

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Reproduktive Auffälligkeiten bei unmedizierten Frauen
mit bipolarer Erkrankung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nikola Schoofs

aus Geldern

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. S. Krüger
 2. Prof. Dr. med. P. Bräunig
 3. Prof. Dr. Dr. D. van Calker

Datum der Promotion: 04.02.2011

Meiner Mutter Manuela Schoofs

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	DEFINITION DER BIPOLAREN ERKRANKUNG	1
1.2	SYMPTOMATIK UND DIAGNOSTIK DER BIPOLAREN ERKRANKUNG	1
1.2.1	Depressive Episode	1
1.2.2	Manische Episode	3
1.2.3	Gemischte Episode	4
1.2.4	Hypomanische Episode	5
1.3	EPIDEMIOLOGIE DER BIPOLAREN ERKRANKUNG	7
1.4	VERLAUF UND PROGNOSE DER BIPOLAREN ERKRANKUNG	7
1.5	ÄTIOLOGIE DER BIPOLAREN ERKRANKUNG	8
1.6	MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER BIPOLAREN ERKRANKUNG	9
1.6.1	Lithium	10
1.6.2	Antikonvulsiva	10
1.6.2.1	Valproinsäure	10
1.6.2.2	Carbamazepin	11
1.6.2.3	Lamotrigin	11
1.6.3	Klassische Neuroleptika	11
1.6.4	Atypische Neuroleptika	12
1.6.4.1	Olanzapin	12
1.6.4.2	Quetiapin	12
1.6.4.3	Risperidon	12
1.6.4.4	Ziprasidon	13
1.6.4.5	Aripiprazol	13
1.7	BIPOLARE ERKRANKUNG UND REPRODUKTIVE AUFFÄLLIGKEITEN	13
1.7.1	Zyklauffälligkeiten	14
1.7.2	Stimmungsstabilisierende Psychopharmaka und reproduktive Störungen	15
1.7.2.1	Valproinsäure und reproduktive Störungen	15
1.7.2.2	Neuroleptika und reproduktive Störungen	17
1.7.3	Prämenstruelle Dysphorische Störung	18
1.8	BIPOLARE ERKRANKUNG UND AUFFÄLLIGKEITEN DES ESSVERHALTENS	20

II

1.8.1	Bipolare Erkrankung und Körpergewicht	20
1.9	ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	21
2	METHODEN	22
2.1	PROBANDEN	22
2.1.1	Ethische Grundlagen	23
2.2	EINSCHLUSSKRITERIEN	23
2.3	AUSSCHLUSSKRITERIEN	24
2.4	FRAGEBÖGEN UND RATINGS	24
2.4.1	Studienspezifischer Fragebogen	24
2.4.2	Bonner Screening-Fragebogen PMDS (BS-PMDS).....	25
2.4.3	Hamilton Depression Scale (HAM-D)	26
2.4.4	Young Mania Rating Scale (YMRS).....	26
2.5	BLUTENTNAHME	26
2.6	GYNÄKOLOGISCHER ULTRASCHALL UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG	27
2.7	VERARBEITUNG DER DATEN	28
3	ERGEBNISSE	29
3.1	STATISTIK.....	29
3.1.1	Häufigkeiten und Verteilungen.....	29
3.1.2	Korrelationen	41
4	DISKUSSION	42
4.1	LABORCHEMISCHE AUFFÄLLIGKEITEN.....	42
4.2	ZYKLUSAUFFÄLLIGKEITEN	43
4.3	PCOS	45
4.4	PMDS	47
4.5	BMI/BINGE EATING	48
4.6	SYNTHESE DER EINZELERGEBNISSE	51
4.7	DISKUSSION DER METHODIK	52
4.8	BEDEUTUNG UND AUSBLICK	53
5	ZUSAMMENFASSUNG	55
6	LITERATURVERZEICHNIS	57
7	ANHANG.....	71

III

7.1	STUDIENSPEZIFISCHER FRAGEBOGEN	71
8	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	79
9	DANKSAGUNG	80
10	LEBENS LAUF	81

1 Einleitung

1.1 Definition der Bipolaren Erkrankung

Die bipolare Erkrankung (auch „manisch-depressive Erkrankung“ und „bipolar-affektive Störung“) gehört zu den affektiven Störungen. Sie bezeichnet eine psychische Erkrankung, bei der Veränderungen der Stimmung und damit assoziierte Auffälligkeiten des Denkens, der Motorik und des Verhaltens kennzeichnend sind.

1.2 Symptomatik und Diagnostik der Bipolaren Erkrankung

Die bipolare Erkrankung ist durch das Auftreten unterschiedlicher Episodentypen gekennzeichnet. Es treten hypomanische, manische, gemischte oder depressive Episoden alternierend auf. Man unterscheidet die Bipolar I- von der Bipolar II-Erkrankung. Bei ersterer treten depressive und manische Episoden auf. Bei letzterer finden sich neben depressiven Episoden leichter ausgeprägte Hochphasen, die sogenannten Hypomanien. Für die verschiedenen Episoden gibt es Kriterien-Kataloge. Eine bestimmte Zahl von Symptomen muss erfüllt sein, um eine Diagnose zu treffen. Die beiden gängigsten Klassifikationen sind zum einen das Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen, DSM-IV, der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft (APA, 1994), zum anderen die Internationale Klassifikation der Erkrankungen der Weltgesundheitsorganisation, ICD-10 (WHO, 1992).

1.2.1 Depressive Episode

Wesentliche Merkmale einer depressiven Episode sind über eine Zeitspanne bestehend folgende Symptome: Depressive Stimmung mit Gefühlshemmung, Interessensverlust, Anhedonie und zusätzlich bestehende Vitalstörungen (Schlafstörungen, Appetitminderung, sexuelle Dysfunktion etc.). Ebenfalls können Antriebs- und Energiemangel, Konzentrationsstörungen und ambivalentes Verhalten auftreten. Kognitive Funktionen wie Konzentration, Aufmerksamkeit und Gedächtnis sind häufig beeinträchtigt. Der Patient

ist oft verlangsamt oder mutistisch. Es liegt Insuffizienzerleben und Selbstwertminderung vor. Auch Suizidideen treten auf. Es kann ebenfalls zu psychotischem Erleben kommen. Die Symptome einer Episode entwickeln sich in der Regel über einige Tage oder Wochen. Das Ausmaß der Beeinträchtigung durch die depressiven Symptome ist verschieden und kann bis zum totalen Verlust der Funktionsfähigkeit führen. Ebenfalls variabel ist die Dauer einer Episode, meistens dauert eine Episode mehrere Monate. In der Mehrzahl der Fälle kommt es zu einer kompletten Remission nach einer Episode, die ursprünglich bestehende Leistungsfähigkeit wird wieder erreicht. Die mögliche Suizidalität sorgt jedoch für eine hohe Komplikationsrate, da sich etwa 15 % der depressiven Patienten suizidieren (Simpson und Jamison, 1999).

Die Kriterien der depressiven Episode lauten nach DSM-IV:

a. Mindestens fünf der folgenden Symptome bestehen während derselben Zwei-Wochen-Periode und stellen eine Änderung gegenüber der vorher bestehenden Leistungsfähigkeit dar; mindestens eines der Symptome ist entweder (1) oder (2).
1. Depressive Verstimmung an fast allen Tagen, für die meiste Zeit des Tages, vom Betroffenen selbst berichtet oder von Anderen beobachtet.
2. Deutliche Verminderung des Interesses oder der Freude an allen oder fast allen Aktivitäten an fast allen Tagen für die meiste Zeit des Tages.
3. Deutlicher Gewichtsverlust ohne Diät oder Gewichtszunahme (mehr als 5 % des Körpergewichtes in einem Monat) oder verminderter oder gesteigerter Appetit an fast allen Tagen.
4. Schlaflosigkeit oder vermehrter Schlaf an fast allen Tagen.
5. Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung an fast allen Tagen (durch andere beobachtbar; nicht nur das subjektive Gefühl von Rastlosigkeit oder Verlangsamung).
6. Müdigkeit und Energieverlust an fast allen Tagen.
7. Gefühle von Wertlosigkeit oder übermäßige oder unangemessene Schuldgefühle (die auch wahnhaftes Ausmaß annehmen können) an fast allen Tagen (nicht nur Selbstvorwürfe oder Schuldgefühle wegen des Krankseins).
8. Verminderte Fähigkeit zu denken oder sich zu konzentrieren oder verringerte Entscheidungsfähigkeit an fast allen Tagen (nach subjektivem Ermessen oder von An-

deren beobachtet).
9. Wiederkehrende Gedanken an den Tod (nicht nur Angst vor dem Sterben), wiederkehrende Suizidvorstellungen ohne genauen Plan, tatsächlicher Suizidversuch oder genaue Planung eines Suizids.
b. Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer gemischten Episode.
c. Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden oder Beeinträchtigung in sozialen, beruflichen oder anderen wichtigen Funktionsbereichen.
d. Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z.B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z.B. Hypothyreose) zurück.
e. Die Symptome können nicht besser durch einfache Trauer erklärt werden, d.h. nach dem Verlust einer geliebten Person dauern die Symptome länger als zwei Monate an oder sie sind durch deutliche Funktionsbeeinträchtigung, krankhafte Wertlosigkeitsvorstellungen, Suizidgedanken, psychotische Symptome oder psychomotorische Verlangsamung charakterisiert.

1.2.2 Manische Episode

Eine umschriebene Zeitspanne abnorm gehobener, euphorischer oder reizbarer Stimmung definiert die manische Episode. Ebenfalls kommt es oft zu einer Verringerung des Schlafbedürfnisses, übersteigertem Selbstwertgefühl, Größenideen, erhöhter motorischer Aktivität, gesteigerter Ablenkbarkeit und Rededrang. Auf kognitiver Ebene liegen häufig ein Aufmerksamkeitsdefizit sowie Gedankenrasen und Ideenflucht vor. Durch die manischen Symptome kommt es oft zu erheblichen Beeinträchtigungen in verschiedenen Funktionsbereichen. Die manische Episode beginnt in der Regel mit relativ unspezifischer Prodromalsymptomatik; mit Symptomen wie Rededrang, Energieschub oder vermindertem Schlafbedürfnis. Innerhalb kurzer Zeit (wenige Tage) kommt es dann zur Ausbildung der vollen Symptomatik. Die Dauer der manischen Episode ist gewöhnlich kürzer als die der depressiven Episode.

Die Kriterien der manischen Episode lauten nach DSM-IV:

<p>a. Eine mindestens einwöchige (bei Hospitalisierung auch kürzere), abgegrenzte Periode mit abnorm und anhaltend gehobener, expansiver oder reizbarer Stimmung.</p>
<p>b. Während der Periode der Stimmungsveränderung bestehen mindestens drei (bei nur reizbarer Stimmung mindestens vier) der folgenden Symptome in einem deutlichen Ausmaß:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Übersteigertes Selbstwertgefühl oder Größenideen (2) Vermindertes Schlafbedürfnis (3) Vermehrte Gesprächigkeit oder Rededrang (4) Ideenflucht oder subjektives Gefühl des Gedankenrasens (5) Erhöhte Ablenkbarkeit (Aufmerksamkeit wird zu leicht auf irrelevante äußere Reize gelenkt) (6) Gesteigerte Betriebsamkeit (im sozialen, beruflichen, schulischen oder sexuellen Bereich) oder psychomotorische Unruhe (7) Übermäßige Beschäftigung mit angenehmen Aktivitäten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit unangenehme Konsequenzen nach sich ziehen (z.B. ungezügelter Einkauf, sexuelle Eskapaden etc.)
<p>c. Die Symptome erfüllen nicht die Kriterien einer gemischten Episode.</p>
<p>d. Die affektive Störung ist schwer genug, um eine deutliche Beeinträchtigung der beruflichen Leistungsfähigkeit oder der üblichen sozialen Aktivitäten oder Beziehungen zu verursachen oder um eine Hospitalisierung zur Abwendung von Selbst- oder Fremdgefährdung erforderlich zu machen. Oder es sind psychotische Symptome vorhanden.</p>
<p>e. Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z.B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors (z.B. Hyperthyreose) zurück.</p>

1.2.3 Gemischte Episode

Während einer gemischten Episode treten zeitgleich oder rasch wechselnd sowohl manische als auch depressive Symptome auf. Während einer Episode besteht eine große Vielzahl von Symptomen, sowie innerhalb der Episode häufig Symptomschwankungen. Gemischte Phasen treten entweder unabhängig auf, oder entwickeln sich aus einer manischen oder depressiven Phase. Gemischte Phasen dauern Wochen bis Monate,

sie können vollständig oder partiell remittieren oder in eine rein depressive oder manische Phase übergehen. Die Therapie der gemischten Episode ist oft schwierig, da eine Monotherapie häufig nicht das gesamte Spektrum der Symptomatik abdeckt.

Die Kriterien der gemischten Episode lauten nach DSM-IV:

<p>a. Die Kriterien für sowohl eine manische Episode als auch für eine depressive Episode sind, mit Ausnahme des Zeitkriteriums, fast täglich über einen mindestens einwöchigen Zeitraum erfüllt.</p>
<p>b. Die Stimmungsveränderung ist schwer genug, um eine deutliche Beeinträchtigung der beruflichen Funktionsfähigkeit, der sozialen Aktivität oder der zwischenmenschlichen Beziehungen zu verursachen oder eine Hospitalisierung wegen Selbst- oder Fremdgefährdung notwendig zu machen oder es bestehen psychotische Symptome.</p>
<p>c. Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z.B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurück.</p>

1.2.4 Hypomanische Episode

Im Gegensatz zur manischen Episode ist eine hypomanische Episode nicht schwer genug, um eine deutliche Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit des Betroffenen zu verursachen oder psychotische Symptome hervorzurufen. Die Stimmung während der hypomanischen Phase unterscheidet sich jedoch deutlich von der normalen Stimmungslage. Der Betroffene zeigt deutliche Veränderungen der üblichen Verhaltensweisen, Aktivität und Leistungsfähigkeit. Dies ist vor allem für Außenstehende gut zu beobachten. Per definitionem muss eine hypomanische Verfassung eine Zeitspanne von mindestens vier Tagen umfassen, um die Kriterien der Hypomanie zu erfüllen.

Die Kriterien der hypomanischen Episode lauten nach DSM-IV:

<p>a. Eine umschriebene Zeitspanne von mindestens vier Tagen mit anhaltend gehobener, expansiver oder reizbarer Stimmung, die sich deutlich von der normalen, nicht-depressiven Stimmungslage unterscheidet.</p>
<p>b. Während der Stimmungsveränderung bestehen dauerhaft mindestens drei der folgenden Symptome in deutlicher Ausprägung (bei nur reizbarer Verstimmung mindestens vier):</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) Erhöhtes Selbstwertgefühl oder Größenideen (2) Verringertes Schlafbedürfnis (3) Vermehrte Gesprächigkeit oder Rededrang (4) Ideenflucht oder subjektives Gefühl des Gedankenrasens (5) Vermehrte Ablenkbarkeit (Aufmerksamkeit wird zu leicht auf irrelevante Außenreize gelenkt) (6) Gesteigerte Betriebsamkeit (im sozialen, beruflichen, schulischen oder sexuellen Bereich) oder psychomotorische Unruhe (7) Übermäßige Beschäftigung mit vermeintlich angenehmen Aktivitäten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit negative Konsequenzen nach sich ziehen (z.B. ungezügelter Einkauf, sexuelle Eskapaden etc.)
<p>c. Die Episode geht mit einer eindeutigen und für den Betroffenen uncharakteristischen Veränderung im Verhalten und in der Leistung im Vergleich zu symptomfreien Zeiten einher</p>
<p>d. Stimmungsveränderungen und Funktionsbeeinträchtigungen sind für andere beobachtbar</p>
<p>e. Die Episode ist nicht schwer genug, um deutliche soziale oder berufliche Funktionsbeeinträchtigungen zu verursachen oder eine Hospitalisierung erforderlich werden zu lassen und es bestehen keine psychotischen Symptome</p>
<p>f. Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z.B. Droge, Medikament) oder eines medizinischen Krankheitsbildes zurück</p>

1.3 Epidemiologie der Bipolaren Erkrankung

Die Bipolar-I-Erkrankung tritt bei etwa 1,5 % der Erwachsenenbevölkerung auf (Kessler et al., 1994; ten Have et al., 2002; Wells et al., 1989). Für die Bipolar-II-Erkrankung wurde bis jetzt eine Prävalenz von etwa 0,5 % in der Allgemeinbevölkerung angenommen (Angst et al., 2002; Stefansson et al., 1991). Neuere Studien gehen jedoch von deutlich höheren Prävalenzen der Bipolar-II-Erkrankung von etwa 5 % aus. Auch die Prävalenz des „Bipolaren Spektrums“ als breiter angelegtes Konzept liegt bei etwa 5 %. Das bipolare Spektrum umfasst die verschiedenen Typen der bipolaren Erkrankung und die Zykllothymia (Benazzi, 2007).

Die bipolare Erkrankung manifestiert sich erstmalig typischerweise zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahrzehnt. Nach epidemiologischen Studien lag das mittlere Alter bei Ersterkrankung zwischen 17 und 27 Jahren (Ben Abla et al., 2006; Kessler et al., 1994; Weissman et al., 1996). Die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung sinkt mit höherem Lebensalter.

Die Häufigkeit der bipolaren Erkrankung ist in Hinblick auf kulturelle und geographische Unterschiede weitestgehend stabil (Weissman et al., 1996). Das Risiko, an einer Bipolar-I-Störung zu erkranken, ist bei Männern und Frauen gleich hoch, Frauen scheinen jedoch ein erhöhtes Risiko zu haben, an einer Bipolar-II-Störung zu erkranken (Arnold, 2003; Baldassano et al., 2005; Curtis, 2005).

1.4 Verlauf und Prognose der Bipolaren Erkrankung

Der Verlauf der bipolaren Erkrankung ist durch eine unregelmäßige Abfolge der verschiedenen Episoden wechselnden Schweregrades gekennzeichnet. Zwischen den Episoden kommt es zu überwiegend symptomfreien Intervallen. Wie häufig Episoden auftreten, ist individuell sehr verschieden. Die Häufigkeit kann vom oligozyklischen Verlauf, bei dem weniger als eine Episode pro Jahr auftritt, bis zum Rapid Cycling, der mit mehr als vier Episoden pro Jahr einhergeht, variieren. Problematisch ist die häufig lange Latenz bis zur Diagnose der bipolaren Erkrankung. So vergehen oft mehrere Jahre, bis eine adäquate Therapie initiiert wird (Baethge et al., 2003).

Die bipolare Erkrankung ist eine chronische Erkrankung. Kennzeichnend ist außerdem ein hohes Rückfallrisiko. Nach einer ersten Phase wird die Wahrscheinlichkeit für das

Auftreten von weiteren Phasen mit 85 – 95 % angegeben (Solomon et al., 1995). Über 90 % der Patienten erleben im Verlauf der Erkrankung mehr als vier Episoden (Angst und Preisig, 1995). Im Verlauf der Erkrankung treten oftmals eine Verlängerung der Episodendauer, kürzere symptomfreie Intervalle und eine nur unvollständige Remission der Symptomatik auf. Bei etwa einem Drittel der Patienten entwickeln sich persistierende Symptome. Als negative Prädiktoren gelten häufige Phasen und das Auftreten psychotischer Symptome. Auch das Rapid Cycling gilt als Negativprädiktor (Calabrese et al., 2001). Ebenso verschlechtert das Auftreten von Mischzuständen die Prognose (McElroy et al., 1992). Darüber hinaus weist die bipolare Erkrankung eine hohe Mortalität auf. Es kommt bei Patienten mit bipolarer Erkrankung in 25 – 50 % zu mindestens einem Suizidversuch (Jamison, 2000) und in etwa 15 % zum Suizid (Simpson und Jamison, 1999).

1.5 Ätiologie der Bipolaren Erkrankung

Die Ursachen der bipolaren Erkrankung sind bisher noch immer weitestgehend unbekannt. Man geht entsprechend dem Vulnerabilitätskonzept von einer multifaktoriellen Entstehung aus. Um die Erkrankung zu verursachen, müssen sich eine bestimmte Disposition sowie weitere Faktoren addieren. Da es bei der bipolaren Erkrankung zu familiären Häufungen kommt, ist eine genetische Disposition sehr wahrscheinlich. Das Erkrankungsrisiko für Angehörige ersten Grades ist im Gegensatz zur Normalbevölkerung um den Faktor 5 - 10 erhöht (Craddock und Jones, 1999). Zwillingsuntersuchungen ergaben Konkordanzraten von 38,5 %, bzw. 44 % (Cardno et al., 1999; Kendler et al., 1995). Auch dies spricht für eine hohe Erblichkeit. Ein einzelnes Gen, welches die bipolare Erkrankung auslöst, wurde nicht identifiziert. Man geht daher von einer Interaktion mehrerer Gene oder von komplexeren genetischen Mechanismen, sowie Imprinting oder dynamischer Mutation, aus. Auch äußere Faktoren, sogenannte „Life Events“, können als Auslöser einer Krankheitsepisode fungieren. So können negative Erlebnisse depressive Episoden triggern. Auch hierbei scheint es jedoch Unterschiede zwischen Männern und Frauen zu geben. Frauen erleben signifikant mehr „Life Events“ als Männer. Bei Frauen löste ein solches „Live Event“ mehr als doppelt so häufig eine neue Phase aus als bei Männern (Christensen et al., 2003; Johnson, 2005).

1.6 Medikamentöse Therapie der Bipolaren Erkrankung

Die medikamentöse Therapie der bipolaren Erkrankung umfasst drei Bereiche:

- Akutbehandlung einer Krankheitsepisode
- Stabilisierungsphase nach Abklingen der Akutsymptomatik (Erhaltungstherapie)
- Intervallbehandlung zur Vermeidung neuer Episoden (Phasenprophylaxe)

Bei Auftreten einer akuten Krankheitsphase beginnt die Akutbehandlung. Sie dauert in der Regel einige Wochen. Nach Abklingen der akuten Symptomatik greift die Erhaltungstherapie, welche darauf abzielt, den Zustand des Betroffenen soweit zu stabilisieren, dass es nicht zu einem direkten Rückfall kommt. Nachdem der Zustand des Patienten normal und stabil ist, muss die Phasenprophylaxe beginnen. Deren Ziel ist es, das Auftreten neuer Episoden zu unterbinden und so langanhaltende Episodenfreiheit zu erreichen. Gegebenenfalls kann eine lebenslange Phasenprophylaxe nötig sein.

Bei der Therapie der bipolaren Erkrankung kommen Medikamente verschiedener Klassen zum Einsatz (Fountoulakis und Vieta, 2008). Im Wesentlichen und vereinfacht sind dies die Folgenden:

- Phasenprophylaktika
- Neuroleptika (auch Antipsychotika genannt)
- Antidepressiva
- Sedativa/Benzodiazepine (Anxiolytika)

Grundsätzlich festzuhalten ist: Die Therapie der bipolaren Erkrankung richtet sich jeweils nach der Krankheitsphase.

In dieser Arbeit interessieren vor allem die Medikamente für die prophylaktische Langzeitbehandlung, die Phasenprophylaktika (auch genannt Phasenstabilisatoren, Stimmungsstabilisierer), sowie die atypischen Neuroleptika. Es wird darauf verzichtet, einen kompletten Behandlungsalgorithmus darzustellen. Antidepressiva und Anxiolytika sollen hier nicht gesondert behandelt werden. Es soll nur ein jeweils kurzer Überblick der für die Arbeit wichtigen Medikamente gegeben werden, da eine ausführliche Darstellung aller Medikamente für die hier entwickelte Fragestellung nicht relevant ist.

Im Folgenden werden die Medikamente, die für die Entwicklung der Fragestellung dieser Arbeit von Bedeutung sind, abgehandelt.

1.6.1 Lithium

Lithium gilt als Mittel der Wahl bei der euphorischen Manie von leichter bis mittelschwerer Ausprägung. Die phasenprophylaktische Wirkung wurde schon vor vier Jahrzehnten beschrieben (Baastrup und Schou, 1967) und in einigen neueren Studien bestätigt (Burgess et al., 2001; Calabrese et al., 2003). Lithium schützt besser vor manischen als vor depressiven Rückfällen (Calabrese et al., 2003). Auch wird Lithium eine antisuizidale Wirksamkeit zugeschrieben (Cipriani et al., 2005; Muller-Oerlinghausen, 2001). Problematisch an Lithium ist seine relativ geringe therapeutische Breite; regelmäßige Blutspiegelbestimmungen zur Kontrolle sind unerlässlich. Typische Nebenwirkungen unter Lithium sind Gewichtszunahme, Händezittern, Durstgefühl, Übelkeit, Schwindel und Müdigkeit.

1.6.2 Antikonvulsiva

Bei einigen Medikamenten, die ursprünglich für die Indikation Epilepsie zugelassen wurden, wurde eine stimmungsstabilisierende Wirkung festgestellt.

1.6.2.1 *Valproinsäure*

Das Salz der Valproinsäure wird Valproat genannt. Neben Lithium ist Valproinsäure Stimmungsstabilisierer der ersten Wahl. Die Zulassung für Valproinsäure umfasst die prophylaktische Langzeitbehandlung der bipolaren Erkrankung sowie die Therapie der akuten Manie. Zahlreiche Studien belegen den akut antimanischen Effekt von Valproinsäure (Bowden et al., 1994; Muller-Oerlinghausen et al., 2000; Pope et al., 1991). Bei gemischten Episoden und Rapid Cycling scheint Valproinsäure eine bessere antimanische Wirksamkeit als Lithium zu haben (Calabrese et al., 1993). Während Valproinsäure signifikante prophylaktische antimanische Eigenschaften zu haben scheint, sind ihre antidepressiven Eigenschaften in der Prophylaxe als niedrig bis mittelmäßig anzusehen (Gyulai et al., 2003; Solomon et al., 1997). Gängige Nebenwirkungen von Valproinsäure sind gastrointestinale Symptome, Sedierung, Zittern, Gewichtszunahme, Alopezie, Ata-

xie und die Erhöhung der Transaminasen (Fountoulakis et al., 2007; Nasrallah et al., 2006). Auch die reproduktiven Störungen, die Valproinsäure verursachen kann, sollten in jedem Fall Beachtung finden (siehe Punkt 1.7.2.1).

1.6.2.2 *Carbamazepin*

Carbamazepin hat eine Zulassung zur Prophylaxe bipolarer Erkrankungen, wenn eine Therapie mit Lithium nicht möglich oder nicht ausreichend wirksam ist. Die antimani-sche Wirksamkeit von Carbamazepin wurde durch Studien belegt (Ballenger und Post, 1980; Fountoulakis und Vieta, 2008), dennoch besteht für diese Indikation keine Zulas-sung. Die phasenprophylaktische Wirksamkeit von Carbamazepin ist durch Studien re-lativ schlecht belegt, sie scheint der Wirksamkeit von Lithium unterlegen zu sein (Greil et al., 1998; Hartong et al., 2003). Nebenwirkungen sind dosisabhängig und umfassen Somnolenz, Sedierung, Schwindel, Ataxie, sowie allergische Hautreaktionen, Blutbild-veränderungen und die Veränderung von Leberfunktionswerten (Nasrallah et al., 2006).

1.6.2.3 *Lamotrigin*

Die Substanz ist für die Prophylaxe depressiver Episoden bei bipolaren Störungen wirk-sam und zugelassen (Calabrese et al., 1999; Calabrese et al., 2003; Goodwin et al., 2004).

Auch scheint Lamotrigin für die Therapie des Rapid Cycling wirksam zu sein (Calabrese et al., 2000). Da Lamotrigin zwingend langsam, über mehrere Wochen aufdosiert wer-den muss, um so allergische Hautreaktionen zu vermeiden, ist Lamotrigin nicht für die Behandlung der akuten Manie geeignet. Das Nebenwirkungsprofil von Lamotrigin bein-haltet vor allem Hautausschlag, Kopfschmerz, Schläfrigkeit und Schwindel (Calabrese et al., 2000). Es kann ebenfalls zu schwersten allergischen Haut- und Schleimhautreak-tionen kommen.

1.6.3 Klassische Neuroleptika

Die klassischen Neuroleptika, in erster Linie deren bekanntester Vertreter Haloperidol, werden zur Behandlung manischer Symptome genutzt. Haloperidol ist die am häufigs-ten eingesetzte Vergleichssubstanz zur Behandlung von manischen Symptomen und

Manien im Rahmen bipolarer Störungen. Als prägnanteste Nebenwirkung von Haloperidol sind extrapyramidal-motorische Störungen zu nennen (Cipriani et al., 2006; Gao et al., 2008).

1.6.4 Atypische Neuroleptika

Die atypischen Neuroleptika unterscheiden sich von den konventionellen Neuroleptika und seinem Hauptvertreter Haloperidol dahingehend, dass sie weniger extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen verursachen (Gao et al., 2008).

Zugelassen zur Behandlung der bipolaren Erkrankung sind in Deutschland folgende Vertreter der atypischen Neuroleptika:

1.6.4.1 *Olanzapin*

Olanzapin ist zur Behandlung der akuten Manie zugelassen. Eine Zulassung zur Phasenprophylaxe besteht unter der Voraussetzung, dass die akute Manie auf Olanzapin angesprochen hat. Es ist von den atypischen Neuroleptika hinsichtlich der antimani-schen Wirkung am Besten untersucht (Narasimhan et al., 2007; Sanger et al., 2001; Tohen et al., 2000). Olanzapin bietet ebenfalls prophylaktischen Schutz gegen Rückfä-lle sowohl manischer als auch depressiver Art. Als Nebenwirkung ist vor allem die oft starke Gewichtszunahme unter Olanzapin zu nennen, auch können sich die Glukose-werte im Serum erhöhen (Taylor und McAskill, 2000).

1.6.4.2 *Quetiapin*

Quetiapin ist zur Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden zugelassen. Zusätzlich besteht die Zulassung für die Behandlung von schweren depressiven Episo-den bei bipolaren Störungen. Sowohl in Mono- als auch in Kombinationstherapie hat Quetiapin seine Wirksamkeit zur Behandlung der bipolaren Depression gezeigt (Calab-rese et al., 2005; Thase et al., 2006). Auf Nebenwirkungen wie Somnolenz, Mundtro-ckenheit, Asthenie oder arterielle Hypotonie muss geachtet werden (Duffy et al., 2009).

1.6.4.3 *Risperidon*

Risperidon ist ebenfalls zur Therapie der akuten Manie zugelassen. Es hat seine Wirksamkeit in zahlreichen Studien belegt (Fenton und Scott, 2005; Hirschfeld et al., 2004; Nguyen und Guthrie, 2006). Das Nebenwirkungsprofil von Risperidon umfasst unter anderem Schläfrigkeit, extrapyramidal-motorische Störungen und Gewichtszunahme (Vieta et al., 2001). Beachtet werden sollte auch eine mögliche Hyperprolaktinämie unter Risperidon (siehe Punkt 1.7.2.2).

1.6.4.4 *Ziprasidon*

Ziprasidon ist zur Behandlung akut manischer sowie gemischter Episoden der bipolaren Erkrankung zugelassen. Es hat seine Wirksamkeit in verschiedenen Studien belegt (Keck et al., 2003a; Potkin et al., 2005). Ziprasidon verursacht kaum Gewichtszunahme, auch das Risiko von extrapyramidal-motorischen Störungen ist unter Ziprasidon als relativ gering einzustufen. Jedoch kann Ziprasidon je nach Dosis die QT-Zeit verlängern (Gunasekara et al., 2002; Haddad und Sharma, 2007). Ziprasidon zeigte antidepressive Eigenschaften und war wirksam in der Therapie der bipolaren Depression (Liebowitz et al., 2009), eine Zulassung für diese Indikation wird vom Hersteller angestrebt.

1.6.4.5 *Aripiprazol*

Auch Aripiprazol ist zur Therapie der akuten Manie zugelassen, sowie zur Prävention manischer Episoden bei solchen Patienten, die in der akuten Manie auf Aripiprazol angesprochen haben. Verschiedene Studien bestätigen die Wirkung von Aripiprazol bezüglich beider Indikationen (Keck et al., 2003b; Keck et al., 2006; Keck et al., 2007). Das Nebenwirkungsprofil von Aripiprazol umfasst vor allem Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Erregungs- und Angstzustände (Glick et al., 2009).

1.7 **Bipolare Erkrankung und reproduktive Auffälligkeiten**

Affektive Störungen beginnen meist im reproduktiven Alter (siehe Punkt 1.3). Gerade Frauen mit bipolarer Erkrankung haben Zyklusauffälligkeiten, unerfüllten Kinderwunsch und klagen über deutliche Veränderungen der Stimmung vor der Menstruation. Meistens wird eine Therapie mit Psychopharmaka mit diesen Problemen in Verbindung gebracht. Kaum bekannt ist, ob Frauen mit bipolaren Erkrankungen per se ein erhöhtes Risiko für reproduktive Störungen aufweisen und Psychopharmaka dieses lediglich verstärken.

Reproduktive Auffälligkeiten umfassen mehrere Aspekte:

1.7.1 Zyklusauffälligkeiten

In der Normalbevölkerung wird die Prävalenz von Zyklusauffälligkeiten je nach Studie zwischen 15 und 20 % angegeben (Bachmann und Kemmann, 1982; Rowland et al., 2002; Singh, 1981). Dabei werden Zyklusauffälligkeiten in Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, Menorrhagien, Zwischenblutungen und unregelmäßige Zyklen eingeteilt. Der Menstruationszyklus ist komplex und über ein empfindliches Rückkopplungssystem zwischen Ovarien und Hypophysen-Hypothalamus-Achse reguliert. Störungen sind an jeder Stelle dieser Achse möglich, und äußern sich als Dysfunktion des Menstruationszyklus (Warren und Hagey, 2004). Im Besonderen ist hier das komplette Ausbleiben des Zyklus, die Amenorrhoe zu nennen, welche als Indikator für Störungen von Gonaden, Hypophyse und/oder Hypothalamus gilt (Warren und Hagey, 2004). Über Auffälligkeiten der Hypophysen-Hypothalamus-Achse wird auch bei Frauen mit bipolarer Erkrankung berichtet (Amsterdam et al., 1983; Hunter et al., 1989; Matsunaga und Sarai, 1993; O'Toole und Rubin, 1995; Ozcan und Banoglu, 2003). Rasgon et al. befragten 80 Frauen mit bipolarer Erkrankung zu Zyklusauffälligkeiten und fanden eine hohe Prävalenz jener bei Frauen mit bipolarer Erkrankung (Rasgon et al., 2005b). 65 % der Frauen waren von Zyklusauffälligkeiten betroffen, wobei diese bei 50 % der Frauen bereits vor Diagnosestellung und somit vor Therapie der bipolaren Erkrankung vorhanden waren. McIntyre et al. und O'Donovan et al. fanden in ihren Pilotstudien eine 50-prozentige Prävalenz von Zyklusauffälligkeiten bei bipolar erkrankten Frauen (McIntyre et al., 2003; O'Donovan et al., 2002).

Die meisten Studien werden jedoch mit medizierten Patientinnen durchgeführt. Das dies jedoch viele Zweifel an der Aussagekraft der Studien in Hinblick auf das tatsächliche Auftreten reproduktiver Störungen aufwirft, wird in den folgenden Teilabschnitten deutlich.

1.7.2 Stimmungsstabilisierende Psychopharmaka und reproduktive Störungen

Im Hinblick auf die pharmakogene Modulation und/oder Auslösung reproduktiver Störungen ist Folgendes festzuhalten: viele Psychopharmaka, die zur Behandlung der bipolaren Erkrankung eingesetzt werden, können die Hypophysen-Hypothalamus Achse destabilisieren und somit zu reproduktiven Störungen führen.

Im Folgenden sollen die Medikamente genauer besprochen werden, welche mit dem Auftreten reproduktiver Störungen vergesellschaftet sind und zur Behandlung der bipolaren Erkrankung eingesetzt werden.

1.7.2.1 *Valproinsäure und reproduktive Störungen*

Valproinsäure ist sowohl zur Therapie der akuten Manie als auch zur Phasenprophylaxe der bipolaren Störung zugelassen. Valproinsäure ist mit dem erhöhten Auftreten von Zyklusauffälligkeiten und auch mit der Entstehung des Polyzystischen Ovar Syndroms, PCOS, assoziiert. PCOS ist eine häufige Ursache für Hyperandrogenismus, Zyklusstörungen und Infertilität bei der Frau. Der Symptomkomplex PCOS ist durch die zystische Umwandlung der Ovarien so wie durch klinischen oder laborchemischen Hyperandrogenismus sowie Oligo- oder Amenorrhoe (chronische Anovulation) klassifiziert. Klinisch imponiert das PCOS durch Hirsutismus und Akne, laborchemisches Korrelat sind eine Erhöhung der Androgene (Testosteron, DHEA und Androstendion), Erhöhung des Prolaktinspiegels, sowie des LH/FSH- Quotienten (Dunaif und Thomas, 2001). Erniedrigte Spiegel von SHBG und/oder Progesteron (letzteres nur in der Lutealphase) weisen ebenfalls auf ein PCOS hin. Die Prävalenz von PCOS unter Therapie mit Valproinsäure wird je nach Studie mit 7-11.1 % angegeben (Bauer et al., 2000; Joffe et al., 2006a; Joffe und Hayes, 2008; Morrell et al., 2008), in der Normalbevölkerung liegt diese bei etwa 4-8 %. PCOS ist mit einer ungünstigen Stoffwechsellage assoziiert (Dunaif und Thomas, 2001). Patientinnen mit PCOS sind häufig adipös. Eine pathologisch veränderte Glucosetoleranz und Diabetes mellitus sind oft Folge der Adipositas. Taylor fand in seiner Studie mit übergewichtigen PCOS-Patientinnen eine 20-prozentige Prävalenz für

Insulinresistenz oder manifesten Diabetes, während dies nur bei 5 % der gesunden, im Alter entsprechenden Frauen aus der Normalbevölkerung der Fall war (Taylor, 1998). Aufgrund der ungünstigen endokrinen und metabolischen Konstellation stellt das PCOS ein Risiko für weitere ernst zu nehmende Krankheiten, wie arterielle Hypertension und koronare Herzkrankheit, dar (Scarpitta und Sinagra, 2000).

Verschiedene Studien geben bei bipolar erkrankten Frauen unter Therapie mit Valproinsäure erhöhte Inzidenzen von reproduktiven Störungen und PCOS an. McIntyre et al. fanden bei 50 % der mit Valproinsäure behandelten Patientinnen Zyklusauffälligkeiten. Laborchemisch ließen sich bei diesen Patientinnen ein signifikant höherer Androgenspiegel sowie metabolische Syndrome nachweisen. 50 % der übergewichtigen Patientinnen, die menstruelle Beschwerden in der Anamnese aufwiesen, zeigten einen laborchemisch nachweisbaren Hyperandrogenismus (McIntyre et al., 2003). In einer Studie von Rasgon et al. wiesen 38 % der befragten Frauen erst seit Therapiebeginn menstruelle Beschwerden auf, wobei 93 % dieser Patientinnen eine Therapie mit Valproinsäure erhielten. Auch gab es eine signifikante Korrelation zwischen dem Therapiebeginn mit Valproinsäure und erhöhten Androgenspiegeln im Blut. Sechs Prozent der Patientinnen unter Valproinsäure erfüllten die Diagnosekriterien für PCOS, wobei dies auf keine der Patientinnen mit anderer phasenstabilisierender Medikation zutraf (Rasgon et al., 2005b).

Ähnliche Resultate betreffend menstrueller Beschwerden und PCOS wurden auch bei Patientinnen gefunden, die unter Epilepsie leiden und mit Valproinsäure behandelt wurden (Akdeniz et al., 2003; Herzog, 1996, 2006; Isojarvi et al., 1993; Mattson und Cramer, 1985). Aus der Epilepsieforschung gibt es auch Studien mit der Fragestellung, ob die oben genannten Symptome tatsächlich Folge der Medikation sind, oder ob das Auftreten reproduktiver Störungen morbogenen Ursprungs sein kann. So wurde der Einfluss verschiedener Epilepsie-Typen sowie verschiedener Antiepileptika auf reproduktive Störungen untersucht (Herzog, 2006; Morrell et al., 2003; Murialdo et al., 1997). Es gibt Hinweise dafür, dass Patientinnen mit Epilepsie schon vor Beginn einer antiepileptischen Therapie ein erhöhtes Risiko für PCOS aufweisen. Bei Patientinnen mit bipolarer Erkrankung ohne Medikation wurde dies bislang nicht untersucht.

1.7.2.2 Neuroleptika und reproduktive Störungen

Klassische und atypische Neuroleptika, die zur Therapie der bipolaren Störung zugelassen sind, haben Einfluss auf reproduktive und endokrine Parameter.

- Prolaktinspiegelerhöhungen

Die Erhöhung des Prolaktinspiegels auf unphysiologische Werte, die Hyperprolaktinämie, verursacht Zyklusauffälligkeiten, Libidoverlust, Galaktorrhö, sexuelle Funktionsstörungen und passagere Unfruchtbarkeit (Haddad und Wieck, 2004). Im klinischen Alltag wird der Prolaktinspiegel oft nicht regelmäßig gemessen (Henderson und Doraiswamy, 2008). Wichtig ist, dass viele Patientinnen schon bei einer per definitionem noch unter der Schwelle von 100 µg/l liegenden Prolaktinspiegelerhöhung klinisch symptomatisch werden. Hyperprolaktinämie erhöht ebenfalls das Langzeitrisiko für Osteoporose (Joffe, 2007) (Klibanski et al., 1980), Mamma- und Endometriumcarcinome sowie für Hypophysenadenome (Dexeus und Barri, 1998; Yamazawa et al., 2003). Bei den Zyklusauffälligkeiten sind vor allem Amenorrhoe und Oligomenorrhoe zu nennen. Die stärkste Prolaktinspiegelerhöhung der atypischen Neuroleptika wurde für Risperidon gefunden (Henderson und Doraiswamy, 2008; Kleinberg et al., 1999). Auch unter Therapie mit Ziprasidon, Olanzapin, Amisulprid und Quetiapin ist eine Prolaktinspiegelerhöhung bekannt (Henderson und Doraiswamy, 2008) (Tab. 1).

Tabelle 1: Plasmaprolaktinspiegel nach 4 bis 8 Wochen antipsychotischer Medikation

Antipsychotikum	Prolaktinspiegel in µg/l Normbereich
Risperidon	95
Haloperidol	30
Olanzapin	18
Ziprasidon	12
Quetiapin	10
Aripiprazol	5

- Metabolisches Syndrom

Eine bestimmte Kombination von Stoffwechselstörungen wird unter dem Begriff des metabolischen Syndroms zusammengefasst.

Zur Diagnose des metabolischen Syndroms müssen drei der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Abdominelle Adipositas (Bauchumfang bei Männer ≥ 102 cm, bei Frauen ≥ 88 cm)
- Nüchtern glukose ≥ 110 mg/dl
- Triglyzeride ≥ 150 mg/dl, HDL-Cholesterin erniedrigt
- Arterielle Hypertonie

Das metabolische Syndrom stellt ein hohes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar.

Gewichtszunahme unter Neuroleptika ist häufig. Besonders gilt dies für Olanzapin und Clozapin (Tschoner et al., 2007). Etwa 10 - 40 % der Patienten, die mit diesen beiden Substanzen behandelt werden, sind von deutlicher Gewichtszunahme (über 10 % des Ausgangsgewichts) betroffen. Unter Langzeitbehandlung haben über 50 % der Patienten Übergewicht mit einem BMI ≥ 30 kg/m². Übergewicht bewirkt eine ungünstige metabolische Stoffwechsellage mit Hyperlipidämie und pathologischer Glukosetoleranz. Diese wiederum stellen Risikofaktoren für Ernst zu nehmende Krankheiten wie koronare Herzkrankheit, Apoplexie, Diabetes mellitus oder auch Gefäßerkrankungen dar (Henderson und Doraiswamy, 2008).

Jedoch erhöhen Antipsychotika auch per se das Risiko für Diabetes mellitus, da einige Substanzen (auch hier sind vor allem Olanzapin und Clozapin zu nennen) Hyperlipidämie und eine pathologische Glukosetoleranz induzieren (Haupt und Newcomer, 2001).

Zusammenfassend muss man sagen, dass Antipsychotika durch ihre Wirkungen an verschiedenen Stellen des Stoffwechsels das Risiko eines metabolischen Syndroms deutlich erhöhen.

1.7.3 Prämenstruelle Dysphorische Störung

Das Spektrum prämenstrueller Syndrome bezeichnet ein typisches, mit jedem Monatszyklus sich wiederholendes, äußerst komplexes Beschwerdebild der Frau, das vier Tage bis zwei Wochen vor dem Eintreten der Regelblutung einsetzt. Der Grad der Schwere variiert. Etwa ein Viertel der betroffenen Frauen klagt über ernste Symptome und leidet unter einer regelmäßigen Befindlichkeitsstörung. Diese am stärksten ausgeprägte

Form des Prämenstruellen Syndroms ist als Prämenstruelle Dysphorische Störung, PMDS (Premenstrual Dysphoric Disorder), bekannt. Die Symptome des PMDS umfassen unter anderem depressive Verstimmung, Nervosität, Anspannung, Traurigkeit, Wut, Reizbarkeit, Energiemangel und Antriebslosigkeit sowie unter anderem folgende körperliche Symptome: Brustspannung, Bauch- und Kopfschmerzen, Völlegefühl und Gewichtsänderung (McHichi alami et al., 2002; Potter et al., 2009). Zusätzlich sind die von PMDS betroffenen Frauen in ihrer Arbeitstätigkeit und sonstigen sozialen Kontakten erheblich behindert. In der Allgemeinbevölkerung wird die Prävalenz von PMDS mit 3 - 8 % angegeben (Cohen et al., 2002; Halbreich et al., 2003; McHichi alami et al., 2002; Pearlstein et al., 2005). Auch Frauen mit bipolarer Erkrankung geben Symptome des PMDS an. Der Menstruationszyklus scheint im Besonderen Einfluss auf die Stimmungslage dieser Frauen zu nehmen, dies bestätigen Akdeniz und Karadag in ihrem Review (Akdeniz und Karadag, 2006). Der Menstruationszyklus kann Einfluss auf die Schwere von affektiven Episoden nehmen und kann sogar deren Auftreten begünstigen (Endicott, 1993). Jedoch gibt es wenig verlässliche Daten über den Zusammenhang von bipolarer Erkrankung und PMDS.

Andererseits fanden Shivakumar et al. keinen signifikanten Einfluss des Menstruationszyklus auf die Stimmung im Sinne einer Manie oder Depression (Shivakumar et al., 2008). Jedoch ist ihre Studie dadurch limitiert, dass in ihrer Stichprobe Patientinnen mit phasenstabilisierender Medikation befragt wurden. Man kann also davon ausgehen, dass sich diese stimmungsstabilisierenden Medikamente positiv auf das PMDS auswirkten. Diese These wird durch die Erkenntnisse von Karadag unterstützt; auch sie kommt zu dem Ergebnis, dass eine Therapie mit Phasenprophylaktika vor PMDS schützt (Karadag et al., 2004).

Um wirkliche Aussagen über das Auftreten und die Folgen von PMDS bei bipolar erkrankten Frauen treffen zu können, müssten jedoch unmedizierte Frauen in die Studie eingeschlossen werden. Im Einzelfall kann eine Differenzierung zwischen PMDS und Verlaufsformen der bipolaren Erkrankung, wie z.B. dem Ultra-Rapid Cycling, schwierig sein (Miller und Miller, 2001).

1.8 Bipolare Erkrankung und Auffälligkeiten des Essverhaltens

Es gibt Hinweise dafür, dass Frauen mit bipolarer Erkrankung häufig an Essstörungen leiden. Studien belegen den Zusammenhang von Essstörungen und bipolarer Erkrankung (McElroy et al., 2005; Mury et al., 1995). Auch in ihrem Review fanden McElroy et al. eine hohe Komorbidität von Essstörungen und der bipolaren Erkrankung. Neben Bulimia nervosa scheint vor allem die Binge-Eating-Störung, die sich durch anfallsartiges Essen großer Mengen vor allem hochkalorischer Speisen auszeichnet, gehäuft aufzutreten. Je nach Studie geben sie das Auftreten von Binge Eating bei bipolar Erkrankten mit 9 – 19 % an (McElroy et al., 2006). Zum Vergleich: Die höchste Rate von Binge Eating in der Normalbevölkerung wird mit 5 % angegeben (Spitzer et al., 1993). Krüger et al. fanden in ihrer Studie eine Prävalenz von 25 % bipolarer Frauen, die an einer partiellen Binge-Eating-Störung litten (Kruger et al., 1996). Binge Eating mit seinen Essanfällen führt aufgrund der überhöhten Kalorienaufnahme zu Gewichtszunahme, welche wiederum eine ungünstige metabolische Konstellation begünstigt. Dies wird im Folgenden deutlich.

1.8.1 Bipolare Erkrankung und Körpergewicht

Bipolar erkrankte Frauen sind häufig übergewichtig (BMI \geq 25) oder adipös (BMI \geq 30) (Fiedorowicz et al., 2008; Salvi et al., 2008). Frauen mit bipolarer Erkrankung sind häufiger übergewichtig als Männer mit bipolarer Erkrankung (Arnold, 2003). Oft ist Übergewicht eine Folge der Therapie mit Psychopharmaka (Elmslie et al., 2000; Ruetsch et al., 2005). Übergewicht fördert eine ungünstige metabolische Stoffwechsellage sowie endokrine Entgleisungen. Für typische Zivilisationskrankheiten wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder koronare Herzkrankheit stellt Übergewicht einen immensen Risikofaktor dar (Morris, 2008). Bei übergewichtigen Frauen tritt ebenfalls generell häufiger PCOS auf.

Uns interessiert in wieweit Übergewicht bei Frauen mit bipolarer Erkrankung eine Rolle spielt, die keine medikamentöse Therapie für ihre Erkrankung erhalten. Unsere Vermutung ist, dass auch solche Frauen im Laufe ihrer Erkrankung in klinisch auffälligem Umfang zunehmen. Erklärungsansätze hierfür soll diese Arbeit bieten.

1.9 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Das Thema dieser Arbeit ist die Erfassung reproduktiver Auffälligkeiten bei Frauen mit bipolarer Erkrankung unabhängig von einer medikamentösen Therapie.

Ebenfalls sollen Aussagen über die Entwicklung des Körpergewichts im Verlauf der Erkrankung sowie über die Binge Eating Störung gemacht werden.

Es soll aufgrund der erhobenen Daten möglich sein, Auffälligkeiten in verschiedenen Bereichen (wie beschrieben in Punkt 1.7 und 1.8) korrekt ihrer Entstehung zuzuordnen; ob sie also morbogenen Ursprungs oder nur als Nebenwirkung von Psychopharmaka zu werten sind. Eine korrekte Zuordnung ist wichtig, da dies Therapie und Verlauf der Erkrankung entscheidend beeinflussen könnte. Die bessere Statuserhebung vor Therapiebeginn könnte dazu beitragen, das komplette Ausmaß der Erkrankung und ihr variables Erscheinungsbild besser zu erfassen. Besonders frauenspezifische Aspekte werden in der Forschung noch häufig vernachlässigt. Dies ist jedoch inakzeptabel, da etwa die Hälfte der Patienten mit bipolarer Erkrankung Frauen im gebärfähigen Alter sind.

Zentrale Hypothese ist:

- Frauen mit bipolarer Erkrankung leiden häufig unter reproduktiven Auffälligkeiten (Zyklusauffälligkeiten, PCOS, Hormonspiegelveränderungen), und zwar unabhängig von einer medikamentösen Therapie.

Desweiteren werden folgende Hypothesen überprüft:

- Frauen mit bipolarer Erkrankung leiden häufig unter PMDS.
- Die Binge Eating Störung tritt bei Frauen mit bipolarer Erkrankung gehäuft auf.
- Auch unabhängig von Psychopharmaka kommt es bei Frauen mit bipolarer Erkrankung zu Gewichtszunahme.

2 Methoden

Die hier vorliegende Studie ist eine Pilotstudie. Erstmals wurde eine klinische Studie mit dem hier dargestellten Design durchgeführt. Eine größere Folgestudie soll angeschlossen werden.

2.1 Probanden

Es wurden 52 Probandinnen ($N = 52$) in die Studie eingeschlossen. Für die Patientenrekrutierung, die aufgrund der geforderten Kriterien sehr aufwändig war, wurde prospektiv ein Zeitraum von einem Jahr festgelegt. In diesem Jahr kümmerte ich mich ausschließlich um die Rekrutierung und die damit verbundene Organisation. Aus Finanzierungs- und Zeitgründen war dies länger als ein Jahr nicht möglich. So liegt der hier vorliegenden Dissertation eine Fallzahl von $N = 52$ zugrunde.

Die Probandinnen wurden über die Spezialambulanzen der Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité Campus Mitte (CCM), und aus dem Vivantes Humboldt Klinikum, Berlin Reinickendorf rekrutiert. Auch aus der Spezialsprechstunde von Frau Prof. Dr. med. S. Krüger für Frauen mit seelischen Erkrankungen an der Charité wurden Probandinnen für die Studie gewonnen. Außerdem wurden Probandinnen mit Hilfe niedergelassener Kollegen im Raum Berlin rekrutiert. Auch über lokale Berliner Selbsthilfegruppen für an bipolarer Erkrankung leidende Personen und über das überregionale Selbsthilfenetzwerk BSNeV wurde rekrutiert. Desweiteren erschien in der Berliner Zeitung ein Aufruf zur Studienteilnahme. Die Probandinnen erhielten für die Studienteilnahme keine Aufwandsentschädigung. Fahrtkosten wurden erstattet.

Tabelle 2: Detaillierte Informationen zur Rekrutierung

Probandinnen rekrutiert über	Anzahl (insgesamt N = 52)
Poliklinik CCM	16
Sprechstunde Prof. Krüger	9
Poliklinik Humboldt Klinikum	7
Niedergelassene Kollegen	3
Lokale Selbsthilfegruppen	7
BSNeV	8
Zeitungsaufruf	2

2.1.1 Ethische Grundlagen

Das Experiment wurde auf der Grundlage der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (World Medical Association) durchgeführt und von der lokalen Ethikkommission der Charité Berlin genehmigt. Die Probandinnen wurden im Vorfeld in mündlicher und schriftlicher Form über die Untersuchung aufgeklärt und nahmen freiwillig an der Studie teil. Ein Rücktritt von der Studie war zu jedem Zeitpunkt und ohne Angaben von Gründen möglich. Ein Rücktritt hatte keine Auswirkungen auf ein eventuell bestehendes Behandlungsverhältnis.

2.2 Einschlusskriterien

- Probandinnen mit bipolarer Erkrankung Typ I oder II
- Alter zwischen 18 und 50 Jahre, prämenopausal
- Letzte akut behandlungsbedürftige Episode vor mindestens 8 Monaten
- Unmediziert, Ausnahme Schlafmedikation
- Remission (definiert als 4 Monate Symptomfreiheit) oder gegenwärtig leichte bis mittelschwere Episode
- Für die Studie ausreichende Kenntnis der deutschen Sprache

2.3 Ausschlusskriterien

- Schwere Episode (mit psychotischen Symptomen)
- Weitere Achse I Störungen, oder für die Studie bedeutsame neurologische, internistische oder gynäkologische Komorbiditäten
- Hormonelle Kontrazeption
- Medikation mit Psychopharmaka*, Ausnahme Schlafmedikation
- Mangelndes Verständnis für Durchführung und Ziele der Studie
- Geschäftsunfähigkeit

* Die letzte medikamentös behandlungsbedürftige Episode muss mindestens 8 Monate zurückliegen. In der Akutphase früherer Episoden führte die kurzfristige Behandlung mit Stimmungsstabilisierern (Ausnahme: Valproinsäure und Olanzapin) und Antidepressiva nicht zu einem Ausschluss. Rückfallschutz (Phasenprophylaxe) war weder mit Stimmungsstabilisierern noch mit Antidepressiva erlaubt und führte zum Ausschluss.

2.4 Fragebögen und Ratings

2.4.1 Studienspezifischer Fragebogen

Für die Datenakquisition wurde ein standardisierter Fragebogen speziell für diese Studie erarbeitet (siehe Anhang). Dieser ist ein Fremdbeurteilungsbogen, welcher detailliert Informationen zu Geschichte und Verlauf der bipolaren Erkrankung, zu Menstruationszyklus und zum Essverhalten erfasst.

Es wurde zunächst nach Erkrankungszeitpunkt und Zeitpunkt der Diagnosestellung der Bipolaren Erkrankung gefragt. Die seit Diagnosestellung aufgetretenen Phasen, der momentane Gefühlszustand sowie die frühere Einnahme von verschiedenen Phasenstabilisatoren wurden erfasst.

Desweiteren wurden Dauer, Regelmäßigkeit und Besonderheiten des Menstruationszyklus erfragt. Besonders wurde hierbei auf Zyklusauffälligkeiten (Einteilung der Zyklusauffälligkeiten: primäre Amenorrhoe, sekundäre Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, Zwischenblutungen, Hypomenorrhoe, Hypermenorrhoe, Menorrhagie,

Dysmenorrhoe) sowie den Einfluss des Menstruationszyklus auf die Stimmung eingegangen.

Im Folgenden wurden Informationen über das Essverhalten erfasst. Größe und Gewicht wurden erfragt und auf dieser Grundlage der Body-Mass-Index (BMI kg/m^2) berechnet. Frauen mit einem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ wurden als übergewichtig, Frauen mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ als adipös kategorisiert. Die Diagnosekriterien der Binge-Eating Störung wurden abgefragt. Auch auf die Auswirkungen des Menstruationszyklus und hier vor allem der Menstruation auf das Essverhalten wurde eingegangen.

2.4.2 Bonner Screening-Fragebogen PMDS (BS-PMDS)

Das Vorhandensein der Prämenstruellen Dysphorischen Störung (PMDS) wurde mit Hilfe des Bonner Screening-Fragebogens für PMDS erfasst (Rohde). Mit diesem Selbstbeurteilungsbogen wurden eine Reihe körperlicher und psychischer Symptome mit jeweiligem Schweregrad abgefragt, die bei Frauen nach der Ovulation und vor dem Einsetzen der Menstruation auftreten können. Als Ergebnis erhält man einen Zahlenwert. Maximal können 44 Punkte auf der Skala erreicht werden, da für jedes Item zwischen null und vier Punkte vergeben werden. Für diese Studie wurde prospektiv folgende Skalierung festgelegt: Bei einem Zahlenwert von 0 bis 11 ist kein PMDS vorhanden. Ein Zahlenwert von 12 bis 22 entspricht einem schwach ausgeprägten PMDS, ein Wert von 23 bis 33 einem mittelstark ausgeprägten und ein Wert ab 34 einem stark ausgeprägten PMDS. Der Bonner-PMDS-Fragebogen beruht auf den DSM-IV Kriterien. Im Gegensatz zum DSM-IV erfolgt die Datenerhebung hierbei jedoch retrospektiv. Es wurde ebenfalls erfragt, seit wie vielen Jahren die Probandinnen schon unter PMDS leiden, und welche Faktoren dieses begünstigen. Auch Auswirkungen des PMDS auf den Alltag, Verlauf des PMDS mit der Zeit und eventuell ergriffene Gegenmaßnahmen wurden erfragt.

2.4.3 Hamilton Depression Scale (HAM-D)

Die Hamilton Depression Scale (HAM-D) (Hamilton, 1960) ist eine Fremdbeurteilungsskala zur Erfassung verschiedener depressiver Symptome und ihrem jeweiligen Schweregrad. Die von uns benutzte Version besteht aus 21 Items, bei denen der Untersucher je nach Vorhandensein bzw. Ausprägung eines jeden Symptoms zwischen 0 bis 2 beziehungsweise 0 bis 4 Punkte vergibt. Als Ergebnis erhält man einen Zahlenwert. Ein Resultat von 15 bis 18 wird als milde bis mittelschwere Depression gewertet. Schwer depressive Patienten erreichen üblicherweise einen Wert von 25 oder mehr. In unserer Studie wurde das Vorliegen depressiver Symptome anhand der HAM-D erfasst. Hierbei sollten schwerwiegende depressive Zustände ausgeschlossen werden.

2.4.4 Young Mania Rating Scale (YMRS)

Die Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young et al., 1978) ist eine Fremdbeurteilungsskala, die aus 11 Items besteht. Sie gilt als Goldstandard zur Bewertung der Schwere manischer Zustände. Der Untersucher vergibt pro Item 0 bis 4 bzw. 8 Punkte. Von maximal 60 Punkten gelten 20 Punkte und mehr als Hinweis auf das Vorliegen einer Manie. In unserer Studie wurde die YMRS angewendet, um eine schwere Manie auszuschließen.

2.5 Blutentnahme

Die Blutserumspiegel folgender Sexualhormone wurden bestimmt:

- LH (Luteinisierendes Hormon)
- FSH (Follikelstimulierendes Hormon)
- Estradiol
- Testosteron
- Progesteron
- Prolaktin
- DHEA (Dehydroepiandrosteron)

- SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin)

Zu diesem Zweck wurde jeder Probandin am ersten bis fünften Tag des Menstruationszyklus (frühe folliculäre Phase) einmalig 10 ml Blut aus einer peripheren Vene entnommen. Das gewonnene Blut wurde zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und das Serum zur späteren Bestimmung der oben genannten Sexualhormone eingefroren. Die Analyse der Blutproben wurde vom Labor MDI, Berlin, durchgeführt. Die Beurteilung der Laborbefunde erfolgte routinemäßig durch den beratenden Gynäkologen des Labors MDI, einen Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe, der auf die Bewertung dieser Laborbefunde spezialisiert ist.

2.6 Gynäkologischer Ultraschall und körperliche Untersuchung

Um Veränderungen an den Eierstöcken auszuschließen, wurde bei jeder Probandin, die die Einverständniserklärung hierzu gegeben hatte, ein endovaginaler Ultraschall durch einen hierfür speziell ausgebildeten, im Rahmen der Studie kooperierenden Gynäkologen durchgeführt. Im Verlaufe dieser Untersuchung wurde die Probandin ebenfalls auf Hirsutismus oder andere Virilisierungserscheinungen untersucht. Hirsutismus wurde mit der Ferriman-Gallwey-Hirsutismus Skala dokumentiert (Ferriman und Gallwey, 1961). Die Skala erfasst Haarwuchs an verschiedenen Körperstellen. Je nach Item werden ein bis vier Punkte vergeben. Die Diagnose Hirsutismus wird bei einem Wert größer sieben von insgesamt 36 möglichen Punkten auf der Skala gestellt.

Die Diagnose des Polyzystischen Ovar Syndroms, PCOS, wurde nach den Rotterdam-Kriterien gestellt (ESHRE/ASRM, 2004). Nach Ausschluss anderer Erkrankungen an Ovarien, Hypophyse oder Nebenniere müssen zwei der folgenden Kriterien zur Diagnosestellung erfüllt sein:

- Chronische Anovulation (Oligo- bzw. Amenorrhoe)
- Polyzystische Ovarien
- Klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenismus

2.7 Verarbeitung der Daten

Die elektronische Datenverarbeitung wurde nur in pseudonymisierter Form durchgeführt. Die elektronische Datenverarbeitung erfolgte mit dem Statistical Package for the Social Sciences, SPSS, Version 14. Die Fragebögen und unterschriebenen Einverständniserklärungen werden in geschlossenen Schränken separat voneinander aufbewahrt.

3 Ergebnisse

3.1 Statistik

In der Zeit von August 2008 bis August 2009 wurden 52 Probandinnen in die Studie eingeschlossen. 35 weitere Patientinnen interessierten sich in diesem Zeitraum für die Studienteilnahme, konnten aber aufgrund nicht erfüllter Einschlusskriterien nicht in die Studie aufgenommen werden. Größtenteils führten die Einnahme von Medikation oder die Einnahme einer hormonellen Kontrazeption zum Ausschluss. Weitere Gründe waren eine bereits vorliegende Menopause oder eine aktuell zu schwere Episode der bipolaren Erkrankung.

3.1.1 Häufigkeiten und Verteilungen

Tabelle 3: Demographische Basisdaten

	Probandinnen (N = 52)
Bipolar Typ, N (%)	
Bipolar I	23 (44,2 %)
Bipolar II	29 (55,8 %)
Alter, Jahre, MW (SD)*	37,1 (7,2)
Beruf, N (%)	
in Ausbildung	6 (11,5 %)
erwerbstätig	30 (57,7 %)
nicht erwerbstätig	9 (17,3 %)
berentet	7 (13,5 %)
Familienstand, N (%)	
ledig	25 (48,1 %)
verheiratet	19 (36,5 %)
geschieden	8 (15,4 %)

* MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung

Tabelle 4: Krankheitsbezogene Basisdaten

Dargestellt sind die krankheitsbezogenen Basisdaten der Stichprobe. Alle Daten beziehen sich auf den Zeitpunkt des Studieneinschlusses.

	Probandinnen (N = 52)
	MW (SD)
Jahre seit Erstmanifestation	14,8 (9,0)
Jahre seit Diagnose	5,1 (5,6)
Diagnoselatenz, Jahre	9,7 (8,6)
Anzahl Episoden insgesamt	8,3 (8,8)
Anzahl hypomanische Episoden	3,5 (4,1)
Anzahl manische Episoden	0,8 (2,0)
Anzahl depressive Episoden	4,0 (4,3)
HAMD Score	10,8 (9,0)
YMRS Score	3,9 (4,1)
Aktuelle Affektlage	N (%)
euthym	34 (65,4 %)
hypomanisch	7 (13,5 %)
depressiv	11 (21,2 %)

Trotz eines im Durchschnitt relativ schweren Krankheitsverlaufs sind die in die Studie eingeschlossenen Probandinnen ohne Medikation. Dies hat mehrere Gründe. Einige der Probandinnen nahmen zu einem früheren Zeitpunkt während akuter Episoden Medikamente, deren weitere Einnahme sie jedoch nach der Stabilisierung ablehnten. Viele Patienten mit bipolarer Erkrankung haben das Ziel, langfristig ohne Medikamente auszukommen; sie lehnen eine Phasenprophylaxe ab. Auch machten manche Probandinnen negative Erfahrungen mit Psychopharmaka, meist aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen oder einer in der Akutsituation notwendig gewordenen Zwangsmedikation, so dass für sie eine kontinuierliche Einnahme von Psychopharmaka nicht in Frage kam. Andere Probandinnen nutzten ausschließlich Psychotherapie.

Tabelle 5: Allgemeine Zyklusanamnese

Zyklusanamnese	Probandinnen (N = 52)
Menstruation vorhanden, N (%)	50 (96,2 %)
Menstruation regelmäßig, N (%)	43 (82,7 %)
Dauer Menstruation, Tage, MW (SD)	5,3 (1,7)
Dauer Zyklus, Tage, MW (SD)	28,0 (8,2)
Hormonelle Kontrazeption ¹ jemals genutzt, N (%)	39 (75,0 %)
Hormonelle Kontrazeption abgesetzt ² , Jahre, MW (SD)	8,0 (8,1)

¹ in dieser Stichprobe ausschließlich Hormonpille

² Anzahl der Jahre, vor denen die hormonelle Kontrazeption abgesetzt wurde

Tabelle 6: Zyklusauffälligkeiten

Dargestellt ist die Einteilung der Zyklusauffälligkeiten in verschiedene Kategorien. Mehrfachnennungen pro Probandin sind möglich.

Zyklusauffälligkeiten differenziert	Probandinnen (N = 52)
	N (%)
primäre Amenorrhoe	0 (0 %)
sekundäre Amenorrhoe	2 (3,8 %)
Oligomenorrhoe ¹	11 (21,2 %)
Polymenorrhoe ²	10 (19,2 %)
Zwischenblutungen	9 (17,3 %)
Hypomenorrhoe	8 (15,4 %)
Hypermenorrhoe	20 (38,5 %)
Menorrhagie	6 (11,5 %)
Dysmenorrhoe	32 (61,5%)

¹ Oligomenorrhoe: Zyklusintervall ≥ 31 Tage

² Polymenorrhoe: Zyklusintervall ≤ 25 Tage

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung der Zyklusauffälligkeiten

Dargestellt ist die Anzahl der Probandinnen, die Zyklusauffälligkeiten aufweisen, sowie die Anzahl der Symptome, die die jeweiligen Probandinnen aufweisen.

Häufigkeitsverteilung Zyklusauffälligkeiten	Probandinnen (N = 52)
Prävalenz Zyklusauffälligkeiten insgesamt	N (%) 37 (71,2 %)
davon:	
1 Symptom*	19 (35,6 %)
2 Symptome	11 (21,2 %)
3 Symptome	5 (9,6 %)
4 Symptome	2 (3,8 %)

* Symptome: primäre Amenorrhoe, sekundäre Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, Zwischenblutungen, Hypomenorrhoe, Hypermenorrhoe, Menorrhagie, Dysmenorrhoe

Anmerkung:

In der Normalbevölkerung liegt die Prävalenz von Zyklusauffälligkeiten bei 15 – 20 %. Bei Frauen mit bipolarer Erkrankung wird diese Prävalenz mit 50 – 65 % angegeben (siehe Punkt 1.7.1 und 4.2).

Tabelle 8: Veränderung der menstruellen Beschwerden seit Erstmanifestation der Bipolaren Erkrankung (Mehrfachnennungen möglich)

	Probandinnen (N = 52)
	N (%)
Menstruelle Beschwerden gleich	30 (57,7 %)
Menstruelle Beschwerden schlimmer	19 (36,5 %)
Menstruelle Beschwerden besser ¹	3 (5,8 %)
Veränderung der Menstruellen Beschwerden ²	27 (51,9 %)
Zyklusregelmäßigkeit anders	11 (21,2 %)
Zyklusdauer anders	10 (19,2 %)
Zyklusintensität anders	15 (28,8 %)
stärker	10 (19,2 %)
schwächer	8 (15,4 %)
anderes Auftreten von Zwischenblutungen	3 (5,8 %)
anderes Auftreten von Zyklusauffälligkeiten	11 (21,2 %)

¹ quantitative Änderungen

² qualitative Änderungen

Tabelle 9: Body Mass Index (BMI), in kg/m²

BMI	Probandinnen (N = 52)
	MW (SD)
Größe, cm	165,7 (13,8)
Gewicht aktuell, kg	70,2 (14,4)
BMI aktuell	25,0 (5,0)
Gewicht vor Beginn der Bipolaren Erkrankung, kg	63,6 (12)
BMI vor Beginn der Bipolaren Erkrankung	22,7 (4,3)
Differenz BMI	2,4 (4,9)
Differenz Gewicht, kg	6,6 (2,4)

Anmerkung:

Bei einem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ besteht per definitionem Übergewicht, bei einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ Adipositas.

Tabelle 10: Binge Eating nach DSM-IV

Binge Eating	Probandinnen (N = 52)
	N (%)
Binge Eating aktuell	15 (28,8 %)
Partielles Binge Eating aktuell	3 (5,8 %)
Binge Eating vor Erstmanifestation ¹	7 (13,5 %)
Partielles Binge Eating vor Erstmanifestation ¹	0 (0 %)
Binge Eating mit bestimmten Nahrungsmitteln davon:	16 (30,8 %)
Süßes	8 (15,4 %)
Herzhaftes	4 (7,7 %)
Süßes und Herzhaftes	4 (7,7 %)
Einfluss des Episodentyps auf Binge Eating:	
Impulsives Essverhalten ² in	
Depressiven Phasen	12 (66,7 %)
Manischen/Hypomanen Phasen	5 (27,8 %)

¹ vor Erstmanifestation der Bipolaren Erkrankung

² N = 18 Patientinnen mit Binge Eating. Steigerung des impulsiven Essverhaltens (erhöhte Frequenz) je nach Episodentyp. Andere Veränderungen des Essverhaltens je nach Episodentyp, wie vermehrt restriktives Essverhalten in einer Depression, werden hier nicht gesondert aufgeführt.

Anmerkung:

In der Normalbevölkerung wird die Prävalenz von Binge Eating mit etwa 5 % angegeben. Bei bipolar Erkrankten wird sie zwischen 9 – 19 % angegeben (siehe Punkte 1.8 und 4.5).

Tabelle 11: Einfluss des Menstruationszyklus auf das Essverhalten

Angegeben ist, wie viele Probandinnen eine Veränderung des Essverhaltens je nach Phase des Menstruationszyklus bemerken. Wie in Tabelle 10 wird auch hier besonderes Augenmerk auf vermehrtes impulsives Essverhalten gelegt, da dies Kriterium der Binge Eating Störung ist (siehe Tabelle 10, Binge Eating).

	Probandinnen (N = 52)
Änderung Essverhalten je nach Zyklusphase	N (%) 33 (63,5 %)
Steigerung des impulsiven Essverhaltens vor der Menstruation	31 (59,6 %)
Zunehmen vor der Menstruation	24 (46,2 %)
Abnehmen vor der Menstruation	3 (5,8 %)

Tabelle 12: Hormonanalyse¹

Hormon	Probandinnen	Normbereich ²
	Median (25.;75.) ³	
LH (U/l)	4,8 (3,9;6,9)	1,1-11,6
FSH (U/l)	7,5 (6,0;8,7)	2,8-11,3
Progesteron (ng/ml)	0,3 (0,2;0,6)	0,3-2,0
Estradiol (pg/ml)	43 (25,0;58,7)	< 160
Testosteron (nmol/l)	1,2 (0,75;1,9)	0,3-4,5
Prolaktin (µg/l)	8,5 (5,7;11,5)	1,0-25,0
DHEA-Sulfat (µg/dl)	144,0 (105,0;214,0)	35-430
SHBG (nmol/l)	54,0 (36,0;85,0)	18-114

¹ Durchgeführt bei N = 43 Patienten, Blutentnahme in der folliculären Phase des Zyklus

² Normbereich angegeben für die folliculäre Phase des Zyklus

³ 25. und 75. Perzentil

Die Ergebnisse der Hormonanalyse variieren individuell sehr stark. Auch die Spannweite der Normwerte ist groß, da die Sexualhormone grundsätzlich starken Schwankungen unterliegen. Aus diesem Grund wurde jeder Laborbefund einzeln beurteilt (Tabelle 13). So kann man Abweichungen besser sichtbar machen.

Tabelle 13: Übersicht Auffälligkeiten im Einzel-Laborbefund¹

Auffälligkeit Labor	Probandinnen
	N (%)
Auffällig insgesamt	14 (32,6 %)
Hyperandrogenämie	10 (23,3 %)
Menopausale Konstellation	6 (14,3 %)
Prolaktinspiegelerhöhung	1 (2,3 %)

¹Hormonanalyse durchgeführt bei N = 43 Patienten

Bei N = 43 Probandinnen wurde eine Analyse der Sexualhormone durchgeführt. Insgesamt 14 (32,6 %) zeigen Auffälligkeiten. Diese sind im Einzelnen (ein Laborbefund zeigt eine oder mehrere Auffälligkeiten): In zehn der Laborbefunde kann eine Hyperandrogenämie nachgewiesen werden. Sechs Laborbefunde weisen eine menopausale Konstellation auf, ohne dass die betroffenen Probandinnen den Beginn der Menopause schon wahrgenommen hätten. Die menopausale Konstellation in sechs der Befunde kann eine Erklärung für den in Tabelle 12 dargestellten hohen durchschnittlichen FSH-Wert sein. Bei einer Patientin findet sich eine Hyperprolaktinämie.

Tabelle 14: PCOS

Diagnostik von PCOS nach den Rotterdam-Kriterien. Zur Diagnosestellung müssen jeweils mindestens zwei der drei in der Tabelle aufgeführten Kriterien erfüllt sein.

Parameter	Probandinnen
PCO-Aspekt Sonographie ¹	N (%) 8 (19,5 %)
Hirsutismus ² oder laborchemische Hyperandrogenämie ³	2 (3,8 %) 10 (23,3 %)
Anovulatorische Zyklen (Oligo,- Amenorrhoe)	13 (25 %)
<i>Rotterdam-Kriterien⁴</i>	6 (12,5 %)

¹ Sonographie durchgeführt bei N = 41 Probandinnen

² Diagnose mit Ferriman-Gallwey Skala, siehe Punkt 4.2, bei N = 52 Probandinnen

³ Hormonanalyse bei N = 42 Probandinnen

⁴ Rotterdam-Kriterien angelegt bei N = 48 Probandinnen

19,5 % der untersuchten Probandinnen weisen einen zystischen Aspekt (PCO-Aspekt) im Ultraschall auf. 3,8 % zeigen klinisch Hirsutismus, während 23,3 % eine laborchemische Hyperandrogenämie aufweisen. Bei 25 % der Probandinnen zeigt sich eine chronische Oligo- oder Amenorrhoe. Letztendlich muss man für sechs Probandinnen (12,5 %) die Diagnose des Polyzystischen Ovar Syndroms, PCOS, nach den Rotterdam-Kriterien stellen. In vier Fällen können die Rotterdam-Kriterien aufgrund von fehlenden Daten nicht angelegt werden. In diesen Fällen ist aufgrund der vorliegenden Daten ein PCOS jedoch unwahrscheinlich.

Anmerkung:

In der Normalbevölkerung beträgt die Prävalenz von PCOS etwa 4 – 8 %. Unter Therapie mit Valproinsäure wird sie mit 7 – 11,1 % angegeben (siehe Punkt 1.7.2.1 und 4.3).

Tabelle 15: Prämenstruelles Dysphorisches Syndrom, PMDS

Dargestellt sind die einzelnen Items des Bonner-PMDS-Fragebogens. Deren Ausprägung (Bezeichnung analog der Bezeichnung auf dem Fragebogen) ist jeweils angegeben.

Probandinnen (N = 52)					
PMDS-Symptom	Ausprägung N (%)				
	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
Depressive Verstimmung	12 (23,1 %)	6 (11,5 %)	12 (23,1 %)	12 (23,1 %)	10 (19,2 %)
Ängstlichkeit, Anspannung	18 (34,6 %)	6 (11,5 %)	8 (15,4 %)	10 (19,2 %)	10 (19,2 %)
Labilität von Gefühlen/Stimmung	10 (19,2 %)	5 (9,6 %)	2 (3,8 %)	11 (21,2 %)	24 (46,2 %)
Wut, Ärger, Konflikte	15 (28,8 %)	3 (5,8 %)	7 (13,5 %)	14 (27,0 %)	13 (25,0 %)
vermindertes Interesse an üblichen Aktivitäten	18 (34,6 %)	5 (9,6 %)	8 (15,4 %)	11 (21,2 %)	10 (19,2 %)
Konzentrationschwäche	19 (36,6 %)	3 (5,8 %)	8 (15,4 %)	9 (17,3 %)	13 (25,0 %)
Antriebsmangel, Energiemangel	11 (21,2 %)	8 (15,4 %)	10 (19,2 %)	8 (15,4 %)	15 (28,8 %)
verändertes Essverhalten, Appetit	10 (19,2 %)	6 (11,5 %)	11 (21,2 %)	8 (15,4 %)	17 (32,7 %)
Schlafstörungen, mehr Schlafbedürfnis	17 (32,7 %)	4 (7,7 %)	10 (19,2 %)	9 (17,3 %)	12 (23,1 %)
Gefühl des Überwältigtseins	22 (42,3 %)	1 (1,9 %)	12 (23,0 %)	4 (7,7 %)	13 (25,0 %)
Körperliche Symptome ¹	4 (7,7 %)	6 (11,5 %)	11 (21,2 %)	16 (30,8 %)	15 (28,8 %)

¹ Brustspannung- oder Schwellung, Kopfschmerzen, Gelenk- und Muskelschmerzen, sich aufgedunsen fühlen, Gewichtszunahme, Bauchschmerzen

Anmerkung:

Die Prävalenz von PMDS in der Normalbevölkerung beträgt 3 – 8 %. Prävalenzen von

PMDS bei Frauen mit bipolarer Erkrankung sind bisher nicht bekannt (siehe Punkt 1.7.3 und 4.4).

Tabelle 16: Ausprägung des PMDS-Syndroms

PMDS-Ausprägung ¹	Probandinnen N = 52
	N (%)
gar nicht	13 (25,0 %)
schwach	9 (17,4 %)
mittel	16 (30,7 %)
stark	14 (26,9 %)

¹ Einteilung Ausprägung siehe Punkt 2.4.2

Der Bonner-PMDS-Fragebogen beruht auf den DSM-IV Kriterien. Die DSM-IV Kriterien sehen allerdings eine prospektive Erfassung der Daten über mindestens zwei Zyklen vor. In unserer Studie wurden die Daten anhand des Bonner-PMDS Fragebogens jedoch retrospektiv erfasst. Eine starke Ausprägung auf dem Bonner-PMDS-Fragebogen, die mit schweren, durch PMDS verursachten Problemen einhergeht (siehe Tabelle 16), entspricht dem Schwerekriterium im DSM-IV.

Tabelle 17: PMDS - weitere Daten

	Probandinnen (N = 52)
PMDS seit, in Jahren, MW (SD)	13,9 (10,7)
Probleme ¹ durch PMDS, N (%)	30 (57,7%)
davon:	
leichte Probleme	18 (34,6 %)
schwere Probleme	12 (23,1 %)
PMDS-Beginn vor Menstruation, in Tagen, MW (SD)	4,6 (3,6)
PMDS-Ende nach Menstruation, in Tagen, MW(SD)	1,7 (1,9)
PMDS im Zeitverlauf, N (%)	
gleich	20 (38,5 %)
besser	8 (15,4 %)
schlechter	14 (26,9 %)
wechselnd	10 (19,2 %)
Jemals Gegenmaßnahmen ² ergriffen, N (%)	27 (51,9 %)
Jemals Behandlung ³ wegen PMDS, N (%)	19 (36,5 %)

¹ Probleme im sozialen Umfeld (Partnerschaft, Familie, Beruf)

² Pflanzliche Präparate, Sport, Akupunktur oder Ähnliches

³ Gynäkologische oder psychiatrische Behandlung

Tabelle 18: Einfluss des Menstruationszyklus auf die Stimmung

	Probandinnen (N = 52)
Stimmungsänderung vor Menstruation	N (%) 39 (75 %)
Stimmungsänderung während Menstruation	23 (44,2 %)
Zyklus macht depressiv	39 (75 %)
Zyklus macht hypomanisch/manisch	9 (17,3 %)
zeitl. Zusammenhang Bipolare Erkrankung - Menstruelle Dysfunktion	30 (57,7 %)

3.1.2 Korrelationen

Tabelle 20: Statistisch signifikante Korrelationen

Folgende Korrelationen ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis:

Variablen	Korrelation
PMDS Ausprägung-Absetzen Kontrazeption	0,274 (p = 0,05)

Eine statistisch signifikante Korrelation besteht ($p = 0,05$) zwischen der Ausprägung des PMDS und dem Absetzen der hormonellen Kontrazeption (in dieser Stichprobe immer Hormonpille). Dies kann folgendes bedeuten: Je länger die hormonelle Kontrazeption abgesetzt ist, desto stärker ausgeprägt ist das PMDS.

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob Frauen mit bipolarer Erkrankung unabhängig von einer Therapie mit Psychopharmaka reproduktive Auffälligkeiten aufweisen. Dazu wurden Abweichungen der Sexualhormone (laborchemische Auffälligkeiten), Zyklusauffälligkeiten, das Polyzystische Ovar Syndrom (PCOS) sowie die Prämenstruelle Dysphorische Störung (PMDS) erfasst. Desweiteren wurden die Entwicklung des Körpergewichts im Verlauf der Erkrankung und das Vorliegen einer Binge-Eating Störung erfasst.

Festgestellt wurden:

1. Laborchemische Auffälligkeiten in 14 von 43 Fällen (32,6 %)
 - (Hyperandrogenämie, Hyperprolaktinämie, menopausale Konstellation)
2. Zyklusauffälligkeiten in 37 von 52 Fällen (71,2 %)
 - (mindestens eins der folgenden Symptome: primäre Amenorrhoe, sekundäre Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, Zwischenblutungen, Hypomenorrhoe, Hypermenorrhoe, Menorrhagie, Dysmenorrhoe)
3. PCOS in sechs von 48 Fällen (12,5 %)
4. PMDS in 12 von 52 Fällen (23,1 %)
5. Ein durchschnittlicher BMI von 25 kg/m² SD (5,0); dieser war um 2,3 Punkte höher als der durchschnittliche BMI vor Manifestation der bipolaren Erkrankung
6. Eine Binge Eating Störung in 15 von 52 Fällen (28,8 %), weiterhin eine partielle Binge Eating Störung in drei von 52 Fällen (5,8 %)

4.1 Laborchemische Auffälligkeiten

Nach unserem Kenntnisstand ist diese Arbeit die erste, in der bei Frauen mit bipolarer Erkrankung ohne Therapie mit Psychopharmaka die Spiegel der Sexualhormone im Blut bestimmt wurden.

Vierzehn der insgesamt 43 durchgeführten Blutanalysen wiesen eine oder mehrere Auffälligkeiten auf. Sechs der Hormonanalysen wiesen eine menopausale Konstellation auf (Erhöhung von FSH und LH, Absinken des Östradiols). Zu diesem Zeitpunkt hatten die

betroffenen Probandinnen noch keine klinischen Symptome der Menopause. Dies kann man damit erklären, dass die veränderte Hormonkonstellation die erste Manifestation der beginnenden Menopause sein kann, noch bevor sich klinische Symptome einstellen. In einem Fall wurde eine leicht ausgeprägte Hyperprolaktinämie gefunden, die klinisch keine Symptome machte. Eine Hyperprolaktinämie kann Hinweis auf ein bestehendes PCOS sein. Zehn Frauen wiesen aufgrund der Hormonanalysen eine Hyperandrogenämie auf. Auch Hyperandrogenämie kann ein Zeichen für ein bestehendes PCOS sein. McIntyre et al. und Rasgon et al. berichten in ihren Studien mit bipolar erkrankten Frauen über erhöhte Androgenspiegel unter Therapie mit Valproinsäure (McIntyre et al., 2003; Rasgon et al., 2005b; Rasgon et al., 2005a). Gleiche Resultate gibt es für Patientinnen mit Epilepsie (Isojarvi et al., 1993). Die Schlussfolgerung hieraus ist, dass die Einnahme des Medikaments Valproinsäure der Hyperandrogenämie zu Grunde liegt. Dies ist zwar korrekt, erklärt die Hyperandrogenämie jedoch nicht ausschließlich.

Unser Ergebnis bestärkt die Hypothese, dass Hyperandrogenämie häufiger bei Frauen mit bipolarer Erkrankung auftritt, und dies unabhängig von Medikamenten.

4.2 Zyklusauffälligkeiten

Unter mindestens einem Symptom von Zyklusauffälligkeiten litten 37 der 52 Probandinnen. Dies sind 71,2 % in unserer Stichprobe. In der Allgemeinbevölkerung beträgt die Prävalenz von Zyklusauffälligkeiten 15 – 20 % (siehe Punkt 1.7.1).

Auch in anderen Studien wurden sehr hohe Prävalenzen von Zyklusauffälligkeiten bei Frauen mit bipolarer Erkrankung ermittelt:

- Rasgon et al. fanden in einer Studie eine Prävalenz von 65 % von Zyklusauffälligkeiten (Rasgon et al., 2005b).
- In einer weiteren Arbeit fanden sie eine Prävalenz von 59 % verlängerten Zyklen (Rasgon et al., 2003).
- McIntyre et al. und Donovan et al. fanden eine Prävalenz von 50 % Zyklusauffälligkeiten (McIntyre et al., 2003; O'Donovan et al., 2002).

Wichtig ist, dass diese Studien mit medizierten Patientinnen durchgeführt wurden. Denn Zyklusauffälligkeiten spiegeln Störungen in der Hypophysen-Hypothalamus-Achse wieder. Bei der Behandlung der bipolaren Erkrankung kommen Medikamente zum Einsatz, die eine solche Störung ebenfalls bewirken können (siehe Punkt 1.7.2). Die endgültige Aussagekraft der Studien an medizierten Patientinnen muss daher kritisch gesehen werden. Joffe et al. ermittelten in einer Studie Daten über Zyklusauffälligkeiten bei bipolar erkrankten Frauen, und zwar vor Erstmanifestation der Erkrankung und somit auch vor Therapiebeginn. Hierfür geben sie eine Prävalenz von 34,2 % an (Joffe et al., 2006b). Die Differenz dieser Prävalenz und unserer ermittelten Prävalenz um etwa die Hälfte könnte mit der retrospektiven Datenerhebung erklärt werden. Akdeniz et al. kommen in ihrem Review zu dem Ergebnis, dass es bei Frauen unabhängig von aktueller Medikation nicht zu hohen Raten von Zyklusauffälligkeiten kommt (Akdeniz et al., 2003). Unser Ergebnis widerspricht dieser Aussage. Rasgon et al. untersuchten 22 Frauen mit bipolarer Erkrankung auf reproduktive Auffälligkeiten. Sie stellten im Gegensatz zu Akdeniz et al. fest, dass unabhängig von der Medikation, die die Patientinnen erhielten, hohe Raten von Zyklusauffälligkeiten vorlagen. Dies erklärten sie wiederum mit der Vermutung, dass bei Frauen mit bipolarer Erkrankung die Hypophysen-Hypothalamus-Achse beeinträchtigt sein könne (Rasgon et al., 2000). Dies könne das häufige Auftreten von Zyklusauffälligkeiten unabhängig von Psychopharmaka erklären. Unsere Ergebnisse unterstützen diese Hypothese.

Aussagekräftig ist auch der zeitliche Zusammenhang zwischen der bipolaren Erkrankung und den menstruellen Beschwerden (siehe Tabelle 8):

- Neunzehn der befragten 52 Probandinnen (36,5 %) gaben an, dass bestehende menstruelle Beschwerden seit Erstmanifestation der bipolaren Erkrankung schlimmer geworden seien.
- Bei 51,9 % der Probandinnen hat sich seit Auftreten der bipolaren Erkrankung die Charakteristik der menstruellen Beschwerden verändert.

Auch dies spricht für einen direkten Zusammenhang von bipolarer Erkrankung und Zyklusauffälligkeiten bzw. menstruellen Beschwerden.

4.3 PCOS

Bei sechs (12,5 %) der Probandinnen in unserer Stichprobe konnte ein PCOS nach den Rotterdam-Kriterien diagnostiziert werden. Zum Vergleich: Die Prävalenz von PCOS in der Normalbevölkerung beträgt 4 - 8 %. Unter Therapie mit Valproinsäure wird sie mit 7-11.1 % angegeben (Bauer et al., 2000; Joffe et al., 2006a). Das Phasenprophylaktikum Valproinsäure steht mit dem Auftreten von PCOS in Verbindung. Die meisten Arbeiten hierzu behandeln Patienten mit der Grunderkrankung Epilepsie. In wenigen Arbeiten wird über die Zusammenhänge von bipolarer Erkrankung, reproduktiven Auffälligkeiten und antikonvulsiver Medikation berichtet.

Rasgon et al. untersuchten 80 Frauen mit bipolarer Erkrankung auf reproduktive Auffälligkeiten und PCOS. 58 der 80 Frauen nahmen Valproinsäure ein, 22 nahmen andere, antimanchisch wirksame Medikamente ein. Beide Gruppen nahmen zusätzliche Medikamente wie Benzodiazepine oder Antidepressiva in vergleichbarer Weise ein.

Die Studienergebnisse sind folgende:

- 50 % der Probandinnen gaben Zyklusauffälligkeiten vor Beginn jeglicher psychopharmakogener Medikation an. Seit Therapiebeginn klagten 65 % der Probandinnen über Zyklusauffälligkeiten. Es liegt also eine Steigerung um 15 % vor.
- Fünfzehn Probandinnen, die früher nie unter Zyklusauffälligkeiten litten, taten dies erst seit Therapiebeginn.
- Frauen in der Valproinsäuregruppe waren signifikant häufiger von neu aufgetretenen Zyklusauffälligkeiten betroffen als in der anderen Gruppe (24 Fälle vs. 1 Fall).
- Die Häufigkeit von Hirsutismus erhöhte sich signifikant seit Therapiebeginn.
- Die Spiegel der Sexualhormone wurden bestimmt. Eine signifikant höhere Prozentzahl von Frauen der Valproinsäuregruppe hatte einen pathologisch erhöhten LH/FSH-Quotienten (Hinweis auf PCOS).
- Die Höhe der im Serum bestimmten Testosteronwerte hing signifikant mit der Dauer der Valproinsäuretherapie zusammen.
- Die durchschnittlichen Testosteronspiegel hingegen unterschieden sich nicht wesentlich.

- Letztendlich wurde bei vier Frauen die Diagnose PCOS gestellt, wobei nur eine von ihnen PCOS schon vor Therapiebeginn aufgewiesen hatte (Rasgon et al., 2005b).

McIntyre et al. untersuchten 38 Frauen, 18 unter Therapie mit Valproinsäure, 20 mit Lithium, auf reproduktive Auffälligkeiten:

- 50 % der Frauen unter Valproinsäure gaben Zyklusauffälligkeiten an, dies war nur für 15 % unter Lithium der Fall.
- Hyperandrogenämie war in 72 % der Fälle unter Valproinsäure nachweisbar, jedoch nur in 25 % der Fälle unter Lithium (McIntyre et al., 2003).

In der Konsequenz wird das Auftreten eines PCOS bei einer Patientin mit bipolarer Erkrankung oft der medikamentösen Behandlung zugeschrieben. Einige wenige Hinweise gibt es jedoch darauf, dass die bipolare Erkrankung auch unabhängig von medikamentöser Therapie mit der Entstehung von PCOS vergesellschaftet ist. Matsunaga und Sarai untersuchten 12 Patientinnen mit manisch-depressiver oder psychotischer Symptomatik. Sie fanden eine Erhöhung des Serumtestosterons in sechs Fällen und einen polyzystischen Aspekt der Ovarien im Ultraschall (Diagnosekriterien des PCOS) bei acht der 12 Probandinnen. Schlussfolgerung ist, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen der psychiatrischen Symptomatik und den PCOS-bedingten hormonellen Veränderungen gibt (Matsunaga und Sarai, 1993).

Rasgon et al. erhoben in ihrer Studie auch solche Daten, die sich auf die Zeitspanne vor der bipolaren Erkrankung beziehen. Hierbei wies ein Großteil der Befragten schon vor Diagnose und Therapie der bipolaren Erkrankung Zyklusauffälligkeiten auf (Rasgon et al., 2005b). Zyklusauffälligkeiten (Oligo- oder Amenorrhoe) sind ebenfalls Bestandteil des Symptomkomplexes PCOS.

Die Ergebnisse unserer Arbeit unterstützen die Vermutung, dass es eine ursächliche Verbindung der bipolaren Erkrankung und PCOS gibt. PCOS in den von uns ermittelten sechs Fällen entstand unabhängig von einer medikamentösen Therapie. Die Prävalenz von 12,5 % PCOS bei Probandinnen in unserer Stichprobe ist deutlich höher als die in der Normalbevölkerung und liegt im Oberbereich der Prävalenzen, die für PCOS unter Therapie mit Valproinsäure angegeben werden.

4.4 PMDS

In unserer Stichprobe gaben 14 Probandinnen an, unter einem stark ausgeprägten PMDS (nach dem Bonner-PMDS-Fragebogen) zu leiden. Zwölf Probandinnen gaben an, durch PMDS schwere Probleme in ihrem sozialen Umfeld zu haben. Damit beträgt die Prävalenz von PMDS in unserer Stichprobe 23,1 %. Diese Probandinnen erfüllen ebenfalls die DSM-IV Symptomkriterien für PMDS. Allerdings erfolgte unsere Datenerfassung retrospektiv und nicht wie im DSM-IV gefordert prospektiv über mindestens zwei Zyklen, so dass die Diagnose PMDS nach dem Bonner-PMDS-Fragebogen nicht vorbehaltlos auf die DSM-IV Kriterien übertragen werden kann. Die Diagnose, die wir anhand unserer Datenerhebung stellen konnten, sollte als provisorisch angesehen werden und in ihrer Gültigkeit durch eine prospektive Erfassung, wie im DSM-IV gefordert, überprüft werden. Dennoch ist die von uns ermittelte Prävalenz von PMDS deutlich höher als die in der Allgemeinbevölkerung, die mit bis zu 8 % angegeben wird (Halbreich et al., 2003). Kim et al. weisen in ihrer Arbeit auf eine bestehende Komorbidität von affektiven Erkrankungen und PMDS hin (Kim et al., 2004). Dies wird durch unsere Datenerhebung bestätigt. Auch Akdeniz und Karadag beschreiben in ihrem Review, dass der Menstruationszyklus einen besonders starken Einfluss auf Frauen mit affektiven Erkrankungen hat (Akdeniz und Karadag, 2006). Rasgon et al. berichten in einer Arbeit, dass 65 % der von ihnen befragten Frauen mit bipolarer Erkrankung bedeutsame Stimmungsänderungen im Verlaufe des Menstruationszyklus angaben (Rasgon et al., 2003). Nach Endicott kann der Menstruationszyklus Einfluss auf die Schwere von affektiven Episoden nehmen und deren Auftreten begünstigen (Endicott, 1993).

Daten, die wir zusätzlich zum Bonner-PMDS-Fragebogen erhoben haben, stützen diese These:

- 75 % der Probandinnen erlebten eine deutliche Stimmungsänderung vor der Menstruation
- Wiederum 75 % davon im Sinne einer depressiven Verstimmung
- Nur 17 % erlebten durch den Menstruationszyklus eine hypomanische Stimmungsänderung.

Bei Betrachtung der Einzelsymptome des PMDS (siehe Tabelle 15) fällt auf, dass 46,2 % der Probandinnen eine sehr starke Ausprägung des Symptoms „Labilität von Gefühlen und Stimmung“ angeben. Auch dies unterstützt Endicotts These. Eines der Kernsymptome der bipolaren Erkrankung sind Schwankungen von Affekt und Stimmung. Wenn diese sich vor der Menstruation deutlich verstärken, scheint es plausibel, dass auf diese Weise Krankheitsphasen verstärkt oder sogar in ihrer Entstehung begünstigt werden können.

Shivakumar et al. hingegen kommen in ihrer Arbeit zu dem Ergebnis, dass es keinen signifikanten Einfluss des Menstruationszyklus auf die Stimmung gibt. Die einzelnen Zyklusphasen brachten keine Veränderungen im Sinne einer Manie oder Depression (Shivakumar et al., 2008). Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit unseren Erkenntnissen. Jedoch muss erwähnt werden, dass die oben zitierten Arbeiten entweder Probandinnen mit Medikation eingeschlossen haben, oder keine genaue Angabe über Medikation machen. Da jedoch beispielsweise Antidepressiva vom Typ der Selektiven-Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) zur Therapie des PMDS eingesetzt werden, ist die Beurteilung von PMDS bei Probandinnen mit Medikation schwierig. Karadag et al. bestätigen in ihrer Arbeit, dass phasenprophylaktische Medikation (in diesem Fall Lithium und/oder Valproinsäure) vor PMDS schützt (Karadag et al., 2004). Die statistisch signifikante Korrelation zwischen der Ausprägung des PMDS und dem Absetzen einer hormonellen Kontrazeption erklärt sich ebenso. Je länger die hormonelle Kontrazeption abgesetzt ist, desto stärker ausgeprägt ist das PMDS. Denn neben verschiedenen Medikamenten werden orale hormonelle Kontrazeptiva zur Therapie des PMDS eingesetzt (Rapkin und Winer, 2008).

Ebenfalls relevant ist, wie viele Probandinnen im Laufe der Zeit Gegenmaßnahmen gegen das PMDS ergriffen oder sich in Behandlung begeben haben (siehe Tabelle 17). Diese Zahlen belegen, welche Relevanz PMDS für diese Probandinnen hat.

4.5 BMI/Binge Eating

Übergewicht stellt ein bedeutendes Problem der bipolaren Erkrankung dar. Generell sind viele Patienten mit bipolarer Erkrankung übergewichtig, und auf Frauen trifft dies besonders zu (Arnold, 2003). Übergewicht ist ein Risikofaktor für PCOS und metabolische Auffälligkeiten. Ebenso verändert Übergewicht Hormonspiegel, so ist es mit einem

Anstieg von Testosteron verbunden (McIntyre et al., 2003). Hohe Androgenspiegel können wiederum Zyklusauffälligkeiten auslösen. Es gibt Psychopharmaka, die zu einer Gewichtszunahme führen können (siehe Punkt 1.6). Da unsere Probandinnen jedoch größtenteils unmediziert waren, müssen auch alternative Erklärungsversuche für vorhandenes Übergewicht diskutiert werden.

In unserer Stichprobe lag der durchschnittliche BMI bei 25 kg/m^2 (SD 5,0). Per definitionem ist bei einem BMI von 25 kg/m^2 die Grenze zum Übergewicht überschritten. Retrospektiv wurde auch der BMI vor Manifestation der bipolaren Erkrankung ermittelt, welcher im Schnitt um 2,3 Punkte niedriger war und somit im Durchschnitt bei $22,7$ (SD 4,3) lag.

Erklärungen könnten sein:

- Das Essverhalten ist krankheitsbedingten Schwankungen unterworfen. 63,5 % der Befragten unserer Stichprobe äußerten eine Abhängigkeit des Essverhaltens vom Menstruationszyklus, wobei 59,6 % von ihnen prämenstruell ein verstärktes impulsives Essverhalten erlebten.
- Die verschiedenen Krankheitsphasen haben großen Einfluss auf das Essverhalten der Befragten. 25 gaben verstärktes impulsives Essverhalten in depressiven Phasen an, neun in manischen oder hypomanischen Phasen. Beides kann zu Gewichtszunahme führen.

Impulsives Essverhalten ist ebenfalls eines der wichtigsten Symptomkriterien der Binge Eating Störung. In unserer Stichprobe fanden wir eine Prävalenz von 28,8 % dieser Essstörung. Weitere 5,8 % wiesen partielles Binge Eating auf, bei dem alle Kriterien außer dem Zeit-Kriterium (mindestens zwei Essanfälle pro Woche über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten) erfüllt sind.

Auch in anderen Arbeiten wurde auf eine hohe Prävalenz von Essstörungen bei bipolar Erkrankten, und hierbei vor allem auf die Binge Eating Störung, hingewiesen:

- Krüger et al. fanden eine Prävalenz von 13 % für Binge Eating bei bipolaren Frauen und eine von 25 % für Frauen, die ebenfalls alle DSM-IV Kriterien bis auf das Zeitkriterium erfüllten (Kruger et al., 1996).
- Ramacciotti et al. geben in ihrer Arbeit eine Prävalenz von 18 % Binge Eating Störung an bei Patienten mit bipolarer Erkrankung an (Ramacciotti et al., 2005).

- Eine Lebenszeit-Prävalenz von 11,1 % für Binge Eating in der Patientengruppe der bipolar Erkrankten fanden Wildes et al. (Wildes et al., 2008).
- McElroy et al. geben hierfür Prävalenzen in ihrem Review je nach Studie mit 9 – 19 % an (McElroy et al., 2006).

Die von uns ermittelte Prävalenz für Binge Eating ist also noch höher als in den anderen Arbeiten zu diesem Thema. In unserer Studie wurden jedoch nur Frauen untersucht, während in den anderen Arbeiten zu Binge Eating Männer und Frauen untersucht wurden. Dies könnte die von uns ermittelte, höhere Prävalenz erklären. Denn Frauen scheinen innerhalb der Gruppe der bipolar Erkrankten häufiger an Essstörungen zu leiden als Männer (siehe unten). Grundsätzlich wird deutlich, dass es eine bedeutende Komorbidität der bipolaren Erkrankung mit der Binge Eating Störung gibt. Denn die Prävalenz der Binge Eating Störung wird in der Normalbevölkerung mit lediglich bis zu 5 % angegeben (Spitzer et al., 1993).

Folgende Unterschiede gibt es innerhalb der Gruppe der bipolaren Patienten:

- Frauen scheinen von Binge Eating (bzw. anderen Essstörungen) häufiger betroffen zu sein als Männer (Kawa et al., 2005; Wildes et al., 2008).
- Übergewichtige Patienten mit bipolarer Erkrankung scheinen eher eine komorbide Essstörung zu haben als normalgewichtige Patienten (McElroy et al., 2002).

Interessant ist es, den Verlauf der Erkrankung zu betrachten. Vor Erstmanifestation der bipolaren Erkrankung litten in unserer Stichprobe 13,5 % an Binge Eating. Auch diese Prävalenz ist relativ hoch, und könnte teilweise durch einen Bias bei der retrospektiven Datenerhebung entstanden sein. Nichtsdestotrotz ist der Unterschied der Prävalenzen des Binge Eating aktuell und vor Erkrankung bedeutend.

Ramacciotti et al. geben in ihrer Arbeit genau Auskunft darüber, wann das Binge Eating aufgetreten ist: Von insgesamt 26 Fällen ging die Bipolare Erkrankung der Essstörung in 8 Fällen voraus (in diesem Fall sind Binge Eating und Bulimia nervosa zusammengefasst). Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen, dass die bipolare Erkrankung meist zuerst aufgetreten ist. In 4 Fällen entstand die Essstörung zeitgleich mit der bipolaren Erkrankung, in 2 Fällen bestand die Essstörung zuerst. Bei 6 Patienten begann die Essstörung in einer depressiven Phase, bei 5 in einer manischen Phase und bei einem Patienten in einer euthymen Phase (Ramacciotti et al., 2005).

McElroy et al. weisen in ihrem Review zu dieser Thematik besonders auf die zahlreichen Schnittpunkte der beiden Krankheitsbilder hin: Phänomenologie, Verlauf, Komorbiditäten, familiäre Häufung und Ansprechen auf Medikamente zeigen deutliche Überschneidungen (McElroy et al., 2005).

Auch wenn die genauen Umstände der Komorbidität beider Krankheitsbilder noch nicht geklärt sind, muss Augenmerk auf sie gelegt werden. Denn neben dem erhöhten Leidensdruck, den das Binge Eating dem Patienten aufbürdet (Wildes et al., 2007), birgt es auch metabolische Risiken. Binge Eating liegt eine hohe Impulsivität in Kombination mit Kontrollverlust bei der Nahrungsaufnahme zu Grunde. Übergewicht und ggf. die Entwicklung eines metabolischen Syndroms sind die Folgen.

4.6 Synthese der Einzelergebnisse

In dieser Arbeit wurden bei Frauen mit bipolarer Erkrankung ohne Psychopharmakotherapie reproduktive Auffälligkeiten (Zyklusauffälligkeiten, Abweichungen der Sexualhormone in der Serumprobe, PCOS und PMDS), sowie Daten über die Entwicklung des Körpergewichts und die Binge Eating Störung erhoben.

Laborchemische Auffälligkeiten wurden in 32,6 % der Fälle festgestellt. 71,2 % der Probandinnen in der Stichprobe litten unter mindestens einem Symptom von Zyklusauffälligkeiten. Bei 12,5 % der Probandinnen wurde ein PCOS diagnostiziert. 23,1 % der Probandinnen erfüllten die Kriterien für PMDS. Die Prävalenz der Binge Eating Störung betrug 28,8 %. Der durchschnittliche BMI lag bei 25 kg/m².

Als zentrale Hypothese dieser Arbeit wurde formuliert, dass Frauen mit bipolarer Erkrankung häufiger an reproduktiven Auffälligkeiten leiden; und zwar unabhängig von einer Therapie mit Psychopharmaka. Diese Hypothese ließ sich bestätigen.

Die Daten unserer Untersuchung legen nahe, dass Frauen mit einer bipolaren Erkrankung häufiger reproduktive Funktionsstörungen aufweisen als Frauen der Normalbevölkerung.

Die Binge Eating Störung tritt bei Frauen mit bipolarer Erkrankung ebenfalls gehäuft auf. Auch unabhängig von einer medikamentösen Therapie kommt es zu einer Gewichtszunahme (Anstieg des BMI).

Somit liegt ein Zusammenhang zwischen der bipolaren Erkrankung und reproduktiven Auffälligkeiten, sowie Auffälligkeiten des Essverhaltens, nahe. In wie weit derlei Auffälligkeiten zur Entwicklung und Aufrechterhaltung der bipolaren Erkrankung beitragen oder in wie weit die bipolare Erkrankung möglicherweise ursächlich für die hormonellen oder Störungen des Essverhaltens ist, kann unsere Studie nicht klären. Dennoch sollte die Bestimmung der Sexualhormone, sowie eine Untersuchung auf PCOS, PMDS und Binge Eating zur Basisdiagnostik bei bipolar erkrankten Frauen gehören. Das Körpergewicht sollte ebenfalls regelmäßig kontrolliert werden.

4.7 Diskussion der Methodik

Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv. Retrospektive Daten können eher beeinflusst sein und einem Bias unterliegen als prospektiv erhobene Daten. Folgende Daten wurden retrospektiv erhoben:

- Psychiatrische und gynäkologische Krankengeschichte
- Binge Eating und BMI vor Manifestation der bipolaren Erkrankung
- PMDS

Probandinnen könnten Symptome überbewertet oder falsch zugeordnet haben. In einer weiteren Studie sollten daher prospektiv Daten zur gleichen Thematik erhoben werden. Vor allem für die Diagnose PMDS sind prospektive Daten nötig. Nach den DSM-IV Kriterien sollte die Diagnosestellung eines PMDS prospektiv über einen Zeitraum von mindestens zwei Zyklen durch tägliche Ratings erfolgen.

Ein Selektionsbias bei der Patientenrekrutierung lässt sich nicht vollständig ausschließen. Möglicherweise fühlten sich solche Probandinnen besonders von unserer Studie angesprochen, die selber den Eindruck hatten, unter reproduktiven Auffälligkeiten zu leiden. Andererseits wurden bewusst auch solche Probandinnen in die Studie eingeschlossen, die reproduktive Auffälligkeiten schon vor Beginn der Befragung verneinten.

Die relativ kleine Stichprobengröße ist ebenfalls als Limitierung zu sehen, auch wenn Referenzarbeiten sich teilweise auf noch kleinere Stichprobengrößen beziehen.

Eine Folgestudie mit größerer Patientenzahl und prospektivem Design wird an die aktuelle Studie angeschlossen.

Eine Schwierigkeit stellt das Rekrutieren unmedizierter Probandinnen dar. Um den aus finanziellen und organisatorischen Gründen prospektiv festgelegten Zeitrahmen der Datenerhebung im Rahmen der Dissertation nicht zu überschreiten, wurde nach einem Jahr und bei N = 52 Probandinnen die erste Auswertung, welche ja Gegenstand der vorliegenden Dissertation ist, durchgeführt.

Während früherer, akuter Krankheitsepisoden wurden Probandinnen häufig mediziert. Anhand der Befragungen und alten ärztlichen Unterlagen (Arztbriefe, Patientenakten) wurde bestmöglich kontrolliert, welche Medikamente die Probandinnen bekamen. Dabei führte jegliche Einnahme von Valproinsäure, Carbamazepin und Olanzapin zum Ausschluss aus der Studie. Außerdem wurde darauf geachtet, dass die letzte medikamentös behandlungsbedürftige Episode mindestens 8 Monate zurücklag, und dass die Probandinnen nur in der Akuttherapie Medikamente erhielten, nicht jedoch im Rückfallschutz. Dennoch kann nicht völlig ausgeschlossen werden, dass eine Therapie in der Akutbehandlung vor allem metabolische Prozesse angestoßen haben könnte. Jedoch war der Großteil der Probandinnen die meiste Zeit unmediziert.

4.8 Bedeutung und Ausblick

In unserer Studie hat sich bestätigt, dass reproduktive Auffälligkeiten gehäuft bei Frauen mit bipolarer Erkrankung auftreten. Dies trifft auch auf die Binge Eating Störung zu. Im klinischen Alltag werden solcherlei Symptome jedoch häufig nicht erfragt, und somit auch nicht erkannt. Die Hälfte aller Patienten mit einer bipolaren Erkrankung sind Frauen. Die Erkrankung beginnt meist im reproduktiven Alter und spätestens dann, wenn eine Frau Kinderwunsch hat, können reproduktive Auffälligkeiten zum ernsthaften Problem werden. Frauen, die sich aufgrund ihrer bipolaren Erkrankung in Behandlung begeben, müssen daher auf möglicherweise vorliegende reproduktive Auffälligkeiten hin untersucht werden. Wenn eine Patientin Zyklusauffälligkeiten aufweist oder sich Abweichungen der Sexualhormone finden, sollte eine weitere Abklärung unter Hinzuziehen eines Gynäkologen erfolgen. Auch PMDS sollte erfasst werden. Es ist wichtig, die

Frauen herauszufiltern, bei denen die prämenstruelle Zeit eine erhöhte Vulnerabilität aufweist. Auch sollten Auffälligkeiten im Essverhalten erfragt werden und der BMI regelmäßig kontrolliert werden.

Bei der medikamentösen Therapie sollten Substanzen, die reproduktive und metabolische Störungen auslösen oder verschlimmern, nicht eingesetzt werden. Ist dies nicht möglich, sollten engmaschig Kontrollen der reproduktiven und metabolischen Parameter erfolgen. Eine Vorstellung beim Gynäkologen mit der Frage nach Vorliegen eines PCOS sollte erfolgen.

Wenn eine Frau bereits adipös ist, aufgrund von starker Impulsivität zu Essanfällen neigt oder rasch zunimmt, sollte wenn möglich kein Medikament gewählt werden, welches Gewichtszunahme auch noch fördert. Solche Medikamente sind beispielsweise Lithium, bei den Antikonvulsiva die Valproinsäure und bei den Antipsychotika Olanzapin und Risperidon (siehe Punkt 1.6). Lässt sich eine solche Medikation nicht vermeiden, sollten Maßnahmen gegen eine Gewichtszunahme erläutert werden.

Weitere Studien sollten durchgeführt werden, um die Zusammenhänge zwischen der bipolaren Erkrankung und reproduktiven Auffälligkeiten weiter zu untersuchen. Dies ist ebenfalls nötig, um das ganze Ausmaß der bipolaren Erkrankung und ihre zahlreichen Manifestationsformen besser zu verstehen. Empfehlenswert wäre hierbei, größere Fallzahlen einzuschließen um eine höhere statistische Aussagekraft zu erreichen. Auch sollten Studien an bis dato unmedizierten Patientinnen durchgeführt werden, um bessere Rückschlüsse auf die Genese verschiedener Auffälligkeiten ziehen zu können. Wichtig wäre weiterhin ein prospektives Studiendesign über einen längeren Zeitraum. Generell sollte eine interdisziplinäre Behandlung der Patientin zusammen mit einem endokrinologisch erfahrenen Gynäkologen angestrebt werden, um der bipolar-erkrankten Patientin auch hinsichtlich hormoneller Fragestellungen gerecht zu werden.

5 Zusammenfassung

Frauen mit bipolarer Erkrankung klagen häufig über Zyklusauffälligkeiten, unerfüllten Kinderwunsch und deutliche Veränderungen der Stimmung vor der Menstruation. Auch leiden Frauen mit bipolarer Erkrankung häufig unter Übergewicht und unter Essstörungen.

Meistens wird eine Therapie mit Psychopharmaka mit diesen Problemen in Verbindung gebracht. Kaum bekannt ist, ob Frauen mit bipolaren Erkrankungen per se ein erhöhtes Risiko für reproduktive Störungen aufweisen und Psychopharmaka dieses lediglich verstärken.

Ziel dieser Studie war es, Daten über reproduktive Auffälligkeiten bei Frauen mit bipolarer Erkrankung unabhängig von einer Therapie mit Psychopharmaka zu erhalten. Dazu gehören Zyklusauffälligkeiten, Abweichungen der Sexualhormone, das Polyzystische Ovar Syndrom (PCOS) und die Prämenstruelle Dysphorische Störung (PMDS). Desweiteren sollte eine mögliche Komorbidität mit der Binge Eating Störung erfasst und der Einfluss der Krankheit auf das Körpergewicht (BMI) ermittelt werden.

52 Patientinnen mit bipolarer Erkrankung wurden in die Studie eingeschlossen. Deren medizinische, psychiatrische und reproduktive Krankengeschichte wurde mit Fragebögen detailliert erhoben. Die Diagnosekriterien der Binge Eating Störung wurde abgefragt und der BMI berechnet. Zur Bestimmung der Sexualhormone wurde einmalig Blut in der folliculären Phase des Menstruationszyklus entnommen. Ein gynäkologischer Ultraschall wurde zur Diagnostik eines PCOS durchgeführt.

Das durchschnittliche Alter der Probandinnen lag bei 37,1 (SD 7,2) Jahren. 44,2 % litten an der Bipolar-I-Erkrankung, 55,8 % an der Bipolar-II-Erkrankung. 71,2 % der Probandinnen in der Stichprobe litten unter mindestens einem Symptom von Zyklusauffälligkeiten (primäre Amenorrhoe, sekundäre Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Polymenorrhoe, Zwischenblutungen, Hypomenorrhoe, Hypermenorrhoe, Menorrhagie, Dysmenorrhoe). 51,9 % gaben an, das sich menstruelle Beschwerden seit Manifestation der bipolaren Erkrankung verändert haben. Abweichungen der Sexualhormone wurden in 32,6 % der Fälle festgestellt. Eine Hyperandrogenämie wurde bei 23,3 % festgestellt. Bei 14,3 %

der Probandinnen ergab sich eine menopausale Konstellation. In einem Fall (2,3 %) trat eine Hyperprolaktinämie auf. 3,8 % der Probandinnen zeigten klinischen Hirsutismus. Im Ultraschall wiesen 19,5 % der Ovarien einen zystischen Aspekt auf. Bei 12,5 % der Probandinnen wurde ein PCOS diagnostiziert. 75 % der Probandinnen gaben eine Stimmungsänderung vor der Menstruation an. Wiederum 75 % von ihnen bemerkten eine depressive Stimmungsänderung durch den Zyklus. 23,1 % der Probandinnen erfüllten die Kriterien für ein PMDS. Die Prävalenz der Binge Eating Störung betrug 28,8 %. Weitere 5,8 % der Patientinnen wiesen partielles Binge Eating auf, bei dem nur das Zeitkriterium nicht erfüllt wurde. Vor Manifestation der bipolaren Erkrankung litten 13,5 % an der Binge Eating Störung. Der durchschnittliche BMI lag bei 25 kg/m² (SD 5,0). Vor Manifestation der bipolaren Erkrankung lag er bei 22,7 kg/m² (SD 4,3).

Frauen mit bipolarer Erkrankung leiden häufig an reproduktiven Auffälligkeiten, auch unabhängig von Psychopharmaka. Dies gilt ebenfalls für die Binge Eating Störung sowie Übergewicht. Spezifische Daten über derlei Auffälligkeiten müssen bei jeder Frau mit bipolarer Erkrankung vor dem Beginn einer medikamentösen Therapie erhoben werden, um die Auffälligkeiten richtig zuzuordnen und die Medikation entsprechend auszuwählen.

6 Literaturverzeichnis

Akdeniz F, Karadag F. Does menstrual cycle affect mood disorders?. *Turk Psikiyatri Derg* 2006; 17: 296-304

Akdeniz F, Taneli F, Noyan A, Yuncu Z, Vahip S. Valproate-associated reproductive and metabolic abnormalities: are epileptic women at greater risk than bipolar women? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 115-121

Amsterdam JD, Winokur A, Lucki I, Snyder P. Neuroendocrine regulation in depressed postmenopausal women and healthy subjects. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 43-49

Angst J, Preisig M. Course of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1995; 146: 5-16

Angst J, Gamma A, Lewinsohn P. The evolving epidemiology of bipolar disorder. *World Psychiatry* 2002; 1: 146-148

APA. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington D.C.: American Psychiatric Association, 1994

Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26: 595-620

Baastrop PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 16: 162-172

Bachmann GA, Kemmann E. Prevalence of oligomenorrhea and amenorrhea in a college population. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 98-102

Baethge C, Tondo L, Bratti IM, et al. Prophylaxis latency and outcome in bipolar disorders. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 449-457

Baldassano CF, Marangell LB, Gyulai L, et al. Gender differences in bipolar disorder: retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disord* 2005; 7: 465-470

Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 782-790

Bauer J, Jarre A, Klingmuller D, Elger CE. Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women. *Epilepsy Res* 2000; 41: 163-167

Ben Abla T, Ellouze F, Amri H, Krid G, Zouari A, M'Rad MF. [Unipolar versus bipolar depression: clues toward predicting bipolarity disorder]. *Encephale* 2006; 32: 962-965

Benazzi F. Bipolar II disorder : epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2007; 21: 727-740

Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 1994; 271: 918-924

Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD003013

Calabrese JR, Woyshville MJ, Kimmel SE, Rapport DJ. Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 280-283

Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 79-88

Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kujawa M, Kimmel SE, Caban S. Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. *J Affect Disord* 2001; 67: 241-255

Calabrese JR, Keck PE, Jr., Macfadden W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1351-1360

Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 841-850

Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1013-1024

Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, et al. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 162-168

Christensen EM, Gjerris A, Larsen JK, et al. Life events and onset of a new phase in bipolar affective disorder. *Bipolar Disord* 2003; 5: 356-361

Cipriani A, Rendell JM, Geddes JR. Haloperidol alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004362

Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1805-1819

Cohen LS, Soares CN, Otto MW, Sweeney BH, Liberman RF, Harlow BL. Prevalence and predictors of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) in older premenopausal women. The Harvard Study of Moods and Cycles. *J Affect Disord* 2002; 70: 125-132

Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet* 1999; 36: 585-594

Curtis V. Women are not the same as men: specific clinical issues for female patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7 Suppl 1: 16-24

Dexeus S, Barri PN. Hyperprolactinemia: an inductor of neoplastic changes in endometrium? A report of two cases. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 273-275

Duffy A, Milin R, Grof P. Maintenance treatment of adolescent bipolar disorder: open study of the effectiveness and tolerability of quetiapine. *BMC Psychiatry* 2009; 9: 4

Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2001; 52: 401-419

Elmslie JL, Silverstone JT, Mann JI, Williams SM, Romans SE. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 179-184

Endicott J. The menstrual cycle and mood disorders. *J Affect Disord* 1993; 29: 193-200

ESHRE/ASRM. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). 2004

Fenton C, Scott LJ. Risperidone: a review of its use in the treatment of bipolar mania. *CNS Drugs* 2005; 19: 429-444

Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440-1447

Fiedorowicz JG, Palagummi NM, Forman-Hoffman VL, Miller del D, Haynes WG. Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2008; 20: 131-137

Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 999-1029

Fountoulakis KN, Vieta E, Siamouli M, et al. Treatment of bipolar disorder: a complex treatment for a multi-faceted disorder. *Ann Gen Psychiatry* 2007; 6: 27

Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Gajwani P, Xia G, Calabrese JR. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 203-209

Glick ID, Mankoski R, Eudicone JM, Marcus RN, Tran QV, Assuncao-Talbott S. The efficacy, safety, and tolerability of aripiprazole for the treatment of schizoaffective disorder: results from a pooled analysis of a sub-population of subjects from two randomized, double-blind, placebo-controlled, pivotal trials. *J Affect Disord* 2009; 115: 18-26

Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 432-441

Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Muller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 455-460

Gunasekara NS, Spencer CM, Keating GM. Spotlight on ziprasidone in schizophrenia and schizoaffective disorder. *CNS Drugs* 2002; 16: 645-652

Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, et al. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1374-1382

Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004; 64: 2291-2314

Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics : differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007; 21: 911-936

Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, Kahn LS. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 Suppl 3: 1-23

Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62

Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 144-151

Haupt DW, Newcomer JW. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 27: 15-26; discussion 40-11

Henderson DC, Doraiswamy PM. Prolactin-related and metabolic adverse effects of atypical antipsychotic agents. *J Clin Psychiatry* 2008; 69 Suppl 1: 32-44

Herzog AG. Polycystic ovarian syndrome in women with epilepsy: epileptic or iatrogenic? *Ann Neurol* 1996; 39: 559-560

Herzog AG. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology* 2006; 66: S23-28

Hirschfeld RM, Keck PE, Jr., Kramer M, et al. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1057-1065

Hunter R, Christie JE, Whalley LJ, et al. Luteinizing hormone responses to luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) in acute mania and the effects of lithium on LHRH and thyrotrophin releasing hormone tests in volunteers. *Psychol Med* 1989; 19: 69-77

Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1383-1388

Jamison KR. Suicide and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 9: 47-51

Joffe H. Reproductive biology and psychotropic treatments in premenopausal women with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 Suppl 9: 10-15

Joffe H, Hayes FJ. Menstrual cycle dysfunction associated with neurologic and psychiatric disorders: their treatment in adolescents. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1135: 219-229

Joffe H, Cohen LS, Suppes T, et al. Valproate is associated with new-onset oligomenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006a; 59: 1078-1086

Joffe H, Kim DR, Foris JM, et al. Menstrual dysfunction prior to onset of psychiatric illness is reported more commonly by women with bipolar disorder than by women with unipolar depression and healthy controls. *J Clin Psychiatry* 2006b; 67: 297-304

Johnson SL. Life events in bipolar disorder: towards more specific models. *Clin Psychol Rev* 2005; 25: 1008-1027

Karadag F, Akdeniz F, Erten E, et al. Menstrually related symptom changes in women with treatment-responsive bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6: 253-259

Kawa I, Carter JD, Joyce PR, et al. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disord* 2005; 7: 119-125

Keck PE, Jr., Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003a; 160: 741-748

Keck PE, Jr., Marcus R, Tourkodimitris S, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003b; 160: 1651-1658

Keck PE, Jr., Calabrese JR, McQuade RD, et al. Sanchez R. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 626-637

Keck PE, Jr., Calabrese JR, McIntyre RS, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1480-1491

Kendler KS, Pedersen NL, Neale MC, Mathe AA. A pilot Swedish twin study of affective illness including hospital- and population-ascertained subsamples: results of model fitting. *Behav Genet* 1995; 25: 217-232

Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8-19

Kim DR, Gyulai L, Freeman EW, Morrison MF, Baldassano C, Dube B. Premenstrual dysphoric disorder and psychiatric co-morbidity. *Arch Womens Ment Health* 2004; 7: 37-47

Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, Van Baelen B, Brecher M. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 57-61

Klibanski A, Neer RM, Beitins IZ, Ridgway EC, Zervas NT, McArthur JW. Decreased bone density in hyperprolactinemic women. *N Engl J Med* 1980; 303: 1511-1514

Kruger S, Shugar G, Cooke RG. Comorbidity of binge eating disorder and the partial binge eating syndrome with bipolar disorder. *Int J Eat Disord* 1996; 19: 45-52

Liebowitz MR, Salman E, Mech A, et al. Ziprasidone monotherapy in bipolar II depression: An open trial. *J Affect Disord* 2009;

Matsunaga H, Sarai M. Elevated serum LH and androgens in affective disorder related to the menstrual cycle: with reference to polycystic ovary syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993; 47: 825-842

Mattson RH, Cramer JA. Epilepsy, sex hormones, and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1985; 26 Suppl 1: S40-51

McElroy SL, Kotwal R, Keck PE, Jr. Comorbidity of eating disorders with bipolar disorder and treatment implications. *Bipolar Disord* 2006; 8: 686-695

McElroy SL, Kotwal R, Keck PE, Jr., Akiskal HS. Comorbidity of bipolar and eating disorders: distinct or related disorders with shared dysregulations? *J Affect Disord* 2005; 86: 107-127

McElroy SL, Keck PE, Jr., Pope HG, Jr., Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1633-1644

McElroy SL, Frye MA, Suppes T, et al. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 207-213

McHichi alami K, Tahiri SM, Moussaoui D, Kadri N. [Assessment of premenstrual dysphoric disorder symptoms: population of women in Casablanca]. *Encephale* 2002; 28: 525-530

McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivasan J, Kennedy SH. Valproate, bipolar disorder and polycystic ovarian syndrome. *Bipolar Disord* 2003; 5: 28-35

Miller MN, Miller BE. Premenstrual exacerbations of mood disorders. *Psychopharmacol Bull* 2001; 35: 135-149

Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, et al. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol* 2008; 64: 200-211

Morrell MJ, Isojarvi J, Taylor AE, et al. Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 54: 189-199

Morris MJ. Cardiovascular and metabolic effects of obesity. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 416-419

Muller-Oerlinghausen B. Arguments for the specificity of the antisuicidal effect of lithium. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251 Suppl 2: I172-75

Muller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. European Valproate Mania Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 195-203

Murialdo G, Galimberti CA, Magri F, et al. Menstrual cycle and ovary alterations in women with epilepsy on antiepileptic therapy. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 519-526

Narasimhan M, Bruce TO, Masand P. Review of olanzapine in the management of bipolar disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; 3: 579-587

Nasrallah HA, Ketter TA, Kalali AH. Carbamazepine and valproate for the treatment of bipolar disorder: a review of the literature. *J Affect Disord* 2006; 95: 69-78

Nguyen LN, Guthrie SK. Risperidone treatment of bipolar mania. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 674-682

O'Donovan C, Kusumakar V, Graves GR, Bird DC. Menstrual abnormalities and polycystic ovary syndrome in women taking valproate for bipolar mood disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 322-330

O'Toole SM, Rubin RT. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression--XIV. Gonadotropin secretion in female patients and their matched controls. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 603-612

Ozcan ME, Banoglu R. Gonadal hormones in schizophrenia and mood disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253: 193-196

Pearlstein T, Yonkers KA, Fayyad R, Gillespie JA. Pretreatment pattern of symptom expression in premenstrual dysphoric disorder. *J Affect Disord* 2005; 85: 275-282

Pope HG, Jr., McElroy SL, Keck PE, Jr., Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 62-68

Potkin SG, Keck PE, Jr., Segal S, Ice K, English P. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 301-310

Potter J, Bouyer J, Trussell J, Moreau C. Premenstrual syndrome prevalence and fluctuation over time: results from a french population-based survey. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18: 31-39

Ramacciotti CE, Paoli RA, Marcacci G, et al. Relationship between bipolar illness and binge-eating disorders. *Psychiatry Res* 2005; 135: 165-170

Rapkin AJ, Winer SA. The pharmacologic management of premenstrual dysphoric disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 429-445

Rasgon N, Bauer M, Glenn T, Elman S, Whybrow PC. Menstrual cycle related mood changes in women with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2003; 5: 48-52

Rasgon NL, Altshuler LL, Gudeman D, et al. Medication status and polycystic ovary syndrome in women with bipolar disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 173-178

Rasgon NL, Reynolds MF, Elman S, et al. Longitudinal evaluation of reproductive function in women treated for bipolar disorder. *J Affect Disord* 2005a; 89: 217-225

Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks L, et al. Reproductive function and risk for PCOS in women treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005b; 7: 246-259

Rohde A. :Bonner Screeningfragebogen PMDS (BS-PMDS), Universitätsklinik Bonn.

Rowland AS, Baird DD, Long S, et al. Influence of medical conditions and lifestyle factors on the menstrual cycle. *Epidemiology* 2002; 13: 668-674

Ruetsch O, Viala A, Bardou H, Martin P, Vacheron MN. [Psychotropic drugs induced weight gain: a review of the literature concerning epidemiological data, mechanisms and management]. *Encephale* 2005; 31: 507-516

Salvi V, Albert U, Chiarle A, Soreca I, Bogetto F, Maina G. Metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2008; 30: 318-323

Sanger TM, Grundy SL, Gibson PJ, Namjoshi MA, Greaney MG, Tohen MF. Long-term olanzapine therapy in the treatment of bipolar I disorder: an open-label continuation phase study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 273-281

Scarpitta AM, Sinagra D. Polycystic ovary syndrome: an endocrine and metabolic disease. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 392-395

Shivakumar G, Bernstein IH, Suppes T, et al. Are bipolar mood symptoms affected by the phase of the menstrual cycle? *J Womens Health (Larchmt)* 2008; 17: 473-478

Simpson SG, Jamison KR. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 2: 53-56; discussion 75-56, 113-116

Singh KB. Menstrual disorders in college students. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 299-302

Solomon DA, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Keller MB. Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 5-13

Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI, et al. A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 95-99

Spitzer RL, Yanovski S, Wadden T, et al. Binge eating disorder: its further validation in a multisite study. *Int J Eat Disord* 1993; 13: 137-153

Stefansson JG, Lindal E, Bjornsson JK, Guomundsdottir A. Lifetime prevalence of specific mental disorders among people born in Iceland in 1931. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84: 142-149

Taylor AE. Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: S94-S100

Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain--a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 416-432

Ten Have M, Vollebergh W, Bijl R, Nolen WA. Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord* 2002; 68: 203-213

Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 600-609

Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 841-849

Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, Rettenbacher M, Fleischhacker WW, Patsch JR, Ebenbichler CF. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1356-1370

Vieta E, Goikolea JM, Corbella B, et al. Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a 6-month, multicenter, open study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 818-825

Warren MP, Hagey AR. The genetics, diagnosis and treatment of amenorrhea. *Minerva Ginecol* 2004; 56: 437-455

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996; 276: 293-299

Wells JE, Bushnell JA, Hornblow AR, Joyce PR, Oakley-Browne MA. Christchurch Psychiatric Epidemiology Study, Part I: Methodology and lifetime prevalence for specific psychiatric disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 1989; 23: 315-326

WHO. World Health Organization "The ICD classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines". Geneva, Switzerland: 1992

Wildes JE, Marcus MD, Fagiolini A. Eating disorders and illness burden in patients with bipolar spectrum disorders. *Compr Psychiatry* 2007; 48: 516-521

Wildes JE, Marcus MD, Fagiolini A. Prevalence and correlates of eating disorder comorbidity in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2008; 161: 51-58

Yamazawa K, Matsui H, Seki K, Sekiya S. A case-control study of endometrial cancer after antipsychotics exposure in premenopausal women. *Oncology* 2003; 64: 116-123

Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-435

7 Anhang

7.1 Studienspezifischer Fragebogen

- **Die bipolare Erkrankung**

Alter _____
 Familienstand _____
 Schulabschluss _____
 Berufliche Tätigkeit _____

Erkrankungstyp _____

Wann ist die bipolare Erkrankung erstmals aufgetreten? _____

Wann wurde sie diagnostiziert? _____

Wie viele manische Phasen sind seit Diagnosestellung aufgetreten? _____

Wie viele hypomane Phasen sind seit Diagnosestellung aufgetreten? _____

Wie viele depressive Phasen sind seit Diagnosestellung aufgetreten? _____

Ist der momentane Gefühlszustand euthym? Ja Nein

Wenn ja, seit wann? _____

Ist der momentane Gefühlszustand depressiv? Ja Nein

Wenn ja, seit wann? _____

Ist der momentane Gefühlszustand hypomanisch? Ja Nein

Wenn ja, seit wann? _____

Werden aktuell Medikamente eingenommen? Ja Nein

Wenn ja, wie heißen diese Medikament genau? _____

Wie ist die Dosierung der Medikamente? _____

Seit wann werden diese Medikamente eingenommen? _____

Ist die Einnahme auf einen bestimmten Zeitraum beschränkt angesetzt?
 Ja Nein

Oder handelt es sich um eine Dauermedikation? Ja Nein

Wurden bisher andere Medikamente eingenommen? Ja Nein

Wenn ja, wie hießen diese? _____

Wurden die folgenden Substanzen jemals eingenommen
und wenn ja, wie lange?

Valproinsäure

Ja Nein

Lithium

Ja Nein

Carbamazepin

Ja Nein

Olanzapin (Zyprexa)

Ja Nein

Quetiapin (Seroquel)

Ja Nein

Risperidon/Paliperidon (Risperdal/Invega)

Ja Nein

Aripiprazol (Abilify)

Ja Nein

Ziprasidon (Zeldox)

Ja Nein

Haloperidol u.a. (Haldol/Fluanxol/Ciatyl/Glianimon/Lyogen)

Ja Nein

Amisulprid (Solian)

Ja Nein

- **Der Menstruationszyklus**

Haben Sie jemals eine hormonelle Empfängnisverhütung genutzt? Ja Nein

Wenn ja, welche hormonelle Methode war dies?

Wie lange wurde die hormonelle Kontrazeption genutzt?

Bekommen Sie Ihre Menstruation grundsätzlich?

Ja Nein

Wenn ja, ist diese regelmäßig?

Ja Nein

Wie viele Tage dauert die Menstruation?

Wie viele Tage liegen zwischen den Menstruationen?

Ist Ihre Blutung sehr stark? (Hypermenorrhoe)

Ja Nein

Ist Ihre Blutung sehr stark und verlängert? (Menorrhagie)

Ja Nein

- Oder ist sie im Gegenteil sehr schwach? (Hypomenorrhoe) Ja Nein
- Treten während eines Zyklus Zwischenblutungen auf? Ja Nein
- Ist die Menstruation häufig, mit einem Intervall kleiner 25 Tage?
(Polymenorrhoe) Ja Nein
- Ist die Menstruation selten, mit einem Intervall größer 31 Tage?
(Oligomenorrhoe) Ja Nein
- Ist die Menstruation normal, mit einem Intervall
zwischen 25-31 Tagen? Ja Nein

Für den Fall, dass Sie Ihre Menstruation nicht bekommen
(Amenorrhoe):

Haben Sie Ihre Menstruation zu einem früheren Zeitpunkt bekommen?

(sekundäre A.) Ja Nein

Wenn ja, trifft/treffen einer/mehrere der folgenden Punkte auf Sie zu:

- Organische Erkrankungen des Reproduktionstraktes Ja Nein
- Ovarielle Störungen Ja Nein
- Hypophysäre Störungen Ja Nein
- Zentralnervöse, hypothalamische Störungen Ja Nein
- Leistungssport Ja Nein
- Psychosoziale Stresssituationen Ja Nein

Haben Sie Ihre Menstruation nie bekommen? (primäre A.) Ja Nein

Wenn ja, trifft/treffen einer der folgenden Punkte auf Sie zu:

- Adrenogenitales Syndrom Ja Nein
- Chromosomenabberation Ja Nein
- Intersexualität Ja Nein
- Gonadendysgenesie Ja Nein
- Genitale Fehlbildungen Ja Nein
- Leistungssport Ja Nein

Ist die Menstruation schmerzhaft? (Dysmenorrhoe) Ja Nein

Ändert sich der Gemütszustand vor der Menstruation? Ja Nein

Ändert sich der Gemütszustand während der Menstruation? Ja Nein

Sind die menstruellen Beschwerden seit Beginn der bipolaren Erkrankung schlimmer geworden? Ja Nein

Sind die menstruellen Beschwerden seit Beginn der bipolaren Erkrankung besser geworden? Ja Nein

Sind die menstruellen Beschwerden seit Beginn der bipolaren Erkrankung gleich geblieben? Ja Nein

Hat sich der Charakter der menstruellen Beschwerden seit Beginn der bipolaren Erkrankung verändert? Ja Nein

Gibt es einen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten der bipolaren Erkrankung und der menstruellen Beschwerden? Ja Nein

Hat der Zyklus einen Einfluss auf die Stimmungslage, im Sinne einer depressiven Verstimmung? Ja Nein

Hat der Zyklus einen Einfluss auf die Stimmungslage, im Sinne einer hypomanischen Stimmungslage? Ja Nein

Hat der Zyklus einen Einfluss auf die Stimmungslage, im Sinne einer manischen Stimmungslage? Ja Nein

Ist der Zyklus seit Beginn der Krankheit ausgeblieben? Ja Nein

Hat sich die Regelmäßigkeit des Zyklus seit Ausbruch der bipolaren Erkrankung geändert? Ja Nein

Hat sich die Dauer des Zyklus seit Ausbruch der bipolaren Erkrankung geändert? Ja Nein

Wie viele Tage beträgt der Zyklus nun? _____

Hat sich die Intensität des Zyklus seit Ausbruch der bipolaren Erkrankung geändert? Ja Nein

Ist die Regelblutung stärker? Ja Nein

Ist die Regelblutung schwächer? Ja Nein

Hat sich das Auftreten von Zwischenblutungen seit Manifestation der bipolaren Erkrankung verändert? Ja Nein

Wie häufig treten Zwischenblutungen auf? Ja Nein

Hat sich das Auftreten von Zyklusauffälligkeiten seit Manifestation der bipolaren Erkrankung geändert?

Ja Nein

Welche Beschwerden treten auf?

- **Das Essverhalten**

a) Aktuell (nach Auftreten der bipolaren Erkrankung)

Ernährungszustand

BMI:

Größe:

Körpergewicht:

Treffen folgende Kriterien auf Sie zu:

Diagnosekriterien nach DSM-IV

- Regelmäßige Essanfälle. Ein Essanfall ist durch folgende zwei Merkmale gekennzeichnet:
 - In einem abgrenzbaren Zeitraum wird eine Nahrungsmenge gegessen, die deutlich größer ist als die Menge, die die meisten anderen Leute im selben Zeitraum und unter den gleichen Umständen essen würden.
 - Während des Essanfalls wird der Verlust der Kontrolle über das Essen empfunden.
- Die Essanfälle sind mit drei (oder mehreren) Merkmalen verbunden:
 - Es wird wesentlich schneller gegessen als normal.
 - Es wird gegessen, bis man sich unangenehm voll fühlt.
 - Es werden große Mengen gegessen, obwohl man sich nicht körperlich hungrig fühlt.
 - Es wird allein gegessen, weil es einem peinlich ist, wie viel man isst.
 - Man fühlt sich von sich selbst angeekelt, depressiv oder sehr schuldig nach dem Überessen.
- Es besteht hinsichtlich der Essanfälle merkliche Verzweiflung
- Die Essanfälle treten im Durchschnitt mindestens 2 Tage pro Woche über 6 Monate auf
- Die Essanfälle sind nicht mit der regelmäßigen Anwendung von unangemessenen Kompensationsverhalten verbunden und treten nicht im Verlauf einer Anorexia nervosa oder Bulimia nervosa auf.

Gibt es bestimmte Nahrungsmittel, die „gebinged“ werden?

Ja Nein

Wenn ja, welche sind das?

Besteht das Bedürfnis nachts aufzustehen, um zu essen?

Ja Nein

Wenn ja, wie oft kommt dies vor?

Ist in den einzelnen Krankheitsphasen eine Veränderung des Essverhaltens zu beobachten? Ja Nein

Kommt es in euthymen Phasen vermehrt zu impulsivem Essv.? Ja Nein

Kommt es in manischen Phasen vermehrt zu impulsivem Essv.? Ja Nein

Kommt es in depressiven Phasen vermehrt zu impulsivem Essv.? Ja Nein

b) vor Auftreten der bipolaren Erkrankung

BMI: _____
Größe: _____
Körpergewicht: _____

Trafen folgende Kriterien auf Sie zu:

Diagnosekriterien nach DSM-IV

- Regelmäßige Essanfälle. Ein Essanfall ist durch folgende zwei Merkmale gekennzeichnet:
 - In einem abgrenzbaren Zeitraum wird eine Nahrungsmenge gegessen, die deutlich größer ist als die Menge, die die meisten anderen Leute im selben Zeitraum und unter den gleichen Umständen essen würden.
 - Während des Essanfalls wird der Verlust der Kontrolle über das Essen empfunden.
- Die Essanfälle sind mit drei (oder mehreren) Merkmalen verbunden:
 - Es wird wesentlich schneller gegessen als normal.
 - Es wird gegessen, bis man sich unangenehm voll fühlt.
 - Es werden große Mengen gegessen, obwohl man sich nicht körperlich hungrig fühlt.
 - Es wird allein gegessen, weil es einem peinlich ist, wie viel man isst.
 - Man fühlt sich von sich selbst angeekelt, depressiv oder sehr schuldig nach dem Überessen.
- Es besteht hinsichtlich der Essanfälle merkliche Verzweiflung
- Die Essanfälle treten im Durchschnitt mindestens 2 Tage pro Woche über 6 Monate auf
- Die Essanfälle sind nicht mit der regelmäßigen Anwendung von unangemessenen Kompensationsverhalten verbunden und treten nicht im Verlauf einer Anorexia nervosa oder Bulimia nervosa auf.

Gab es bestimmte Nahrungsmittel, die „gebinged“ wurden?
Wenn ja, welche waren das? _____

Bestand das Bedürfnis nachts aufzustehen, um zu essen? Ja Nein

Wenn ja, wie oft kam dies vor? _____

- Ändert sich das Essverhalten je nach Zyklusphase? Ja Nein
- Hat die Menstruation Auswirkung auf das Essverhalten? Ja Nein
- Kommt es vor der Menstruation vermehrt zu Essanfällen? Ja Nein
- Kommt es vor der Menstruation zu Gewichtszunahme? Ja Nein
- Kommt es vor der Menstruation zu Gewichtsabnahme? Ja Nein

- **Relevante Werte**

- Hormone:

Hormon	Normwert	Wert in Probe
Progesteron		
Testosteron		
Östradiol		
FSH		
Prolaktin		
LH		
DHEA		
SHBG		

- Ergebnisse der körperlichen Untersuchung auf Hirsutismus

Hirsutismus-Score nach Ferriman und Gallwey

(Einteilung in neun androgensensitive Hautareale)

1. Oberlippe:

- 1) wenig Haare außen
- 2) kleiner Bart außen
- 3) Oberlippenbart fast bis Mittellinie
- 4) Bart bis zur Mittellinie

2. Kinn :

- 1) vereinzelt Haare
- 2) Haaransammlung
- 3) komplette Haardecke
- 4) dichte komplette Haardecke

3. Brust:

- 1) einzelne periareolär
- 2) Haare in der Mittellinie
- 3) $\frac{3}{4}$ bedeckt
- 4) komplett bedeckt

4. Rücken:

- 1) einzelne Haare
- 2) mehrere Haare

- 3) komplette Haardecke
- 4) dichte komplette Haardecke
- 5. Lenden:**
 - 1) sakrales Haarpolster
 - 2) Polster mit lateraler Ausdehnung
 - 3) $\frac{3}{4}$ bedeckt
 - 4) komplette Haardecke
- 6. Oberbauch:**
 - 1) wenig Haare an der Mittellinie
 - 2) mehr als 1) aber noch im Bereich der Mittellinie
 - 3) halbe Haardecke
 - 4) komplette Haardecke
- 7. Unterbauch:**
 - 1) einige Haare an der Mittellinie
 - 2) Strich von Haaren an der Mittellinie
 - 3) Band von Haaren
 - 4) umgekehrtes V
- 8. Oberarm:**
 - 1) diskrete Behaarung
 - 2) mehr, noch keine geschlossene Haardecke
 - 3) halbe Haardecke
 - 4) komplette Haardecke
- 9. Oberschenkel:**
 - 1) diskrete Behaarung
 - 2) mehr, noch keine geschlossene Haardecke
 - 3) halbe Haardecke
 - 4) komplette Haardecke

Die Gesamtpunktzahl beträgt 36, Hirsutismus wird bei einem Score > 7 angenommen

PCOS nach Rotterdam Kriterien 2003 (ESHRE/ASRM),

Liegt vor, wenn 2 der folgenden 3 Kriterien erfüllt sind:

1. chronische Anovulation (Oligo- bzw. Amenorrhoe)
2. Polyzystische Ovarien
3. klinischer und/oder laborchemischer Hyperandrogenismus

nach Ausschluss anderer Erkrankungen des Ovars, der Hypophyse und der Nebenniere

Ergebnis der gynäkologischen Untersuchung

	ja	nein
PCOS		
andere Auffälligkeiten		

8 Selbstständigkeitserklärung

Erklärung

Ich, Nikola Schoofs, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Reproduktive Auffälligkeiten bei unmedizierten Frauen mit bipolarer Erkrankung“ selbst verfasst habe, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe, die Arbeit ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Die Anfertigung der Dissertation erfolgte unter der wissenschaftlichen Betreuung von Frau Prof. Dr. med. S. Krüger an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Campus Charité Mitte, Berlin.

Die Dissertation ist in dieser oder ähnlicher Form an keiner anderen Stelle zu Zwecken eines Promotions- oder anderen Prüfungsverfahrens eingereicht worden.

9 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Frau Prof. Dr. med. Stephanie Krüger für die Überlassung des Dissertationsthemas, die ausgezeichnete, stets zuverlässige und zeitnahe Betreuung und ihre fachliche und persönliche Unterstützung. Als Doktormutter und Ansprechpartnerin hat sie in höchstem Maße zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Dr. med. Frank Chen möchte ich dafür danken, dass er mir jederzeit für Fragen zur Verfügung stand und mich mit Rat und Tat unterstützt hat. Ebenfalls danken möchte ich ihm für die überaus freundliche und kollegiale Zusammenarbeit.

Meinem Kommilitonen Simon Mayer danke ich für die stets hilfsbereite und immerzu freundschaftliche Unterstützung bei Fragen zu den technischen Belangen dieser Arbeit.

Danken möchte ich auch den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Affektive Erkrankungen des Charité Campus Mitte, die mich sehr freundlich und kollegial aufgenommen haben. Bei Fragen fand ich hier stets den richtigen Ansprechpartner.

Ebenso gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen der Psychiatrischen Poliklinik des Charité Campus Mitte, die mir mit zahlreichen kleinen Tipps und Hinweisen die Durchführung des klinischen Teils der Studie erleichtert haben.

10 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.