Bundesministerium für Bildung und Forschung

DLR Projektträger

Forschungsverbund
BipoLife
Verbesserung der Erkennung und Behandlung bipolarer Störungen

Prof. Dr. Dr. Michael Bauer

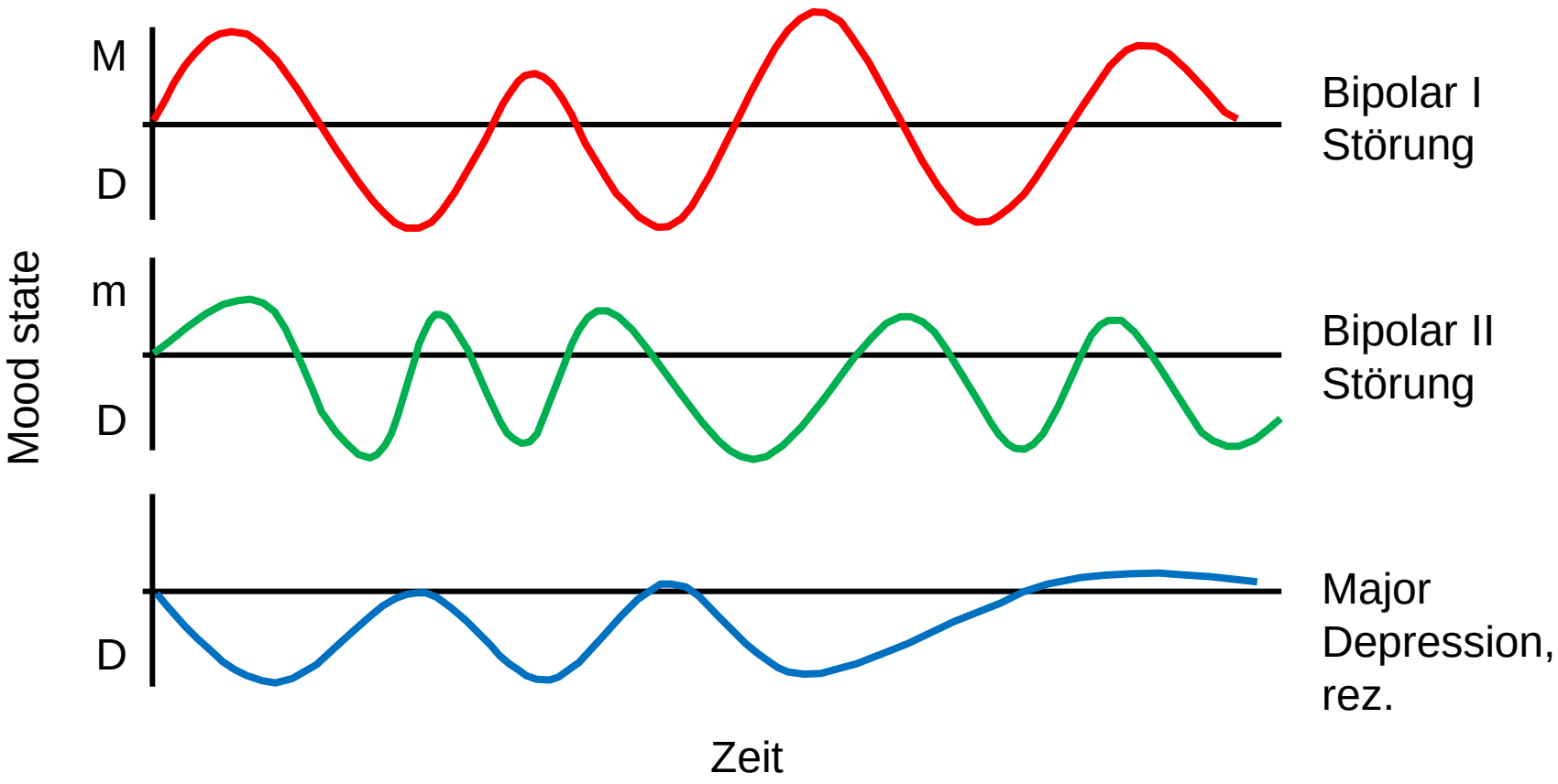
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
TU Dresden

Emil Kraepelin
1856-1926

Manisch-depressives
Irresein 1899

Heute:
Bipolare Störungen

Verlaufsformen Affektiver Störungen

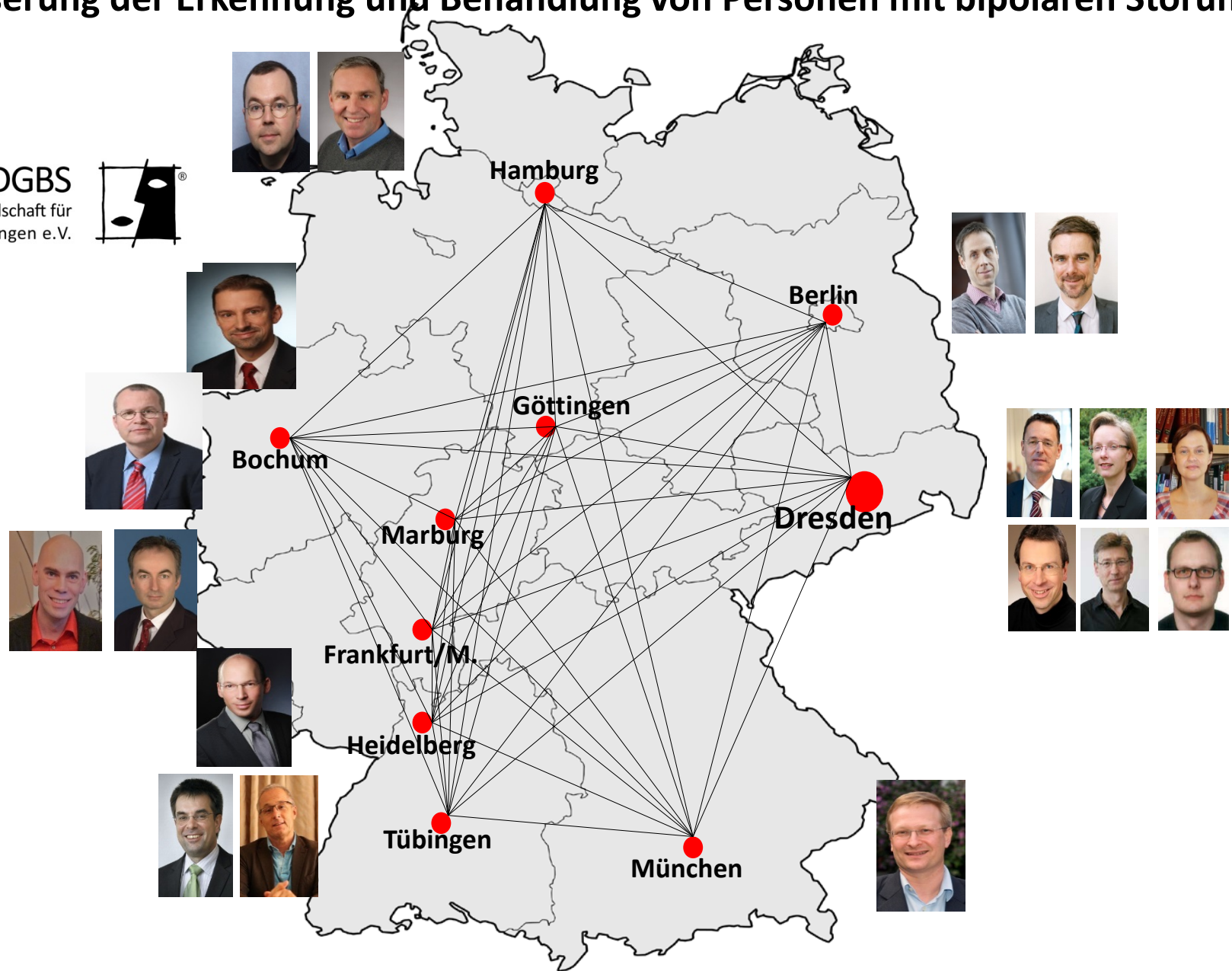


M, Manie; m, Hypomanie; D, Depression

BipoLife: Verbund 10 universitärer Zentren

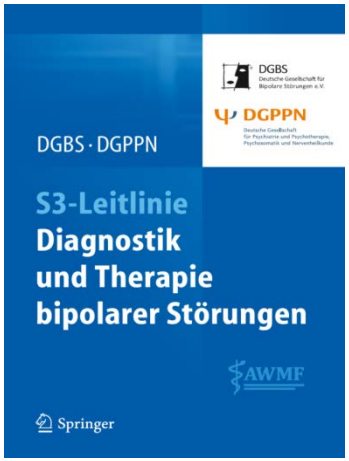
Verbesserung der Erkennung und Behandlung von Personen mit bipolaren Störungen

DGBS
Deutsche Gesellschaft für
Bipolare Störungen e.V.



S3 Leitlinie Bipolare Störungen 2013, DGPPN, DGBS
Projektleitung: M. Bauer, Dresden
Projektkoordination: A. Pfennig, Dresden

Bipolare Störungen: Wichtige Fakten zu “Burden of Disease”



- Früher Beginn im Leben (15-30. LJ)
- Lebenszeitprävalenz 1-2%, bis zu 3-4% Spektrum
- hohes, lebenslanges Rezidiv-und Suizidrisiko
- Suizid-Risiko: 21-fach erhöht; ca. 10-15% Lebenszeitprävalenz
- 50% der Zeit symptomatisch, depressiv > manisch
- Hohe Comorbiditätsraten (30% Sucht, 40% Angststörungen)
- Frühberentungen häufig (42 Jahre)
- Prognose insgesamt ungünstiger als früher angenommen
- Lebenserwartung 10 Jahre kürzer

S3 Leitlinie Bipolare Störungen 2013, DGPPN, DGBS

Leitliniengerechte Diagnostik und **Therapie**, Langzeitbeobachtung

Therapie bei Suizidalität, Komorbidität,Therapieresistenz

Einbindung von Selbsthilfe

Früherkennung und Frühintervention

Krankheitsverlauf

Erste Symptome

Erste affektive Episode

Erst-manifestation

Erneute Episoden

Chronifizierung

(Phasenübergreifende) Biomarker:

Auswahl aus: Schlaf/Rhythmik, Immunantwort, Kognition, Neurophysiologie, Emotionen/ Amygdala-Aktivität/neuronale Netzwerke, Stress-Hormon-System, Genetik/Epigenetik

Öffentlichkeitsarbeit: altersadaptierte Aufklärungs- und Antistigmaarbeit

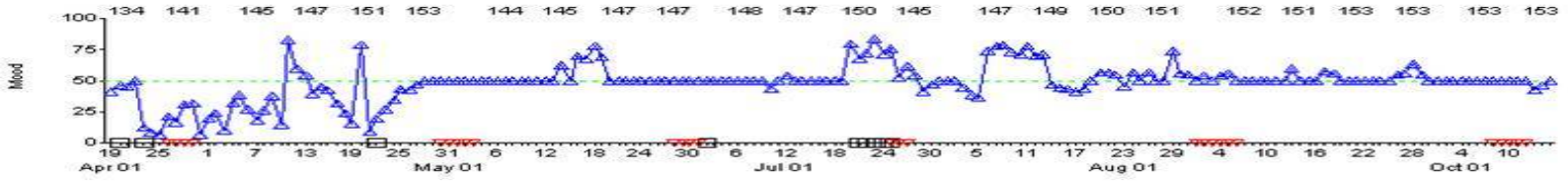
Bipolare Störungen

Problemstellungen
Herausforderungen
Lösungsansätze

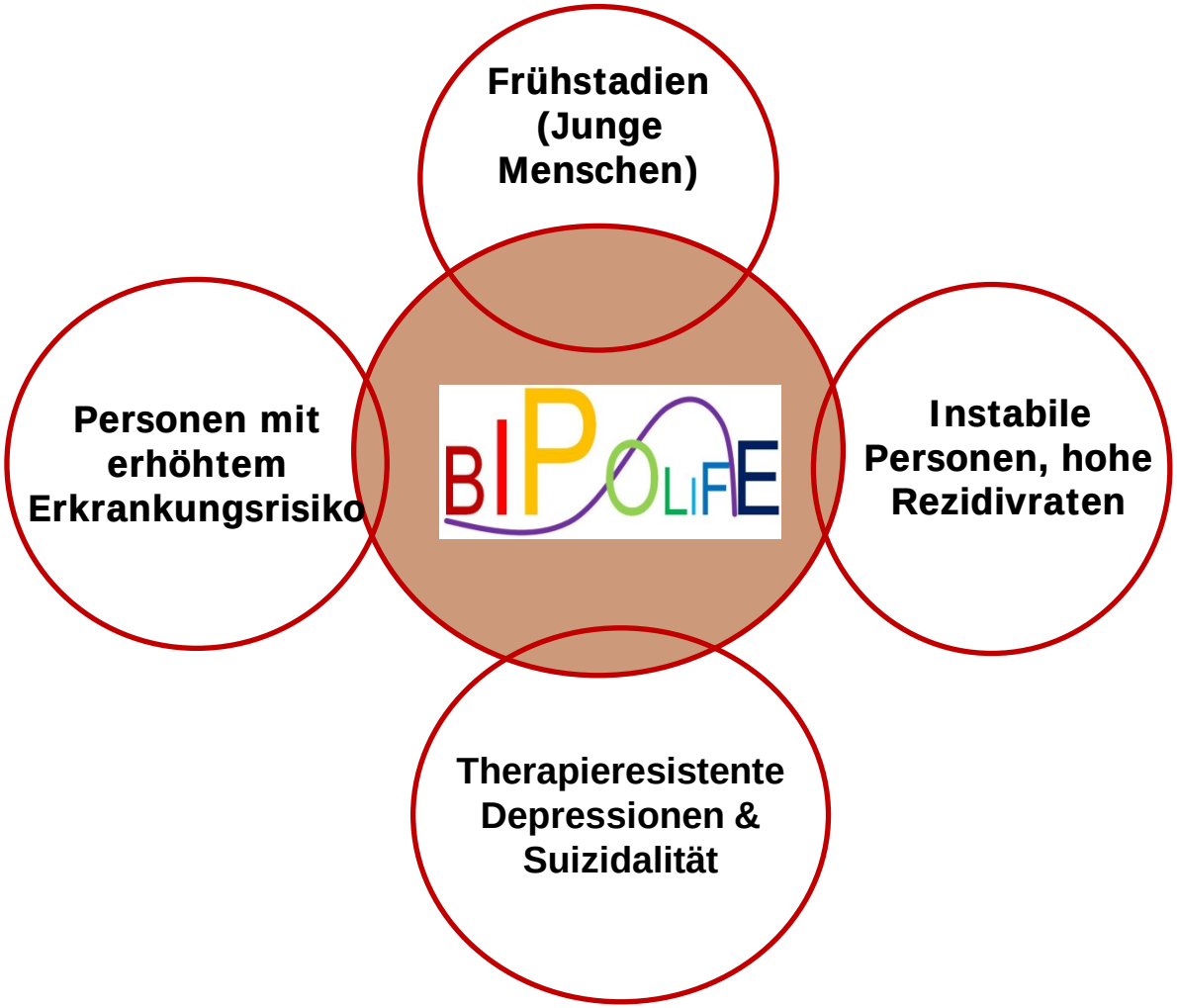
Bipolare Störungen

Problemstellungen
Herausforderungen
Lösungsansätze

- Kein Erkennen und Behandeln von Risiko-personen
- Unklare Ätiopathogenese (Erkrankung/ Behandlung)
- Verzögerte Diagnose und Therapieeinleitung bei manifester Erkrankung
- Therapieresistenz depressiver Episoden
- Häufige Rezidive, variable Verläufe, keine Prädiktion künftiger Episoden
- Häufige Frühberentung, hohe DALYs
- Hohe Suizid-mortalität



Diagnostisch und therapeutisch besonders problematische Personenkreise bei Bipolaren Störungen



BIPOLIFE

DRESDEN-TÜBINGEN-BERLIN-BOCHUM-MARBURG-HAMBURG-FRANKFURT-GÖTTINGEN-MÜNCHEN

International collaborations • German Association for Bipolar Disorders • Associate national partners

CRITICAL AREAS

- Recognition and Intervention
- Lack of data for non-pharmacological interventions
- High proportion of patients with unstable and recurrent course
- Pharmacological treatment of bipolar depression & suicidality

MODULE A: Prevention and targeted therapeutic interventions

- **A1:** Early recognition in at-risk stages
- **A2:** Adjuvant psychotherapy in early stage bipolar disorders
- **A3:** Early warning signs of episodes – recognition and intervention

MODULE B: Neuroscience approaches for improved understanding of course and outcome

- **B2:** Predictive neuroimaging response markers in suicidal bipolar depression
- **B3:** Genomic biomarkers for lithium response in maintenance treatment

MODULE C: Translational platforms

- **TPP1:** Web-based platform for secure multi-site recruitment, phenotype characterization, biobanking and molecular analyses
- **TPP2:** Neuroimaging and neurophysiology platform

at-risk — early stage — relapse — chronicity

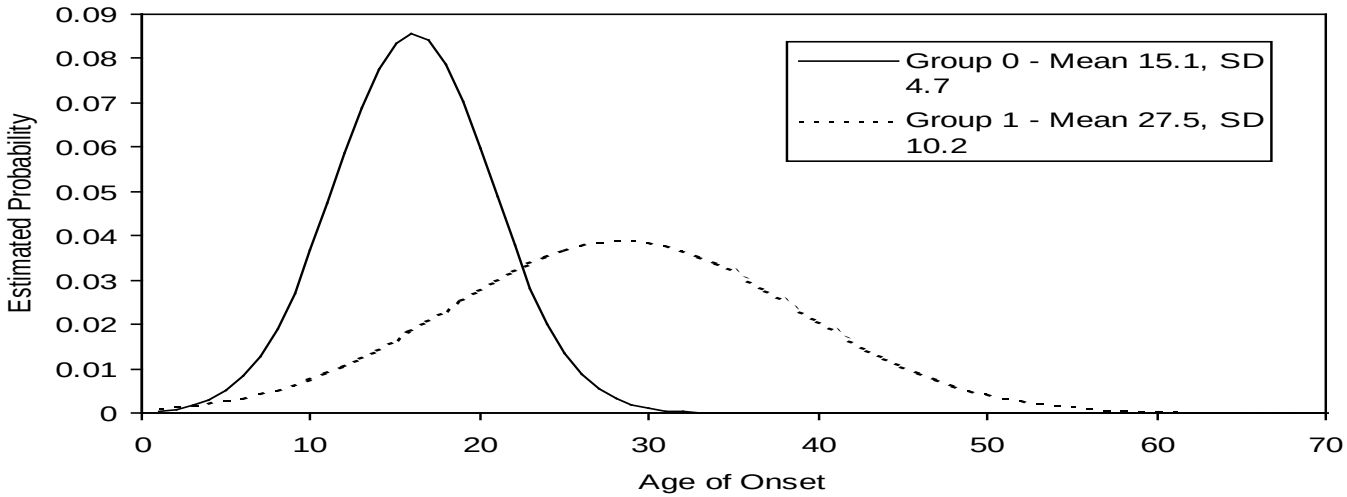
DEVELOPMENTAL STAGES AND TAJECTORIES

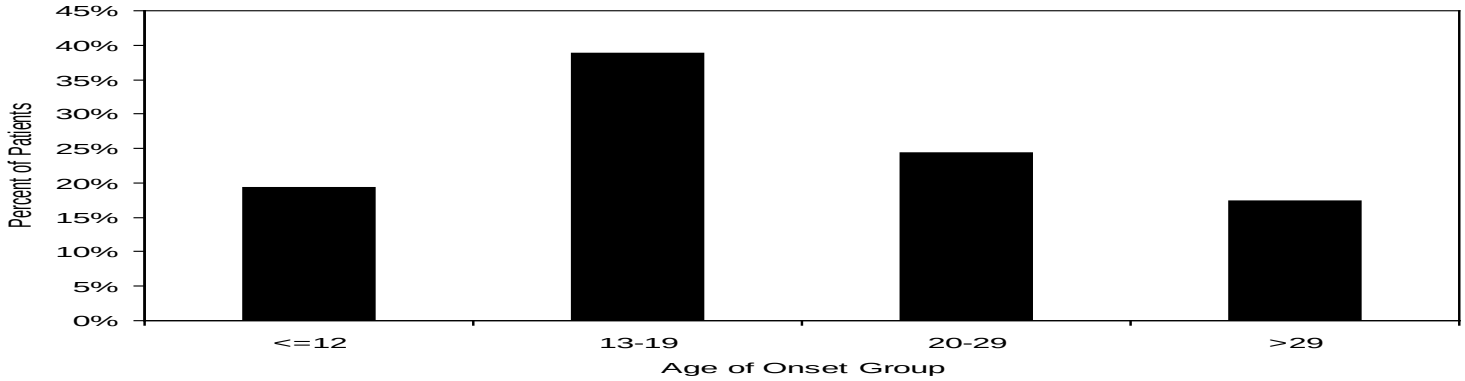
BipoLife – A1

Risikokonstellationen & Früherkennung: diagnostische Herausforderungen

Improving early recognition and intervention in people at-risk of developing bipolar disorder

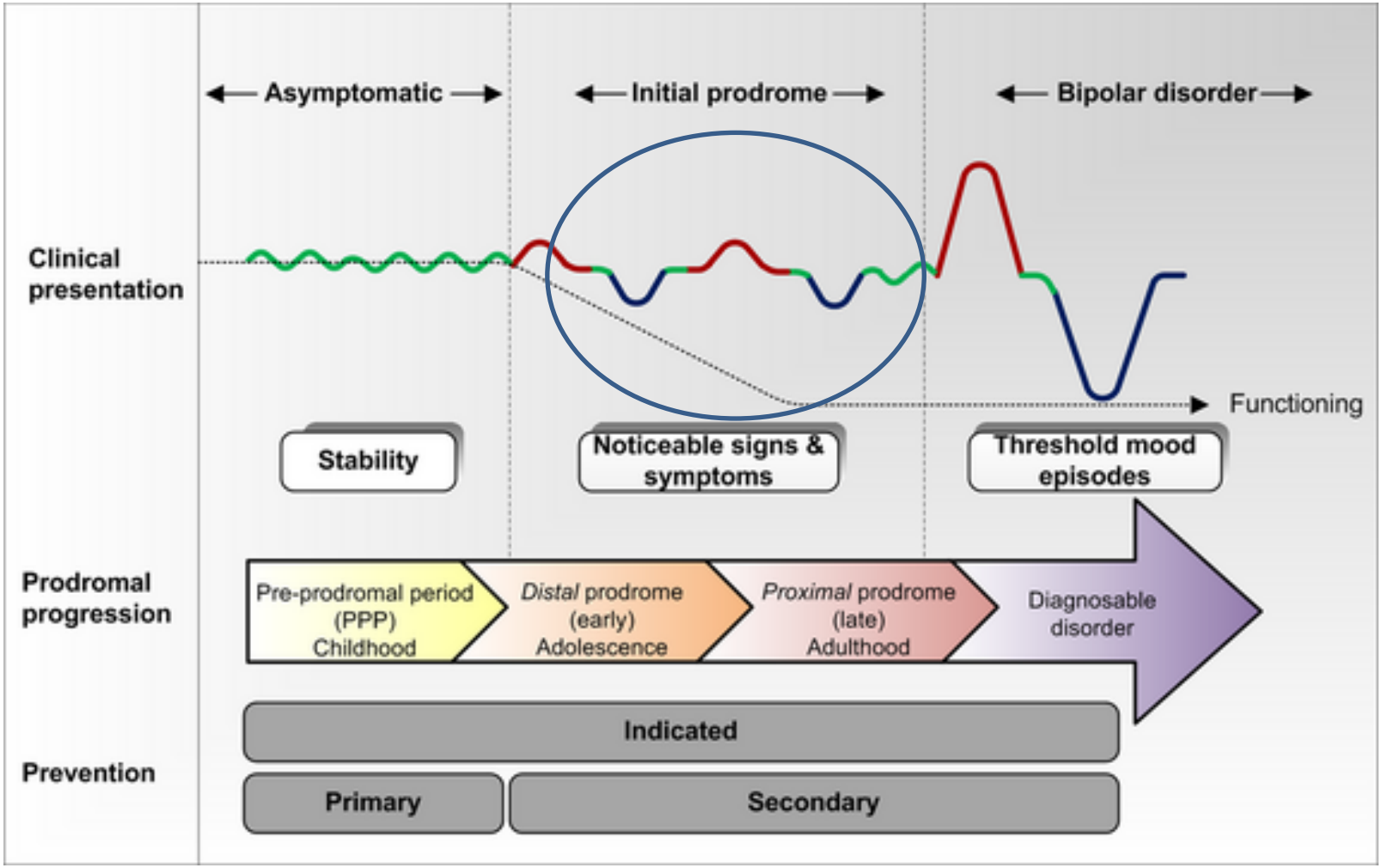
Bipolare Störungen: Alter bei Erkrankungsbeginn



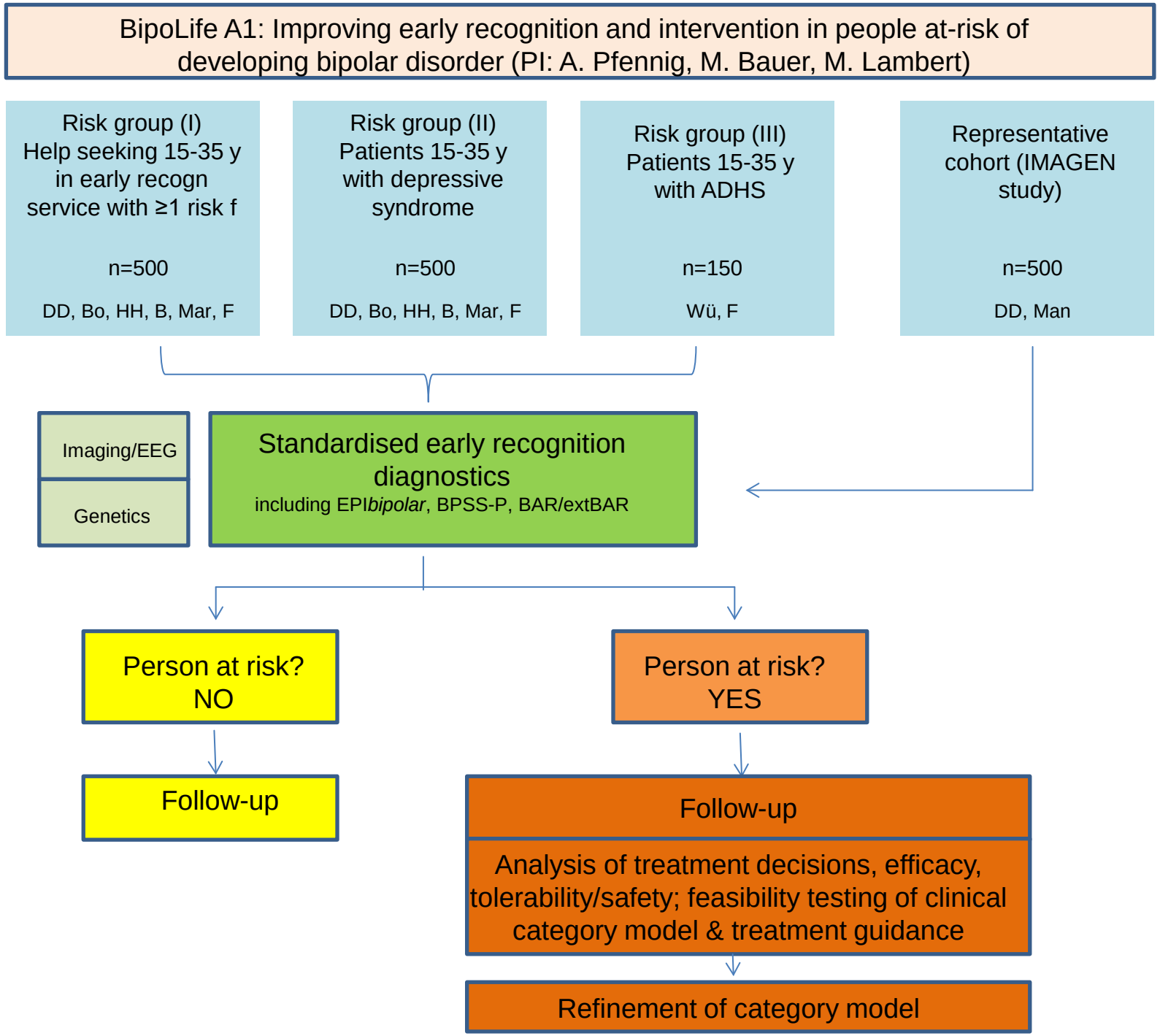


Bauer et al. (2010) J Psychiatr Res

Modell zur Vorhersage des Verlaufs bipolarer Störungen und frühe Intervention

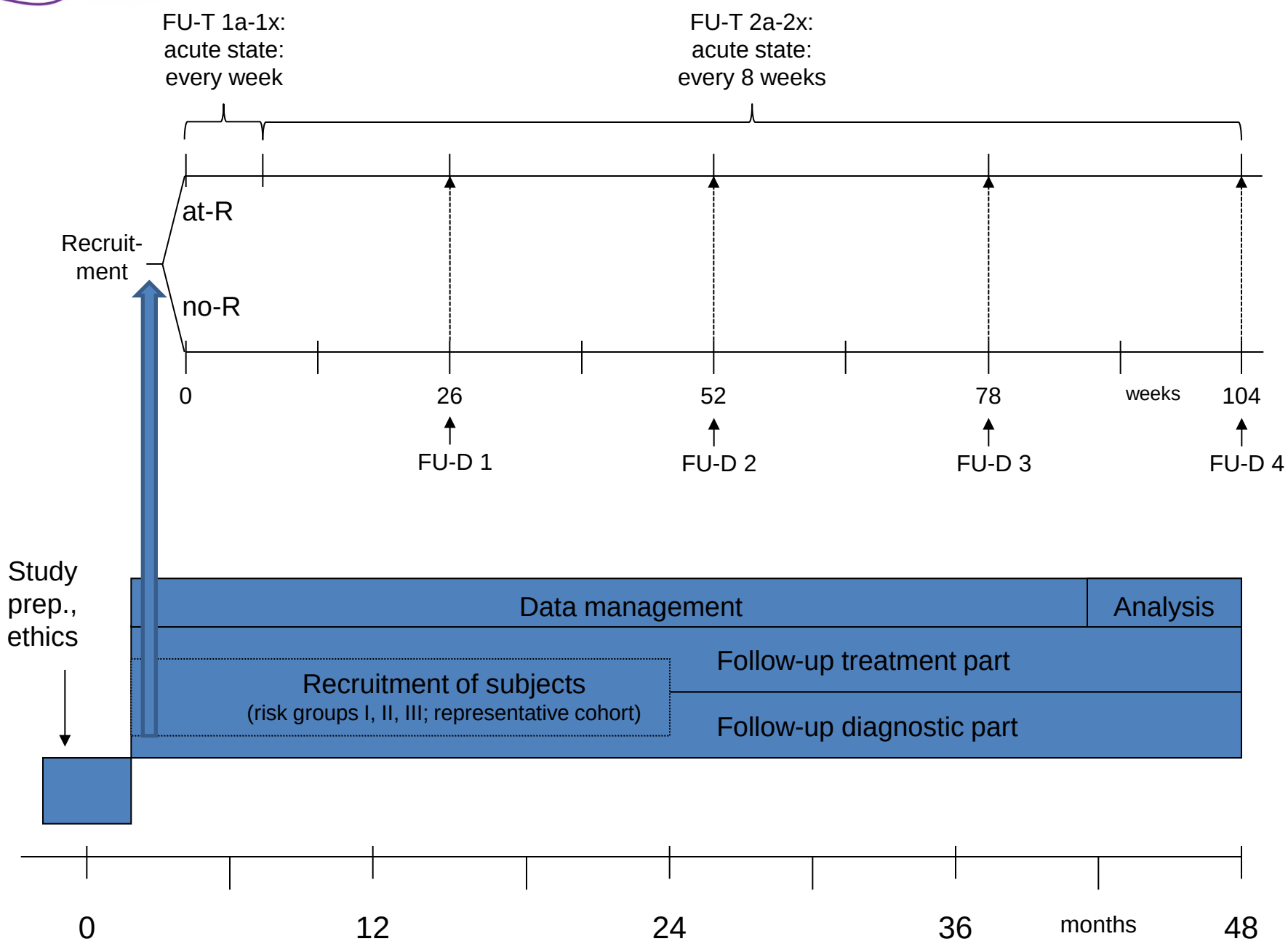


Malhi al. (2015) Aust N Z J Psychiatry

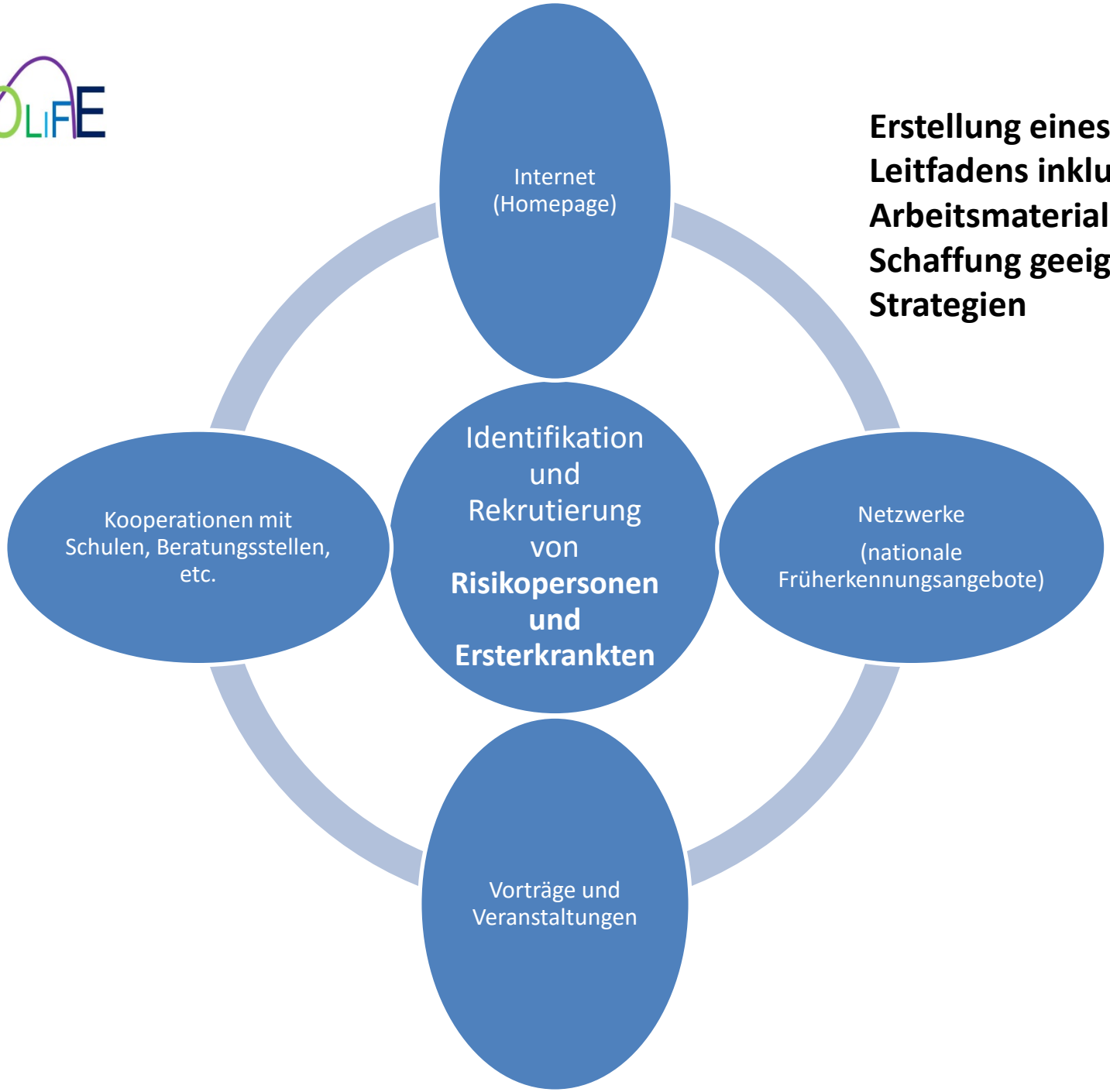

BipoLife A1: Improving early recognition and intervention in people at-risk of developing bipolar disorder (PI: A. Pfennig, M. Bauer, M. Lambert)
Risk group (I) Help seeking 15-35 y in early recogn service with ≥1 risk f
n=500
DD, Bo, HH, B, Mar, F
Risk group (II) Patients 15-35 y with depressive syndrome
n=500
DD, Bo, HH, B, Mar, F
Risk group (III) Patients 15-35 y with ADHS
n=150
Wü, F
Representative cohort (IMAGEN study)
n=500
DD, Man
Imaging/EEG
Genetics
Standardised early recognition diagnostics
including EPI*bipolar*, BPSS-P, BAR/extBAR
Person at risk? NO
Follow-up
Person at risk? YES
Follow-up
Analysis of treatment decisions, efficacy, tolerability/safety; feasibility testing of clinical category model & treatment guidance
Refinement of category model

Fragestellungen Projekt A1

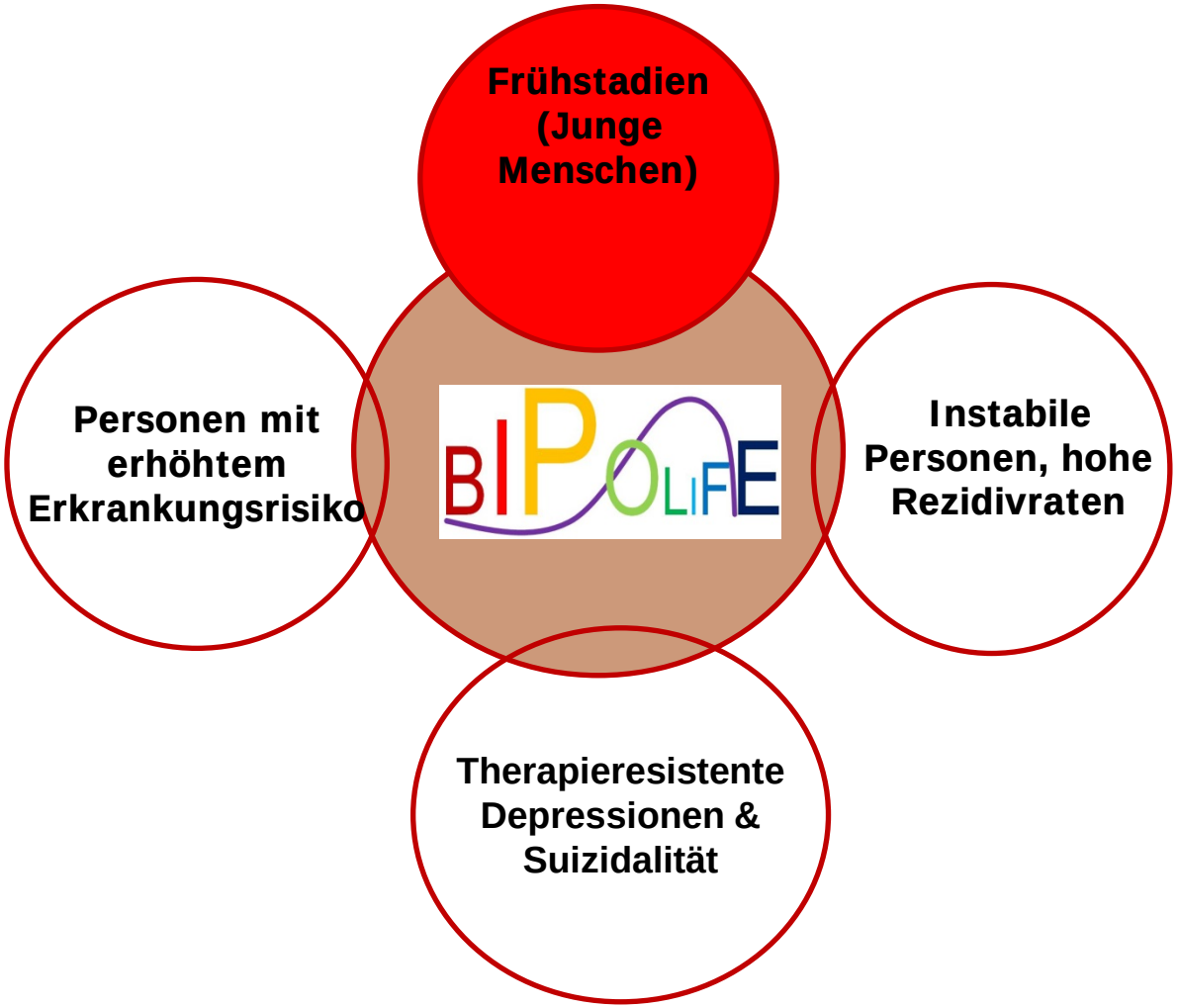
- (a) Wie ist die **prädiktive Power der individuellen Risikofaktoren** und der Risikokonstellationen in der untersuchten Altersgruppe?
- (b) Welche **Resilienzfaktoren** gibt es, welche das Risiko für die Entwicklung einer bipolaren Störung in der untersuchten Altersgruppe mindern?
- (c) Wie hängen statische und nicht-statische Biomarker mit den klinischen Daten und dem Outcome zusammen?
- (d) Wie können die Informationen aus (a), (b) und (c) integriert werden, um die **diagnostischen Instrumente weiter**zu**entwickeln**? Wie kann der diagnostische Prozess über die Zentren hinweg harmonisiert werden?
- (e) Welche Faktoren beschreiben und/oder beeinflussen den Prozess der **Entscheidungsfindung bezüglich der Behandlung** (im natura-listischen Setting)? Wie sind **Wirksamkeit und Tolerabilität/Sicherheit der Behandlungsansätze** bei Risikopersonen einzuschätzen?
- (f) Welche Informationen aus (e) können genutzt werden, um das neu entwickelte **Kategorienmodell mit Behandlungsoptionen weiter**zu**entwickeln**?


FU-T 1a-1x:
acute state:
every week
FU-T 2a-2x:
acute state:
every 8 weeks
at-R
Recruit-
ment
no-R
0
26
52
78
weeks
104
FU-D 1
FU-D 2
FU-D 3
FU-D 4
Study
prep.,
ethics
Data management
Analysis
Follow-up treatment part
Recruitment of subjects
(risk groups I, II, III; representative cohort)
Follow-up diagnostic part
0
12
24
36
months
48

Erstellung eines Leitfadens inklusive Arbeitsmaterialien zur Schaffung geeigneter Strategien



Diagnostisch und therapeutisch besonders problematische Personenkreise bei Bipolaren Störungen



BipoLife A2-Studie
Adjuvante Psychotherapie in Frühstadien bipolarer Störungen
(PI: M. Hautzinger, Tübingen)

Vergleich Wirksamkeit
spezifischen, emotional-kognitiven Psychotherapie (= SEKT)
zur Rückfallprophylaxe mit
unspezifisch fördernden, emotionsfokussierten, supportiven
Psychotherapie (= FEST)

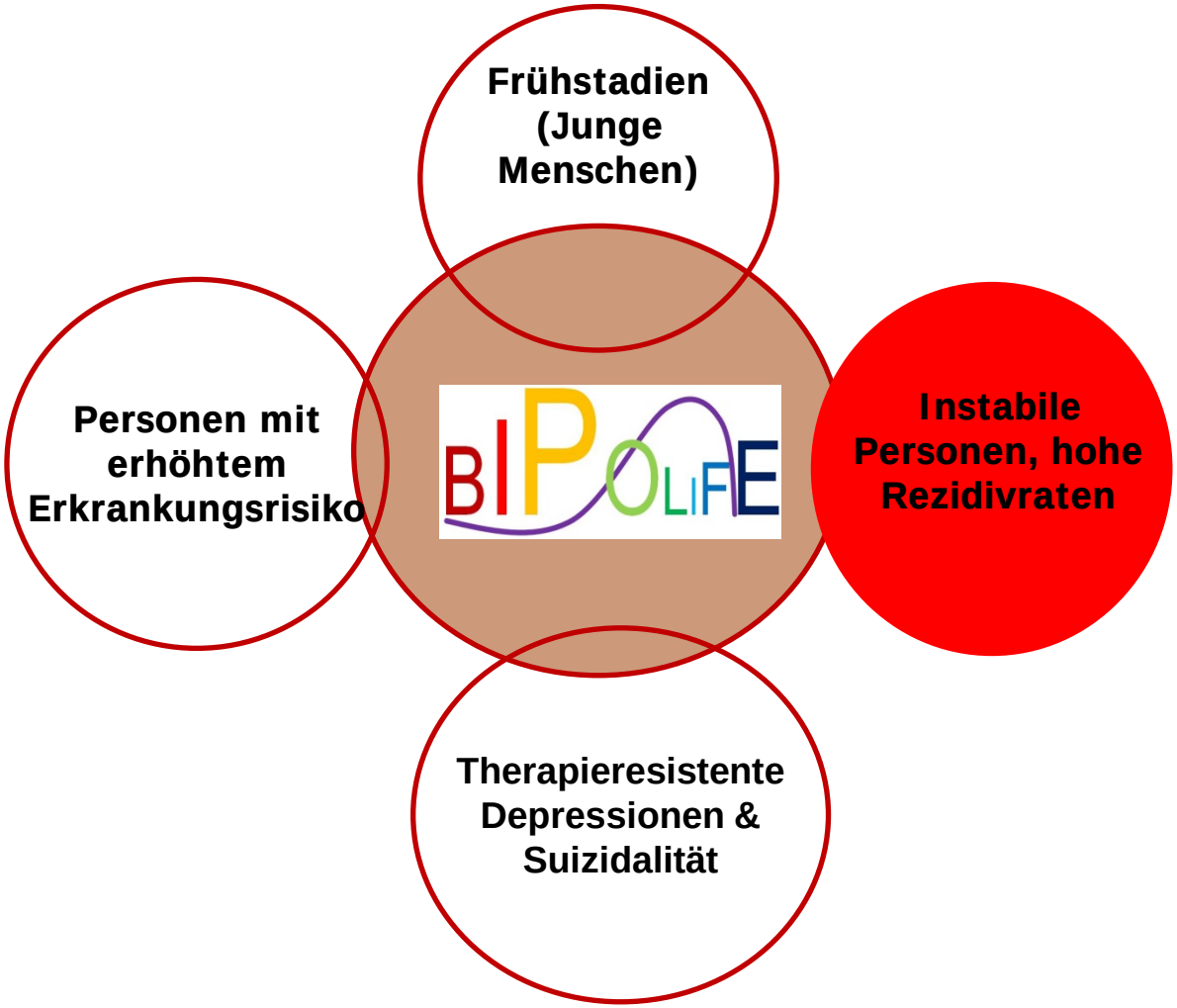
Patienten zwischen 18 und 35 Jahren mit Bipolar-I/II-Störung; aktuell angemessen und stabil mediziert; remittiert; Dauer: 6 Monate

Spezifische, emotional-kognitive Psychotherapie (**SEKT**)
N = 150

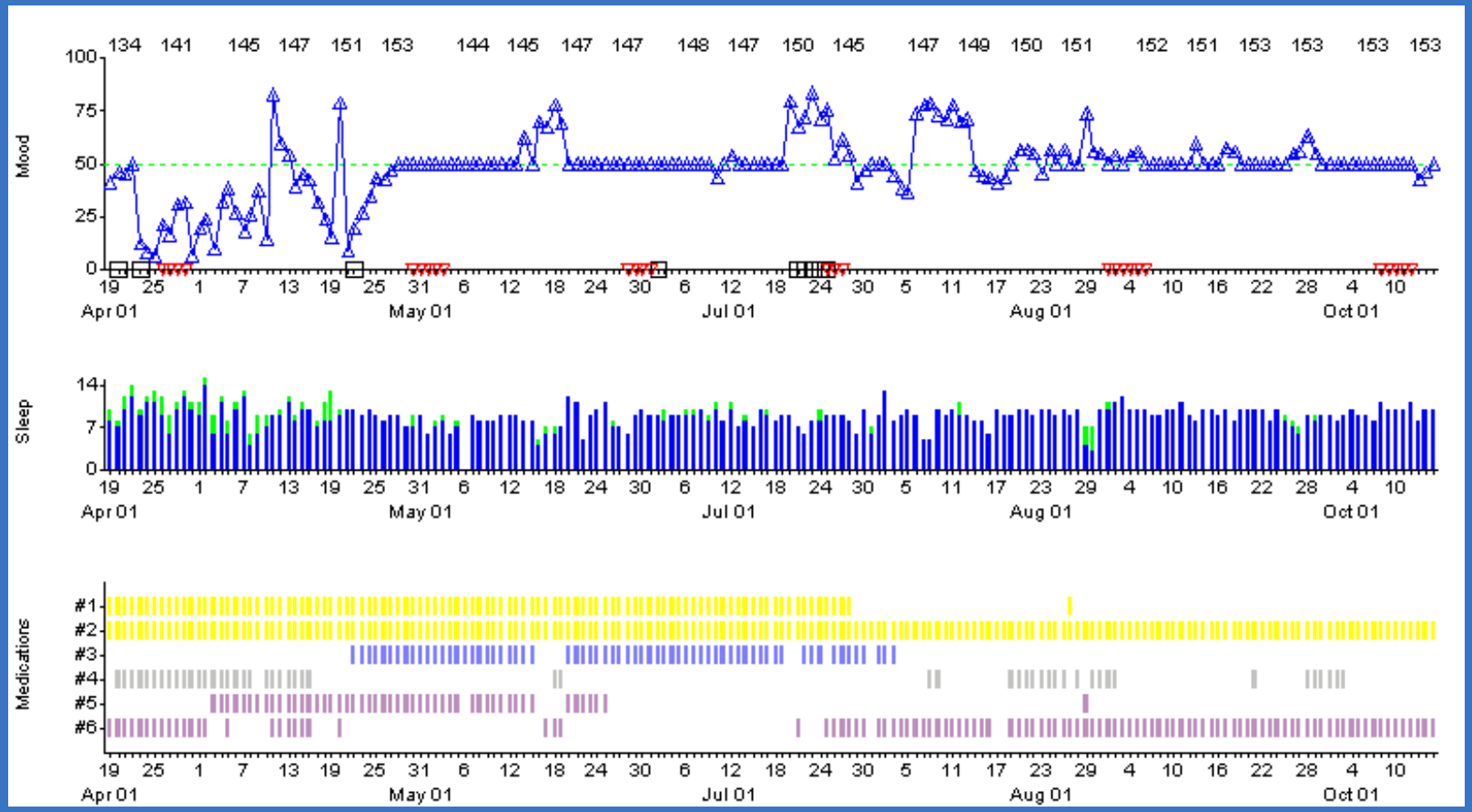
Fördernde, Emotionsfokussierte, Supportive Psychotherapie (**FEST**)
N = 150

Haupterfolgsmaß: Rückfallprävention neuer affektive Episode (erhoben durch LIFE, Hospitalisierung)

Diagnostisch und therapeutisch besonders problematische Personenkreise bei Bipolaren Störungen



Patient mit bipolarer Störung: Elektronische Erfassung des Verlaufs über 6 Monate



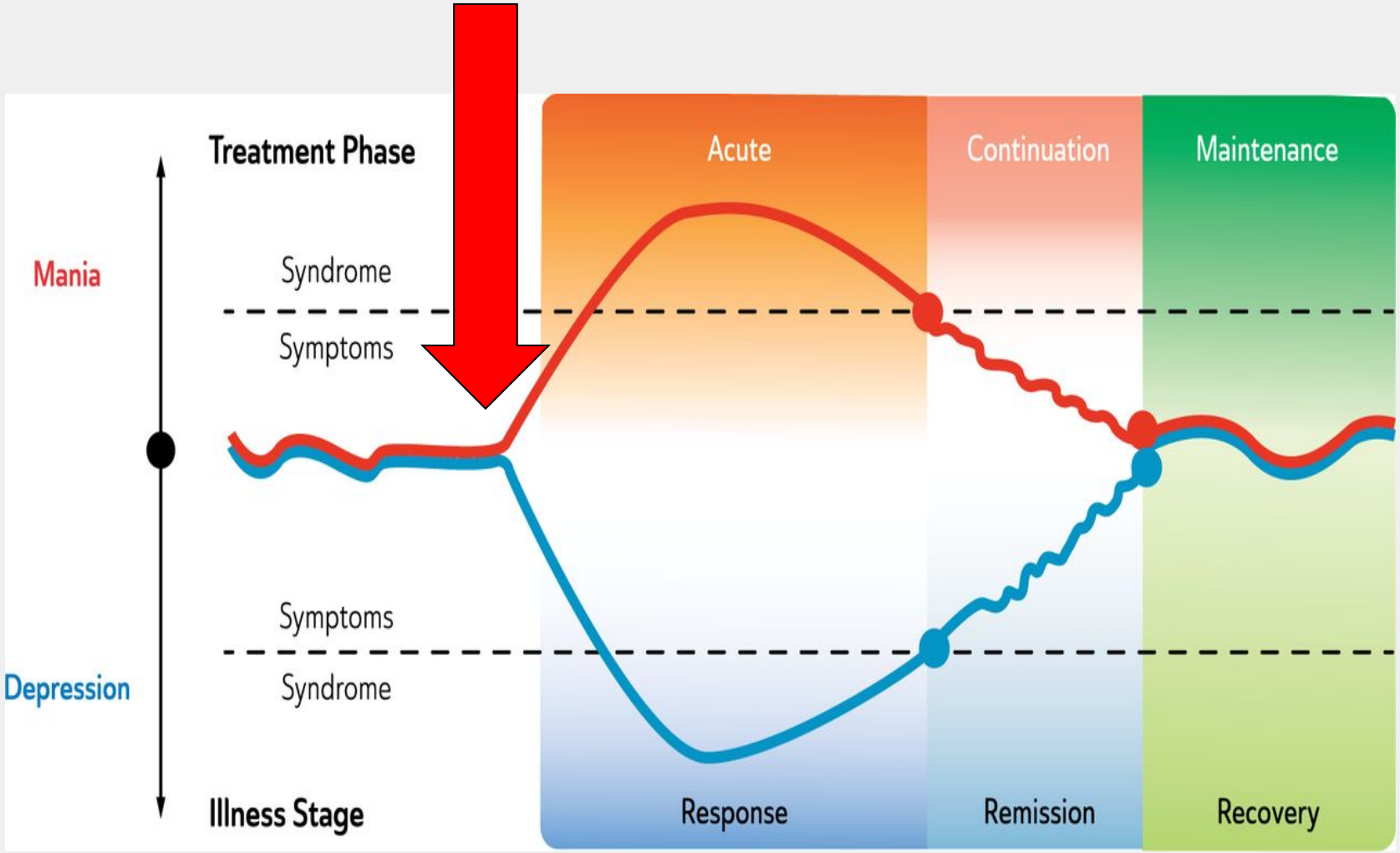
Drug Legend

#1 Depakote (divalproex) 250 mg
#2 Depakote (divalproex) 500 mg
#3 Celexa (citalopram) 20 mg
#4 Clonazepam 1.0 mg
#5 Zyprexa (olanzapine) 2.5 mg
#6 Zyprexa (olanzapine) 5 mg

Bauer et al, Using Technology To Improve Longitudinal Studies.. in Bipolar Disorder (2003)

Früherkennung von affektiven Rückfällen: Frühwarnzeichen rechtzeitig erkennen:

Veränderte Mobilität, Aktivität, Schlafgewohnheiten



Malhi et al. 2015

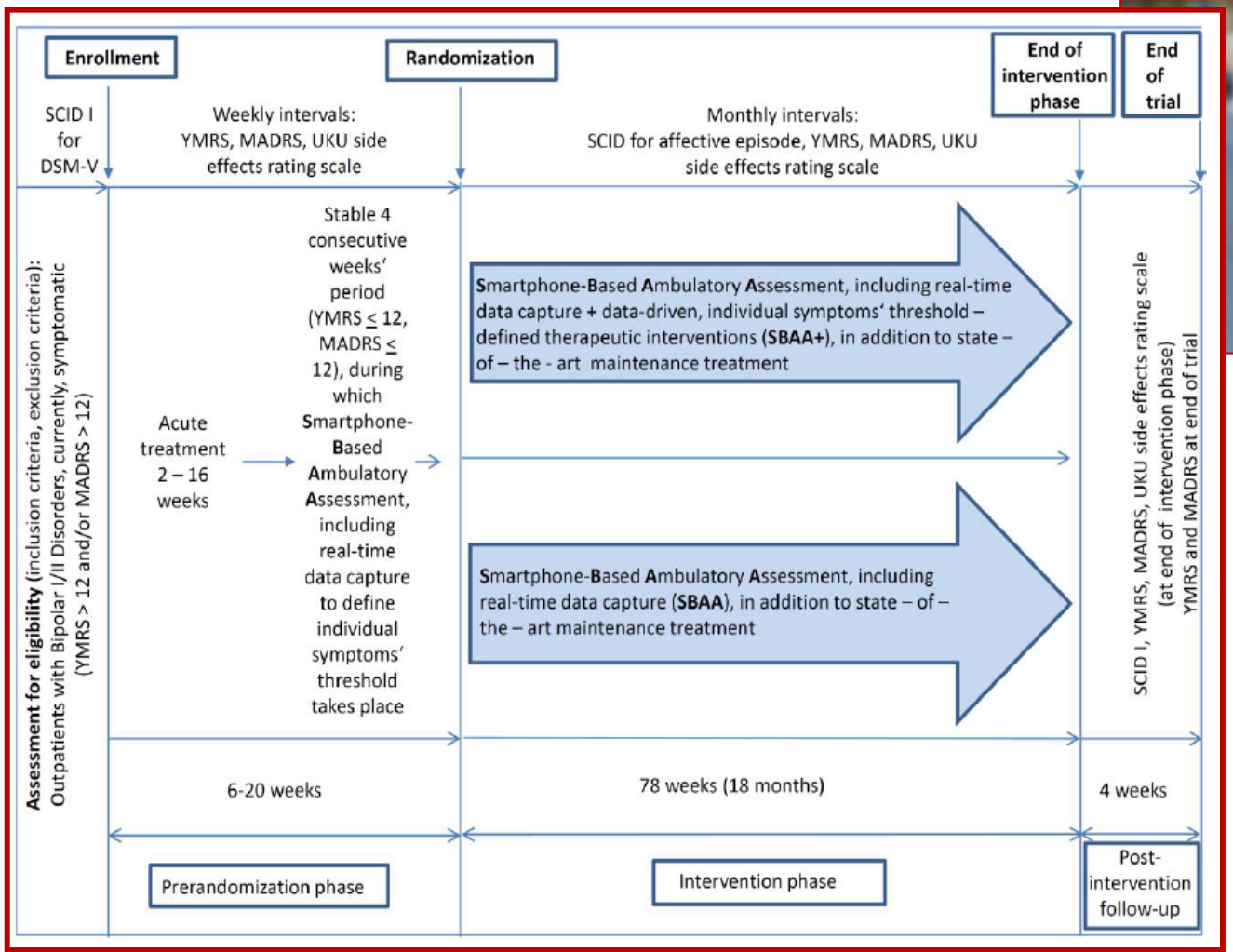
A3: Smartphone-based ambulatory assessment (SBAA) of early warning signs in the long-term treatment of bipolar disorders

PI: E. Severus, M. Bauer (Dresden), U. Ebner-Priemer (TU Karlsruhe)

- Real-time Erfassung von veränderter Mobilität, Bewegung, Zahl und Dauer Telefonate, Zahl der SMS
- Individuelle Schwellenwerte vorab festgelegt (in gesunden Wochen)
- Information an Studienarzt und Möglichkeit zur sofortigen Kontakt- und Behandlungsaufnahme

A3: Smartphone-based ambulatory assessment (SBAA) of early warning signs in the long-term treatment of bipolar disorders

PI: E. Severus, M. Bauer (Dresden)



BIPOLIFE

DRESDEN-TÜBINGEN-BERLIN-BOCHUM-MARBURG-HAMBURG-FRANKFURT-GÖTTINGEN-MÜNCHEN

International collaborations • German Association for Bipolar Disorders • Associate national partners

CRITICAL AREAS

- Recognition and Intervention
- Lack of data for non-pharmacological interventions
- High proportion of patients with unstable and recurrent course
- Pharmacological treatment of bipolar depression & suicidality

MODULE A: Prevention and targeted therapeutic interventions

- **A1:** Early recognition in at-risk stages
- **A2:** Adjuvant psychotherapy in early stage bipolar disorders
- **A3:** Early warning signs of episodes – recognition and intervention

MODULE B: Neuroscience approaches for improved understanding of course and outcome

- **B2:** Predictive neuroimaging response markers in suicidal bipolar depression
- **B3:** Genomic biomarkers for lithium response in maintenance treatment

MODULE C: Translational platforms

- **TPP1:** Web-based platform for secure multi-site recruitment, phenotype characterization, biobanking and molecular analyses
- **TPP2:** Neuroimaging and neurophysiology platform

at-risk — early stage — relapse — chronicity

DEVELOPMENTAL STAGES AND TAJECTORIES

B3 - Ziel

Transkriptomische Studien zur Response bei der Lithiumbehandlung bipolarer Störungen: Entwicklung von Biomarkern für präzisionmedizinische (personalisierte) Ansätze

(PI: T. Schulze, München/Göttingen)

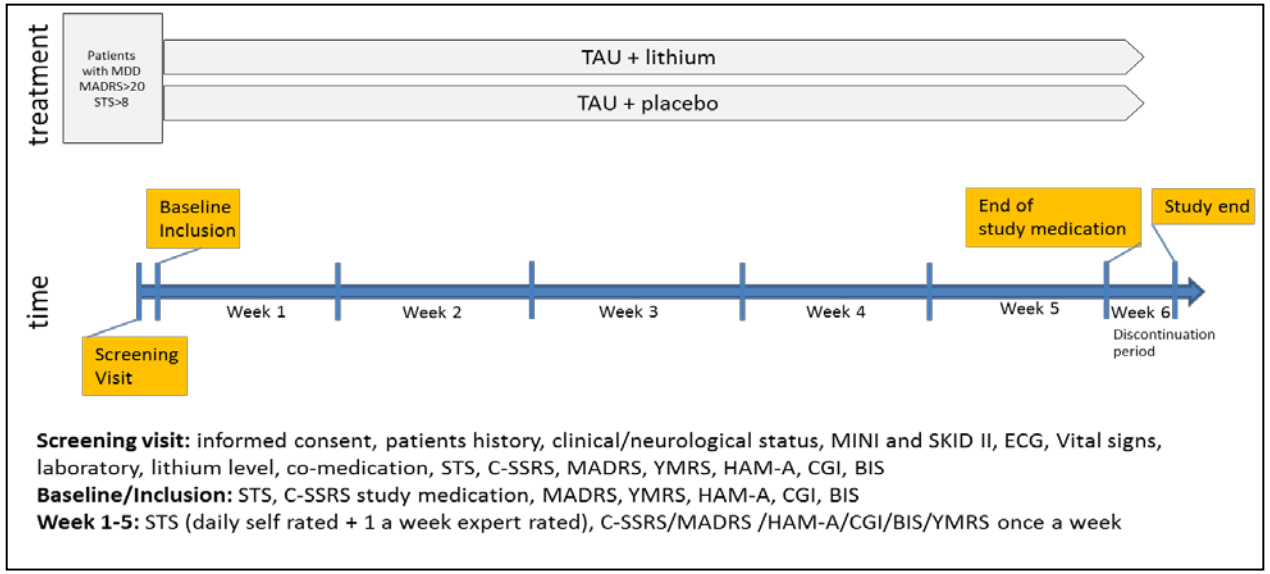
Ho…Schulze, Lancet (2017)

Project B1

Neuroimaging markers for the prediction of lithium treatment effects in a suicidal depressive episode of bipolar disorder

PI: O. Gruber (Göttingen), U. Lewitzka (Dresden)

GEFÖRDERT VOM
Bundesministerium für Bildung und Forschung
DLR Projektträger



Screening visit: informed consent, patients history, clinical/neurological status, MINI and SKID II, ECG, Vital signs, laboratory, lithium level, co-medication, STS, C-SSRS, MADRS, YMRS, HAM-A, CGI, BIS
Baseline/Inclusion: STS, C-SSRS study medication, MADRS, YMRS, HAM-A, CGI, BIS
Week 1-5: STS (daily self rated + 1 a week expert rated), C-SSRS/MADRS /HAM-A/CGI/BIS/YMRS once a week

Desire-Reason-Dilemma-(DRD-) Paradigma: Neurofunktionelle Störung des Belohnungssystems und der Impulskontrolle

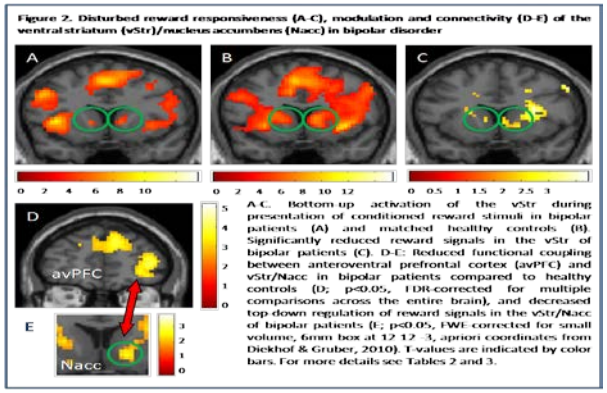


Figure 2. Disturbed reward responsiveness (A-C), modulation and connectivity (D-E) of the ventral striatum (vStr)/nucleus accumbens (Nacc) in bipolar disorder

A-C. Bottom-up activation of the vStr during presentation of conditioned reward stimuli in bipolar patients (A) and matched healthy controls (B). Significantly reduced reward signals in the vStr of bipolar patients (C). D-E: Reduced functional coupling between anteroventral prefrontal cortex (avPFC) and vStr/Nacc in bipolar patients compared to healthy controls (D; p<0.05, FDR-corrected for multiple comparisons across the entire brain), and decreased top-down regulation of reward signals in the vStr/Nacc of bipolar patients (E; p<0.05, FWE-corrected for small volume, 6mm box at 12 12 -3, apriori coordinates from Diekhof & Gruber, 2010). T-values are indicated by color bars. For more details see Tables 2 and 3.

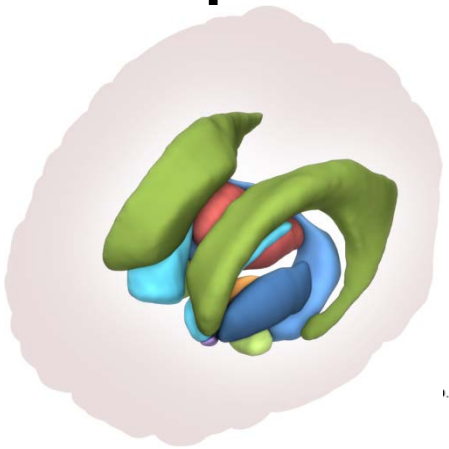
Trost et al., Neuropsychopharmacology 2014

TPP1 - Ziel

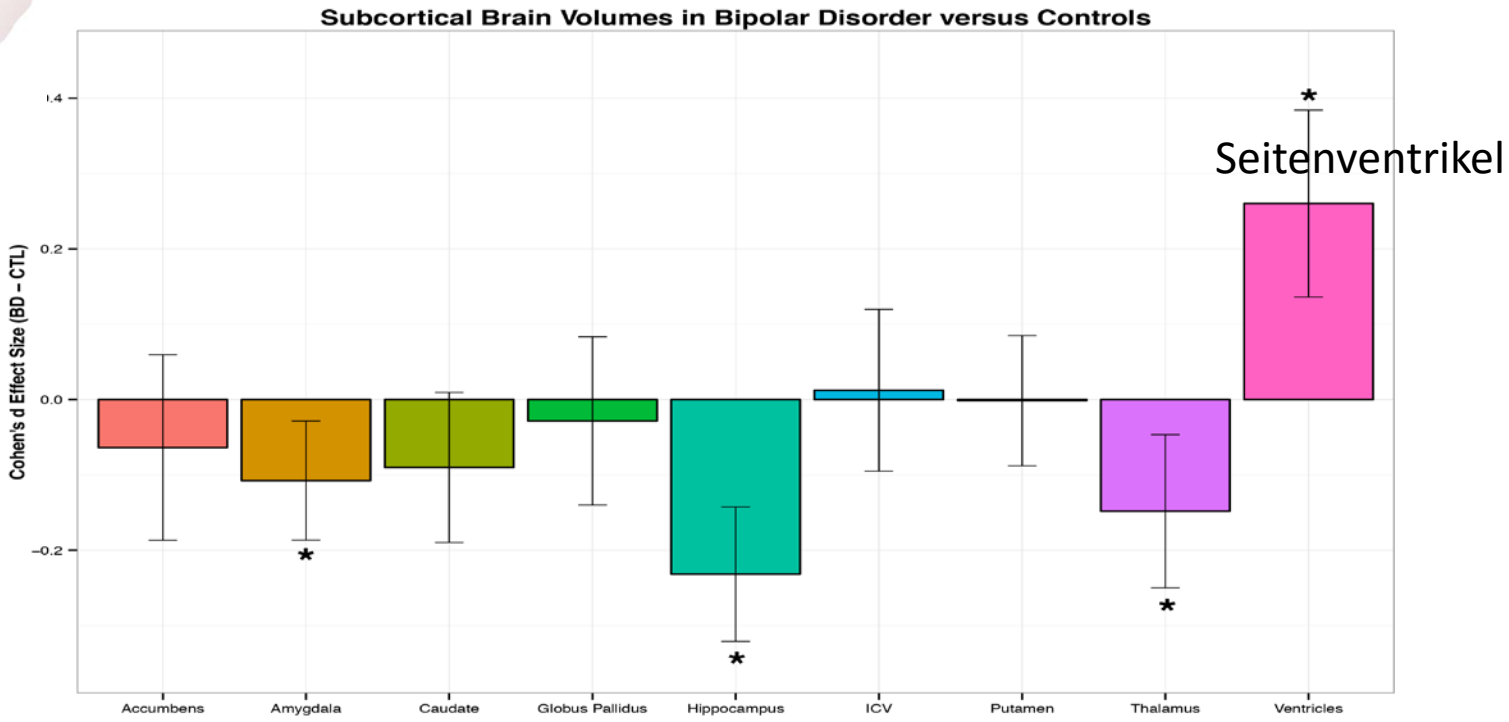
Aufbau einer Verbund-übergreifenden IT-Plattform zur Verknüpfung von Phänotypdaten mit Biomaterialdaten und zur Vernetzung der verschiedenen Projekte im Verbund

Leitung: T. Schulze (München/Göttingen), A. Reif (Frankfurt)
in Kooperation mit O. Rienhoff, L. Gusky (Göttingen)

Strukturelle Gehirnveränderungen bei Patienten mit einer Bipolaren Störung: Befunde des ENIGMA Consortiums



- **Lateral Ventricles**
- **Intracranial Volume**
- **Putamen**
- **Pallidum**
- **Caudate**
- **Accumbens**
- **Amygdala**
- **Thalamus**
- **Hippocampus**



Legende: ENIGMA=Enhancing Neuroimaging Genetics through Meta-Analysis; Effect sizes for the volumetric differences between bipolar disorder (BPD) cases (n=1747) and controls (CTL) (n=2615), after accounting for age, sex, and intracranial volume

Hibar et al. Mol Psychiatry. 2016 Feb 9

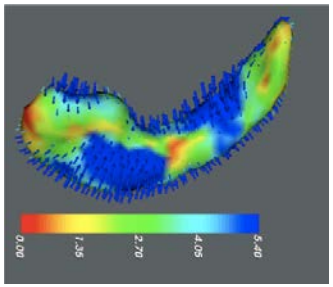
Translationales Plattform Projekt (TPP2)

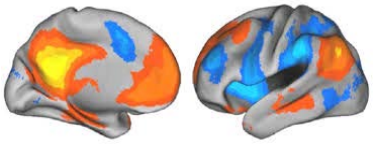
Neuroimaging und Neurophysiologie

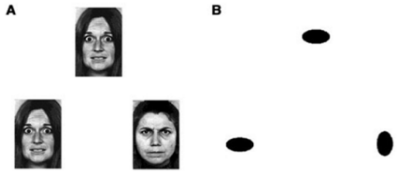
PI: A. Jansen, T. Kircher (Marburg)

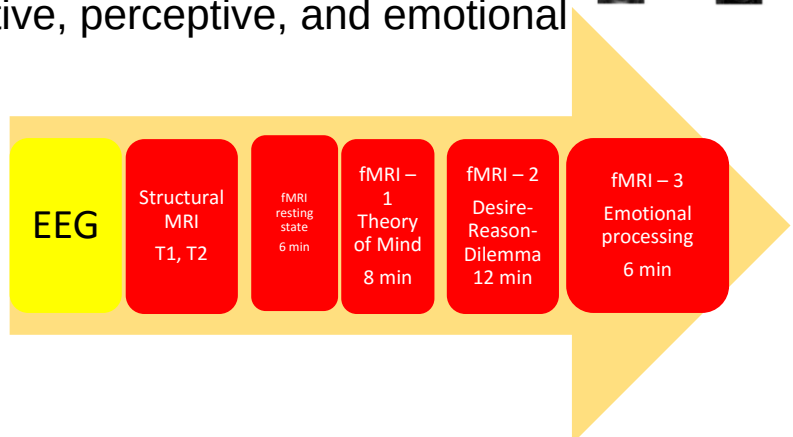
Multimodal imaging battery, standardised protocols

- Structural MRI (T1, T2)
  - Voxel-based morphometry
  - Automated segmentation protocols
- Resting state fMRI
  - Resting state networks
- fMRI-paradigms
  - Cartoon Theory-of-Mind task
  - Desire-reason dilemma task
  - Face-matching task
- EEG-battery
  - includes cognitive, perceptive, and emotional paradigms







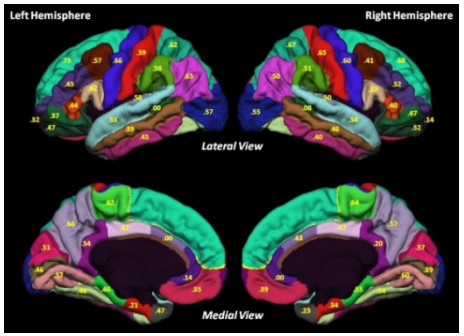


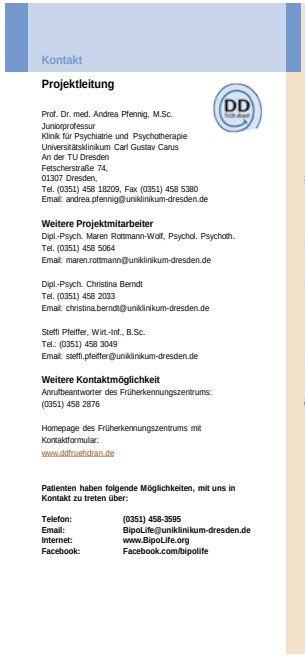
Translationales Plattform Projekt (TPP2)

Neuroimaging und Neurophysiologie

PI: A. Jansen, T. Kircher (Marburg)

- Multimodales, multizentrisches Neuroimaging
- Forschungsfragen:
  - Gibt es Biomarker zur Früherkennung von Risikopersonen?
  - Welche neuronalen Mechanismen vermitteln rasche anti-suizidale Wirkungen von Lithium?
  - Welche Bildgebungs-Biomarker sind assoziiert mit bzw. prädiktiv für die anti-suizidale Wirkung?
  - Können sich abweichende neurale Aktivierungsmuster bei Menschen mit bipolarer Störung durch eine intensive Gruppenpsychotherapie normalisieren?
  - Können Hirnaktivierungsmarker vor der Therapie den Therapierfolg vorhersagen?





Kontakt

Projektleitung

Prof. Dr. med. Andrea Pfennig, M.Sc.
Juniorprofessur
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
An der TU Dresden
Fetscherstraße 74,
01307 Dresden,
Tel. (0351) 458 18209, Fax (0351) 458 5380
Email: andrea.pfennig@uniklinikum-dresden.de

Weitere Projektmitarbeiter
Dipl.-Psych. Maren Rottmann-Wolf, Psychol. Psychoth.
Tel. (0351) 458 5064
Email: maren.rottmann@uniklinikum-dresden.de

Dipl.-Psych. Christina Berndt
Tel. (0351) 458 2033
Email: christina.berndt@uniklinikum-dresden.de

Steffi Pfeiffer, Wirt.-Inf., B.Sc.
Tel.: (0351) 458 3049
Email: steffi.pfeiffer@uniklinikum-dresden.de

Weitere Kontaktmöglichkeit
Anrufbeantworter des Früherkennungszentrums:
(0351) 458 2876

Homepage des Früherkennungszentrums mit Kontaktformular:
www.ddfruehdran.de

Patienten haben folgende Möglichkeiten, mit uns in Kontakt zu treten über:

Telefon:	**(0351) 458-3595**
Email:	**BipoLife@uniklinikum-dresden.de**
Internet:	**www.BipoLife.org**
Facebook:	**Facebook.com/bipolife**

SO FINDEN SIE UNS

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
- Früherkennungszentrum -
Haus 25, Südeingang (Seiteneingang rechts), EG, Zi: 158
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

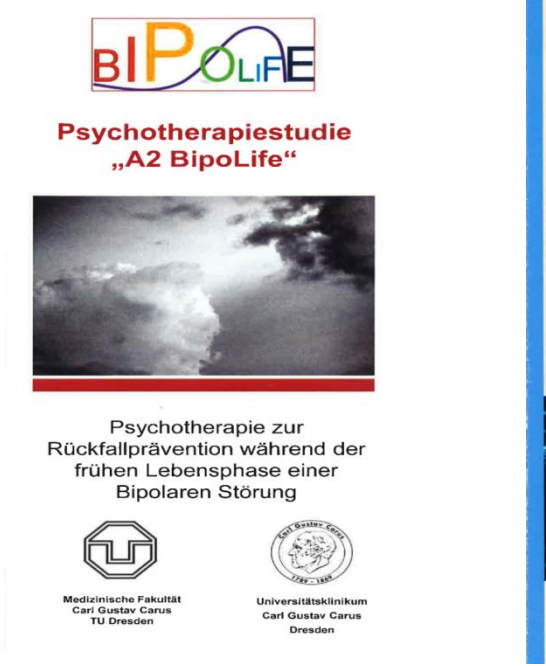
Anfahrt mit öffentlichen Verkehrsmitteln:
Sie erreichen das Universitätsklinikum mit den Straßenbahnlinien 6 und 12 (Haltestelle Augsburger Straße/Universitätsklinikum) sowie mit den Buslinien 74 und 82 (Haltestelle Universitätsklinikum, direkt im Klinikumsgelände).

Anfahrt mit PKW:
An der Haupteinfahrt Fiedlerstraße steht Ihnen unser Parkhaus mit 500 Stellplätzen zur Verfügung. Das Parken auf dem Gelände und im Parkhaus ist kostenpflichtig.

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
DIE DRESDNER.

Studieninformation

Verbesserung der Früherkennung und Frühintervention bei Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer bipolaren Störung

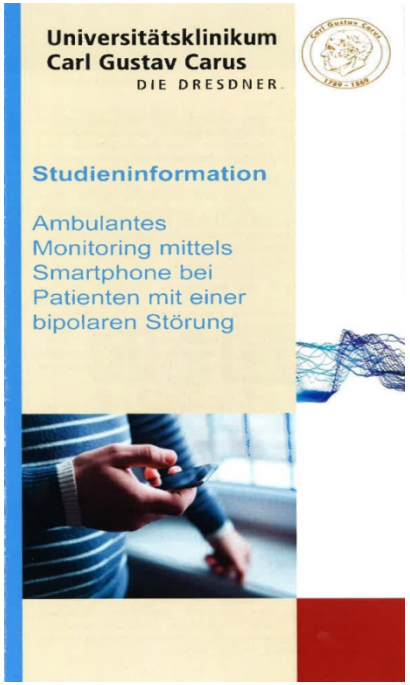


Psychotherapiestudie „A2 BipoLife“

Psychotherapie zur Rückfallprävention während der frühen Lebensphase einer Bipolaren Störung

Medizinische Fakultät
Carl Gustav Carus
TU Dresden

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
Dresden



Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
DIE DRESDNER.

Studieninformation

Ambulantes Monitoring mittels Smartphone bei Patienten mit einer bipolaren Störung