodrom, also der dynamischen Periode zwischen einer eher stabilen prämorbidem Phase und der Erstmanifestation, vermindern und das Auftreten des Vollbildes einer Psychose zeitlich aufschieben konnte [34, 41]. Dies scheint auf den ersten Blick wenig spektakulär, kann im Einzelfall für den Betroffenen jedoch sehr viel bedeuten, wenn z. B. ein Schulabschluss oder die erfolgreiche Beendigung einer Ausbildung dadurch (noch) erreicht werden können. Ob die Entwicklung zum Vollbild der Erkrankung verhindert werden kann, ist letztlich noch nicht abschließend geklärt, auch aufgrund (zu) kleiner Fallzahlen und (zu) kurzer Laufzeiten. Um dies weiter zu untersuchen, werden aktuell große multizentrische Studien (wie bspw. PREVENT, [6]) durchgeführt.

In den letzten Jahren wurde der Fokus über die Psychosefrüherkennung im engeren Sinne hinaus auf die Erkennung von

Tab. 1 Übersicht über in aktuellen Modellen abgebildeten möglichen Risikofaktoren für die Entwicklung bipolarer Störungen

Potenzielle Risikofaktoren	Zeitlicher Verlauf		Auftreten	
	Überdauernd	Fluktuierend	Eher früh	Eher später
Familienanamnese	X		X	
Persönlichkeitsmerkmale/Temperament	X		X	
Frühes Trauma	X		X ^b	X ^b
Besondere Kreativität	X		X	
ADHS/Verhaltensauffälligkeiten (z. B. oppositionelles Verhalten)		X	X	
Angst/Ängstlichkeit		^a	X	
Schlafstörungen/Störungen der zirkadianen Rhythmik		X	X	
Stimmungsschwankungen		X	X	
Substanzgebrauch		^a		X
Beeinträchtigung des Funktionsvermögens		X	X ^b	X ^b
Dissoziative Symptome		X		^a
Unterschwellige depressive Symptome (oder Vollbild der Depression)		X	X	
Unterschwellige gemischte Symptome		X		X
Unterschwellige manische Symptome		X		X
Unterschwellige psychotische Symptome		X		X
Psychotische Depression		X		X
Atypische oder saisonale Depression		X		X

^aEinordnung ist bislang nicht möglich; ^bbeide Verlaufsformen scheinen möglich zu sein.
ADHS Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.

Frühphasen in der Entwicklung bipolarer Störungen erweitert. Drei Überlegungen lassen vermuten, dass sich die Früherkennung bipolarer Störungen komplexer gestaltet:

- Lange Zeit ging man davon aus, dass die Erkrankung mit einer sehr plötzlich einsetzenden manischen Phase beginnt und damit wenig Chance besteht, Personen mit Risiko lange genug vor Einsetzen der Manie zu identifizieren. Einige retrospektive Studien lieferten bereits vor mehreren Jahren Hinweise auf mögliche Prodromalsymptome (s. unten), jedoch wurden diese bis heute nur in Ansätzen systematisch untersucht. Jedoch bleibt die Schwierigkeit, bipolare Prodromalsymptome auch vor einer depressiven ersten Phase (womit die bipolare Störung am häufigsten beginnt) genauer zu bestimmen und zu erkennen.
- Anders als bei den Psychosen, bei denen ein eher lineares Fortschreiten unterschwelliger Positivsymptomatik Fokus der Früherkennung ist, müssen

bei den bipolaren Störungen mehrere Symptome verschiedener Qualitäten und Dimensionen (z. B. Schlaf, Stimmung, Antrieb; s. auch nachstehend unter Risikokonstellationen) gleichzeitig beobachtet werden, die sich im Übergang von Vorstufen der Erkrankung zur Manifestation teils episodisch verändern. Zusätzlich können bei der Entwicklung der bipolaren Störung mehrere Symptome sogar in Anteilen überschwellig auftreten, ohne dass ein Übergang zu einem bipolaren „Psychoseäquivalent“ vorliegt, für das ein einziges syndromales positives psychotisches Symptom ausreicht. Demgegenüber ist bei der Manieentwicklung selbst das Vorliegen mehrerer überschwelliger Symptome bei unzureichender Anzahl oder Dauer noch immer als „prodromal“ zu werten.

- Größere Schwankungen z. B. der Stimmungslage und des Antriebs sind in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet. Daher ist die Abgrenzung zu Vorstufen von bipolaren Störungen

gen allein auf phänomenologischer Ebene erschwert, und eine zeitige, zusätzliche Untersuchung von potenziellen Biomarkern (wie z. B. von endokrinen Markern und solchen, die mit Veränderungen der zirkadianen Rhythmik assoziiert sind) sogar noch bedeutsamer als beim psychotischen Prodrom.

Zur Förderung von Kooperationen in diesem neuen Forschungsfeld wurde 2008 das Netzwerk „Network for Early Recognition and Intervention in Bipolar Disorders“ (NERIBID) mit Wissenschaftlern aus Dresden (Michael Bauer, Andrea Pfennig, Karolina Leopold), Bochum (Georg Juckel, Seza Özgürdal), Hamburg (Martin Lambert), Köln (Andreas Bechdorf), Hamm (Martin Holtmann), Lausanne (Phillippe Conus), New York (Christoph Correll) und Würzburg (Andreas Reif) gegründet. Synergien sollen gestärkt und für die Erarbeitung gemeinsamer wissenschaftlicher und klinischer Standards sowie die Planung und Durchführung gemeinsamer Studienprojekte genutzt werden. Erste gemeinsame Schwerpunkte waren die Aufarbeitung des aktuellen Forschungsstands, die Durchführung einer retrospektiven Erhebung bei Patienten mit bipolarer Störung einschließlich deren Angehörigen zu Prodromalsymptomen und zugrunde liegenden bzw. begleitenden Persönlichkeitsmerkmalen, die gemeinsame (Weiter)entwicklung von Früherkennungsinstrumenten sowie die Planung und Umsetzung einer ersten klinischen Studie zu Möglichkeiten der Frühintervention.

Zum aktuellen Forschungsstand der Früherkennung bipolarer Störungen

In einer Reihe *retrospektiver Studien* wurden Patienten mit bipolaren Störungen (und teilweise deren Angehörige) befragt, wann welche Symptome früh aufgetreten sind, die mit der späteren Diagnose in Verbindung gesehen wurden. Dabei sind u. a. die Studien von Lish et al. [33], Hirschfeld et al. [29] (die Studienpopulationen von Lish et al. 1994 und Hirschfeld et al. 2003 überlappen sich teilweise), Ege-land et al. [20], Fergus et al. [23], Berk et

al. [10], Correll et al. [16], Rucklidge et al. [40] und Özgürdal et al. [36] zu erwähnen. Die Ergebnisse zeigen, dass in einer Vielzahl, wenn nicht der Mehrzahl, der Fälle dem manischen Vollbild eine Prodromalphase vorausgeht, die sich aus affektiven und kognitiven Symptomen sowie Verhaltensauffälligkeiten zusammensetzt. Diese Symptomkomplexe können dabei aus attenuierten oder subsyndromalen Manifestationen der späteren bipolaren Störung bestehen und/oder aus Krankheitszeichen, die nicht mit den derzeitigen verwendeten diagnostischen Kriterien überlappen. Beschriebene Symptome gliedern sich in

1. unspezifische Allgemeinsymptomatik, subjektive Beeinträchtigung und Funktionsverlust,
2. subsyndromale oder syndromale depressive Verläufe und
3. subsyndromale (hypo-)manische Erscheinungsbilder mit entweder einer zu geringen diagnostischen Symptomanzahl, Symptomschwere und/oder einer zu kurzen Symptombdauer (s. auch **Tab. 1**).

Limitationen der retrospektiven Untersuchung ergeben sich u. a. durch die Tatsache, dass die vorliegende Erkrankung bei Betroffenen und Angehörigen die Attribuierung von fraglichen Symptomen vor Einsetzen der bipolaren Störung verändern kann. Aber auch die lange Zeitspanne zwischen Auftreten und Erfassung früher Symptomatik verschlechtert die Qualität und Validität der erhobenen Daten.

Demgegenüber bieten *prospektive Studien* eine verlässlichere, jedoch ressourcenintensivere Alternative, frühe Symptomatik zu untersuchen, die dem Vollbild der bipolaren Störung vorangeht. Diese werden an gesunden Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit oder ohne (bekannte) Risikofaktoren (wie bspw. Familienangehörige mit bipolarer Störung, bereits selbst erlebte depressive Episode, subklinische manische Symptomatik oder das Vorliegen einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung [ADHS] in der Anamnese) durchgeführt. Wichtige Studien sind hierzu u. a. Akiskal et al. 1985 [1, 29], Akiskal et al. 1995 [2], Angst et al. 2003 [3], Egeland et al. 2003 [21] und Shaw et al. 2005 [43], Reichart et al. 2005

Nervenarzt 2012 · 83:897–902 DOI 10.1007/s00115-012-3589-3
© Springer-Verlag 2012

A. Pfennig · C.U. Correll · K. Leopold · G. Juckel · M. Bauer

Früherkennung und Frühintervention bei bipolaren Störungen. Forschungsstand und Perspektiven

Zusammenfassung

Erste Symptome einer sich entwickelnden bipolaren Störung treten häufig bereits in der Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter auf. Dennoch wird die Diagnose oft sehr spät gestellt und dadurch eine adäquate Behandlung verzögert. Die Erfahrung aus der Früherkennung von Psychosen nutzend, sollen durch die Gründung eines deutschsprachigen Netzwerks von Wissenschaftlern der Themengebiete bipolare Störungen und Früherkennung psychischer Störungen („Network for Early Recognition and Intervention in Bipolar Disorders“, kurz: NERIBID) Synergien gestärkt und für die Erarbeitung gemeinsamer wissenschaftlicher und klinischer Standards und die Planung und Durchführung gemeinsamer Studienprojekte genutzt werden. Initiale gemeinsame Schwerpunkte waren u. a.

die Aufarbeitung des aktuellen Forschungsstands sowie die (Weiter)entwicklung von Früherkennungsinstrumenten. Erste Ergebnisse werden im vorliegenden Beitrag dargestellt. Perspektivisch gilt es, zu klären, ob die Früherkennung von Risikostadien für die Entwicklung bipolarer Störungen möglich ist, und wenn ja, welche Frühinterventionen sinnvoll sind. Sollte dies möglich sein, muss die weitere Frage geklärt werden, wie die aktuell meist im Rahmen von Forschungsvorhaben realisierten Früherkennungsinitiativen pragmatisch in der klinischen Versorgungslandschaft etabliert werden können.

Schlüsselwörter

Bipolare Störung · Früherkennung · Risikofaktor · Prävention · Prodromalphase

Early recognition and intervention for bipolar disorders. State of research and perspectives

Summary

Early signs of developing bipolar disorder are frequently already present in adolescence or early adulthood. Despite this the disorder is often diagnosed late leading to a delay in adequate treatment. Benefiting from the experience of the early recognition of psychosis, we aimed to strengthen synergies by founding a German-speaking network of scientists in the fields of bipolar disorders and early recognition of mental disorders (“Network for Early Recognition and Intervention in Bipolar Disorders“, short: NERIBID) in order to develop joint scientific and clinical standards and design and conduct collaborative study projects. Initial key aspects of establishing the network included a review of the research to date and the (further) development of instruments for early recognition. Preliminary

results of these initiatives are presented in this article. In the long term it has to be clarified whether early detection of at-risk states for the development of bipolar disorders is possible and, if so, which early intervention strategies are most appropriate? If it is possible to reliably identify individuals at true risk for bipolar disorder, the next question to be answered is how early detection initiatives that presently are mostly realized within research projects could be established pragmatically within clinical settings in the health care system.

Keywords

Bipolar disorder · Early detection · Risk factor · Prevention · Prodromal phase

[38] und Hillegers et al. 2005 [28], Kochman et al. 2005 [31], Duffy et al. 2007 [18] und Duffy et al. 2010 [19] sowie Beesdo et al. 2009 [8] und Tjijssen 2010 [44].

Die Ergebnisse von prospektiven Studien mit Risikopersonen lieferten interessante Ergebnisse (s. auch **Tab. 1**). Beispielsweise ergab die prospektive Untersuchung von Kindern mit einem an einer bipolaren Störung erkrankten Elternteil, dass häufig unspezifische Ängstlichkeit

oder eine Angststörung sowie bei einem kleineren Teil Schlafstörungen dem Auftreten affektiver Symptome und der späteren Manifestation einer bipolaren Störung vorausgingen [18, 19]. Die Ergebnisse sind wahrscheinlich jedoch nur für den Teil der Patienten gültig, der diese speziellen Risikofaktoren trägt (was bei der familiären Belastung bspw. nur ca. 10% der an einer bipolaren Störung erkrankten Patienten ausmacht). Die wenigen prospek-

tiven Studien mit Stichproben jugendlicher und junger Erwachsener aus der Allgemeinbevölkerung hatten ein breites Untersuchungsspektrum und konnten daher für die einzelne psychiatrische Erkrankung nicht detailreich genug erheben, welche möglichen Frühsymptome wann und wie schwer bestanden. Zukünftig könnte es sich lohnen, relevante Veränderungen zu definieren und diese als Indikatoren mitzuerheben. Allerdings ist die Übergangsrate zur bipolaren Störung bei unselektierten Kohorten selbst bei langer Untersuchungsdauer gering, weshalb ressourcenintensive, prospektive Studien sich eher auf eine Population mit bestehenden Risikofaktoren fokussieren sollten.

Die Ergebnisse der retro- und prospektiven Studien gingen in die Entwicklung von Modellen und Früherkennungsinstrumenten für bipolare Störungen ein (s. folgender Absatz). Eine ausführlichere Darstellung der Evidenz aus den genannten retro- und prospektiven Studien findet sich bei Leopold et al. [32], eine detaillierte Übersicht zu prospektiven Studien an Populationen mit einzelnen potenziellen Risikofaktoren wie bspw. Schlafstörungen bei Ritter et al. [39].

Modelle für Risikokonstellationen für die Entwicklung bipolarer Störungen

In Zusammenschau der Ergebnisse der oben genannten Studien und der klinischen Erfahrung der im Netzwerk aktiven Wissenschaftler entstanden Modelle zu Risikokonstellationen für die Entwicklung bipolarer Störungen:

In den Arbeiten von Correll et al. [15, 16] werden vor allem Charakteristika des *Manieprodroms* beschrieben, die mittels der dafür entwickelten Bipolar Prodrome Symptom Scale-Retrospective (BPSS-R) erhoben werden. Dieses entwickelt sich im Mittel über 18 Monate, häufig anfangs langsam und eher stufenförmig und spät dann mit relativ plötzlicher Dynamik. Hauptsächlich werden unspezifische Symptome (wie Leistungsabfall, Stimmungsschwankungen, Wutausbrüche, sozialer Rückzug und oppositionelles Verhalten), unterschwellige manische Symptome (wie Gereiztheit/Wut, Gedan-

kenrasen, vermehrte Energie/zielgerichtete Aktivität), unterschwellige depressive Symptome (wie niedergedrückte Stimmung und Anhedonie) und unterschwellige gemischte Symptome (wie Ablenkbarkeit und psychomotorische Agitiertheit) berichtet. Attenuierte psychotische Symptome traten häufig erst unmittelbar vor Manifestation einer (psychotischen) Manie auf ([15], s. auch [13]). Aufgrund der Erfahrungen mit der BPSS-R-Skala wurde ein prospektives Interview und Ratinginstrument (BPSS-P) entwickelt, das in Kürze validiert zur Verfügung stehen wird (C. Correll, persönliche Kommunikation). Parallel dazu wurden, ausgehend von Risikopersonen für Psychosen, die im Verlauf statt einer schizophrenen Erkrankung eine bipolare Störung entwickelten, Kriterien für ein Prodrom vor einer ersten manischen Phase formuliert [7]. Hier werden ebenfalls eine positive Familienanamnese, ein junges Alter bei Auftreten der Symptodynamik und psychopathologische Charakteristika (wie unterschwellige manische, depressive und zyklotymne Symptomatik) kombiniert. In einer aktuell vor der Veröffentlichung stehenden prospektiven Studie wurden diese Kriterien validiert und erlauben die Einschätzung eines relativ maniefern oder manienahen Risikostatus [5]. Zusätzlich wurde die Entwicklung eines Risikoindex vorgeschlagen, der distale Risikofaktoren und mehr proximale subsyndromale Symptomkomplexe mit einem Punktwertsystem vereint [12], hierfür steht eine Validierung allerdings noch aus.

In einem umfangreicheren Ansatz wurden jüngst *Risikokonstellationen* definiert, die *zusätzlich noch vor oder parallel zum Manieprodrom* bestehen können und somit eventuell eine noch frühere Identifikation von Risikopersonen ermöglichen könnten [32]. Hauptrisikofaktoren sind dabei eine genetische Vulnerabilität (positive Familienanamnese für affektive oder schizoaffektive Störungen), zunehmende Stimmungsschwankungen bzw. Zyklotymie und das erwähnte (Hypo)manieprodrom. Nebenfaktoren sind spezifische Schlaf- und Tagesrhythmusstörungen sowie Substanzgebrauch, Verdachtsdiagnose einer oder aktuell/anamnestic diagnostizierte ADHS, Beeinträchtigung des psychosozialen Funktionsvermögens

(vor allem in sozialen Beziehungen), eine manifeste oder anamnestic affektive Störung (ohne die Kriterien einer bipolaren Störung zu erfüllen) sowie Angst bzw. Ängstlichkeit. Die Charakteristika Ausprägung der Kreativität und dissoziative Symptome werden aktuell miterfasst, tragen jedoch (noch) nicht zum Risikoprofil bei. Aktuell werden diese Risikokonstellationen in Validierungsstudien des Erfassungsinstrumentes *EPIbipolar* geprüft [27].

Um den in Studien [22, 31] gefundenen Anhalt für einen Einfluss spezifischer klinischer und Persönlichkeitsmerkmale auf das Risiko für die Entwicklung bipolarer Störungen detailliert zu untersuchen, wurden diese bei mit der BPSS-R (s. oben) charakterisierten Patienten mit bipolaren Störungen in drei Kliniken von Netzwerkpartnern erhoben (für eine Zwischenanalyse s. auch [30]).

In **Tab. 1** findet sich eine Übersicht möglicher Risikofaktoren, die aufgrund der genannten Evidenz und der klinischen Erfahrung der Netzwerkmitglieder in den beschriebenen Modellen aufgegriffen wurden.

Forschungsstand zu Frühinterventionen bei Risikopersonen

Nun ergibt sich die berechtigte Frage nach Möglichkeiten der Frühintervention bei Vorliegen eines der vorgenannten (Hoch-)Risikostatusmerkmale. Ausreichende Evidenz fehlt hierzu weitgehend. Die wenigen publizierten psychopharmakologischen Studien wurden an Risikopersonen mit bereits erheblicher Symptomatik durchgeführt. Unter einer nichtverblindeten Gabe von Valproat [11, 42] bzw. Quetiapin [17] kam es zur Symptombesserung; aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe sind diese Effekte jedoch schwer zu interpretieren. Die placebokontrollierte Gabe von Lithium [26] bzw. Valproat [24] führte nicht zu besseren Ergebnissen im Vergleich zu Placebo.

Die Entscheidung für eine Interventionsstrategie muss nach gründlicher Aufklärung und Beratung der Betroffenen individuell und symptomorientiert unter Abwägung von Nutzen und Risiken erfolgen. Hier sollten wir aufgrund der noch wenigen Validitätsdaten mit ri-

sikoarmen Therapiemöglichkeiten beginnen und können von den Erfahrungen der Frühintervention bei Psychosen profitieren (bei denen sich im Sinne eines „Stagings“ ein Trend hin zu risikoärmeren Interventionsformen zeigt) [9]. Da die Evidenz psychotherapeutischer Interventionen bei Risikopersonen für die Entwicklung bipolarer Störungen sehr spärlich ist (aktuell liegt nur eine publizierte Studie zur familienfokussierten Therapie aus der Gruppe um D. Miklowitz vor [35]), indirekte Evidenz jedoch vermuten lässt, dass eine kognitive Verhaltenstherapie (angepasst an die Bedürfnisse der Risikopopulation) wirksam sein könnte, haben die Autoren zu dieser Frage eine randomisierte DFG-geförderte klinische Studie konzipiert, die aktuell mit den Netzwerkpartnern umgesetzt wird (EarlyCBT, <http://www.germanctr.de>).

Ausblick

Perspektivisch ist ein Schwerpunkt des NERIBID-Netzwerkes, zur weiteren Aufklärung der Ursachen und Risikofaktoren für die Entwicklung bipolarer Störungen zielführend beizutragen. Die von Netzwerkmitgliedern (mit-)entworfenen Früherkennungsinstrumente sollen weiterentwickelt und die Risikokriterien auf ihre Vorhersagekraft hin untersucht werden. Gemeinsame Studienprojekte, u. a. für Strategien zur frühzeitigen Intervention, sollen umgesetzt und neue geplant werden. Letztlich gilt es zu klären, ob die Früherkennung von Risikostadien für die Entwicklung von bipolaren Störungen möglich ist und wenn ja, ob und welche Frühinterventionen sinnvoll sind. Sollte dies möglich sein, muss geklärt werden, wie die aktuell meist im Rahmen von Forschungsvorhaben realisierten Früherkennungsinitiativen pragmatisch in der Versorgung etabliert werden können. Wie immer in der beginnenden Phase eines neuen Forschungsbereiches hängen Ausmaß und Geschwindigkeit des Fortschritts unter anderem auch von der Größe prospektiv untersuchter Kohorten sowie bereitgestellter Forschungsmittel ab. Im Zusammenhang mit den noch immer weitgehend nur moderaten Ergebnissen derzeit vorhandener Interventionen für bestehende schwere psychische Erkran-

kungen lässt der gegenwärtig erkennbare Fokus auf Prävention in der Psychiatrie hoffen, dass diesem Feld genügend Aufmerksamkeit geschenkt wird, sodass klinisch relevante Ergebnisse schnell genug erzielt und gewinnbringend in der Versorgung umgesetzt werden können.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. M. Bauer

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
Michael.Bauer@uniklinikum-dresden.de

Interessenkonflikte. Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehungen hin:

A.P. hat finanzielle Unterstützung für wissenschaftliche Projekte von GlaxoSmithKline und AstraZeneca sowie Vortragshonorare bzw. Reisekosten für eigene wissenschaftliche Inhalte von AstraZeneca erhalten.

C.C. hat Honorare für Konsultationen von AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Desitin, Eli Lilly; Gerson Lehrman Group, IntraCellular Therapies, Lundbeck, MedAvante; Medscape, Pfizer; Otsuka, Sunovion, Takeda, und Teva erhalten. Er war Mitglied der Advisory Boards von Actelion; Alexza; AstraZeneca, Biotis, Bristol-Myers Squibb, IntraCellular Therapies, MedAvante, Merck, Novartis, Otsuka, Sunovion, Pfizer, Sunovion. Er hat Vortragshonorare von American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, ProPhase, und Pfizer erhalten. Zusätzlich hat er Forschungsmittel von BMS, Feinstein Institute for Medical Research, Janssen-Cilag/J&J, National Institute of Mental Health (NIMH), National Alliance for Research in Schizophrenia and Depression (NARSAD), und Otsuka erhalten.

K.L. hat Vortragshonorare von AstraZeneca, BMS, Pfizer, Janssen-Cilag, Lundbeck und Lilly erhalten.

G.J. hat Vortragshonorare von folgenden pharmazeutischen Firmen erhalten: AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb/Otsuka, Janssen, Lilly, Lundbeck, Pfizer. Er war Mitglied der Advisory Boards von AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb/Otsuka, Janssen-Cilag. Er hat finanzielle Unterstützung für IITs bekommen von: Jansen, AstraZeneca, Lundbeck, BMS.

M.B. hat Vortragshonorare von folgenden pharmazeutischen Firmen erhalten: AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb/Otsuka, Lilly, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Servier und Pfizer. Er war Mitglied der Advisory Boards von AstraZeneca, Lilly, Bristol-Myers-Squibb/Otsuka, Lundbeck, Servier, Janssen-Cilag.

Literatur

1. Akiskal HS, Downs J, Jordan P et al (1985) Affective disorders in referred children and younger siblings of manic-depressives. Mode of onset and prospective course. *Arch Gen Psychiatry* 42(10):996–1003

2. Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ et al (1995) Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry* 52(2):114–123
3. Angst J, Gamma A, Endress J (2003) Risk factors for the bipolar and depression spectra. *Acta Psychiatr Scand Suppl* (418):15–19
4. Bauer M, Juckel G, Correll CU et al (2008) Diagnosis and treatment in the early illness phase of bipolar disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258(Suppl 5):50–54
5. Bechdolf A (2012) A prospective trial to evaluate at-risk criteria for bipolar disorder. 20. Europäischer Kongress der European Psychiatric Association. Prag, Tschechische Republik
6. Bechdolf A, Muller H, Stutzer H et al (2011) Rationale and baseline characteristics of PREVENT: a second-generation intervention trial in subjects at-risk (prodromal) of developing first-episode psychosis evaluating cognitive behavior therapy, aripiprazole, and placebo for the prevention of psychosis. *Schizophr Bull* 37(Suppl 2):111
7. Bechdolf A, Raheesh A, Wood SJ et al (2012) Rationale and first results of developing at-risk (prodromal) criteria for bipolar disorder. *Curr Pharm Des* 18(4):358–375
8. Beesdo K, Höfler M, Leibenluft E et al (2009) Mood episodes and mood disorders: patterns of incidence and conversion in the first three decades of life. *Bipolar Disord* 11(6):637–649
9. Berk M, Brnabic A, Dodd S et al (2011) Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord* 13(1):87–98
10. Berk M, Hallam K, Lucas N et al (2007) Early intervention in bipolar disorders: opportunities and pitfalls. *Med J Aust* 187(Suppl 7):11
11. Chang KD, Dienes K, Blasey C et al (2003) Divalproex monotherapy in the treatment of bipolar off-spring with mood and behavioral disorders and at least mild affective symptoms. *J Clin Psychiatry* 64(8):936–942
12. Conus P (2012) Development of a scale for the assessment of prodromal states. 20. Europäischer Kongress der European Psychiatric Association. Prag, Tschechische Republik
13. Conus P, Ward J, Hallam KT et al (2008) The proximal prodrome to first episode mania—a new target for early intervention. *Bipolar Disord* 10(5):555–565
14. Correll CU, Hauser M, Auther AM et al (2010) Research in people with psychosis risk syndrome: a review of the current evidence and future directions. *J Child Psychol Psychiatry* 51(4):390–431
15. Correll CU, Penzner JB, Frederickson AM et al (2007) Differentiation in the preonset phases of schizophrenia and mood disorders: evidence in support of a bipolar mania prodrome. *Schizophr Bull* 33(3):703–714
16. Correll CU, Penzner JB, Lencz T et al (2007) Early identification and high-risk strategies for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 9(4):324–338
17. DelBello MP, Adler CM, Whitsel RM et al (2007) A 12-week single-blind trial of quetiapine for the treatment of mood symptoms in adolescents at high risk for developing bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 68(5):789–795
18. Duffy A, Alda M, Crawford L et al (2007) The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 9(8):828–838

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

19. Duffy A, Alda M, Hajek T et al (2010) Early stages in the development of bipolar disorder. *J Affect Disord* 121(1–2):127–135
20. Egeland JA, Hostetter AM, Pauls DL et al (2000) Prodromal symptoms before onset of manic-depressive disorder suggested by first hospital admission histories 679. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39(10):1245–1252
21. Egeland JA, Shaw JA, Endicott J et al (2003) Prospective study of prodromal features for bipolarity in well Amish children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42(7):786–796
22. Evans L, Akiskal HS, Keck PEJ et al (2005) Familiality of temperament in bipolar disorder: support for a genetic spectrum. *J Affect Disord* 85(1–2):153–168
23. Fergus EL, Miller RB, Luckenbaugh DA et al (2003) Is there progression from irritability/dyscontrol to major depressive and manic symptoms? A retrospective community survey of parents of bipolar children 680. *J Affect Disord* 77(1):71–78
24. Findling RL, Frazier TW, Youngstrom EA et al (2007) Double-blind, placebo-controlled trial of divalproex monotherapy in the treatment of symptomatic youth at high risk for developing bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 68(5):781–788
25. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR et al (2012) Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 69(3):220–229
26. Geller B, Cooper TB, Zimmerman B et al (1998) Lithium for prepubertal depressed children with family history predictors of future bipolarity: a double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 51(2):165–175
27. Hauser M, Pfennig A, Ozgurda S et al (2007) Early recognition of bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 22(2):92–98
28. Hillegers MH, Reichart CG, Wals M et al (2005) Five-year prospective outcome of psychopathology in the adolescent offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 7(4):344–350
29. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM et al (2003) Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 64(1):53–59
30. Juckel G, Zeschel E, Ozgurda S et al (2011) Bipolar Prodrom und Temperament: Ergebnisse einer retrospektiven Studie. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. Berlin
31. Kochman FJ, Hantouche EG, Ferrari P et al (2005) Cyclothymic temperament as a prospective predictor of bipolarity and suicidality in children and adolescents with major depressive disorder. *J Affect Disord* 85(1–2):181–189
32. Leopold K, Ritter P, Correll CU et al (2012) Risk constellations prior to the development of bipolar disorders: rationale of a new risk assessment tool. *J Affect Disord* 136(3):1000–1010
33. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC et al (1994) The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord* 31(4):281–294
34. Marshall M, Rathbone J (2011) Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev* (6):CD004718
35. Miklowitz DJ, Chang KD, Taylor DO et al (2011) Early psychosocial intervention for youth at risk for bipolar I or II disorder: a one-year treatment development trial. *Bipolar Disord* 13(1):67–75
36. Ozgurda S, Haren E van, Hauser M et al (2009) Early mood swings as symptoms of the bipolar prodrome: preliminary results of a retrospective analysis. *Psychopathology* 42(5):337–342
37. Pfennig A, Jabs B, Pfeiffer S et al (2011) Versorgungserfahrungen bipolarer Patienten in Deutschland Befragung vor Einführung der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen. *Nervenheilkunde* 5:333–340
38. Reichart CG, Ende J van der, Wals M et al (2005) The use of the GBI as predictor of bipolar disorder in a population of adolescent offspring of parents with a bipolar disorder. *J Affect Disord* 89(1–3):147–155
39. Ritter PS, Marx C, Bauer M et al (2011) The role of disturbed sleep in the early recognition of bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord* 13(3):227–237
40. Rucklidge JJ (2008) Retrospective parent report of psychiatric histories: do checklists reveal specific prodromal indicators for postpubertal-onset pediatric bipolar disorder? *Bipolar Disord* 10(1):56–66
41. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Bechdolf A et al (2010) Intervention in at-risk states for developing psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260(Suppl 2):90
42. Saxena K, Howe M, Simeonova D et al (2006) Divalproex sodium reduces overall aggression in youth at high risk for bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16(3):252–259
43. Shaw JA, Egeland JA, Endicott J et al (2005) A 10-year prospective study of prodromal patterns for bipolar disorder among Amish youth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44(11):1104–1111
44. Tijsen MJ, Van OJ, Wittchen HU et al (2010) Prediction of transition from common adolescent bipolar experiences to bipolar disorder: 10-year study. *Br J Psychiatry* 196(2):102–108