

**Eine Meta-Analyse empirischer Studien zur Frage des  
Einflusses von Stress auf den Verlauf  
bipolar affektiver Störungen**

**Dissertation**

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität Tübingen  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
(Dr. rer.nat.)

vorgelegt von  
Dipl-Psych. Eva Bänzner  
aus Tübingen

Tübingen  
2013

Tag der mündlichen Qualifikation:

16.05.2013

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin Hautzinger

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas D. Meyer

**„Where is the knowledge we've lost in information?"**

T.S. Eliott, *The Rock*, 1934

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Allen voran möchte ich mich bei meinen Betreuern bedanken. Mein herzlichster Dank geht an Herrn Prof. Dr. Thomas D. Meyer, der mir die Möglichkeit eröffnet hat, in diesem Projekt zu arbeiten und mir zu jedem Zeitpunkt dieser Arbeit unterstützend mit Rat und Tat zu Seite stand. Sein Fachwissen und seine Anregungen auch aus der Ferne haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Danken möchte ich außerdem ganz besonders Herrn Prof. Dr. Martin Hautzinger, der mir, immer wenn es nötig war, die volle Unterstützung zukommen ließ und sich Zeit für mich nahm.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Vasco Dos Santos, der mich in jeder Phase dieser Arbeit fachlich wie menschlich unterstützt hat. Seine Fähigkeiten zu ermutigen und zu motivieren sind außergewöhnlich.

Für die wertvollen Korrekturen und Verbesserungsvorschläge möchte ich mich herzlich bei Frau Dr. Katja Salkow, Herrn Prof. Andreas Voss und Herrn Dr. Thorsten Weidig bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei den Kolleginnen der Abteilung für Klinische Psychologie und Psychotherapie Frau Dr. Kristina Fuhr und Frau Dr. Larissa Wolkenstein bedanken.

Der Flexibilität und Unterstützung meiner Chefin Frau Prof. Eckhardt-Henn ist es zu verdanken, dass ich meine Arbeitszeit zwischenzeitlich reduzieren und mich mehr meiner Dissertation widmen konnte. Meinen KollegInnen der Abteilung für psychosomatische Medizin des Klinikums Stuttgart danke ich für die emotionale Unterstützung und den regelmäßigen Nachfragen nach dem Stand der Arbeit.

Meiner Familie Filareti, Iris und Jonas möchte ich für ihren immerwährenden Zuspruch und ihren unerschütterlichen Glauben an mich danken.

Nicht zuletzt gilt Marko Krause, der mich mit viel Humor und Zuspruch durch die Zeit des Schreibens begleitet hat, mein Dank.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Zusammenfassung</b> .....	1
<b>Einleitung</b> .....	2
<b>1 Theorie</b> .....	4
1.1 Beschreibung der bipolaren Störung.....	4
1.1.1 Definition.....	4
1.1.2 Epidemiologie.....	6
1.1.3 Verlauf.....	7
1.1.4 Diagnostik .....	8
1.1.5 Komorbidität.....	8
1.1.6 Konsequenzen der bipolar affektiven Störung .....	9
1.1.7 Behandlung.....	10
1.2 Ätiologie der bipolaren Störung.....	13
1.2.1 Genetische und biologische Ursachen.....	13
1.2.2 Umweltfaktoren und psychosoziale Ursachen.....	15
1.2.3 Exkurs zur Stressforschung.....	17
1.3 Erklärungsmodelle.....	20
1.3.1 Biorhythmus und soziale Zeitgeber.....	22
1.3.2 Verhaltensaktivierung.....	25
1.3.3 Elektrophysiologisches <i>Kindling</i> .....	27
1.4 Bisherige Übersichtsarbeiten zum Einfluss von Stress auf den Verlauf bipolarer Störungen.....	30
1.4.1. Kritik an den bisherigen Übersichtsarbeiten.....	35
1.5 Zielsetzung der vorliegenden Meta-Analyse und ihre Bedeutung für die Forschung...37	
1.6 Fragestellung der Dissertation.....	39
<b>2 Methode</b> .....	40

2.1	Meta-Analyse als Methode.....	40
2.2	Statistische Methoden der Meta-Analyse.....	44
2.2.1	Die Effektstärke.....	44
2.2.1.1	Varianten der Effektstärke.....	44
2.2.1.2	Berechnung der Effektstärken.....	45
2.2.1.3	Interpretation der Effektstärke.....	48
2.2.1.4	Klassifikation der Effektstärken.....	48
2.2.1.5	Umgang mit fehlenden Werten.....	48
2.2.2	Die meta-analytische Integration.....	49
2.2.2.1	Umgang mit abhängigen Daten.....	49
2.2.2.2	Methodische Qualität der Primärstudien.....	52
2.2.2.3	Gewichtung von Effektstärken.....	52
2.2.2.4	Das generelle Integrationsmodell.....	53
2.2.2.5	Das Modell fester Effekte vs. das Modell zufälliger Effekte.....	53
2.2.2.6	Homogenitätstest.....	56
2.2.2.7	Moderatorenanalyse.....	57
2.2.2.8	Ausreißer-Analyse.....	57
2.2.2.9	Der Publikationsbias.....	58
2.3	Kritik an der Meta-Analyse.....	61
2.4	Umsetzung der meta-analytischen Integration.....	63
2.4.1	Auswahl der Primärstudien.....	63
2.4.2	Selektionskriterien.....	64
2.4.3	Kodierung und Bewertung der methodischen Qualität der Primärstudien.....	67
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>72</b>
3.1	Beschreibung der Gesamtstichprobe.....	72
3.2	Ergebnisse der Meta-Analyse.....	101
3.2.1	Ersterkrankungsalter von Patienten mit bipolarer Störung mit vs. ohne	

Kindheitstrauma.....	102
3.2.2 Anzahl an Episoden von Patienten mit bipolarer Störung mit bzw. ohne Kindheitstrauma.....	103
3.2.3 Einfluss von Stress auf das Ersterkrankungsalter.....	105
3.2.4 Stress vor einem Rückfall im Vergleich zu einem euthymen Kontroll- zeitraum.....	106
3.2.5 Stress vor manischen vs. depressiven Episoden.....	108
3.2.6 Empirische Befunde zum <i>Kindling</i> -Modell.....	111
3.2.7 Einfluss unterschiedlicher Stressoren und weitere Auswertungen.....	114
3.2.8 Einfluss von Stress auf den Verlauf bipolarer Störungen im Vergleich mit anderen Gruppen.....	115
3.2.8.1 Vergleiche mit einer unipolar depressiven Kontrollgruppe.....	115
3.2.8.2 Vergleiche mit einer schizophrenen Kontrollgruppe.....	120
3.2.8.3 Vergleiche mit einer körperlich kranken Kontrollgruppe.....	122
3.2.8.4 Vergleiche mit Gesunden.....	123
3.3 Zusammenfassung.....	128
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>130</b>
4.1 Zusammenfassung und Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand.....	130
4.1.1 Ergebnisse der Stressforschung innerhalb der Patientengruppe mit bipolaren Störungen.....	130
4.1.2 Ergebnisse der Stressforschung für Patienten mit bipolaren Störungen im Vergleich mit anderen Gruppen.....	139
4.1.3 Der Einfluss von Moderatorvariablen.....	141
4.2 Einschränkungen der vorliegenden Arbeit.....	144
4.2.1 Einschränkungen der eingeschlossenen Primärstudien.....	144
4.2.2 Methodische Einschränkungen der meta-analytischen Integration.....	147

4.3	Fazit und Ausblick.....	150
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>154</b>
	<b>Anhang.....</b>	<b>174</b>



## Zusammenfassung

*Fragestellung:* Bipolar affektive Störungen zählen zu den psychischen Störungen, welche die höchsten Invaliditäts- und Morbiditätsraten aufweisen, hohe gesellschaftliche Kosten verursachen und mit teils fatalen Konsequenzen für Betroffene und Angehörige einhergehen. Die Behandlung besteht aus einer Kombination aus Psychopharmaka und Psychotherapie. Ein wichtiger Aspekt bei letzterem ist der Umgang mit Stress, da dessen Einfluss auf den Verlauf der Störung in vielen Studien nachgewiesen wurde. Obwohl bereits einige unsystematische Reviews zu diesem Thema existieren, integriert die vorliegende Arbeit erstmalig die vorhandenen Primärstudien zum Einfluss von Stress auf den Verlauf bipolarer Störungen quantitativ mithilfe einer Meta-Analyse.

*Methode:* Die Literaturrecherche ergab 59 Primärstudien, die in die Meta-Analyse eingeschlossen wurden. Als Effektstärke wurde *Hedges' g* und als Integrationsmodell das *Random Effects Model* gewählt, welches generalisierbare Aussagen ermöglicht. Untersucht wurde der Einfluss von negativen Kindheitserlebnissen, negativen Lebensereignissen vor Störungsbeginn oder vor einer erneuten Episode und der Einfluss bestimmter Stressoren in intra- und interindividuellen Vergleichen innerhalb der Gruppe bipolarer Patienten und im Vergleich mit anderen Personengruppen mit unipolarer Depression, mit einer Schizophrenie oder einer körperlichen Erkrankung und mit Gesunden.

*Ergebnisse:* Missbrauch in der Kindheit führt zu einem früheren Ersterkrankungsalter und häufigeren Episoden im Verlauf der Störung. Vor einer Episode erleben Patienten mit bipolarer Störung deutlich mehr Stress als in euthymen Phasen. Spezifische Stressoren wie *goal attainment* und *social rhythm disruption events* erhöhen die Wahrscheinlichkeit manischer Episoden, *high expressed emotions* die für depressive. Der Einfluss von Stress ist für Patienten mit bipolarer Störung gleich groß wie für unipolar depressive oder schizophrene Patienten, jedoch erleben sie mehr Stress als körperlich kranke oder gesunde Personen.

*Interpretation:* Die Ergebnisse zeigen, dass Stress einen Einfluss auf den Verlauf der bipolaren Störung hat. Im Hinblick auf den differentiellen Einfluss spezifischer Stressoren besteht weiterer Forschungsbedarf. Die *Kindling*-Hypothese kann nicht bestätigt werden, es gibt jedoch einige Unterstützung für die Theorie sozialer Zeitgeber oder die Theorie der Verhaltensaktivierung.

## **Einleitung**

Bei bipolar affektiven Störungen treten manische bzw. hypomane Episoden auf, die sich mit depressiven Episoden abwechseln können (APA, 2000). Die Störung ist rezidivierend, d.h. es kommt in den meisten Fällen zu weiteren Episoden (z.B. Goodwin & Jamison, 2007). Sie geht oft mit massiven negativen Folgen einher (Magalhaes et al., 2012). Lange Zeit dominierten Theorien, die bipolare Störung sei ausschließlich durch biologische Prozesse vermittelt (Johnson & Roberts, 1995). Ergebnisse genetischer Studien und die Verbesserung der Behandlung durch den Einsatz von Lithium bekräftigten diese Sichtweise. Dies führte zu der Annahme, dass eine rein pharmakologische Behandlung ausreichend sei. Auch wenn eine medikamentöse Behandlung unverzichtbar ist, hat sich diese Annahme als falsch erwiesen, denn selbst unter Medikation kommt es weiterhin zu Rückfällen (NIMH, 2002).

Psychologische Faktoren, wie Stress oder negative Lebensereignisse als potentielle Auslöser für manische oder depressive Episoden wurden lange Zeit nicht untersucht, ihre Rolle als weitgehend unbedeutend eingeschätzt (Johnson & Roberts, 1995). Erst seit Ende der 80er Jahre wendet sich die Forschung systematisch psychologischen Faktoren zu. Neuere Modelle zur Ätiologie bipolarer Störungen berücksichtigen sowohl genetische als auch Umweltfaktoren (z.B. Meyer & Hautzinger, 2004). Sie gehen davon aus, dass eine angeborene Vulnerabilität für bipolare Störungen besteht und dass das Auftreten bestimmter Stressoren den Zeitpunkt bzw. die Häufigkeit affektiver Episoden beeinflusst.

Johnson und Roberts (1995) fassten erstmals bis dahin existierende Primärstudien zum Einfluss von Stress auf den Verlauf bipolarer Störungen zusammen und schlussfolgerten, dass Stress eine wichtige Rolle im Verlauf bipolarer Störungen spielt. Darüber hinaus zeigten sie auf, dass die Befunde mit biologischen Modellen durchaus vereinbar sind. Ihre Arbeit regte die Forschung zum Einfluss von Stress auf den Verlauf bipolarer Störungen an. Inzwischen liegen einige Primärstudien und mehrere Übersichtsarbeiten zum Zusammenhang von Stress und bipolar affektiven Störungen vor (z.B. Tsuchiya, Byrne & Mortensen, 2003; Altman et al., 2006; Grandin, Alloy & Abramson, 2006; Proudfoot, Doran, Manicavasaga & Parker, 2011; Bender & Alloy, 2011).

Diese Übersichtsarbeiten weisen jedoch grundsätzlich bestimmte Schwächen auf. So kann die Auswahl referierter Primärstudien nicht nachvollzogen werden, die Gewichtung der Ergebnisse erfolgt subjektiv, es werden lediglich signifikante und nicht signifikante Ergebnisse einander gegenübergestellt. Dabei werden statistische Eigenschaften der Studien, wie z.B. die Stichprobengröße oder die Power vollkommen ignoriert. Diese Einschränkungen in der Ob-

ektivität und Validität bisheriger Übersichtsarbeiten machen es unmöglich, konkrete und allgemeingültige Aussagen zu treffen. Dies kann nur durch eine Meta-Analyse, also eine systematische Erfassung sämtlicher Primärstudien und statistische Aggregation von Einzelergebnissen erreicht werden (Hedges & Olkin, 1985).

Das Ziel der hier beschriebenen Meta-Analyse ist es, den Einfluss von Stress auf den Verlauf bipolarer Störungen erstmals zu quantifizieren und somit einen Beitrag zu einem besseren Verständnis dieser Störung zu leisten. Nach einer theoretischen Einführung in das Thema wird eine Vorstellung der hier angewandten Methodik der Meta-Analyse gegeben. Die Ergebnisse beinhalten den aktuellen Forschungsstand zum Einfluss negativer Kindheitserlebnisse auf das Ersterkrankungsalter sowie auf die Häufigkeit affektiver Episoden. Es wird der Einfluss von Stress vor der Erstmanifestation sowie weiteren Episoden der bipolaren Störung untersucht. Ebenso werden die Ergebnisse zum Einfluss spezifischer Stressoren auf die Polarität der Episode vorgestellt. Empirische Befunde zu theoretischen Modellen werden dargestellt. Dies ist auch für den Bereich Prävention und Intervention von sehr großer Bedeutung. Die Ergebnisse zum Einfluss von Stress auf die bipolare Störung im Vergleich zu weiteren Störungen bzw. Gesunden werden miteinander in Beziehung gesetzt. Abschließend werden die Ergebnisse kritisch diskutiert, Forschungslücken aufgezeigt und Vorschläge für zukünftige Forschungsvorhaben formuliert.

# **1 Theorie**

In diesem Kapitel wird zunächst eine Beschreibung der bipolaren Störung gegeben. Es folgen die Forschungslage zu ätiologischen Faktoren, ein Exkurs zur Stressforschung und die aktuell diskutierten ätiologischen Theorien. Dazu gehören die Theorie der Dysregulation des Verhaltensaktivierungssystems, die Theorie der sozialen Zeitgeber und das *Kindling*-Modell. Anschließend wird ein Überblick bisheriger Übersichtsarbeiten zum Thema Stress und bipolaren Störungen gegeben. Das Kapitel schließt mit der Zielsetzung der vorliegenden Arbeit, deren Bedeutung für die Forschung und ihre Fragestellung.

## **1.1 Beschreibung der bipolaren Störung**

Dieses Kapitel soll dazu dienen, einen kurzen Überblick über die Definition der bipolar affektiven Störungen, deren Epidemiologie, Verlauf, Komorbidität mit anderen psychischen Störungsbildern, deren Konsequenzen und Behandlung zu bieten.

### **1.1.1 Definition**

Bipolare Störungen gehören zu den affektiven Störungen, welche wiederum zu den häufigsten psychischen Störungen zählen (Kessler, Berglund, Demler, Jin, Merikangas & Walters, 2005). Ihre Symptome können die Bereiche Affekt, Kognition, Verhalten und körperliche Funktionen beeinträchtigen, wobei sich die Kombination, Anzahl und Schweregrad der Symptome erheblich von einem Patienten zum anderen unterscheiden können (Hautzinger & Meyer, 2002). Leonhard und Mitarbeiter führten in der Gruppe der affektiven Störungen die bis heute wichtige Unterscheidung in bipolare und unipolare affektive Störungen ein (Leonhard, 1957; Leonhard, Korff & Shulz, 1962). Diese Klassifikation basiert auf der unterschiedlichen Erblichkeit und dem Ansprechen auf unterschiedliche Medikamente. Während Patienten mit einer unipolaren affektiven Störung ausschließlich depressive Phasen erleben, treten bei der bipolar affektiven Störung sowohl depressive als auch manische bzw. hypomane Episoden auf (siehe hierzu z.B. American Psychiatric Association, 2000; Hautzinger & Meyer, 2002; Weltgesundheitsorganisation, 2011).

Um eine depressive oder manische Episode diagnostizieren zu können, müssen nach DSM-IV (APA, 2000; deutsche Ausgabe: Sass, Wittchen, Zaudig & Houben, 2003) die in Tabelle 1 beschriebenen Symptome die meiste Zeit des Tages vorhanden sein.

*Tabelle 1* Symptome einer depressiven bzw. manischen Episode

Symptome für eine depressive Episode	Symptome für eine manische Episode
Für mindestens 2 Wochen depressive Verstimmung oder Verlust von Freude und Interesse und mindestens 4 der folgenden Symptome:	Für mindestens eine Woche eine anhaltend gehobene oder reizbare Stimmung und mindestens 3 der folgenden Symptome:
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Veränderung in Appetit oder Gewicht</li> <li>2. Schlaflosigkeit oder vermehrtes Schlafbedürfnis</li> <li>3. Psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung</li> <li>4. Müdigkeit oder Energieverlust</li> <li>5. Gefühl von Wertlosigkeit oder unangemessene Schuldgefühle</li> <li>6. Verminderte Denkfähigkeit oder Konzentrationsprobleme oder verminderte Entscheidungsfähigkeit</li> <li>7. Gedanken an den Tod, Suizidvorstellungen bis hin zum Suizidversuch</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Übersteigertes Selbstwertgefühl oder Größenideen</li> <li>2. Vermindertem Schlafbedürfnis</li> <li>3. Vermehrte Gesprächigkeit oder Rededrang</li> <li>4. Ideenflucht oder Gedankenrasen</li> <li>5. Erhöhte Ablenkbarkeit</li> <li>6. Gesteigerte Betriebsamkeit oder psychomotorische Unruhe</li> <li>7. Übermäßige Beschäftigung mit angenehmen Aktivitäten, die höchstwahrscheinlich unangenehme Konsequenzen nach sich ziehen (z.B. ungezügelt einkaufen, sexuelle Eskapaden, törichte geschäftliche Entscheidungen)</li> </ol>

Im DSM-IV (APA, 2000) werden vier Hauptformen bipolarer Störungen unterschieden, die Bipolar-I- und -II-Störung, die zylothyme Störung und die nicht näher bezeichnete bipolare Störung. Die Bipolar-I-Störung ist gekennzeichnet durch mindestens eine manische oder gemischte Episode, wohingegen bei einer Bipolar-II-Störung nur hypomane Episoden in der Vergangenheit aufgetreten sein dürfen. Die Bipolar-I- und -II-Störungen unterscheiden sich hinsichtlich der Dauer und Intensität der Beeinträchtigung insofern, als dass bei der Diagnose einer Bipolar-II-Störung insbesondere das Ausmaß der Beeinträchtigung geringer ist und die Symptome für einen kürzeren Zeitraum bestehen können. Für gewöhnlich lässt sich bei beiden Störungen mindestens eine depressive Episode finden, diese ist für die Diagnose einer bipolaren Störung jedoch nicht notwendig. Die zylothyme Störung ist gekennzeichnet durch zahlreiche Episoden mit hypomanen und leicht depressiven Symptomen, die mindestens zwei Jahre andauern und getrennt, abwechselnd bzw. gemischt auftreten können. Liegen depressive und manische bzw. hypomane Symptome vor, die weder für die Diagnose einer Bipolar-I- oder -II-Störung noch einer Zylothymie ausreichen, kann die Diagnose einer nicht näher bezeichneten bipolaren Störung gestellt werden. Des Weiteren können die Schwere der Episode, eine mögliche Chronifizierung, katatone, melancholische oder atypische Merkmale oder ein postpartaler Beginn, sowie zur Verlaufsbeschreibung mit saisonalem Muster oder *rapid cycling*, das heißt, wenn mindestens vier Episoden pro Jahr auftreten, kodiert werden.

### 1.1.2 Epidemiologie

Für bipolare Störungen wird im Allgemeinen von einer Prävalenz von 0.5-4% ausgegangen, was eine relativ große Spannweite darstellt (Kleinman, Lowin, Flood, Gandhi, Edgell & Revicki, 2003; Merikangas et al., 2011; Miklowitz & Johnson, 2009). Post und Kowatch (2006) z.B. schätzen die Lebenszeitprävalenz auf 4%, Judd und Akiskal (2003) sogar auf 6.5%. In älteren Studien wird die Prävalenz niedriger angegeben (z.B. Akiskal, 1996; Kessler et al., 1994; Robins & Regier, 1991), für die Bipolar-I-Störung mit etwa 1% etwas höher als für die Bipolar-II-Störung (Kessler et al., 1994). Diese Entwicklung zu einer höheren Prävalenzrate in neueren Studien könnte daran liegen, dass in älteren Studien lediglich die Bipolar-I-Störung erfasst wurde und dass die Erfassung der Bipolar-II-Störung oder gemischten Episoden schwieriger ist, was zu einer Unterschätzung der Prävalenz geführt haben mag (Arolt & Behnken, 2006). Reine manische oder depressive Phasen scheinen eher die Ausnahme zu sein. In 94% der manischen Phasen, lassen sich depressive Symptome finden und selbst während depressiver Phasen erleben 70% der Patienten mit einer bipolaren Störung einzelne manische Symptome (Bauer, Simon, Ludman & Unnützer, 2005).

Im Gegensatz zu unipolaren affektiven Störungen, bei denen das Risiko eine Störung zu entwickeln für Frauen gegenüber Männern deutlich erhöht ist, lassen sich bei bipolaren Störungen in der Regel keine bedeutsamen Geschlechterunterschiede finden (Weissman et al., 1996). Allerdings beginnt die Störung bei Männern häufiger mit einer manischen, bei Frauen eher mit einer depressiven Episode (APA, 2000; Kawa et al., 2005; Kennedy et al., 2005; Rasgon et al., 2005). Außerdem scheint die Bipolar-II-Störung unter Frauen häufiger zu sein. Der *rapid cycling* Typ betrifft in 80-90% Frauen (Burt & Rasgon, 2004).

Das durchschnittliche Alter bei der Erstmanifestation der Störung wird nach Goodwin und Jamison (2007) auf 22 Jahre geschätzt. Der Beginn der Störung liegt typischer Weise in der Jugend oder im frühen Erwachsenenalter und hat nach anderen Autoren seinen Höhepunkt sogar noch früher bei ca. 15-19 Jahren (Costello et al., 2002; Kennedy et al., 2005). Dies ist somit deutlich früher als bei unipolaren Störungen, im Durchschnitt um ca. sechs Jahre. 15% - 28% aller Patienten mit einer bipolaren Störung berichten einen frühen Störungsbeginn bereits vor dem 13. Lebensjahr und 50-66% vor dem 19. (Leverich, Perez, Luckenbaugh & Post, 2002b; Perlis et al., 2004).

### **1.1.3 Verlauf**

Das Wesen der bipolaren Störung ist rezidivierender und manchmal sogar chronischer Natur, d.h. es besteht in einem wiederholten Auftreten von Episoden mit wechselndem Schweregrad (z.B. Goodwin & Jamison, 2007; Judd et al., 2003; Winokur, Coryell, Keller, Endicott & Akiskal, 1993). Auch wenn bipolare Störungen mit Phasenprophylaktika gut medikamentös behandelt werden können (Grunze et al., 2004, 2009, 2010; Pfennig, Correll, Leopold, Juckel & Bauer, 2012; S3-Leitlinie der DGBS & DGPPN, 2012; Schou, 2001), muss dennoch langfristig mit dem Wiederauftreten von affektiven Episoden gerechnet werden (z.B. Chou, 2004; Goodwin & Jamison, 2007; Lingam & Scott, 2002; NIMH, 2002), denn mehr als 90% der Patienten erleben mehr als eine Episode. Das Leben der Betroffenen besteht zur Hälfte aus Krankheitsphasen, häufiger depressiven als manischen (Judd et al., 2002). Nach einer aktuellen Episode liegt das Risiko für eine erneute Phase innerhalb des ersten Jahres bei etwa 37 % und 73% innerhalb eines Fünf-Jahres-Zeitraums (Gitlin, Swendsen, Heller & Hammen, 1995). Eine Episode dauert im Durchschnitt 8-12 Wochen an (Eaton et al., 1997). Hinsichtlich der Prognose hat sich gezeigt, dass zumindest knapp 30% der Patienten mit einer bipolaren Störung eine vierjährige Remission erreichen (Tohen, Waternaux & Tsuang, 1990), eine Chronifizierung zeigt sich bei ca. 10-20% der Patienten. Ca. 5-15% der Patienten durchleben vier oder mehr Episoden im Laufe eines Jahres. Mit zunehmendem Lebensalter zeigt sich eine Verkürzung der symptomfreien Intervalle, Häufigkeit und Schwere der Episoden nehmen im Verlauf der Störung zu (Goodwin & Jamison, 2007).

In den meisten Verläufen kommt es nur zu einer Teilremission, viele Patienten bleiben psychosozial beeinträchtigt (Benazzi, 2001; Goldberg & Harrow, 1999; Sass et al., 2003). Suizid ist die häufigste Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Personen mit einer bipolaren Störung. Das Einjahresrisiko liegt bei 0.4% im Vergleich zu dem Risiko von 0.017% in der Allgemeinbevölkerung (Tondo, Isacsson & Baldessarini, 2003). Insgesamt sterben ca. 20% aller Patienten mit einer bipolaren Störung durch einen Suizid, ungefähr die Hälfte begeht einen oder mehrere Suizidversuche im Verlauf ihres Lebens (Harris & Barraclough, 1997; Jamison, 2000; Mitchell, Slade & Andrews, 2004).

Verschiedene Verlaufsstudien kommen zu dem Schluss, dass bipolare Störungen eine große interindividuelle Variabilität aufweisen (Goodwin & Jamison, 2007). Die beste Prognose ergibt sich individuell aus dem bisherigen Verlauf der Störung. Eine frühe Erstmanifestation der Störung ist oft assoziiert mit negativen Veränderungen im Erwachsenenalter, wie längeren Krankheitsphasen, häufigeren Wechseln zwischen Depression und Manie, einem kontinuierli-

chen zyklischen Verlauf und dem Vorherrschen gemischter Episoden, affektiven Psychosen und Suizidalität (Birmaher et al., 2006; Brent, Baugher, Bridge, Chen & Chiapetta, 1999).

#### **1.1.4 Diagnostik**

Die Störung wird häufig erst spät richtig diagnostiziert und Patienten mit einer bipolaren Störung werden nach wie vor oft falsch oder unzureichend behandelt. So bleiben zum Beispiel mehr als 50% der Patienten in einem Zeitraum von mehr als fünf Jahren nach Auftreten der ersten Symptome unbehandelt. 36% der Patienten werden sogar erst nach mehr als 10 Jahren das erste Mal behandelt (APA, 2000). Die erste Diagnose, die bei Patienten mit einer bipolaren Störung gestellt wird, ist bei 73 % der Betroffenen eine andere, wie z.B. eine unipolare affektive oder eine psychotische Störung. Erst nach durchschnittlich acht Jahren wird bei Patienten mit einer bipolaren Störung die zutreffende Diagnose gestellt (Bräunig & Krüger, 2003). Doch selbst wenn die Störung richtig diagnostiziert wird, können weniger als 50% erfolgreich behandelt werden (NIMH, 2002).

Die Diagnose einer bipolaren Störung ist das Resultat einer Querschnitt-Längsschnitt-Diagnostik. Zum einen muss die gegenwärtige Krankheitsepisode berücksichtigt werden (Querschnittsdiagnostik) und zum anderen der gesamte Verlauf vom Auftreten der ersten Symptome bis zur aktuellen Episode (Längsschnittdiagnostik). Schwierig ist die Befragung von Patienten in akuten Phasen, weil sie oft keine validen Auskünfte geben können, bagatellisieren oder Symptome aggravieren, was oft zu deutlichen Diskrepanzen zwischen Selbst- und Fremdwahrnehmung führt (Hautzinger & Meyer, 2002; Meyer, 2008). Die retrospektive Erfassung des bipolaren Störungsverlaufes ist davon abhängig, inwieweit die Betroffenen bzw. deren Angehörige relevante Informationen geben. Standardisierte diagnostische Instrumente tragen ausschlaggebend zur Qualitätssicherung der Diagnose einer bipolaren Störung bei (Bräunig & Krüger, 2003).

#### **1.1.5 Komorbidität**

Bipolare Störungen gehen häufig mit anderen psychischen Störungen einher. Die Rate an komorbiden Störungen liegt bei 50-65% (Bauer, Altshuler, Evans, Beresford, Williford & Hnager, 2005; McElroy et al., 2001). Der Anteil an Substanzmissbrauch und -abhängigkeit ist dabei besonders hoch (Kessler et al., 2005; Suppes et al., 2001; Walden & Grunze, 2003). Allein Alkoholabhängigkeit lässt sich bei 30-50% der Fälle finden (Goodwin & Jamison,



2007). Angststörungen treten, häufig im Zusammenhang mit psychotischen Symptomen, in 42% der Fälle auf (McElroy et al., 2001). Auch Persönlichkeitsstörungen lassen sich in 22-50% der Fälle finden (Meyer & Hautzinger, 2000). Am häufigsten sind dabei Störungen aus dem Cluster B (dramatisch-emotional) und C (ängstlich-selbstunsicher), während Persönlichkeitsstörungen aus dem Cluster A eher selten vorliegen (Meyer & Hautzinger, 2004).

### **1.1.6 Konsequenzen der bipolar affektiven Störung**

Auch wenn Patienten mit einer bipolaren Störung prämorbid keine funktionellen Einschränkungen haben (Reichenberg et al., 2002), weisen viele im Verlauf der Störung selbst in Remission kognitive, soziale oder berufliche Defizite auf (Martínez-Arán et al., 2004; Zubieta, Huguelet, O'Neil & Giordani, 2001). Oft haben sie nach Beginn der Störung Schwierigkeiten, ihre Arbeitsstellen oder Beziehungen aufrecht zu erhalten (Dean, Gerner & Gerner, 2004; Zimmerman, Galione, Chelminski, Young, Dalrymple, & Ruggero, 2010). Hohe Scheidungsraten (Ruggero, Chelminski, Young & Zimmerman, 2007), Arbeitslosigkeit (Zimmerman et al., 2010) und Stigmatisierung (Hayward, Wong, Bright & Lam, 2002; S-3 Leitlinie der DGBS & DGPPN, 2012) sind in dieser Patientengruppe gut dokumentiert. In 20% - 30% der Fälle bestehen durchgehend Stimmungsschwankungen sowie soziale und berufliche Schwierigkeiten. Auch wenn ca. 50% der Patienten mit einer bipolaren Störung nach einem Jahr remittiert sind, erreichen nur 24% ihren vorherigen sozialen und beruflichen Status wieder (Keck et al., 1998). Patienten mit einer bipolaren Störung berichten, ähnlich wie Patienten mit einer unipolaren depressiven Störung (Arnold, Witzemann, Swank, McElroy & Keck, 2000; Atkinson, Zibin & Chuang, 1997) von einer geringeren Lebensqualität als andere Patientengruppen wie z.B. schizophrene Patienten oder körperlich Kranke. Die bipolare Störung hat die höchste Suizidrate aller psychischen Störungen und wird in neueren Studien mit 20% angegeben (Goldberg & Harrow, 2004; Mitchell et al., 2004). Nach einer aktuellen Studie zählt die bipolare Störung weltweit zu den 10 Erkrankungen, die am häufigsten zu negativen Krankheitsfolgen wie deutlichen Beeinträchtigungen führen (Magalhaes et al., 2012).

Die Störung stellt somit sowohl für Betroffene als auch für deren soziales Umfeld eine deutliche Belastung dar und verursacht erhebliche volkswirtschaftliche Kosten (Kessler et al., 2006).

### **1.1.7 Behandlung**

Medikamentös wird die bipolare Störung in erster Linie mit Stimmungsstabilisierern mit Substanzen wie Lithium, Valproinsäure oder Carbamazepin behandelt. Ebenfalls als Phasenprophylaktika eingesetzt werden in jüngerer Zeit atypische Neuroleptika, wie Olanzapin, Risperidon oder Quetiapin (S-3 Leitlinie der DGBS & DGPPN, 2012). Pharmakologische Richtlinien sind gut etabliert. Aber selbst bei guter medikamentöser Einstellung und Compliance erleben viele Patienten wiederholt bipolare Episoden mit signifikanten Residualsymptomen (Chou, 2004). Zusätzlich bleiben funktionale kognitive, soziale oder berufliche Defizite meist selbst dann bestehen, wenn sich Patienten in Remission befinden (NIMH, 2002). 20% - 60% aller Patienten mit einer bipolaren Störung sprechen auf die Phasenprophylaktika allerdings nicht an (Lingam & Scott, 2002).

Neben der medikamentösen Therapie kommen zur Behandlung deswegen auch Psychotherapien und unterstützende soziotherapeutische Maßnahmen zum Tragen, die allerdings nur in Kombination mit einer medikamentösen Therapie und nicht ersatzweise stattfinden sollten (Goodwin & Jamison, 2007; S-3 Leitlinie der DGBS & DGPPN, 2012). Mögliche psychotherapeutische Interventionen sind die kognitive Verhaltenstherapie, Psychoedukation, Familientherapie, die interpersonelle und soziale Rhythmus Therapie und integrative Programme (Schöttle, Huber, Bock & Meyer, 2011). Wichtige Themen im Rahmen einer Psychotherapie sind hierbei nach Meyer und Hautzinger (2000) die Medikamentencompliance, das Erkennen von und der Umgang mit Frühwarnsymptomen, das Lernen, zwischen Persönlichkeit und Störung zu differenzieren, der Aufbau, bzw. die Wiederherstellung funktionaler, sozialer Beziehungen und das Erlernen von Stressbewältigungsstrategien. Die Wirksamkeit dieser psychotherapeutischen Interventionen für bipolare Störungen ist mittlerweile gut belegt (z.B. da Costa, Range, Malagris, Sardinha, de Carvalho, & Nari, 2010; Miklowitz 2008; Mühlig et al., 2012; Schöttle et al., 2011). Im Folgenden werden exemplarisch ein paar der etablierteren spezifischen Therapieprogramme bei bipolaren Störungen kurz vorgestellt.

Frank, Swartz und Kupfer (2000) entwickelten die interpersonelle und soziale Rhythmus Therapie (IPSRT), die interpersonelle, psychoedukative und Verhaltensmodelle integriert. Die IPSRT wurde aus einem chronobiologischen Modell entwickelt, das davon ausgeht, dass Patienten mit einer bipolaren Störung eine genetische Vulnerabilität für Veränderungen in zirkadianen Rhythmen und im Schlaf-Wach-Rhythmus aufweisen, die zumindest zu einem gewissen Teil für die Entstehung affektiver Symptome verantwortlich sind. In diesem Modell der sozialen Zeitgeber, welches unter Abschnitt 1.3.1 näher beschrieben wird, führt Stress zu ei-

ner Störung dieser zirkadianen Zyklen und somit zu affektiven Symptomen. Es gibt reziproke Beziehungen zwischen zirkadianen Rhythmen, Schlaf-Wach-Rhythmus und Stimmung. Wehr, Sack und Rosenthal (1987) zeigten, dass Schlafentzug zu manischen Symptomen führen kann. Typische, die zirkadianen Rhythmen störende Ereignisse sind z.B. Reisen über mehrere Zeitzonen, die Geburt eines Kindes, eine Scheidung, Abgabefristen für Arbeiten oder Schichtarbeit (Frank et al., 2000). Davon ausgehend wird angenommen, dass eine Therapie, die das Individuum unterstützt, soziale Rhythmen zu regulieren, dabei hilft, das Risiko für die Entwicklung affektiver Symptome zu reduzieren. Der Patient soll lernen, einen geregelten Tagesablauf unter Vermeidung von Rückfallrisiken, wie etwa Schlafmangel, einzuhalten. Die IPSRT weist eine besonders gute Wirksamkeit bezüglich der Rückfallrate bei Patienten mit bipolarer Störung auf (Frank et al., 2005; Mühlig et al., 2012).

Ein weiteres Interventionsprogramm für bipolare Störungen ist die *Family-Focused Therapy* (FFT, Miklowitz & Goldstein, 1997), welche für Patienten mit bipolarer Störung und ihren Angehörigen angeboten wird und Psychoedukation zu bipolaren Störungen, Kommunikationstraining und Problemlösungsstrategien beinhaltet. Dieses Programm wurde entwickelt, nachdem Miklowitz und Mitarbeiter (1988) herausfanden, dass *high-expressed-emotions-Familien*, welche durch ein hohes Maß an Feindseligkeit, Kritik und emotionalem Überengagement gegenüber dem Patienten die Rückfallhäufigkeit deutlich erhöhten. Durch die *Family-Focused Therapy* kann die Rückfallrate deutlich vermindert werden (Mühlig et al., 2012).

Auf der Basis der Theorie der Dysregulation des Verhaltensaktivierungssystems (Depue & Iacono, 1989), welche unter Abschnitt 1.3.2 beschrieben wird, wurde ein Behandlungsprogramm namens GOALS entwickelt (Johnson & Fulford, 2009), mithilfe dessen Patienten mit einer bipolaren Störung regulierende Strategien im Umgang mit Zielen erlernen sollen, so genannte *goal regulation skills*. Erste erfolgsversprechende Ergebnisse wurden veröffentlicht (Johnson & Fulford, 2009).

Interessant ist bei den hier erwähnten Interventionen, wie sehr sie das Erlernen von Stressbewältigungsstrategien und einen verbesserten Umgang mit bestimmten Lebensereignissen betonen. Diese Entwicklung in der Interventionsforschung geht auf die Stressforschung der letzten Jahrzehnte zurück. Auch wenn hier viele Studien zum Einfluss von Stress auf den Verlauf bipolarer Störungen durchgeführt wurden und es viele Übersichtsarbeiten dazu gibt (z.B. Altman et al., 2006; Bender & Alloy, 2011; Grandin et al., 2006; Johnson & Roberts, 1995; Proudfoot et al., 2011; Tsuchiya et al., 2003), ist bis heute noch nicht einheitlich geklärt, wie

groß der Einfluss von Stress und kritischen Lebensereignissen tatsächlich auf den Verlauf bipolarer Störungen ist.

## **1.2 Ätiologie der bipolaren Störung**

Die Forschung zu bipolaren Störungen hat sich im Verlauf des letzten Jahrhunderts stark gewandelt. Obwohl der Schwerpunkt in der frühen Forschung auf dem psychosozialen Kontext lag (Cohen, Baker, Cohen, Fromm-Reichmann & Weigert, 1954), führte die deutliche Verbesserung der Therapieergebnisse aufgrund des Einsatzes von Lithium zur Intensivierung der Forschung zu biologischen Aspekten, wie der genetischen Prädisposition. Fortschritte in der Genforschung wiesen die Vererbbarkeit der Störung nach, auch wenn sich die Phänomenologie von Person zu Person und Generation zu Generation unterschied (Smoller & Finn, 2003). Frühe Ergebnisse der Positronen-Emissions-Tomographie, struktureller cranialer Neuro-Bildgebung und neuropsychologischen Studien ließen Veränderungen im Gehirn, insbesondere im Frontallappen vermuten (Powell & Miklowitz, 1994). Auf diese biologischen Zusammenhänge soll im nächsten Abschnitt eingegangen werden.

### **1.2.1 Genetische und biologische Ursachen**

Als eine einflussreiche Variable hat sich die genetische Belastung erwiesen (Gershon, Hamovit & Guroff, 1987). Familienstudien weisen darauf hin, dass das Erkrankungsrisiko für Angehörige von Patienten mit einer bipolaren Störung sowohl für unipolare als auch für bipolare Störungen erhöht ist (Winokur, Coryell, Keller, Endicott & Andrew, 1995). Auch Zwillingsstudien weisen auf eine genetische Komponente der Störung hin. So zeigt sich bei eineiigen Zwillingen eine Konkordanzrate von ca. 50%, welche in manchen Studien sogar noch höher angegeben wird (Kiesieppa, Partonen, Haukka, Kaprio & Lonnqvist, 2004; MacKinnon, Jamison & DePaulo, 1997). Bei zweieiigen Zwillingen liegt sie dahingegen nur bei 0% bis 30% (Kiesieppa et al., 2004; Mendlewicz, 1994). Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien belegen, dass bipolare Störungen familiär gehäuft auftreten und dass das Erkrankungsrisiko für Verwandte ersten Grades von Patienten mit einer bipolaren Störung bei 9% liegt (Smoller & Finn, 2003), was im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ca. siebenfach erhöht ist (Craddock & Jones, 1999). Die einheitliche Prävalenzrate bipolarer Störungen in unterschiedlichen Kulturkreisen, die familiäre Häufung und der - relativ gesehen - frühere Beginn der Störung bei Kindern von Patienten mit einer bipolaren Störung lassen eine stärkere genetische Disposition und eine geringere Modulierbarkeit durch äußere Einflüsse im Vergleich zu unipolaren Depressionen vermuten. Die Fortschritte in molekularer Genetik zeigen, dass hier nicht ein einzelner Gendefekt, sondern vielmehr eine Vererbung mit oligogenetischem Modus

besteht, dass also mehrere Gene beteiligt sind (Alaerts & Del-Favero, 2009; Barnett & Smoller, 2009; Pedroso et al., 2012; Schumacher, Cichon, Rietschel, Nöthen & Propping, 2002).

Auch wenn diese Gene das Risiko für die Entwicklung einer bipolaren Störung erhöhen, so scheinen sie jedoch keine notwendige oder hinreichende Voraussetzung darzustellen. Darüber hinaus scheinen diese Gene weniger Einfluss zu haben, als zwischenzeitlich vermutet. Sie können das Vorhandensein und die Variabilität der Störung nicht erklären (Craddock & Sklar, 2009). Zu guter letzt konnten viele richtungsweisende genetische Studien nicht repliziert werden oder sie widersprachen sich (Barnett & Smoller, 2009). Darüber hinaus zeigte sich der Einfluss von Lithium in der Prophylaxe affektiver Episoden als begrenzt.

Neben möglichen genetischen Ursachen wird auch die zelluläre Weiterleitung erforscht, da Stimmungsstabilisierer hier angreifen. So sind z.B. erhöhte intrazelluläre Kalziumkonzentrationen ein stabiler Befund an Thrombozyten und Lymphozyten von Patienten mit einer bipolaren Störung sowohl in manischen als auch in depressiven Episoden (Walden & Grunze, 2003). Darüber hinaus haben sich als relevante Neuromodulatoren das noradrenerge, dopaminerge, serotonerge, cholinerge, GABAerge und das glutamaterge Transmittersystem herausgestellt (Hautzinger & Meyer, 2011). Gute Belege bestehen hinsichtlich der Rolle des noradrenergen Systems, das dysreguliert ist. Ebenso gesichert sind die Ergebnisse zum serotonergen System, das während depressiver Episoden reduziert ist. Hinsichtlich der genauen Bedeutung des dopaminergen, cholinergen und GABAergen Systems besteht jedoch noch weithin Unklarheit.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der genetische Einfluss unbestreitbar ist. Es muss jedoch auch der Tatsache Rechnung getragen werden, dass etwa 50% aller Patienten mit bipolarer Störung keine positive Familiengeschichte aufweisen (Leverich et al., 2002b; Post & Leverich, 2006; Suppes et al., 2001). Phasenprophylaktika wie z.B. Lithium sind in der Behandlung bipolarer Störungen mit Sicherheit unverzichtbar und ihre Wirkung wurde in zahlreichen Studien aufgezeigt (z.B. Licht, 2012; Maj, 2000; Schou, 2001; Walden & Grunze, 2003), dennoch bleibt die Behandlung von Patienten mit einer bipolaren Störung unbefriedigend. Obwohl pharmakologische Leitlinien vorliegen und zum Teil gut etabliert sind (APA, 2002; S3-Leitlinie der DGBS & DGPPN, 2012; Suppes et al., 2005), kommt es bei vielen Patienten mit einer bipolaren Störung zu wiederholten Episoden oder deutlichen Residualsymptomen unter Medikation (NIMH, 2002). Zusätzlich bleiben viele Patienten selbst in Remission funktional eingeschränkt (NIMH, 2002). Aufgrund dieser Tatsachen müssen weitere mögliche Einflussvariablen bei der Entstehung einer bipolaren Störung beachtet werden.

In den letzten zwei Jahrzehnten wendet sich die Forschung deshalb wieder mehr dem Einfluss psychosozialer Aspekte auf den Verlauf der Störung und einer psychosozialen Therapie als Ergänzung zur medikamentösen zu. Erst seit Ende der 80er Jahre ist der Einfluss von Stressoren und das familiäre Klima von Forschern wie z.B. Johnson und Roberts (1995) oder Miklowitz und Mitarbeitern (1988) aufgezeigt worden.

### **1.2.2 Umweltfaktoren und psychosoziale Ursachen**

Wie eben bereits erwähnt wurde, wurde die Rolle psychologischer Faktoren wie z.B. Belastungen und Stress als potentielle Auslöser für manische oder depressive Episoden lange Zeit nicht hinreichend untersucht und als weitgehend unbedeutend eingeschätzt (Johnson & Roberts, 1995). In der Vergangenheit wurde bei unipolaren Depressionen hingegen dem Thema Stress sowohl in theoretischer als auch in empirischer Hinsicht viel größere Bedeutung beigemessen (z.B. Abramson, Seligman & Teasdale, 1978; Beck, 1967; Paykel, 1978; vgl. auch Hautzinger, 1997). Welche Rolle möglichen Belastungen und Stress als ätiologischen Faktoren bei unipolaren Depressionen zugesprochen wurde, zeigte sich bereits an einer alten, wenn auch inzwischen aus den Diagnosesystemen verschwundenen Unterscheidung. Dort sprach man von „endogenen“ (quasi ohne erkennbare externe Belastungen) und „reaktiven“ Depressionen (mit erkennbaren externen Belastungen im Vorfeld) (Parker, 2000). Eine solche Differenzierung wurde für bipolare Störungen nie getroffen. Allerdings ist die Annahme, dass Stress eine ebenso zentrale Rolle im Verlauf bipolar affektiver Störungen spielt, eine wichtige Hypothese und Ausgangspunkt für psychotherapeutische Maßnahmen (Basco & Rush, 1996; Meyer & Hautzinger, 2002, 2004; Miklowitz & Goldstein, 1997; Scott, 1995).

Sozialen und sozioökonomischen Faktoren wurde in älteren Studien zu bipolar affektiven Störungen nur ein geringer Einfluss eingeräumt (Smith & Weissman, 1992, Weissman et al., 1988). Bezüglich des Familienstandes gab es unterschiedliche Aussagen. Während Bland, Newman und Orn (1988) keinen Zusammenhang finden konnten, berichten Weissman und Mitarbeiter (1988) von deutlich niedrigeren Erkrankungsraten bei Verheirateten. Kessing, Agerbo und Mortensen (2004) verglichen in ihrer dänischen Studie offizielle nationale Register von Klinikpatientendaten mit Daten zum sozialen Status, was ein objektives Verfahren darstellt. Einen moderaten Einfluss auf den Verlauf der bipolaren Störung erzielten Faktoren, wie kürzlich entstandene Arbeitslosigkeit, Scheidung oder Hochzeit.

Die Rolle negativer Lebensereignisse in der Kindheit (insbesondere physischer oder sexueller Missbrauch) vieler Patienten mit bipolarer Störung und deren negativen Einfluss auf den

weiteren Verlauf der Störung wird zunehmend deutlich (Leverich et al., 2002a). Patienten mit bipolarer Störung, die als Kind misshandelt worden sind, weisen später einen negativeren Verlauf der Störung auf, so erkrankten sie häufiger komorbid an Alkohol- und Substanzmissbrauch (Post & Leverich, 2006), erleben öfters *rapid cycling* und haben höhere Suizidraten (Leverich et al., 2002b). Die Annahme aktuell ist, dass frühe negative Ereignisse weniger den Zeitpunkt einer Episode beeinflussen, als vielmehr, dass dadurch eine schon existierende Vulnerabilität aktiviert oder intensiviert wird, die die Person anfälliger für weitere Episoden macht (Dienes, Hammen, Henry, Cohen & Daley, 2006).

Ein Erziehungsstil, der durch wenig Wärme, Negativität und Irritabilität gekennzeichnet ist, scheint ein frühes Ersterkrankungsalter und einen schlechten Krankheitsverlauf zu begünstigen (Geller, Tillman, Craney & Bolhofner, 2004). Personen, die ein großes Ausmaß an negativen familiären Interaktionen oder Einstellungen erleben, weisen ein fünffach erhöhtes Rückfallrisiko innerhalb von neun Monaten auf (Miklowitz et al., 1988). Ebenso sind das Fehlen von sozialer Unterstützung (Petti et al., 2004), Konflikte und Trennung der Eltern (Geller, Craney, Bolhofner, Nickelsburg, Williams & Zimmerman, 2002), ein geringer Familienzusammenhalt (Chang, Blasey, Ketter & Steiner, 2001), unsichere Bindungen und häufige familiäre Konflikte (Chang et al., 2001) psychosoziale Einflussfaktoren, die einen frühen Krankheitsbeginn begünstigen.

Ein schon früh identifizierter Risikofaktor, der einen Rückfall begünstigen kann, ist ein stressreiches familiäres Umfeld. Das *Expressed Emotions*-Konzept bezeichnet einen Kommunikationsstil innerhalb von Familien, der sich ungünstig auf den Verlauf psychischer Störungen auswirkt. Er ist von Feindseligkeit, Kritik und emotionalem Überengagement gekennzeichnet (Kim & Miklowitz, 2004). Miklowitz und Mitarbeiter (1988) fanden heraus, dass *high-expressed-emotions-(HEE)*-Familien die Rückfallhäufigkeit deutlich erhöhten. Die aktuelle Befundlage unterstützt die Annahme, dass *HEE* einen negativen Einfluss auf die bipolare Störung hat, insofern, als dass *HEE* oft zu bipolar depressiven Episoden führt. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass ein hohes Maß an Kritik manische Episoden begünstigt (Proudfoot et al., 2011).

Besonders bei bipolaren Störungen fallen in die Kategorie psychosozialer Faktoren aber auch Ereignisse, die als positiv zu beurteilen sind, wie z.B. Urlaub, eine Beförderung oder ein Lotteriegewinn (Johnson, S.L. et al., 2008; Malkoff-Schwartz et al., 1998). Diese Ereignisse können zu einer Veränderung des gewohnten Alltags und bei Personen mit einer genetischen Vulnerabilität für eine bipolare Störung zum Auftreten erster Prodromalsymptome, wie z.B.



Veränderungen im Aktivitätsniveau und/oder im Schlafbedürfnis führen (Lam & Wong, 1997).

Ob es zu voll ausgeprägten Krankheitsepisoden kommt, hängt des Weiteren auch von individuellen Ressourcen, wie z.B. der erfahrenen sozialen Unterstützung (Johnson, Winett, Meyer, Greenhouse & Miller, 1999) und den jeweiligen Problembereichen ab. In einer prospektiven 2-jährigen Studie mit Patienten mit einer bipolaren Störung, wiesen Patienten mit hoher Stressbelastung ein 4,5-fach erhöhtes Rückfallrisiko im Vergleich zu Patienten mit geringer oder moderater Stressbelastung auf (Ellicott, Hammen, Gitlin, Brown & Jamison, 1990).

Schon O'Connell (1986) kam zu dem Schluss, dass genetische Faktoren eine große Rolle dabei spielen, welche Personen an einer bipolaren Störung erkranken, das soziale Umfeld jedoch Häufigkeit und Zeitpunkt des Auftretens der Episoden beeinflusst. Mittlerweile besteht ein Konsens dahingehend, dass bei der bipolaren Störung eine genetische Diathese, welche bereits zum Zeitpunkt der Empfängnis vorhanden ist, besteht. Umwelteinflüsse hingegen können eine sowohl schädliche als auch protektive Rolle über die gesamte Entwicklung bis hin ins Erwachsenenalter spielen (Goodwin & Jamison, 2007; Johnson & Miller, 1997; Johnson & Roberts, 1995).

### **1.2.3 Exkurs zur Stressforschung**

In der Literatur zu Stress gibt es eine Vielzahl an Definitionen, die sich teilweise deutlich voneinander unterscheiden. Bis heute existiert keine einheitliche Definition von Stress. Es lassen sich jedoch grob drei Gruppen von Definitionen unterscheiden, welche im Folgenden kurz skizziert werden sollen: Stress als Reaktion, Stress als auslösende Situation und Stress im Sinne eines interaktionellen Prozesses.

Die erste Definition von Stress ist die einer Reaktion des Individuums auf situative Veränderungen, wie sie vor allem von Hans Selye (1936) erforscht wurde. Nach Selye ist Stress die auf einen Reiz folgende unspezifische Reaktion, welche eine Aktivierung darstellt und dazu dienen soll, dass dem Organismus eine Adaption an den Stressor gelingt (Selye, 1975). In dieser Definition ist der auslösende Reiz neutral definiert, d.h. die Reaktion erfolgt sowohl auf positive als auch auf negative Ereignisse. Gerade bei bipolaren Störungen sind auch positive oder neutrale Ereignisse und nicht nur negative Gegenstand der Forschung und im Verdacht, eine manische oder depressive Episode auslösen zu können. Dieses generelle Adaptionssyndrom (GAS) an Stressoren kann durch bestimmte Kriterien wie emotionale Erregung, Beeinträchtigung der Leistung oder physiologische Veränderungen, wie eine verbesserte Hautleit-

fähigkeit oder die Ausschüttung bestimmter Hormone erfasst werden (Szabo, Tache & Somogyi, 2012). Das GAS besteht aus drei Stadien: In der Phase der Alarmreaktion wird das autonome Nervensystem aktiviert, es kommt zu einer Ausschüttung von Adrenalin. In der Phase des Widerstands wird die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse aktiviert, mit dem Ziel, die Adaption gegenüber dem Stressor möglichst lange aufrecht zu erhalten. In der dritten, der Erschöpfungsphase kann der Körper nicht mehr normal funktionieren, es kommt zu (psycho-)somatischen Erkrankungen oder zum Tod (Brietzke, Mansur, Soczynska, Powell & McIntyre, 2012). Selye sieht in diesen reaktiven Erkrankungen weniger die direkten Auswirkungen eines Ereignisses, sondern beschreibt sie vielmehr als Folge einer misslungenen Adaption des Organismus (Selye, 1975). Selye war der Ansicht, dass ein gewisses Maß an Stress gesund und notwendig ist. Wenn Stress jedoch über einen längeren Zeitraum auftritt, zu intensiv ist oder es zu einer Akkumulation mehrerer Anforderungen kommt, wird Stress potentiell schädlich (Baes, Tofoli, Martins & Juruena, 2011).

Die zweite Definition von Stress bezieht sich auf die auslösende Situation für emotionale Reaktionen. In diesem Sinne wird Stress vor allem in der *Life-Event-Forschung* (Paykel, 2001), wie sie auch das Thema der vorliegenden Arbeit ist, verstanden. Als Begriff für den so verstandenen Stress hat sich der Terminus *Stressor* durchgesetzt. Stressoren können in der *Life-Event-Forschung* nach Lebensbereichen eingeteilt werden, also z.B. familiärer, beruflicher oder gesundheitlicher Stress. Unter einem Lebensereignis im Sinne der *Life-Event-Forschung* sind alle größeren Lebensveränderungen zu verstehen, wie z.B. Geburt eines Kindes, Tod eines Angehörigen, Umzug, Kündigung oder neuer Job, Heirat, Trennung oder Konkurs (Franke, 2010). Wichtiger als die Valenz des Ereignisses, also ob es positiv oder negativ erlebt wird, ist die Veränderung, die es im Leben bewirkt, was somit eine Anpassung erfordert. Je größer die erforderte Anpassungsleistung ist, desto eher kann so ein Lebensereignis die Gesundheit beeinflussen. Holmes und Rahe (1967) entwickelten die *Social Readjustment Rating Scale*, ein Fragebogen, in dem 43 Lebensereignisse aufgelistet und hinsichtlich ihres Einflusses gewichtet sind. Sie wird in vielen Studien der *Life-Event-Forschung* verwendet und wird deshalb in Anhang A exemplarisch vorgestellt. An dieser Definition von Stress der *Life-Event-Forschung* wird teilweise heftig Kritik geübt (Paykel, 2001). Problematisch ist zunächst die oft retrospektive Erfassung. Items wie „Änderung von Essgewohnheiten“ können darüber hinaus sehr unterschiedlich ausgelegt werden. Die mangelnde Berücksichtigung der Valenz der Stressoren ist nur bedingt nachvollziehbar. Der Tod des Partners dürfte sich anders auswirken als die eigene Hochzeit. Darüber hinaus werden andere Arten von Stressoren oder auch das Ausbleiben bestimmter Ereignisse, wie z.B. das Ausbleiben einer Beförderung, einer

ersehten Partnerschaft oder Schwangerschaft ignoriert, welche für die Betroffenen jedoch oft einen erheblichen, teils chronischen Stress bedeuten. Ebenfalls ignoriert wird die Bedeutsamkeit kleiner täglicher Stressoren, den sog. *daily hassles*, definiert als „irritierende, frustrierende Anforderungen, die in der alltäglichen Interaktion mit der Umwelt auftreten“ (Holm & Holroyd, 1992). Diese werden mittlerweile als mindestens ebenso wichtig angesehen, wie seltene große Lebensereignisse und hätten täglich ihre Auswirkungen auf das Erregungsniveau, das Wohlbefinden und die Gesundheit (Lapierre et al., 2012). Ein weiteres Dilemma der *Life-Event*-Forschung ist der Versuch, das Ausmaß eines Ereignisses objektiv erfassen zu wollen. Dahinter steckt die Annahme, dass ein und dasselbe Lebensereignis dieselbe Auswirkung auf jede betroffene Person habe (Paykel, 2001). Dabei wird wiederum der Aspekt ignoriert, dass Lebensereignisse nur insofern als Stress wirken, als sie von dem Betreffenden subjektiv als stressreich erlebt werden (Lazarus, 1966). Um diese Einschränkungen zumindest teilweise zu eliminieren, haben sich mittlerweile Interviews durchgesetzt, die auf der *Life Events and Difficulties Schedule* (LEDS, Brown & Harris, 1978) basieren. Diese sind geeigneter als Selbstauskunfts-Fragebögen und der aktuelle *Gold Standard* der *Life-Event*-Forschung (Bender & Alloy, 2011), da sie sowohl eine objektive Erfassung von Stressoren als auch die Erfassung der subjektiven Bedeutsamkeit für den Betroffenen ermöglichen.

Nach der dritten Definition entsteht Stress dann, wenn eine Person in ihrem emotionalen oder physischen Wohlbefinden so weit beansprucht wird, dass es ihre Bewältigungsmöglichkeiten übersteigt (Gunnar & Quevedo, 2007). Dies stellt eine interaktive Definition von Stress dar und geht vor allem auf Lazarus (1966) zurück. Er betont die Bedeutung der kognitiven Bewertung (*appraisal*) eines Ereignisses und die Möglichkeiten des Individuums, die Situation zu bewältigen (*coping*). Stressoren und Reaktionen beeinflussen sich somit wechselseitig (Franke, 2010). Einige Forscher (z.B. Alloy, Reilly-Harington, Fresco, Whitehouse & Zechmeister, 1999) beschäftigen sich mit den kognitiven Faktoren im Umgang mit Stressoren bei Patienten mit einer bipolaren Störung. Dies ist jedoch nicht der Fokus der vorliegenden Arbeit und wird deswegen nicht näher ausgeführt.

Stress wird in der vorliegenden Arbeit definiert als das Auftreten bedeutsamer positiver wie negativer Lebensereignisse (major life events) oder die Akkumulation mehrerer kleiner, negativer Ereignisse (minor life events), welche das physiologische, kognitive oder emotionale Funktionsniveau einer vulnerablen Person stören und so zum Auftreten von affektiven Symptomen führen können (Fuhr, 2011).

### **1.3 Erklärungsmodelle**

In diesem Absatz werden die ätiologischen Modelle vorgestellt, die die oben referierten biologischen und psychologischen Einflüsse integrieren und eine Erklärung für die Verbindung zwischen Stress und affektiven Symptomen liefern. Diese verschiedenen Vulnerabilitäts-Stress-Modelle gehen alle davon aus, dass genetisch-biologisch bedingt eine Vulnerabilität für eine bipolar affektive Störung vorliegt (Depue & Iacono, 1989; Goodwin & Jamison, 2007; Meyer & Hautzinger, 2000, 2004). Sie unterscheiden sich jedoch wesentlich in Details, z.B. welche Form von Stressoren eine Rolle spielen.

Meyer und Hautzinger (2004) integrieren die genetischen sowie psychosozialen Faktoren und verschiedene weitere in ihrem Modell zur Ätiologie und zum Verlauf bipolar affektiver Störungen (vgl. Abbildung 1). Kritische Lebensereignisse und Stress werden hier als eine von mehreren Bedingungen für das Auftreten akuter bipolar affektiver Episoden aufgefasst, wobei auch mögliche Wechselwirkungen mit anderen Bereichen wie z.B. individuellen Defiziten und Ressourcen angenommen werden. Unabhängig von solchen möglichen Wechselwirkungen wird aber auch – statistisch gesprochen – von einem Haupteffekt von Belastungen bzw. Stress auf den Verlauf der Störung ausgegangen. Die von verschiedenen Autoren postulierte Instabilität biologischer Rhythmen, welche in den nächsten Abschnitten noch beschrieben wird, führt in Wechselwirkung mit anderen Faktoren (wie z.B. wahrgenommenen Belastungen, interpersonellen Konflikten) zum Auftreten von ersten Prodromalsymptomen, wie z. B. dem Erleben von vermehrter Energie, Veränderungen im Schlafbedürfnis und/oder in der Gesprächigkeit (vgl. Lam & Wong, 1997; Smith & Tarrrier, 1992), die ohne entsprechende Interventionen mit hoher Wahrscheinlichkeit in klinisch voll ausgeprägte affektive Episoden münden.

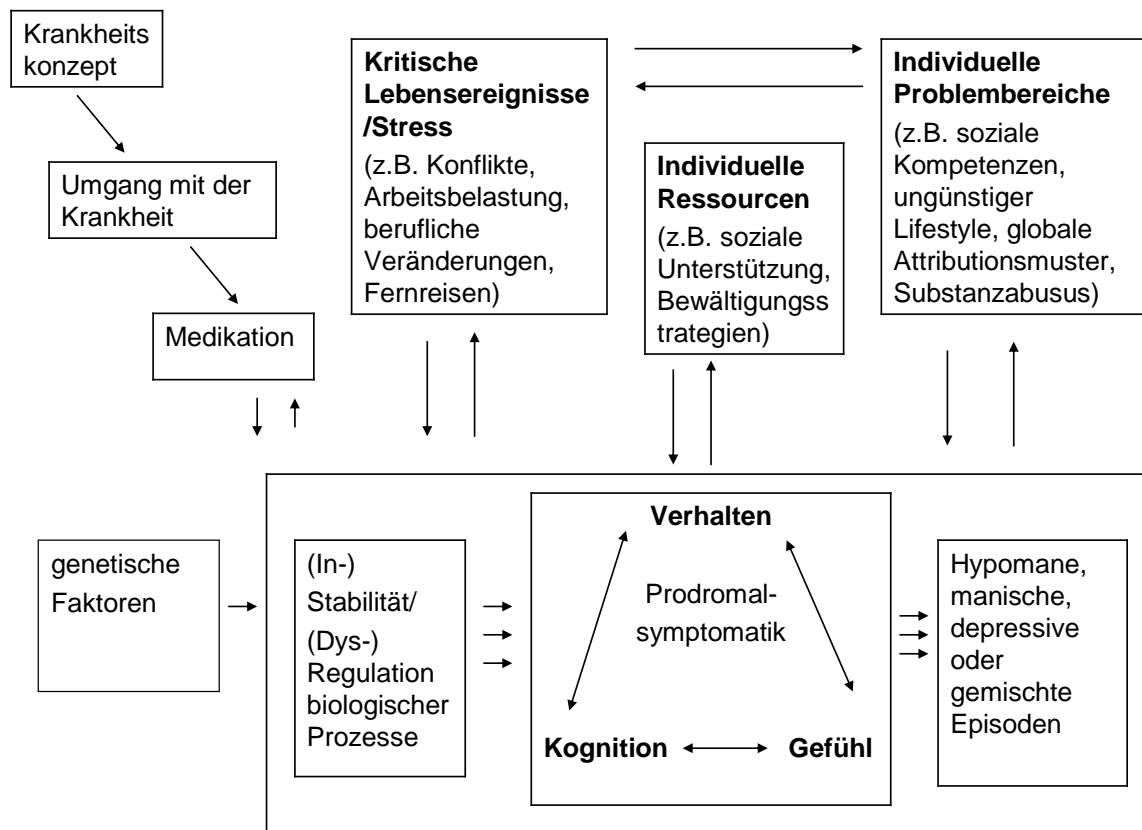


Abbildung 1 Modell zur Ätiologie und zum Verlauf bipolar affektiver Störungen (Meyer & Hautzinger, 2004)

Auch ein weiteres Modell, das von Miklowitz und Goldstein (1997) betont die Bedeutung von Stress und differenziert darüber hinaus zwischen „familiär bedingten Belastungen“ und „anderen Belastungen im Leben“ (Siehe Abbildung 2). Die Abbildung verdeutlicht den Zusammenhang verschiedener Faktoren:

1. Bipolare Episoden treten auf dem Hintergrund einer genetischen und biologischen Vulnerabilität auf.
2. Stress und familiäre Probleme repräsentieren mögliche zusätzliche Faktoren. Stress wirkt sich zumindest zu einem gewissen Teil auf die zirkadianen Rhythmen aus und beeinflusst somit die Störung. Familiärer Stress könnte eine Überstimulation für den Patienten darstellen, die Stressreaktionen bewirkt, welche wiederum biobehaviorale Systeme stören (Depue, Krauss & Spoont, 1987).

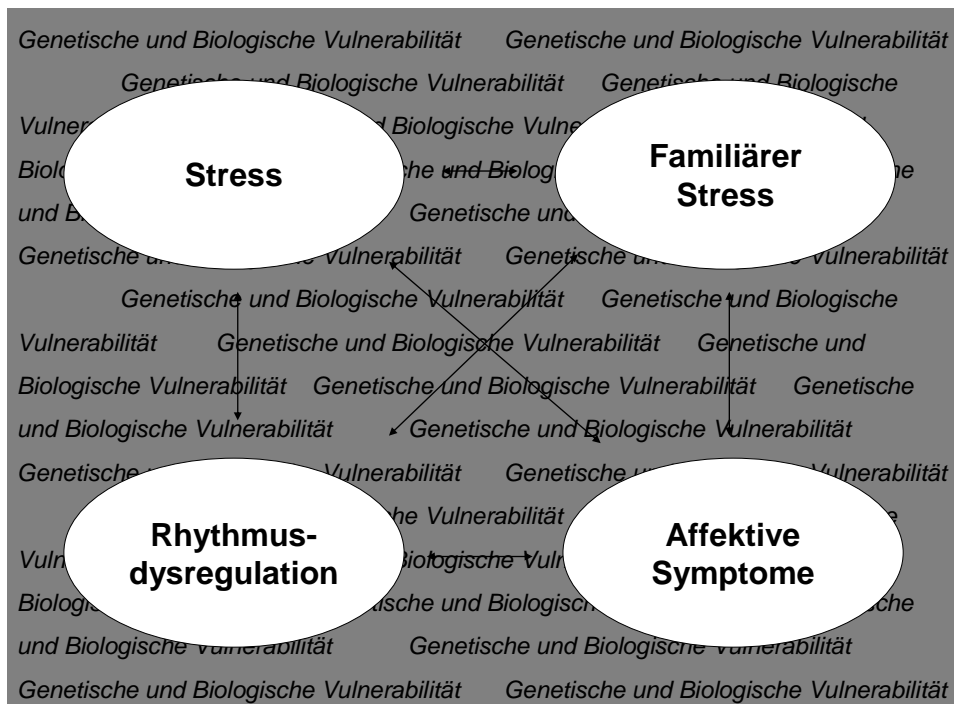


Abbildung 2 Vulnerabilitäts-Stress-Modell für bipolare Episoden nach Miklowitz & Goldstein (1997)

Die oben vorgestellten empirischen Befunde legen bereits nahe, dass die Ätiologie affektiver Störungen multifaktoriell ist, dass sowohl biologische als auch psychologische Faktoren eine Rolle spielen (Brietzke et al., 2012). Die ätiologischen Modelle betonen deswegen die Bedeutung der Gen-Umwelt-Interaktion bei der Entwicklung, dem Verlauf und dem Wiederauftreten der Störung (Stefos, Bauwens, Staner, Pardoens & Mendlewicz, 1996). Die dominierenden psychobiologischen Modelle, die diesen Zusammenhang genauer zu beschreiben versuchen, wie das Modell der sozialen Zeitgeber (Ehlers, Frank & Kupfer, 1988), das Modell des Verhaltensaktivierungssystems (Depue & Iacono, 1989) oder das *Kindling*-Modell (Post, 1992) werden im Folgenden vorgestellt.

### 1.3.1 Biorhythmus und soziale Zeitgeber

Die Theorie der sozialen Zeitgeber besagt, dass kritische Lebensereignisse soziale Rhythmen, wie Essens- oder Arbeitszeiten, stören können, die wiederum zirkadiane Rhythmen steuern. Die Störung sozialer Rhythmen (*social rhythm disruption*) führt zu einer Desynchronisation dieser zirkadianen Rhythmen, worauf es zu einer biologischen Instabilität und somit wiederum zu somatischen Symptomen der Depression kommen kann (Ehlers et al., 1988).

Ehlers und Mitarbeiter (1988) bezogen diese Theorie zwar nur auf unipolare Depressionen, Healy und Williams (1989) ergänzten sie allerdings und machten sie somit auch übertragbar auf Manien, indem sie annehmen, dass die Störung zirkadianer Rhythmen auch zu Hyperaktivität führen kann. Neuere Untersuchungsergebnisse unterstützen die Hypothese, dass die Theorie der sozialen Zeitgeber auch auf bipolare Störungen angewendet werden kann (Frank et al., 2005; Malkoff-Schwartz et al., 1998, 2000).

Sie basiert mitunter auf Beobachtungen, dass z.B. Schlafentzug erfolgreich in der Behandlung depressiver Patienten eingesetzt wird (APA, 1993), aber auch zum Auftreten manischer Symptome führen kann (z.B. Malkoff-Schwartz et al., 2000). Darüber hinaus gibt es Beobachtungen, dass Patienten mit einer affektiven Störung Irregularitäten in zirkadianen Rhythmen entwickeln, wie dem Schlaf-Wach-Rhythmus, der Melatonin- und Kortisol-Ausschüttung und Körpertemperatur (Thase, Jindal & Howland, 2002). Personen, deren Risiko, eine affektive Störung zu entwickeln, hoch ist, weisen eine höhere Variabilität in täglichen Aktivitäten und im Schlafmuster auf (Meyer & Maier, 2006; Murray & Harvey, 2010; Shen, Alloy, Abramson & Sylvia, 2008).

Es wird angenommen, dass zirkadiane Rhythmen durch zwei oder mehrere so genannte „internale Zeitgeber“ reguliert werden (Grandin et al., 2006). Bei affektiven Störungen ist der Zeitgeber bzw. Oszillator, der den Schlaf und spezifische neuroendokrine Rhythmen reguliert, desynchronisiert zu anderen internen zirkadianen Rhythmen, so dass es zu einer Verschiebung des Zusammenspiels dieser Rhythmen kommt. Daraus resultiert eine Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus und im neuroendokrinen System. Dies ist die Hauptannahme der *social rhythm disruption* Theorie (Ehlers, Kupfer, Frank & Monk, 1993; Ehlers et al., 1988; Goodwin & Jamison, 2007).

Externale Zeitgeber für soziale Rhythmen können das tägliche Aufstehen, zur Arbeit gehen, die Interaktion mit anderen oder soziale Verpflichtungen sein. „Zeitstörer“, also Ereignisse, die soziale Rhythmen stören, wie zum Beispiel die Geburt eines Babys, plötzliche Arbeitslosigkeit und der Beginn oder das Ende einer Partnerschaft bewirken eine Veränderung im gewohnten Tagesablauf. Ein besonderer Stressor stellt die Geburt eines Kindes dar. Kendell, Chalmers und Platz (1987) zum Beispiel fanden eine erhöhte Rückfallrate bei Frauen mit einer bipolaren Störung in den Monaten nach einer Geburt. Interessanter Weise stellt eine Geburt auch für Männer einen Risikofaktor für eine affektive Episode dar. So fanden Davenport und Adland (1982) bei 40 Männern mit einer bipolaren Störung eine 50%-ige Rückfallrate direkt nach der Geburt ihres Kindes. Neben sozialen existieren auch physikalische Zeitge-

ber, wie z.B. das Tageslicht, die einen Einfluss auf zirkadiane Rhythmen haben (Grandin et al., 2006). Diese externen physikalischen und sozialen Zeitgeber helfen den internen Oszillatoren sich zu synchronisieren.

Es wird also postuliert, dass Stress im Sinne der gerade beschriebenen „Zeitstörer“, wie z.B. der Verlust einer nahe stehenden Person, zu einer Störung täglicher sozialer Rhythmen (wie z.B. Essens- oder Schlafenszeiten) führt. Dies wiederum bewirkt eine Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus und anderer physiologischer Rhythmen, die essentiell für die Entstehung affektiver Episoden sind. Es wird angenommen, dass diese Störung physiologischer Prozesse ausschlaggebend für die Ätiologie depressiver oder manischer Episoden ist (Wehr, 1991).

Es gibt mehrere Anhaltspunkte für einen Zusammenhang zwischen biologischen Rhythmen und manischer bzw. depressiver Symptomatik (Nofziger, 2000):

1. Der langfristige Kurs der Störung verläuft zyklisch.
2. Depressive und manische Episoden sind durch eine Veränderung des Schlafbedürfnisses gekennzeichnet.
3. Schlafentzug kann eine manische Episode auslösen.

Die Wirkungsweise der in dieser Theorie beschriebenen Faktoren ist schematisch in Abbildung 3 dargestellt.

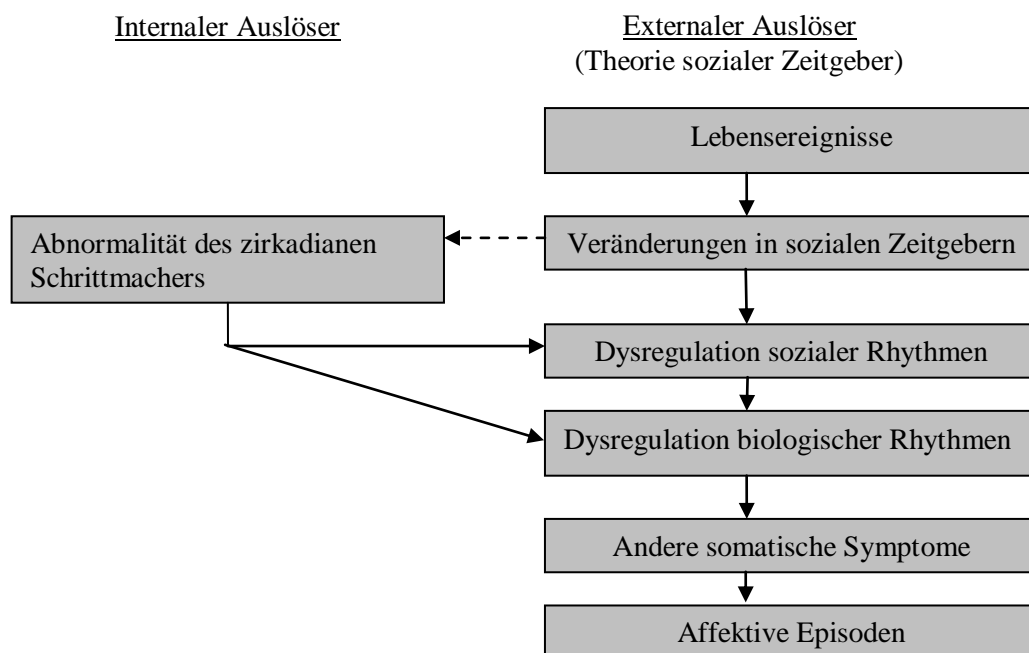


Abbildung 3 Beschreibung internaler und externaler Auslöser (Grandin et al., 2006)



Dennoch kann auch die Wirkung von Stressoren über die Störung zirkadianer Rhythmen affektive Episoden ebenso wenig vollständig erklären wie reine biologische oder genetische Modelle. Die Spezifität der Beziehung zwischen sozialen Rhythmen und Depression vs. Manie ist noch nicht geklärt (Bender & Alloy, 2011). Ein wichtiges Ziel wäre es, die Faktoren zu identifizieren, die zu dieser Dysregulation beitragen. Grandin und Mitarbeiter (2006) sehen in ihrer Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse zur Theorie der sozialen Zeitgeber sogar nur wenig Evidenz für deren Annahme.

### **1.3.2 Verhaltensaktivierung**

Die Theorie der Verhaltensaktivierung beschreibt die Regulation menschlichen Verhaltens durch 2 Systeme: das BAS (*behavioral approach system*) und das BIS (*behavioral inhibition system*) (Alloy & Abramson, 2010). Das BAS wird durch reale oder antizipierte Situationen aktiviert, die eine Belohnung oder Verstärkung versprechen oder deren Verlust androhen (Hautzinger & Meyer, 2011). Es führt zu zielgerichtetem Verhalten, es beeinflusst die Stimmung, Motivation nach Belohnung, Geselligkeit, Wunsch nach Neuem oder Aufregendem, Annäherungsverhalten und motorische Aktivität sowie Erregung (Depue et al., 1987). Das BIS hingegen wirkt verhaltenshemmend in Reaktion auf Gefahr oder Bestrafung. Durch interne und externe Auslöser (z.B. berufliche Veränderungen, Jetlag) wird das neurobehaviorale System aktiviert, das für die Steuerung und Aufrechterhaltung von motivationalen und damit zusammenhängenden, oben erwähnten Prozessen zuständig ist. Dies kann sowohl eine Erhöhung als auch eine Reduktion des Aktivitätsniveaus zur Folge haben.

Die Forschung geht zunehmend davon aus, dass eine BAS-Sensitivität eine spezifische Rolle in der Entstehung und im Verlauf der bipolaren Störung spielt (Alloy & Abramson, 2010). Depue und Iacono (1989) nehmen an, dass Risikopersonen für eine bipolare Störung ein gestörtes Verhaltensaktivierungssystem bzw. eine Dysregulation der Aktivierung aufweisen. Das BAS dieser Risikopersonen ist bestimmten Umweltreizen gegenüber sensibel (Depue & Iacono, 1989). Vor allem Ereignisse, die die Erreichung von Zielen betreffen, so genannten *goal-attainment events* führen zu einer Aktivierung. Bei einem frustrierenden Erlebnis oder der Nichterreichung von Zielen wird das BAS gehemmt (Wright, Lam & Brown, 2008). Veränderungen sind dabei in beide Richtungen möglich. Bei Gesunden pendelt sich das Niveau nach kurzer Zeit wieder ein. Bei Personen mit einer bipolaren Störung hingegen bleibt diese Regulation aus, so dass sich die Spirale entweder in Richtung Manie oder Depression drehen kann. Die Hypothese stützt sich auf die Beobachtung, dass viele der zielgerichte-

ten Verhaltensweisen des BAS, wie z.B. physiologische Erregung, erhöhte Geselligkeit oder Antriebssteigerung den Symptomen einer Manie ähneln (Depue & Iacono, 1989).

Vulnerable Personen erleben also eine exzessive BAS-Aktivierung bei Exposition mit den oben beschriebenen Ereignissen (Alloy et al., 2009), was wiederum zu ersten (hypo-) manischen Symptomen führen kann. Andererseits können vulnerable Personen als Reaktion auf Misserfolgserlebnisse mit einer übermäßigen BAS-Deaktivierung reagieren, was dann wiederum zu depressiven Symptomen führen könnte.

Depue und Iacono (1989) gehen von einem Vulnerabilitätskontinuum für affektive Störungen aus, das sich in intraindividuelle Variabilität biologischer und regulatorischer Kontrollmechanismen äußert. Menschen, die eine höhere biologische, affektive und behaviorale Variabilität aufweisen, scheinen größere Defizite in homöostatischen Mechanismen zu haben und sind somit vulnerabler für ernsthafte affektive Episoden. Dementsprechend wird angenommen, dass Personen, die bereits eine höhere Variabilität aufweisen, vulnerabler für den Einfluss von Lebensereignissen sind, da sie schlechtere Mechanismen zur Genesung aufweisen (Depue & Iacono, 1989).

Befunde mehrerer Studien unterstützen diese Theorie (z.B. Alloy et al., 2009; Bauer et al., 1991; Johnson, S.L. et al., 2000, 2008). Zykllothyme Patienten weisen eine chronische Hypersekretion von Kortisol über Situationen mit und ohne Stress hinweg und eine insgesamt größere Variabilität im Kortisolspiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen auf, was als Schwäche in der Kortisolregulation interpretiert wird. Außerdem benötigen sie als Reaktion auf ein kritisches Lebensereignis deutlich mehr Zeit, um wieder auf einen normalen Kortisolspiegel zu kommen als Kontrollpersonen (Depue, Kleinman, & Davis, Hutchinson & Krauss, 1985). Auch neueste Ergebnisse des LIBS-Projekts (*Longitudinal Investigation of Bipolar Spectrum*) sprechen dafür, dass eine hohe BAS-Sensitivität die Wahrscheinlichkeit, eine Bipolar-II-Störung zu entwickeln, vorhersagen kann (Alloy et al., 2012b). In einer weiteren Studie von Alloy und Mitarbeitern (2012a) entwickelten Jugendliche mit einer hohen BAS-Sensitivität innerhalb von 18 Monaten mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Störung aus dem bipolaren Spektrum als Jugendliche mit einer geringen BAS-Sensitivität. Dieses Modell lässt vermuten, dass Depressionen und Manien durch unterschiedliche Ereignisse ausgelöst werden. Hunt, Bruce-Jones und Silverstone (1992) und Swann und Mitarbeiter (1990) fanden allerdings, dass negative Ereignisse sowohl Depressionen als auch Manien auslösen können, was dieser Hypothese widersprechen würde.

### 1.3.3 Elektrophysiologisches Kindling

Schon 1921 beschrieb Kraepelin, dass vor einer Erstmanifestation einer bipolaren Störung meist ein erheblicher psychosozialer Stressor vorausgeht, die Bedeutung auslösender Ereignisse bei nachfolgenden Episoden aber immer weiter abnimmt. Am besten erklärt das *Kindling*-Modell von Post und Ballenger (1984) diese Beobachtungen, welches ursprünglich aus der Epilepsieforschung stammt. Unter *Kindling* versteht man die durch wiederholte elektrische Stimulation hervorgerufene erhöhte elektrophysiologische und/oder verhaltensmäßige Reagibilität. *Kindling* (= dt. anzünden) setzt einen später weitgehend autonom ablaufenden, rezidivierenden Prozess erhöhter neuronaler Erregbarkeit in Gang (Post, 1992; Post, Rubinow & Ballinger, 1986). Es kann durch elektrische Stimulation der Amygdala oder durch das Verabreichen verschiedener Substanzen, wie z.B. Kokain, Lidocain oder GABA-Agonisten ausgelöst werden (Bender & Alloy, 2011).

Die Theorie des *Kindlings* beinhaltet auch ein weiteres Konzept: die behaviorale Sensibilisierung (*behavioral sensitization*). Es ist definiert als Zunahme extremen Verhaltens (z.B. motorische Hyperaktivität oder stereotypes Verhalten) oder Zunahme der physiologischen Reagibilität als Reaktion auf wiederholte Stimulation. Dabei handelt es sich also genau genommen um zwei Typen der Sensibilisierung: Es beschreibt erstens das Phänomen zunehmender Schwere der Episoden und kürzerer Intervalle zwischen den Episoden (*episode sensitization*) und zweitens, dass immer weniger Stress notwendig ist, um neue Episoden auszulösen (*stressor sensitization*). Dies zeigt sich z.B. bei Tieren, die immer sensibler auf die wiederholte Gabe eines psychomotorisch wirkenden Stimulanz wie z.B. Kokain reagieren. Das Verhalten wird immer stärker und beginnt immer früher. Daran scheint ein Dopaminsubstrat beteiligt zu sein. An diesem Prozess können allerdings auch Neuropeptide, Sexualhormone, Enkephaline oder Vasopressin beteiligt sein. Die wiederholte Exposition mit so einem Stimulus führt zu einer gesteigerten Vulnerabilität gegenüber seiner Wirkung, also zu einer Sensibilisierung oder auch umgekehrten Toleranz (Johnson & Roberts, 1995). Dabei sind der Zeitpunkt, der zeitliche Abstand und die Dosis der Substanz entscheidend. Dementsprechend könnten auch situative Stimuli wirken.

Während zu Beginn der Störung Stress also eine wichtige Rolle für das Auftreten depressiver und manischer Phasen haben soll, ist Stress bei späteren Episoden von geringer werdender Bedeutung (*kindling*). Durch das Durchleben affektiver Episoden soll eine Sensibilisierung des Gehirns entstehen, die zunehmend dazu führt, dass spontane affektive Episoden auch ohne auslösenden Stress auftreten (*stress autonomy*, Post, 1992, Post, Rubinow & Ballinger,

1986). Es geht von einer gesteigerten Vulnerabilität sowohl gegenüber Stress als auch gegenüber affektiven Episoden aus, wobei Konditionierungsprozesse eine Rolle spielen (*stressor sensitization*). Dies triggert später eventuell Episoden unabhängig von externen Stimuli (*episode sensitization* Post et al., 1986).

Post formulierte seine *Kindling*-Hypothese ursprünglich sowohl für unipolare als auch für bipolare Störungen, die Forschung konzentrierte sich jedoch primär auf unipolare Depressionen (Bender & Alloy, 2011). Empirische Unterstützung für bipolare Störungen findet das Modell durch zwei Studien von Ambelas (1987, 1979) und durch Gitlin und Mitarbeiter (1995). Letztere konnten in ihrer vierjährigen Studie zeigen, dass mit zunehmender Anzahl an Episoden, die Rückfallschnelligkeit steigt. Goldberg und Harrow (1994) zeigten, dass bei gleicher Gesamtzahl vorausgegangener Krankheitsepisoden diejenigen Patienten, die dabei einmal ein Muster mit rascher Abfolge von Krankheitsepisoden durchgemacht haben, auch während der anschließenden, prospektiven Beobachtungszeit vermehrte Episoden aufwiesen, was vielleicht einem zuvor abgelaufenen *Kindling*-Prozess zugeschrieben werden kann. Für Post, Weiss, Leverich, Smith und Zhang (2001b) sind die Ergebnisse der Forschung zu *sensitization* und *kindling* eindeutig und weisen auf eine zunehmende Vulnerabilität gegenüber Stressoren hin, was für sie auch die Bedeutung früher medikamentöser Interventionen herausstreicht.

Ein großes Problem dieser Theorie ist, wie hier deutlich werden dürfte, dass sie sich teilweise selbst widerspricht. So sagt die *Kindling*-Hypothese voraus, dass Episoden zunehmend unabhängig von Stress auftreten, die *Sensitization*-Hypothese jedoch, dass immer weniger Stress notwendig ist, um eine Episode auszulösen, die Vulnerabilität also zunimmt. Die Theorie kann somit nicht verifiziert oder falsifiziert werden. Darüber hinaus gibt es Fakten, die gegen sie sprechen. Beispielsweise zeigt sich bei der großen Mehrheit von Patienten mit *rapid cycling* bereits innerhalb von drei Jahren eine Phasenverlangsamung, ebenso wie bei Patienten ohne *rapid cycling* (Coryell, Endicott & Keller, 1992). Dies dürfte nach der *Kindling*-Hypothese nicht auftreten. Die meisten der Studien zur *Kindling*-Theorie sind retrospektiv und somit anfällig für Erinnerungsfehler dahingehend, als dass Patienten insbesondere zu Beginn ihrer Störung nach Ursachen suchen und die Störung auf externe Stressoren attribuieren (*effort after meaning*, Brown & Harris, 1978). Im Verlauf der Störung könnten diese Bemühungen geringer werden bzw. könnte die Störung zunehmend internal attribuiert werden. Ob die Datenlage für die Theorie oder lediglich für einen Erinnerungseffekt spricht, kann allein aufgrund retrospektiver Studien nicht ergründet werden. Hier wäre eine getrennte Auswertung

für retrospektive und prospektive Studien besonders wichtig, um diesen möglichen Erinnerungseffekt zu überprüfen.

## **1.4 Bisherige Übersichtsarbeiten zum Einfluss von Stress auf den Verlauf bipolarer Störungen**

Neben den vorhandenen Theorien und einer Vielzahl von Primärstudien zum Einfluss von Stress auf den Verlauf bipolarer Störungen, sind mittlerweile auch einige Übersichtsartikel zu diesem Thema veröffentlicht worden. Sie alle betonen die Bedeutung von Stress, unterscheiden sich jedoch teils erheblich in Details. Um die aktuelle Forschungslage vorzustellen und die Bedeutung der vorliegenden Arbeit für dieses Forschungsfeld zu verdeutlichen, werden diese veröffentlichten Übersichtsarbeiten in Kürze zusammengefasst. Dies soll auch dazu dienen, einen direkten Vergleich zwischen den teils doch recht unterschiedlichen Schlussfolgerungen zu ermöglichen.

Im Jahr 1995 wurde ein erster Überblick über die Rolle von Belastungen, kritischen Lebensereignissen und Stress bei bipolar affektiven Störungen von Johnson und Roberts (1995) vorgestellt. Sie bemängeln, dass etliche Studien methodische Probleme aufweisen. Einige dort beschriebene, methodisch „bessere“ Studien zeigen, dass Stress einen bedeutenden Einfluss auf den Verlauf bipolar affektiver Störungen hat. Die wichtigsten Erkenntnisse aus dieser Übersichtsarbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- 1) Vor akuten Episoden erleben Patienten mit bipolar affektiven Störungen mehr Stress als gesunde Kontrollpersonen, was sich aber nur auf drei Studien bezieht.
- 2) Patienten mit bipolar affektiven Störungen erleben genauso wenig oder genauso viel Stress wie andere psychiatrische Patienten. Dies gilt zumindest im Vorfeld manischer Episoden, da entsprechende Untersuchungen zu den Vorläufern von depressiven und hypomanen Phasen zumindest bis 1995 nicht vorlagen. Auch die Befunde zu Stress im Vorfeld manischer Episoden beruhen nur auf zwei Studien. Johnson und Roberts (1995) stellen jedoch die Hypothese auf, dass sich nicht so sehr die Quantität von Stress zwischen Patientengruppen unterscheiden dürfte, sondern eher die Qualität des Stressors. In diesem Zusammenhang können Hammen, Ellicott, Gitlin und Jamison (1989) z.B. zeigen, dass es hier Wechselwirkungen geben kann. Sie stellen fest, dass unipolar depressive weibliche Patienten häufiger im Kontext von interpersonell bedingtem Stress dekompensieren als bei Stress, der in anderen Kontexten auftritt (z.B. Misserfolg) (z.B. Cyranowski, Frank, Young & Shear, 2000).

- 3) Bei intraindividuellen Vergleichen zeigt sich, dass vor akuten Episoden mehr Stress zu beobachten ist als in solchen Zeiträumen, die nicht von manischen oder depressiven Symptomen gefolgt werden. Dies zeigt sich in vier von fünf Studien.

Die Arbeit von Johnson und Roberts (1995) regte das Interesse an einer psychologisch orientierten Forschung bei bipolar affektiven Störungen an (z.B. Alloy et al., 1999; Hammen, Gitlin & Altshuler, 2000; Johnson, S.L. et al., 2000; Lam & Wong, 1997; Lyon, Startup & Bentall, 1999; Reilly-Harrington et al., 1999). Der Wert dieser Arbeit liegt vor allem darin, dass hier erstmals die Literatur in strukturierter Weise vorgestellt und kritisch betrachtet wurde. Außerdem arbeiten Johnson und Roberts (1995) auch mögliche Verknüpfungspunkte zu biologisch orientierten ätiologischen Modellen der bipolar affektiven Störungen heraus.

Auf diese erste folgten einige weitere Übersichtsarbeiten, die in der Folge kurz chronologisch referiert werden.

Hammen (1995) ist in ihrer Arbeit ebenfalls überzeugt davon, dass Stress einen substanziellen Einfluss auf den Verlauf bipolarer Störungen hat. Sie betont jedoch die wechselseitige Beziehung zwischen Stress und Symptomen, die in künftigen Studien besser kontrolliert werden sollte, also ob Stress wirklich unabhängig oder aber vielleicht auch schon als Konsequenz erster affektiver Symptome auftritt.

Hlastala und Frank (2000) sehen trotz inkonsistenter Befundlage einen Zusammenhang zwischen Stress und dem Verlauf bipolarer Störungen bei vielen Patienten insofern, als dass Stress den Zeitpunkt initialer und folgender Episoden und die Dauer bis zur Remission beeinflusst. Nicht signifikante Ergebnisse würden eher auf methodisch „fragwürdige“ Studien zurückgehen, methodisch „bessere“ würden den Zusammenhang unterstützen. Sie sehen weniger Unterstützung für das *Kindling*-Modell, welche nur von methodisch äußerst „schwachen“ Studien stamme. Darüber hinaus betonen sie die Schwierigkeit, dieses Modell aufgrund der teils inkompatiblen Aussagen zu testen. Das Modell sagt z.B. voraus, dass spätere Episoden unabhängig von Stressoren ausgelöst werden, also autonom ablaufen. Es sagt jedoch auch vorher, dass immer geringere Stressoren zum Auslösen einer Episode ausreichen, was eher mit einer Stress-Sensibilisierung denn mit einer Stress-Autonomie zu erklären wäre. Obwohl die Forschung zur Theorie sozialer Zeitgeber zum damaligen Zeitpunkt nur auf einer Studie beruhte, sehen sie diesen Forschungszweig als zukunftssträftig an.

Tsuchiya und Kollegen (2003) untersuchen in ihrem Review neben anderen Risikofaktoren für die bipolare Störung auch kritische zeitlich nahe liegende Lebensereignisse. Sie finden in drei von vier Studien einen Zusammenhang zwischen Lebensereignissen und einer ersten Epi-

sode und unterstützen unter Vorbehalt somit die Annahme eines Zusammenhangs. Sie untersuchen ebenfalls den Zusammenhang zwischen dem frühen Verlust eines Elternteils (*early parental loss*) und dem späteren Auftreten einer bipolaren Störung. Sie kommen zu gemischten Ergebnissen aus 10 Studien, von denen drei einen signifikanten Effekt nachweisen würden, dass dies das Erkrankungsrisiko erhöhe, die restlichen Studien würden dies nicht unterstützen. Die inkonsistenten Ergebnisse könnten ihrer Meinung nach mit dem Alter, in dem der Verlust stattgefunden hat oder der vergangenen Zeit seit dem Verlust zusammenhängen. So zeigt sich in einer Studie, dass es nur dann einen Zusammenhang gibt, wenn der Verlust vor dem 5. Lebensjahr stattgefunden hat (Mortensen, Pedersen, Melbye, Mors & Ewald, 2000). Eine andere Studie zeigt, dass das Erkrankungsrisiko mit der Zeit abnimmt (Kessler, Davis & Kendler, 1997). Hier sehen die Autoren einen Zusammenhang zwischen *early parental loss* und affektiven Symptomen. Diese Annahme wird unterstützt durch eine Studie, in der das häufigste kritische Lebensereignis, das kurz vor dem Auftreten einer ersten bipolaren Episode, der Tod eines Elternteils ist (Mathew, Chandrasekaran & Sivakumar, 1994). Insgesamt sind diese Befunde jedoch inkonsistent. Ein weiterer in dieser Arbeit beschriebener Aspekt ist die Geburt eines Kindes. Die beiden dazu referierten Studien sprechen für die Vermutung, dass die Geburt eines Kindes mit einem erhöhten Risiko einer Episode einer bipolaren Störung einhergeht.

Hlastala (2003) sieht in der Übersicht bisheriger Studien einen gewissen Beleg für einen Zusammenhang zwischen Stress und dem Auftreten bipolarer Episoden. Sie betont jedoch, dass Stress nicht notwendig für das Auslösen einer Episode sei und in 20% - 40% der Episoden kein vorhergehender Stressor identifiziert werden könne. Stress gehe sowohl depressiven als auch manischen Phasen voraus, positive Ereignisse hätten hingegen keinen Einfluss weder auf depressive noch auf manische Symptome. *Goal-attainment events* und *social rhythm events* könnten manische Symptome auslösen.

Alloy, Abramson, Urosevic, Walshaw, Nusslock und Neeren (2005) fassen in ihrem Review die Forschungslage wie folgt zusammen: Die Befundlage bezüglich negativer Lebensereignisse sei ziemlich konsistent und würde das Auftreten von Episoden und Remissionen ebenso gut vorhersagen, wie dies für unipolare Depressionen der Fall sei. Negative Lebensereignisse würden depressiven ebenso wie manischen Episoden vorhergehen. Die *Kindling*-Hypothese werde von mehreren methodisch „weniger guten“ Studien gestützt, von einer methodisch „besseren“ jedoch nicht bestätigt. Weiterhin gäbe es eine große Übereinstimmung dahingehend, dass *High-Expressed-Emotions*-Familien einen negativen Einfluss auf den Verlauf der Störung haben. Die Forschungen zu bestimmten Stressoren wie *goal-attainment*



*events* oder *social rhythm disruption events* wären erfolgsversprechend, stünden aber noch am Anfang. Ebenso sei die Forschungslage zum Missbrauch in der Kindheit erst am Beginn und noch recht uneinheitlich, auch wenn es hier ebenfalls Belege für einen Zusammenhang gäbe.

Johnson (2005) nimmt in ihre Übersichtsarbeit lediglich methodisch „gute“ Studien auf. Dies sind Studien, welche *life stress interviews* durchführen, also keine Selbstbeurteilungsfragebögen verwenden. Darüber hinaus werden nur solche Studien aufgenommen, welche Stress innerhalb eines Jahres vor einer Episode erfassen, die Intensität des Stressors einschätzen und die Unabhängigkeit des Stressors von der Symptomatik nachweisen. Sie schlussfolgert, dass es genug Evidenz dafür gibt, dass von der Störung unabhängige, starke Stressoren einen negativen Einfluss auf den Verlauf bipolarer Störungen haben. Sie führten schneller zu Rückfällen und einer langsameren Remission. Ebenso hätten *high expressed emotions* einen negativen Einfluss. Negative Lebensereignisse hätten denselben negativen Einfluss auf unipolare wie bipolare depressive Episoden, *goal-attainment events* oder *schedule-disrupting events* hingegen hätten keinen Einfluss auf depressive Episoden. Sie schlussfolgert allerdings, dass negative Lebensereignisse vor bipolar depressiven Episoden im Vergleich zu Kontrollzeiträumen nicht generell erhöht sind, sondern dass dies nur für bestimmte Subgruppen wie Frauen oder Personen mit negativen kognitiven Überzeugungen gelte. Darüber hinaus kommt sie zu dem Schluss, dass negative Lebensereignisse vor Manien nicht häufiger seien, als in Kontrollzeiträumen. Schlafstörende Ereignisse würden manische Symptome triggern, *schedule disrupting events* hingegen hätten keinen Einfluss. *Goal-attainment events* könnten manische Symptome auslösen.

Eine zweite Übersichtsarbeit von Alloy, Abramson, Walshaw, Keyser und Gerstein (2006) fasst die bestehenden Übersichtsarbeiten zusammen, referiert Primärstudien und schließt, dass es eine Häufung negativer Lebensereignisse vor dem erstmaligen Auftreten und folgenden Rückfällen der bipolaren Störung gibt. Insbesondere retrospektive Studien würden zu diesem Schluss kommen, aber auch prospektive Studien würden in der Mehrzahl diesen Effekt bestätigen und sogar verstärken. Für das *Kindling*-Modell gäbe es nur bedingte Unterstützung. Mehr Forschungsbedarf bestünde hinsichtlich spezifischer Stressoren und deren Einfluss auf die Polarität der Episode. Studien zum *Expressed Emotions* Konzept würden die Annahmen bestätigen, dass Patienten mit *HEE*-Familien einen negativeren Verlauf mit häufigeren Rückfällen erleben würden. Darüber hinaus gäbe es Hinweise darauf, dass Patienten mit einer bipolaren Störung häufiger Missbrauchserlebnisse in der Kindheit erlebt hätten, wobei die Forschungslage hier uneinheitlich sei. Es gäbe jedoch mehr Hinweise darauf, dass Miss-

brauchserlebnisse zu einem früheren Ersterkrankungsalter, *rapid cycling*, und einem ungünstigen Verlauf führen würden.

Post & Leverich (2006) fassen zusammen, dass frühe traumatische Kindheitserlebnisse wie physischer und sexueller Missbrauch zu einem früheren Erkrankungsalter führen und den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen. So erleben traumatisierte Patienten mit einer bipolaren Störung schwerere, häufigere und therapieresistente Episoden.

Altman und Mitarbeiter (2006) berichten in ihrem Review, dass die Anzahl vorangegangener Episoden eine hohe Vorhersagekraft für kommende Rückfälle habe und dass die Intervalle zwischen den Episoden immer kürzer würden. Stress sei der stärkste Prädiktor für einen Rückfall bzw. für eine verlängerte Zeit bis zur Remission. Sie sehen aber auch Einschränkungen in den Möglichkeiten einer genauen Abschätzung des Einflusses von Stress. Vor allem die Definition eines negativen Lebensereignisses sei in vielen Studien sehr unterschiedlich. Ebenso sehen sie bei retrospektiven Studien die Gefahr eines Erinnerungsbias. *High expressed emotions* sei ein weiterer Prädiktor für die Symptomstärke in depressiven nicht jedoch in manischen Episoden. Zusammenfassend sagen sie, dass eine medikamentöse Behandlung allein den Verlauf nicht unbedingt positiv beeinflusst und diese in jedem Fall mit einer Psychotherapie ergänzt werden müsste. Sie betonen die Vorteile eines engmaschigeren Stimmungsmonitorings und Psychoedukation sowie die Vermittlung von Stressmanagementtechniken und Copingstrategien und die Einbeziehung von Angehörigen in die Behandlung.

Grandin und Mitarbeiter (2006) kommen in ihrem Review zu dem Schluss, dass kritische Lebensereignisse affektiven Episoden vorausgehen. Ob dies jedoch auf *social rhythm disruptions* oder eine biologische Abnormalität zurückzuführen ist, könne nicht gesagt werden. Es gäbe z.B. Studien, nach denen vor depressiven Episoden keine *social rhythm disruptions* hätten gefunden werden können.

Goodwin und Jamison (2007) ziehen nach Sichtung relevanter Studien den Schluss, dass sich in allen Studien, in denen Patienten mit einer bipolaren Störung mit Kontrollgruppen verglichen wurden, mehr Stress vor einer manischen Episode erlebt wurde. Auch in Studien, in denen intraindividuell Episoden mit anderen Kontrollzeitpunkten verglichen wurden, zeigte sich vor einer Episode ein erhöhter Stresslevel. Außerdem zeigte sich in mehreren Studien, dass frühere Episoden mit größerer Wahrscheinlichkeit durch Stress oder kritische Lebensereignisse ausgelöst werden als spätere Episoden, eine Unterstützung für die *Kindling*-Hypothese. Speziell arbeitsbezogener Stress scheint ein Auslöser für manische oder hypomane Episoden zu sein.

Proudfoot und Kollegen (2011) sind der Ansicht, dass es genügend Belege dafür gibt, dass *goal attainment events*, *social rhythm disruption* und saisonale Faktoren einen Einfluss auf die bipolare Störung haben. Eher vorläufig seien die Befunde, die einen Einfluss von negativen Lebensereignissen und *high expressed emotions* beschreiben.

Bender und Alloy (2011) beschreiben in ihrer Übersichtsarbeit Studien zur *Kindling*-Hypothese. Insbesondere methodisch „gute“ Studien würden dem Modell widersprechen. Als Alternative stellen sie das *Behavioral Activation System*-Modell und die Theorie zirkadianer und sozialer Rhythmen vor.

#### **1.4.1 Kritik an den bisherigen Übersichtsarbeiten**

Wie aufgefallen sein mag, widersprechen sich die Übersichtsartikel teils deutlich. Eine Erklärung hierfür sind Einschränkungen, die Reviews zu Eigen sind und im Folgenden erläutert werden:

Da die jeweiligen Autoren Studien nur exemplarisch darstellen, kann nicht beurteilt werden, wie genau und umfassend relevante Publikationen erfasst sind. Zwar werden die Selektionskriterien für die vorgestellten Publikationen in einzelnen Reviews spezifiziert (z.B. als Einschlusskriterium der Einsatz semi-strukturierter Interviews), aber es finden sich oft keine genauen Hinweise darauf, wie die primäre Literaturrecherche erfolgt und welche Studien ausgewählt werden (z.B. Medline, Umgang mit unveröffentlichten Arbeiten). Die Auswahl der Studien erfolgt subjektiv. So werden z.B. in der Studie von Bender & Alloy (2011) Studien aufgeführt, welche auch gemischte Untersuchungsgruppen mit Patienten mit unipolaren und bipolaren Störungen berichten, was die Aussagekraft für Patienten mit bipolarer Störung erheblich mindert.

Darüber hinaus erfolgt die Bewertung in „gute“ und „weniger gute“ Studien ebenfalls subjektiv (z.B. Bender & Alloy, 2011), indem die Studien nach einzelnen, als wichtig bewerteten Kriterien (z.B. prospektive Studien oder die Anwendung strukturierter Interviews) hinsichtlich ihrer Qualität global eingestuft werden. Ob diese – vermeintliche - Qualität der Studien jedoch tatsächlich einen Einfluss auf die Studienergebnisse hat und qualitativ „schlechtere“ Studien deswegen ausgeschlossen werden sollten, wird nicht statistisch überprüft oder hinterfragt. Dies lässt die Auswahl willkürlich erscheinen.

Die Übersichtsarbeiten sind lediglich die subjektive Wahrnehmung der Autoren reflektierende Reviews, die keine statistische Aggregation der Ergebnisse enthalten. Die Autoren be-

schreiben die Ergebnisse aus ihrer Sicht. Zum Teil werden zwar auch statistische Kennwerte (z.B. Prozentzahlen) aus Studien zitiert, aber eine Gewichtung mit den entsprechenden Stichprobenzahlen fehlt. Eine Abschätzung der realen Effekte von Stress auf den Verlauf bipolar affektiver Störungen – unabhängig von der reinen Frage der statistischen Signifikanz - lässt sich somit nicht vornehmen, weder im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, anderen psychiatrisch erkrankten Patienten oder intraindividuell betrachtet. Die Stärke des Effekts wird in der Regel nicht berichtet. Die Relevanz eines Ergebnisses wird nur hinsichtlich dessen Signifikanz eingestuft. Es erfolgt eine reine *box counting* Methode, nach der Studien mit signifikanten und nicht signifikanten Ergebnissen einander gegenüber gestellt werden. Problematisch ist hierbei noch zusätzlich, dass auch Studien zitiert werden, die keine konkreten Auswertungen berichten, sondern lediglich Signifikanz-Niveaus. Dies macht die Ergebnisse unüberprüfbar hinsichtlich ihrer tatsächlichen Effektstärke und kann zu einer verzerrten Darstellung der realen Datenlage führen. Viele Primärstudien weisen zudem kleine Stichproben und zu geringe Power auf, was dazu führt, dass selbst relevante Unterschiede nicht erkannt sein könnten und fälschlicher Weise nicht signifikant bleiben.

Zu guter letzt sollte darauf hingewiesen werden, dass die erste wenngleich bahnbrechende Publikation von Johnson und Roberts (1995) bereits 17 Jahre alt ist, so dass die jüngste dort verarbeitete Primärstudie selbstverständlich ebenfalls älteren Datums ist. Dies gilt natürlich auch für die ersten darauf folgenden Reviews. Speziell in den letzten 10-15 Jahren hat sich die Forschung zu bipolar affektiven Störungen intensiviert, was sich auch an entsprechenden Sonderheften von Fachzeitschriften und Journals (z.B. *Journal of Affective Disorders*, 73, 2003, Neugründung: *Bipolar Disorders*; *Special Section: Journal of Abnormal Psychology*, 1999; *Schizophrenia Research*, 1999) und Kongressen (z.B. 6. *International Conference on Bipolar Disorders*, June 2005; *Biannual Conference of the International Society for Bipolar Disorders*, Edinburgh, 2006; vgl. auch: *Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen [DGBS e.V.]*) ablesen lässt. Etliche Studien, die gerade durch diese erste Überblicksarbeit angestoßen worden sind und sich dieser Fragestellung zum Zusammenhang zwischen Stress und dem Verlauf bipolar affektiver Störungen gewidmet haben, sind hinzugekommen.

## **1.5 Zielsetzung der vorliegenden Meta-Analyse und ihre Bedeutung für die Forschung**

Alle Autoren betonen aufgrund der von ihnen jeweils zitierten Literatur, dass Stress in irgendeiner Weise einen Einfluss auf den Verlauf bipolar affektiver Störungen hat (z.B. Johnson & Roberts, 1995; Post, Leverich, Xing & Weiss, 2001a). Uneinigkeit besteht darin, welche Stressoren in welchem Ausmaß und zeitlichem Zusammenhang sich wie auf die Störung auswirken. Darüber hinaus fehlt bislang jeglicher Versuch, die beschriebenen Effekte zu quantifizieren. Eine Methode, dies zu erreichen, stellt die Durchführung einer Meta-Analyse dar (Bortz & Döring, 2006; Hedges & Oklin, 1985; Hunter & Schmidt, 1995). Eine Meta-Analyse erlaubt die statistische Aggregation von Einzelergebnissen der Primärstudien, mit dem Ziel eine über die einzelnen Studien hinweg generalisierbare Aussage darüber zu treffen, ob Stress einen Effekt auf den Verlauf bipolar affektiver Störungen hat, und wie groß dieser Effekt ist. Die vorliegende Arbeit quantifiziert den Einfluss von Stress auf den Verlauf bipolarer Störungen erstmalig über sämtliche Primärstudien hinweg. Sie setzt sich über Schwächen unstrukturierter Reviews insofern hinweg, als in einer Meta-Analyse eine systematische Literaturrecherche durchgeführt wird und Ein- sowie Ausschlusskriterien explizit gemacht werden. Darüber hinaus wird ein möglicher Einfluss der Studienqualität auf die Untersuchungsergebnisse erstmals statistisch überprüft.

Die vorliegende Arbeit hat zudem das Ziel, soweit möglich, den Einfluss bestimmter Stressoren zu quantifizieren. Wenn man sich z.B. das Modell von Miklowitz und Goldstein (1997) noch einmal vergegenwärtigt (siehe Abbildung 2), wird deutlich, dass diese Autoren es für sinnvoll erachten, dass man zwischen familiär bedingten Belastungen und anderem Stress differenziert. Laut Miklowitz (2008) kommt dem familiär bedingten Stress eine besondere Bedeutung zu, so dass dieser auch stärkeren Einfluss auf den Verlauf aufweisen sollte als anderer Stress. Es wird auch der Frage nachgegangen, ob das *Kindling*-Phänomen (Post, 1992; Post, Rubinow & Ballinger, 1986) eine empirisch fundierte Hypothese ist. Ebenso wird überprüft, ob die Theorie der sozialen Zeitgeber sowie die Theorie der Verhaltensaktivierung empirisch untermauert sind. Ob für die Überprüfung solcher Hypothesen jedoch bislang hinreichend empirische Studien vorliegen, um gesicherte Aussagen machen zu können, lässt sich aufgrund der bisherigen Übersichtsarbeiten noch nicht beurteilen. Die vorliegende Arbeit ermöglicht neben der Quantifizierung der gefundenen Effekte auch eine Einschätzung über deren Stabilität durch die Bestimmung einer möglichen Publikationsverzerrung.

Dies macht auch deutlich, dass die geplante Meta-Analyse neben der Berechnung von Effekten durch die systematische Sichtung und Auswertung der Primärstudien auch offen legen soll, auf welchem Gebiet für entsprechende Schlussfolgerungen noch weitgehend Untersuchungen fehlen und weiterer Forschungsbedarf besteht.

Da es bisher nicht möglich ist, die bipolare Störung zu heilen bzw. das Auftreten weiterer Episoden komplett zu verhindern, wird die Entwicklung von Strategien benötigt, mit denen es möglich ist, den Erkrankungsbeginn hinauszuzögern und die Schwere sowie Häufigkeit einzelner Episoden zu mindern (Taylor, Bressan, Pan Neto & Brietzke, 2011). Die vorliegende Arbeit kann hierbei helfen, besonders starke Einflussfaktoren zu identifizieren, auf welche sich die psychologische Forschung künftig stärker fokussieren könnte. Diese Meta-Analyse kann somit auch direkte Auswirkungen auf psychotherapeutische Interventionen haben. Miklowitz und Mitarbeiter (2007) zum Beispiel zeigen in einer prospektiven randomisierten Studie, dass die Einbeziehung von Familienmitgliedern in die Behandlung von Patienten mit einer bipolaren Störung die Wirksamkeit von Psychotherapie erhöht. Sollte sich also herausstellen, dass z.B. familiärer Stress einen besonderen Einfluss auf bipolare Störungen hat, wie es Miklowitz (2008) annimmt, könnten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Etablierung familientherapeutischer Interventionen unterstützen.

Angesichts der großen Diskrepanz zwischen theoretischen Vulnerabilitäts-Stress-Modellen und psychotherapeutischen Interventionsmethoden einerseits und dem Mangel an systematischer empirischer Forschung zum Einfluss von Stress auf den Verlauf bipolarer Störungen andererseits, wird die Relevanz dieser Arbeit für die Erforschung und Behandlung der bipolaren Störung deutlich.

## **1.6 Fragestellung der Arbeit**

Die geplante Meta-Analyse soll Antworten auf die folgenden Forschungsfragen geben:

- 1) Erhöht Stress bzw. traumatische Lebensereignisse in der Kindheit das Erkrankungsrisiko für eine bipolare Störung?
- 2) Haben negative Lebensereignisse in der Kindheit einen Einfluss auf die Häufigkeit affektiver Episoden?
- 3) Hat Stress einen Einfluss auf das Ersterkrankungsalter?
- 4) Erhöht Stress das Rückfallrisiko?
- 5) Ist der Einfluss von Stress in Abhängigkeit von der Polarität der Episode (Depression versus Manie) unterschiedlich groß bzw. gibt es einen Zusammenhang zwischen bestimmten Stressoren und der Polarität?
- 6) Wird das *Kindling*-Modell (Post, 1992; Post et al., 1986), das davon ausgeht, dass der Krankheitsverlauf der bipolaren Störung zunehmend unabhängig von äußeren Belastungen und Stress wird, durch empirische Studien gestützt?
- 7) Haben unterschiedliche Stressoren einen unterschiedlich großen Einfluss, wie z.B. die Theorie sozialer Zeitgeber oder die Theorie der Verhaltensaktivierung vermuten lassen?
- 8) Ist der Einfluss von Stress in der Patientengruppe mit bipolarer Störung kleiner, gleich oder größer als bei anderen Gruppen wie unipolar depressiven / schizophrenen / körperlich kranken Patienten oder gesunden Personen?
- 9) Welchen Einfluss haben bestimmte Moderatorvariablen wie die Studienqualität oder das Publikationsjahr auf die Ergebnisse?

## **2 METHODE**

In diesem Kapitel wird unter 2.1 zunächst die Meta-Analyse als Methode im Allgemeinen vorgestellt. Hierbei wird auch auf die, in der vorliegenden Arbeit angewandte Methodik Bezug genommen. Unter 2.2 sind die möglichen statistischen Methoden der Meta-Analyse beschrieben. Unter 2.3 wird die an der Meta-Analyse oft geübte Kritik diskutiert. Im Abschnitt 2.4 findet sich letztlich die in dieser Arbeit umgesetzte meta-analytische Integration.

### **2.1 Meta-Analyse als Methode**

Für Forscher und Anwender wird es angesichts der in allen Wissenschaften wachsenden Zahl an Publikationen immer schwieriger, selbst für ein begrenztes Forschungsfeld einen Überblick über alle Forschungsergebnisse zu gewinnen bzw. zu behalten (Fricke & Treinies, 1985; Wagner, 2005). Ein Hinweis hierfür ist der exponentielle Zuwachs der empirischen Befundmengen allein in PsycLIT (Rustenbach, 2003). Darüber hinaus gibt es bei Einzelstudien bekannterweise Einschränkungen, wie eine begrenzte Generalisierbarkeit und mögliche Stichprobenfehler. Der Einschränkungen einzelner empirischer Untersuchungen wird mit Replikation begegnet, was jedoch bei zunehmender Anzahl auch zu einer immer unübersichtlicheren und inkonsistenten Befundlage führt (Rustenbach, 2003).

Hilfreicher ist ein repräsentativer Überblick über die bestehende Literatur, sowie darüber hinaus auch eventuell die Entwicklung von Theorien, die eine Integration und Bewertung der einzelnen Befunde ermöglicht. Gerade im Hinblick auf die stetig zunehmende Anzahl an Publikationen kommt dieser Form der kumulativen Wissensintegration immer größere Bedeutung zu. Der Wert solch einer Arbeit kann dadurch bemessen werden, inwiefern das Sichten vorheriger Literatur dadurch überflüssig wird.

Klassischerweise wird der zunehmenden Anzahl an Ergebnissen in einem Forschungsgebiet mithilfe der Erstellung von Übersichtsarbeiten, so genannten Reviews, begegnet. Hierbei werden die bisherigen Forschungsergebnisse in informativer und wertender Weise zusammengefasst. Diese Reviews können unterschiedliche Ziele verfolgen: Manche stellen lediglich neue methodische oder inhaltliche Entwicklungen dar, andere wollen bestehende Theorien überprüfen oder neue entwerfen oder wiederum Wissen aus unterschiedlichen Forschungsbereichen synthetisieren oder auch Ergebnisse zusammenfassen (Fricke & Treinies, 1985). Ein integratives Review zum Beispiel ist eine zusammenfassende Darstellung, welche in erster Linie Generalisierungen über einen Forschungsgegenstand trifft, mit dem sich eine ganze



Reihe von Einzelstudien befasst hat. Es handelt sich also um eine Übersicht, welche sowohl die Ergebnisse der einzelnen Studien darstellt als auch eine erklärende Theorie anbietet (Fricke & Treinies, 1985).

So praktisch ein solches narratives oder auch integratives Review erscheint, so gibt es doch viele Kritikpunkte: In solch einer Zusammenfassung abgelaufene Selektions- und Bewertungsprozesse werden in der Regel unzureichend dokumentiert, so dass nicht nachprüfbar ist, wie die Ergebnisse zustande gekommen sind. Hiermit wird das Kriterium der Objektivität nicht ausreichend realisiert, die Gültigkeit der Aussagen kann nicht ausreichend beurteilt werden. Dazu kommt, dass mittlerweile schon die reine Anzahl an Publikationen mittels solch traditioneller Übersichtsarbeiten nicht mehr zu bewältigen ist. Oft wird lediglich eine nach subjektiver Auswahl bestimmte Teilmenge relevanter Studien referiert. Die Bedeutsamkeit nicht signifikanter Ergebnisse wird in der Regel vernachlässigt. Eine Aussage über die Stärke der Effekte ist nicht möglich (Rustenbach, 2003).

Die Meta-Analyse ist einerseits die Antwort auf die Kritik am narrativen Review und andererseits Reaktion auf die gestiegenen Anforderungen einer Ergebnisintegration (Olkin, 1995). Eine Meta-Analyse ist eine Analyse von Analysen (Glass, 1976). Sie ermöglicht eine systematische und umfassende Zusammenfassung vorliegender Untersuchungsergebnisse und die quantitative Analyse der Befundvariabilität. Sie wertet sämtliche Studien zu einem Forschungsgebiet aus und versucht somit von einer höheren Warte aus, einen integrativen Überblick über die Forschungsliteratur zu geben. Um dem Kriterium der *Validität* Rechnung zu tragen, sind Meta-Analysen - im Gegensatz zu Reviews – durch ein Bündel von Maßnahmen gekennzeichnet, wie zum Beispiel Regeln zur Erhöhung der *Objektivität*, statistische Techniken zur quantitativen Beschreibung und Integration von Effekten, zur Überprüfung von Zufallsfehlern und die Interpretation von Befunden. Die Vorteile des Verfahrens sind unübersehbar: Neben einem zusammenfassenden Überblick über ein Forschungsfeld sind im Rahmen von Meta-Analysen Aussagen möglich, die eine Einzeluntersuchung nicht leisten kann. So fließen in eine Meta-Analyse Daten von Patienten aus verschiedenen Kohorten, mit unterschiedlichen Eigenschaften, die von verschiedenen Forschern in unterschiedlichen Situationen mit verschiedenen Instrumenten untersucht wurden. Die Daten stammen dabei aus Untersuchungen, bei denen Wissenschaftler unterschiedliche Entscheidungen hinsichtlich des Designs getroffen haben und in denen die Symptomatik mit unterschiedlichen Messinstrumenten erfasst wurde. Eigenschaften einer Studie können somit auch mit den beobachteten Ergebnissen in Zusammenhang gebracht werden.

Es handelt sich bei der Meta-Analyse um eine Sammlung einer Vielzahl qualitativer und quantitativer Methoden (Hunter & Schmidt, 1990). Bei verantwortungsvollem Einsatz ist eine Meta-Analyse weitgehend frei von Objektivitäts- und Reliabilitätsproblemen und liefert größtenteils replizierbare, umfassende, objektive und systematische Ergebnisse (Beelmann & Bliesener, 1994). Sie ist gegenüber der Primärforschung reliabler, valider, präziser und weist eine höhere Teststärke auf (Rustenbach, 2003). Darüber hinaus kann sie noch bestehenden Forschungsbedarf identifizieren.

Seit der wegbereitenden Arbeit von Smith, Glass und Miller (1980) steigt die Anzahl veröffentlichter Meta-Analysen stetig. Die Meta-Analyse zählt mittlerweile zu einer der bedeutendsten und einflussreichsten Forschungsmethoden, deren empirisch-integrativen Ergebnissen hohe praktische Relevanz zukommt (Rustenbach, 2003).

1982 schlug Cooper in Analogie zum methodischen Vorgehen in Primärstudien folgende Schritte einer Meta-Analyse vor (zitiert nach Rustenbach, 2003):

### **1. Explizite Formulierung der Fragestellung**

### **2. Systematische Erfassung der Primärbefunde**

Hierzu zählt vor allem die Planung und Durchführung der Literaturrecherche, sowie die Bestimmung der Ein- und Ausschlusskriterien. Hier wird festgelegt, welche Daten in den Primärstudien mindestens dokumentiert sein müssen, ob und wie gegebenenfalls weitere Informationen über eine Studie zu beschaffen sind und wie bei Mehrfachpublikation einer empirischen Untersuchung zu verfahren ist.

### **3. Kodierung und Bewertung inhaltlicher und methodischer Studienmerkmale**

Alle erfassten Primärstudien werden nach einem einheitlichen Kategoriensystem kodiert (z.B. Merkmale der Patientengruppe, Art des Stressors, Art der Diagnosestellung). Bei der Kodierung kann die Interraterreliabilität ermittelt werden, was die methodische Qualität der Meta-Analyse erhöht.

### **4. Analyse der Primärbefunde**

Anders als beim *box counting*, bei dem lediglich die Rate der statistisch signifikanten bzw. nicht signifikanten Ergebnisse gezählt wird, berücksichtigen Meta-Analysen die Stärke von Zusammenhängen bzw. Effekten, da die statistische Signifikanz je nach Stichprobengröße und statistischer Teststärke ein unzureichender Indikator für das Ausmaß bestimmter Phänomene sein kann. In unterschiedlichen Studien werden unterschiedliche Auswertungsmethoden angewendet. Bei Meta-Analysen muss dafür ein

einheitliches Maß für die jeweilige Stärke des Zusammenhangs berechnet werden. Zu jedem Ergebnis der Primärstudie wird eine Effektstärke berechnet. Diese Effektstärken werden nachfolgend als Rohdaten quantitativ zusammengefasst. Ziel ist die Berechnung eines mittleren Gesamteffekts bzw. mehrerer mittlerer Gesamteffekte für jeweils definierte Untergruppen der Primärstudien. Jeder Effekt hat eine Varianz, ein Vertrauensintervall und ein Signifikanzniveau. Darüber hinaus können mögliche Einflussfaktoren mittels multipler Regressionen geprüft werden. Homogenitätstests können zur Klärung der Effektkonsistenz herangezogen werden.

## **5. Interpretation der Ergebnisse**

Die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den ermittelten Kennwerten entspricht üblichen statistischen Analysen, nur dass die Einheiten nicht Personen, sondern Primärstudien bzw. deren inhaltliche oder methodische Merkmale und Effektstärken sind. Es wird vor allem geprüft, von welchen moderierenden Faktoren die Ergebnisse abhängen.

## **6. Präsentation der Ergebnisse**

Bei der Präsentation der Ergebnisse wird über die zugrunde liegende Stichprobe der Primärstudien, die Auswahlprozedur und das verwendete Kodierungsschema, sowie die Ergebnisse informiert.

Die vorliegende Arbeit ist im untersuchten Forschungsbereich zum Einfluss von Stress auf den Verlauf bipolarer Störungen die erste Meta-Analyse. Obwohl alle Autoren aufgrund der von ihnen jeweils zitierten Literatur betonen, dass Stress einen Einfluss auf den Verlauf bipolar affektiver Störungen hat, fehlen bisher systematische Analysen, die diesen Effekt quantifizieren (z.B. Alloy et al, 2005; Alloy et al., 2006; Altman et al., 2006; Bender & Alloy, 2011; Grandin et al., 2006; Hammen, 1995; Hlastala, 2003; Johnson, 2005; Johnson & Roberts, 1995; Post & Leverich, 2006; Proudfoot et al., 2011; Tsuchiya et al., 2003).

## **2.2 Statistische Methoden der Meta-Analyse**

Grundsätzlich ist die Stärke eines Effekts über unterschiedlichste Maße quantifizierbar. Alle Meta-Analysen erfassen die Kovariation zwischen unabhängiger und abhängiger Variable (Hedges & Olkin, 1985). Es ist zunächst zwischen standardisierten und unstandardisierten Effektmaßen zu unterscheiden: Unstandardisierte Maße quantifizieren die Stärke eines Effekts im Maßstab spezifischer Erhebungsinstrumente, z.B. als Anzahl der Symptome innerhalb eines festgelegten Zeitraums. Möchte man beispielsweise, wie in der vorliegenden Untersuchung, feststellen, ob Patienten mit einer bipolaren Störung nach einem negativen Lebensereignis eher rückfällig werden als Patienten ohne ein solches Lebensereignis, reicht es nicht aus, einen signifikanten Unterschied beider Gruppen festzustellen. Ein signifikantes Ergebnis alleine sagt nichts darüber aus, wie groß dieser Unterschied letztlich ist. So können mit ausreichender Stichprobengröße Gruppenunterschiede auch dann signifikant werden, wenn diese sehr gering und somit nicht klinisch bedeutsam sind (Bortz & Döring, 2006; Wagner, 2005).

Standardisierte Effektmaße kompensieren diese Abhängigkeit des Effekts von den benutzten Messinstrumenten und der Größe der Stichprobe, indem die Effektmaße auf eine universelle Skala transformiert und somit untersuchungsübergreifend vergleichbar werden (Rustenbach, 2003). So kann die praktische Bedeutsamkeit erfasst werden. Um solche Differenzen zwischen Gruppenmittelwerten quantifizieren zu können, wurden verschiedene Effektmaße in die Forschung eingeführt. Welche Effektmaße man letztlich verwendet hängt von der Art der Fragestellung ab, die man untersuchen will.

Im Folgenden werden zuerst die in dieser Arbeit verwendeten verschiedenen Möglichkeiten der Effektberechnung vorgestellt. Anschließend wird die verwendete statistische Methode der meta-analytischen Integration näher erläutert.

### **2.2.1 Die Effektstärke**

#### **2.2.1.1 Varianten der Effektstärke**

Die Berechnung der Effektstärken kann entweder als Längs- oder Querschnittseffektstärken erfolgen. In beiden Fällen ergeben sich sowohl Vor- als auch Nachteile. Für die vorliegende Meta-Analyse werden sowohl Längsschnitt- als auch Querschnittseffektstärken berechnet, die im Folgenden beschrieben werden.

### *Die Querschnittseffektstärke*

Die Querschnittsfragestellung mit Unterschiedshypothese stellt den einfachsten Fall dar. Zu einem einzigen Zeitpunkt wird ein Unterschied zwischen zwei Gruppen angenommen. Im Falle der vorliegenden Arbeit ist dieses Maß als *Post-Effektstärke* verwendet worden, also die Mittelwertsdifferenz einer Gruppe mit einem Stressor und einer Gruppe ohne Stressor in der Vorgeschichte. Ein Nachteil dieser Effektstärke ist, dass Unterschiede zwischen den Gruppen nicht eindeutig auf einen bestimmten Faktor zurückgeführt werden können.

### *Die Längsschnitteffektstärke*

Die *Prä-/Post-Effektstärke* berechnet sich aus dem Unterschied zwischen zwei Messzeitpunkten. Dabei werden die Mittelwerte einer Gruppe zu zwei Zeitpunkten, in dieser Arbeit z.B. vor und nach einem Stressor, miteinander verglichen. Ein Vorteil dieser Effektstärke ist, dass auch Eingruppen-Messwiederholungsstudien in die meta-analytische Integration mit aufgenommen werden können (Wagner, 2005). Ein Problem dieses unkontrollierten Designs ist dessen eingeschränkte interne Validität, d.h. dass Veränderungen in der Gruppe nicht eindeutig auf den Einfluss eines Stressors zurückgeführt werden können. Andere mögliche Einflussfaktoren, wie Rückfälle aufgrund anderer Ursachen, Retest-Effekte, Umweltfaktoren oder die Regression zur Mitte können nicht ausgeschlossen werden (Mitte, 2003).

#### 2.2.1.2 Berechnung der Effektstärken

Es gibt 3 Kategorien standardisierter Effektstärkenmaße, welche von der Art der Daten in den Primärstudien abhängen (Rustenbach, 2003; Wagner, 2005).

1. Die Daten der Primärstudie sind in Form von *Mittelwerten und Standardabweichungen* angegeben.
2. Die Daten sind *kategorial* z.B. in Form einer 2x2-Kontingenztafel angegeben und repräsentieren die möglichen vier kategorialen Ergebnisarten (z.B. Kritisches Lebensereignis: ja vs. nein und Depressivität: hoch vs. gering).
3. Die statistischen Ergebnisse sind in Form von *Korrelationskoeffizienten* dargestellt oder lassen sich in solche überführen.

Generell ist zunächst das Effektmaß zu wählen, für welches mehrheitlich ausreichend Daten in den Primärstudien berichtet werden (Cooper & Hedges, 1994). In der vorliegenden Ar-

beit werden die Effektstärken zwar primär aus Mittelwerts- und Standardabweichungen aber auch aus kategorialen Daten und sogar vereinzelt aus Korrelationskoeffizienten gewonnen.

Eine der ersten Effektstärken, die explizit für die Berechnung von Meta-Analysen in die Forschung eingeführt wurde, ist das Delta-Maß von Glass, McGaw und Smith (1981), welches wie folgt berechnet wird (Wagner, 2005):

$$\Delta_{Glass} = \frac{(M_{EG} - M_{KG})}{S_{KG}} \quad (\text{F. 2.1})$$

Die Streuung ist in klinischen Populationen gewöhnlich größer als in gesunden Populationen. Darüber hinaus führt eine Intervention (oder wie in der vorliegenden Arbeit Stress) in der Regel zu einer größeren Streuung der Post-Mittelwerte, da die untersuchten Personen differentiell auf eine Behandlung, oder wie hier Stress, reagieren. Eine veränderte Streuung deutet auf eine *subject x treatment*-Interaktion hin. Das Delta-Maß vernachlässigt durch die Verwendung der Standardabweichung der Kontrollgruppe diese Wechselwirkung. Dies führt in der Folge zu einer Überschätzung des Effekts (Rustenbach, 2003).

In der vorliegenden Arbeit wird deswegen als Effektstärkenmaß *Hedges' g* gewählt, welches ein üblicher Schätzer für die Effektstärke ist. Für dieses Maß der Effektstärke existieren Umrechnungsformeln für alle Datenarten, mit denen die Effektstärke aus den Primärdaten berechnet werden kann (Hedges und Olkin, 1985). Bei gegebenen Mittelwerten und Standardabweichungen von Experimental- und Kontrollgruppe (EG; KG) wird die Effektstärke *Hedges' g* über die Differenz der Mittelwerte zwischen den Gruppen geteilt durch die gepoolte Standardabweichung ermittelt (Formel 2.2; Hedges & Olkin, 1985). Die gepoolte Standardabweichung berechnet sich durch die Quadratwurzel der gewichteten Durchschnitte der beiden Varianzen (Hedges & Olkin, 1985).

Im Gegensatz zu  $\Delta_{Glass}$ , das nur die Standardabweichung der Kontrollgruppe verwendet, ist die Annahme von Hedges, dass Experimental- und Kontrollgruppe einer Gesamtpopulation entstammen. Hedges & Olkin (1985) konnten zeigen, dass eine Standardisierung der Mittelwertsdifferenz anhand einer mittleren (gepoolten) Streuung beider Studiengruppen die Schätzung der Effektstärken optimiert und im Gegensatz zum Delta-Maß konservativer ist.

$$g_{Hedges} = \frac{(M_{EG} - M_{KG})}{s} \quad \text{wobei } s = \sqrt{\frac{(N_{EG} - 1)S_{EG}^2 + (N_{KG} - 1)S_{KG}^2}{N_{EG} + N_{KG} - 2}} \quad \text{ist.} \quad (\text{F. 2.2})$$

*Hedges' g* tendiert nur bei sehr kleiner Stichprobengröße dazu, den tatsächlichen Effekt zu überschätzen. Um diese Abweichung zu korrigieren, schlugen Hedges und Olkin (1985) vor, *Hedges' g* mit einem Korrekturfaktor zu multiplizieren, eine weitere Reduktion des Einflusses

des Stichprobenfehlers. Dieses korrigierte Maß *Hedges' d* berechnet sich folgendermaßen und wird in der vorliegenden Arbeit angewendet:

$$d_{Hedges} = \frac{(M_{EG} - M_{KG})}{s} J \text{ wobei } J = 1 - \frac{3}{4(N_{EG} + N_{KG} - 2) - 1} \text{ ist.} \quad (\text{F 2.3})$$

Bei gegebenen  $t$ -,  $\chi^2$ - oder Veränderungswerten können diese mit folgenden Formeln in *Hedges' g* überführt werden.

Berechnung von *Hedges' g* aus  $t$ -Werten:

$$g = t \sqrt{\frac{1}{N_{EG}} + \frac{1}{N_{KG}}} \quad (\text{F 2.4})$$

Berechnung von *Hedges' g* aus  $\chi^2$ -Werten:

$$g = \frac{r}{\sqrt{1-r^2}} \sqrt{\frac{(N_{EG} + N_{KG} - 2)(N_{EG} + N_{KG})}{N_{EG} N_{KG}}} \text{ wobei } r \approx \phi = \sqrt{\frac{\chi^2}{N}} \quad (\text{F 2.5})$$

Berechnung von *Hedges' g* aus Veränderungswerten

$$g = \frac{(M_{EG} - M_{KG}) \sqrt{2(1-r_{xy})}}{\sqrt{\frac{(N_{EG}-1)s_{EG}^2 + (N_{KG}-1)s_{KG}^2}{N_{EG}N_{KG}-2}}} \quad (\text{F 2.6})$$

Zur Berechnung von *Hedges' g* aus Veränderungswerten wird zusätzlich die jeweilige Korrelation zwischen den Messzeitpunkten benötigt. Diese wird allerdings in den eingeschlossenen Studien nicht berichtet. Smith et al. (1980) empfehlen für Zeiträume von zwei bis sechs Monaten eine Korrelation von  $r = .50$  einzusetzen, was auch von Ray und Shadisch (1996) als häufige Methode beschrieben wird (Mitte, 2003).

Bei gegebenen Kategorialdaten wird zunächst *Odds Ratio* berechnet. Durch Anpassung der logistischen Verteilung in eine Standardnormalverteilung wird *Odds Ratio* dann in *Hedges' g* überführt (Hasselblad & Hedges, 1995; Mitte, 2003).

Berechnung von *Hedges' g* aus *Odds Ratio* aus Häufigkeiten:

$$g = \log o \frac{\sqrt{3}}{\pi} \text{ wobei } o = \frac{N_{11}N_{22}}{N_{12}N_{21}} \quad (\text{F2.7})$$

mit  $N_{11}$  als Anzahl an Personen mit Kriterium erfüllt in Gruppe 1,  $N_{21}$  als Anzahl an Personen mit Kriterium erfüllt in Gruppe 2,  $N_{12}$  als Anzahl an Personen mit Kriterium nicht erfüllt in Gruppe 1 und  $N_{22}$  als Anzahl an Personen mit Kriterium nicht erfüllt in Gruppe 2.

Berechnung von *Hedges' g* aus Korrelationsangaben:

$$g = \frac{r}{\sqrt{1-r^2}} \sqrt{\frac{(N_{EG}+N_{KG}-2)(N_{EG}+N_{KG})}{N_{EG}N_{KG}}} \quad (\text{F. 2.8})$$

### 2.2.1.3 Interpretation der Effektstärke

Generell wird eine Effektstärke in hypothesenkonformer Richtung positiv definiert. In den Vergleichen EG zu KG zeigt ein positiver Wert ein hypothesenkonformes Ergebnis, d.h. für die vorliegende Arbeit, dass Stress einen negativen Einfluss auf den Verlauf der bipolaren Störung hat.

### 2.2.1.4 Klassifikation der Effektstärken

Nach Cohen (1988) existiert eine einfache Einteilung der Effektstärken: Effektstärken von  $d \approx 0.2$  gelten als kleine Effekte, Effektstärken von  $d \approx 0.5$  als mittlere und ab  $d \approx 0.8$  als große Effekte. Da die Effektstärkenberechnung mit Cohens  $d$  und *Hedges' g* annähernd identische Werte ergeben (Rustenbach, 2003), kann diese Einteilung auch für *Hedges' g* angewandt werden.

### 2.2.1.5 Umgang mit fehlenden Werten

Bei fehlenden Werten wird zunächst versucht, diese über die Autoren der Primärstudien in Erfahrung zu bringen. Hierbei werden die Autoren über das Internet gesucht und per Email kontaktiert. So konnten teilweise fehlende Stichprobengrößen oder fehlende Mittelwerte und Standardabweichungen nacherhoben werden.

Werden in einer Studie keine exakten Werte berichtet, sondern nur von „nicht signifikanten“ Ergebnissen gesprochen, und ist es nicht möglich, diese nachträglich in Erfahrung zu



bringen, so wird die Studie komplett aus der Analyse ausgeschlossen. Eine Aufnahme solcher Studien mit einer Effektstärke von  $g = 0$  würde zu einer Unterschätzung des Gesamteffekts und einer Überschätzung der Effektstärkenvarianz führen (Peterson & Brown, 2005). Ein nicht signifikantes Ergebnis könnte schließlich auch auf eine zu kleine Stichprobe und nicht nur auf einen fehlenden Unterschied zurückzuführen sein. Potentiell führen fehlende Werte und der Ausschluss von Studien jedoch zu einer Einschränkung der Repräsentativität und zu einer verminderten Generalisierbarkeit meta-analytischer Ergebnisse (Lipsey, 1994). Deshalb wird in der vorliegenden Arbeit großer Wert darauf gelegt, fehlende Werte in Erfahrung zu bringen, um möglichst viele Studien einschließen zu können.

Nur eine Primärstudie unter allen Treffern der Literaturrecherche muss aufgrund fehlender Werte ausgeschlossen werden (Özer, Uluşahin, Batur, Kabakçi & Can Saka, 2002).

### **2.2.2 Die meta-analytische Integration**

Der erste Schritt der meta-analytischen Integration ist zunächst, die Ergebnisse der einzelnen Primärstudien vergleichbar zu machen (Wagner, 2005). Dafür werden, wie oben beschrieben, für jedes Studienergebnis die Effektstärken und in einem zweiten Schritt die dazugehörigen Varianzen berechnet (siehe Formel 2.9).

$$v_{Hedges/d} = \frac{(N_{EG} + N_{KG})}{N_{EG} N_{KG}} + \frac{d^2}{2(N_{EG} + N_{KG})} \quad (\text{F 2.9})$$

Die Varianz der einzelnen Effektstärken hängt von der Größe der Stichprobe ab. Je größer die Stichproben, desto genauer sind die Effektstärken, desto kleiner ist deren Varianz. Die Varianz wird daher für die Gewichtung der Effektstärken herangezogen, so dass Studien mit einer großen Stichprobe stärker gewichtet werden als Studien mit kleiner Stichprobe (Hedges & Olkin, 1985; Wagner, 2005).

#### **2.2.2.1 Umgang mit abhängigen Daten**

Es kommt vor, dass Studien nicht nur in einer sondern in mehreren Journalartikeln veröffentlicht werden. Auch wenn diese Vorgehensweise insbesondere in *peer-reviewed Journals* selten geworden ist, trifft dies vor allem bei älteren Studien öfters zu. Damit die dort beschriebene Stichprobe nicht mehrfach in die Meta-Analyse eingeht, werden in dieser Arbeit Daten aus verschiedenen Artikeln, die derselben Primärstudie zugeordnet werden können, als

eine Stichprobe behandelt. Jedes Einzelergebnis geht somit nur einmal in die Meta-Analyse ein, auch wenn es mehrfach berichtet wird.

Außerdem werden in der Regel in Primärstudien nicht nur ein Ergebnis sondern oft mehrere Teilergebnisse berichtet, so dass für jede Studie auch mehrere Effektstärken berechnet werden können. Damit sind einerseits Teilergebnisse zu unterschiedlichen Fragestellungen gemeint; es können aber auch mehrere Ergebnisse zu einer Fragestellung existieren, wie z.B. Summenwerte unterschiedlicher Stressfragebögen. Diese Daten sind dementsprechend statistisch abhängig, was die Integration erschwert.

In der vorliegenden Arbeit wird das Problem so gelöst, dass zunächst für sämtliche Ergebnisse Effektstärken berechnet wurden. In einem zweiten Schritt werden dann für die meta-analytische Integration verschiedene Ergebniskategorien gebildet (siehe Tabelle 2). Liegen danach für eine Kategorie immer noch mehrere Ergebnisse einer Primärstudie vor, so wird das Ergebnis ausgewählt, welches in einer vorher festgelegten Hierarchie am höchsten steht. So wird z.B. das Ergebnis *objective stress*, welches in der Hierarchie höher steht als z.B. *marital problems* in die Analyse aufgenommen und das zweite Ergebnis wird verworfen. Dieses Vorgehen wird bei McAlindon, LaValley, Gulin und Felson (2000) sowie von Reichenbach, Sterchi, Scherer, Trelle und Bürgi (2007) beschrieben. Bei der Erstellung der Ergebniskategorien werden breitere Ergebniskategorien wie Lebensereignisse im Allgemeinen in der Hierarchie höher eingestuft als spezifischere Erlebnisse, wie z.B. Ereignisse, die soziale Rhythmen stören. Dies soll die Vergleichbarkeit zwischen den Primärstudien erhöhen. Darüber hinaus werden zusätzlich Ergebnisse einer Kategorie, wie z.B. *early parental loss* und *abuse in childhood*, getrennt ausgewertet. Eine weitere Möglichkeit wäre gewesen, Mittelwerte aus mehreren Effektstärken einer Ergebniskategorie zu bilden. Bei vielen Ergebnissen handelte es sich jedoch um einen Summenwert und um Subskalenwerte von *Life-Event*-Fragebögen. Einen Mittelwert aus diesen Werten zu bilden erscheint weniger plausibel, als den Summenwert, welcher in der Hierarchie höher steht, aufzunehmen.

*Tabelle 2* Beschreibung der Ergebniskategorien

<b>Ergebniskategorie</b>	<b>Mögliche Ergebnisse hierarchisch aufgelistet</b>
Ersterkrankungsalter von Patienten mit einer bipolaren Störung mit vs. ohne Kindheitstrauma	Early parental loss Childhood abuse Sexual abuse in childhood Physical abuse in childhood
Anzahl an Episoden von Patienten mit einer bipolaren Störung mit bzw. ohne Kindheitstrauma	Number of episodes More episodes
Stress vor manischen vs. depressiven Episoden	Life events Social rhythm disruption
Stress vor Erkrankungsbeginn im Vergleich zu späteren Episoden	Life events Stress
Stress vor einer Episode im Vergleich zu einem Kontrollzeitraum / Stress bei rückfälligen bzw. euthymen Patienten mit einer bipolaren Störung	Life events Stress Social rhythm disruption
Negative Lebensereignisse vor einer Episode, Vergleich mit Gesunden	Life events Stress Objective stress Role losses Daily hassles
Negative Lebensereignisse in der Kindheit, Vergleich mit Gesunden	Life events in childhood Early parental loss Abuse in childhood Lifetime trauma
Negative Lebensereignisse vor einer Episode, Vergleich mit unipolar depressiven Patienten	Life events Stress Objective stress Negative event Death of a family member End of a relationship Marital and family conflicts Emotional and ambitional failures Health stress Occupational and economic problems Social rhythm disruption Work overload before last episode
Negative Lebensereignisse vor Erkrankungsbeginn, Vergleich mit unipolar depressiven Patienten	Life events before onset Stress before onset Marital and family conflicts before onset Emotional and ambitional failures before onset Health stress before onset Work overload before onset
Negative Lebensereignisse in der Kindheit, Vergleich mit unipolar depressiven Patienten	Life events in childhood Early parental loss Sexual abuse in childhood
Negative Lebensereignisse vor einer Episode, Vergleich mit schizophrenen Patienten	Life events
Negative Lebensereignisse in der Kindheit, Vergleich mit schizophrenen Patienten	Early parental loss Sexual abuse in childhood
Negative Lebensereignisse vor einer Episode, Vergleich mit körperlich Kranken	Life events Objective stress

### 2.2.2.2 Methodische Qualität der Primärstudien

Der Einschluss methodisch fragwürdiger Studien ist ein häufiger Vorwurf gegenüber Meta-Analysen. Gefordert wird deswegen die ausschließliche Aufnahme randomisierter und kontrollierter Studien. An dieser Stelle sollte ergänzend erwähnt werden, dass bei manchen Fragestellungen, wie auch bei der vorliegenden Arbeit, ob kritische Lebensereignisse oder Stress einen Einfluss auf den Verlauf bipolarer Störungen haben, eine Randomisierung grundsätzlich nicht möglich ist. Die Annahme, die hinter der Forderung steckt, ist eine eingeschränkte Validität der Integrationsergebnisse aufgrund methodisch weniger guter Primärstudien, was jedoch häufig weder empirisch fundiert ist (Victor, 1995), noch theoretisch so hergeleitet werden kann. In mehreren Studien zeigte sich zwar, dass die randomisierte versus nicht-randomisierte Zuweisung eine differentielle Auswirkung auf die Integrationsbefunde hat, die Richtung hingegen ist uneinheitlich (Rustenbach, 2003). Hunter und Schmidt (1990) können nachweisen, dass die Einbeziehung qualitativ „schlechterer“ Studien eher zu einer konservativeren Unterschätzung der beobachteten Studieneffekte führt. Weniger restriktiv durchgeführte Studien weisen lediglich eine größere Variabilität der Effekte auf (Hedges, 1990).

In der vorliegenden Arbeit wird das Problem dadurch gelöst, dass die Qualität der Studien systematisch erfasst wird, um ihren Einfluss auf die Ergebnisse anschließend überprüfbar zu machen.

### 2.2.2.3 Gewichtung von Effektstärken

Um Einzeldaten statistisch zusammenzufassen, wird meist der empirische Mittelwert berechnet, welcher als Schätzer für den wahren durchschnittlichen Effekt in einer Population dient. Da die Stichprobengröße der einzelnen Studien unterschiedlich groß ist, entsteht die Notwendigkeit einer Gewichtung der einzelnen Effektstärken für die Berechnung der Gesamteffektstärke (siehe oben). Diese Gewichtung findet mithilfe der Varianz jeder Effektstärke, welche eine Funktion der Stichprobengröße ist, statt. Studien mit großer Stichprobengröße weisen kleinere Varianzen auf als Studien mit geringer Probandenzahl und stellen somit eine validere Schätzung der Effektstärke dar (Hedges & Olkin, 1985). In die Meta-Analyse geht also ein jeweils gewichteter Mittelwert für die Berechnung des kumulierten Gesamteffektes ein (Wagner, 2005).

Dabei werden die Studieneffekte bezüglich ihrer Ausprägung auf einer Gewichtungsvariablen simultan aneinander relativiert, wobei die Konstruktion der Gewichtungsfaktoren unter Berücksichtigung sämtlicher Primärstudien erfolgt und somit stichprobenabhängig ist (Rus-

tenbach, 2003). Jede Effektstärke wird mit ihrem Gewichtungsfaktor multipliziert (Formel 2.10). Der Gewichtungsfaktor bestimmt sich durch den Kehrwert seiner Varianz, im Verhältnis zur Summe der Varianzkehrwerte sämtlicher k Primärstudien:

$$g = \frac{w_i}{\sum_{i=1}^k w_i} g_i \quad \text{wobei} \quad \frac{w_i}{\sum_{i=1}^k w_i} = \frac{\frac{1}{s_{d_i}^2}}{\sum_{i=1}^k \frac{1}{s_{d_i}^2}} \quad (\text{F 2.10})$$

#### 2.2.2.4 Das generelle Integrationsmodell

Nachdem die Studieneffektstärken und deren Varianzen berechnet, fehlende Werte rekonstruiert bzw. geschätzt und abhängige Effekte zusammengefasst sind, erfolgt die Integration der Primärstudieneffekte zum gewichteten mittleren Integrationseffekt und seiner Varianz. Dabei wird auch die Konsistenz der Befunde und Signifikanz der mittleren Effektstärke statistisch geprüft.

Zunächst findet die oben beschriebene Gewichtung zur statistischen Kontrolle relevanter Unterschiede zwischen den Primärstudien während der Integration statt.

Die unabhängigen Effekte aller Primärstudien werden nach Hedges & Olkin (1985) unter dieser Präzisionsgewichtung im Modell fester Effekte zusammengefasst. Der somit errechnete mittlere Effekt und seine Varianz sind jedoch ausschließlich unter einer beobachteten Homogenität interpretierbar: Die Vorannahme der Effektkonsistenz (d.h. alle Studien entstammen einer Population) ist über einen Homogenitätstest zu überprüfen, welcher unter 2.2.2.6 beschrieben ist.

#### 2.2.2.5 Das Modell fester Effekte vs. das Modell zufälliger Effekte

Zur Berechnung der mittleren Effekte und des möglichen Einflusses von Moderatorvariablen gibt es zwei statistische Modelle: das Modell fester Effekte (*Fixed-Effects-Model*, FEM) und das Modell zufälliger Effekte (*Random-Effects-Model*, REM) (Hedges, 1994; Hedges & Olkin, 1985; Hedges & Vevea, 1998).

Das *Modell fester Effekte* geht davon aus, dass alle Studien Teilstichproben einer einzigen großen Population und die beobachteten Einzeleffektstärken Ausprägungen einer gemeinsamen Populationseffektstärke sind (Wagner, 2005). Unterschiede zwischen den Einzelstudien

werden in diesem Modell ausschließlich einer Zufallsvariation zugeschrieben (*within-studies variance*, Hedges, 1994). Die Möglichkeit einer weiteren Varianz, welche auf andere Faktoren als die Zufallsvariation zurückgeführt werden kann, wird in diesem Modell nicht berücksichtigt (Mitte, 2003).

Diese Annahme homogener Effektstärken kann mithilfe des nachfolgend beschriebenen Homogenitätstests überprüft werden. Dabei wird überprüft, ob die beobachtete Varianz der Varianz entspricht, die aufgrund des Stichprobenfehlers zu erwarteten ist, oder aber diese übersteigt. Wird dieser Test signifikant, sind die gefundenen Effekte heterogen und müssen auf andere Faktoren zurückzuführen sein. Das Modell fester Effekte darf in diesem Fall nicht interpretiert werden (Hedges & Olkin, 1985). Tritt dies ein, wird versucht, über die Bildung von Untergruppen die Heterogenität aufzuklären. Diese Untergruppenbildung ist über die Einbeziehung der kodierten Studieneigenschaften, wie Alter der Stichprobe oder Art der Diagnoseerstellung, möglich (Mitte, 2003).

Dem *Modell zufallsvariabler Effekte* (REM) liegt eine andere Stichprobentheorie zugrunde: Der zentrale Unterschied liegt in der Annahme weiterer unsystematischer Varianzquellen zwischen den Studieneffekten. Das REM geht davon aus, dass eine wahre Variation zwischen den Stichprobeneffekten existiert, also nicht alle Studien zur gleichen Population gehören (Wagner, 2005). Es wird vielmehr ein Universum an Effektstärken angenommen. Die Primärstudien unterscheiden sich in ihrer Effektstärke ebenso wie in ihren Eigenschaften und in ihrer Stichprobe. Diese Heterogenität der Primärstudien wird in der Analyse berücksichtigt. Diese zusätzliche Varianz wird *between-studies*-Varianz genannt. Wenn diese Varianz Null ist, wäre das REM identisch mit dem FEM. Im Gegensatz zum FEM ist aber die Homogenität der Effektstärken zur Interpretation der Ergebnisse nicht notwendig. Im REM fließt in die Varianz einer Primärstudie also sowohl die *within-studies*- als auch die *between-studies*-Varianz mit ein. Dadurch entstehen breitere Konfidenzintervalle; die Ergebnisse des REM sind somit konservativer als die des FEM (Mitte, 2003).

Abbildung 4 zeigt die Normalverteilung individueller Studieneffekte (Punkte) um den Populationseffekt; die Standardfehler der Effekte sind durch horizontale Linien dargestellt. Sie umschließen jeweils den Populationsparameter (Gipfel der Normalverteilung). Die Abweichung der individuellen Effekte von ihrem gewichteten Mittelwert ist allein durch den Stichprobenfehler zu erklären (*within-studies*-Varianz).

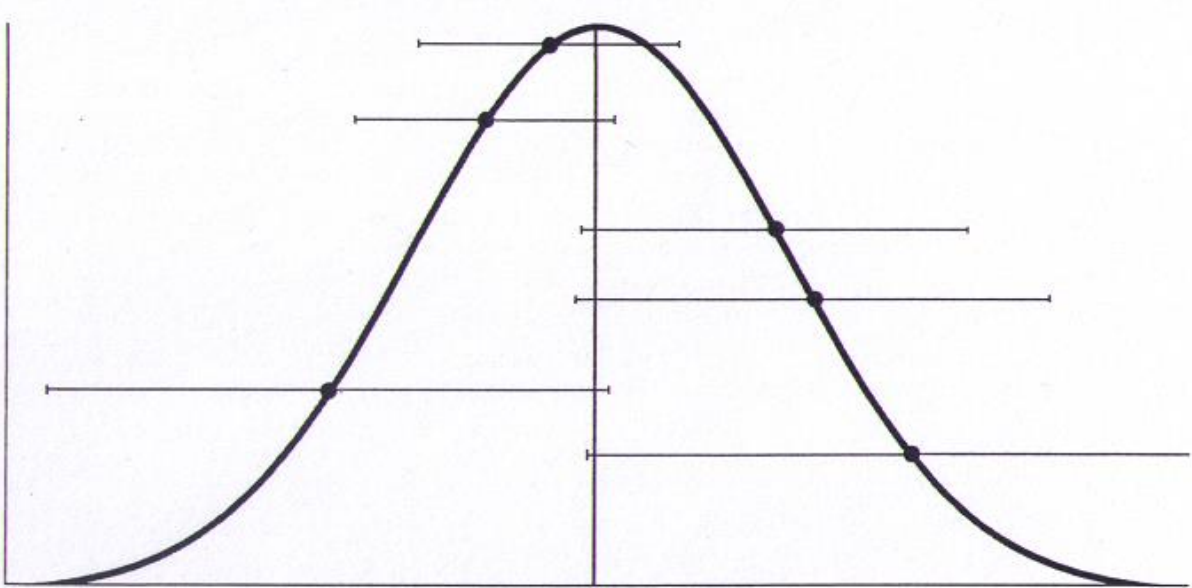


Abbildung 4 Verteilung individueller Primärstudieneffekte im FEM (nach Rustenbach, 2003)

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der individuellen Studieneffekte um ihren jeweiligen Populationsparameter (*within-studies*-Varianz) und die natürliche Variation der einzelnen Populationsparameter um den Gesamtpopulationsparameter (*between-studies*-Varianz).

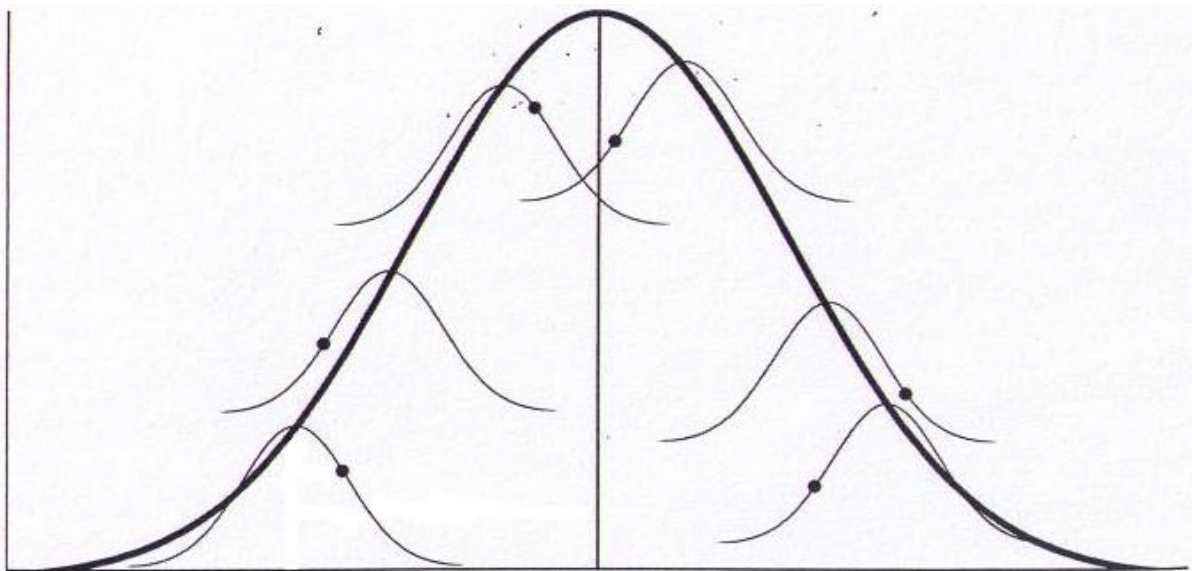


Abbildung 5 Verteilung individueller Primärstudieneffekte im REM (nach Rustenbach, 2003)

Da die *between-studies*-Varianz in die Berechnungen des REM mit eingeht, unterscheiden sich die beiden Modelle auch hinsichtlich ihrer Generalisierbarkeit der Ergebnisse. Das FEM lässt lediglich Aussagen über die eingeschlossenen Studien zu, wohingegen das REM eine

Generalisierbarkeit der Ergebnisse über die eingeschlossenen Studien hinaus ermöglicht (Hedges & Vevea, 1998). Gerade diese Generalisierbarkeit ist häufig gewünscht und findet in Meta-Analysen statt. Wird versucht, die Ergebnisse des FEM bei unvollkommener Homogenität zu generalisieren, wird die Unsicherheit der Resultate unterschätzt und es erhöht sich die Wahrscheinlichkeit des Fehlers erster Art, also die Zurückweisung der Nullhypothese. Die Interpretation der Ergebnisse des REM wird ab fünf Studien empfohlen, bei einer geringeren Anzahl ergeben die Modelltests nur approximative Ergebnisse (Hedges & Vevea, 1998; Mitte, 2003).

In der vorliegenden Arbeit wurde das REM ausgewählt, da es aus mehreren, gerade beschriebenen Gründen adäquater erscheint: Aufgrund der doch recht unterschiedlichen Studien kann eine *between-studies*-Varianz nicht vorab ausgeschlossen werden. Darüber hinaus ist eine Generalisierbarkeit der Ergebnisse gewünscht.

#### 2.2.2.6 Homogenitätstest

Ein Homogenitätstest dient der Überprüfung, ob alle Effektstärken von einer gemeinsamen Stichprobe von Effektstärken stammen (Hedges & Olkin, 1985). Die Homogenität der integrierten Effekte wird über eine Bestimmung der Summe gewichteter quadrierter Abweichungen der Studieneffekte vom mittleren Integrationseffekt bestimmt. Dabei wird die Abweichung jeder Effektstärke von der mittleren gewichteten Effektstärke zur unsystematischen Varianz, ihrem Standardfehler, ins Verhältnis gesetzt. Ist die Abweichung größer als die unsystematische Variabilität, ergibt sich ein Wert größer als 1, bei negativer Abweichung resultiert ein Wert kleiner als 1. Die ermittelten Variationsverhältnisse werden für sämtliche Studien addiert und bilden die totale Quadratsumme  $Q_T$ . Die Prüfgröße ist unter der Nullhypothese mit  $df = k-1$  Freiheitsgraden  $\chi^2$ -verteilt ( $k =$  Anzahl der Studien) (Rustenbach, 2003). Ein signifikanter Homogenitätswert deutet darauf hin, dass mindestens ein integrierter Effekt bedeutsam abweicht und die Nullhypothese der Gleichheit der Effektstärken somit zurückzuweisen ist. Der Homogenitätstest gilt sowohl bei kleinen Stichprobenumfängen als auch bei großer Primärstudienzahl als konservativ. Er wird umso präziser, je höher der mittlere Effekt und je größer die Stichprobengröße ist. Sehr große Stichprobenumfänge der Primärstudien führen leicht zu unbedeutenden, aber signifikanten Ergebnissen (Hedges & Olkin, 1985).

Der Homogenitätstest wird in dieser Arbeit für sämtliche *Random-Effects*-Modelle mithilfe des *Comprehensive Meta-Analysis Programms* (Borenstein, Hedges, Higgins & Rothstein, 2005) von *Biostat* berechnet.



#### 2.2.2.7 Moderatoren-Analyse

Zum Einfluss kontinuierlicher Moderatorvariablen wurde eine Meta-Regression berechnet. Dies ist notwendig insofern, als dass sich die Primärstudien hinsichtlich verschiedener Charakteristika voneinander unterscheiden, wie z.B. hinsichtlich ihrer Qualität. Es könnte also sein, dass qualitativ „bessere“ Studien zu anderen Ergebnissen kommen, als qualitativ „schlechtere“. Um dies zu überprüfen, kann eine Meta-Regression durchgeführt werden, welche den Einfluss solcher Moderatoren auf die Effektstärke mithilfe regressionsbasierter Techniken untersucht. Das *Comprehensive Meta-Analysis* Programm (Borenstein et al., 2005) ermöglicht die Berechnung der Regressionskoeffizienten mithilfe mehrerer Verfahren: *fixed effects regression*, *mixed effects regression (method of moments)* und *mixed effects regression (unrestricted maximum likelihood)*. Alle drei liefern zwar ähnliche Ergebnisse (Mitte, 2003); nach Overton (1998) ist die *method of moments* jedoch etwas genauer, weshalb diese Berechnungsmethode in der vorliegenden Arbeit gewählt wird. Die Meta-Regression wird bezüglich des Publikationsjahres und der Studienqualität aufgrund des Summenwerts der *Gold Standard Scale* (GSS) von Foa und Meadows (1997) berechnet (Siehe Abschnitt 2.4).

#### 2.2.2.8 Ausreißer-Analyse

In dieser Arbeit wurde das *Random-Effects*-Modell berechnet, welches im Abschnitt 2.2.2.5 beschrieben ist. Dieses bezieht die *between-studies*-Varianz ein. Für jede Ergebniskategorie wird dennoch eine Ausreißer-Analyse durchgeführt. Damit wird einerseits der Tatsache Rechnung getragen, dass bei der meta-analytischen Integration in jedem Teilschritt ein Fehler auftreten kann (Mitte, 2003). Andererseits sind Extremwerte bis zu einem gewissen Ausmaß, auch unabhängig von der Forschungsdomäne, zu beobachten (Hedges & Olkin, 1985). Es kann somit notwendig werden, Ausreißerwerte aus der Analyse auszuschließen, was erheblich zur Maximierung der Modellgüte beitragen kann (Rustenbach, 2003). Die Güte eines Integrationsmodells wird aus der Homogenitätsstatistik integrierter Effektstärken abgeleitet. Wird dieser Test signifikant, wird also eine Heterogenität der Ergebnisse beobachtet und ist diese Heterogenität auf einzelne Extremwerte zurückzuführen, so sollten diese Studien ausgeschlossen werden (Rustenbach, 2003).

Eine derartige Ausreißer-Analyse ist mit dem *CMA*-Programm von *Biostat* (Borenstein et al., 2005) möglich. Hierbei wird zur Bestimmung der Extremwerte die jeweilige gemittelte Effektstärke über alle einzelnen Primärstudien innerhalb jeder Ergebnisgruppe gebildet. Diese Berechnung wird wiederholt, wobei bei jedem Durchgang eine einzelne Studie aus der Be-

rechnung ausgeschlossen wird. In der Ergebnistabelle ist somit der Einfluss einer jeden einzelnen Primärstudie zum Gesamteffekt zu sehen. Als Ausreißer kann ein Wert dann definiert werden, wenn eine zuvor beobachtete Heterogenität integrierter Effekte durch Ausschluss dieses Wertes zur Homogenität überführt werden kann (Hedges & Olkin, 1985) oder sich das berechnete *Random-Effects*-Modell maßgeblich ändert. In Kapitel 3 werden alle Berechnungen zunächst ohne Ausschluss von Ausreißern vorgestellt. Für den Fall, dass Ausreißer identifiziert werden, werden in einer zweiten Berechnung die Ergebnisse nach Ausschluss von Ausreißern vorgestellt.

#### 2.2.2.9 Der Publikationsbias

Meta-Analysen können eine Verzerrung zugunsten signifikanter Ergebnisse aufweisen, welche darauf zurückgeführt werden kann, dass Primärstudien mit signifikanten Ergebnissen wahrscheinlicher publiziert werden als Studien ohne signifikante Ergebnisse. Zur Einschätzung der Stabilität der Ergebnisse gegenüber einer möglichen Publikationsverzerrung wurde die Methode *Fail-Safe-N* nach Rosenthal (1979) angewandt. Dabei wird berechnet, wie viele Studien mit einer Effektstärke von  $g = 0$  notwendig wären, um einen signifikanten ermittelten Effekt nicht signifikant werden zu lassen. Je höher die berechnete *Fail-Safe* Anzahl ist, desto sicherer sind signifikante Ergebnisse einer Meta-Analyse zu interpretieren (Mitte, 2003). Ein explizites Entscheidungskriterium gibt es hier zwar nicht, allerdings ist nach Rosenthal (1991) eine Abschätzung aufgrund folgender Faustregel möglich: Übersteigt die *Fail-Safe* Anzahl (notwendige Studien mit Nulleffekt) das Fünffache der beobachteten Primärstudien plus 10 ist eine Publikationsverzerrung ausreichend unwahrscheinlich (Beispiel: Wenn eine Metaanalyse einen signifikanten Effekt auf Basis von 10 Primärstudien findet, ermöglicht ein *Fail-Safe-N*  $> 60$  eine sichere Interpretation).

Eine weitere Methode zur Abschätzung einer Publikationsverzerrung ist die Exploration graphischer Darstellungen. Kleine Primärstudien weisen einen größeren Stichprobenfehler auf als größere, so dass für Studieneffekte unter geringen Stichprobenumfängen eine größere Effektvariabilität zu erwarten ist. Bei der graphischen Darstellung wird der korrelative Zusammenhang zwischen den Studieneffekten und den zugrunde liegenden Stichprobengrößen in einem Streudiagramm, dem *Funnel-Plot* (Begg, 1994) dargestellt. Abbildung 6 zeigt das Streudiagramm von 80 normalverteilten Studieneffekten mit einem mittleren Effekt von  $d = 0.75$ , ohne Anzeichen auf einen Publikationsbias. Der abgebildete *Funnel Plot* zeigt die erwartete Auffächerung der Effekte mit abnehmendem Stichprobenumfang, deswegen auch

*Funnel.* Der *Funnel Plot* ist unter normalverteilten Studienergebnissen um den mittleren Effekt symmetrisch.

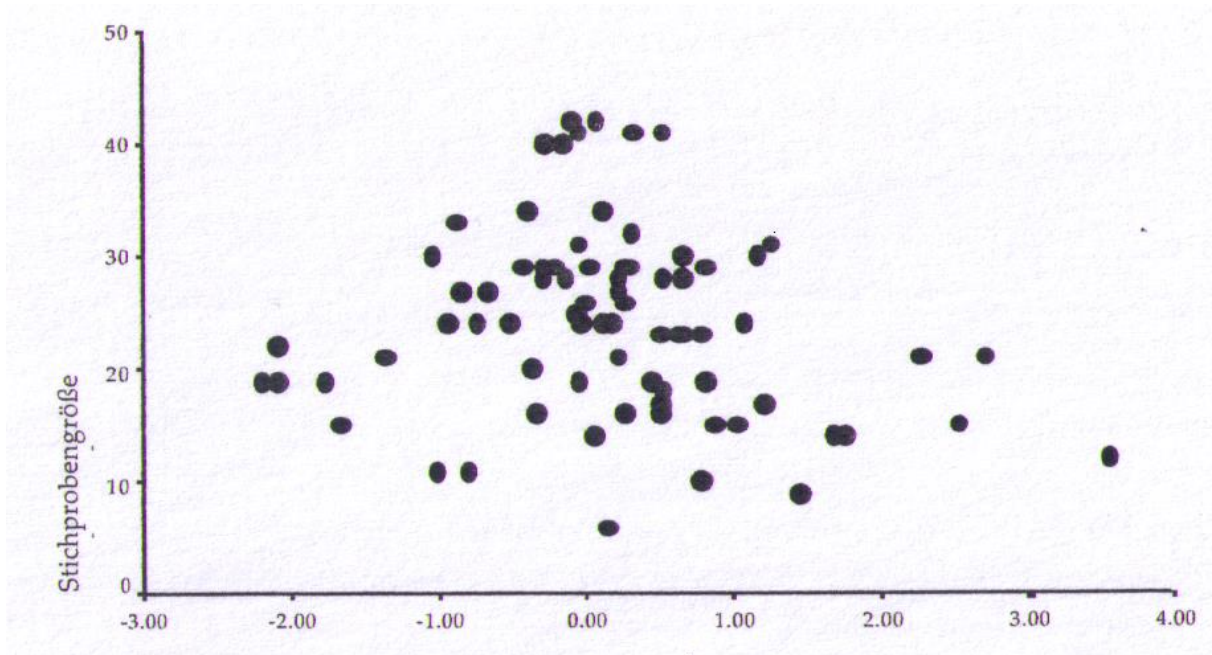


Abbildung 6 *Funnel Plot* von 80 normalverteilten Studienergebnissen abgetragen gegen die Stichprobenumfänge (nach Rustenbach, 2003)

Zum Vergleich ist in Abbildung 7 ein *Funnel Plot* mit extremem Publikationsbias bei Fehlen von einseitig nicht signifikanten, negativen Studienergebnissen mit einem mittleren Effekt von ebenfalls  $d = 0.75$  dargestellt.

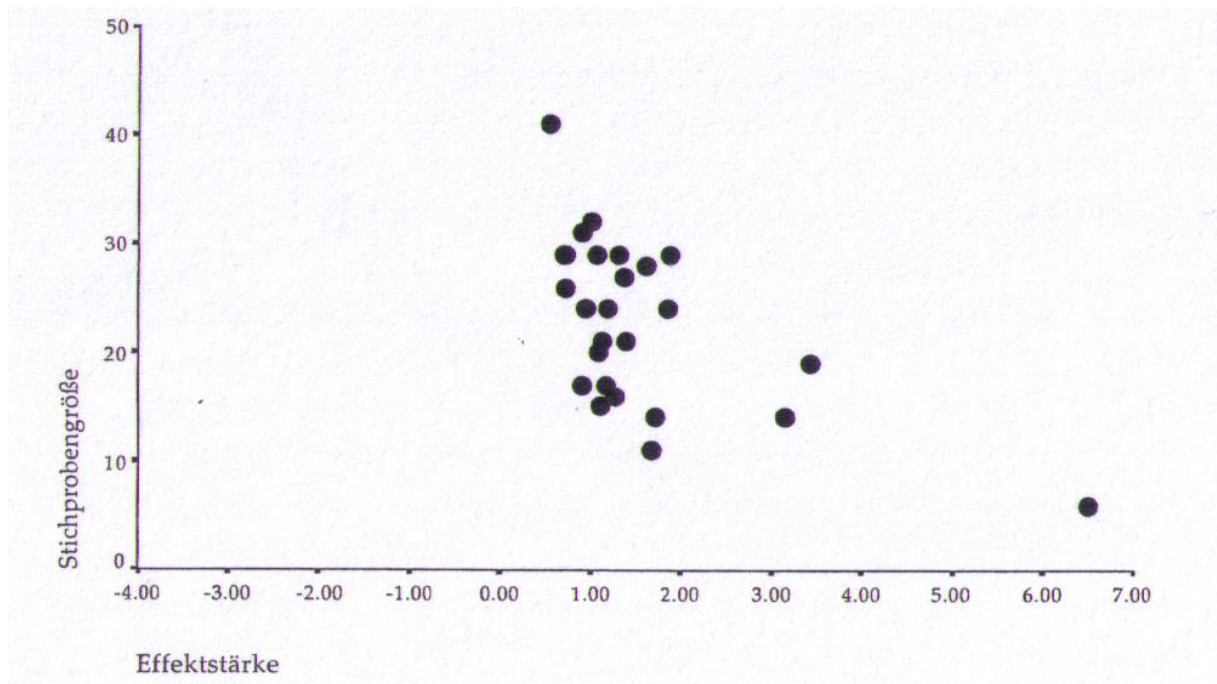


Abbildung 7 *Funnel Plot* bei extremer Publikationsverzerrung bei einseitig nicht signifikanten, negativen Effekten (nach Rustenbach, 2003)

Die Erstellung und Beurteilung von *Funnel-Plots* ist durch das *CMA*-Programm (Borenstein et al., 2005) möglich und wird als zusätzliche Möglichkeit zur Detektion einer Publikationsverzerrung hinzugezogen. Das Programm ermöglicht die Darstellung des *Funnel Plots* anhand der vorhandenen Primärstudieneffekte und ergänzt bei Bestehen einer Publikationsverzerrung die fehlenden Studieneffekte in der Graphik.

## **2.3 Kritik an der Meta-Analyse**

Die Meta-Analyse ist ein wichtiges Forschungsinstrument für die Auswertung und Interpretation unterschiedlicher Ergebnisse in einem Forschungsfeld. Dennoch werden wiederholt verschiedene Kritikpunkte diskutiert. Dazu zählen das *Garbage-in–Garbage-out*–Problem, das *Apples-and-Oranges*- (oder Äpfel-und-Birnen-) Problem, das *File-Drawer*-Problem und das Problem der *abhängigen Messungen*.

*Das Garbage-in–Garbage-out–Problem (Eysenck, 1978):* An der meta-analytischen Integration wird wiederholt kritisiert, dass alle in Frage kommenden Primärstudien unabhängig von ihrer methodischen Qualität aufgenommen werden, was die Validität der Ergebnisse einschränken würde (Sharpe, 1997). Eine Meta-Analyse kann also nur so gut sein, wie die Studien, die darin aufgenommen wurden. Dabei wird angenommen, dass methodisch fragwürdige Studien die Ergebnisse verzerren. Eine Möglichkeit, dieser Sorge zu begegnen, ist die Qualität der vorliegenden Primärstudien einzuschätzen und nur qualitativ „gute“ Studien in die Meta-Analyse aufzunehmen. Allerdings herrscht Uneinigkeit, nach welchen Kriterien eine Studie hinsichtlich ihrer methodischen Qualität bewertet werden sollte. Darüber hinaus kommen Beelmann und Bliesener (1994) zu dem Schluss, dass bislang kein genereller systematischer Effekt der methodischen Qualität auf die Studienergebnisse nachgewiesen werden konnte. Eine andere Möglichkeit, diesem Problem zu begegnen, ist die Kodierung der Studien nach methodischen Kriterien für eine anschließende Moderatorenanalyse (Schulze, Holling & Böhning, 2003).

In dieser Arbeit wird der Frage der methodischen Qualität der Primärstudien Rechnung getragen, indem jede einzelne Studie nach relevant erscheinenden Gütekriterien mithilfe einer Modifikation des Messinstruments *Gold Standard Scale (GSS)* von Foa und Meadows (1997) bewertet wird. Sie wird im Abschnitt 2.4 näher beschrieben. Mit ihrem Summenwert wird eine Meta-Regression zur Einschätzung des Einflusses der methodischen Qualität auf die Ergebnisse berechnet.

*Das Apples-and-Oranges-Problem:* Dieses Problem bezieht sich auf die Homogenität der Primärstudien bezüglich ihrer unabhängigen und abhängigen Variablen. Kritisiert wird hier, dass zu weit gefasste Studien nach zu groben Kategorien zusammengefasst und integriert werden, obwohl sie unvereinbare Merkmale aufweisen. Bezüglich der unabhängigen Variablen wären das z.B. unterschiedliche Patientengruppen oder unterschiedliche Arten der Diagnosestellung. Da die Fragestellung der Meta-Analyse in der Regel umfassender ist als in einzelnen Primärstudien, ist hinsichtlich der unabhängigen Variablen mehr Heterogenität erlaubt

(Bortz & Döring, 2006). Hinsichtlich der abhängigen Variablen werden jedoch homogenere Operationalisierungen gefordert, weil sie dasselbe inhaltliche Konstrukt messen sollten.

In dieser Arbeit wird diesem Kritikpunkt Rechnung getragen, indem bezüglich der abhängigen Variablen *Stress* unterschiedliche Untergruppen ausgewertet werden und die Homogenität der Effektstärken geprüft wird.

*Das File-Drawer-Problem:* Studien mit signifikanten Ergebnissen werden wahrscheinlicher publiziert, als Studien mit nicht signifikanten Ergebnissen (die in der Schublade verbleiben). Diese Publikationsverzerrung führt zu einer Überschätzung des Effekts.

Um diesem Problem zu begegnen, werden in der vorliegenden Arbeit führende Wissenschaftler in diesem Forschungsfeld nach unveröffentlichten Studien angeschrieben. Darüber hinaus wurden zur Detektion einer möglichen Publikationsverzerrung bestimmte Verfahren, wie sie unter 2.2.2.9 beschrieben sind, eingesetzt.

*Das Problem der abhängigen Messungen:* Dieses Problem tritt auf, wenn verschiedene (abhängige) Teilergebnisse einer Primärstudie, die somit an der gleichen Stichprobe erhoben worden sind, in die Meta-Analyse eingehen. Da Untersuchungseinheiten von Meta-Analysen aber Einzelstudien und nicht Teilstichproben sind, darf immer nur ein Ergebnis einer Untersuchung in die Meta-Analyse mit eingehen, da andernfalls diese Untersuchung ein größeres Gewicht erhalten würde, als eine Untersuchung, die nur mit einem Ergebnis in die Meta-Analyse eingeht. Entweder wählt man das wichtigste Ergebnis unter den Teilergebnissen oder man bildet das arithmetische Mittel als Schätzung des Gesamtergebnisses. Eine weitere Möglichkeit ist die Bildung von Ergebnisuntergruppen.

In der vorliegenden Arbeit werden sowohl Untergruppen gebildet als auch das jeweils wichtigste Ergebnis einer Untergruppe für die meta-analytische Auswertung ausgewählt. Das hier angewandte Vorgehen ist unter 2.2.2.1 beschrieben.

## **2.4 Umsetzung der meta-analytischen Integration**

In diesem Kapitel wird die Umsetzung der meta-analytischen Integration der vorliegenden Arbeit beschrieben. Nach der Erläuterung der Literatursuche und der Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien wird das Vorgehen bei der Kodierung der Studien vorgestellt.

### **2.4.1 Auswahl der Primärstudien**

Für die hier beschriebene Meta-Analyse fand eine umfassende Literatursuche anhand folgender Quellen statt:

Relevante Studien wurden primär über die Suche in Datenbanken identifiziert. Hierzu gehörten Medline, PsychINFO und Psychindex. Bei Medline ist die seit 1966 erschienene internationale primär medizinische Literatur gespeichert. PsycINFO ist eine internationale bibliographische Datenbank für Psychologie und Verhaltensforschung. Sie wurde früher unter dem Namen PsycLIT geführt. PsycINFO entspricht den PSYCHOLOGICAL ABSTRACTS ab 1887 bis heute. Neben der internationalen psychologischen Zeitschriftenliteratur aus ca. 1300 Journals werden ab 1987 noch zusätzlich kapitelweise psychologische Bücher gespeichert. Psychindex enthält hauptsächlich deutschsprachige Artikel. Ziel dieser Datenbankrecherche war es, Zeitschriftenartikel zu identifizieren, in denen Forschungsergebnisse zum Thema **Stress** und **bipolar affektive Störung** veröffentlicht wurden.

Die Literaturrecherche wurde am 28.01.2011 abgeschlossen. Die für die Recherche genutzten Begriffe waren nach Rücksprache mit Sheri Johnson, eine der ausgewiesenen ExpertInnen in diesem Forschungsbereich: “bipolar disorder” OR “manic-depressive” OR “bipolar affective disorder” OR “mania” AND “stress” OR “life event” OR “daily hassles” OR “goal-attainment”. Durchsucht wurden die oben genannten Datenbanken nach allen deutsch- und englischsprachigen Artikeln, die bis zu diesem Zeitpunkt veröffentlicht waren.

Des Weiteren wurden die Literaturverzeichnisse und Referenzen relevanter Übersichtsarbeiten, Buchkapitel und Primärstudien gesichtet. Es wurden führende Wissenschaftler aus diesem Forschungsgebiet (Ellen Frank, Connie Hammen, Sheri Johnson, Steven Jones, Dominic Lam und David Miklowitz) angeschrieben, um unveröffentlichte oder neuere Arbeiten in deren Umfeld berücksichtigen zu können, was vor allem dazu dienen sollte, das *file-drawer*-Problem (Beelmann & Bliesener, 1994; Sharpe, 1997) zu reduzieren.

Diese erweiterte systematisierte Suche anhand von Datenbanken und den Referenzen von entsprechenden Büchern und Artikeln resultierte in 1425 Treffern, wobei hier keine Doppel-nennungen aus unterschiedlichen Quellen mehr enthalten sind.

### **2.4.2 Selektionskriterien**

Aufgrund der Besonderheiten der Datenlage der vorliegenden Arbeit wurden sowohl kontrollierte als auch unkontrollierte Eingruppen-Messwiederholungsstudien aufgenommen. Randomisierte Studien gab es in diesem Forschungsfeld nicht. Als Selektionskriterien (Tabelle 3) für den Einschluss der Primärstudien wurden nach Rücksprache mit Sheri Johnson folgende umgesetzt:

- **Sprache der Studien:** Alle Artikel, die in englischer oder deutscher Sprache erschienen sind, wurden aufgenommen.
- **Erwachsenen-Stichprobe:** Es wurden nur Studien eingeschlossen, die den Einfluss von Stress bei erwachsenen Patienten untersuchten. Affektive Symptome äußern sich bei Kindern und Jugendlichen teilweise unterschiedlich, was nicht der Fokus der vorliegenden Arbeit war.
- **Art der Studien:** Es wurden nur quantitative empirische Studien berücksichtigt. Ausgeschlossen wurden Analogstudien (wie z.B. im Rahmen der *High-risk*-Forschung), Einzelfallstudien, Fallbeschreibungen, Übersichtsarbeiten, Studien mit tierexperimentellen Designs, Kommentare, theoretische Überlegungen und Lehrbuchkapitel.
- **Bipolare Störung:** Alle Artikel, die zwar Patienten mit einer bipolaren Störung in der Stichprobe berücksichtigen, aber das Ergebnis nicht nach dieser Patientengruppe ausgewertet wurde, wurden ausgeschlossen. Ebenso wurden Studien, die lediglich Angehörige von Patienten mit einer bipolaren Störung untersuchten, ausgeschlossen. Vorhanden sein musste somit entweder:
  1. Mindestens eine Untersuchungsgruppe, deren Hauptdiagnose *bipolar affektive Störung* lautet, die zu mindestens zwei Zeitpunkten untersucht wurde (Patientengruppe mit reiner Bipolar-I-Störung oder gemischt Bipolar-I und anderen bipolaren Störungen).

oder:



2. Mindestens eine Untersuchungsgruppe, deren Hauptdiagnose *bipolar affektive Störung* lautet, und die mit einer weiteren Gruppe verglichen wurde. Als mögliche Kontrollgruppen wurden andere Patienten mit einer bipolaren Störung, einer unipolar depressiven oder schizophrenen Störung, mit einer körperlichen Erkrankung oder gesunde Personen definiert.

Die Validität der Diagnosestellung wurde nicht als Ein- oder Ausschlusskriterium definiert. Sie wurde allerdings mithilfe der GSS (Foa und Meadows, 1997) erfasst.

- **Stress:** Stress wurde in der vorliegenden Arbeit definiert als das Auftreten bedeutsamer positiver wie negativer Lebensereignisse (*major life events*), wie sie auch in der *Life-Event*-Forschung definiert sind, oder die Akkumulation mehrerer kleiner, negativer Ereignisse (*minor life events, daily hassles*). Dazu zählen psychosoziale ebenso wie Umweltfaktoren, positive wie negative Belastungssituationen, die im Organismus eine Stressreaktion auslösen können. Dies können also sowohl Kindheitstraumata, negative Lebensereignisse, wie der Verlust eines Partners oder der Arbeitsstelle, Misserfolgserlebnisse, familiäre Probleme oder gesundheitliche Beschwerden, aber auch Ereignisse, die zirkadiane Rhythmen stören oder auch positive Ereignisse, wie die Geburt eines Kindes oder beruflicher Aufstieg sein. Gerade bei letzteren wird vermutet, dass sie die Entwicklung manischer Symptome bewirken können. Solche positiven Ereignisse wurden getrennt ausgewertet. Bezüglich der Methode der Datenerhebung (z.B. Interview oder Fragebogen, Selbst- oder Fremdratings) gab es keine Einschränkung. Ausgeschlossen wurden Studien, die Stress lediglich durch medizinische Maße wie z.B. den Kortisolspiegel erfassten.
- **Verlauf bipolarer Störungen:** Es wurden Indices für den Verlauf der Störung, wie das erstmalige Auftreten einer bipolaren Störung, die Verschlechterung der Symptomatik, das Auftreten von Episoden, Suizid oder stationäre Aufenthalte, untersucht.
- **Daten zur Berechnung der Effektstärke:** Es lagen Daten zur Berechnung einer Effektstärke vor oder diese konnten von den Autoren bezogen werden. Es wurden Studien ausgeschlossen, die keinen Gruppenvergleich anhand folgender Werte ermöglichten: Häufigkeiten, Mittelwerte und Standardabweichungen, *t*-,  $\chi^2$ - oder *r*-Werte. Die Berechnung der Effektstärken erfolgte somit aus unterschiedlichen Informationen. Eine Begrenzung auf eine Gruppe von Primärergebnissen, wie Mittelwerten und Standardabweichungen und die Exklusion aller Studien, die alternative Ergebnisse wie z.B. in Form von Kategorialdaten berichten, würde eine unnötige Verzerrung der Stichpro-

be darstellen. Die Schätzung der Effektstärke aus den vorhandenen Informationen stellt grundsätzlich die beste Möglichkeit dar, die der Meta-Analyse für diese Studien zur Verfügung steht (Pigott, 2001).

Nach Anlegen dieser Kriterien an die Abstracts der identifizierten Primärstudien reduzierte sich die Anzahl möglicher Einschlüsse auf 282 Publikationen, die kopiert oder per Fernleihe bestellt wurden. Nach Sichtung der vollständigen Artikel mussten weitere 211 Artikel aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden. Es konnten somit 71 Veröffentlichungen aufgenommen werden. Dabei handelte es sich jedoch nur um 59 Primärstudien, da manche mehrfach veröffentlicht worden waren. In Tabelle 3 finden sich die Anzahl und Gründe für die Aufnahme und den Ausschluss der gefundenen Studien. Abbildung 8 zeigt das Flussdiagramm der Studienausswahl.

*Tabelle 3* Gründe für den Ausschluss von Primärstudien

<b>Ausschlusskriterien</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Prozent</b>
Keine empirische Studie	526	36.9
Bericht ausschließlich medizinischer Maße	293	20.6
Kein Stress	217	15.2
Keine Patientengruppe mit bipolaren Störungen	147	10.3
Keine Erwachsenen	55	3.9
Reine Therapie-Studie	25	1.8
Nur Angehörige	23	1.6
Studie nicht zugänglich <sup>a</sup>	19	1.3
Tierstudie	18	1.3
Auswertungen nicht vorhanden bzw. möglich	19	1.3
Testung eines Messinstruments	8	0.6
Andere Sprache als englisch oder deutsch	4	0.3
<b>Aufgenommen</b>	<b>71</b>	<b>5</b>

<sup>a</sup> Bei manchen Treffern der Literaturrecherche handelte es sich um Buchkapitel, Artikel oder Dissertationen, welche nicht zugänglich waren, bzw. nicht per Fernleihe bestellt werden konnten. Diese Referenzen sind in Anhang E aufgelistet.

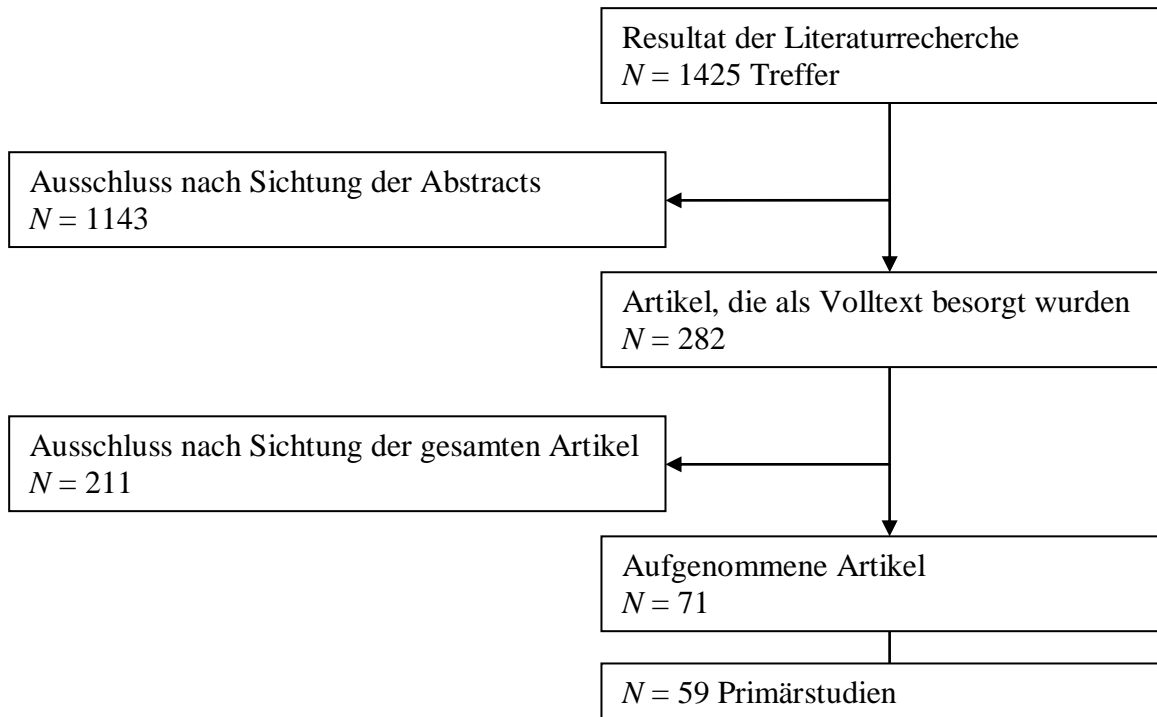


Abbildung 8 Flussdiagramm des Studienselektionsprozesses

### **2.4.3 Kodierung und Bewertung der methodischen Qualität der Primärstudien**

Alle relevanten Einzelergebnisse der Primärstudien wurden kodiert, wie z.B. beim Vergleich mit mehreren Kontrollgruppen. Durch die komplette Erfassung der Studien können auch spezifische theoretische Überlegungen überprüft werden, z.B. die von Post im Rahmen des *Kindling*-Modells (Post, 1992; Post et al., 1986) aufgestellte Hypothese, dass nur zu Beginn bipolarer Störungen Stress eine Rolle spiele, während bei späteren Episoden ein „endogener“ Verlauf charakteristisch sei.

Bei der Kodierung wurden alle relevanten Daten der Studien extrahiert und in ein Kodierschema übertragen. Es wurden dabei folgende Merkmale kodiert:

1. *Design/ Studienmerkmale*

Publikationsjahr, Eingruppenmesswiederholungs- oder Kontrollgruppendedesign,

2. *Stichprobenmerkmale*

Gesamtstichprobengröße, Anzahl der Personen in den einzelnen Bedingungen, Art der Kontrollgruppe, Durchschnittsalter, Geschlechterverteilung, Art des Stressors

### 3. *Methodische Merkmale*

Art der statistischen Auswertung, sämtliche Items der *Gold Standard Scale* (s.u.), wie Art der Diagnosestellung, Methode der Erfassung von Stress, Messinstrumente, Messung klinisch relevanter Variablen

### 4. *Effektstärken*

Statistische Kennwerte zur Berechnung der Effektstärken

Dies diente der Erfassung und Systematisierung von deskriptiven Variablen und von möglichen Moderatoren. Der Kodierungskatalog wurde in SPSS Version 11.5 erstellt. Werte zur Berechnung der Effektstärken wurden direkt in das Meta-Analyse-Programm *Comprehensive Meta-Analysis* (Borenstein et al., 2005) eingegeben, mit dem sämtliche meta-analytischen Auswertungen durchgeführt wurden (siehe Anhang B). Die Berechnung der mittleren Effekte und die Berechnung des Einflusses dritter Variablen können dabei unter Einsatz beider statistischer Modelle, dem *Fixed-Effects*- und dem *Random-Effects*-Modell erfolgen (Hedges, 1994; Hedges & Olkin, 1985; Hedges & Vevea, 1998). Ebenso kann zur Evaluation des Publikationsbias das etablierte Verfahren zur Einschätzung der Stabilität der Ergebnisse gegenüber einem möglichen Publikationsbias eingesetzt werden, das oben bereits beschriebene *Fail-Safe N* (Rosenthal, 1979). Auch die Berechnung der Ausreißer-Analyse und der Meta-Regressionen waren damit möglich.

Um dem *garbage-in-garbage-out*-Problem (siehe Abschnitt 2.3) Rechnung zu tragen, wurde eine *Gold Standard Scale* (GSS) entwickelt, ein Kategorisierungssystem, anhand dessen alle eingeschlossenen Studien hinsichtlich ihrer methodischen Qualität mittels mehrerer Items bewertet wurden, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Stärke des Effekts und der Qualität der jeweiligen Studie (z.B. Design: retrospektiv/prospektiv; Art der Diagnosestellung) aufdecken zu können. Solche *Gold Standards* zur Beurteilung der Studienqualität von Interventionsstudien wurden von Foa und Meadows (1997) vorgestellt. Sie fordern die Angabe genau definierter Zielkriterien, den Einsatz reliabler und valider Messinstrumente, verblindete Diagnostiker, Ratertrainings, manualisierte, replizierbare und spezifische Behandlungsprogramme, eine Randomisierung der Behandlungsteilnehmer zu den einzelnen Behandlungsgruppen und die Beurteilung der Studienadherenz. Die von den Autoren beschriebenen Beurteilungskriterien wurden an die vorliegende Arbeit angepasst und sind in Anhang C und F dargestellt.

Die Erarbeitung der Beurteilungskategorien für die Publikationen sollte dazu dienen, ein einheitliches und möglichst reliables Beurteilungssystem zu erhalten. Diese GSS wurde zu

Beginn wiederholt an die Datenlage in den Primärstudien adaptiert, um alle Publikationen entsprechend klassifizieren zu können. Zwei Personen (E. Bänzner und T.D. Meyer) kodierten unabhängig zunächst elf Studien. Die Bestimmung der Interraterreliabilität führte zu einem Intraclass-Koeffizient von  $ICC = .97$ , so dass von einer reliablen Bewertung der Studien ausgegangen werden kann. Danach wurden alle Primärstudien von der Autorin anhand der GSS beurteilt.

Abschließend soll in diesem Kapitel zur Methodik ein tabellarischer Überblick über die in den Primärstudien verwendeten Messinstrumente zur Erfassung von Stress und zur Diagnosestellung gegeben werden. Die Messinstrumente zur Erfassung von Stress finden sich in nachfolgender Tabelle 4.

*Tabelle 4* Messinstrumente der Primärstudien zur Erfassung von Stress

<b>Erfassung von Stress:</b>		
<b>AMDP-System</b>	Item aus AMDP-System zur vermuteten krankheitsfördernden Lebensereignissen	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (1997)
	Camberwell Family Interview	Vaughn & Leff (1976)
	Childhood life events list based on list of events from the work of Coddington	Coddington (1972)
<b>CTQ</b>	Childhood Trauma Questionnaire	Bernstein, Fink, Handelsman, Foot, Lovejoy, Wenzel, Sapatero, & Ruggiero (1994)
<b>DSSI</b>	Duke Social Support Index	Landerman, George, Campell, & Blazer (1989)
<b>ESF</b>	Experience-sampling method	Csikszentmihalyi & Larson (1987)
<b>FMSS</b>	Five Minute Speech Sample	(Magana, Goldstein, Karno, Miklowitz, Jenkins, & Falloon (1986)
<b>HUD-Q</b>	Untertest zu kritischen Lebensereignissen aus den Hebrew University Database Questionnaires	unbekannt
	Interview for Recent Life Events	Paykel, Prusoff, & Uhlenbuth (1971)
<b>IRLE</b>	The Interview for Recent Life Events	(Paykel, 1997)
<b>LEDS</b>	Life Events and Difficulties Schedule Interview	Brown & Harris (1978)
<b>LEI</b>	Life Events Inventory	Perris (1984)
	Life event questionnaire	Lehtinen, Joukamaa, Kuusela, Lahtela, & Raitasalo (1985)
	Life events questionnaire	Puzynzki (1974) nicht veröffentlicht
	Life events scale	Kessler, Sonnega, Bromet, Hughes, & Nelson (1995)
<b>LES</b>	Life experiences survey	Sarason, Johnson, & Segal (1978)
	List of Threatening Experiences Questionnaire	(Burgha et al, 1985)
<b>LOPES</b>	Louisville older person event scale	Murrell, Norris, & Hutchins (1984)
<b>PCL-C</b>	PTSD Checklist Civilian Version	Weathers, Litz, Herman, Huska, & Keane (1993)
<b>PERI</b>	Israel PERI life events scale	Levav (1981)
<b>PERI-M</b>	Psychiatric Epidemiology Research Interview of Life Events Inventory	Dohrenwend, Krasnoff, Askenasy, & Dohrenwend (1978)
<b>PLES</b>	Paykel Life Event Scale	Paykel, Guinness, & Gomez (1976)
<b>PSLES</b>	Presumptive stressful life events scale	Singh, Kaur, & Kaur (1984)
	Self Report Questionnaire	MacMillan, Fleming, Trocme, Boyle, Wong, Racine, Beardslee, & Offord (1997)
	Schedule of life events	Hall, Dunner, Zeller, & Fieve (1977)
<b>SRRS</b>	Social readjustment rating scale	Holmes & Rahe (1967)
<b>THQ</b>	Trauma History Questionnaire	Green (1996)

In folgender Tabelle 5 sind die verwendeten diagnostischen Instrumente zur Erfassung der Diagnose aufgelistet.

*Tabelle 5* Messinstrumente der Primärstudien zur Erfassung der Diagnose

<b>Diagnostische Erfassung:</b>		
<b>CIDI</b>	The World Health Organisation (WHO) Composite International Diagnostic Interview	WHO CIDI (1990)
<b>DSM-III</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)	APA (1980)
<b>DSM-III-R</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	APA (1987)
<b>DSM-IV</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Feighner Criteria	APA (1994) Feighner, Robins, Guze, Woodruff, Winokur, & Munoz (1972)
<b>ICD 9</b>	International Classification of Diseases	World Health Organisation (1978)
<b>ICD 10</b>	International Classification of Diseases	World Health Organisation (1992)
<b>RDC</b>	Research Diagnostic Criteria	Spitzer, Endicott, & Robins (1978)
<b>MDQ</b>	Mood Disorders Questionnaire	Hirschfeld et al. (2000)
<b>SCID for DSM-III-R</b>	Structured Clinical Interview for DSM-III-R	Spitzer, Williams, Gibbon, & First (1990)
<b>SCID for DSM-IV</b>	Structured Clinical Interview for DSM-IV	First, Spitzer, Gibbon, Williams (2002)
<b>SADS</b>	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia	Endicott & Spitzer (1978)
<b>SADS-L</b>	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - the lifetime version	Endicott & Spitzer (1978)
<b>SCAN</b>	Schedule of Clinical Assessment in Neuropsychiatry	Wing, Babor, Brugha, Burke, Cooper, Giel, Jablenski, Regier, & Sartorius (1990)

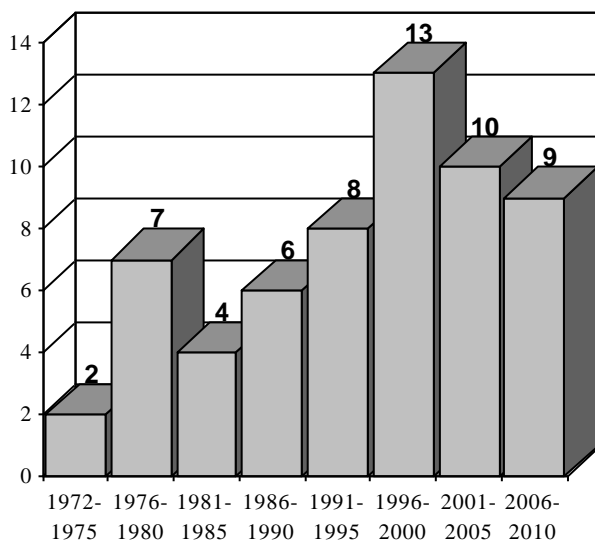
### 3 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden unter 3.1 zunächst die Eigenschaften der Primärstudien beschrieben, die in die Meta-Analyse aufgenommen wurden. Das Verzeichnis aller aufgenommenen Studien findet sich im Anhang D. Alle aufgenommenen Studien und ihre relevanten Eigenschaften sind in Tabelle 6 aufgelistet. Die Bewertung der aufgenommenen Studien anhand der einzelnen Items der *Gold Standard Scale* wird tabellarisch in Anhang F aufgeführt. In Kapitel 3.2 folgen die Ergebnisse der berechneten *Random-Effects-Modelle*, der Meta-Regressionen zum Einfluss der Studienqualität und des Publikationsjahres, der *Fail-Safe-N*-Berechnung zur Bestimmung der Publikationsverzerrung sowie die Ausreißer-Analysen.

#### 3.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe

In den 71 aufgenommenen Artikeln werden Daten aus 59 Primärstudien berichtet, die teilweise in Mehrfachpublikationen veröffentlicht sind. Insgesamt werden 11307 Patienten mit einer bipolaren Störung untersucht. Das Durchschnittsalter der untersuchten Stichprobe von Patienten mit bipolarer Störung liegt bei 44.2 Jahren (Spannweite: 19.24 bis 55 Jahre). Der prozentuale Anteil der Frauen liegt bei 54% und der der Männer dementsprechend bei 46%.

Für die Kontrollgruppen der Primärstudien werden insgesamt 36553 unipolar depressive Patienten, 13901 schizophrene Patienten, 123 körperlich kranke und 32075 gesunde Personen untersucht. Diese besonders hohe Teilnehmerzahl ist vor allem auf zwei sehr große Studien zurückzuführen (Kessing et al., 2004; Laursen, Munk-Olsen, Nordentoft & Mortensen, 2007). Ohne diese beiden wären es 5252 Patienten mit einer bipolaren Störung, 4801 unipolar depressive Patienten, 604 schizophrene Patienten, 123 körperlich Kranke und 775 Gesunde.



In links stehender Abbildung lassen sich die Anzahl der aufgenommenen, veröffentlichten Studien im zeitlichen Verlauf ableiten. Dabei sind ein stetig zunehmendes Interesse bis 2000 und ein nur leicht abnehmendes in den letzten 10 Jahren zu beobachten.

Abbildung 9 Anzahl veröffentlichter Studien im zeitlichen Verlauf



*Tabelle 6* Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Agid et al. (1999)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 79	Patienten mit einer unipolaren Depression 79	Anzahl der Personen mit Verlust eines Elternteils in der Kindheit	SCID für DSM-III	Hebrew University Database Questionnaires (HUD-Q)	Patienten mit einer bipolaren Störung < Patienten mit einer unipolaren Depression	- 0.35	5
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung 79	Gesunde Personen 79	Anzahl der Personen mit Verlust eines Elternteils in der Kindheit			Patienten mit einer bipolaren Störung > Gesunde Personen	0.53	
	3	Patienten mit einer bipolaren Störung 79	Schizophrene Patienten 76	Anzahl der Personen mit Verlust eines Elternteils in der Kindheit			Patienten mit einer bipolaren Störung < Schizophrene Patienten	- 0.16	

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Alnaes &amp; Torgersen (1993)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 11	Patienten mit einer unipolaren Depression 67	Episode nach Geburt	SCID für DSM-III	Social readjustment rating scale (SRRS, Holmes & Rahe, 1967)	Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	1.95*	7
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung 19	Patienten mit einer unipolaren Depression 97	Anzahl der Personen mit Verlust eines Elternteils in der Kindheit			Patienten mit einer bipolaren Störung < Patienten mit einer unipolaren Depression	-0.40	
	3	Patienten mit einer bipolaren Störung 19	Patienten mit einer unipolaren Depression 97	Ehe-/ Familienprobleme			Kein Unterschied	0.01	
	4	Patienten mit einer bipolaren Störung 19	Patienten mit einer unipolaren Depression 97	Berufliche/ finanzielle Probleme			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.41	
	5	Patienten mit einer bipolaren Störung 19	Patienten mit einer unipolaren Depression 97	Stress			Patienten mit einer bipolaren Störung < Patienten mit einer unipolaren Depression	-0.50*	
<b>Ambelas (1979)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung, manische Episode 67	chirurgische Patienten 60	Anzahl der Personen mit kritischem Lebensereignis	Feighner Criteria	Paykel Life Event Scale (PLES, Paykel et al., 1976)	Patienten mit einer bipolaren Störung > chirurgische Patienten	0.72*	8

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Ambelas (1987)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung, erste manische Episode 50	Patienten mit einer bipolaren Störung, spätere manische Episode 40	Anzahl der Personen mit kritischem Lebensereignis vor Episode	Feighner Criteria	Paykel Life Event Scale (PLES, Paykel et al., 1976)	Erste Episode > spätere Episode	1.12*	11
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung, erste manische Episode 50	Chirurgische Patienten 50	Anzahl der Personen mit Stressor			Patienten mit einer bipolaren Störung > chirurgische Patienten	1.70*	
	3	Patienten mit einer bipolaren Störung, manische Episode 29	Patienten mit einer bipolaren Störung mit depressiver Episode 14	Anzahl der Personen mit Stressor			Manische Phasen > depressive Phasen	1.24*	
<b>Ayuso-Gutierrez et al. (1980)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 50	Patienten mit einer unipolaren Depression 50	Verlust eines Elternteils in der Kindheit	Aktenauswertung & nicht stand. Interview	Keine Angabe	Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.43	4
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung 50	Patienten mit einer unipolaren Depression 50	Anzahl der Personen mit Lebensereignis 6 Mo. vor Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung < Patienten mit einer unipolaren Depression	- 0.87*	

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Bebbington et al. (1996) und Bebbington et al. (1993)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 31	Gesunde Personen 207	Anzahl der Personen mit Lebensereignis 6 Mo. vor Episode	DSM-III-R	Life Events and Difficulties Schedule (LEDS, Brown & Harris, 1978)	Patienten mit einer bipolaren Störung > Gesunde Personen	1.09*	12
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung 31	Schizophrene Patienten 52	Anzahl der Personen mit Lebensereignis 6 Mo. vor Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung < Schizophrene Patienten	-0.15	
	3	Patienten mit einer bipolaren Störung 31	Patienten mit einer unipolaren Depression 14	Anzahl der Personen mit Lebensereignis 6 Mo. vor Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung < Patienten mit einer unipolaren Depression	-0.60	
	4	Erste bipolare Episode 31	Spätere bipolare Episoden 31	Anzahl der Personen mit Lebensereignis 6 Mo. vor Episode			Erste Episoden > spätere Episoden	0.66*	
<b>Beyer et al. (2008)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 88	Gesunde Personen 58	Anzahl der Stressoren 12 Mo. vor Episode	SCID für DSM-IV	Duke Social Support Index (DSSI; Landerman et al. 1989)	Patienten mit einer bipolaren Störung > Gesunde Personen	0.91*	9
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung, erste Episode 88	Patienten mit einer bipolaren Störung, spätere Episoden 58	Anzahl der Stressoren 12 M. vor Episode			Erste Episoden > spätere Episoden	0.17	

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Bidzinska (1984)</b>	1	Erste 1-3 bipolare Episoden 36	Spätere 4-6 bipolare Episoden 36	Anzahl der Episoden mit vorherigem Stressor	Keine Angabe	Life events questionnaire (Puzynzki 1974)	Erste Episoden > spätere Episoden	0.70*	6
	2	Erste bipolare Episode 50	Letzte bipolare Episode 50	Stress 3 Mo. vor Episode			Erste Episoden > spätere Episoden	0.37	
	3	Patienten mit einer bipolaren Störung 50	Gesunde Personen 100	Anzahl der Personen mit Stressor, 3 Mo. vor Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung > Gesunde Personen	0.49*	
	4	Patienten mit einer bipolaren Störung 50	Patienten mit einer unipolaren Depression 47	Anzahl der Personen mit Stressor (Misserfolg) 3Mo. vor letzter Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	1.53	
	5	Patienten mit einer bipolaren Störung 50	Patienten mit einer unipolaren Depression 47	Anzahl der Personen mit Stressor (Misserfolg) 3Mo. vor erster Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.38	
	6	Patienten mit einer bipolaren Störung 50	Patienten mit einer unipolaren Depression 47	Anzahl der Personen mit Stressor (Gesundheit) 3Mo. vor letzter Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung < Patienten mit einer unipolaren Depression	-0.78*	
	7	Patienten mit einer bipolaren Störung 50	Patienten mit einer unipolaren Depression 47	Anzahl der Personen mit Stressor (Gesundheit) 3Mo. vor erster Episode			Kein Unterschied	-0.05	
	8	Patienten mit einer bipolaren Störung 50	Patienten mit einer unipolaren Depression 47	Anzahl der Personen mit Stressor (fam.) 3Mo. vor letzter Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.49	

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
9		Patienten mit einer bipolaren Störung 50	Patienten mit einer unipolaren Depression 47	Anzahl der Personen mit Stressor (fam.) 3Mo. vor erster Episode			Kein Unterschied	0.00	
10		Patienten mit einer bipolaren Störung 50	Patienten mit einer unipolaren Depression 47	Anzahl der Personen mit Stressor, 3 Monate vor letzter Episode			Kein Unterschied	0.04	
11		Patienten mit einer bipolaren Störung 50	Patienten mit einer unipolaren Depression 47	Anzahl der Personen mit Stressor, 3 Mo. vor erster Episode			Kein Unterschied	0.04	
12		Patienten mit einer bipolaren Störung 50	Patienten mit einer unipolaren Depression 47	Anzahl der Personen mit Stressor (Erfolg) 3Mo. vor letzter Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	1.53	
13		Patienten mit einer bipolaren Störung 50	Patienten mit einer unipolaren Depression 47	Anzahl der Personen mit Stressor (Erfolg) 3Mo. vor erster Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	1.06	
14		Patienten mit einer bipolaren Störung 50	Patienten mit einer unipolaren Depression 47	Anzahl der Personen mit Stressor (Arbeitsüberlastung) 3M. vor letzter Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.95*	
15		Patienten mit einer bipolaren Störung 50	Patienten mit einer unipolaren Depression 47	Anzahl der Personen mit Stressor (Arbeitsüberlastung) 3Mo. vor erster Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.40	

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	<i>g</i>	GSS
<b>Bohlken et al. (1991a) (1991b) (1994)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung, nach Fall der Mauer 25	Dieselben Patienten mit einer bipolaren Störung, vor Fall der Mauer 25	Morbidity index	ICD 9	Fall der Mauer in Berlin	Phase mit Stressor > Phase ohne Stressor	0.12	9
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung 25	Schizophrene Patienten 22	Morbidity index nach Fall der Mauer			Kein Unterschied	-0.09	
	3	Patienten mit einer bipolaren Störung 25	Patienten mit einer unipolaren Depression 20	Morbidity index nach Fall der Mauer			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.49	

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Brown et al. (2005)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung mit physischer Misshandlung in Kindheit 64	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne physische Misshandlung in Kindheit 171	Ersterkrankungsalter	DSM-IV SCID	DSM-IV SCID	Kein Unterschied, gleiches Ersterkrankungsalter	0.07	6
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung mit physischer Misshandlung in Kindheit 62	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne physischer Misshandlung in Kindheit 171	Anzahl der Episoden			Mehr Episoden bei sexuellem Missbrauch	1.81*	
	3	Patienten mit einer bipolaren Störung mit sexuellem Missbrauch in Kindheit 32	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne sexuellen Missbrauch in Kindheit 171	Ersterkrankungsalter			Jüngeres Ersterkrankungsalter bei sexuellem Missbrauch	0.19	
	4	Patienten mit einer bipolaren Störung mit sexuellem Missbrauch in Kindheit 32	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne sexuellen Missbrauch in Kindheit 171	Anzahl der Episoden			Mehr Episoden bei sexuellem Missbrauch	0.75*	
<b>Chakraborty et al. (2007)</b>	1	Manische Patienten mit einer bipolaren Störung 20	Schizophrene Patienten 18	Lebensereignisse 3 Mo. vor Episode	ICD 10	Presumptive stressful life events scale (PSLES, Singh et al., 1984)	Patienten mit einer bipolaren Störung < Schizophrene Patienten	-0.45	7



*Tabelle 6* Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

<b>Studie</b>	<b>Msg.</b>	<b>Stichprobe (N)</b>	<b>Ktl.-Gruppe (N)</b>	<b>Vergleich</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Messinstrument bzw. Art des Stressors</b>	<b>Ergebnis / Richtung des Effekts</b>	<b>g</b>	<b>GSS</b>
<b>Chopra (1982)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung mit Ersterkrankungsalter vor 30. Lj. 46	Patienten mit einer bipolaren Störung mit Ersterkrankungsalter nach 30. Lj. 30	Verlust eines Elternteils in der Kindheit	Keine Angabe	Keine Angabe	Patienten mit einer bipolaren Störung (<30Lj.) haben seltener ein Elternteil verloren als Patienten mit einer bipolaren Störung (>30Lj.)	-0.48	1
<b>Christensen et al. (2003)</b>	1	Bipolare Phasen 56	Euthymer Kontrollzeitraum 56	Lebensereignisse in den letzten 3 Mo.	ICD-10	The Interview for Recent Life Events (IRLE, Paykel, 1997)	Bipolare Phase > Kontrollzeitraum	0.69*	14

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Clancy et al. (1973)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 100	Schizophrene Patienten 200	Anzahl der Personen mit Lebensereignissen 3 Mo. vor Episode	Feighner Criteria	Auswertung der Patientenakten	Patienten mit einer bipolaren Störung > Schizophrene Patienten	0.60*	5
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung 100	Patienten mit einer unipolaren Depression 225	Anzahl der Personen mit Episode 3 Mo. nach Geburt			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.30	
	3	Patienten mit einer bipolaren Störung 100	Patienten mit einer unipolaren Depression 225	Anzahl der Personen mit Episode 3 Mo. nach psychischem Stress			Patienten mit einer bipolaren Störung < Patienten mit einer unipolaren Depression	-0.40	
	4	Patienten mit einer bipolaren Störung 100	Patienten mit einer unipolaren Depression 225	Anzahl der Personen mit Episode 3 Mo. nach physischem Stress			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.54*	
	5	Patienten mit einer bipolaren Störung 100	Patienten mit einer unipolaren Depression 225	Anzahl der Personen mit Episode 3 Mo. nach Stress allgemein			Patienten mit einer bipolaren Störung < Patienten mit einer unipolaren Depression	-0.30	
	6	Patienten mit einer bipolaren Störung 100	Patienten mit einer unipolaren Depression 225	Anzahl der Personen mit Episode 3 Mo. nach sozialem Stress			Patienten mit einer bipolaren Störung < Patienten mit einer unipolaren Depression	-1.31	
<b>Darves-Bornoz et al. (1995)</b>	1	Frauen mit einer bipolaren Störung 26	Schizophrene Frauen 64	Anzahl der Personen mit sexuellem Missbrauch in der Kindheit	DSM-III-R	Semi-strukturiertes Interview	Frauen mit einer bipolaren Störung < Schizophrene Patienten	-0.23	6

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Dunner et al. (1979)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung mit manischem Krankheitsbeginn 35	Patienten mit einer bipolaren Störung mit depressivem Krankheitsbeginn 44	Anzahl der Personen mit Lebensereignissen vor Krankheitsbeginn	Feighner Criteria	Fragebogen	Manische Patienten mit einer bipolaren Störung > depressive Patienten mit einer bipolaren Störung	0.21	7
<b>Etain et al. (2010)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 206	Gesunde Personen 94	Anzahl der Personen mit Missbrauch in Kindheit	DSM-IV	Childhood Trauma Questionnaire (CTQ, Bernstein et al., 1994)	Patienten mit einer bipolaren Störung > Gesunde Personen	0.59*	8
<b>Fritze et al. (1996)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 395	Patienten mit einer unipolaren Depression 482	Anzahl der Stressoren 6 Mo. vor Episode	ICD 9	Auswertung der Patientenakten	Kein Unterschied	-0.02	5
<b>Garno et al. (2005)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung mit Missbrauch in der Kindheit 51	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Missbrauch in der Kindheit 48	Ersterkrankungsalter	DSM-IV SCID	Childhood Trauma Questionnaire (CTQ, Bernstein et al., 1994)	Jüngeres Ersterkrankungsalter bei vorhandenem Missbrauch	0.64*	7
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung mit Missbrauch in der Kindheit 51	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Missbrauch in der Kindheit 48	Anzahl der Episoden			Mehr Episoden bei vorhandenem Missbrauch	0.38	
<b>Glassner et al. (1979)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 25	Gesunde Personen 25	Anzahl der Personen mit Rollenverlust 1 Jahr vor Episode	Feighner Criteria	Social Readjustment Rating Scale (SRRS, Holmes & Rahe, 1967)	Patienten mit einer bipolaren Störung > Gesunde Personen	1.53*	7

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Glassner &amp; Halipur (1989) (1983)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung mit frühem Ersterkrankungsalter 13	Patienten mit einer bipolaren Störung mit spätem Ersterkrankungsalter 28	Stress vor letzter Episode	Feighner Criteria	Social Readjustment Rating Scale (SRRS, Holmes & Rahe, 1967)	Patienten mit einer bipolaren Störung mit frühem Ersterkrankungsalter hatten weniger Stress	0.76*	8
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung mit frühem Ersterkrankungsalter 13	Patienten mit einer bipolaren Störung mit spätem Ersterkrankungsalter 33	Stress vor erster Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung mit frühem Ersterkrankungsalter hatten weniger Stress	0.63	
	3	Erste bipolare Episode 46	Spätere bipolare Episoden 41	Stress vor Episoden			Kein Unterschied	-0.07	
<b>Hall et al. (1977)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung mit manischer Episode 9	Patienten mit einer bipolaren Störung mit depressiver Episode 11	Lebensereignisse vor Episoden	Feighner Criteria	Schedule of life events (Hall et al., 1977)	Stress vor manischer Episode > Stress vor depressiver	1.02*	11
	2	Bipolare Episode 17	Kontrollzeitraum ohne Episode 17	Lebensereignisse			Kein Unterschied	0.01	
	3	Patienten mit einer bipolaren Störung mit Rückfall 17	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Rückfall 21	Lebensereignisse			Patienten mit einer bipolaren Störung mit Rückfall < Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Rückfall	-0.18	

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Hammen (1991)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 11	Gesunde Personen 22	Lebensereignisse 1 Jahr vor Episode	DSM-III-R Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS, Endicott & Spitzer, 1978)	Life Events and Difficulties Interview (Brown & Harris, 1978) Interview for Recent Life Events (Paykel & Mangan, unpublished, 1980)	Patienten mit einer bipolaren Störung > Gesunde Personen	0.21	12
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung 11	Körperlich Kranke 13	Lebensereignisse 1 Jahr vor Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung < Körperlich Kranke	-0.39	
	3	Patienten mit einer bipolaren Störung 11	Patienten mit einer unipolaren Depression 14	Lebensereignisse 1 Jahr vor Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung < Patienten mit einer unipolaren Depression	-0.34	
<b>Hammen &amp; Gitlin (1997) Ellicott et al. (1990) Swendsen et al. (1995)</b>	1	Bipolare Episode 36	Kontrollzeitraum 36	Lebensereignis	DSM-III-R	Life Events and Difficulties Schedule (LEDS, Brown & Harris, 1978) life event interview	Mehr Lebensereignisse vor Episode	0.89*	11
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung mit Episode 36	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Episode 16	Lebensereignis 6 Mo. vor Episode			Mehr Lebensereignisse vor Episode	0.47	
	3	Patienten mit einer bipolaren Störung mit bis zu 8 Episoden 15	Patienten mit einer bipolaren Störung mit mindestens 9 Episoden 21	Lebensereignis 6 Mo. vor Episode			Je mehr Episoden in der Vorgeschichte, desto eher wird Stress vor einer Episode erlebt	- 0.85*	

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Hammen et al. (1989)</b> <b>Hammen et al. (1992)</b>	1 6	Patienten mit einer bipolaren Störung 6	Patienten mit einer unipolaren Depression 6	Anzahl der Personen mit Lebensereignis vor Episode	DSM-III-R	Life Events and Difficulties Schedule (LEDS, Brown & Harris, 1978) life event interview	Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.65	14
<b>Havermans et al. (2007)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 38	Gesunde Personen 38	Daily hassles	SCID für DSM-IV	Experience sampling method (Csikszentmihalyi & Larson, 1987)	Kein Unterschied	0.05	11
<b>Hays et al. (1998)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung mit Ersterkrankungsalter unter 50 Jahren 68	Patienten mit einer bipolaren Störung mit Ersterkrankungsalter über 50 Jahren 6	Anzahl der Lebensereignisse im letzten Jahr	DSM-III-R	Eine Stressful life events scale	Früheres Ersterkrankungsalter geht mit mehr Stress einher	-0.62	8

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Horesh &amp; Iancu (2010)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 30	Gesunde Personen 60	Anzahl der Lebensereignisse 1 Jahr vor Erkrankungsbeginn	SCID für DSM-IV	Israel PERI life events scale (Levav, 1981)	Patienten mit einer bipolaren Störung > Gesunde Personen	0.55*	11
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung 30	Patienten mit einer unipolaren Depression 30	Lebensereignisse 1 Jahr vor Erkrankungsbeginn			Kein Unterschied	-0.08	
	3	Patienten mit einer bipolaren Störung 30	Gesunde Personen 60	Negative Lebensereignisse insgesamt im Erwachsenenalter			Kein Unterschied	0.07	
	4	Patienten mit einer bipolaren Störung 30	Patienten mit einer unipolaren Depression 30	Negative Lebensereignisse insgesamt im Erwachsenenalter			Kein Unterschied	-0.00	
	5	Patienten mit einer bipolaren Störung 30	Gesunde Personen 60	Lebensereignisse in Kindheit			Patienten mit einer bipolaren Störung > Gesunde Personen	0.21	
	6	Patienten mit einer bipolaren Störung 30	Patienten mit einer unipolaren Depression 30	Lebensereignisse in Kindheit			Bipolare Patienten > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.43	
<b>Hosang et al. (2010)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 512	Patienten mit einer unipolaren Depression 1447	Negative Lebensereignisse 6 Mo. vor schlimmster depressiver Episode	ICD-10 Schedule of Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN)	List of Threatening Experiences Questionnaire (Burgha et al, 1985)	Patienten mit einer bipolaren Störung < Patienten mit einer unipolaren Depression	- 0.21*	10
	2	Manische Episode 512	Depressive Episode 512	Negative Lebensereignisse 6 Mo. vor Episode			Kein Unterschied	-0.05	

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Hunt et al. (1992)</b>	1	Bipolare Episode 36	Kontrollzeitraum 36	Negative Lebensereignisse 1 Mo. vor Episode bzw. Kontrollzeitraum	Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS, RDC)	Life Events and Difficulties Schedule (LEDS, Brown & Harris, 1978)	Stress vor Episode > Kontrollzeitraum	1.21*	13
<b>Isometsä (2005) Isometsä et al. (1995)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 31	Patienten mit einer unipolaren Depression 71	Negative Lebensereignisse 3 Mo. vor Suizid	DSM-III-R	Structured interview Life event questionnaire (Lehtinen et al., 1985)	Kein Unterschied	0.06	5
<b>Jackson et al. (2002)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 103	Schizophrene Patienten 112	Negative Lebensereignisse 4 Mo. vor Interview	SADS RDC	Modifizierte Louisville older person event scale (LOPES; Murrell et al, 1984)	Patienten mit einer bipolaren Störung > Schizophrene Patienten	0.52*	11
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung 103	Patienten mit einer unipolaren Depression 83	Negative Lebensereignisse 4 Mo. vor Interview			Kein Unterschied	-0.04	
<b>Joffe et al. (1989)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung mit Rückfall 14	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Rückfall 14	Anzahl an Lebensereignissen	RDC	Psychiatric Epidemiology Research Interview of Life Events Inventory (PERI-M, Dohrenwend et al., 1978)	Patienten mit einer bipolaren Störung mit Rückfall > Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Rückfall	0.26	8
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung mit Rückfall 14	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Rückfall 14	Stress Score			Patienten mit einer bipolaren Störung mit Rückfall > Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Rückfall	0.40	



*Tabelle 6* Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

<b>Studie</b>	<b>Msg.</b>	<b>Stichprobe (N)</b>	<b>Ktl.-Gruppe (N)</b>	<b>Vergleich</b>	<b>Diagnose</b>	<b>Messinstrument bzw. Art des Stressors</b>	<b>Ergebnis / Richtung des Effekts</b>	<b>g</b>	<b>GSS</b>
<b>Johnson &amp; Leemann (1977)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 48	Patienten mit einer unipolaren Depression 23	Stress vor Krankheitsbeginn	Feighner Criteria	Semi-strukturiertes Interview	Patienten mit einer bipolaren Störung < Patienten mit einer unipolaren Depression	-0.52	3

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Johnson, L. et al. (2000)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung mit Verlust eines Elternteils in der Kindheit 43	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Verlust eines Elternteils in der Kindheit 105	Erkrankungsalter	DSM-IV Semi-strukturiertes, klinisches Interview	Paykel Life Event Scale (PLES)	Patienten mit einer bipolaren Störung mit Verlust haben höheres Erkrankungsalter	- 0.36*	9
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung mit Verlust eines Elternteils in der Kindheit 41	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Verlust eines Elternteils in der Kindheit 91	Anzahl der Episoden			Patienten mit einer bipolaren Störung mit Verlust haben weniger Episoden	-0.35	
	3	Patienten mit einer bipolaren Störung mit Verlust eines Elternteils in der Kindheit 39	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Verlust eines Elternteils in der Kindheit 97	Stress 12 Mo. vor Erkrankungsbeginn			Patienten mit einer bipolaren Störung mit Verlust eines Elternteils haben mehr Stress vor Erkrankungsbeginn	0.46*	
	4	Patienten mit einer bipolaren Störung mit Lebensereignis vor Erkrankungsbeginn 103	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Lebensereignis vor Erkrankungsbeginn 63	Ersterkrankungsalter			Patienten mit einer bipolaren Störung mit Stress vor Ersterkrankung sind älter	0.38*	
	5	Patienten mit einer bipolaren Störung 148	Patienten mit einer unipolaren Depression 72	Verlust eines Elternteils in der Kindheit			Kein Unterschied	-0.04	
	6	Patienten mit einer bipolaren Störung 166	Patienten mit einer unipolaren Depression 85	Lebensereignisse vor Ersterkrankung			Patienten mit einer bipolaren Störung < Patienten mit einer unipolaren Depression	-0.31	

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Johnson &amp; Miller (1997)</b> <b>Johnson, S.L. et al. (2000)</b> <b>Johnson et al. (1999)</b>	1	Rückfällige Patienten mit einer bipolaren Störung 24	Nicht rückfällige Patienten mit einer bipolaren Störung 43	Negative Lebensereignisse 12 Mo. vor Rückfall	SCID für DSM-III-R	Life Events and Difficulties Schedule (LEDS, Brown & Harris, 1978)	Rückfällige > Nicht Rückfällige	0.81*	14
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung mit goal-attainment events 6	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne goal-attainment events 37	Depressive Symptome 2 Mo. nach Ereignis			Kein Unterschied	-0.04	
	3	Patienten mit einer bipolaren Störung mit goal-attainment events 6	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne goal-attainment events 37	Manische Symptome 2 Mo. nach Ereignis			Patienten mit einer bipolaren Störung mit goal-attainment events haben mehr manische Symptome	0.76*	
	4	Patienten mit einer bipolaren Störung mit positiven Ereignissen 32	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne positive Ereignisse 11	Depressive Symptome 2 Mo. nach Ereignis			Patienten mit einer bipolaren Störung mit positiven Ereignissen haben etwas weniger depressive Symptome	0.14	
	5	Patienten mit einer bipolaren Störung mit positiven Ereignissen 32	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne positive Ereignisse 11	Manische Symptome 2 Mo. nach Ereignis			Kein Unterschied	0.01	

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Kendell et al. (1987)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 33	Schizophrene Patienten 22	Episode nach Geburt	RDC	-	Patienten mit einer bipolaren Störung > Schizophrene Patienten	0.90	5
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung 33	Patienten mit einer unipolaren Depression 79	Episode nach Geburt			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	1.24*	
<b>Kennedy et al. (1983)</b>	1	Bipolare Episode 20	Kontrollzeitraum 20	Negative Lebensereignisse 4 Mo. vor bzw. nach Klinikaufenthalt	Feighner Criteria		Mehr Stress vor Episode als danach	0.61*	11
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung 20	Körperlich Kranke 20	Negative Lebensereignisse 4 Mo. vor Klinikaufenthalt			Patienten mit einer bipolaren Störung > Körperlich Kranke	0.76*	
<b>Kessing et al. (2004)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 1565	Gesunde Personen 31300	Lebensereignisse innerhalb weniger Jahre vor erster Episode (Tod eines Angehörigen, Arbeitslosigkeit, Hochzeit, Trennung)	ICD-10	Civil Registration System	Patienten mit einer bipolaren Störung > Gesunde Personen	0.13*	5
<b>Kim &amp; Miklowitz (2004)</b> <b>Miklowitz et al. (1996)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung mit <i>high expressed emotions</i> Familien 57	Patienten mit einer bipolaren Störung mit <i>low expressed emotions</i> Familien 68	Anzahl der Personen mit einem Rückfall innerhalb von 2 Jahren	SCID für DSM-IV und DSM-III-R	Camberwell Family Interview (Vaughn & Leff, 1976)	Kein Unterschied	-0.05	9

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Kulhara et al. (1999)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung, bei denen Lithium nicht wirkt 60	Patienten mit einer bipolaren Störung, bei denen Lithium wirkt 58	Lebensereignisse	ICD-9	Presumptive stressful life events scale (PSLES, Singh et al., 1984)	Patienten mit einer bipolaren Störung, bei denen Lithium nicht wirkt, berichten mehr neg. Lebensereignisse	0.47*	7
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung, bei denen Lithium nicht wirkt 60	Patienten mit einer bipolaren Störung, bei denen Lithium wirkt 58	Stress Score			Patienten mit einer bipolaren Störung, bei denen Lithium nicht wirkt, erleben mehr Stress	0.51*	
<b>Laursen et al. (2007)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 4490	Patienten mit einer unipolaren Depression 31752	Verlust eines Elternteils in der Kindheit	IDC-10	Danish Civil Registration System	Kein Unterschied	0.02	2
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung 4490	Schizophrene Patienten 13297	Verlust eines Elternteils in der Kindheit			Kein Unterschied	-0.06	

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Leverich et al. (2002)</b> <b>Leverich (2006)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung, die in der Kindheit missbraucht wurden 284	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Missbrauch 367	Ersterkrankungsalter	SCID für DSM-IV	SCID	Patienten mit einer bipolaren Störung mit Missbrauch erkranken früher	0.58*	8
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung mit frühem Erkrankungsbeginn 184	Patienten mit einer bipolaren Störung mit spätem Erkrankungsbeginn 361	Anzahl der Personen mit körperlichem Missbrauch in der Kindheit			Patienten mit einer bipolaren Störung mit frühem Erkrankungsbeginn wurden häufiger missbraucht	0.67*	
	3	Patienten mit einer bipolaren Störung mit frühem Erkrankungsbeginn 192	Patienten mit einer bipolaren Störung mit spätem Erkrankungsbeginn 361	Anzahl der Personen mit sexuellem Missbrauch in der Kindheit			Patienten mit einer bipolaren Störung mit frühem Erkrankungsbeginn wurden häufiger missbraucht	0.67*	
	4	Patienten mit einer bipolaren Störung mit körperlichem Missbrauch 177	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne körperlichem Missbrauch 361	Anzahl der Personen mit mehreren Episoden			Patienten mit einer bipolaren Störung mit Missbrauch erleben mehrere Episoden	0.23*	
	5	Patienten mit einer bipolaren Störung mit sexuellem Missbrauch 185	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne sexuellen Missbrauch 361	Anzahl der Personen mit mehreren Episoden			Patienten mit einer bipolaren Störung mit Missbrauch erleben mehrere Episoden	0.18	

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Levitan et al. (1998)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 59	Patienten mit einer unipolaren Depression 536	Anzahl der Personen mit körperlichem Missbrauch in der Kindheit	DSM-III-R WHO International Diagnostic Interview	Self report questionnaire zur Erfassung von körperl. Missbrauch in der Kindheit (MacMillan et al., 1997)	Patienten mit bipolarer Störung > Patienten mit unipolarer Depression	0.76*	9
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung 56	Patienten mit einer unipolaren Depression 528	Anzahl der Personen mit sexuellem Missbrauch in der Kindheit			Patienten mit bipolarer Störung > Patienten mit unipolarer Depression	0.27	
<b>Linden et al. (1998)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung mit manischer Episode 115	Patienten mit einer bipolaren Störung mit depressiver Episode 140	Lebensereignisse vor Episode	Keine Angabe	Item aus AMDP-System zur vermuteten krankheitsfördernden Lebensereignissen (Arzteinschätzung)	Negative Lebensereignisse häufiger vor depressiven Episoden	-0.28	10
<b>Maguire et al. (2008)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung mit Trauma in der Kindheit 48	Patienten mit einer bipolaren Störung ohne Trauma in der Kindheit 12	Anzahl an Episoden	DSM-IV	Childhood Trauma Questionnaire (CTQ, Bernstein et al. 1994) Trauma History Questionnaire (THQ, Green, 1996)	Traumatisierte Patienten mit einer bipolaren Störung erleben mehr Episoden	0.89*	3

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Malkoff-Schwartz et al. (1998) und Malkoff-Schwartz et al. (2000)</b>	1	Bipolare Episode 39	Kontrollzeitraum 39	Anzahl derer mit social rhythm disruption Ereignis bis zu 2 Mo. zuvor	DSM-IV	Life Events and Difficulties Schedule (LEDS, Brown & Harris, 1978)	Vor einer Episode mehr SRD Ereignisse	0.54	13
	2	Manische Episode 21	Depressive Episode 21	Anzahl derer mit Lebensereignissen bis zu 2 Mo. zuvor			Vor manischer Episode mehr Lebensereignisse	0.13	
	3	Manische Episode 21	Depressive Episode 21	Anzahl derer mit social rhythm disruption Ereignis bis zu 2 Mo. zuvor			Vor manischer Episode mehr SRD Ereignisse	1.05*	
	4	Patienten mit einer bipolaren Störung 66	Patienten mit einer unipolaren Depression 44	Anzahl derer mit Lebensereignissen bis zu 1 Jahr vor der Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.24	
	5	Patienten mit einer bipolaren Störung 66	Patienten mit einer unipolaren Depression 44	Anzahl derer mit social rhythm disruption Ereignis bis zu 1 Jahr vor der Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.11	
<b>Marneros et al. (1990)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 30	Schizophrene Patienten 56	Anzahl derer mit Lebensereignissen vor Erkrankungsbeginn	DSM-III	Patientenbefragung/ Aktenauswertung (keine Angabe)	Patienten mit einer bipolaren Störung > Schizophrene Patienten	0.12	3
<b>Mathew et al. (1994)</b>	1	Erste manische Episode 46	Kontrollzeitraum 46	Negative Lebensereignisse 6 Mo. vor bzw. nach Episode	DSM-III R	Presumptive Stressful Life Event Scale (PSLES, Singh et. al 1984)	Vor Episode mehr negative Lebensereignisse	0.64*	12



Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>McPherson et al. (1993)</b>	1	Bipolare Episode 41	Kontrollzeitraum 41	Anzahl der Lebensereignisse 1 Mo. vor manischer Episode vs. Kontrollzeitpunkt	RDC SADS-L	Interview for Recent Life Events (IRLE, Paykel et al., 1971)	Vor Episode mehr negative Lebensereignisse	0.18	14
<b>Mitchell et al. (1992)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung, depressive Episode 26	Patienten mit einer unipolaren Depression 26	Anzahl der Personen mit Todesfall eines Verwandten 1 Jahr vor Episode	ICD-9 DSM-III RDC	Nicht standardisiertes Interview	Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.24	7
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung, depressive Episode 26	Patienten mit einer unipolaren Depression 26	Anzahl der Personen mit Trennung 1 Jahr vor Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.70	
	3	Patienten mit einer bipolaren Störung, depressive Episode 26	Patienten mit einer unipolaren Depression 26	Anzahl der Personen mit fam. Problemen 1 Jahr vor Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.13	
	4	Patienten mit einer bipolaren Störung, depressive Episode 26	Patienten mit einer unipolaren Depression 26	Anzahl der Personen mit Stress 1 Jahr vor Episode			Kein Unterschied	0.00	
<b>Myin-Germeys et al. (2003)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 38	Gesunde Personen 49	Sozialer oder aktivitätsvermittelter Stress während 7 Tagen	DSM-IV SCID	Selbstentwickelter Fragebogen zur Erfassung von minor daily life events	Patienten mit einer bipolaren Störung > Gesunde Personen	1.00*	11
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung 38	Patienten mit einer unipolaren Depression 46	Sozialer oder aktivitätsvermittelter Stress			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.30	

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS	
<b>Neria et al (2008)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 96	Gesunde Personen 881	Anzahl der Personen mit einem Trauma in der Vorgeschichte	Mood Disorders Questionnaire	Life events scale (Kessler et al., 1995) PTSD Checklist Civilian Version (Weathers et al., 1993)	Patienten mit einer bipolaren Störung > Gesunde Personen	0.31	7	
<b>Patrick et al. (1978)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 148	Patienten mit einer unipolaren Depression 35	Anzahl der Personen mit Lebensereignis 3 Mo. vor Ersterkrankung	Feighner Criteria	Fragebogen, mit allen Items der Social Readjustment Rating Scale (SRRS, Holmes & Rahe, 1967) und Paykel et al. (1969)	Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.18	8	
<b>Perris (1984)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 16	Patienten mit einer unipolaren Depression 58	Lebensereignisse 1 Jahr vor Episode	ICD-9 Feighner Criteria DSM-III	Semi-strukturiertes Interview Life Events Inventory (LEI)	Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.46	9	
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung 16	Patienten mit einer unipolaren Depression 58	Soziale Konflikte 1 Jahr vor Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression			0.28
	3	Patienten mit einer bipolaren Störung 16	Patienten mit einer unipolaren Depression 58	Negative Lebensereignisse 1 Jahr vor Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression			0.20
	4	Patienten mit einer bipolaren Störung 16	Patienten mit einer unipolaren Depression 58	Positive Lebensereignisse 1 Jahr vor Episode			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression			0.38

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Reilly-Harrington et al. (1999)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 49	Gesunde Personen 23	Negative Lebensereignisse innerhalb 1 Mo.	RDC SADS-L	Life experiences Survey (LES, Sarason et al., 1978)	Patienten mit einer bipolaren Störung > Gesunde Personen	0.89*	10
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung 49	Patienten mit einer unipolaren Depression 97	Negative Lebensereignisse innerhalb 1 Mo.			Patienten mit einer bipolaren Störung > Patienten mit einer unipolaren Depression	0.18	
<b>Thomson &amp; Hendrie (1972)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung 19	Patienten mit einer unipolaren Depression 55	Stress 1 Jahr vor Erkrankungsbeginn	Keine Angabe	Social Readjustment Scale (SRRS, Holmes & Rahe, 1967) Self-Rating Stress Scale	Patienten mit einer bipolaren Störung < Patienten mit einer unipolaren Depression	-0.27	7
<b>Yan et al. (2004)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung mit <i>high expressed emotions</i> Familien 10	Patienten mit einer bipolaren Störung mit <i>low expressed emotions</i> Familien 37	Rückfall innerhalb 1 Jahres	DSM-IV SCID	Five Minute Speech Sample (Magana et al. 1986)	HEE > LEE	0.24	11
	2	Patienten mit einer bipolaren Störung mit <i>high expressed emotions</i> Familien 10	Patienten mit einer bipolaren Störung mit <i>low expressed emotions</i> Familien 37	Depressiver Rückfall innerhalb 1 Jahres			HEE > LEE	0.76*	
	3	Patienten mit einer bipolaren Störung mit <i>high expressed emotions</i> Familien 10	Patienten mit einer bipolaren Störung mit <i>low expressed emotions</i> Familien 37	Manischer Rückfall innerhalb 1 Jahres			HEE > LEE	0.12	

Tabelle 6 Studieneigenschaften aller in die Meta-Analyse aufgenommenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Msg.	Stichprobe (N)	Ktl.-Gruppe (N)	Vergleich	Diagnose	Messinstrument bzw. Art des Stressors	Ergebnis / Richtung des Effekts	g	GSS
<b>Yazici et al. (1999)</b>	1	Patienten mit einer bipolaren Störung, bei denen Lithium nicht wirkt 56	Patienten mit einer bipolaren Störung, bei denen Lithium wirkt 85	Episoden, die auf Stress folgten	SCID für DSM-IV	Patientenbefragung	Kein Unterschied	-0.05	3

Hinweise: Msg. = Messung; N = Stichprobengröße; Ktl.-Gruppe = Kontrollgruppe; g = Hedges' g; GSS = Gold Standard Scale; HEE: high expressed emotions; LEE = low expressed emotions; \* = Signifikant ( $\alpha = .05$ )

### **3.2 Ergebnisse der Meta-Analyse**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Meta-Analyse entsprechend der Reihenfolge der Fragestellungen aufgeführt (vgl. Abschnitt 1.6). Die erste Fragestellung, ob Stress einen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko hat, konnte nicht beantwortet werden. Keine der aufgenommenen Studien untersuchte diesen Zusammenhang. Eine Möglichkeit, diese Fragestellung zu untersuchen, wäre z.B. gewesen, ob negative Kindheitserlebnisse das Risiko an einer bipolaren Störung zu erkranken, verändert. Solche Studien wurden durch die hier durchgeführte Literaturrecherche nicht gefunden bzw. erfüllten nicht die notwendigen Einschlusskriterien. Allerdings gab es mehrere Studien, die den Einfluss von Stress und traumatischen Lebensereignissen in der Kindheit auf das Ersterkrankungsalter untersuchten. Diese werden im ersten Abschnitt berichtet. Dann werden die Ergebnisse zum Einfluss von Stress und traumatischen Lebensereignissen in der Kindheit auf die Häufigkeit affektiver Episoden (Frage 2) vorgestellt. Darauf folgen die Ergebnisse zum Einfluss aktueller negativer Lebensereignisse auf das Rückfallrisiko (Frage 3) und das Ersterkrankungsalter (Frage 4). Anschließend werden die Ergebnisse auf die Frage, inwieweit es einen differentiellen Einfluss von Stress in Abhängigkeit von der Polarität der Episode gibt, berichtet (Frage 5). Die Ergebnisse zum *Kindling-Modell* finden sich unter 3.2.6 (Frage 6). Es folgen die Ergebnisse zum differentiellen Einfluss unterschiedlicher Stressoren (Frage 7). Die Ergebnisse der Vergleiche mit anderen Patientengruppen bzw. Gesunden hinsichtlich eines möglichen unterschiedlich starken Einflusses von Stress (Frage 8) werden unter 3.2.8 aufgeführt. Für jedes der hier beschriebenen *Random-Effects-Modelle* werden Meta-Regressionen berechnet, um den Einfluss der Studienqualität und des Publikationsjahres auf die Größe der gefundenen Effekte zu untersuchen (Frage 9). Die Studienqualität und das Publikationsjahr korrelieren nicht signifikant miteinander ( $r = 0.13$ ;  $p = .41$ ), die Meta-Regressionen untersuchen somit zwei verschiedene Moderatoren. Die Ergebnisse dieser Meta-Regressionen zur Einschätzung des Einflusses dieser Moderatorvariablen auf die Ergebnisse werden unter den jeweiligen Abschnitten für jedes *Random-Effects-Modell* berichtet.

Alle Meta-Analysen wurden mit der Software *Comprehensive Meta-Analysis* (Borenstein et al., 2005) von Biostat berechnet. Das Signifikanzniveau liegt für alle Analysen bei  $\alpha = .05$ .

### 3.2.1 Ersterkrankungsalter von Patienten mit bipolarer Störung mit vs. ohne Kindheitstrauma

Erhöht Stress bzw. traumatische Lebensereignisse in der Kindheit das Erkrankungsrisiko für eine bipolare Störung? Diese Frage kann, wie bereits erwähnt, aufgrund der vorliegenden Primärstudien nicht beantwortet werden. Allerdings gibt es mehrere Studien, die den Einfluss dieser Ereignisse auf das Ersterkrankungsalter untersuchen. Fünf Studien aus sechs Artikeln (Brown, McBride, Bauer & Williford, 2005; Chopra, 1982; Garno, Goldberg, Ramirez & Ritzler, 2005; Johnson, L., Andersson-Lundman, Aberg-Wistedt & Mathe, 2000; Leverich et al., 2002a, 2006) erfassen das Ersterkrankungsalter für Patienten mit einer bipolaren Störung mit vs. ohne Kindheitstrauma.

Der Einfluss früher negativer Kindheitserlebnisse (siehe Tabelle 7), welche in den Primärstudien als Missbrauch und Verlust eines Elternteils definiert sind, hat hier generell keinen Einfluss auf das Ersterkrankungsalter (*Hedges' g* = 0.14; SE = 0.22; 95%-CI = -0.30-0.58; *p* = .52). Der Homogenitätstest wird signifikant (*Q* = 34.45; *p* < .01). Es gibt keinen Ausreißer. Die Studienqualität (*Q* = 0.74; *p* = .39) und das Publikationsjahr (*Q* = 2.81; *p* = .09) zeigen in der Meta-Regression keinen Einfluss auf die Ergebnisse.

Tabelle 7 Ergebnisse des *Random-Effects*-Modells zum Einfluss von Kindheitstraumata auf das Ersterkrankungsalter

Studie	Vergleich	Ergebnis	<i>Hedges' g</i>	Standardfehler	Varianz	Konfidenzintervall	<i>p</i>
Brown et al. (2005)	Sexueller Missbrauch in der Kindheit	Erkrankungsalter	0.194	0.192	0.037	-0.183 – 0.571	.313
Chopra (1982)	Verlust eines Elternteils in der Kindheit	Erkrankungsalter	-0.478	0.282	0.079	-1.030 – 0.075	.09
Garno et al. (2005)	Missbrauch in der Kindheit	Erkrankungsalter	0.643	0.205	0.042	0.242 – 1.044	.002
Johnson, L. et al. (2000)	Verlust eines Elternteils in der Kindheit	Erkrankungsalter	-0.355	0.181	0.006	0.422 – 0.738	.05
Leverich et al. (2002a; 2006)	Missbrauch in der Kindheit	Erkrankungsalter	0.58	0.081	0.006	0.422 – 0.738	.00
<b>Random-Effects-Model</b>			<b>0.143</b>	<b>0.224</b>	<b>0.05</b>	<b>-0.296 – 0.582</b>	<b>.522</b>

Da der Homogenitätstest signifikant wird, werden die beiden Ereignisse (Missbrauch und Verlust eines Elternteils) in einem weiteren Schritt getrennt voneinander ausgewertet. Es fällt dabei auf, dass die Studien zum Missbrauch untereinander homogen ( $Q = 3.472; p = .15$ ) sind und einen signifikanten mittleren Effekt aufweisen (*Hedges' g* = 0.50, SE = 0.12; 95%-CI = 0.26 – 0.73;  $p < .01$ ). Die *Fail-Safe-N*-Anzahl beträgt 31, eine Publikationsverzerrung liegt nicht vor. Dies bedeutet, dass Missbrauch in der Kindheit zu einem früheren Ersterkrankungsalter führt und dass dieses Ergebnis robust ist.

Ebenso sind die beiden Studien zum frühen Verlust eines Elternteils in sich homogen ( $Q = 0.13; p = .71$ ) und weisen einen signifikanten negativen Effekt auf (*Hedges' g* = -0.39; SE = 0.15; 95%-CI = -0.69 - -0.09;  $p = .01$ ). Patienten, die ein Elternteil in der Kindheit verloren haben, erkranken später. Zur Bestimmung einer Publikationsverzerrung oder zur Bestimmung von Moderatorvariablen reicht die Studienanzahl von zwei nicht aus. Das Ergebnis sollte durch weitere Studien abgesichert werden.

Es scheint, als ob es sich hier um unterschiedliche Kindheitstraumata handelt, die differentielle Einflüsse auf das Ersterkrankungsalter haben: Demnach führt Missbrauch zu einem früheren Erkrankungsbeginn, während der Verlust eines Elternteils mit einem späteren Erkrankungsbeginn korreliert.

### **3.2.2 Anzahl an Episoden von Patienten mit bipolarer Störung mit vs. ohne Kindheits-trauma**

Haben negative Lebensereignisse in der Kindheit einen Einfluss auf die Häufigkeit von Episoden bei Patienten mit einer bipolaren Störung? Fünf Studien aus sechs Veröffentlichungen (Brown et al., 2005; Garino et al., 2005; Johnson, L. et al., 2000; Leverich et al., 2002a, 2006; Maguire, McCusker, Meenagh, Mulholand & Shannon, 2008) untersuchen diese Fragestellung.

Wie in Tabelle 8 ersichtlich ist, wird das klassische Signifikanzniveau von  $\alpha = .05$  knapp verpasst (*Hedges' g* = 0.33; SE = 0.19; 95%-CI = -0.04-0.71;  $p = .08$ ). Der Heterogenitätstest wird signifikant ( $Q = 21.23; p < .01$ ). In der Meta-Regression korreliert die Studienqualität entscheidend mit den gefundenen Effektstärken insofern, als dass die Effektstärken mit zunehmender Studienqualität immer kleiner werden ( $Q = 13.65; p < .01$ ). Ebenso korreliert das Publikationsjahr mit der Effektstärkenausprägung: Neuere Studien weisen größere Effekte auf ( $Q = 18,00; p < .01$ ).

Allerdings zeigt sich auch hier in der Ausreißer-Analyse, dass die Studie von Lars Johnson und Mitarbeitern (2000), welche sich als einzige mit dem Verlust eines Elternteils beschäftigt, auch als einzige einen negativen Effekt aufweist. Ein *Random-Effects*-Modell ohne diese Studie erreicht statistische Signifikanz (*Hedges' g* = 0.49; SE = 0.17; 95%-CI = 0.15 – 0.82  $p < .01$ ). Nach der Berechnung des *Fail-Safe-N* sind 24 Studien mit einer Effektstärke von 0 notwendig, um diesen Effekt nicht signifikant werden zu lassen. Dies liegt jedoch unter der „sicheren Grenze“ von 30 Studien. In der graphischen Auswertung des *Funnel Plots* zeigt sich keine Publikationsverzerrung. Die Heterogenität der Studien bleibt jedoch auch in dieser Auswertung bestehen ( $Q = 9.73$ ;  $p = .02$ ), ebenso wie die signifikanten Einflüsse der Studienqualität ( $Q = 8.33$ ;  $p < .01$ ) und des Publikationsjahrs ( $Q = 7.95$ ;  $p < .01$ ) auf die Effektstärken. Ähnlich wie bereits bei den Studien zum Ersterkrankungsalter könnte es sich hier um zwei unterschiedliche Klassen von Stressoren handeln, welche differentielle Auswirkungen auf den Verlauf bipolarer Störungen haben.

*Tabelle 8* Ergebnisse des *Random-Effects*-Modells zum Einfluss von Kindheitstraumata auf die Häufigkeit von Episoden bei Patienten mit einer bipolaren Störung

Studie	Vergleich	Ergebnis	<i>Hedges' g</i>	Standardfehler	Varianz	Konfidenzintervall	<i>p</i>
Brown et al. (2005)	Sexueller Missbrauch in der Kindheit	Anzahl an Episoden	0.752	0.195	0.038	0.369 – 1.135	.000
Garno et al. (2005)	Missbrauch in der Kindheit	Anzahl an Episoden	0.381	0.201	0.041	-0.014 – 0.775	.059
Johnson, L. et al. (2000)	Verlust eines Elternteils in der Kindheit	Anzahl an Episoden	-0.345	0.188	0.035	-0.714 – 0.024	.067
Leverich et al. (2002a; 2006)	Sexueller Missbrauch in der Kindheit	Häufigere Episoden	0.181	0.101	0.010	-0.016 – 0.379	.072
Maguire et al. (2008)	Kindheitstrauma	Anzahl an Episoden	0.888	0.329	0.108	0.244 – 1.533	.007
<b>Random-Effects-Model</b>			<b>0.332</b>	<b>0.190</b>	<b>0.036</b>	<b>-0.041 – 0.705</b>	<b>.081</b>



### 3.2.3 Einfluss von Stress auf das Ersterkrankungsalter

Hat Stress einen Einfluss auf das Ersterkrankungsalter? Lediglich drei Studien aus vier Veröffentlichungen beschäftigten sich mit dieser Frage (Glassner & Haldipur, 1983, 1989; Hays, Krishan, George & Blazer, 1998; Johnson, L. et al., 2000).

Die Studie von Hays und Mitarbeitern (1998) unterteilt Patienten mit einem Beginn einer bipolaren Störung vor und nach dem 50sten Lebensjahr und vergleicht diese beiden Gruppen hinsichtlich des Ausmaßes an Stress vor der Erstmanifestation der Störung. Diese Studie ist in einer ersten Berechnung des *Random-Effects-Modells* ein Ausreißer (*Hedges' g* = -0.62; SE = 0.42; 95%-CI = -1.45-0.22;  $p = .15$ ), das REM wird nicht signifikant (*Hedges' g* = 0.21; SE = 0.29; 95%-CI = -0.36-0.79;  $p = .47$ ). Da die Einteilung in über 50- und unter 50-jährige willkürlich erscheint, die dadurch entstehenden Gruppen sehr unterschiedlich groß sind (68 vs. 6), die Studie inhaltlich nicht zu den anderen passt und statistisch einen Ausreißer darstellt, wurde ein zweites REM berechnet. Wie in Tabelle 9 ersichtlich ist, wird der hier gefundene Effekt signifikant (*Hedges' g* = 0.43; SE = 0.14; 95%-CI = 0.15-0.71;  $p < .00$ ). Die Ergebnisse sind homogen ( $Q = 0.47$ ;  $p = .49$ ). Demnach korreliert das Ausmaß an Stress direkt vor der Erstmanifestation der Störung mit einem späteren Erkrankungsbeginn. Die Anzahl der Studien ist zu gering, um das *Fail-Safe-N* und die Meta-Regressionen zum Einfluss des Publikationsjahres oder der Studienqualität berechnen zu können.

Tabelle 9 Ergebnisse des *Random-Effects-Modells* zum Einfluss von Stress auf das Ersterkrankungsalter

Studie	Vergleich	Ergebnis	<i>Hedges' g</i>	Standardfehler	Varianz	Konfidenzintervall	<i>P</i>
Glassner & Haldipur (1983; 1989)	Früher/ später Beginn	Stress vor Erkrankungsbeginn	0.663	0.329	0.108	-1.011 – 1.277	.054
Johnson, L. et al. (2000)	Ersterkrankungsalter	Lebensereignisse vor Erkrankungsbeginn	0.381	0.161	0.026	-0.062 – 0.696	.018
<b>Random-Effects-Model</b>			<b>0.43</b>	<b>0.144</b>	<b>0.021</b>	<b>0.147 – 0.713</b>	<b>.003</b>

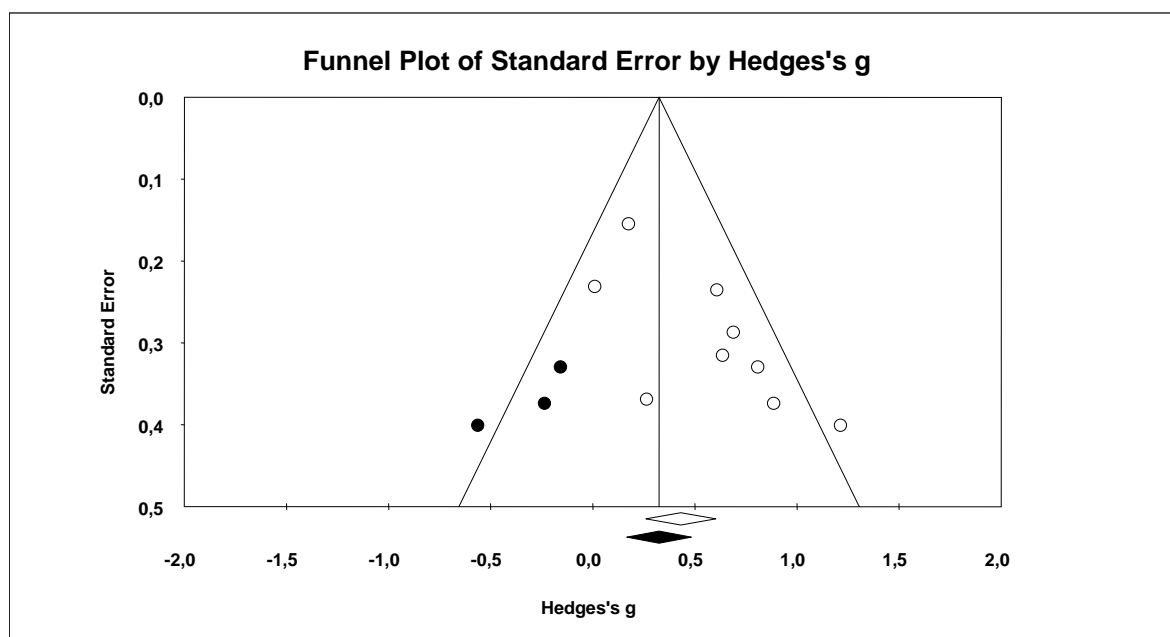
### **3.2.4 Stress vor einem Rückfall im Vergleich zu einem euthymen Kontrollzeitraum**

Erhöht Stress das Rückfallrisiko? Neun Studien, die in 13 Artikeln veröffentlicht wurden (Christensen et al., 2003; Hall, Dunner & Zeller, 1977; Hammen & Gitlin, 1997, 1990, 1995; Hunt et al., 1992; Joffe, McDonald & Kutcher, 1989; Johnson, S.L. et al., 1997, 1999, 2000; Kennedy, Thomson & Stancer, 1983; Mathew et al., 1994; McPherson, Herbison & Romans, 1993) untersuchten die Fragestellungen, ob sich Patienten mit einer bipolaren Störung, die rückfällig werden, von Patienten mit einer bipolaren Störung, die euthym bleiben, unterscheiden und ob sich Patienten mit einer bipolaren Störung vor einer Episode im Vergleich zu einem Kontrollzeitraum hinsichtlich des Ausmaßes von Stress unterscheiden.

Hierbei ergab sich eine signifikante mittlere Effektstärke (*Hedges' g* = 0.51; SE = 0.13; 95%-CI = 0.26-0.76;  $p < .01$ ; Tabelle 10). Vor einer Episode erleben Patienten mit einer bipolaren Störung also deutlich mehr Stress als in anderen Zeiträumen. Der Heterogenitätstest wird nicht signifikant ( $Q = 14.69$ ,  $p = .07$ ). In den Meta-Regressionen (*method of moments*) korrelieren weder das Erscheinungsjahr ( $Q = 2.40$ ;  $p = .12$ ) noch die Qualität der Studien ( $Q = 0.32$ ,  $p = .57$ ) mit dem Ausmaß der Effektstärken. Nach der Berechnung des klassischen *Fail-Safe-N* wären 64 nicht signifikante unveröffentlichte Studien notwendig, um das hier gefundene Ergebnis nicht signifikant werden zu lassen. Dies übersteigt den notwendigen kritischen Wert (55), so dass das Ergebnis als sicher angesehen werden kann. In der graphischen Auswertung des *Funnel Plots* zeigt sich dennoch ein leichter Publikationbias (siehe Abbildung 10).

*Tabelle 10* Ergebnisse des Random-Effects-Modells zum Einfluss von Stress auf die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls

Studie	Vergleich	Ergebnis	Hedges' g	Standardfehler	Varianz	Konfidenzintervall	p
Christensen et al. (2003)	Bipolare Episode/ Kontrollzeitpunkt	Lebensereignisse	0.688	0.287	0.082	0.126 – 1.251	.016
Hall et al. (1977)	Bipolare Episode/ Kontrollzeitpunkt	Lebensereignisse	0.009	0.231	0.053	-0.443 – 0.462	.968
Hammen & Gitlin (1997)	Bipolare Episode/ Kontrollzeitpunkt	Lebensereignisse	0.886	0.374	0.140	0.153 – 1.618	.018
Hunt et al. (1992)	Bipolare Episode/ Kontrollzeitpunkt	Lebensereignisse	1.213	0.401	0.160	0.428 – 1.998	.002
Joffe et al. (1989)	Rückfällige/ Nichtrückfällige	Stress	0.263	0.369	0.136	-0.459 – 0.986	.475
Johnson, S. et al. (1997, 1999, 2000)	Rückfällige/ Nichtrückfällige	Lebensereignisse	0.808	0.329	0.108	0.163 – 1.453	.014
Kennedy et al. (1983)	Bipolare Episode/ Kontrollzeitpunkt	Lebensereignisse	0.607	0.235	0.055	0.147 – 1.068	.010
Mathew et al (1994)	Bipolare Episode/ Kontrollzeitpunkt	Lebensereignisse	0.635	0.315	0.099	0.018 – 1.253	.044
Mc Pherson et al. (1993)	Bipolare Episode/ Kontrollzeitpunkt	Lebensereignisse	0.175	0.154	0.024	-0.128 – 1.131	.258
<b>Random-Effects-Model</b>			<b>0.512</b>	<b>0.126</b>	<b>0.016</b>	<b>0.264 – 0.759</b>	<b>.000</b>



*Abbildung 10* Funnel Plot als graphische Darstellung des Publikationsbias

Betrachtet man die Ergebnisse getrennt für intra- vs. interindividuelle Ergebnisse, ergibt sich folgendes Bild: In den sieben Studien mit intraindividuellen Vergleichen zeigt sich ein signifikanter mittlerer Effekt (*Hedges' g* = 0.51; SE = 0.15; CI = 0.22 – 0.81; *p* < .01), Patienten erleben vor einer Episode mehr Stress als in einem euthymen Kontrollzeitraum. Der Heterogenitätstest wird jedoch signifikant (*Q* = 13.13; *p* < .05). Aber weder die Studienqualität (*Q* = 0.00; *p* = .98) noch das Publikationsjahr (*Q* = 1.56; *p* = .21) haben einen Einfluss auf das Ergebnis. Und in der Ausreißer-Analyse ergibt sich kein weiterführender Hinweis. Nach der Berechnung des *Fail-Safe-N* wären 41 nicht signifikante unveröffentlichte Studien notwendig, um das hier gefundene Ergebnis nicht signifikant werden zu lassen, was den notwendigen kritischen Wert (45) nicht ganz erreicht. Auch im *Funnel Plot* zeigt sich eine leichte Publikationsverzerrung, so dass das Ergebnis nicht ganz sicher zu interpretieren ist.

Für die vier Studien mit interindividuellen Vergleichen ergibt sich eine kleine, nicht signifikante Effektstärke (*Hedges' g* = 0.35; SE = 0.21; CI = -0.06 – 0.7; *p* = .10). Die Ergebnisse sind homogen (*Q* = 4.01; *p* = .18). Es finden sich keine Ausreißer. Dies bedeutet, dass sich Patienten mit einer bipolaren Störung vor einer Episode nicht von Patienten mit einer bipolaren Störung in einem euthymen Intervall hinsichtlich des Ausmaßes von Stress unterscheiden.

### **3.2.5 Stress vor manischen vs. depressiven Episoden**

Ist der Einfluss von Stress in Abhängigkeit von der Polarität der Episode (Depression versus Manie) unterschiedlich groß? Bzw. gibt es einen Zusammenhang zwischen bestimmten Stressoren und der Polarität? Sechs Studien in sieben Veröffentlichungen (Ambelas, 1987; Dunner, Patrick & Fieve, 1979; Hall et al., 1977; Hosang, Korszum, Jones, Gray, Gunasinghe & McGuffin, 2010; Linden, Kirchmann & Schaub, 1998; Malkoff-Schwartz et al., 1998, 2000) untersuchten den Einfluss von Stress auf manische bzw. depressive Episoden.

Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich eines differentiellen Einflusses von Stress (*Hedges' g* = 0.17; SE = 0.16; 95%-CI = -0.15-0.48; *p* = .30; Tabelle 11). Der Heterogenitätstest wird signifikant (*Q* = 16.56; *p* < .01). In den Meta-Regressionen hat jedoch weder die Studienqualität (*Q* = 0.25; *p* = .62) noch das Erscheinungsjahr (*Q* = 2.67; *p* = .10) einen Einfluss auf die Effektstärken. Ebenso führt die Ausreißer-Analyse nicht zu anderen Ergebnissen.

Bis auf die Studie von Hosang und Mitarbeiter (2010) handelt es sich um interindividuelle Vergleiche. Wertet man die Studien nach diesem Kriterium getrennt aus, ergeben sich keine

anderen Ergebnisse. Auch die Heterogenität lässt sich damit nicht aufklären. Die Studien können somit gemeinsam ausgewertet werden.

*Tabelle 11* Ergebnisse des *Random-Effects-Modells* zum möglichen differentiellen Einfluss von Stress auf manische bzw. depressive Episoden

Studie	Vergleich	Ergebnis	Hedges' <i>g</i>	Standardfehler	Varianz	Konfidenzintervall	<i>P</i>
Ambelas (1987)	Manische/ depressive Episode	Lebensereignisse	1.236	0.462	0.214	0.330 – 2.142	.007
Dunner et al. (1979)	Manischer/ depressiver Erkrankungsbeginn	Lebensereignisse	0.207	0.249	0.062	-0.281 – 0.694	.406
Hall et al. (1977)	Manische/ depressive Episode	Lebensereignisse	1.016	0.459	0.211	0.115 – 1.916	.027
Hosang et al. (2010)	Manische/ depressive Episode	Lebensereignisse	-0.052	0.044	0.002	-0.139 – 0.034	.238
Linden et al. (1998)	Patienten mit manischer/ depressiver Episode	Lebensereignisse	-0.280	0.155	0.024	-0.585 – 0.024	.071
Malkoff-Schwartz et al. (1998; 2000)	Patienten mit manischer/ depressiver Episode	Lebensereignisse	0.134	0.381	0.145	-0.613 – 0.880	.726
<b>Random-Effects-Model</b>			<b>0.166</b>	<b>0.161</b>	<b>0.026</b>	<b>0.150 – 0.483</b>	<b>.303</b>

Einzelne Studien haben sich mit dem Einfluss spezifischer Stressoren auf die Polarität der Episode beschäftigt (Tabelle 12). Sheri Johnson und Mitarbeiter (1997, 1999, 2000) untersuchten den Einfluss positiver Ereignisse und solcher, welche mit der Erreichung von Zielen, sogenannten *goal-attainment events*, in Zusammenhang stehen. Positive Lebensereignisse hatten keinen Einfluss auf depressive Symptome (*Hedges' g* = 0.14; SE = 0.31; 95%-CI = -0.47-0.75; *p* = .66) und wider Erwarten auch nicht auf manische Symptome (*Hedges' g* = 0.01; SE = 0.31; 95%-CI = -0.60-0.61; *p* = .99). *Goal-attainment events* hatten, wie angenommen, einen Einfluss auf die Entwicklung manischer Symptome (*Hedges' g* = 0.76; SE = 0.33; 95%-CI = 0.11-1.41; *p* = .02), aber nicht auf die Entwicklung depressiver Symptome (*Hedges' g* = -0.04; SE = 0.31; 95%-CI = -0.65-0.57; *p* = .90).

Malkoff-Schwartz und Mitarbeiter (1998, 2000) untersuchten die Frage, inwiefern Ereignisse, die soziale Rhythmen stören, also zu einer *social rhythm disruption* führen, einen differentiellen Einfluss auf das Auftreten manischer bzw. depressiver Symptome haben. Es zeigt sich ein großer Effekt insofern, als dass eine *social rhythm disruption* eindeutig häufiger zu manischen als zu depressiven Episoden führt (*Hedges' g* = 1.05; SE = 0.39; 95%-CI = 0.29-1.80; *p* = .01).

Yan, Hammen, Cohen, Daley und Henry (2004) untersuchten das Konzept *high expressed emotions*, welches vor allem aus der Schizophrenieforschung bekannt ist und beschreibt, inwiefern Familienangehörige den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen, indem sie häufig Kritik äußern und feindselig und emotional überengagiert sind. In der hier eingeschlossenen Studie hat *HEE* keinen Einfluss auf manische (*Hedges' g* = 0.12; SE = 0.30; 95%-CI = -0.45-0.70; *p* = .69), jedoch auf depressive Symptome (*Hedges' g* = 0.76; SE = 0.32; 95%-CI = 0.14-1.38; *p* = .02).

Da sich jeweils zu wenige Studien mit diesen spezifischen Fragestellungen beschäftigt haben, war es in dieser Arbeit nicht möglich, weitere Berechnungen, wie Homogenitätstests, eine Ausreißer-Analyse, Meta-Regressionen oder das *Fail-Safe-N* durchzuführen.

*Tabelle 12* Effektstärken der Studien zum Einfluss spezifischer Stressoren auf die Entwicklung manischer bzw. depressiver Symptome

Studie	Vergleich	Ergebnis	Hedges' <i>g</i>	Standardfehler	Varianz	Konfidenzintervall	<i>p</i>
Johnson, S. et al. (1997; 1999; 2000)	Positive Lebensereignisse	Manische Symptome	0.006	0.310	0.096	-0.603 – 0.614	.985
	Positive Lebensereignisse	Depressive Symptome	0.138	0.311	0.097	-0.472 – 0.748	.658
	goal attainment events ja / nein	Manische Symptome	0.758	0.333	0.111	0.105 – 1.410	.023
	goal attainment events ja / nein	Depressive Symptome	-0.039	0.310	0.096	-0.648.- 0.569	.899
Malkoff-Schwartz et al. (1998; 2000)	Patienten mit manischer/depressiver Episode	social rhythm disruption	1.045	0.387	0.149	0.288 – 1.803	.007
Yan et al. (2004)	high/low expressed emotions	Manische Episode	0.118	0.297	0.088	-0.464 – 0.701	.690
	high/low expressed emotions	Depressive Episode	0.760	0.318	0.101	0.137 – 1.383	.017

### **3.2.6 Empirische Befunde zum Kindling-Modell**

Wird das *Kindling*-Modell (Post, 1992; Post, Rubinow & Ballinger, 1986) durch empirische Studien gestützt? Es postuliert, dass zu Beginn der Störung Stress einen größeren Einfluss hat, welcher im Verlauf der Störung immer geringer wird, weitere Episoden also zunehmend unabhängiger von äußeren Faktoren auftreten.

Sechs Studien in neun Artikeln (Ambelas, 1987; Bebbington et al., 1993, 1996; Beyer, Kuchibhatla, Cassidy & Krishnan, 2008; Bidzinska, 1984; Glassner & Haldipur, 1983, 1989; Hammen & Gitlin, 1997; Swendsen, Hammen, Heller & Gitlin, 1995) untersuchen diese Fragestellung. Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen zunächst, dass Stress zu Erkrankungsbeginn keinen größeren Einfluss als im weiteren Verlauf der Störung hat (*Hedges' g* = 0.32; SE = 0.23; 95%-CI = -0.13-0.77; *p* = .16; Tabelle 13). Allerdings sind die Studienergebnisse sehr heterogen (*Q* = 24.72; *p* < .01). Weder die Studienqualität (*Q* = 0.11; *p* = .74), noch das Erscheinungsjahr (*Q* = 2.04; *p* = .15) haben in den Meta-Regressionen einen Einfluss auf die Effektstärken.

Die Ausreißer-Analyse zeigt, dass bei Ausschluss einer Studie (Hammen & Gitlin, 1997) das Ergebnis signifikant wird (*Hedges' g* = 0.49; SE = 0.21; 95%-CI = 0.09 – 0.90; *p* = .02; Tabelle 14). Die Ausreißer-Analyse ist vollständig in Tabelle 14 abgebildet. Die Berechnung des *Fail-Safe-N* unter Ausschluss dieser Studie ergibt 22 Studien, die notwendig wären, um den Effekt nicht signifikant werden zu lassen. Dies erreicht jedoch nicht den kritischen Wert von 35, d.h. dass dieses Ergebnis nur mit einer bedingten Sicherheit zu interpretieren ist. Der *Funnel Plot* für die Berechnung ohne die Ausreißerstudie ist in Abbildung 11 abgebildet und zeigt dementsprechend auch eine leichte Publikationsverzerrung. Wichtig ist hier zu erwähnen, dass diese Ausreißerstudie die einzige prospektive Studie ist. Unter den retrospektiven Studien trägt besonders die Studie von Ambelas (1987) mit dem größten Effekt zur Heterogenität bei. Wird diese Studie aus der meta-analytischen Auswertung der retrospektiven Studien ausgeschlossen, ist der Effekt nur noch annähernd signifikant (*g* = 0.33, *p* = .06). Die Effekte der verbleibenden vier Studien sind dann homogen (*Q* = 7.32; *p* = .06). Die Studienlage ist also sehr uneinheitlich und schwer zu interpretieren.

*Tabelle 13* Ergebnisse des *Random-Effects*-Modells zum Einfluss von Stress im Verlauf bipolarer Störungen

Studie	Vergleich	Ergebnis	<i>Hedges' g</i>	Standardfehler	Varianz	Konfidenzintervall	<i>p</i>
Ambelas (1987)	Erste vs. spätere Episoden	Lebensereignisse	1.120	0.271	0.073	0.590 – 1.651	.000
Bebbington et al. (1993,1996)	Erste vs. spätere Episoden	Lebensereignisse	0.664	0.293	0.086	0.090 – 1.237	.023
Beyer et al. (2008)	Erste vs. spätere Episoden	Lebensereignisse	0.170	0.169	0.028	-0.160 – 0.501	.312
Bidzinska (1984)	Erste vs. spätere Episoden	Lebensereignisse	0.697	0.240	0.058	0.226 – 1.168	.004
Glassner & Haldipur (1983; 1989)	Erste vs. spätere Episoden	Stress	-0.069	0.235	0.055	-0.530 - 0.392	.770
Hammen & Gitlin (1997)	Erste vs. spätere Episoden	Lebensereignisse	-0.846	0.396	0.157	-1.622 - 0.069	.033
Swendsen (1995)							
<b>Random-Effects-Model</b>			<b>0.323</b>	<b>0.230</b>	<b>0.053</b>	<b>-0.127 – 0.773</b>	<b>.160</b>



Tabelle 14 Ausreißer-Analyse

Studie	Statistiken ohne die jeweilige Studie				Homogenitätstest		
	Point	Standard- fehler	Varianz	Konfidenz- intervall	<i>p</i>	<i>Q</i>	<i>P</i>
Ambelas (1987)	0.174	0.218	0.048	-0.254 - 0,602	.425	15.063	.005
Bebbington et al. (1993,1996)	0.254	0.267	0.071	-0.268 - 0,777	.340	23.312	.000
Beyer et al. (2008)	0.349	0.300	0.090	-0.240 - 0,937	.245	23.299	.000
Bidzinska (1984)	0.241	0.270	0.073	-0.289 - 0,770	.373	22.017	.000
Glassner & Haldipur (1983; 1989)	0.403	0.266	0.071	-0.118 - 0,924	.129	21.105	.000
Hammen & Gitlin (1997); Swendsen et al. (1995)	0.492	0.206	0.042	0.089 - 0,896	.017	15.219	.004

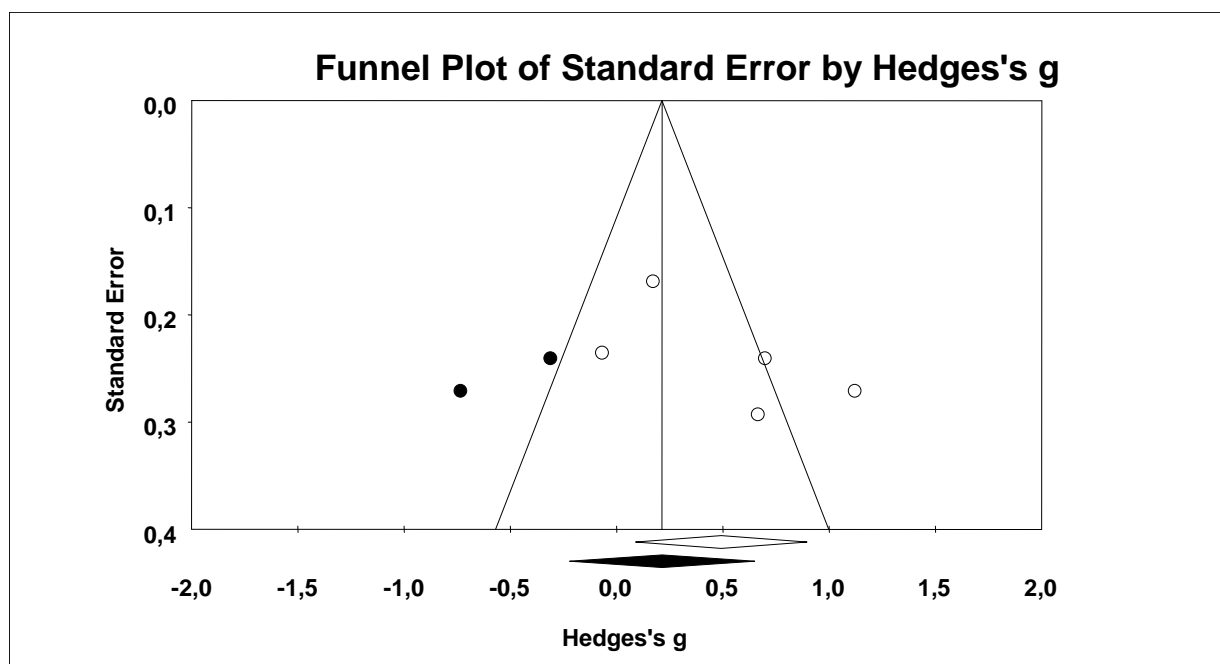


Abbildung 11 Funnel Plot zur graphischen Darstellung der Publikationsverzerrung

### 3.2.7 Einfluss unterschiedlicher Stressoren und weitere Auswertungen

Haben unterschiedliche Stressoren einen unterschiedlich großen Einfluss? Die meisten Studien, die den Einfluss spezifischer Stressoren untersuchten, verglichen entweder manische mit depressiven Episoden oder eine Patientengruppe mit bipolarer Störung mit einer anderen Patientengruppe bzw. mit Gesunden. Die Ergebnisse dieser Studien werden in den dazugehörigen Abschnitten 3.2.5. (Stress vor manischen vs. depressiven Episoden) bzw. 3.2.8. (Einfluss von Stress auf den Verlauf bipolarer Störungen im Vergleich mit anderen Gruppen) vorgestellt. Um eine Wiederholung zu vermeiden, werden in diesem Abschnitt nur zusätzliche Ergebnisse der Studien vorgestellt.

Eine Studie (Kim & Miklowitz, 2004; Miklowitz, Simoneau, Sachs-Ericsson, Warner & Suddath, 1996) beschäftigte sich mit der Frage, inwiefern Familien mit *high expressed emotions* den Verlauf bipolarer Störungen beeinflussen. Hier zeigte sich kein Einfluss (*Hedges' g* = -0.05; SE = 0.21; 95%-CI = -0.45 – 0.36; *p* = .82), d.h. dass Familien mit *high expressed emotions* nicht allgemein dazu führen, dass Patienten mit einer bipolaren Störung häufiger Episoden erleben als Patienten, deren Familien durch *low expressed emotions* gekennzeichnet sind.

Zwei Studien untersuchten den Einfluss von Stressoren auf Patienten mit einer bipolaren Störung, die gut bzw. schlecht auf Lithium ansprechen (Kulhara, Basu, Mattoo, Sharan & Chopra, 1999; Yazici, Kora, Ucok, Tunali & Turan, 1999). Dabei kann kein signifikanter Unterschied gefunden werden (*Hedges' g* = 0.35; SE = 0.25; 95%-CI = -0.15 – 0.84; *p* = .17; Tabelle 15), d.h. dass das Ansprechen auf Lithium den negativen Einfluss negativer Lebensereignisse nicht mindert. Die beiden Studien sind homogen (*Q* = 1.54; *p* = .22), so dass das Ergebnis relativ sicher interpretiert werden kann.

*Tabelle 15* Random-Effects-Modell zum Einfluss von Stress auf Patienten, die gut bzw. schlecht auf Lithium ansprechen

Studie	Vergleich	Ergebnis	<i>Hedges' g</i>	Standardfehler	Varianz	Konfidenzintervall	<i>P</i>
Kulhara et al. (1999)	Gutes/ schlechtes Ansprechen auf Lithium	Stress	0.506	0.186	0.035	0.141 – 0.870	.006
Yazici et al. (1999)	Gutes/ schlechtes Ansprechen auf Lithium	Life events	-0.054	0.412	0.170	-0.862 – 0.753	.895
<b>Random-Effects-Model</b>			<b>0.346</b>	<b>0.253</b>	<b>0.064</b>	<b>-0.149 – 0.842</b>	<b>.170</b>

### **3.2.8 Einfluss von Stress auf den Verlauf bipolarer Störungen im Vergleich mit anderen Gruppen**

Ist der Einfluss von Stress in der Patientengruppe mit bipolarer Störung kleiner, gleich oder größer als bei anderen Patientengruppen wie unipolar depressiven, schizophrenen oder körperlich kranken Patienten oder gesunden Personen? Diese Frage ist insofern relevant, als dass für unterschiedliche Patientengruppen der Einfluss von Stress unterschiedlich groß eingeschätzt wird, was wiederum aus ätiologischen Modellen abgeleitet wird und Einfluss auf Interventionsprogramme hat. Stress wird z.B. in der Ätiologie der unipolaren Depression eine große Rolle eingeräumt, wie bereit unter 1.2.2 ausgeführt. Es werden zunächst unter 3.2.8.1 die Studien mit einer unipolar depressiven Kontrollgruppe vorgestellt. Unter 3.2.8.2 folgen die Studien mit schizophrenen Kontrollgruppen. Es schließen sich die Studien mit einer körperlich kranken Kontrollgruppe (Abschnitt 3.2.8.3) und mit einer gesunden Kontrollgruppe (Abschnitt 3.2.8.4) an.

#### **3.2.8.1 Vergleiche mit einer unipolar depressiven Kontrollgruppe**

##### *3.2.8.1.1 Negative Lebensereignisse vor einer Episode, Vergleich mit Patienten mit einer unipolaren Depression*

Achtzehn Studien, veröffentlicht in 24 Artikeln (Alnaes & Torgersen, 1993; Ayuso-Gutierrez, Fuentenebro de Diego, Mendez Barroso & Mateo Martin, 1980; Bebbington et al., 1993, 1996; Bidzinska, 1984; Bohlken et al., 1991a, 1994; Bohlken, Priebe & Umann 1991b; Clancy, Crowe, Winokur & Morrison, 1973; Fritze, Schneider & Maurer, 1996; Hammen, 1991; Hammen et al., 1989; Hammen, Ellicott & Gitlin, 1992; Horesh & Iancu, 2010; Hosang et al., 2010; Isometsä, Heikkinen, Henriksson, Aro & Lonqvist, 1995, Isometsä, 2005; Jackson, Meeks & Vititoe, 2002; Malkoff-Schwartz et al., 1998, 2000; Mitchell et al., 1992; Myin-Germeys et al., 2003; Perris, 1984; Reilly-Harrington et al., 1999), untersuchten die Frage, ob sich Patienten mit einer bipolaren Störung und unipolar depressive Patienten im Ausmaß, in dem Stress einen Einfluss auf das Auftreten einer Episode hat, unterscheiden. Hierbei wurden Stressoren bis zu einem Jahr vor einer Episode erfasst.

Patienten mit einer bipolaren Störung unterscheiden sich nicht von Patienten mit einer unipolaren Störung darin, wie viel Stress sie vor einer Episode erleben (*Hedges' g* = -0.06; SE = 0.07; 95%-CI = 10.19-0.08; *p* = .40; Tabelle 16). Allerdings ist die Interpretation problematisch, da der Homogenitätstest signifikant wird (*Q* = 35.70; *p* < .01). In den Meta-Regressionen hat die Studienqualität (*Q* = 0.10; *p* = .76) und das Publikationsjahr (*Q* = 0.00; *p* = .98) keinen Einfluss auf das Ergebnis. Die Ausreißer-Analyse zeigt keine Ausreißer, durch

deren Ausschluss es zu anderen Ergebnissen kommen würde. Auch die Auswertung nach einzelnen Ergebniskategorien führt nicht zur Aufklärung der Heterogenität.

*Tabelle 16* Das *Random-Effects*-Modell zum Einfluss negativer Lebensereignisse vor einer Episode bei Patienten mit bipolarer bzw. unipolar depressiver Störung

Studie	Vergleich	Ergebnis	Hedges' <i>g</i>	Standardfehler	Varianz	Konfidenzintervall	<i>p</i>
Alnaes & Torgersen (1993)	Unipolar Depressive	Stress	-0.497	0.251	0.063	-0.989 - 0.004	0.048
Ayuso-Gutierrez et al. (1980)	Unipolar Depressive	Lebensereignisse	-0.868	0.286	0.081	-1.428 - 0.308	0.002
Bebbington et al. (1993,1996)	Unipolar Depressive	Lebensereignisse	-0.601	0.375	0.140	-1.337 - 0.134	.109
Bidzinska (1984)	Unipolar Depressive	Stress vor der letzten Episode	0.042	0.286	0.082	-0.518 - 0.602	.884
Bohlken et al. (1991a, 1991b, 1994)	Unipolar Depressive	Lebensereignisse	0.488	0.299	0.090	-0.099 - 1.074	.103
Clancy et al. (1973)	Unipolar Depressive	Lebensereignisse	-0.304	0.145	0.021	-0.588 - 0.020	.036
Fritze et al. (1996)	Unipolar Depressive	Lebensereignisse	-0.016	0.068	0.005	-0.149 - 0.117	.810
Hammen (1991)	Unipolar Depressive	Objektiver Stress	-0.341	0.393	0.154	-1.111 - 0.428	.385
Hammen et al. (1989, 1992)	Unipolar Depressive	Lebensereignisse	0.653	0.894	0.800	-1.100 - 2.406	.465
Horesh & Iancu (2010)	Unipolar Depressive	Lebensereignisse	-0.003	0.255	0.065	-0.502 - 0.496	.991
Hosang et al. (2010)	Unipolar Depressive	Stress vor der letzten Episode	-0.208	0.060	0.004	-0.325 - 0.090	.001
Isometsä (1995; 2005)	Unipolar Depressive	Lebensereignisse	0.060	0.245	0.060	-0.421 - 0.540	.807
Jackson et al. (2002)	Unipolar Depressive	Lebensereignisse	-0.044	0.147	0.022	-0.332 - 0.244	.763
Malkoff-Schwartz et al. (1998; 2000)	Unipolar Depressive	Lebensereignisse	0.242	0.277	0.077	-0.302 - 0.785	.383

Mitchell et al. (1992)	Unipolar Depressive	Stress	0	0.305	0.093	-0.597 – 0.597	1
Myin-Germeys et al. (2003)	Unipolar Depressive	Sozialer/ aktivitäts- vermittelter Stress	0.299	0.218	0.048	-0.129 – 0.727	.171
Perris (1984)	Unipolar Depressive	Lebens- ereignisse	0.462	0.282	0.080	-0.090 – 1.016	.101
Reilly-Harrington et al. (1999)	Unipolar Depressive	Lebens- ereignisse	0.184	0.175	0.031	-0.158 – 0.526	.292
<b>Random-Effects-Model</b>			<b>-0.056</b>	<b>0.067</b>	<b>0.005</b>	<b>-0.188 – 0.075</b>	<b>.402</b>

### 3.2.8.1.2 Negative Lebensereignisse vor der Erstmanifestation, Vergleich mit Patienten mit einer unipolaren Depression

Sechs Studien (Bidzinska, 1984; Horesh & Iancu, 2010; Johnson & Leeman, 1977; Johnson, L. et al., 2000; Patrick, Dunner & Fieve, 1978; Thomson & Hendrie, 1972) verglichen Patienten mit einer bipolaren Störung mit unipolar depressiven Patienten hinsichtlich des Ausmaßes an Stress, das vor der Erstmanifestation der Störung erlebt wurde.

Hierbei fand sich kein signifikanter Unterschied (*Hedges' g* = -0.16, SE = 0.10; 95%-CI = -0.36-0.04; *p* = .12; Tabelle 17). Der Homogenitätstest ist nicht signifikant (*Q* = 5.37; *p* = .37). In den Meta-Regressionen wird weder der Einfluss der Studienqualität (*Q* = 0.43; *p* = .51) noch des Erscheinungsjahres (*Q* = 0.06; *p* = .80) signifikant. Das Ergebnis kann also sicher interpretiert werden.

*Tabelle 17* Das *Random-Effects-Modell* zum Einfluss negativer Lebensereignisse vor der Ersterkrankung von Patienten mit bipolarer bzw. unipolar depressiver Störung

Studie	Vergleich	Ergebnis	Hedges' <i>g</i>	Standardfehler	Varianz	Konfidenzintervall	<i>p</i>
Bidzinska (1984)	Unipolar Depressive	Stress vor Erkrankungs- beginn	0.038	0.365	0.133	- 0.678 – 0.754	.918
Horesh & Iancu (2010)	Unipolar Depressive	Lebens- ereignisse vor Erkrankungs- beginn	-0.088	0.255	0.065	-0.587 – 0.412	.731
Johnson, G. & Lee-man (1977)	Unipolar Depressive	Stress vor Erkrankungs- beginn	-0.515	0.319	0.101	-1.139 – 0.109	.106
Johnson, L. et al. (2000)	Unipolar Depressive	Lebens- ereignisse vor Erkrankungs- beginn	-0.308	0.162	0.026	-0.626 – 0.010	.057
Patrick et al. (1978)	Unipolar Depressive	Lebens- ereignisse vor Erkrankungs- beginn	0.184	0.207	0.043	-0.222 – 0.590	.375
Thomson & Hendrie (1972)	Unipolar Depressive	Stress vor Erkrankungs- beginn	-0.270	0.264	0.070	-0.788 – 0.248	.307
<b>Random-Effects-Model</b>			<b>-0.159</b>	<b>0.101</b>	<b>0.016</b>	<b>-0.357 - 0.085</b>	<b>.115</b>

### 3.2.8.1.3 Negative Lebensereignisse in der Kindheit, Vergleich mit Patienten mit einer unipolaren Depression

Sieben Studien (Agid et al., 1999; Alnaes & Torgersen, 1993; Ayuso-Gutierrez et al., 1980; Horesh & Iancu, 2010; Johnson, L. et al., 2000; Laursen et al., 2007; Levitan et al., 1998) beschäftigen sich mit dieser Fragestellung.

Patienten mit bipolarer und unipolar depressiver Störung berichten gleich viele negative Kindheitserlebnisse (*Hedges' g* = 0.05; SE = 0.09; 95%-CI = -0.12-0.23; *p* = .55; Tabelle 18). Der Homogenitätstest ist nicht signifikant (*Q* = 11.27; *p* = .08), die Studien sind also homogen, das Ergebnis ist sicher zu interpretieren. In den Meta-Regressionen hat weder die Studienqualität (*Q* = 0.71; *p* = .40) noch das Publikationsjahr (*Q* < 0.00; *p* = .98) einen Einfluss auf die Effektstärken.

*Tabelle 18* Ergebnisse des *Random-Effects*-Modells zum Einfluss negativer Kindheitserlebnisse bei Patienten mit einer bipolaren bzw. unipolar depressiven Störung

Studie	Vergleich	Ergebnis	Hedges' <i>g</i>	Standardfehler	Varianz	Konfidenzintervall	<i>p</i>
Agid et al. (1999)	Unipolar Depressive	Verlust eines Elternteils in der Kindheit	-0.354	0.211	0.045	-0.768 - 0.060	.094
Alnaes & Torgersen (1993)	Unipolar Depressive	Verlust eines Elternteils in der Kindheit	-0.403	0.400	0.160	-1.186 - 0.380	.313
Ayuso-Gutierrez et al. (1980)	Unipolar Depressive	Verlust eines Elternteils in der Kindheit	0.429	0.355	0.126	-0.266 - 1.124	.227
Horesh & Iancu (2010)	Unipolar Depressive	Lebensereignisse in der Kindheit	0.434	0.258	0.065	-0.072 - 0.939	.093
Johnson, L. et al. (2000)	Unipolar Depressive	Verlust eines Elternteils in der Kindheit	-0.039	0.172	0.030	-0.377 - 0.298	.819
Laursen et al. (2007)	Unipolar Depressive	Verlust eines Elternteils in der Kindheit	0.018	0.033	0.001	-0.46 - 0.082	.586
Levitan et al. (1998)	Unipolar Depressive	Sexueller Missbrauch in der Kindheit	0.265	0.141	0.020	-0.011 - 0.540	.060
<b>Random-Effects-Model</b>			<b>0.052</b>	<b>0.088</b>	<b>0.008</b>	<b>-0.120 - 0.226</b>	<b>.550</b>

#### 3.2.8.1.4 Episode nach einer Geburt, Vergleich mit Patienten mit einer unipolar depressiven Störung

Drei Studien (Alnaes & Torgersen, 1993; Clancy et al., 1973; Kendell et al., 1987) wiesen einen signifikanten Effekt insofern nach, als dass Patienten mit einer bipolaren Störung häufiger eine Episode nach einer Geburt erleben als Patienten mit einer unipolaren Depression (*Hedges' g* = 0.94; SE = 0.47; 95%-CI = 0.02-1.86; *p* < .05; Tabelle 19). Besonders hervorzuheben ist hier, dass nur in der Studie von Kendell und Mitarbeitern (1987) ausschließlich Frauen untersucht wurden. Bei den beiden anderen handelt es sich um gemischte Patientengruppen. Die Studien sind homogen (*Q* = 4.81; *p* = .09). In den Meta-Regressionen zeigt sich kein signifikanter Einfluss der Studienqualität (*Q* = 1.35; *p* = .25). Das Publikationsjahr hingegen hat einen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis: Die Effektstärken werden umso größer, je aktueller die Studien sind (*Q* = 4.73; *p* = .03). Es wären sechs unveröffentlichte Studien nach der Berechnung des *Fail-Safe-N* notwendig, um diesen Effekt nicht signifikant werden

zu lassen. Für ein sicheres Ergebnis wären hingegen 25 notwendig. Die graphische Darstellung des *Funnel Plots* zeigt jedoch keine Publikationsverzerrung. Der Effekt kann mit einer gewissen Sicherheit interpretiert werden.

*Tabelle 19* Ergebnisse des *Random-Effects*-Modells zum Einfluss einer Geburt auf den Verlauf einer bipolaren bzw. unipolar depressiven Störung

Studie	Vergleich	Ergebnis	Hedges' <i>g</i>	Standardfehler	Varianz	Konfidenzintervall	<i>p</i>
Alnaes & Torgersen (1993)	Unipolar Depressive	Geburt	1.949	0.867	0.751	0.251 – 3.648	.025
Clancy et al. (1973)	Unipolar Depressive	Geburt	0.302	0.305	0.093	-0.295 - 0.899	.322
Kendell et al. (1987)	Unipolar depressive Frauen	Geburt	1.235	0.522	0.273	0.211 - 2.259	.018
<b>Random-Effects-Model</b>			<b>0.938</b>	<b>0.469</b>	<b>0.220</b>	<b>0.020 - 1.856</b>	<b>.045</b>

### 3.2.8.2 Vergleiche mit einer schizophrenen Kontrollgruppe

#### 3.2.8.2.1 Negative Lebensereignisse vor einer Episode, Vergleich mit schizophrenen Patienten

Sieben Studien, veröffentlicht in zehn Artikeln (Bebbington et al., 1993, 1996; Bohlken et al., 1991a, 1991b, 1994; Chakraborty, Chatterjee, Choudhary, Singh & Chakraborty, 2007; Clancy et al., 1973; Jackson et al., 2002; Kendell et al., 1987; Marneros, Deister & Rohde, 1990) verglichen den Einfluss von Stress vor einer Episode von Patienten mit einer bipolaren bzw. schizophrenen Störung.

Hinsichtlich des Ausmaßes von Stress vor einer Episode unterscheiden sich die beiden Patientengruppen nicht (*Hedges' g* = 0.19; SE = 0.16; 95%-CI = -0.13-0.50; *p* = .24; Tabelle 20). Die Studien sind allerdings heterogen (*Q* = 17.32; *p* = .01). Dennoch können keine Ausreißer identifiziert werden. Weder die Studienqualität (*Q* = 0.20; *p* = .66) noch das Erscheinungsjahr (*Q* = 1.28; *p* = .26) beeinflussen die Ergebnisse.



*Tabelle 20* Ergebnisse des *Random-Effects-Modells* zum Einfluss negativer Lebensereignisse vor einer Episode einer bipolaren bzw. schizophrenen Störung

Studie	Vergleich	Ergebnis	Hedges' <i>g</i>	Standardfehler	Varianz	Konfidenzintervall	<i>p</i>
Bebbington et al. (1993,1996)	Schizophrene Patienten	Lebensereignisse	-0.148	0.249	0.062	0.635 - 0.339	.551
Bohlken et al. (1991a; 1991b; 1994)	Schizophrene Patienten	Lebensereignisse	-0.092	0.288	0.083	-0.656 – 0.471	.748
Chakraborty et al. (2007)	Schizophrene Patienten	Lebensereignisse	-0.452	0.322	0.104	-1.083 – 0.179	.161
Clancy et al. (1973)	Schizophrene Patienten	Lebensereignisse	0.603	0.175	0.031	0.259 – 0.947	.000
Jackson et al. (2002)	Schizophrene Patienten	Lebensereignisse	0.523	0.128	0.019	0.252 - 0.794	.000
Kendell et al. (1987)	Schizophrene Patienten	Geburt	0.901	0.690	0.477	-0.452 - 2.255	.192
Marneros et al. (1990)	Schizophrene Patienten	Lebensereignisse	0.122	0.266	0.071	-0.400 – 0.644	.647
<b>Random-Effects-Model</b>			<b>0.188</b>	<b>0.161</b>	<b>0.026</b>	<b>-0.127 - 0.504</b>	<b>.241</b>

### 3.2.8.2.2 Negative Lebensereignisse in der Kindheit, Vergleich mit schizophrenen Patienten

Drei Studien (Agid et al., 1999; Darves-Bornoz, Lemperiere, Degiovanni & Gaillard, 1995; Laursen et al., 2007) untersuchten, ob Patienten mit einer bipolaren Störung im Vergleich zu schizophrenen Patienten häufiger bzw. seltener negative Lebensereignisse in der Kindheit berichten, wie z.B. Misshandlung oder der Verlust eines Elternteils.

Für die einbezogenen Studien zeigt sich kein Unterschied zwischen Patienten mit einer bipolaren Störung und schizophrenen Patienten (*Hedges' g* = -0.06; SE = 0.03; 95%-CI = -0.13-0.01; *p* = .08; Tabelle 21). Der Homogenitätstest ist nicht signifikant (*Q* = 0.58; *p* = .75), die Studien sind also homogen. Die Ergebnisse sind nicht von der Studienqualität (*Q* = 0.58; *p* = .45) oder dem Erscheinungsjahr (*Q* = 0.58; *p* = .45) abhängig. Sie können sicher interpretiert werden.

*Tabelle 21* Ergebnisse des *Random-Effects*-Modells zum Einfluss negativer Kindheitserlebnisse bei Patienten mit einer bipolaren bzw. schizophrenen Störung

Studie	Vergleich	Ergebnis	<i>Hedges'</i> <i>g</i>	Standardfehler	Varianz	Konfidenzintervall	<i>p</i>
Agid et al. (1999)	Schizophrene Patienten	Verlust eines Elternteils in der Kindheit	-0.160	0.221	0.049	-0.593 - 0.274	.470
Darves-Bornoz et al. (1995)	Schizophrene Patienten	Sexueller Missbrauch in der Kindheit	-0.230	0.281	0.079	-0.780 - 0.320	.413
Laursen et al. (2007)	Schizophrene Patienten	Verlust eines Elternteils in der Kindheit	-0.056	0.035	0.001	-0.125 - 0.013	.111
<b>Random-Effects-Model</b>			<b>-0.061</b>	<b>0.034</b>	<b>0.002</b>	<b>-0.128 - 0.006</b>	<b>.076</b>

### 3.2.8.2.3 Spezifische Stressoren, Vergleich mit schizophrenen Patienten

Nur eine Studie untersuchte den Einfluss einer Geburt auf den Verlauf bipolarer vs. schizophrener Störungen (Kendell et al., 1987). Diese zeigte einen großen, aber nicht signifikanten Effekt insofern, als dass Patientinnen mit einer bipolaren Störung postpartal häufiger eine erneute Krankheitsphase erleben als Patientinnen mit einer schizophrenen Störung (*Hedges'*  $g = 0.90$ ;  $SE = 0.61$ ;  $95\%-CI = -0.45 - 2.26$ ;  $p = .19$ ).

### 3.2.8.3 Vergleiche mit einer körperlich kranken Kontrollgruppe

#### 3.2.8.3.1 Negative Lebensereignisse vor einer Episode, Vergleich mit körperlich kranken Personen

Vier Studien (Ambelas, 1979, 1987; Hammen, 1991; Kennedy et al., 1983) verglichen das Ausmaß von Stress von Patienten mit einer bipolaren Störung bis zu einem Jahr vor einer Episode mit dem von Patienten, die aufgrund körperlicher Krankheitsfaktoren in Behandlung kamen. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (*Hedges'*  $g = 0.72$ ;  $SE = 0.40$ ;  $95\%-CI = -0.065 - 1.502$ ;  $p = .07$ ; Tabelle 22). Der Homogenitätstest wird jedoch signifikant ( $Q = 16.36$ ,  $p = .00$ ), was die Interpretation der Ergebnisse erschwert.

In der Ausreißer-Analyse wird das REM-Modell ohne die Studie von Hammen (1991) signifikant (*Hedges'*  $g = 1.06$ ;  $SE = 0.32$ ;  $95\%-CI = 0.43 - 1.68$ ;  $p = .00$ ) und die Effekte der verbleibenden Studien sind dann homogen ( $Q = 5.76$ ;  $p = .06$ ). Diese Studie untersuchte kör-

perlich chronisch kranke Patienten, die beiden anderen Studien hingegen akute chirurgische bzw. orthopädische Fälle, was inhaltlich einen relevanten Unterschied darstellt. Weder die Studienqualität ( $Q = 0.39$ ;  $p = .54$ ) noch das Erscheinungsjahr ( $Q = 3.50$ ;  $p = .06$ ) beeinflussen die Ergebnisse. Die *Fail-Safe*-Anzahl beträgt 22 was knapp unter dem angenommenen Grenzwert von 25 bleibt. In der graphischen Darstellung des *Funnel Plots* zeigt sich aber keine Publikationsverzerrung, so dass der Effekt als robust angenommen wird.

*Tabelle 22* Ergebnisse des *Random-Effects*-Modells zum Ausmaß von Stress vor einer Episode einer bipolaren Störung bzw. vor einer medizinischen Behandlung

Studie	Vergleich	Ergebnis	Hedges' <i>g</i>	Standardfehler	Varianz	Konfidenzintervall	<i>p</i>
Ambelas (1979)	Chirurgische Patienten	Lebensereignisse	0.717	0.328	0.108	0.074 - 1.360	.029
Ambelas (1987)	Chirurgische Patienten	Lebensereignisse	1.699	0.329	0.108	1.055 - 2.343	.000
Hammen (1991)	Chronisch körperlich Kranke (hauptsächlich Diabetiker)	Objektiver Stress	-0.385	0.399	0.160	-1.167 - 0.398	.338
Kennedy et al. (1983)	Orthopädische Patienten	Lebensereignisse	0.758	0.321	0.103	0.128 - 1.388	.018
<b>Random-Effects-Model</b>			<b>0.718</b>	<b>0.400</b>	<b>0.160</b>	<b>-0.065 - 1.502</b>	<b>.072</b>

### 3.2.8.4 Vergleiche mit gesunden Personen

#### 3.2.8.4.1 Negative Lebensereignisse vor einer Episode, Vergleich mit gesunden Personen

Elf Studien in 13 Veröffentlichungen (Bebbington et al., 1993, 1996; Beyer et al., 2008; Bidzinska, 1984; Glassner et al., 1983, 1989; Hammen, 1991; Havermans, Nicolson & de-Vries, 2007; Horesh & Iancu, 2010; Kessing et al., 2004; Myin-Germeys et al., 2003; Neria et al., 2008; Reilly-Harrington et al., 1999) untersuchten diese Fragestellung. Die einzelnen Effektstärken der Studien finden sich in Tabelle 23. Patienten mit einer bipolaren Störung berichten mehr negative Lebensereignisse im Vorfeld einer Episode als Gesunde (*Hedges' g* = 0.58; SE = 0.15; 95%-CI = 0.29-0.86;  $p < .01$ ). Der Heterogenitätstest ist jedoch signifikant ( $Q = 68.70$ ;  $p < .001$ ). Die Ausreißer-Analyse führt zu keinen weiterführenden Erkenntnissen, keine Studie kann als Ausreißer identifiziert und ausgeschlossen werden. Weder die Studienqualität ( $Q = 0.28$ ;  $p = .60$ ) noch das Publikationsjahr ( $Q = 2.57$ ;  $p = .11$ ) haben einen Einfluss

auf die gefundenen Ergebnisse. Nach der Berechnung des *Fail-Safe-N* wären 232 unveröffentlichter nicht signifikanter Studien notwendig, um den gefunden Gesamteffekt nicht signifikant werden zu lassen. Der kritische Wert wäre bereits bei 65 erreicht gewesen, Das Ergebnis ist sehr robust.

*Table 23* Ergebnisse des *Random-Effects*-Modells zum Ausmaß negativer Lebensereignisse von Patienten mit einer bipolaren Störung bzw. gesunden Personen

Studie	Vergleich	Ergebnis	Hedges' <i>g</i>	Standardfehler	Varianz	Konfidenzintervall	<i>p</i>
Bebbington et al. (1993, 1996)	Gesunde Personen	Lebensereignisse	1.092	0.235	0.055	0.631 - 1.553	.000
Beyer et al. (2008)	Gesunde Personen	Lebensereignisse	0.912	0.177	0.031	0.566 - 1.258	.000
Bidzinska (1984)	Gesunde Personen	Lebensereignisse	0.492	0.232	0.054	0.037 - 0.948	.034
Glassner et al. (1983)	Gesunde Personen	Verlust sozialer Rollen	1.525	0.390	0.152	0.761 - 2.290	.000
Hammen (1991)	Gesunde Personen	Objektiver Stress	0.205	0.361	0.130	-0.502 - 0.913	.569
Havermans et al. (2007)	Gesunde Personen	Daily hassles	0.050	0.227	0.051	-0.395 - 0.495	.825
Horesh & Iancu (2010)	Gesunde Personen	Lebensereignisse	0.073	0.255	0.065	-0.427 - 0.573	.775
Kessing et al. (2004)	Gesunde Personen	Lebensereignisse vor Erkrankungsbeginn	0.130	0.033	0.001	0.066 - 0.193	.000
Myin-Germeys et al. (2003)	Gesunde Personen	Sozialer / aktivitätsvermittelter Stress	0.998	0.227	0.052	0.552 - 1.443	.000
Neria et al. (2008)	Gesunde Personen	Trauma in der Vorgeschichte	0.310	0.170	0.029	-0.024 - 0.644	.069
Reilly-Harrington et al. (1999)	Gesunde Personen	Lebensereignisse	0.888	0.261	0.068	0.376 - 1.399	.000
<b>Random-Effects-Model</b>			<b>0.578</b>	<b>0.145</b>	<b>0.021</b>	<b>0.294 - 0.861</b>	<b>.000</b>

Da die Studien sehr heterogen sind, wurde ein zweites *Random-Effects*-Modell berechnet, in dem nur die Studien aufgenommen wurden, welche negative Lebensereignisse bis zu einem Jahr vor einer Episode erfassten (Bebbington et al., 1993, 1996; Beyer et al., 2008; Bidzinska, 1984; Glassner et al., 1983, 1989; Hammen, 1991; Horesh & Iancu, 2010; Reilly-Harrington et al., 1999). Studien, die aus dieser Berechnung ausgeschlossen wurden, untersuchten *daily hassles*, Veränderungen in täglichem sozialen und aktivitätsvermittelten Stress, Traumata, die im Verlauf des Lebens aufgetreten waren, und negative Ereignisse, die mehrere Jahre vor Beginn der Störung aufgetreten sein konnten (Havermans et al., 2007; Kessing et al., 2004; Myin-Germeys et al., 2003; Neria et al., 2008). Diese Stressoren wurden nur jeweils einmal untersucht, so dass kein weiteres REM für diese Stressoren berechnet werden konnte.

Der oben bereits beschriebene Effekt wird in dieser Analyse noch deutlicher (*Hedges' g* = 0.73; SE = 0.17; 95%-CI = 0.40 – 1.06;  $p < .01$ ). Dennoch bleibt der Heterogenitätstest signifikant ( $Q = 17.73$ ;  $p < .01$ ). Weder die Studienqualität ( $Q = 0.14$ ;  $p = .71$ ) noch das Erscheinungsjahr ( $Q = 0.86$ ;  $p = .35$ ) haben in den Meta-Regressionen einen Einfluss auf den Effekt. In der Ausreißer-Analyse findet sich kein Ausreißer. Auch die gruppenweise Auswertung nach Ergebniskategorien kann die Heterogenität nicht aufklären. Nach der Berechnung des *Fail-Safe-N* wären 99 unveröffentlichter nicht signifikanter Studien notwendig, um den gefunden Gesamteffekt nicht signifikant werden zu lassen, was den kritischen Wert von 45 übersteigt. Auch die graphische Auswertung des *Funnel Plots* zeigt keine Publikationsverzerrung (siehe Abbildung 12), so dass das Ergebnis robust ist.

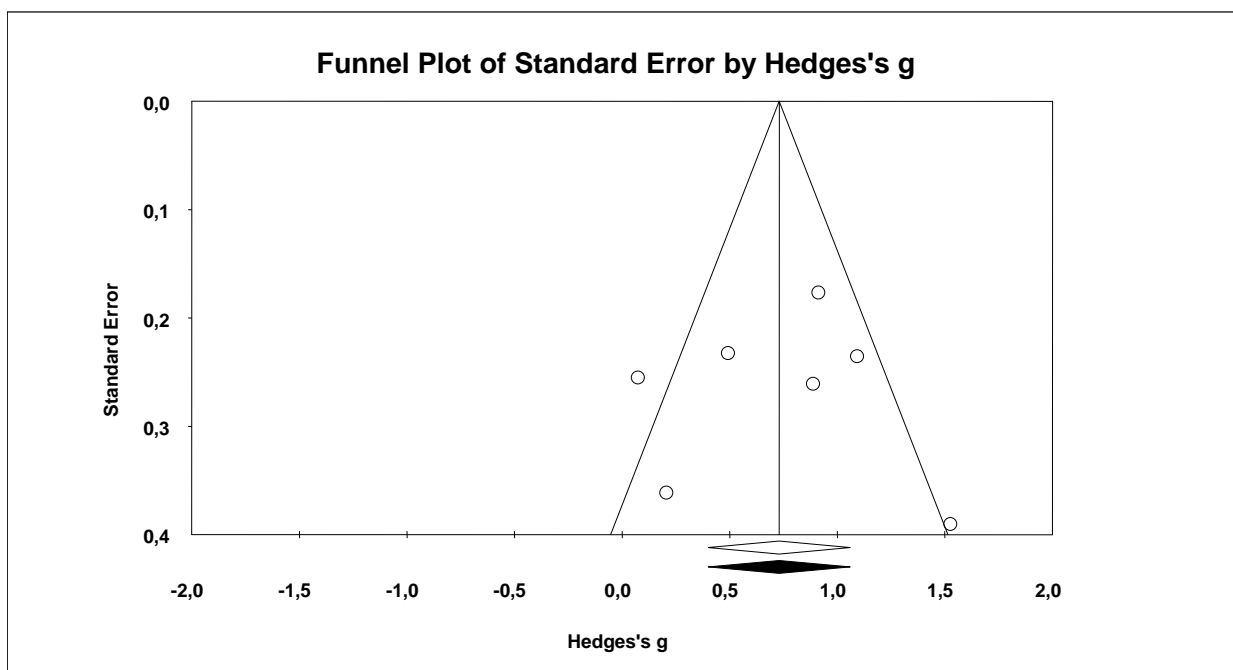


Abbildung 12 *Funnel Plot* zur graphischen Darstellung einer möglichen Publikationsverzerrung

### 3.2.8.4.2 Negative Lebensereignisse in der Kindheit, Vergleich mit gesunden Personen

Drei Studien (Agid et al., 1999; Etain et al., 2010; Horesh & Iancu, 2010) verglichen, inwiefern Patienten mit einer bipolaren Störung mehr negative Kindheitserlebnisse berichten als Gesunde. Im *Random-Effects*-Modell zeigt sich ein signifikanter Unterschied insofern, als dass Patienten mit einer bipolaren Störung deutlich mehr negative Kindheitserlebnisse angeben (*Hedges' g* = 0.52; SE = 0.11; 95%-CI = 0.31-0.73;  $p < .01$ ; Tabelle 24). Der Homogenitätstest ist nicht signifikant ( $Q = 1.84$ ;  $p = .40$ ), die Studien sind also homogen. In den Meta-Regressionen haben weder die Studienqualität ( $Q = 0.87$ ;  $p = .35$ ) noch das Erscheinungsjahr ( $Q = 0.00$ ;  $p = .97$ ) einen Einfluss auf die Effekte. Die *Fail-Safe-N* Zahl beträgt 12. Dies erreicht nicht die notwendige Größe von 25, so dass das Ergebnis mit einer gewissen Unsicherheit zu bewerten ist. Allerdings ergibt die graphische Auswertung des *Funnel Plots* keine Publikationsverzerrung (siehe Abbildung 13).

*Tabelle 24* Ergebnisse des *Random-Effects*-Modells zum Ausmaß negativer Kindheitserlebnisse von Patienten mit einer bipolaren Störung bzw. gesunden Personen

Studie	Vergleich	Ergebnis	<i>Hedges' g</i>	Standardfehler	Varianz	Konfidenzintervall	<i>p</i>
Agid et al. (1999)	Gesunde Personen	Verlust eines Elternteils in der Kindheit	0.464	0.183	0.033	0.106 - 0.822	.011
Etain et al. (2010)	Gesunde Personen	Missbrauch in der Kindheit	0.351	0.190	0.036	-0.021 - 0.723	.064
Horesh & Iancu (2010)	Gesunde Personen	Negative Kindheitserlebnisse	0.583	0.116	0.013	0.356 - 0.809	.000
<b>Random-Effects-Model</b>			<b>0.519</b>	<b>0.105</b>	<b>0.011</b>	<b>0.312 - 0.725</b>	<b>.000</b>

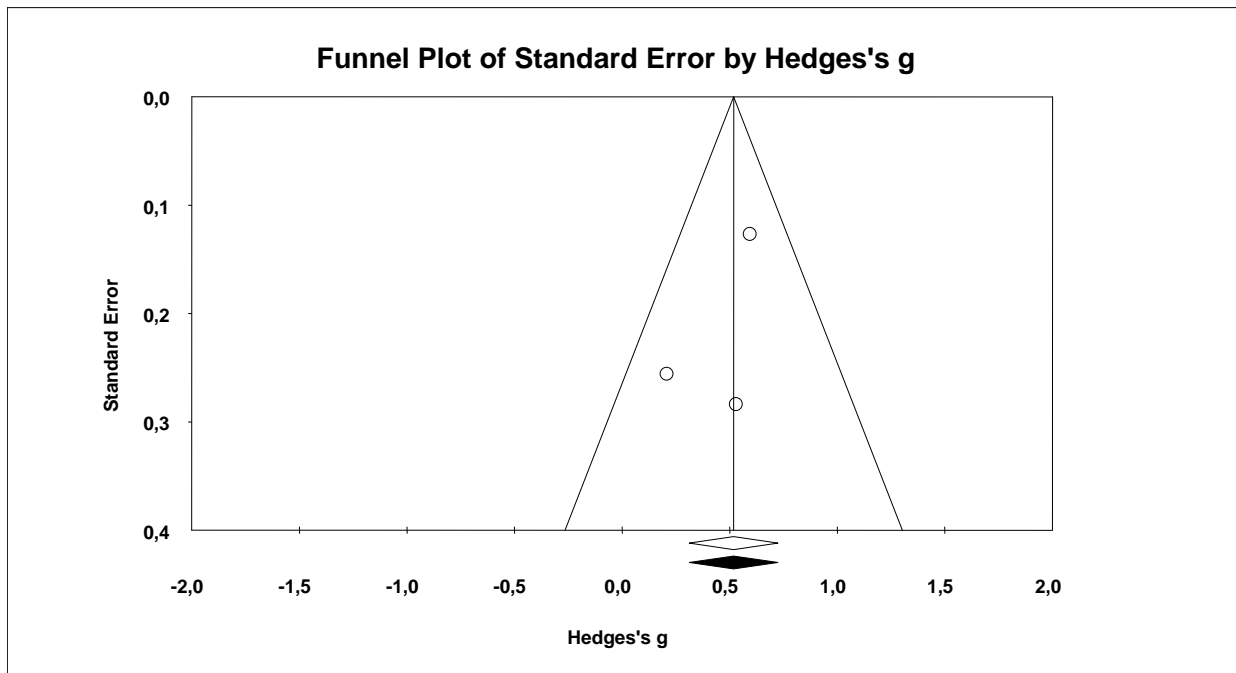


Abbildung 13 *Funnel Plot* zur graphischen Darstellung der Publikationsverzerrung

### **3.3 Zusammenfassung**

Die in den 59 Primärstudien gefundenen Ergebnisse werden hier kurz zusammengefasst. Eine ausführliche Interpretation der Ergebnisse erfolgt in der Diskussion.

Generell führen negative Kindheitserlebnisse nicht zu einem früheren oder späteren Ersterkrankungsalter. Allerdings führt sexueller oder physischer Missbrauch zu einer früheren Erstmanifestation der Störung. Dieses Ergebnis ist homogen und daher sicher zu interpretieren. Der frühe Verlust eines Elternteils hingegen korreliert mit einem höheren Ersterkrankungsalter. Dieses Ergebnis stützt sich jedoch nur auf zwei Studien.

Das Vorhandensein von traumatischen Kindheitserlebnissen hat ebenso keinen generellen Einfluss auf die Häufigkeit affektiver Episoden im späteren Krankheitsverlauf. Auch hier zeigt sich jedoch, dass sexueller oder physischer Missbrauch und andere Traumata signifikant häufiger zu affektiven Episoden führen. Das Ergebnis einer Studie, welche sich mit dem Verlust eines Elternteils beschäftigte, stellte auch in dieser Analyse einen Ausreißer dar und korreliert tendenziell mit weniger affektiven Episoden.

Weiterhin zeigen die Ergebnisse zweier Studien, dass Personen, die Stress vor der ersten affektiven Episode erleben, ein höheres Ersterkrankungsalter aufweisen.

Vor einer Episode erleben Patienten mit einer bipolaren Störung deutlich mehr Stress als in anderen Zeiträumen. Die Effektstärken sind homogen, der Effekt ist robust und gut abgesichert. Wertet man die Ergebnisse getrennt nach intra- vs. interindividuellen Vergleichen aus, zeigt sich der bereits beschriebene Effekt für intraindividuelle Vergleiche. Patienten erleben vor einer Episode mehr Stress als in einem euthymen Kontrollzeitraum. Interindividuelle Vergleiche zeigen jedoch keine signifikanten Unterschiede. Dies bedeutet, dass sich Patienten mit einer bipolaren Störung vor einer Episode nicht von Patienten mit einer bipolaren Störung in einem euthymen Intervall hinsichtlich des Ausmaßes von Stress unterscheiden.

Die vorliegenden Studien legen keinen generellen differentiellen Einfluss von Stress auf die Polarität einer Episode nahe. Einzelne Studien untersuchen jedoch, ob spezifische Stressoren einen spezifischen Einfluss auf depressive oder manische Episoden haben. Dabei zeigt sich kein Einfluss positiver Lebensereignisse weder auf depressive noch auf manische Episoden. Dagegen scheinen *goal-attainment events* zu einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit manischer Episoden zu führen. Sie haben aber keinen Einfluss auf depressive Episoden. *Social rhythm disruption events* begünstigen signifikant häufiger eine manische als eine depressive Symptomatik. *High expressed emotions* haben nur einen Einfluss auf das Auftreten



depressiver, nicht jedoch manischer Symptome. Diese Ergebnisse beruhen jeweils nur auf einzelnen Studien.

Das *Kindling*-Modell, kann durch die vorliegende Meta-Analyse empirisch nicht bestätigt werden. Die einzige prospektive Studie trägt dazu bei, dass das Ergebnis nicht signifikant wird. Sie stellt statistisch einen Ausreißer dar. Ohne diese Studie würde das REM signifikant werden, welches dann aber immer noch heterogen wäre.

*High expressed emotions* führen nicht generell zu häufigeren Krankheitsphasen. Das Ergebnis beruht auf einer Studie.

Das Ansprechen auf Lithium mindert den negativen Einfluss negativer Lebensereignisse nicht. Dieses Ergebnis beruht lediglich auf zwei Studien.

Für Patienten mit einer bipolaren Störung ist der Einfluss von Stress gleich hoch wie für unipolar depressive Patienten. Dieses Ergebnis wird durch eine genügend große Zahl von Studien gut gestützt. Ebenso unterscheiden sich diese beiden Gruppen nicht darin, wie viel Stress vor der Erstmanifestation der Störung erlebt wird. Diese beiden Gruppen berichten auch gleich viele negative Kindheitserlebnisse. Diese Befunde sind gut gesichert. Eine Geburt führt bei Patienten mit einer bipolaren Störung jedoch häufiger zu einer erneuten Episode als bei unipolar depressiven Patienten.

Patienten mit einer bipolaren Störung unterscheiden sich nicht von schizophrenen Patienten im Ausmaß von Stress vor einer Episode ebenso wenig wie in der Häufigkeit negativer Kindheitserlebnisse oder hinsichtlich des Einflusses einer Geburt.

Die Studienlage zum Ausmaß von Stress bei Patienten mit einer bipolaren Störung und Patienten, die aufgrund einer körperlichen Erkrankung ins Krankenhaus kommen, lässt zunächst keinen Unterschied vermuten. Nach Ausschluss einer Ausreißer-Studie zeigt sich jedoch, dass Patienten mit einer bipolaren Störung mehr Stress erleben. Die Studien werden darüber hinaus homogen.

Im Vergleich zu gesunden Personen berichten Patienten mit einer bipolaren Störung mehr Stress vor einer Episode. Je kürzer der Zeitraum zwischen einem negativen Lebensereignis und einer Episode ist, desto größer wird der Unterschied. Ebenso gut gesichert ist die Befundlage bezüglich negativer Kindheitserlebnisse, die häufiger von Patienten mit einer bipolaren Störung als von Gesunden berichtet werden.

## **4 Diskussion**

Im Folgenden werden die in den 59 Primärstudien gefundenen Ergebnisse vor dem Hintergrund des derzeitigen Forschungsstandes diskutiert. Danach werden methodische Schwachpunkte der aufgenommenen Primärstudien und der vorliegenden Arbeit kritisch beleuchtet. Abschließend folgen eine kurze Zusammenfassung der gewonnenen Erkenntnisse und ein Ausblick für die zukünftige Forschung.

### **4.1 Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss von Stress auf den Verlauf bipolarer Störungen erstmalig mittels einer Meta-Analyse der vorhandenen Primärstudien zu quantifizieren. Hierfür wurde eine Literaturrecherche durchgeführt und sämtliche Studien wurden hinsichtlich vorher definierter Ein- bzw. Ausschlusskriterien sowie Qualitätskriterien beurteilt. Die aufgenommenen Studien wurden systematisch erfasst, die Ergebnisse aller Studien in einzelne Ergebniskategorien zusammengefasst und danach ausgewertet. Hierbei wurden Patienten mit einer bipolaren Störung mit vs. ohne traumatische Lebensereignisse in der Kindheit im Hinblick auf das Ersterkrankungsalter und die Häufigkeit affektiver Episoden miteinander verglichen. Ebenso konnte verglichen werden, ob Personen, die Stress erleben, früher eine bipolar affektive Störung entwickeln oder sich durch Stress das Rückfallrisiko erhöht. Es war auch möglich, den Einfluss von Stress bzw. bestimmter Stressoren in Abhängigkeit von der Polarität der Episode (Depression versus Manie) zu betrachten. Das *Kindling*-Modell, das Modell der Verhaltensaktivierung und die Theorie der sozialen Zeitgeber konnten empirisch überprüft werden. Teilweise war es auch möglich, unterschiedliche Stressoren hinsichtlich ihres Einflusses auszuwerten. Der Einfluss von Stress in der Patientengruppe mit bipolarer Störung wurde darüber hinaus mit dem in anderen Gruppen wie unipolar depressiven, schizophrenen und körperlich kranken Patienten oder gesunden Personen verglichen. Schließlich wurde der Einfluss bestimmter Moderatorvariablen wie die Studienqualität oder das Publikationsjahr auf die Ergebnisse untersucht.

#### **4.1.1 Ergebnisse der Stressforschung innerhalb der Patientengruppe mit bipolaren Störungen**

Die ursprüngliche Fragestellung dieser Arbeit war, ob negative Kindheitserlebnisse das Risiko, eine bipolare Störung zu entwickeln, erhöhen. Zu genau dieser Fragestellung konnten

keine Studien eingeschlossen werden. Es war jedoch möglich, Studien zu negativen Kindheitserlebnissen und deren Einfluss auf das Ersterkrankungsalter auszuwerten.

Aufgrund der aktuellen Literatur zum Ersterkrankungsalter (Alloy et al., 2005, 2006; Daruy-Filho, Brietzke, Lafer & Grassi-Oliveira, 2011; Post & Leverich, 2006) wurde erwartet, dass negative Lebensereignisse in der Kindheit und Stress das Ersterkrankungsalter herabsetzen würden. Die Ergebnisse der vorliegenden Meta-Analyse zeigen, dass negative Kindheitserlebnisse nicht generell zu einem früheren oder späteren Ersterkrankungsalter führen. Untersucht wurden hierbei zwei verschiedene Kategorien von Ereignissen, der Verlust eines Elternteils und Missbrauchserlebnisse. Wertet man diese beiden Ereigniskategorien jedoch getrennt voneinander aus, führt sexueller oder physischer Missbrauch zu einer früheren Erstmanifestation der Störung. Es ergibt sich eine mittlere Effektstärke, die Studien erweisen sich als homogen, das Ergebnis ist somit gut abgesichert. Alloy und Mitarbeiter (2005, 2006) sehen in ihren Übersichtsarbeiten einen Zusammenhang mit einem früheren Ersterkrankungsalter, wobei sie dies noch mit einer gewissen Unsicherheit formulieren. Post und Leverich (2006) sind aufgrund ihrer Sichtung der Literatur überzeugter, dass es diesen Zusammenhang gibt. Die neueste Übersichtsarbeit von Daruy-Filho und Mitarbeitern (2011) bekräftigt diese Ergebnisse ebenso. Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit reiht sich somit ein und bestätigt die Aussagen vorheriger Übersichtsarbeiten.

Eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang könnte sein, dass Missbrauchserlebnisse in der Kindheit zu neuroimmunoendokrinen Dysregulationen führen, wie sie z.B. von der Theorie zur Verhaltensaktivierung postuliert werden, welche wiederum bipolar affektive Symptome begünstigen könnten (Daruy-Filho et al., 2011). Dieser Einfluss lange zurückliegender Ereignisse scheint genauer über neurobiologische Veränderungen, welche die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und Kortisolregulation beinhalten, zu wirken (Heim, Newport, Mletzko, Miller & Nemerof, 2008). Negative Kindheitserlebnisse hätten somit einen ursächlichen Einfluss auf die Stressreaktivität und Psychopathologie über die gesamte Lebensspanne (Dienes et al., 2006; Grandin, Alloy & Abramson, 2007; Heim et al., 2008; Leverich & Post, 2006; Leverich et al., 2002b; Post et al., 2001).

Im Gegensatz zu frühen Missbrauchserfahrungen korreliert der frühe Verlust eines Elternteils hingegen in der vorliegenden Arbeit signifikant mit einem höheren Ersterkrankungsalter. Es handelt sich um eine mittlere Effektstärke, das Ergebnis stützt sich jedoch nur auf zwei Studien. Dieses Ergebnis überrascht, da der Verlust eines Elternteils durchaus auch als Trauma anzusehen ist. Zunächst kann es sich aufgrund der geringen Studienzahl natürlich um ei-

nen Zufallsbefund handeln, der weiterer Forschung nicht standhalten würde. Geht man jedoch davon aus, dass dieses Ergebnis der Realität entspricht, stellt sich die Frage, wie dies zu verstehen ist. Hierzu gibt es ein interessantes Ergebnis einer Validierungsstudie des Adverse Childhood Experiences Questionnaire (Wingenfeld et al., 2011) mit 102 Patienten einer psychosomatischen Klinik und 100 Kontrollprobanden aus der Allgemeinbevölkerung. Patienten berichten signifikant häufiger von sexuellem oder physischem Missbrauch, unterscheiden sich von der Kontrollgruppe jedoch nicht hinsichtlich der Häufigkeit eines Verlustes eines Elternteils in der Kindheit. Dieses Trauma scheint in der zitierten Studie nicht gut zwischen Menschen mit psychischen Störungen und gesunden Personen zu differenzieren. Vielleicht liegt der Unterschied zwischen Missbrauch und Verlust eines Elternteils in der Unterscheidung zwischen chronischem und akutem Stress. Sexueller oder physischer Missbrauch in der Kindheit erfolgt meist wiederholt über einen längeren Zeitraum und könnte somit eher zu andauernden Veränderungen in der Stressreaktivität führen als ein akuter Stressor wie der Tod eines Elternteils. Dafür spricht auch das Ergebnis von Putnam (2012), dass ein einzelnes negatives Lebensereignis das Risiko, eine psychische Störung zu entwickeln, nicht erhöht. Diese Befunde könnten zwar das höhere Ersterkrankungsalter von Patienten mit einem frühen Verlust eines Elternteils im Vergleich zu Patienten mit einem Missbrauch in der Kindheit erklären, nicht jedoch, dass Patienten mit einem Verlust in der Kindheit später erkranken als Patienten ohne den Verlust eines Elternteils. Eine sehr kühne Hypothese in diesem Zusammenhang wäre folgende, die jedoch zwingend untersucht werden müsste: Zu einem Verlust eines Elternteils kann es aufgrund unterschiedlichster Gründe kommen. Störungsspezifische Gründe, wie Suizid, riskantes Verhalten oder Hospitalisierungen wären hier also auch denkbar (Mortensen, Pedersen, Melbye, Mors & Ewald, 2003). Angenommen, dass ein Elternteil bereits an einer psychischen Störung leidet, so wäre es möglich, dass der frühe Verlust eines Elternteils zwar einen akuten, starken Stressor, das Heranwachsen mit einem Elternteil mit einer psychischen Störung jedoch einen chronischen Stressor darstellt. Nelson, Lynskey, Heath, Madden und Martin (2010) berichten zum Beispiel von einem höheren Risiko für Kinder, Opfer sexueller oder physischer Gewalt zu werden, wenn ein Elternteil alkoholkrank ist. Leider wurde dieser wichtige Aspekt einer möglichen psychischen Störung des Elternteils in den Primärstudien nicht berichtet, so dass diese Überlegungen zum jetzigen Zeitpunkt rein spekulativ sind. Eventuell könnte die Unterscheidung zwischen akuten und chronischen Stressoren und deren Einfluss auf das Ersterkrankungsalter sowie eine differenziertere Erfassung der Ursachen des Verlusts eines Elternteils in zukünftigen Studien hier weiterführend sein. Zudem sind weitere Studien notwendig, um den hier gefundenen Effekt zu verifizieren und mögliche Ursachen für

das spätere Ersterkrankungsalter nach dem Verlust eines Elternteils in der Kindheit zu identifizieren.

Auch im Hinblick auf den Einfluss von Kindheitstraumata auf die Häufigkeit bipolar affektiver Episoden war aufgrund der bisherigen Forschung davon auszugehen, dass Patienten mit negativen Kindheitserlebnissen einen negativeren Verlauf einer bipolaren Störung im Sinne häufigerer Episoden erleben (z.B. Daruy-Filho et al., 2011).

Das Vorhandensein von traumatischen Kindheitserlebnissen im Allgemeinen hat in der vorliegenden Arbeit, ebenso wie auf das Ersterkrankungsalter, keinen generellen Einfluss auf die Häufigkeit affektiver Episoden im Krankheitsverlauf. Nimmt man die Studien zum Verlust eines Elternteils aus der Analyse heraus, zeigt sich jedoch auch hier, dass Traumata wie sexueller oder physischer Missbrauch zu häufigeren affektiven Episoden führen. Es ergibt sich ein mittlerer Effekt, wobei die Studien jedoch heterogen sind und eine Publikationsverzerrung nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Dennoch ist dieses Ergebnis im Einklang mit der aktuellen Forschungslage. Daruy-Filho und Mitarbeiter (2011) kommen ebenfalls zu diesem Ergebnis. Ähnlich wie im Hinblick auf das Ersterkrankungsalter könnten Missbrauchserlebnisse über neuroimmunoendokrinologische Veränderungen den Verlauf der Störung negativ beeinflussen und zu häufigeren Episoden führen. Mittlerweile haben einige Studien den Zusammenhang zwischen traumatischen Kindheitserlebnissen und einer erhöhten Prävalenz psychischer Störungen nachgewiesen. Auch mögliche Wirkmechanismen werden untersucht, so kommt es in Folge von Traumatisierung zu andauernden Veränderungen im Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System sowie im Corticotropin Releasing Faktor-System (für eine Übersicht siehe Nemeroff, 2004).

Der Verlust eines Elternteils korreliert tendenziell mit weniger affektiven Episoden. Allerdings beruht dieses Ergebnis lediglich auf einer Studie und verfehlt das Signifikanzniveau von  $\alpha = .05$  mit  $.07$  knapp. Es ist damit zu unsicher, um es interpretieren zu können. Weitere Studien, die diesen Zusammenhang untersuchen, sind dringend notwendig.

Stress vor der Erstmanifestation der Störung korreliert mit einem höheren Ersterkrankungsalter. Auch wenn der hier berechnete mittlere Effekt auf homogenen Ergebnissen beruht, ist die Studienanzahl von zwei gering und somit das Ergebnis nicht gut abgesichert. Führt man sich die ätiologischen Modelle (z.B. Meyer & Hautzinger, 2004) vor Augen, postulieren diese durchweg eine genetische Vulnerabilität, welche im Zusammenspiel mit Stress

zur Erstmanifestation bzw. weiteren Episoden einer bipolaren Störung führen. Eine Annahme, die sich daraus ableiten lassen würde, wäre, dass Stress den Zeitpunkt der Erstmanifestation mitbestimmt und Individuen, die Stress erleben, früher eine bipolare Störung entwickeln, als es ohne Stress wahrscheinlich der Fall gewesen wäre. Hlastala und Frank (2000) kommen in ihrem Review zu diesem Ergebnis. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit widersprechen jedoch dieser Annahme.

Eine Erklärung für das hier gefundene Ergebnis könnte sein, dass der Einfluss von Vulnerabilität und Umweltfaktoren individuell unterschiedlich stark ausgeprägt ist und dass Personen mit einer größeren genetischen Vulnerabilität früher erkranken, Personen, bei denen dieser Einfluss geringer ist, mehr Stress erleben müssen, damit es zur Erstmanifestation der Störung kommt. Diese Hypothese wird durch die Befunde von Lars Johnson und Mitarbeitern (2000) unterstützt. Es ist jedoch zu betonen, dass die Anzahl der Studien zu gering ist und es noch weitere benötigt, um dieses Ergebnis abzusichern. Erst dann ist eine Interpretation wirklich sinnvoll.

Vor einer Episode erleben Patienten mit einer bipolaren Störung deutlich mehr Stress als in anderen Zeiträumen. Dieser mittlere Effekt ist gut abgesichert, robust und homogen. Das Ergebnis geht mit sämtlichen Übersichtsarbeiten konform (Alloy et al., 2005, 2006; Altman et al., 2006; Grandin et al., 2006; Hlastala & Frank, 2000; Johnson & Roberts, 1995). Johnson (2005) beschreibt diesen Effekt ebenfalls, betrachtet jedoch nur methodisch „gute“ Studien. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich allerdings kein Einfluss der Studienqualität auf den Effekt, so dass diese Einschränkung nicht gerechtfertigt scheint. Dies schränkt lediglich die Validität der Ergebnisse ein. Ebenso scheint der Schluss von Proudfoot und Kollegen (2011) schwer nachvollziehbar, die diese Ergebnisse als vorläufig und unsicher bezeichnen.

Da es sich um Studien handelt, die entweder intra- oder interindividuelle Vergleiche vollziehen, werden die Studien in einem zweiten Schritt nach diesem Merkmal getrennt ausgewertet. Der bereits im ersten Schritt gefundene mittlere Effekt zeigt sich in den Studien, welche intraindividuelle Vergleiche untersuchen. Personen mit einer bipolaren Störung erleben vor einer Episode mehr Stress als in euthymen Zeiträumen. Die Ergebnisse der sieben Studien sind jedoch heterogen. Eine Publikationsverzerrung ist zwar unwahrscheinlich, kann aber nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden.

Für die vier Studien mit interindividuellen Vergleichen ergibt sich eine kleine, nicht signifikante Effektstärke. Die Effektstärken sind homogen, es finden sich keine Ausreißer. Dies

bedeutet, dass sich Patienten mit einer bipolaren Störung vor einer Episode nicht von Patienten mit einer bipolaren Störung in einem euthymen Intervall hinsichtlich des Ausmaßes an Stress unterscheiden.

Wie sind diese Ergebnisse nun zu interpretieren? Hlastala (2003) berichtet in ihrer Übersichtsarbeit ausschließlich intraindividuelle Vergleiche und betont deren Bedeutung, da diese stringenter seien und so spezifischere Fragestellungen untersucht werden könnten. Es könnte sein, dass intraindividuelle Vergleiche sensitiver sind als interindividuelle Vergleiche und dies die hier gefundenen Ergebnisse erklärt. Johnson (2005) spricht sich z.B. ebenfalls gegen die Anwendung von Querschnittsuntersuchungen mit interindividuellen Vergleichen aus, da hohe Stresslevel bei vielen Patienten mit einer bipolaren Störung auch in asymptomatischen Zeiträumen vorhanden seien. Aufgrund der hohen Scheidungsraten, Arbeitslosigkeit und Stigmatisierung von Patienten mit einer bipolaren Störung scheint das Argument sehr plausibel. Es könnte aber auch sein, dass der gefundene Effekt aus intraindividuellen Vergleichen eine Überschätzung darstellt, da intraindividuelle Vergleiche anfällig für Erinnerungsverzerrungen wie *effort after meaning* sind.

Stress hat keinen differentiellen Einfluss auf die Polarität der Episode. Dieses Ergebnis deckt sich auch mit den Befunden von Hlastala (2003). Johnson (2005) hingegen kommt in ihrem Review zu dem Schluss, dass negative Lebensereignisse lediglich vor depressiven, nicht jedoch vor manischen Episoden zu finden seien.

Einzelne Studien untersuchen bestimmte Stressoren im Hinblick auf deren Einfluss auf depressive bzw. manische Episoden. Positive Lebensereignisse haben keinen Einfluss. Auch dies ist konform mit den Aussagen von Hlastala (2003). Allerdings beruht es lediglich auf einer Studie und sollte deswegen überprüft werden. *Goal-attainment events* führen in der vorliegenden Arbeit zum Auftreten manischer Episoden. Dieses Ergebnis bestätigt ebenfalls die Zusammenfassung von Hlastala (2003). Es beruht jedoch ebenfalls auf lediglich zwei Studien einer Forschungsgruppe (Johnson & Miller, 1997; Johnson, S. et al., 1999, 2000). Johnson und Mitarbeiter (2008) replizierten ihre Ergebnisse und weisen auch in dieser Studie nach, dass *goal-attainment events* zum Auftreten manischer Symptome führen. Diese Studie kann in der vorliegenden Meta-Analyse leider nicht aufgenommen werden, da es nicht möglich ist, aus den berichteten Ergebnissen der logistischen Regressions-Analysen Effektstärken zu berechnen. Mehrere Ergebnisse der Forschergruppe um Lauren Alloy betonen die Bedeutung von *goal-attainment events* für Personen mit Störungen aus dem bipolaren Spektrum (z.B.

Nusslock, Abramson, Harmon-Jones, Alloy & Hogan, 2007). Auch wenn diese Studien ausgeschlossen wurden, da sie keine Patienten mit einer Bipolar-I-Störung beinhalten, so weisen ihre Ergebnisse in dieselbe Richtung. Es besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf. Bis dahin ist dies ein erfolgversprechendes aber sehr vorläufiges Ergebnis.

*Social rhythm disruption events* führen signifikant häufiger zu manischen als zu depressiven Symptomen. Auch dieses Ergebnis stimmt mit vorherigen Zusammenfassungen von Hlastala (2003) und Hlastala und Frank (2000) überein, beruht jedoch ebenfalls auf lediglich einer Studie (Malkoff-Schwartz et al., 1998, 2000). Auch hier besteht dringend weiterer Forschungsbedarf, was Alloy und Mitarbeiter bereits 2005 und Proudfoot und Kollegen 2011 ebenfalls anmerken. Johnson (2005) ist die einzige Autorin, die diesen Befund als gesichert ansieht, was angesichts der geringen Anzahl von Primärstudien dazu nicht angemessen erscheint. Bemerkenswert bei diesem Ergebnis ist noch, dass die Theorie sozialer Zeitgeber ursprünglich für unipolare Depressionen entwickelt worden ist.

*High expressed emotions* haben in der vorliegenden Arbeit nur einen Einfluss auf das Auftreten depressiver Symptome. Dieses Ergebnis beruht jedoch ebenfalls nur auf einer Studie (Yan et al., 2004). Alloy und Mitarbeiter (2005) können fünf Studien zu dieser Frage identifizieren und sehen eine große Übereinstimmung dahingehend, dass *high expressed emotions* das Auftreten depressiver Symptome fördere. 2006 identifizierte diese Forschungsgruppe sogar sieben Studien, die diesen Effekt belegen würden. Dass in der vorliegenden Arbeit lediglich eine Studie aufgenommen ist und die von Alloy und Mitarbeitern (2006) berichteten Studien nicht in der Literaturrecherche erscheinen, liegt wohl daran, dass das Konzept *high expressed emotions* mit den angewendeten Suchbegriffen *stress*, *life events*, *goal attainment events* oder *daily hassles* nicht detektiert wird. Die vorliegende Arbeit identifiziert jedoch eine in den vorherigen Übersichtsarbeiten noch nicht erschienene Primärstudie, welche mit den bisherigen Befunden konform ist und somit die Befundlage zusätzlich unterstützt.

Es erstaunt, dass bereits seit bald 10 Jahren über die Einschätzung differentieller Wirkungen spezifischer Stressoren geschrieben wird und diese Stressoren in sämtlichen Übersichtsarbeiten erwähnt werden, insgesamt jedoch noch viel zu wenige Primärstudien vorliegen, um hier gesicherte Aussagen treffen zu können. Die Diskrepanz zwischen der tatsächlichen und der in Reviews suggerierten Forschungslage ist eklatant. Die Befunde sind äußerst vorläufig, wenngleich vielversprechend.



Das *Kindling*-Modell kann durch die vorliegende Arbeit nicht bestätigt werden. Goodwin und Jamison (2007) fassen die Befundlage hingegen positiv zusammen. Alloy und Mitarbeiter (2005, 2006), Bender und Alloy (2011) und Hlastala und Frank (2000) sehen weniger empirische Unterstützung für das Konzept und weisen darauf hin, dass das Modell nur von methodisch „schwächeren“ Studien bestätigt werden würde. Dies kann durch die vorliegende Arbeit jedoch nicht generell bestätigt werden, da die Studienqualität keinen Einfluss auf das Ergebnis hat. Diese Autoren sehen insbesondere einen Unterschied hinsichtlich der Befunde von prospektiven vs. retrospektiven Studien, so dass dies in der vorliegenden Arbeit zusätzlich getrennt ausgewertet ist. Fünf aufgenommene Studien in dieser Arbeit sind retrospektiv, lediglich eine prospektiv. Aber genau diese eine prospektive Studie kann als Ausreißer definiert werden. Ohne sie würde das *Random-Effects*-Modell signifikant werden. Dies bestätigt die Annahme der Autoren, dass das *Kindling*-Modell nur von retrospektiven Studien bestätigt werden würde. Dass das Modell gerade von retrospektiven Studien unterstützt wird, könnte an dem früher beschriebenen Erinnerungseffekt (*effort after meaning*, Brown & Harris, 1978) liegen. Patienten haben gerade zu Beginn ihrer Störung den Wunsch, eine Ursache für ihre Störung ausfindig zu machen und suchen rückblickend verstärkt nach externen Auslösern.

Dennoch beruht die Schlussfolgerung, dass das *Kindling*-Modell nicht wirklich empirisch gestützt ist, in der vorliegenden Arbeit nur auf dem negativen Effekt einer prospektiven Studie und sollte mit Vorsicht interpretiert werden. Es erscheint wichtig, an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass die vier prospektiven Studien, auf die sich Bender und Alloy (2011) in ihrer Übersichtsarbeit berufen, auch in der hier durchgeführten Literaturrecherche erfasst sind. Dienes und Mitarbeiter (2006) und Hlastala, Frank und Kowalski (2000) berechnen logistische Regressions-Analysen, deren Ergebnisse nicht in Effektstärken umgewandelt werden können und deswegen aus der hier vorliegenden Meta-Analyse ausgeschlossen sind. Hammen und Gitlin (1997) und Swendsen und Mitarbeiter (1995) werden bei Bender und Alloy (2011) als getrennte Studien aufgeführt. Allerdings handelt es sich um zwei Veröffentlichungen einer Studie, welche deswegen in der vorliegenden Arbeit die einzige prospektive Studie ist. So eindeutig, wie die Befundlage dort geschildert wird, ist sie nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht. Auch hier wären mehrere, insbesondere prospektive Studien notwendig, um eine gut abgesicherte Aussage über die Verifizierung oder Falsifizierung des *Kindling*-Modells treffen zu können.

In der vorliegenden Arbeit führen *high expressed emotions* in Familien nicht grundsätzlich zu häufigeren Krankheitsphasen. Dies widerspricht mehreren Zusammenfassungen von Alloy und Mitarbeitern (2005, 2006) und Johnson (2005). Es hat in der vorliegenden Arbeit wie oben bereits erwähnt lediglich einen signifikanten Einfluss auf depressive, nicht jedoch auf manische Phasen. Zu diesem Schluss kommen auch Altman und Mitarbeiter (2006). Dieses Ergebnis beruht in der vorliegenden Arbeit jedoch nur auf einer Studie, vielleicht, weil der Begriff *expressed emotions* nicht explizit in der Literaturrecherche verwendet wird. Deswegen kann hier nicht sicher gesagt werden, ob weiterer Forschungsbedarf besteht. Ein Review von Hooley (2007) zum Einfluss von *expressed emotions* auf verschiedene Störungsbilder berichtet von „mindestens sieben Studien“, welche jedoch nicht namentlich erwähnt werden, die das Konzept im Zusammenhang mit unipolarer und bipolarer Depression untersuchen und größtenteils einen signifikanten Einfluss berichten. Wie groß dieser Einfluss jedoch genau ist und wie viele dieser Studien eine rein bipolar affektive Patientengruppe untersuchen, geht aus dem Review nicht hervor. Eine Meta-Analyse von Butzlaff und Hooley (1998) zu diesem Thema identifiziert vier Studien mit einer bipolaren Patientengruppe (Miklowitz et al., 1988; Miklowitz et al., 1996; Okasha, El-Akbawi, Snyder, Wilson, Youssef & El-Dawla, 1994; Pribe, Wildgrube & Müller-Oerlinghausen, 1989) und berichtet eine signifikante Effektstärke. Eine aktuellere Meta-Analyse, die sich speziell mit dieser Fragestellung beschäftigt, wäre hier sicherlich sinnvoll.

Eine weitere recht spezifische, aber wichtige Auswertung betrifft den potentiell protektiven Effekt von Lithium. Es zeigt sich in den untersuchten Primärstudien, dass Lithium den Einfluss von negativen Lebensereignissen auf das Auftreten von Krankheitsphasen nicht signifikant mindern kann. Dieses Ergebnis beruht auf zwei Studien und steht im Widerspruch zu einem Review von Chung (2008), welches sich speziell mit dieser Fragestellung beschäftigt und zu dem Schluss kommt, dass Lithium den negativen Einfluss von Stress mindert. In zukünftigen Studien sollte die Einnahme eines Phasenprophylaktikums unbedingt erfasst werden, damit eine getrennte Auswertung möglich wird. So könnte mit recht geringem zusätzlichem Aufwand ein möglicher moderierender Einfluss der Phasenprophylaktika auf den Zusammenhang zwischen Stress und affektiver Symptomatik überprüft werden.

#### **4.1.2 Ergebnisse der Stressforschung für Patienten mit bipolaren Störungen im Vergleich mit anderen Gruppen**

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Vergleiche einer Patientengruppe mit bipolarer Störung mit anderen Gruppen diskutiert.

Für Patienten mit einer bipolaren Störung ist der Einfluss von Stress ebenso groß wie für unipolar depressive Patienten. Dieses Ergebnis wird durch genügend Studien ( $n = 18$ ) gut gestützt. Ebenso unterscheiden sich diese beiden Gruppen nicht darin, wie viel Stress vor der Erstmanifestation der Störung erlebt wird. Beide Gruppen berichten gleich viele negative Kindheitserlebnisse. Diese Befunde sind gut gesichert und widersprechen der früher dominierenden Annahme, psychosoziale Faktoren würden bei bipolaren Störungen eine geringere Rolle spielen. Im Gegenteil macht dieses Ergebnis nachdrücklich darauf aufmerksam, wie wichtig dieser Faktor ist und in jeder Psychotherapie von Patienten mit bipolarer Störung, ebenso wie bei Patienten mit einer unipolaren Depression Beachtung finden sollte.

Ein Lebensergebnis bedarf jedoch besonderer Betrachtung: Eine Geburt führt bei Patientinnen und Patienten mit einer bipolaren Störung häufiger zu einer erneuten Episode als bei unipolar depressiven Patientinnen und Patienten. Der Effekt ist mit *Hedges' g* = 0.94 groß. Darüber hinaus sind die Studien homogen und das Ergebnis unabhängig von der Studienqualität. Es zeigt sich, dass in neueren Studien größere Effekte berichtet werden. Da in zwei von drei Studien auch Männer untersucht wurden, kann der ausschließliche Einfluss hormoneller Veränderungen ausgeschlossen werden. Viel wahrscheinlicher ist, dass es durch die Geburt eines Kindes zu einer Störung täglicher Rhythmen kommt. Dieses Ergebnis unterstützt die Theorie der sozialen Zeitgeber (Ehlers et al., 1988). Obwohl das Ergebnis überzeugend wirkt, muss dennoch darauf hingewiesen werden, dass das Ergebnis nur auf drei Studien beruht, so dass hier keine ausreichend abgesicherte Aussage getroffen werden kann.

Patienten mit einer bipolaren Störung unterscheiden sich nicht von Patienten mit einer Schizophrenie im Ausmaß von Stress vor einer Episode. Diese beiden Gruppen unterscheiden sich ebenso wenig in der Häufigkeit erlebter negativer Kindheitserlebnisse. Neuere Studien weisen darauf hin, dass zumindest ein Teil der unter Verdacht stehenden Gene bei bipolaren Störungen und Schizophrenie identisch ist und die Prävalenzraten für schizoaffektive Störungen oder unipolare Depressionen bei Angehörigen ersten Grades von Patienten mit bipolaren Störungen oder Schizophrenie erhöht sind (Miklowitz, 2006). Bei beiden Störungen wird ein Zusammenspiel zwischen Vulnerabilität und Stress angenommen und in der Behandlung

schizophrener Patienten ist die Einhaltung zirkadianer Rhythmen und die Alltagsstrukturierung ein zentraler Aspekt (z.B. Klingberg, Schaub & Conrads, 2003), so dass das hier gefundene Ergebnis nicht überrascht. In der Behandlung bipolarer Störungen wird ebenso Wert darauf gelegt, Patienten auf diese stabilisierenden Faktoren eines geregelten Alltags aufmerksam zu machen, wie dies auch in den Behandlungsmanualen von Hautzinger und Meyer (2011) und Meyer und Hautzinger (2004) beschrieben wird.

Eine Studie (Kendell et al, 1987) untersuchte den Einfluss einer Geburt auf Frauen mit einer bipolaren bzw. schizophrenen Störung. Der in dieser Studie beschriebene Unterschied der beiden Patientengruppen ergibt zwar eine große Effektstärke, welche aber nicht signifikant ist. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf.

Die Studienlage zum Ausmaß von Stress bei Patienten mit einer bipolaren Störung und körperlich kranker Patienten lässt zunächst keinen Unterschied vermuten. Nach Ausschluss einer Ausreißer-Studie zeigt sich jedoch, dass Patienten mit einer bipolaren Störung ein höheres Maß an Stress berichten. Die verbleibenden Studien sind darüber hinaus homogen. Bei genauerer Betrachtung der verglichenen medizinischen Patientengruppen aller Studien, zeigt sich, dass Patienten mit einer bipolaren Störung mehr Stress im Vorfeld einer Episode erleben als Patienten, die wegen einer akuten Verletzung, chirurgischer oder orthopädischer Art, behandelt werden. Die Ausreißer-Studie ist die einzige mit einer körperlich chronisch kranken Patientengruppe, welche fast ausschließlich aus Diabetikern besteht und keinen Gruppenunterschied feststellt. Dies erscheint plausibel insofern, als dass körperlich chronisch Kranke öfters komorbid psychische Störungen aufweisen (Harter et al., 2007) und im Vergleich zu Gesunden mehr Stress berichten, ähnlich wie psychisch Kranke (Prince et al., 2007). Über eine mögliche Erfassung komorbider psychischer Störungen macht die Studie mit der chronisch körperlich kranken Kontrollgruppe (Hammen, 1991) leider keine Aussage.

Im Vergleich zu gesunden Personen berichten Patienten mit einer bipolaren Störung mehr Stress vor einer Episode. Je kürzer der Zeitraum zwischen negativem Lebensereignis und einer Episode ist, desto größer wird der Unterschied bezüglich des Ausmaßes an Stress. Das Ergebnis basiert auf vielen Primärstudien und kann somit als gut abgesichert angesehen werden. Dies bedeutet, dass es zu einer Kumulation negativer Lebensereignisse vor einer bipolaren Episode kommt. Ebenso gut gesichert ist die Befundlage bezüglich negativer Kindheitserlebnisse, die häufiger von Patienten mit einer bipolaren Störung als von Gesunden berichtet

werden. Das könnte daran liegen, dass negative Kindheitserlebnisse das Risiko einer bipolaren Störung erhöhen. Eine alternative Hypothese könnte aber auch sein, dass Menschen mit erhöhtem Risiko eine bipolare Störung zu entwickeln, zusätzlich in einem ungünstigeren Umfeld aufwachsen und somit auch ein erhöhtes Risiko aufweisen, negative Kindheitsereignisse zu erleben. Das wäre z.B. dann der Fall, wenn bereits ein Elternteil an einer psychischen Störung leiden würde. Diesen Zusammenhang beschreiben Green und Mitarbeiter in der *National Comorbidity Survey* Replikation (2010).

Da es sich bei den meisten Studien um retrospektive Studien handelt, sind diese Ergebnisse allerdings auch kritisch zu hinterfragen. Grundsätzlich stellt sich bei den in diesem Absatz vorgestellten Ergebnissen die kritische Frage, inwiefern Patienten mit einer bipolaren Störung, einer unipolaren Depression, Schizophrenie oder einer chronischen körperlichen Erkrankung tatsächlich mehr Stress erleben als akut körperlich Kranke oder gesunde Personen. Eine psychische Störung oder chronische Erkrankung an sich ist schon ein chronischer Stressor, welche die Fähigkeit, mit weiteren Stressoren zu copen, verringert. Darüber hinaus können diese Störungen und Erkrankungen zu negativen Ereignissen, wie z.B. Stigmatisierung führen auch ohne dass aktuell Symptome vorhanden sind. Hier eine Unterscheidung zwischen von der Störung bzw. Erkrankung unabhängigen und abhängigen Stress zu treffen, ist äußerst schwierig. Subjektive Störungsmodelle können zu selektiven Erinnerungseffekten führen und retrospektive Studien sind anfällig für diese Art der Verzerrung. Diese Hypothesen lassen sich besser in prospektiven *high risk* Studien überprüfen.

### **4.1.3 Der Einfluss von Moderatorvariablen**

Zu allen hier vorgestellten Auswertungen fanden zusätzlich Moderatoren-Analysen statt, welche den Einfluss der Studienqualität und des Publikationsjahres auf die Ergebnisse untersuchten. Die Ergebnisse wurden auf Homogenität geprüft. Bei heterogenen Ergebnissen fand zusätzlich eine Ausreißer-Analyse statt.

In allen Auswertungen zeigte sich nur einmal ein signifikanter Einfluss der Studienqualität auf die Ergebnisse insofern, als dass mit zunehmender Qualität die Effektstärken geringer wurden. Dies betraf die Auswertung zur Anzahl an Episoden von Patienten mit einer bipolaren Störung mit versus ohne Kindheitstrauma. Die Tatsache, dass die Studienqualität nur einmal einen Einfluss auf die Ergebnisse hatte, unterstützt die Annahme, dass die Validität der Integrationsergebnisse aufgrund methodisch weniger „guter“ Primärstudien nicht eingeschränkt wird (Victor, 1995). Das *Garbage-in-Garbage-out*-Problem (Eysenck, 1978) wird in

der vorliegenden Arbeit nicht unterstützt. Die Forderung, methodisch „schlechtere“ Studien auszuschließen, würde im Gegenteil zu einer beträchtlichen und unbegründeten Einschränkung der Validität der Ergebnisse führen. Dennoch ist bei diesem Ergebnis kritisch anzumerken, dass die zur Erfassung der Studienqualität eingesetzte *Gold Standard Scale* selbst entwickelt und eventuell nicht sensitiv genug ist.

Es zeigt sich jedoch bei den Ergebnissen z.B. zum *Kindling*-Modell, dass es sinnvoll sein kann, die Ergebnisse hinsichtlich spezifischer, inhaltlich wichtiger Charakteristika zu überprüfen. In der betreffenden Auswertung unterstützen nur retrospektive Studien das Modell, die einzige prospektive Studie widerlegt es, eine Beobachtung, die bereits mehrere vorangegangene Übersichtsarbeiten ebenfalls beschreiben.

Der Einfluss des Publikationsjahres wird zweimal signifikant. Bei der Frage des Ersterkrankungsalters von Patienten mit einer bipolaren Störung mit vs. ohne Kindheitstrauma weisen neuere Studien größere Effektstärken auf. Dasselbe gilt für die Frage, ob sich Patienten mit einer bipolaren Störung von Patienten mit einer unipolaren Depression hinsichtlich der Häufigkeit einer Episode nach einer Geburt unterscheiden. In allen anderen Auswertungen hat das Publikationsjahr keinen Einfluss auf die Ergebnisse.

Die Homogenität der Ergebnisse der einzelnen Auswertungen ist nicht immer gegeben, etwa die Hälfte der Ergebnisse ist heterogen. Zwar ist Homogenität für die Interpretation der Ergebnisse der *Random-Effects*-Modelle im Gegensatz zu der Interpretation der Ergebnisse der *Fixed-Effects*-Modelle keine Voraussetzung, da das Modell neben der *within-studies*- auch von einer *between-studies*-Varianz ausgeht und diese explizit in die Berechnung miteinbezieht. Die Ergebnisse sind somit immer noch interpretierbar und generalisierbar. Allerdings kann es inhaltlich sinnvoll sein, die Ursache der Heterogenität zu prüfen, da die Möglichkeit besteht, dass die Studien tatsächlich inhaltlich Unterschiedliches erfassen. Die Heterogenität wird mithilfe von Ausreißer-Analysen und wenn sinnvoll, vereinzelt durch die Bildung von Untergruppen überprüft. Die Ergebnisse des Vergleichs mit einer körperlich kranken Kontrollgruppe bezüglich negativer Lebensereignisse vor einer Episode sind zum Beispiel heterogen. Als Ausreißer kann die Studie von Hammen (1991) identifiziert werden. Sie ist auch die einzige Studie, die eine körperlich chronisch kranke Kontrollgruppe ausgewählt hat und sich somit von den anderen Studien, welche chirurgische und orthopädische Notfallpatienten untersuchen, unterscheidet. Nach Ausschluss dieser Studie werden die Ergebnisse homogen. In diesem Fall erscheint es auch inhaltlich sinnvoll, diese eine Studie aus der Auswertung auszuschließen. In allen anderen Fällen ist es trotz Ausreißer-Analysen und vereinzelt Unter-

gruppenbildungen nicht möglich gewesen, die Heterogenität aufzuklären. Hier kommt das *Apples-and-Oranges*-Problem zum Tragen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Studien nicht dasselbe inhaltliche Konstrukt messen oder dass die verglichenen Effektstärken vielleicht auf verschiedenen Konzepten basieren. Ursache hierfür könnte die Anwendung unterschiedlicher diagnostischer Verfahren oder unterschiedlicher Verfahren zur *Life-Events*-Erfassung sein. Dieses Problem kann innerhalb der vorliegenden Arbeit nicht gelöst werden. Hätte man die Selektionskriterien enger gefasst, wäre die Anzahl der Studien auf Kosten der Repräsentativität drastisch gesunken.

## **4.2 Einschränkungen der vorliegenden Arbeit**

Die vorliegende Arbeit weist neben ihren Stärken auch bestimmte Einschränkungen auf, welche sich zum einen auf die eingeschlossenen Primärstudien beziehen, aber auch auf das hier gewählte methodische Vorgehen. Diese Kritikpunkte werden in den folgenden beiden Abschnitten beschrieben.

### **4.2.1 Einschränkungen der eingeschlossenen Primärstudien**

Die aufgenommenen Primärstudien zählen zur *Life-Event*-Forschung, welche bereits im Abschnitt 1.2.3 im Exkurs zu Stress vorgestellt ist. Die dort bereits angesprochene Kritik an der *Life-Event*-Forschung trifft auch auf die in die vorliegende Arbeit aufgenommenen Studien zu und soll hier ausführlicher erläutert werden.

Der erste Kritikpunkt betrifft das Studiendesign, welches in den meisten Fällen retrospektiv ist. In dieser Arbeit sind lediglich 18 (= 31%) von 59 Studien prospektiv. Retrospektive Studien sind anfällig für Erinnerungseffekte. Bei dem Versuch, ihre affektive Störung besser zu verstehen und Auslöser dafür zu identifizieren (*effort after meaning*, Brown & Harris, 1978), könnte es sein, dass Patienten ihre affektive Störung rückblickend auf ein kritisches Lebensereignis attribuieren (Goodwin & Jamison, 2007; Johnson & Roberts, 1995). Je weiter die erfragten Zeiträume in der Vergangenheit liegen, desto größer werden die Erinnerungsverzerrungen. Das Erinnerungsvermögen für weniger bedeutsame Lebensereignisse verschlechtert sich bereits innerhalb eines Jahres deutlich (Brown, 1989). Zusätzlich kommt es zu einer immer stärker werdenden systematischen Verzerrung dahingehend, dass die Gedächtnisinhalte an die persönliche Überzeugung oder das Krankheitsschema angepasst werden (Brown, 1974). Personen mit psychischen Störungen attribuieren ihren Zustand mehrheitlich auf externe negative Lebensereignisse, die außerhalb ihrer Kontrolle liegen (Elliott, Maitoza & Schwinger, 2011). Diese Bemühungen können dazu führen, dass zeitliche Zusammenhänge falsch erinnert werden, dass auf bestimmte Ereignisse fokussiert wird, dass bestimmte Ereignisse besser elaboriert werden und dass Ereignisse im Zusammenhang mit der Störung erinnert werden, nicht aber solche, die in keinem zeitlichen Zusammenhang stehen. Widom, Raphael und DuMont (2004) berichten ebenfalls von der mangelnden Reliabilität retrospektiv erhobener Daten im Zusammenhang mit negativen Kindheitserlebnissen. *Primacy*- und *recency*-Effekte führen darüber hinaus dazu, dass Lebensereignisse vor der ersten und letzten Episode deutlich besser erinnert werden, als die vor den dazwischenliegenden



Episoden (Roberts & Johnson, 1995). Gerade im Hinblick auf das *Kindling*-Modell scheinen die Ergebnisse retrospektiver Studien, wahrscheinlich aufgrund dieser Erinnerungsverzerrungen, das Modell lange Zeit unterstützt zu haben. Interessanterweise unterschätzen retrospektive Studien darüber hinaus die Prävalenz psychischer Störungen. Durch einen Vergleich zu einer retrospektiven Erfassung psychischer Störungen verdoppelt sich die Prävalenz (Moffitt et al., 2010).

Darüber hinaus wird in den meisten Studien nicht kontrolliert, in welcher Stimmungslage sich die Patienten zum Zeitpunkt ihrer Befragung befinden. Dies ist im Hinblick auf stimmungabhängiges Erinnern von Bedeutung (*state dependent memory*, Fiedler & Bless, 2007).

Johnson (2005) kritisiert die Anwendung von Querschnittsuntersuchungen mit interindividuellen Vergleichen zur Bestimmung des Einflusses von Stress, da hohe Stresslevel bei vielen Patienten mit einer bipolaren Störung auch in asymptomatischen Zeiträumen vorhanden seien. Patienten mit einer bipolaren Störung weisen hohe Scheidungsraten auf, sind häufiger arbeitslos und aufgrund ihrer Störung häufiger stigmatisiert (Ruggero et al., 2007; Hayward et al., 2002). Dieser Kritikpunkt wird durch die vorliegende Arbeit insofern bekräftigt, als dass sich Patienten mit einer bipolaren Störung vor einer Episode nicht von Patienten mit einer bipolaren Störung in einem euthymen Zeitraum hinsichtlich des Ausmaßes an Stress unterscheiden, in intraindividuellen Vergleichen es jedoch zu einer deutlichen Zunahme an Stress vor einer Episode kommt.

Ein weiterer Kritikpunkt, der auf 32 (=54%) der hier aufgenommenen Studien zutrifft, betrifft die fehlende Unterscheidung zwischen von der Krankheit abhängigen und unabhängigen Stressoren. Bei retrospektiven Designs können Stressoren später kaum als Auslöser oder bereits als Konsequenz affektiver Symptome voneinander unterschieden werden, was im Hinblick auf die eben erwähnten, teils komplizierten Lebensverhältnisse von Patienten mit einer bipolaren Störung von großer Wichtigkeit wäre (Alloy et al., 2006). Gerade eine Manie geht z.B. häufig mit zwischenmenschlichen Konflikten einher.

Ein sehr zentraler Kritikpunkt betrifft die Art der Datenerhebung. Unglücklicherweise beruhen einige Studien auf Selbstberichten. Die Verwendung von Selbstauskunftsfragebögen überlässt es den Patienten, subjektive Einschätzungen von Stressoren oder ihren Symptomen zu geben, was zu - für Selbstaussagen bekannten - Verfälschungstendenzen und zu einer eingeschränkten Reliabilität und Validität führen kann. Dies trifft auf die oft verwendeten Fragebögen wie zum Beispiel die *Social Readjustment Rating Scale* (SRRS, Holmes & Rahe, 1967; siehe Anhang A) zu. Monroe (2008) konnte nachweisen, dass weniger als 50% der angegebene-

nen Ereignisse eines Fragebogens mit denen eines Interviews übereinstimmen. Interviews, wie die, die auf der *Life Events and Difficulties Schedule* (Brown & Harris, 1978) basieren, sind somit geeigneter als Selbstauskunfts-Fragebögen und sind aktuell der *Gold Standard* der *Life-Event-Forschung* (Bender & Alloy, 2011). Betrachtet man die *Social Readjustment Rating Scale* genau, wird ein weiterer Kritikpunkt an diesem Fragebogen aber auch an Fragebögen im Allgemeinen eminent: Die unterschiedliche Auslegbarkeit der Items. Eine „eigene Verletzung oder Krankheit“ z.B. dürfte von Patient zu Patient recht unterschiedlich interpretiert werden. Worunter der eine eine Krebserkrankung versteht, fasst der andere eventuell seine letzte Erkältung. Des Weiteren ist die mangelnde Berücksichtigung der Valenz der Stressoren kritisch zu erwähnen (z.B. der Tod des Partners oder die eigene Hochzeit). In den hier aufgenommenen Studien werden andere Arten von Stressoren wie das Ausbleiben bestimmter positiver Ereignisse ignoriert. Die Bedeutsamkeit kleiner täglicher Stressoren, den sogenannten *daily hassles* wird in lediglich zwei Studien (Havermans et al., 2007; Myin-Germeys et al., 2003) erfasst.

Des Weiteren fehlt in der Regel eine Differenzierung zwischen akutem und chronischem Stress, obwohl beide Formen durchaus erhoben wurden. Ein weiteres Dilemma der *Life-Event-Listen* ist die Annahme, dass ein und dasselbe Lebensereignis dieselbe Auswirkung auf jede betroffene Person hat, obwohl auch beschrieben wird, dass Lebensereignisse nur insofern als Stress wirken, als sie von dem Betreffenden subjektiv als belastend erlebt werden (Lazarus, 1966).

Dreiunddreißig Studien unterschieden nicht zwischen manischen und depressiven Episoden, so dass nicht nachvollzogen werden kann, ob Stress bzw. bestimmte Stressoren einen unterschiedlich großen bzw. differentiellen Einfluss auf die bipolare Störung haben.

Eine in den Primärstudien ebenfalls sehr unterschiedlich gehandhabte Vorgehensweise ist die Länge der untersuchten Zeitspanne. Manche Studien erfassen Stressoren bis zu drei Monaten vor einer Episode (z.B. Bidzinska, 1984), andere wiederum die vorangegangenen sechs Monate (z.B. Ayuso-Gutierrez et al., 1980), manche ein Jahr (Beyer et al., 2008) und wenige sogar Zeitspannen über ein Jahr hinaus (z.B. Kim & Miklowitz, 2004; Miklowitz et al., 1996). Manche geben die untersuchte Zeitspanne noch nicht einmal an (z.B. Neria et al., 2008). Dies ist jedoch äußerst bedeutsam, denn es ist bekannt, dass z.B. bei schizophrenen Patienten innerhalb von 3 Wochen nach einem Ereignis mit einer Episode zu rechnen ist, wohingegen unipolar depressive Patienten innerhalb von sechs Monaten nach einem negativen Lebensereignis ein erhöhtes Rückfallrisiko haben (Brown & Harris, 1978). Der zeitliche Abstand zwi-

schen dem Auftreten von Stressoren und dem ersten affektiven Symptomen ist im Rahmen der bipolaren Störung jedoch bisher weitgehend unbekannt.

Einige Studien setzen den Beginn einer medikamentösen Behandlung bzw. eine Klinikeinweisung mit dem Beginn der affektiven Störung oder Episode gleich, was jedoch zeitlich nicht unbedingt zusammenfallen muss. Dies hat zur Konsequenz, dass der Beginn der Störung oder Episode falsch festgelegt wird und die untersuchten Zusammenhänge dadurch verzerrt werden könnten. In den letzten Jahren wird die Art der Erfassung des Ersterkrankungsalters zunehmend diskutiert und erforscht. Dabei zeigt sich, dass der Beginn der bipolaren Störung in neueren Studien immer früher entdeckt wird und Symptome bereits im Kindesalter erkannt werden, welche mit einem schlechteren Verlauf einhergehen (Perlis et al., 2009). Es stellt sich die Frage, woran man das Ersterkrankungsalter messen soll, an den ersten Symptomen, an der ersten Episode, an der Diagnosestellung oder wenn eine Person erstmalig in Behandlung kommt. Ein spezielles Problem in der Diagnostik der bipolaren Störung liegt darin, dass der Beginn der Störung nur dann richtig identifiziert wird, wenn es sich um eine manische Episode handelt. Wenn die Störung jedoch mit einer oder mehreren depressiven Episoden begonnen hat, kann dies rückblickend nur schwer korrekt erfasst werden. Dies ist für Fragestellungen, welche speziell den Beginn der Störung oder den Vergleich von der ersten mit späteren Phasen betreffen, erschwerend.

Bipolare Störungen sind eine heterogene Gruppe. Manche Studien schließen lediglich Patienten mit einer Bipolar-I-Störung ein (z.B. Ambelas, 1979, 1987; Dunner, 1979; Glassner & Haldipur, 1983; Glassner, Haldipur & Dessauersmith, 1979; Hammen & Gitlin, 1997; Kennedy et al., 1983), andere nehmen auch Patienten mit einer Bipolar-II-Störung auf (z.B. Bidzinska, 1984), andere wiederum berichten keine Unterscheidung. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass sich die einzelnen Untergruppen innerhalb der bipolaren Störungen voneinander unterscheiden, was auch den Einfluss von Stress betreffen könnte. Eine systematische Erfassung und Berichterstattung zur genauen Diagnose wäre für die Erforschung solcher Unterschiede sinnvoll.

#### **4.2.2 Methodische Einschränkungen der meta-analytischen Integration**

Nicht nur an den aufgenommenen Primärstudien, sondern auch an der hier angewandten Methodik und den Ergebnissen kann Kritik geübt werden.

Obwohl für die vorliegende Meta-Analyse aufwendige Versuche unternommen wurden, unveröffentlichte Studien zu identifizieren und aufzunehmen, ist die Anzahl erhaltener Stu-

dien äußerst gering gewesen und keine einzige konnte aufgrund fehlender statistischer Informationen letztlich in die meta-analytische Integration aufgenommen werden. Jede nicht ermittelte bzw. nicht zugängliche Studie trägt jedoch potentiell zur Einschränkung der Repräsentativität integrierter Primärstudien bei.

Rückblickend wäre für die Beantwortung spezifischerer Fragestellungen eine Erweiterung der Suchbegriffe um *social rhythm disruption events*, *expressed emotions* und *childbirth* sinnvoll gewesen. Die aufgenommenen Studien zu diesen spezifischeren Fragestellungen sind eventuell nicht erschöpfend, die Ergebnisse spiegeln vielleicht nicht endgültig den aktuellen Forschungsstand wider.

Zur Überprüfung eines möglichen Einflusses der Methode der Datenerhebung wäre die Kodierung des Messinstruments und insbesondere die Unterscheidung zwischen Fragebogen und Interview sinnvoll gewesen, was in der für diese Arbeit entwickelten *Gold Standard Scale* fehlt. Die für diese Arbeit entwickelte *Gold Standard Scale* konnte keinen Nachweis für einen Einfluss der Studienqualität erbringen. Auch wenn dies der Realität entsprechen könnte und die *GSS* Augenscheinvalidität besitzt, so kann es auch möglich sein, dass lediglich bestimmte Items relevant sind, wie z.B. prospektives vs. retrospektives Untersuchungsdesign und sie deswegen nicht wirklich inhaltsvalide ist.

Hinsichtlich der Aussagefähigkeit der hier vorgestellten Ergebnisse ist darauf hinzuweisen, dass die Anzahl an Studien in mehreren Analysen für eine stabile Schätzung des *Random-Effects*-Modells und der durchgeführten Meta-Regressionen teilweise recht klein war. Erst ab einer Studienzahl von fünf oder mehr Primärstudien können die Ergebnisse des REM sicher interpretiert und generalisiert werden (Hedges & Vevea, 1998).

Der Einschluss von Studien mit unterschiedlichen methodischen Vorgehensweisen in der Diagnostik der Störung sowie der Erfassung von Stress ist ein Risiko der meta-analytischen Integration. Es wurde mithilfe sorgfältig gewählter Ein- und Ausschlusskriterien versucht, die Diversität der Primärstudien sinnvoll einzuschränken und die Vergleichbarkeit zu erhöhen. So wurden z.B. Studien, die lediglich Patienten mit einer Bipolar-II-Störung oder anderen bipolaren Störungen außer der Bipolar-I-Störung untersuchten, ausgeschlossen. Bezüglich der methodischen Qualität hingegen wurden keine Ausschlusskriterien gewählt, ebenso wenig wurden Korrektur-, Gewichtungs- oder Adjustierungsverfahren außer der Gewichtung anhand der Stichprobengröße angewendet. Dies hatte den bereits erwähnten Grund, dass ein möglicher Einfluss der Qualität der Studien auf die Ergebnisse kontrolliert werden kann. Auf eine weitere Einschränkung der Primärstudien wurde aber auch deswegen verzichtet, weil der Pool der infrage kommenden Primärstudien in diesem Forschungsgebiet klein ist und die Festlegung

eines methodischen Cut-offs z.B. hinsichtlich der Diagnosestellung zu einer deutlichen Dezi-  
mierung der Studien geführt hätte. Gerade diese Heterogenität der unabhängigen Variablen  
der Primärstudien kann aber auch als ein Vorteil dieser Arbeit angesehen werden, denn diese  
unsystematischen und irrelevanten Studienunterschiede gewährleisten maximale externe Va-  
lidität bzw. Generalisierbarkeit der meta-analytischen Ergebnisse: „*The greater the diffe-  
rences between studies in the current set of studies, the more likely it is that new studies will  
come to the same results*“ (Hunter & Schmidt, 1990, S. 518).

Meta-Analysen wird grundsätzlich vorgeworfen, dass sie eine Verzerrung zugunsten signi-  
fikanter Ergebnisse aufweisen würden, da vorzugsweise nur Publikationen mit hypothesen-  
konformen Ergebnissen veröffentlicht würden (Begg, 1994). Um das Argument der Publikati-  
onsverzerrung zu prüfen, wurde das *Fail-Safe-N* berechnet und zu jeder einzelnen Analyse  
berichtet. Einige Ergebnisse weisen eine sehr hohe Fail-Safe-Anzahl auf und können als si-  
cher angesehen werden. Manche unterschreiten die notwendige Fail-Safe-Anzahl knapp. Da  
Studien in diesem Forschungsfeld mit klinischen Probanden mit einem hohen zeitlichen und  
finanziellen Aufwand verbunden sind, kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Zahl  
unveröffentlichter Studien eher gering sein dürfte.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Suchbegriffe für die Literaturrecherche, die Ein-  
und Ausschlusskriterien, sowie die Erstellung der *Gold Standard Scale* zur Bewertung der  
Qualität der Studien in Absprache mit mehreren etablierten Forschern festgelegt, was eine  
Stärke der Arbeit darstellt. Ebenso wurde bei der Bewertung der Studien mittels der *Gold  
Standard Scale* eine hohe Interraterreliabilität ermittelt. Es sollte jedoch nicht zuletzt erwähnt  
werden, dass die Eingabe und Auswertung der Primärstudienresultate lediglich durch die  
Autorin selbst erfolgte. Auch wenn stichprobenhaft Plausibilitätsprüfungen stattfanden und  
die Vorgehensweise gewissenhaft war, ist es möglich, dass sich in jedem einzelnen Teilschritt  
Fehler eingeschlichen haben.

### **4.3 Fazit und Ausblick**

In dieser Arbeit konnten einige Ergebnisse gut abgesichert werden und bestimmte Aussagen mit zufriedenstellender Sicherheit getroffen werden. Trotz der im letzten Abschnitt beschriebenen methodischen Einschränkungen sprechen die Ergebnisse konsistent für einen Zusammenhang zwischen Stress und dem Verlauf der bipolaren Störung. Dieser Einfluss ist ebenso groß wie für Patienten mit einer unipolaren Depression oder einer Schizophrenie. Ebenso unterscheiden sich diese drei Gruppen nicht darin, wie viel Stress vor der Erstmanifestation der Störung erlebt wird oder in der Häufigkeit negativer Kindheitserlebnisse. Eine Geburt führt bei Patienten mit einer bipolaren Störung jedoch häufiger zu einer erneuten Episode als bei unipolar depressiven Patienten und wahrscheinlich auch häufiger als bei schizophrenen Patienten. Ebenfalls sicher ist, dass Patienten mit einer bipolaren Störung mehr Stress vor einer Episode erleben als gesunde Personen oder Patienten, die wegen chirurgischer oder orthopädischer Notfälle in die Klinik kommen. Sie weisen auch häufiger negative Kindheitserlebnisse auf als gesunde Personen. Sexueller oder physischer Missbrauch führt zu einer früheren Erstmanifestation der Störung und erhöht die Häufigkeit affektiver Episoden im späteren Krankheitsverlauf. Vor einer Episode erleben Patienten mit einer bipolaren Störung deutlich mehr Stress als in anderen Zeiträumen, jedoch nicht mehr als andere Patienten mit einer bipolaren Störung in einem euthymen Intervall. Stress allgemein hat keinen differentiellen Einfluss auf die Polarität einer Episode. Da diese Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit gut abgesichert sind, besteht hier eher weniger weiterer Forschungsbedarf.

Manche Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind aufgrund geringer Primärstudienzahlen oder heterogener Ergebnisse als vorläufig anzusehen, weshalb die folgenden Aussagen nur mit eingeschränkter Sicherheit getroffen werden können. Der frühe Verlust eines Elternteils korreliert mit einem höheren Ersterkrankungsalter und tendenziell mit selteneren affektiven Episoden. Personen, die Stress vor der ersten affektiven Episode erleben, weisen ein höheres Ersterkrankungsalter auf. Zur Beantwortung der Frage, ob dies tatsächlich so ist und welche Ursachen dafür verantwortlich sind, werden dringend weitere Studien benötigt. Sämtliche Untersuchungen zu spezifischen Stressoren und deren Einfluss auf die Polarität der Episode sind aufgrund der geringen Anzahl von Primärstudien vorläufig: Positive Lebensereignisse wirken sich weder auf depressive noch auf manische Episoden aus. *Goal-attainment events* und *social rhythm disruption events* erhöhen die Auftretenswahrscheinlichkeit manischer Episoden, wohingegen *high expressed emotions* das Auftreten depressiver Episoden begünstigen, jedoch nicht grundsätzlich zu häufigeren Episoden führen. Das *Kindling*-Modell kann durch

die vorliegende Meta-Analyse empirisch nicht bestätigt werden. Das Ansprechen auf Lithium mindert den negativen Einfluss negativer Lebensereignisse nicht.

Um diese vorläufigen Ergebnisse abzusichern, wäre es notwendig, weitere Studien zu diesen Fragestellungen durchzuführen. Allerdings wären hier im Hinblick auf die oben erwähnten Einschränkungen der bisherigen Primärstudien einige Punkte in der Planung zukünftiger Studien zu beachten:

Zukünftige Studien sollten longitudinal, prospektiv sein, um Erinnerungsverzerrungen zu vermeiden. Dies wäre auch im Hinblick auf das *Kindling*-Modell, welches von retrospektiven, nicht aber von prospektiven Studien unterstützt wird, relevant. Durch prospektive Studien wäre es auch möglich, die Symptomatik und den Stressor objektiv durch einen geschulten Untersuchungsleiter und unter Anwendung von Interviewverfahren anstelle von Fragebögen zur Selbstauskunft valide und reliabel einzuschätzen. Bei der Erfassung von Lebensereignissen sollte beachtet werden, dass grundsätzlich der Schweregrad des Stressors sowie dessen Unabhängigkeit von den Symptomen der Störung erhoben werden. Letzteres ist relevant, da bekanntermaßen umgekehrt auch Symptome zu Stress führen können, wie z.B. Niedergeschlagenheit zu Eheproblemen. In zukünftigen Studien sollten Lebensereignisse darüber hinaus auch hinsichtlich ihres Einflusses auf zirkadiane Rhythmen und ihrer BAS-Aktivierung eingeschätzt werden. Gerade im Hinblick auf diese spezifischen Stressoren, wie *goal-attainment events* oder *social rhythm disruption events* zeigt sich eine große Diskrepanz zwischen der sehr geringen Anzahl an bisher veröffentlichten Primärstudien und den Aussagen mehrerer bisheriger Übersichtsarbeiten, welche diese Ergebnisse oft als gesichert darstellen. Wie bereits Johnson (2005) fordert, werden hier dringend weitere Studien benötigt. In der vorliegenden Arbeit ist es nicht möglich, interpersonellen Stress genauer zu untersuchen. Die Forschung zu interpersonellem Stress sollte jedoch unbedingt intensiviert werden, da die interpersonelle und soziale Rhythmus Therapie (Frank et al., 2000) und die *Family-Focused Therapy* (Miklowitz, 2008) hier ansetzen und in einer aktuellen Meta-Analyse eine besonders gute Wirksamkeit bezüglich der Rückfallrate bei Patienten mit bipolarer Störung aufweisen (Mühlig et al., 2012), auch wenn diese Ergebnisse noch teilweise auf einer geringen Anzahl an Primärstudien basieren.

In Bezug auf die Symptomatik der bipolaren Störung sollte in zukünftigen Studien die Polarität der Episoden berichtet werden. Dies könnte mehr Aufschluss darüber geben, ob es spezifische Stressoren gibt, welche eher zu einer Manie oder zu einer Depression führen. Auch

die Erfassung der aktuellen Stimmung zum Zeitpunkt der Datenerhebung wäre aufgrund des Phänomens des stimmungsabhängigen Erinnerns relevant.

Bei retrospektiven Studien sollten kürzere Erinnerungszeiträume gewählt werden, damit größere und kleinere Lebensereignisse dennoch einigermaßen reliabel erfasst werden können. In retrospektiven Studien zu negativen Kindheitserlebnissen wäre die routinemäßige Erfassung und Angabe von psychischen Störungen der Eltern sinnvoll. Es ist vorstellbar, dass Kinder von Patienten mit einer bipolaren Störung einerseits genetisch belastet sind, andererseits durch die Störung eines Elternteils auch einem höheren Risiko ausgesetzt sind, bestimmte negative Kindheitserfahrungen, wie eine Trennung der Eltern, den Verlust eines Elternteils oder Gewalterfahrungen zu machen. Nur bei konsequenter Erfassung von solchen Drittvariablen wird es möglich sein, den Einfluss der einzelnen Faktoren voneinander zu trennen.

Auch sollte die Zeitspanne zwischen einem Stressor und dem Auftreten affektiver Symptome genau angegeben werden, damit es möglich wird, den genauen zeitlichen Zusammenhang zu erfassen. Man weiß z.B., wie oben bereits erwähnt, dass bei schizophrenen Patienten innerhalb von drei Wochen nach einem Ereignis mit einer Episode zu rechnen ist, wohingegen unipolar depressive Patienten innerhalb von sechs Monaten nach einem negativen Lebensereignis ein erhöhtes Rückfallrisiko aufweisen (Brown & Harris, 1978). Ebenso ist bisher nicht bekannt, ob es bestimmte Stressoren gibt, die besonders einflussreich sind. Aufgrund der hier ausgewerteten Daten könnte z.B. die Geburt eines Kindes ein solches Ereignis sein, das einen spezifischen Einfluss auf die bipolare Störung ausübt, welcher größer ist als bei anderen Störungen.

Weitere Forderungen an zukünftige Studien speziell aus meta-analytischer Perspektive sind, dass Studien letztlich auch bei nicht signifikanten Ergebnissen veröffentlicht werden sollten, um das *file-drawer*-Problem zu lösen. Dieses Problem könnte allein schon dann erheblich gemindert werden, wenn eine internationale Datenbank bestünde, in der Studien bereits zum Zeitpunkt der Planung registriert würden, wie dies bei Reviews der Cochrane Collaboration in der Cochrane Library der Fall ist (The Cochrane Library, 2012). Grundsätzlich sollten sämtliche - auch nicht signifikante - statistische Ergebnisse und nicht nur deren Signifikanzniveau berichtet werden, damit Effektstärken berechnet werden können.

Zu guter Letzt wären all diese Spezifizierungen in der Stressforschung auch deswegen sehr hilfreich, weil dadurch Klarheit darüber erreicht werden könnte, wie die Behandlung von Patienten mit einer bipolaren Störung verbessert werden könnte. Auch die Entwicklung primärer Präventionsprogramme ist denkbar (Post & Leverich, 2006). Die Weiterentwicklung von für



die bipolare Störung spezifischen Interventionsprogrammen, wie die IPSRT (Frank et al., 2000) oder das GOALS Programm (Johnson & Fulford, 2009) könnte die Rückfallprophylaxe verbessern. So zeigt ein aktuelles Cochrane Review von Mühlig und Mitarbeitern (2012) zur Frage nach der Effektivität verschiedener Interventionsprogramme für bipolare Störungen, dass die Wirksamkeit der IPSRT bezüglich der Rückfallrate größer ist als die traditioneller kognitiv-behavioraler Therapien. Dieses Ergebnis beruht jedoch bislang nur auf einer Studie. Auch die *Family-Focused Therapy* (Miklowitz, 2008) wirkt sich sehr gut auf die Rückfallrate aus. Je besser die Kenntnis über den differentiellen Einfluss verschiedener Stressoren wird, desto effektiver werden die aus dieser Stressforschung im Rahmen bipolarer Störungen entwickelten Interventionen.

## Literaturverzeichnis

- Abramson, L., Seligman, M.E.P., & Teasdale, J. (1978). Learned helplessness in humans: Critique and reformulation. *Journal of Abnormal Psychology, Vol. 87*, 49-74.
- Agid, O., Shapira, B., Zislin, J., Ritsner, M., Hanin, B., Murad, H., Troudart, T., Bloch, M., Heresco-Levy, U., & Lerer, B. (1999). Environment and vulnerability to major psychiatric illness: A case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry, Vol.4(2)*, 163-172.
- Akiskal, H.S. (1996). The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: Beyond the DSM-IV. *Journal of Clinical Psychopharmacology, Vol. 16, (Suppl.1)*, 4S-14S.
- Alaerts, M., & Del-Favero, J. (2009). Searching genetic risk factors for schizophrenia and bipolar disorder: Learn from the past and back to the future. *Human Mutation, Vol. 30(8)*, 1139-1152.
- Alloy, L.B., & Abramson, L.Y. (2010). The role of the Behavioral Approach System (BAS) in bipolar spectrum disorders. *Current Directions in Psychological Science, Vol. 19*, 189-194.
- Alloy, L.B., Abramson, L.Y., Urosevic, S., Walshaw, P.D., Nusslock, R., & Neeren, A.M. (2005). The psychological context of bipolar disorder: Environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clinical Psychology Review, Vol. 25*, 1043-1075.
- Alloy, L.B., Abramson, L.Y., Walshaw, P.D., Keyser, J., & Gerstein, R.K. (2006). A cognitive vulnerability-stress perspective on bipolar spectrum disorders in a normative adolescent brain, cognitive, and emotional development context. *Development and Psychopathology, Vol. 18*, 1055-1103.
- Alloy, L.B., Bender, R.E., Wagner, C.A., Whitehouse, W.G., Abramson, L.Y., Hogan, M.E., Sylvia, L.G., & Harmon-Jones, E. (2009). bipolar spectrum-substance use co-occurrence: Behavioral approach system (BAS) sensitivity and impulsiveness as shared personality vulnerabilities. *Journal of Personality and Social Psychology, Vol. 9(3)*, 549-565.
- Alloy, L.B., Bender, R.E., Whitehouse, W.G., Wagner, C.A., Liu, R.T., Grant, D.A., Jager-Hyman, S., Molz, A., Choi, J.Y., Harmon-Jones, E., & Abramson, L.Y. (2012b). High Behavioral Approach System (BAS) Sensitivity, reward responsiveness, and goal-striving predict first onset of bipolar spectrum disorders: A prospective behavioral high-risk design. *Journal of Abnormal Psychology, Vol. 121(2)*, 339-351.
- Alloy, L.B., Reilly-Harrington, N., Fresco, D.M., Whitehouse, W.G., & Zechmeister, J.S. (1999). Cognitive styles and life events in subsyndromal unipolar and bipolar disorders: Stability and prospective prediction of depressive and hypomanic mood swings. *Journal of Cognitive Psychotherapy: An International Quarterly, Vol. 13*, 21-40.
- Alloy, L.B., Urosevic, S., Abramson, L.Y., Jager-Hyman, S., Nusslock, R., Whitehouse, W., & Hogan, M., (2012a). Progression along the bipolar spectrum: A longitudinal study of predictors of conversion from bipolar spectrum disorders to bipolar I and II disorders. *Journal of Abnormal Psychology, Vol. 121(1)*, 16-27.
- Alnaes, R., & Torgersen, S. (1993). Mood disorders: Developmental and precipitating events. *Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie, Vol. 38(3)*, 217-224.
- Altman, S., Haeri, S., Cohen, L.J., Ten, A., Barron, E., Galynker, I.I., & Duhamel, K.N. (2006). Predictors of relapse in bipolar disorder: A review. *Journal of Psychiatric Practice, Vol. 12(5)*, 269-282.

- Ambelas, A. (1979). Psychologically stressful events in the precipitation of manic episodes. *British Journal of Psychiatry*, Vol. 135, 15-21.
- Ambelas, A. (1987). Life events and mania: A special relationship? *British Journal of Psychiatry*, Vol. 150, 235-240.
- American Psychiatric Association (1993). Practice guideline for major depressive disorder in Adults. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 150 (4,Suppl).
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. edition, (DSM-IV-TR)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2002). *Quick reference to the American Psychiatric Association: Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders (Compendium 2002)*. Washington, DC, US: American Psychiatric Association.
- Arnold, L.M., Witzeman, K.A., Swank, M.L., McElroy, S.L. & Keck, P.E., Jr. (2000). Health-related quality of life using the SF-36 in patients with bipolar disorder compared with patients with chronic back pain and the general population. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 57(1), 235-239.
- Arolt, V. & Behnken, A. (2006). Epidemiologie. In Deutsche Gesellschaft für bipolare Störung e.V. (Hrsg.), *Weißbuch bipolare Störungen in Deutschland (2. überarbeitete Auflage)*. Norderstedt: BoD GmbH.
- Atkinson, M., Zibin, S., & Chuang, H. (1997). Characterizing quality of life among patients with chronic mental illness: A critical examination of the self-report methodology. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 154, 99-105.
- Ayuso-Gutierrez, J.L., Fuentenebro de Diego, F., Mendez Barroso, R., & Mateo Martin, I. (1980). Psychosocial factors and depressive subtypes. *International Journal of Social Psychiatry*, Vol. 26(2), 89-92.
- Baes, C.V.W., Tofoli, S.M.C., Martins, C.M.S., & Juruena, M.F. (2011). Assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: Glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor function in depression with early life stress – A systematic review. *Acta Neuropsychiatrica*, Vol. 24(1), 4-15.
- Barnett, J.H., & Smoller, J.W. (2009). The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*, Vol. 164(1), 331-343.
- Basco, M.R., & Rush, J.A. (1996). *Cognitive-behavioral therapy for bipolar disorder*. New York: Guilford Press.
- Bauer, M.S., Altshuler, L.L., Evans, D.R., Beresford, T., Williford, W.O., & Hnager, R. (2005). Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample of bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 85, 301-315.
- Bauer, M.S., Crits-Christoph, P., Ball, W.A., Dewees, E., McAllister, T., Alahi, P., Cacciola, J., & Whybrow, P.C. (1991). Independent assessment of manic and depressive symptoms by self-rating. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 48, 807-812.
- Bauer, M.S., Simon, G.E., Ludman, E., & Unützer, J. (2005). 'bipolarity' in bipolar disorder: Distribution of manic and depressive symptoms in a treated population. *British Journal of Psychiatry*, Vol. 187, 87-88.
- Bebbington, P., Wilkins, S., Jones, P., Foerster, A., Murray, R., Toone, B., & Lewis, S. (1993). Life events and psychosis: Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *British Journal of Psychiatry*, Vol. 162, 72-79.

- Bebbington, P., Wilkins, S., Sham, P., Jones, P., van Os, J., Murray, R., Toone, B., & Lewis, S. (1996). Life events before psychotic episodes: do clinical and social variables affect the relationship? *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology*, Vol. 31(3-4), 122-128.
- Beck, A.T. (1967). *Depression: Clinical, experimental, and theoretical aspects*. New York: Hoeber.
- Beelmann, A. & Bliesener, T. (1994). Aktuelle Probleme und Strategien der Meta-Analyse. *Psychologische Rundschau*, Vol. 45, 221-233.
- Begg, C.B. (1994). Publication Bias. In H. Cooper & L.V. Harris (Eds.). *The handbook of research synthesis*. New York, NY, US: Russell Sage Foundation.
- Benazzi, F. (2001). Prevalence and clinical correlates of residual depressive symptoms in bipolar II disorder. *Psychotherapy & Psychosomatics*, Vol. 70(5), 232-238.
- Bender, R.E., & Alloy, L.B. (2011). Life stress and kindling in bipolar disorder: Review of the evidence and integration with emerging biopsychosocial theories. *Clinical Psychology Review*, Vol. 31, 383-398.
- Beyer, J.L., Kuchibhatla, M., Cassidy, F., & Krishnan K.R.R. (2008). Stressful life events in older bipolar patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, Vol. 23(12), 1271-1275.
- Bidzinska, E.J. (1984). Stress factors in affective diseases. *British Journal of Psychiatry*, Vol. 144, 161-166.
- Birmaher, B., Axelson, D., Strober, M., Gill, M.K., Valeri, S., Chiappetta, L., Ryan, N., Leonard, H., Hunt, J., Iyengar, S., & Keller, M. (2006). Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 63(2), 175-183.
- Bland, R.C., Newman, S.C., & Orn, H. (1988). Epidemiology of psychiatric disorders in Edmonton. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Vol. 77(Suppl. 338).
- Bohlken, J. (1994). Affektive Psychosen: Verlauf politisch geprägt. *TW Neurologie Psychiatrie*, Vol. 8(9), 435-441.
- Bohlken, J., & Priebe, S. (1991a). Political change and course of affective psychoses: Berlin 1989-90. *Psychiatry Research*, Vol. 37(1), 1-4.
- Bohlken, J., Priebe, S., & Umann, E. (1991b). Die politischen Veränderungen im Erleben von Patienten mit affektiven Psychosen in Ost- und Westberlin 1989/90. *Medizin Mensch Gesellschaft*, Vol. 16(4), 285-290.
- Borenstein, M., Hedges, L., Higgins, J., & Rothstein, H. (2005). *Comprehensive Meta-analysis Version 2*, Biostat, Englewood NJ.
- Bortz, J. & Döring, N. (2006). *Forschungsmethoden und Evaluation: Für Human- und Sozialwissenschaftler (4. Aufl.)*. Berlin: Springer.
- Bräunig, P., & Krüger, S. (2003). Diagnostik der bipolaren Erkrankung. In M. Bauer (Hrsg.): *Weißbuch bipolare Störungen in Deutschland*, 79-87. Deutsche Gesellschaft für bipolare Störungen e.V., Hamburg: Conference Verlag.
- Brent, D.A., Baugher, M., Bridge, J., Chen, T., & Chiappetta, L. (1999). Age and sex-related risk factors for adolescent suicide. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Vol. 38, 1497-1505.
- Brietzke, E., Mansur, R.B., Soczynska, J., Powell, A.M., & McIntyre, R.S. (2012). A theoretical framework informing research about the role of stress in the pathophysiology of bipo-

- lar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.004.
- Brown, G.R., McBride, L., Bauer, M.S., & Williford, W.O. (2005). Impact of childhood abuse on the course of bipolar disorder: A replication study in U.S. veterans. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 89, 57-67.
- Brown, G. (1974). Meaning, measurement, and stress of life events. In B.S. Dohrenwend & B.P. Dohrenwend (Eds.), *Stressful life events: Their nature of effects*, 217-243. New York: Wiley.
- Brown, G.W. (1989). Life events and measurement. In G.W. Brown & T.O. Harris (Eds.), *Life events and illness*, 3-48. New York: Guilford Press.
- Brown, G.W., & Harris, T.O. (1978). *Social origins of depression: A study of psychiatric disorder in women*. New York: Free Press.
- Burt, V.K., & Rasgon, N. (2004). Special considerations in treating bipolar disorder in women. *bipolar Disorder*, Vol. 6, 2-13.
- Butzlaff, R.L. & Hooley, J.M. (1998). Expressed emotion and psychiatric relapse. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 55(6), 547-552.
- Chakraborty, R., Chatterjee, A., Choudhary, S., Singh, A.R., & Chakraborty, P. (2007). Life events in acute and transient psychosis-A comparison with mania. *German Journal of Psychiatry*, Vol. 10(2), 36-40.
- Chang, K.D., Blasey, C., Ketter, T.A., & Steiner, H. (2001). Family environment of children and adolescents with bipolar parents. *bipolar Disorders*, Vol. 3(2), 73-78.
- Chopra, H.D. (1982). Childhood bereavement in manics. *Indian Journal of Clinical Psychology*, Vol. 9(2), 153-156.
- Chou, JC-Y. (2004). Review and update of the American Psychiatric Association practice guideline for bipolar disorder. *Primary Psychiatry*, Vol. 11, 73-84.
- Christensen, E.M., Gjerris, A., Larsen, K.J., Bendtsen, B.B., Larsen, B.H., Rolff, H., Ring, G., & Schaumburg, E. (2003). Life events and onset of a new phase in bipolar affective disorder. *bipolar Disorders*, Vol. 5, 356-361.
- Chung, Y.K. (2008). Neuroprotective Effects of Lithium relevant to its therapeutic actions. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, Vol. 6(1), 11-18.
- Clancy, J., Crowe, R., Winokur, G., & Morrison, J. (1973). The Iowa 500: Precipitating factors in schizophrenia and primary affective disorder. *Comprehensive Psychiatry*, Vol. 14(3), 197-202.
- The Cochrane Library, Issue 10, 2012. Chichester: Wiley ([www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)).
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioural sciences*. New York, NY: LEA.
- Cohen, M.B., Baker, G., Cohen, R.A., Fromm-Reichmann, F., & Weigert, E.V. (1954). An intensive study of 12 cases manic-depressive psychosis. *Psychiatry*, Vol. 17, 103-137.
- Cooper, H. & Hedges, L.V.(1994). *The Handbook of Research Synthesis*. New York, NY: Russell Sage.
- Coryell, W., Endicott, J., & Keller, M. (1992). Rapidly cycling affective disorder: Demographics, diagnosis, family history, and course. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 49, 126-131.

- Costello, E.J., Pine, D.S., Hammen, C., March, J.S., Plotzky, P.M., Weissman, M.M., Biederman, J., Hill Goldsmith, H., Kaufman, J., Lewinsohn, P.M., Hellander, M., Hoagwood, K., Koretz, D.S., Nelson, C.A., & Leckman, J.F. (2002). Development and natural history of mood disorders. *Biological Psychiatry*, Vol. 52 (2), 529-542.
- Craddock, N., & Jones, I. (1999). Genetics of bipolar disorder. *Journal of Medical Genetics*, Vol. 36, 585-594.
- Craddock, N., & Sklar, P. (2009). Genetics of bipolar disorder: Successful start to a long journey. *Trends in Genetics*, Vol. 25(2), 99-105.
- Cyranowski, J.M., Frank, E., Young, E., & Shear, K. (2000). Adolescent onset of the gender difference in lifetime rates of major depression. A theoretical model. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 57, 21-27.
- da Costa, R.T., Rangé, B.P, Malagris, L.E., Sardinha, A., de Carvalho, M.R., & Nardi, A.E. (2010). Cognitive-behavioral therapy for bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, Vol. 10(7), 1089-1099.
- Daruy-Filho, L., Brietzke, E., Lafer, B., & Grassi-Oliveira, R. (2011). Childhood maltreatment and clinical course of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Vol. 124 (6), 427-434.
- Darves-Bornoz, J.M., Lemperiere, T., Degiovanni, A., & Gaillard, P. (1995). Sexual victimization in women with schizophrenia and bipolar disorder. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology*, Vol.30(2), 78-84.
- Davenport, Y.B., & Adland, M.L. (1982). Postpartum psychosis in female and male bipolar manic-depressive patients. *American Journal of Orthopsychiatry*, Vol. 52, 288-297.
- Dean, B.B., Gerner, D., & Gerner, R.H. (2004). A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in bipolar disorder. *Current Medical Research and Opinion*, Vol. 20(2), 139-154.
- Depue, R.A., & Iacono, W.G. (1989). Neurobehavioral aspects of affective disorders. *Annual Review of Psychology*, Vol. 40, 457-492.
- Depue, R.A., Kleinman, R.M., Davis, P., Hutchinson, M., & Krauss, S.P. (1985). The behavioural high-risk paradigm and bipolar affective disorder: VIII. Serum free cortisol in non-patient cyclothymic subjects selected by the General Behavior Inventory. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 142, 175-181.
- Depue, R.A., Krauss, S., & Spoont, M.R. (1987). A two-dimensional threshold model of seasonal bipolar affective disorder. In D. Magnusson & A. Ohman (Eds.), *Psychopathology: An interactional perspective*, 95-123. Orlando, FL: Academic Press.
- Deutsche Gesellschaft für bipolare Störungen & Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (2012). S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen. [www.leitlinie-bipolar.de](http://www.leitlinie-bipolar.de).
- Dienes, K.A., Hammen, C., Henry, R.M., Cohen, A.N., & Daley, S.E. (2006). The stress sensitization hypothesis: Understanding the course of bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 95(1-3), 43-49.
- Dunner, D.L., Patrick, V., & Fieve, R.R. (1979). Life events at the onset of bipolar affective illness. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 136, 508-511.
- Eaton, W.W., Anthony, J.C., Gallo, J., Cai, G., Tien, A., Romanoski, A., Lyketsos, C., & Chen, L.S., (1997). Natural history of Diagnostic Interview Schedule/DSM-IV major de-

- pression. The Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 54, 993-999.
- Ehlers, C.L., Frank, E., & Kupfer, D.J. (1988). Social zeitgebers and biological rhythms: A unified approach to understanding the etiology of depression. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 45, 948-952.
- Ehlers, C.L., Kupfer, D.J., Frank, E., & Monk, T.H. (1993). Biological rhythms and depression: The role of zeitgebers and zeitstorerers. *Depression*, Vol. 1, 285-293.
- Ellicott, A., Hammen, C., Gitlin, M., Brown, G., & Jamison, K. (1990). Life events and the course of bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 147, 1194-1198.
- Elliott, M., Maitoza, R., & Schwinger, E. (2011). Subjective accounts of the causes of mental illness in the USA. *International Journal of Social Psychiatry*, Vol. 58(6), 562-567.
- Etain, B., Mathieu, F., Henry, C., Raust, A., Roy, I., Germain, A., Leboyer, M., & Bellivier, F. (2010). Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder. *Journal of Traumatic Stress*, Vol. 23(3), 376-383.
- Eysenck, H.J. (1978). An exercise in mega-silliness. *American Psychologist*, Vol. 33, 517.
- Fiedler, F., & Bless, H. (2007). Soziale Kognition. In K. Jonas, W. Stroebe, & M.R.C. Hewstone, *Sozialpsychologie: Eine Einführung* (125-164). Berlin: Springer.
- Foa, E.B., & Meadows, E.A. (1997). Psychosocial treatments for posttraumatic stress disorder: A critical review. *Annual Review of Psychology*, Vol. 48, 449-480.
- Frank, E., Kupfer, D.J., Thase, M.E., Mallinger, A.G., Swartz, H.A., Fagiolini, A.M., Grochocinski, V., Houck, P., Scott, J., Thompson, W., & Monk, T. (2005). Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 62, 996-1004.
- Frank, E., Swartz, H.A., & Kupfer, D. J. (2000). Interpersonal and social rhythm therapy: Managing the chaos of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, Vol. 48(6), 593-604.
- Franke, A. (2010). *Modelle von Gesundheit und Krankheit*. Verlag Hans Huber
- Fricke, R. & Treinies, G. (1985). Einführung in die Meta-Analyse. In K. Pawlik (Hrsg.), *Methoden in der Psychologie, Band 3*. Bern: Huber.
- Fritze, J., Schneider, B., & Maurer, K (1996). Addictive effects, but no synergistic interaction of stressful life-events and genetic loading in affective disorders. *Journal of Neural Transmission*, Vol. 103(10), 1221-1229.
- Fuhr, K. (2011). *Kognitive Vulnerabilität bei unipolarer und bipolarer Störung. Eine Untersuchung an remittierten Patienten und Risikopersonen*. Verlag Dr. Kovac.
- Garno, J.L., Goldberg, J.F., Ramirez, P.M., & Ritzler, B.A. (2005). Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, Vol. 186, 121-125.
- Geller, B., Craney, J.L., Bolhofner, K., Nickelsburg, M.J., Williams, M., & Zimmerman, B. (2002). Two-year prospective follow-up of children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 159(6), 927-933.
- Geller, B., Tillman, R., Craney, J.L., & Bolhofner, K. (2004). Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 61, 459-467.

- Gershon, E.S., Hamovit, J. & Guroff, J.J. (1987). Birth-cohort changes in manic and depressive disorders in relatives of bipolar and schizoaffective patients. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 44, 314-319.
- Gitlin, M.J., Swendsen, J., Heller, T.J., & Hammen, C. (1995). Relapse and impairment in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 152, 1635-1640.
- Glass, G.V. (1976). *Primary, secondary and meta-analysis of research*. Educational Researcher 5, Nr. 10, 3-8.
- Glass, G.V., McGaw, B., & Smith, M.L. (1981). *Meta-analysis in social research*. Beverly Hills, CA: Sage Publications.
- Glassner, B., & Haldipur, C.V. (1983). Life events and early and late onset of bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 140, 215-217.
- Glassner, B., & Haldipur, C. V. (1989). Life events and early and late onset of bipolar disorder. In T.W. Miller (Ed): *Stressful life events*. Madison, CT US: International Universities Press, Inc., 499-506.
- Glassner, B., Haldipur, C.V., & Dessauersmith, J. (1979). Role loss and working-class manic depression. *Journal of Nervous and Mental Disease*, Vol. 167, 530-541.
- Golberg, J.F., & Harrow, M. (1994). Kindling in bipolar disorders: A longitudinal follow-up study. *Biological Psychiatry*, Vol. 35, 70-72.
- Goldberg, J.F., & Harrow, M. (1999). *bipolar disorder – Clinical course and outcome*. Washington D.C.: American Psychiatric Press.
- Goldberg, J.F., & Harrow, M. (2004). Consistency of remission and outcome in bipolar and unipolar mood disorders: A 10-year prospective follow-up. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 81, 123-131.
- Goodwin, F.K., & Jamison, K.R. (2007). *Manic depressive illness* (2nd Ed.). New York: Oxford University Press.
- Grandin, L.D., Alloy, L.B., & Abramson, L.Y. (2006). The social zeitgeber theory, circadian rhythm, and mood disorders: Review and evaluation. *Clinical Psychology Review*, Vol. 26, 679-694.
- Grandin, L.D., Alloy, L.B., & Abramson, L.Y. (2007). Childhood stressful life events and bipolar spectrum disorders. *Journal of Social & Clinical Psychology*, Vol. 26(4), 460-478.
- Green, J.G., McLaughli, K.A., Berglund, P.A., Gruber, M.J., Sampson, N.A., Zaslavsky, A.M., & Kessler, R.C (2010). Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey replication I: Associations with first onset of DSM-IV disorders. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 67(2), 113-123.
- Grunze, H., Kasper, S., Goodwin, G.M., Bowden, C., Möller, H-J., & WFSBP Task Force in Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2004). The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, Part III: Maintenance treatment. *The World Journal of Biological Psychiatry*, Vol. 5, 120-135.
- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G.M., Bowden, C., Licht, R.W., Möller, H-J., Kasper, S., & WFSBP Task Force in Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2009). The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Update 2009 on the treatment of acute mania. *The World Journal of Biological Psychiatry*, Vol. 10(2), 85-116.



- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G.M., Bowden, C., Licht, R.W., Möller, H-J., Kasper, S., & WFSBP Task Force in Treatment Guidelines for Bipolar Disorders (2010). The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*, Vol. 11, 81-109.
- Gunnar, M., & Quevedo, K. (2007). The neurobiology of stress and development. *Annual Review of Psychology*, Vol. 58, 145-173.
- Hall, K.S., Dunner, D.L., & Zeller, G. (1977). bipolar illness: A prospective study of life events. *Comprehensive Psychiatry*, Vol. 18, 497-502.
- Hammen, C. (1991). Generation of stress in the course of unipolar depression. *Journal of Abnormal Psychology*, Vol. 100(4), 555-561.
- Hammen, C. (1995). Stress and the course of unipolar and bipolar disorders. In Mazure, C.M. (Ed). *Does stress cause psychiatric illness?* Progress in psychiatry, No. 46 (87-110). Washington: American Psychiatric Press.
- Hammen, C., Ellicott, A., & Gitlin, M. (1992). Stressors and sociotropy/autonomy: A longitudinal study of their relationship to the course of bipolar disorder. *Cognitive Therapy and Research*, Vol. 16, 409-418.
- Hammen, C., Ellicott, A., Gitlin, M., & Jamison, K.R. (1989). Sociotropy/autonomy and vulnerability to specific life events in patients with unipolar depression and bipolar disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, Vol. 98, 154-160.
- Hammen, C., & Gitlin, M. (1997). Stress reactivity in bipolar patients and its relation to prior history of disorder. *The American Journal of Psychiatry*, Vol. 154(6), 856-857.
- Hammen, C., Gitlin, M., & Altshuler, L. (2000). Predictors of work adjustment in bipolar-I-patients. A naturalistic longitudinal follow-up. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, Vol. 68, 220-225.
- Harris, E.C., & Barraclough, B. (1997). Suicide as an outcome of mental disorders: A meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, Vol. 170, 205-208.
- Harter, M., Baumeister, H., Reuter, K., Jakobi, F., Hofler, M., Bengel, J., & Wittchen, H.U. (2007). Increased 12-month prevalence rates for mental disorders in patients with chronic somatic diseases. *Psychotherapy & Psychosomatics*, Vol. 76, 354-360.
- Hasselblad, V., & Hedges, L.V. (1995). Meta-Analysis of Screening and Diagnostic Tests. *Psychological Bulletin*, Vol. 117, 167-178.
- Hautzinger, M. (1997). Affektive Störungen. In: K. Hahlweg & A. Ehlers (Hrsg.). *Enzyklopädie der Psychologie. Serie II: Klinische Psychologie. Band 2*. Göttingen: Hogrefe.
- Hautzinger, M., & Meyer, T.D. (2002). *Diagnostik affektiver Störungen (Kompendium Psychologische Diagnostik, Band 3)*. Göttingen: Hogrefe.
- Hautzinger, M., & Meyer, T.D. (2011). *Bipolar affektive Störungen*. Göttingen: Hogrefe.
- Havermans, R., Nicolson, N.A., & deVries, M.W. (2007). Daily hassles, uplifts, and time use in individuals with bipolar disorder in remission. *Journal of Nervous and Mental Disease* Vol. 195(9), 745-751.
- Hays, J.C., Krishnan, K.R., George, L.K., & Blazer, D.G. (1998). Age of first onset of bipolar disorder: Demographic, family history, and psychosocial correlates. *Depression and Anxiety*, Vol. 7, 76-82.

- Hayward, P, Wong, G., Bright, J.A., & Lam, D. (2002). Stigma and self-esteem in manic depression: An exploratory study. *Journal of Affective Disorders, Vol. 69 (1-3)*, 61-67.
- Healy, D., & Williams, J.M.G. (1989). Moods, misattributions, and mania: An interaction of biological and psychological factors in the pathogenesis of mania. *Psychiatric Developments, Vol. 1*, 49-70.
- Hedges, L.V. (1990). Directions for future methodology. In K.W. Wachter & M.L. Straf (Eds.), *The future of meta-analysis*. New York, NY: Russell Sage.
- Hedges, L.V. (1994). Fixed effects models. In: H. Cooper & L.V. Hedges (Eds.). *The handbook of research synthesis* (285-299). New York: Russell Sage Foundation.
- Hedges, L., & Olkin, I. (1985) *Statistical Methods for Meta-Analysis*. Orlando, FL: Academic Press, Inc.
- Hedges, L.V., & Vevea, J.L. (1998). Fixed- and random-effects models in meta-analysis. *Psychological Methods, Vol. 3(4)*, 486-504.
- Heim, C., Newport, D.J., Mletzko, T., Miller, A.H., & Nemerof, C.B. (2008). The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA Axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology, Vol. 33(6)*, 693-710.
- Hlastala, S.A. (2003). Stress, social rhythms, and behavioral activation: Psychological factors and the bipolar illness course. *Current Psychiatry Reports, Vol. 5*, 477-483.
- Hlastala, S. A., & Frank, E. (2000). Biology versus Environment: Stressors in the pathophysiology of bipolar disorder. In J.C. Soares & S. Gershon (Eds.). *bipolar disorders. Basic mechanisms and therapeutic implications* (353-372). New York: Marce Dekker.
- Hlastala, S.A., Frank, E., & Kowalski, J. (2000). Stressful life events, bipolar disorder, and the 'kindling model'. *Journal of Abnormal Psychology, Vol. 109*, 777-786.
- Holm, J.E., & Holroyd, K.A. (1992). The daily hassles scale (revised): Does it measure stress or symptoms?. *Behavioral Assessment, Vol. 14*, 465-482.
- Holmes, T.H., & Rahe, R.H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research, Vol. 11*, 213-218.
- Hooley, J.M. (2007). Expressed emotion and relapse in psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology, Vol. 3*, 329-352.
- Horesh, N., & Iancu, I. (2010). A comparison of life events in patients with unipolar disorder or bipolar disorder and controls. *Comprehensive Psychiatry, Vol. 51(2)*, 157-164.
- Hosang, G.M, Korszun, A., Jones, L., Gray, J.M., Gunasinghe, C.M., & McGuffin, P. (2010). Adverse life event reporting and worst illness episodes in unipolar and bipolar affective disorders: Measuring environmental risk for genetic research. *Psychological medicine, Vol. 40(11)*, 1829-1837.
- Hunt, N., Bruce-Jones, W., & Silverstone, T. (1992). Life events and relapse in bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders, Vol. 25*, 13-20.
- Hunter, J.E., & Schmidt, F.L. (1990). *Methods of meta-analysis*. Newbury Park, CA: Sage.
- Hunter, J.E. & Schmidt, F.L. (1995). *Methods of Meta-Analysis: Correcting errors and bias in research findings*. Newbury Park, CA: Sage.
- Isometsä, E. (2005). Suicide in bipolar I disorder in Finland: Psychological autopsy findings from the National Suicide Prevention Project in Finland. *Archives of Suicide Research, Vol. 9(3)*, 251-260.

- Isometsä, E., Heikkinen, M., Henriksson, M., Aro, H., & Lonqvist, J. (1995). Recent life events and completed suicide in bipolar affective disorder: A comparison with major depressive suicides. *Journal of Affective Disorders, Vol. 33(2)*, 99-106.
- Jackson, E.A.S., Meeks, S., & Vititoe, E.S. (2002). Life events, distress, symptoms, and functioning in late-life severe mental illness. *Journal of Mental Health and Aging, Vol. 8(1)*, 59-87.
- Jamison, K.R. (2000). Suicide and bipolar Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry, Vol. 61(Suppl. 9)*, 47-56.
- Joffe, R.T., MacDonald, C.M., & Kutcher, S.P. (1989). Life events and mania: A case-controlled study. *Psychiatry Research, Vol. 30*, 213-216.
- Johnson, G.F., & Leeman, M.M. (1977). Onset of illness in bipolar manic-depressives and their affectively ill first-degree relatives. *Biological Psychiatry, Vol. 12(6)*, 733-741.
- Johnson, L., Andersson-Lundman, G., Aberg-Wistedt, A., & Mathe, A.A. (2000). Age of onset in affective disorder: Its correlation with hereditary and psychosocial factors. *Journal of Affective Disorders, Vol. 59*, 139-148.
- Johnson, S.L. (2005). Life events in bipolar disorder: Towards more specific models. *Clinical Psychology Review, Vol. 25*, 108-127.
- Johnson, S.L., Cueller, A.K., Ruggero, C., Winett-Perlman, C., Goodnick, P., White, R., & Miller, I. (2008). Life events as predictors of mania and depression in bipolar I disorder. *Journal of Abnormal Psychology, Vol. 117(2)*, 268-277.
- Johnson, S.L., & Fulford, D. (2009). Preventing mania: A preliminary examination of the GOALS program. *Behavioral Therapy, Vol. 40*, 103-113.
- Johnson, S.L., & Miller, I. (1997). Negative life events and time to recovery from episodes of bipolar disorder. *Journal of Abnormal Psychology, Vol. 106*, 449-457.
- Johnson, S.L., & Roberts, J.E. (1995). Life events and bipolar disorder: Implications from biological theories. *Psychological Bulletin, Vol. 117*, 434-449.
- Johnson, S.L., Sandrow, D., Meyer, B., Winters, R., Miller, I., Solomon, D., & Keitner, G. (2000). Increases in manic symptoms after life events involving goal attainment. *Journal of Abnormal Psychology, Vol. 109*, 721-727.
- Johnson, S.L., Winett, C.A., Meyer, B., Greenhouse, W.J., & Miller, I. (1999). Social support and course of bipolar disorder. *Journal of Abnormal Psychology, Vol. 108*, 558-566.
- Judd, L.L., & Akiskal, H.S. (2003). The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: Re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *Journal of Affective Disorders, Vol. 73*, 123-131.
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., Coryell, W., Endicott, J., Maser, J.D., Solomon, D.A., Leon, A.C., & Keller, M.B. (2003). A prospective investigation of the natural history of the long term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of General Psychiatry, Vol. 60*, 261-269.
- Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., Endicott, J., Maser, J., Solomon, D.A., Leon, A.C., Rice, J.A., & Keller, M.B. (2002). The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry, Vol. 59*, 530-537.
- Kawa, I., Carter, J.D., Joyce, P.R., Doughty, C.J., Frampton C.M., Wells, J.E., Walsh, A.E., & Olds, R.J. (2005). Gender differences in bipolar disorder: Age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *bipolar Disorders, Vol. 7*, 119-125.

- Keck, P.E.J., McElroy, S.L., Strakowski, S.M., West, S.A., Sax, K.W., Hawkins, J.M., Bourne, M.L., & Haggard, P. (1998). Twelve-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 155, 646-652.
- Kendell, R.E, Chalmers, J.C., & Platz, C. (1987). Epidemiology of puerberal psychosis. *British Journal of Psychiatry*, Vol. 150, 662-673.
- Kennedy, N., Boydell, J., Kalidindi, S., Fearon, P., Jones, P.B., van Os, J., & Murray, R.M. (2005). Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 162, 257-262.
- Kennedy, S., Thomson, R., & Stancer, H.C. (1983). Life events precipitating mania. *British Journal of Psychiatry*, Vol. 142, 398-440.
- Kessing, L.V., Agerbo, E., & Mortensen P.B. (2004). Major stressful life events and other risk factors for first admission with mania. *bipolar Disorders*, Vol. 6, 122-129.
- Kessler, R.C., Akiskal, H.S., Ames, M., Birnbaum, H., Greenberg, P., Hirschfeld, R.M., Jin, R., Merikangas, K.R., Simon, G.E., & Wang, P.S. (2006). Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of US workers. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 163, 1561-1568.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 62(6), 593-602.
- Kessler, R.C., Davis, C.G., & Kendler, K.S. (1997). Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US national comorbidity survey. *Psychological Medicine*, Vol. 27, 1101-1119.
- Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Zhao, S., Nelson, C.B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H.U., & Kendler, K.S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 51, 8-19.
- Kieseppa, T., Partonen, T., Haukka, J., Kaprio, J., & Lonnqvist, J. (2004). High concordance of bipolar disorder in a nationwide sample of twins. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 161, 1814-1821.
- Kim, E.Y., & Miklowitz, D.J. (2004). Expressed emotion as a predictor of outcome among bipolar patients undergoing family therapy. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 82, 343-352.
- Kleinman, L.S., Lowin, A., Flood, E.L., Gandhi, G., Edgell, E., & Revicki, D.A. (2003). Costs of bipolar disorder. *PharmacoEconomics*, Vol. 21, 601-622.
- Klingberg, S., Schaub, A., & Conrad, B. (2003). *Rezidivprophylaxe bei schizophrenen Störungen: Ein kognitiv-verhaltenstherapeutisches Behandlungsmanual*. Beltz Verlag.
- Kraepelin, E. (1921). Manic-depressive insanity and paranoia. Edinburgh: Livingstone.
- Kulhara, P., Basu, D., Mattoo, S.K., Sharan, P., & Chopra, R. (1999). Lithium prophylaxis of recurrent bipolar affective disorder: Long-term outcome and its psychosocial correlates. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 54, 87-96.
- Lam, D., & Wong, G. (1997). Prodromes, coping strategies, insight and functioning in bipolar affective disorders. *Psychological Medicine*, Vol. 27, 1091-1100.

- Lapierre, S., Boyer, R., Desjardins, S., Dubé, M., Lorrain, D., Prévaille, M., & Brassard, J. (2012). Daily hassles, physical illness, and sleep problems in older adults with wishes to die. *International Psychogeriatrics*, Vol. 24(2), 243-252.
- Laursen, T.M., Munk-Olsen, T., Nordentoft, M., & Mortensen, P.B. (2007). A comparison of selected risk factors for unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia from a danish population-based cohort. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 68(11), 1673-1681.
- Lazarus, (1966). *Psychological stress and the coping process*. New York: McGraw-Hill.
- Leonhard, K. (1957). *Aufteilung der endogenen Psychosen*. Berlin: Akademie-Verlag.
- Leonhard, K., Korff, I., & Shulz, H. (1962). Die Temperamente in den Familien der monopolen und bipolaren phasischen Psychosen. *Psychiatrie und Neurologie*, Vol. 143, 416-434.
- Leverich, G.S., McElroy, S.L., Suppes, T., Keck, P.E., Denicoff, K.D., Nolen, W.A., Altshuler, L.L., Rush, A.J., Kupka, R., Frye, M.A., Autio, K.A., & Post, R.M. (2002a). Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biological Psychiatry*, Vol. 51(4), 288-297.
- Leverich, G.S., Perez, S., Luckenbaugh, D.A., & Post, R.M. (2002b). Early psychosocial stressors: Relationship to suicidality and course of bipolar illness. *Clinical Neuroscience Research*, Vol. 2, 161-170.
- Leverich, G.S., & Post, R.M. (2006). Course of bipolar illness after history of childhood trauma. *Lancet*, Vol. 367(9516), 1040-1042.
- Leviton, R.D., Parikh, S.V., Lesage, A.D., Hegadoren, K.M., Adams, M., Kennedy, S.H., & Goering, P.N. (1998). Major depression in individuals with a history of childhood physical or sexual abuse: Relationship to neurovegetative features, mania, and gender. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 155(12), 1746-1752.
- Licht, R.W. (2012). Lithium: Still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, Vol. 18(3), 219-226.
- Linden, M., Kirchmann, S., & Schaub, R.T. (1998). Vermutete krankheitsfördernde Einflüsse im Vergleich von manischen und depressiven Episoden. In: *Syndromale Diagnostik psychischer Störungen*. Ed. R.D. Stieglitz, E. Fähndrich, & H.-J. Müller. Göttingen: Hogrefe. 141-147.
- Lingam, R., & Scott, J. (2002). Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Vol. 105, 164-172.
- Lipsey, M.W. (1994). Identifying potentially interesting variables and analysis opportunities. In H. Cooper & L.V. Hedges (Eds.), *The Handbook of Research Synthesis* (111-123). New York, NY: Russell Sage.
- Lyon, H.M., Startup, M., & Bentall, R.P. (1999). Social cognition and the manic defense: Attributions, selective attention, and self-schema in bipolar affective disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, Vol. 108, 273-282.
- MacKinnon, D.F., Jamison, K.R., & DePaulo, J.R. (1997). Genetics of manic-depressive illness. *Annual Review of Neuroscience*, Vol. 20, 355-373.
- Magalhaes, P.V., Kapczinski, F., Nierenberg, A.A., Deckersbach, T., Weisinger, D., Dodd, S., & Berk, M. (2012). Illness burden and medical comorbidity in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Vol. 125 (4), 303-308.

- Maguire, C., McCusker, C.G., Meenagh, C., Mulholand, C., & Shannon, C. (2008). Effects of trauma on bipolar disorder: The mediational role of interpersonal difficulties and alcohol dependence. *bipolar Disorders, Vol. 10(2)*, 293-302.
- Maj, M. (2000). The impact of lithium prophylaxis on the course of bipolar disorder: A review of the research evidence. *bipolar Disorders, Vol. 2*, 93-101.
- Malkoff-Schwartz, S., Frank, E., Anderson, B.P., Hlastala, S. A., Luther, J. F., Sherrill, J. T.; Houck, P. R., & Kupfer, D. J. (2000). Social rhythm disruption and stressful life events in the onset of bipolar and unipolar episodes. *Psychological Medicine, Vol. 30*, 1005-1015.
- Malkoff-Schwartz, S., Frank, E., Anderson, B., Sherrill, J.T., Siegel, L., Patterson, D., & Kupfer, D.J. (1998). Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes. *Archives of General Psychiatry, Vol. 55(8)*, 702-707.
- Marneros, A., Deister, A., & Rohde, A. (1990). The concept of distinct but voluminous groups of bipolar and unipolar diseases. I. bipolar diseases. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience, Vol. 240(2)*, 77-84.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Brugue, E., Daban, C., & Salamero, M. (2004). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: Implications for clinical and functional outcome. *bipolar Disorders, Vol. 6(3)*, 224-232.
- Mathew, M.R., Chandrasekaran, R., & Sivakumar, V. (1994). A study of life events in mania. *Journal of affective disorders, Vol. 32(2)*, 157-161.
- McAlindon, T.E., LaValley, M.P., Gulin, J.P., & Felson, D.T (2000). Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis – A systematic quality assessment and meta-analysis. *Journal of the American Medical Association, Vol. 283*, 1469-1475.
- McElroy, S.E., Altshuler, L., Suppes, T., Keck, P.E., Frye, M.A., Denicoff, K.D., Nolen, W.A., Kupka, R., Leverich, G.S., Rochussen, J.R., Rush, A.J., & Post, R.M. (2001). Axis I psychiatric comorbidity and its relationship with historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry, Vol. 158*, 420-426.
- McPherson, H., Herbison, P., & Romans, S. (1993). Life events and relapse in established bipolar affective disorder. *British Journal of Psychiatry, Vol. 163*, 381-385.
- Mendlewicz, J. (1994). The search for a manic depressive gene: From classical to molecular genetics. *Progress in Brain Research, Vol. 100*, 255-259.
- Merikangas, K.R., Jin, R., He, J.P., Kessler, R.C., Lee, S., Sampson, N.A., Viana, M.C., Andrade, L.H., Hu, C., Karam, E.G., Ladea, M., Medin-Mora, M.E., Ono, Y., Posada-Villa, J., Sagar, R., Wells, E., & Zarkov, Z. (2011). Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Archives of General Psychiatry, Vol. 68(3)*, 241-251.
- Meyer, T.D. (2008). Hypomanie und Manie. In B. Röhrle, F. Caspar & P. Schlottke (Hrsg.), *Lehrbuch der klinisch-psychologischen Diagnostik* (433-474). Stuttgart: Kohlhammer.
- Meyer, T.D., & Hautzinger, M. (2000). bipolare affektive Störungen. In M. Hautzinger (Hrsg.), *Kognitive Verhaltenstherapie bei psychischen Störungen* (3. überarbeitete u. erw. Aufl.). Weinheim: Beltz PVU.
- Meyer, T.D., & Hautzinger, M. (2002). Kognitive Verhaltenstherapie als Ergänzung der medikamentösen Behandlung manisch-depressiver Störungen – Wie sieht die Empirie aus? *Nervenarzt, Vol. 73*, 620-628.

- Meyer, T.D., & Hautzinger, M. (2004). *Manisch-depressive Störungen: Kognitiv verhaltenstherapeutisches Behandlungsmanual*. Weinheim: Beltz PVU.
- Meyer, T.D., & Maier, S. (2006). Is there evidence for social rhythm instability in people at risk for affective disorders? *Psychiatry Research, Vol. 141(1)*, 103-114.
- Miklowitz, D.J. (2006). The psychopathology and treatment of bipolar disorder. *Annual Review of Clinical Psychology, Vol. 2(1)*, 199-235.
- Miklowitz, D.J. (2008). *Bipolar disorder: A family-focused treatment approach (2<sup>nd</sup> ed.)*. New York: Guilford Press.
- Miklowitz, D.J., & Goldstein, M.J. (1997). *Bipolar disorder: A family-focused treatment approach*. New York: Guilford Press.
- Miklowitz, D.J., Goldstein, M.J., Nuechterlein, K.H., Snyder, K.S., & Mintz, J. (1988). Family factors and the course of bipolar affective disorder. *Archives of General Psychiatry, Vol. 45*, 225-231.
- Miklowitz, D.J., & Johnson, S.L. (2009). Social and familial factors in the course of bipolar disorder: Basic processes and relevant interventions. *Clinical Psychology: Science and Practice, Vol. 16(2)*, 281-296.
- Miklowitz, D.J., Otto, M.W., Frank, E., Reilly-Harrington, N.A., Wisniewski, S.R., Kogan, J.N., Nierenberg, A.A., Calabrese, J.R., Marangell, L.B., Gyulai, L., Araga, M., Gonzalez, J.M., Shirley, E.S., Thase, M.E., & Sachs, G.S. (2007). Psychosocial treatment for bipolar depression: A 1-year randomized trial from the systematic treatment enhancement program. *Archives of General Psychiatry, Vol. 64(4)*, 419-427.
- Miklowitz, D.J., Simoneau, T.L., Sachs-Ericsson, R.W., Warner, R., & Suddath, R. (1996). Family Risk Indicators in the Course of bipolar Affective Disorder. In Ed. C. Mundt, M. Goldstein, K. Hahlweg, & P. Fiedler.: *Interpersonal factors in the origin and course of affective disorders*. London England: Gaskell/Royal College of Psychiatrists (204-217).
- Mitchell, P., Parker, G., Jameison, K., Wilhelm, K., Hickie, I., Brodaty, H., Boyce, P., Hadzi-Pavlovic, D., & Roy, K. (1992). Are there any differences between bipolar and unipolar melancholia? *Journal of Affective Disorders, Vol. 25(2)*, 97-105.
- Mitchell, P.B., Slade, T., & Andrews, G. (2004). Twelve-month prevalence and disability of DSM-IV bipolar disorder in an Australian general population survey. *Psychological Medicine, Vol. 34*, 777-785.
- Mitte, K. (2003). *Eine Meta-Analyse zur Effektivität verschiedener Behandlungsstrategien bei Angststörungen: Ein Vergleich von behavioraler, kognitiv-behavioraler und pharmakologischer Therapie*. Doctoral Dissertation.
- Moffit, T.E., Caspi, A., Taylor, A., Kokaua, J., Milne, B.J., Polanczyk, G., & Poulton, R. (2010). How common are common mental disorders? Evidence that lifetime prevalence rates are doubled by prospective Versus retrospective ascertainment. *Psychological Medicine, Vol. 40*, 899-909.
- Monroe, S.M. (2008). Modern approaches to conceptualizing and measuring human life stress. *Annual Review of Clinical Psychology, Vol. 4*, 33-52.
- Mortensen, P.B., Pedersen, C.B., Melbye, M., Mors, O., & Ewald, H. (2000). No association between urbanicity of place of birth, season of birth, sibship characteristics, or prenatal exposure to influenza and the risk of bipolar illness in Denmark. *Acta Neuropsychiatrica, Vol. 12*, 165.

- Mortensen, P.B., Pedersen, C.B., Melbye, M., Mors, O., & Ewald, H. (2003). Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 60, 1209-1215.
- Mühlig, S., Geddes, J., Fuchs, S., Hautzinger, M., Bauer, M., Sedlmeier, P., & Haarig, F. (2012). *Zur Evidenzlage der psychotherapeutischen Akut- und Erhaltungsbehandlung Bipolarer Störungen – erste Ergebnisse eines neuen Cochrane-Reviews*. Vortrag auf der 12. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V. im September 2012.
- Murray, G., & Harvey, A. (2010). Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, Vol. 12, 459-472.
- Myin-Germeys, I., Peeters, F., Havermans, R., Nicolson, N.A., deVries, M.W., Delespaul, P., & van Os, J. (2003). Emotional reactivity to daily life stress in psychosis and affective disorder: An experience sampling study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Vol. 107(2), 124-131.
- National Institute of Mental Health (NIMH) (2002). Breaking ground, breaking through: The strategic plan for mood disorders research. Washington, DC: NIMH ([www.nimh.nih.gov/strategic/mooddisorders.pdf](http://www.nimh.nih.gov/strategic/mooddisorders.pdf))
- Nelson, E.C., Lynskey, M.T., Heath, A.C., Madden, P.A.F., & Martin, N.G. (2010). A family study of adult twins with and without a history of childhood abuse: Stability of retrospective reports of maltreatment and associated family measures. *Twin Research and Human Genetics*, Vol. 13(2), 121-130.
- Nemeroff, C. (2004). Neurobiological consequences of childhood trauma. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 65(Suppl.1), 18-28.
- Neria, Y., Olfson, M., Gameroff, M.J., Wickramaratne, P., Pilowsky, D., Verdelli, H., Gross, R., Manetti-Cusa, J., Marshall, R.D., Lantigua, R., Shea, S., & Weissman, M.M. (2008). Trauma exposure and posttraumatic stress disorder among primary care patients with bipolar spectrum disorder. *bipolar Disorders*, Vol. 10(4), 503-510.
- Nofziger, E.A. (2000). Sleep and biological rhythms in bipolar disorder. In J.C. Soares & S. Gershon (Eds.), *bipolar Disorders*. New York: Dekker.
- Nusslock, R., Abramson, L.Y., Harmon-Jones, E., Alloy, L.B., & Hogan, M.E. (2007). A goal-striving life event and the onset of hypomanic and depressive episodes and symptoms: Perspectives from the Behavioral Approach System (BAS) dysregulation theory. *Journal of Abnormal Psychology*, Vol. 116(1), 105-115.
- O'Connell, R.A. (1986). Psychosocial factors in a model of manic-depressive disease. *Integrative Psychiatry*, Vol. 4, 150-161.
- Özer, S., Uluşahin, A., Batur, S., Kabakçi, E., & Can Saka, M. (2002). Outcome measures of interepisode bipolar patients in a Turkish sample. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, Vol. 37(1), 31-37.
- Okasha, A., El-Akbawi, A.S., Snyder, K.S., Wilson, A.K., Youssef, I., & El-Dawla, A.S. (1994). Expressed emotion, perceived criticism, and relapse in depression: A replication in an Egyptian community. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 151, 1001-1005.
- Olkin, I. (1995). Statistical and theoretical considerations in meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, Vol. 48, 133-146.
- Overton, R.C. (1998). A comparison of fixed-effects and mixed (random-effects) models for meta-analysis tests of moderator variable effects. *Psychological methods*, Vol. 3(3), 354-379.



- Parker, G. (2000). Classifying depression: Should paradigms lost be regained?. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 157, 1195-1203.
- Patrick, V., Dunner, D.L., & Fieve, R.R. (1978). Life events and primary affective illness. *Acta Psychiatrica Scandinavia*, Vol. 58, 48-55.
- Paykel, E.S. (1978). Contribution of live events to causation of psychiatric illness. *Psychological Medicine*, Vol. 8, 245-253.
- Paykel, E.S. (2001). The evolution of life events research in psychiatry. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 62(3), 141-149.
- Pedroso, I., Lourdasamy, A., Rietschel, M., Nöthen, M.M., Cichon, S., McGuffin, P., Al-Chalabi, A., Barnes, M.R., & Breen, G. (2012). Common genetic variants and gene-expression changes associated with bipolar disorder are over-represented in brain signaling pathway genes. *Biological Psychiatry*, Vol. 72(4), 311-317.
- Perlis, R.H., Dennehy, E.B., Miklowitz, D.J., DelBello, M.P., Ostacher, M., Calabrese, J.R., Ametrano, R.M., Wisniewski, S.R., Bowden, C.L., Thase, M.E., Nierenberg, A.A., Sachs, G. (2009). Retrospective age of onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study. *Bipolar Disorders*, Vol. 11, 391-400.
- Perlis, R.H., Miyahara, S., Marangell, L.B., Wisniewski, S.R., Ostacher, M., DelBello, M.P., Bowden, C.L., Sachs, G.S., & Nierenberg, A.A. (2004). Long-term implications of early onset in bipolar disorder: Data from the first 1000 participants of the Systematic Treatment Enhancement Program for bipolar Disorder (STEP-BD). *Biological Psychiatry*, Vol. 55, 875-881.
- Perris, H. (1984). Life events and depression. Part 1. Effect of sex, age and civil status. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 7, 11-24.
- Peterson, R.A., & Brown, S.P. (2005). On the use of beta coefficients in meta-analysis. *Journal of Applied Psychology*, Vol. 90(1), 175-181.
- Petti, T., Reich, W., Todd, R.D., Joshi, P., Galvin, M., Reich, T., DePaulo, J.R., & Nurnberger, J. (2004). Psychosocial variables in children and teens of extended families identified through bipolar affective disorder probands. *bipolar Disorders*, Vol. 6(2), 106-114.
- Pfennig, A., Correll, C.U., Leopold, K., Juckel, G. & Bauer, M. (2012). Früherkennung und Frühintervention bei bipolaren Störungen. *Nervenarzt*, Vol. 83, 897-902.
- Pigott, T.D. (2001). Missing predictors in models of effect size. *Evaluation & The Health Professions*, Vol. 24(3), 277-307.
- Post, R.M. (1992). Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 149, 999-1010.
- Post, R.M., & Ballenger, J.C. (1984). *Neurobiology of mood disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Post, R.M., & Kowatch, R.A. (2006). The health care crisis of childhood-onset bipolar illness: Some recommendations for its amelioration. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 67(1), 115-125.
- Post, R.M., & Leverich, G.S. (2006). The role of psychosocial stress in the onset and progression of bipolar disorders and its comorbidities: The need for earlier and alternative modes of therapeutic intervention. *Development and Psychopathology*, Vol. 18, 1181-1211.
- Post, R.M., Leverich, G.S., Xing, G. & Weiss, S.R.B. (2001a). Developmental vulnerabilities to the onset and course of bipolar disorder. *Development & Psychopathology*. Vol. 13(3),

Special Issue: Stress and development: Biological and psychological consequences (581-598).

- Post, R.M., Rubinow, D.R., & Ballinger, J.C. (1986). Conditioning and sensitization in the longitudinal course of affective disorders. *British Journal of Psychiatry*, Vol. 149, 191-201.
- Post, R.M., Weiss, S.R.B., Leverich, G.S., Smith, M., & Zhang, L.X. (2001b). Sensitization and kindling-like phenomena in bipolar disorder: Implications for psychopharmacology. *Clinical Neuroscience Research*, Vol. 1, 69-81.
- Powell, K.B., & Miklowitz, D.J. (1994). Frontal lobe dysfunction in the affective disorders. *Clinical Psychology Review*, Vol. 14(6), 525-546.
- Priebe, S., Wildgrube, C., & Müller-Oerlinghausen, B. (1989). Lithium prophylaxis and expressed emotion. *The British Journal of Psychiatry*, Vol. 154, 396-399.
- Prince, M., Patel, V., Saxena, S., Maj, M., Maselko, J., Phillips, M.R., & Rahman, A., (2007). *No health without mental health*. *Lancet*, Vol. 370, 859-877.
- Proudfoot, J., Doran, J., Manicavasaga, V., & Parker, G. (2011). The precipitants of manic/hypomanic episodes in the context of bipolar disorder: A review. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 133, 381-387.
- Putnam, M.T. (2012). Childhood adversities and complex adult psychoathology: Findings from the National Comorbidity Survey Replication (SC-R) study. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, Vol. 73(1-b), 215.
- Rasgon, N., Bauer, M., Grof, P., Gyulai, L., Elman, S., Glenn, T., & Whybrow, P.C. (2005). Sex-specific self-reported mood changes by patients with bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, Vol. 39, 77-83.
- Ray, J.W., & Shadish, W.R. (1996). How interchangeable are different estimators of effect size?. *Journal of consulting and Clinical Psychology*, Vol. 64(6), 1316-1325.
- Reichenbach, S., Sterchi, R., Scherer, M., Trelle, S., & Bürgi, U. (2007). Meta-analysis: Chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Annals of Internal Medicine*, 146, 580-590.
- Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Mark, M., Kaplan, Z., & Davison, M. (2002). A population-based cohort study of premorbid intellectual, language and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 159(12), 2027-2035.
- Reilly-Harrington, N.A., Alloy, L.B., Fresco, M.A., & Whitehouse, W.G. (1999). Cognitive styles and life events interact to predict bipolar and unipolar symptomatology. *Journal of Abnormal Psychology*, Vol. 108, 567-578.
- Robins, L.N., & Regier, D.A. (1991). *Psychiatric disorders in America*. New York: Free Press.
- Rosenthal, R (1979). The „file drawer problem“ and tolerance for null results. *Psychological Bulletin*, Vol. 86, 638-641.
- Rosenthal, R (1991). Meta-Analysis. A Review. *Psychosomatic Medicine*, Vol. 53, 247-271.
- Ruggero, C.J., Chelminski, I., Young, D., & Zimmerman, M. (2007). Psychosocial impairment associated with bipolar II disorder. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 104, 53-60.
- Rustenbach, S.J. (2003). *Meta-Analyse. Eine anwendungsorientierte Einführung*. Bern: Huber.

- Sass, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M. & Houben, I. (2003). *Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen - Textrevision* (4). Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Schöttle, D., Huber, C.G., Bock, T., & Meyer, T.D. (2011). Psychotherapy for bipolar disorder: A review of the most recent studies. *Current Opinion in Psychiatry*, Vol. 24(6), 549-555.
- Schou, M. (2001). Lithium treatment at 52. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 67, 21-32.
- Schulze, R., Holling, H., & Böhning, D (2003). *Meta-Analysis: New developments and applications in medical and social sciences*. Hogrefe & Huber.
- Schumacher, J., Cichon, S., Rietschel, M., Nöthen, M.M. & Propping, P. (2002). Genetik bipolar affektiver Störungen. *Der Nervenarzt*, Vol. 73, 581-594.
- Scott, J. (1995). Psychotherapy for bipolar disorder: An unmet need? *British Journal of Psychiatry*, Vol. 167, 581-588.
- Selye, H. (1936). A syndrome caused by diverse nocuous agents. *Nature*, Vol. 138, 32.
- Selye, H. (1975). Confusion and controversy in the stress field. *Journal of Human Stress*, Vol. 1(2), 37-44.
- Sharpe, D. (1997). Of apples and oranges, file drawers and garbage: Why validity issues in meta-analysis will not go away. *Clinical Psychological Review*, Vol. 17(8), 881-901.
- Shen, G.H.C., Alloy, L.B., Abramson, L.Y., & Sylvia, L.G. (2008). *Bipolar Disorders*, Vol. 10, 520-529.
- Miklowitz, D.J. (2008). Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: State of the evidence. *The American Journal of Psychiatry*, Vol. 165(11), 1408-1419.
- Smith, A.L., & Weissman, M.M. (1992). Epidemiology. In E.S. Paykel (Ed.), *Handbook of affective disorders*. Edinburgh: Churchill-Livingstone.
- Smith, J.A., & Tarrrier, N. (1992). Prodromal symptoms in manic depressive psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, Vol 27(5), 245-248.
- Smith, M.L., Glass, G.V., & Miller, T.I. (1980). *The benefits of psychotherapy*. Baltimore, London: John Hopkins University Press.
- Smoller, J.W., & Finn, C.T. (2003). Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics*, Vol. 123, Part C: Seminars in Medicine, 48-58.
- Stefos, G., Bauwens, F., Staner, L., Pardoën, D., & Mendlewicz, J. (1996). Psychosocial predictors of major affective recurrences in bipolar disorder: A 4-year longitudinal study of patients on prophylactic treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Vol. 93, 420-426.
- Suppes, T., Dennehy, E.B., Hirschfeld, R.M.A., Altshuler, L.L., Bowden, C.L., Calabrese, J.R., Crismon, M.L., Ketter, T.A., Sachs, G.S., & Swann, A.C. (2005). The Texas Implementation Algorithms: Update to the Algorithms for Treatment of bipolar I Disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 66(7), 870-886.
- Suppes, T., Leverich, G.S., Keck, P.E., Nolen, W.A., Denicoff, K.D., Altshuler, L.L., McElroy, S.L., Rush, A.J., Kupka, R., Frye, M.A., Bickel, M., & Post, R.M. (2001). The Stanley Foundation bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 67, 45-59.
- Swann, A.C., Secunda, S.K., Stokes, P.E., Croughan, J., Davis, J.M., Koslow, S.H., & Maas, J.W. (1990). Stress, depression, and mania: Relationship between perceived role of stress-

- ful life events and clinical biochemical characteristics. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Vol. 81(4), 289-297.
- Swendsen, J., Hammen, C., Heller, T., & Gitlin, M. (1995). Correlates of stress reactivity in patients with bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry* 152(5), 795-797.
- Szabo, S., Tache, Y., & Somogyi, A. (2012). The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: A retrospective 75 years after his landmark brief "Letter" to the Editor of Nature. *Stress: The International Journal on the Biology of Stress*, Vol. 15(5), 472-478.
- Taylor, M., Bressan, R.A., Pan Neto, P., & Brietzke, E. (2011). Early intervention in bipolar disorder: Current imperatives, future directions. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, Vol. 33(Suppl. II), 197-204.
- Thase, M.E., Jindal, R., & Howland, R.H. (2002). Biological aspects of depression. In I.H. Gotlib, & C.L. Hammen (Eds.), *Handbook of Depression*. New York: Guilford Press.
- Thomson, K.C., & Hendrie, H.C. (1972). Environmental stress in primary depressive illness. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 26(2), 130-132.
- Tohen, M., Waternaux, C.M., & Tsuang, M. (1990). Outcome in mania: A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 47, 1106-1111.
- Tondo, L., Isacson, G., & Baldessarini, R.J. (2003). Suicide in bipolar disorder: Risk and prevention. *CNS Drugs*, Vol. 17, 491-511.
- Tsuchiya, K. J., Byrne, M., & Mortensen, P. B. (2003). Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: A systematic review. *bipolar Disorders*, Vol. 5, 231-242.
- Victor, N. (1995). "The challenge of meta-analysis": Discussion. Indications and contraindications for meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, Vol. 48, 5-8.
- Wagner, F. (2005). *Die Wirksamkeit von Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) bei der posttraumatischen Belastungsstörung im Vergleich zu Kontrollbedingungen und kognitiv-behavioralen Therapien – eine metaanalytische Untersuchung*. Doctoral Dissertation.
- Walden, J., & Grunze, H. (2003). *bipolar affektive Störungen: Ursachen und Behandlung*. Stuttgart: Thieme.
- Wehr, T.A. (1991). Effects of wakefulness and sleep on depression and mania. In: J. Monplaisir & R. Godbout (Eds.), *Sleep and biological rhythms* (42-86). London: Oxford University Press.
- Wehr, T.A., Sack, D.A., & Rosenthal, N.E (1987). Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. *American Journal of Psychiatry*, 144, 201-204.
- Weissman, M.M., Bland, R.C., Canino, G.J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H.-G., Joyce, P.R., Karam, E.G., Lee, C.-K., Lellouch, J., Lepine, J.-P., Newman, S.C., Rubio-Stipec, M., Wells, J.E., Wickramaratne, P.J., Wittchen, H.-U., & Yeh, E.-K. (1996). Cross-National Epidemiology of Major Depression and bipolar Disorder. *Journal of the American Medical Association*, Vol. 276(4), 293-299.
- Weissman, M.M., Leaf, P.J., Tischler, G.L., Blazer, D.G., Karno, M., Bruce, M., & Florio, L.P. (1988). Affective disorders in five US-communities. *Psychological Medicine*, Vol. 18, 141-153.
- Weltgesundheitsorganisation (2011). Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD 10 Kapitel V. Bern: Huber.

- Widom, C.S., Raphael K.G., & DuMont, K.A. (2004). The case for prospective longitudinal studies in child maltreatment research: Commentary on Dube, Williamson, Thompson, Felitti, and Anda (2004). *Child Abuse & Neglect*, Vol. 28(7), 715-722.
- Wingenfeld, K., Schäfer, I., Terfehr, K., Grabski, H., Driessen, M., Grabe, H., Löwe, B., & Spitzer, C. (2011). Reliable, valide und ökonomische Erfassung früher Traumatisierung: Erste psychometrische Charakterisierung der deutschen Version des Adverse Childhood Experiences Questionnaire (ACE). *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie*, Vol. 61(1), e10-e14.
- Winokur, G., Coryell, W., Keller, M., Endicott, J., & Akiskal, H. (1993). A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 50, 457-465.
- Winokur, G., Coryell, W., Keller, M., Endicott, J., & Andrew, L. (1995). A family study of manic depressive (BP I) disease. Is it a distinct illness separable from primary UP depression? *Archives of General Psychiatry*, Vol. 52, 367-373.
- Wright, K.A., Lam, D., & Brown, R.G. (2008). Dysregulation of the behavioral activation system in remitted bipolar I disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, Vol. 117(4), 838-848.
- Yan, L.J., Hammen, C., Cohen, A.N., Daley, S.E., & Henry, R.M. (2004). Expressed emotion versus relationship quality variables in the prediction of recurrence in bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 83(2-3), 199-206.
- Yazici, O., Kora, K., Uçok, A., Tunali, D., & Turan, N. (1999). Predictors of lithium prophylaxis in bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 55(2-3), 133-142.
- Zimmerman, M., Galione, J.N., Chelminski, I., Young, D., Dalrymple, K., & Ruggero, C.J. (2010). Sustained unemployment in psychiatric outpatients with bipolar disorder: Frequency and association with demographic variables and comorbid disorders. *Bipolar Disorders*, Vol. 12(7), 720-726.
- Zubieta, J.-K., Huguelet, P., O'Neil, R.L. & Giordani, B.J. (2001). Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry Research*, Vol. 102(1), 9-20.

## Anhang A

*Tabelle A Social readjustment rating scale (SRRS) nach Holmes und Rahe (1967)*

<b>Rang</b>	<b>Lebensereignis im vergangenen Jahr</b>	<b>Durchschnittswerte</b>
1	Tod des Ehepartners	100
2	Scheidung	73
3	Trennung vom Ehepartner	65
4	Haftstrafe	63
5	Tod eines Familienangehörigen	63
6	Eigene Verletzung oder Krankheit	53
7	Heirat	50
8	Verlust des Arbeitsplatzes	47
9	Aussöhnung mit dem Ehepartner	45
10	Pensionierung	45
11	Änderung im Gesundheitszustand eines Familienangehörigen	44
12	Schwangerschaft	40
13	Sexuelle Schwierigkeiten	39
14	Familienzuwachs	39
15	Geschäftliche Veränderung	39
16	Erhebliche Einkommensveränderung	38
17	Tod eines nahen Freundes	37
18	Berufswechsel	36
19	Änderung in der Häufung der Auseinandersetzungen mit dem Ehepartner	35
20	Aufnahme eines Kredites über 10.000 \$	31
21	Kündigung eines Darlehens	30
22	Veränderung im beruflichen Verantwortungsbereich	29
23	Kinder verlassen das Elternhaus	29
24	Ärger mit der angeheirateten Verwandtschaft	29
25	Großer persönlicher Erfolg	28
26	Anfang oder Ende der Berufstätigkeit des Ehepartners	26
27	Schulbeginn oder -abschluss	26
28	Änderung des Lebensstandards	25
29	Änderung persönlicher Gewohnheiten	24
30	Ärger mit dem Vorgesetzten	23
31	Änderung von Arbeitszeit und -bedingungen	20
32	Wohnungswechsel	20
33	Schulwechsel	20
34	Änderung der Freizeitgewohnheiten	19
35	Änderung der kirchlichen Gewohnheiten	19
36	Änderungen der gesellschaftlichen Gewohnheiten	18
37	Aufnahme eines Kredites unter 10.000 \$	17
38	Änderung der Schlafgewohnheiten	16
39	Änderung der Häufigkeit familiärer Kontakte	15
40	Änderung der Essgewohnheiten	15
41	Urlaub	13
42	Weihnachten	13
43	Geringfügige Gesetzesübertretungen	11

Summenwert >300: hohes Risiko einer Erkrankung

Summenwert 150-299: mittleres Risiko einer Erkrankung (30% geringer als das obere Risiko)

Summenwert >150: geringes Erkrankungsrisiko



# Anhang C

GOLD STANDARD SCALE (Stress & Bipolar)	
Studien-Nr.: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Raterinitialien (Vor-, Nachname): <input type="text"/> <input type="text"/>
Autoren: _____	
Erscheinungsjahr: _____	
<b>1. DESIGN</b>	
<b>1.1. Messzeitpunkt</b>	<input type="checkbox"/>
0: retrospektiv	
1: prospektiv	
<b>1.2. Kontrollgruppe (interindividuelle Messung)</b>	<input type="checkbox"/>
0: nein	
1: ja (andere psychiatr. Patienten, med. Patienten)	
<b>1.3. Kontrollzeitpunkt (intraindividuelle Messung)</b>	<input type="checkbox"/>
0: nein	
1: ja	
<b>1.4. nicht experimentelles/experimentelles Design</b>	<input type="checkbox"/>
0: nicht experimentelles	
1: experimentelles	
<b>2. DIAGNOSE</b>	
<b>2.1. Erstellung der Diagnose</b>	<input type="checkbox"/>
0: keine Angaben	
1: klinisches Urteil	
2: standardisiertes Messverfahren (DSM, RDC,...)	
<b>3. ERFASSUNG VON STRESS</b>	
<b>3.1. Methode der Messung</b>	<input type="checkbox"/>
0: Patientenbefragung/Aktenauswertung	
1: Patient und Angehörigen Befragung	
2: standardisiertes Messverfahren	
<b>3.2. Unterscheidung abhängige/unabhängige Stressor</b>	<input type="checkbox"/>
0: nein	
1: ja	
<b>Σ = _____</b>	

GOLD STANDARD SCALE (Stress & Bipolar)	
Studien-Nr.: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Raterinitialien (Vor-, Nachname): <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>3.3. Zeitpunkt des Stressors vor onset/relapse</b>	
0: offen	<input type="checkbox"/>
1: Zeitraum genau definiert	
<b>3.4. Ausprägung des Stressors definiert (einfacher, mittlerer, starker)</b>	
0: nein	<input type="checkbox"/>
1: ja	
<b>3.5. Angabe über Interrater-Reliabilität</b>	
0: nein	<input type="checkbox"/>
1: ja	
<b>4. MESSUNG KLINISCH RELEVANTER VARIABLEN</b>	
<b>4.1. Messung der Episode (Kriterium)</b>	
0: nein, Klinikaufenthalt ist Kriterium für Episode	<input type="checkbox"/>
1: standardisiertes Messinstrument (z.B. morbidity index)	
2: standardisiertes UND validiertes Messinstrument (BDI, HDRS, SDS, SADS, CPRS-D)	
<b>4.2. Unterscheidung zwischen manischen und depressiven Episoden</b>	
0: nein	<input type="checkbox"/>
1: ja	
<b>4.3 Unterscheidung zwischen erster oder spätere Episoden</b>	
0: nein	<input type="checkbox"/>
1: ja	
<b>Σ = _____</b>	

Anmerkungen: Design: max. 4 Punkte  
 Diagnose: max. 2 Punkte  
 Erfassung Stressor: max. 6 Punkte  
 Messung klinisch relevanter Variablen: max. 4 Punkte  
 Maximal erreichbarer GSS Index: 16 Punkte

Abbildung C Gold Standard Scale (GSS) zur globalen Beurteilung der Primärstudien



## Anhang D

### Referenzen aller aufgenommenen Studien

- Agid, O. Shapira, B., Zislin, J., Ritsner, M., Hanin, B., Murad, H., Troudart, T., Bloch, M., Heresco-Levy, U., & Lerer, B. (1999). Environment and vulnerability to major psychiatric illness: A case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, Vol. 4(2), 163-172.
- Alnaes, R., & Torgersen, S. (1993). Mood disorders: Developmental and precipitating events. *Canadian Journal of Psychiatry - Revue Canadienne de Psychiatrie*, Vol. 38(3), 217-224.
- Ambelas, A. (1979). Psychologically stressful events in the precipitation of manic episodes. *British Journal of Psychiatry*, Vol. 135, 15-21.
- Ambelas, A. (1987). Life events and mania. A special relationship? *British Journal of Psychiatry*, Vol. 150, 235-240.
- Ayuso-Gutierrez, J.L., Fuentenebro de Diego, F., Mendez Barroso, R., & Mateo Martin, I. (1980). Psychosocial factors and depressive subtypes. *International Journal of Social Psychiatry*, Vol. 26(2), 89-92.
- Bebbington, P., Wilkins, S., Jones, P., Foerster, A., Murray, R., Toone, B., & Lewis, S. (1993). Life events and psychosis: Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *British Journal of Psychiatry*, Vol. 162, 72-79.
- Bebbington, P., Wilkins, S., Sham, P., Jones, P., van Os, J., Murray, R., Toone, B., & Lewis, S. (1996). Life events before psychotic episodes: Do clinical and social variables affect the relationship? *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology*, Vol. 31(3-4), 122-128.
- Beyer, J.L., Kuchibhatla, M., Cassidy, F., & Krishnan K.R.R. (2008). Stressful life events in older bipolar patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, Vol. 23(12), 1271-1275.
- Bidzinska, E.J. (1984). Stress factors in affective diseases. *British Journal of Psychiatry*, Vol. 144, 161-166.
- Bohlken, J (1994). Affektive Psychosen: Verlauf politisch geprägt. *TW Neurologie Psychiatrie*, Vol. 8(9), 435-441.
- Bohlken, J., & Priebe, S. (1991a). Political change and course of affective psychoses: Berlin 1989-90. *Psychiatry Research*, Vol. 37(1), 1-4.
- Bohlken, J., Priebe, S., & Umann, E. (1991b). Die politischen Veränderungen im Erleben von Patienten mit affektiven Psychosen in Ost- und Westberlin 1989/90. *Medizin Mensch Gesellschaft*, Vol. 16(4), 285-290.
- Brown, G.R., McBride, L., Bauer, M.S., & Williford, W.O. (2005). Impact of childhood abuse on the course of bipolar disorder: A replication study in U.S. veterans. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 89(1-3), 57-67.
- Chakraborty, R., Chatterjee, A., Choudhary, S., Singh, A.R., & Chakraborty, P. (2007). Life events in acute and transient psychosis - A comparison with mania. *German Journal of Psychiatry*, Vol. 10(2), 36-40.
- Chopra, H.D. (1982). Childhood bereavement in manics. *Indian Journal of Clinical Psychology*, Vol. 9(2), 153-156.

- Christensen, E.M., Gjerris, A., Larsen, K.J., Bendtsen, B.B., Larsen, B.H., Rolff, H., Ring, G., & Schaumburg, E. (2003). Life events and onset of a new phase in bipolar affective disorder. *bipolar Disorders, Vol. 5*, 356-361.
- Clancy, J., Crowe, R., Winokur, G., & Morrison, J. (1973). The Iowa 500: precipitating factors in schizophrenia and primary affective disorder. *Comprehensive Psychiatry, Vol. 14(3)*, 197-202.
- Darves-Bornoz, J.M., Lemperiere, T., Degiovanni, A., & Gaillard, P. (1995). Sexual victimization in women with schizophrenia and bipolar disorder. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology, Vol. 30(2)*, 78-84.
- Dunner, D.L., Patrick, V., & Fieve, R.R. (1979). Life events at the onset of bipolar affective illness. *The American Journal of Psychiatry, Vol. 136(4-B)*, 508-511.
- Ellicott, A., Hammen, C., Gitlin, M., Brown, G., & Jamison, K. (1990). Life events and the course of bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry, Vol. 147(9)*, 1194-1198.
- Etain, B., Mathieu, F., Henry, C., Raust, A., Roy, I., Germain, A., Leboyer, M., & Bellivier, F. (2010). Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder. *Journal of Traumatic Stress, Vol. 23(3)*, 376-383.
- Fritze, J., Schneider, B., & Maurer, K. (1996). Addictive effects, but no synergistic interaction of stressful life-events and genetic loading in affective disorders. *Journal of Neural Transmission, Vol. 103(10)*, 1221-1229.
- Garno, J.L., Goldberg, J.F., Ramirez, P.M., & Ritzler, B.A. (2005). Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry, Vol. 186*, 121-125.
- Glassner, B., & Haldipur, C.V. (1983). Life events and early and late onset of bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry, Vol. 140(2)*, 215-217.
- Glassner, B., & Haldipur, C.V. (1989). Life events and early and late onset of bipolar disorder. In: T.W. Miller (Ed): *Stressful life events*. Madison, CT, US: International Universities Press, Inc., 499-506.
- Glassner, B., Haldipur, C.V. & Dessauersmith, J. (1979). Role loss and working-class manic depression. *Journal of Nervous & Mental Disease, Vol. 167(9)*, 530-541.
- Hall, K.S., Dunner, D.L., Zeller, G., & Fieve, R.R. (1977). bipolar illness: A prospective study of life events. *Comprehensive Psychiatry, Vol. 18(15)*, 497-502.
- Hammen, C. (1991). Generation of stress in the course of unipolar depression. *Journal of Abnormal Psychology, Vol. 100(4)*, 555-561.
- Hammen, C., Ellicott, A., & Gitlin M.J. (1992). Stressors and sociotropy/autonomy: A longitudinal study of their relationship to the course of bipolar disorder. *Cognitive Therapy and Research, Vol. 16(4)*, 409-418.
- Hammen, C., Ellicott, A., Gitlin, M., & Jamison, K.R. (1989). Sociotropy/autonomy and vulnerability to specific life events in patients with unipolar depression and bipolar disorders. *Journal of Abnormal Psychology, Vol. 98(2)*, 154-160.
- Hammen, C., & Gitlin, M. (1997). Stress reactivity in bipolar patients and its relation to prior history of disorder. *The American Journal of Psychiatry, Vol. 154(6)*, 856-857.
- Havermans, R., Nicolson, N.A., & deVries, M.W. (2007). Daily hassles, uplifts, and time use in individuals with bipolar disorder in remission. *Journal of Nervous and Mental Disease, Vol. 195(9)*, 745-751.

- Hays, J.C., Krishnan, K.R.R., George, L.K., & Blazer, D.G. (1998). Age of first onset of bipolar disorder: Demographic, family history, and psychosocial correlates. *Depression and Anxiety, Vol. 7*, 76-82.
- Horesh, N. & Iancu, I. (2010). A comparison of life events in patients with unipolar disorder or bipolar disorder and controls. *Comprehensive Psychiatry, Vol. 51(2)*, 157-164.
- Hosang, G.M, Korszun, A., Jones, L., Gray, J.M., Gunasinghe, C.M., & McGuffin, P. (2010). Adverse life event reporting and worst illness episodes in unipolar and bipolar affective disorders: Measuring environmental risk for genetic research. *Psychological medicine, Vol. 40(11)*, 1829-1837.
- Hunt, N., Bruce-Jones, W.D., & Silverstone, T. (1992). Life events and relapse in bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders, Vol. 25(1)*, 13-20.
- Isometsä, E. (2005). Suicide in bipolar I disorder in Finland: Psychological autopsy findings from the National Suicide Prevention Project in Finland. *Archives of Suicide Research, Vol.9(3)*, 251-260.
- Isometsä, E., Heikkinen, M., Henriksson, M., Aro, H., & Lonqvist, J. (1995). Recent life events and completed suicide in bipolar affective disorder: A comparison with major depressive suicides. *Journal of Affective Disorders, Vol. 33(2)*, 99-106.
- Jackson, E.A.S., Meeks, S., & Vititoe, E.S. (2002). Life events, distress, symptoms, and functioning in late-life severe mental illness. *Journal of Mental Health and Aging, Vol. 8(1)*, 59-87.
- Joffe, R.T., MacDonald, C., & Kutcher, S.P. (1989). Life events and mania: A case-controlled study. *Psychiatry Research, Vol. 30(2)*, 213-216.
- Johnson, G.F., & Leeman, M.M. (1977). Onset of illness in bipolar manic-depressives and their affectively ill first-degree relatives. *Biological Psychiatry, Vol. 12(6)*, 733-741.
- Johnson, L., Andersson-Lundman, G., Aberg-Wistedt, A., & Mathe, A.A. (2000). Age of onset in affective disorder: Its correlation with hereditary and psychological factors. *Journal of Affective Disorders, Vol. 59*, 139-148.
- Johnson, S.L., & Miller, I. (1997). Negative life events and time to recovery from episodes of bipolar disorder. *Journal of Abnormal Psychology, Vol. 106(3)*, 449-457.
- Johnson, S.L., Sandrow, D., Meyer, B., Winters, R., Miller, I., Solomon, D., & Keitner, G. (2000). Increases in manic symptoms after life events involving goal attainment. *Journal of Abnormal Psychology, Vol. 109(4)*, 721-727.
- Johnson, S., Winett, C.A., Meyer, B., Miller, I., & Greenhouse, W.J. (1999). Social support and the course of bipolar disorder. *Journal of Abnormal Psychology, Vol. 108(4)*, 558-566.
- Kendell, R.E., Chalmers, J.C., & Platz, C.L. (1987). Epidemiology of puerperal psychoses. *British Journal of Psychiatry, Vol. 150*, 662-673.
- Kennedy, S., Thompson, R., Stancer, H.C., Roy, A., & Persad, E. (1983). Life events precipitating mania. *British Journal of Psychiatry, Vol. 142*, 398-403.
- Kessing, L.V., Agerbo, E., & Mortensen, P.B. (2004). Major stressful life events and other risk factors for first admission with mania. *bipolar Disorders, Vol. 6(2)*, 122-129.
- Kim, E.Y., & Miklowitz, D.J. (2004). Expressed emotion as a predictor of outcome among bipolar patients undergoing family therapy. *Journal of Affective Disorders, Vol. 82(3)*, 343-352.

- Kulhara, P., Basu, D., Sharan, S.K., & Chopra, R. (1999). Lithium prophylaxis of recurrent bipolar affective disorder: Long-term outcome and its psychosocial correlates. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 54(1-2), 87-96.
- Laursen, T.M., Munk-Olsen, T., Nordentoft, M., & Mortensen, P.B. (2007). A comparison of selected risk factors for unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia from a Danish population-based cohort. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 68(11), 1673-1681.
- Leverich, G.S., McElroy, S.L., Suppes, T., Keck, P.E., Denicoff, K.D., Nolen, W.A., Altshuler, L.L., Rush, A.J., Kupka, R., Frye, M.A., Autio, K.A., & Post, R.M. (2002a). Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biological Psychiatry*, Vol. 51(4), 288-297.
- Leverich, G., & Post, R.M. (2006). Comment: Course of bipolar illness after history of childhood trauma. *The Lancet*, Vol. 367, 1040-1042.
- Leviton, R.D., Parikh, S.V., Lesage, A.D., Hegadoren, K.M., Adams, M., Kennedy, S.H., & Goering, P.N. (1998). Major depression in individuals with a history of childhood physical or sexual abuse: Relationship to neurovegetative features, mania, and gender. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 155(12), 1746-1752.
- Linden, M., Kirchmann, S., & Schaub, R.T. (1998). Vermutete krankheitsfördernde Einflüsse im Vergleich von manischen und depressiven Episoden. In: R.D. Stieglitz, E. Fähndrich, & H.-J. Müller (Eds.). *Syndromale Diagnostik psychischer Störungen*. Göttingen: Hogrefe, 141-147.
- Maguire, C., McCusker, C.G., Meenagh, C., Mulholland, C., & Shannon, C. (2008). Effects of trauma on bipolar disorder: The mediational role of interpersonal difficulties and alcohol dependence. *bipolar Disorders*, Vol. 10(2), 293-302.
- Malkoff-Schwartz, S., Frank, E., Anderson, B.P., Hlastala, S.A., Luther, J.F., Sherrill, J.T., Houck, P.R., & Kupfer, D.J. (1998). Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 55(8), 702-707.
- Malkoff-Schwartz, S., Frank, E., Anderson, B., Sherrill, J.T., Siegel, L., Patterson, D., & Kupfer, D.J. (2000). Social rhythm disruption and stressful life events in the onset of bipolar and unipolar episodes. *Psychological Medicine: A Journal of Research in Psychiatry and the Allied Sciences*, Vol. 30(5), 1005-1016.
- Marneros, A., Deister, A., & Rohde, A. (1990). The concept of distinct but voluminous groups of bipolar and unipolar diseases. I. bipolar diseases. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience*, Vol. 240(2), 77-84.
- Mathew, M.R., Chandrasekaran, R., & Sivakumar, V. (1994). A study of life events in mania. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 32(3), 157-161.
- McPherson, H., Herbison, P., & Romans, S. (1993). Life events and relapse in established bipolar affective disorder. *British Journal of Psychiatry*, Vol. 163, 381-385.
- Miklowitz, D.J., Simoneau, T.L., Sachs-Ericsson, R.W., Warner, R., & Suddath, R. (1996). Family risk indicators in the course of bipolar affective disorder. In: C. Mundt, M. Goldstein, K. Hahlweg, & P. Fiedler (Eds.). *Interpersonal factors in the origin and course of affective disorders*. London England: Gaskell/Royal College of Psychiatrists, 204-17.
- Mitchell, P., Parker, G., Jameison, K., Wilhelm, K., Hickie, I., Brodaty, H., Boyce, P., Hadzi-Pavlovic, D., & Roy, K. (1992). Are there any differences between bipolar and unipolar melancholia? *Journal of Affective Disorders*, Vol. 25(2), 97-105.

- Myin-Germeys, I., Peeters, F., Havermans, R., Nicolson, N.A., deVries, M.W., Delespaul, P., & van Os, J. (2003). Emotional reactivity to daily life stress in psychosis and affective disorder: An experience sampling study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Vol. 107(2), 124-131.
- Neria, Y., Olfson, M., Gameroff, M.J., Wickramaratne, P., Pilowsky, D., Verdelli, H., Gross, R., Manetti-Cusa, J., Marshall, R.D., Lantigua, R., Shea, S., & Weissman, M.M. (2008). Trauma exposure and posttraumatic stress disorder among primary care patients with bipolar spectrum disorder. *bipolar Disorders*, Vol. 10(4), 503-510.
- Patrick, V., Dunner, D.L., & Fieve, R.R. (1978). Life events and primary affective illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Vol. 58(1), 48-55.
- Perris, H. (1984). Life events and depression. Part 2. Results in diagnostic subgroups, and in relation to the recurrence of depression. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 7(1), 25-36.
- Reilly-Harrington, N.A., Alloy, L.B., Fresco, D.M., & Withehouse, W.G. (1999). Cognitive styles and life events interact to predict bipolar and unipolar symptomatology. *Journal of Abnormal Psychology*, Vol. 108(4), 567-578.
- Swendsen, J., Hammen, C., Heller, T., & Gitlin, M. (1995). Correlates of stress reactivity in patients with bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, Vol. 152(5), 795-797.
- Thomson, K.C., & Hendrie, H.C. (1972). Environmental stress in primary depressive illness. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 26(2), 130-132.
- Yan, L.J., Hammen, C., Cohen, A.N., Daley, S.E., & Henry, R.M. (2004). Expressed emotion versus relationship quality variables in the prediction of recurrence in bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 83(2-3), 199-206.
- Yazici, O., Kora, K., Ucok, A., Tunali, D., & Turan, N. (1999). Predictors of lithium prophylaxis in bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 55(2-3), 133-142.

## Anhang E

Referenzen aller identifizierten Studien, die für die vorliegende Arbeit nicht verfügbar waren.

- Bonner, C.A. (1932). Psychogenic factors as causative agents in manic-depressive psychoses. *Manic-Depressive Psychosis* (121-130). Oxford England: Williams & Wilkins.
- Cassano, G. B., Musetti, L., & Perugi, G. (1992). Family history and stressors in subtypes of depression. *Clinical Neuropharmacology*, Vol. 15(Suppl. 1 Pt A), 570A-571A.
- Dion, G.L. & Pollack, W.S. (1992). A rehabilitation model for persons with bipolar disorder. *Comprehensive Mental Health Care*, Vol. 2(2), 87-102.
- Feuerhahn, G., & Oehmisch, W. (1972). Statistical report on examination results of 604 psychotics. *Psychiatrie, Neurologie und Medizinische Psychologie – Beihefte*, Vol. 15, 66-79.
- Frazier, S., Winokur, G., Brodie, H.K., Klerman, G., & Malitz, S. (1974). Depression and politics. *Medical Times*, Vol. 102(10), 157-70.
- Hall, Kathleen S. (1985). A prospective study of life events and affective episode in a population of manic depressive patients. *Dissertation Abstracts International*, Vol. 46(3-B), 791.
- Henry, R.M. (2002). The role of stress sensitization in the course of bipolar disorder. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, Vol 62(8-B), 3802.
- Hlastala, S.A. (2003). Acute and chronic stress, psychotherapy, and recovery from episodes of bipolar disorder. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, Vol. 63(10-B), 4906.
- Holmes, C.A. (1997). The psychosocial correlates of the recurrence of bipolar 1 disorder from the National Comorbidity Survey. *Dissertation Abstracts International Section A: Humanities and Social Sciences*, Vol. 57(11-A), 4946.
- Isometsä, E. (2003). Suicidal behaviour in mood disorders. *Psychiatria Fennica*, Vol. 34, 18-30.
- Meier, L.Y. (2008). The course of bipolar disorder: An examination of episodic and chronic stress and potential moderating and mediating variables. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, Vol. 69(1-B), 689.
- Mofson, M.S. (1998). Can interpersonal life events predict recurrences in bipolar disorder? *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, Vol. 58(8-B), 4461.
- Murray, M.G. (1997). Life events, social support, and relapse in bipolar disorder. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, Vol. 58(5-B), 2692.
- Myers, D.S. (1997). Application of the kindling hypothesis to late-onset vs. early-onset bipolar disorder. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering*, Vol. 57(12-B), 7738.
- Sakamoto, K., Horikawa, N., & Yamazaki, T. (1993). A clinical study on the precipitation of mania. In: Kariya, T., Nakagawara, M., Kariya, T., & Nakagawara, M. (Eds.), *Affective disorders: Perspectives on basic research and clinical practice*, 73-84. Tokyo Philadelphia, PA JapanUS: Seiwa Shoten.

Western, G.T. (2007). The relationship of psychotic disorders, childhood sexual abuse and psychosocial phenomena. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering, Vol 68(1-B)*, 639.

Winett, C.A. (2001). The mediating role of insomnia in the relation between life events and depression and mania. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering, Vol. 62(3-B)*, 1607

#### Als Artikel aufgenommene Dissertationen

Garno, J.L. (2003). Traumatic experiences and the clinical course of bipolar disorder. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering, Vol. 64(4-B)*, 1900.

Jackson, E.A.S. (1998). The relationship between life events and mental health functioning of severe mental illness. *Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering, Vol. 59(4-B)*, 1853.

## Anhang F

Tabelle E Bewertung der Studienqualität anhand der *Gold Standard Scale*

Studie	Retrospektive /Prospektive Studie	Kontrollgruppe (interindividuell)	Kontrollzeitpunkt (intraindividuell)	Experimentelles Design	Erstellung der Diagnose	Methode der Stressmessung	Abhängiger /unabh. Stressor	Zeitpunkt des Stressors definiert	Ausprägung des Stressors definiert	Interrater-Reliabilität	Methode der Symptomerfassung	Unterscheidung zw. depressiver /manischer Episode	Unterscheidung zw. erster/ späterer Episoden
<b>Agid et al. (1999)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Offen	Nein	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Nein	Nein
<b>Alnaes &amp; Torgersen (1993)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Offen	Nein	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Nein	Nein
<b>Ambelas (1979)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Ja	Zeitraum genau definiert	Nein	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Ja	Nein
<b>Ambelas (1987)</b>	Prospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Ja	Zeitraum genau definiert	Nein	Nein	Standartisiertes Messinstrument (z.B. morbidity index)	Ja	Ja
<b>Ayuso-Gutierrez et al. (1980)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Keine Angaben	Patient und Angehörigenbefragung	Nein	Zeitraum genau definiert	Nein	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Nein	Ja
<b>Bebbington et al. (1996; 1993)</b>	Retrospektiv	Ja	Ja	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Ja	Zeitraum genau definiert	Ja	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Nein	Ja
<b>Beyer et al. (2008)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Zeitraum genau definiert	Nein	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Ja	Nein
<b>Bidzinska (1984)</b>	Retrospektiv	Ja	Ja	Nein	Keine Angaben	Standart. Verfahren	Nein	Zeitraum genau definiert	Nein	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Nein	Ja



Studie	Retrospektive /Prospektive Studie	Kontrollgruppe (interindividuell)	Kontrollzeitpunkt (intraindividuell)	Experimentelles Design	Erstellung der Diagnose	Methode der Stressmessung	Abhängiger /unabh. Stressor	Zeitpunkt des Stressors definiert	Ausprägung des Stressors definiert	Interrater-Reliabilität	Methode der Symptomerfassung	Unterscheidung zw. depressiver /manischer Episode	Unterscheidung zw. erster/ späterer Episoden
<b>Bohlken et al. (1991a; 1991b; 1994)</b>	Retrospektiv	Ja	Ja	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Ja	Zeitraum genau definiert	Nein	Nein	Standartisiertes Messinstrument (z.B. morbidity index)	Nein	Nein
<b>Brown et al. (2005)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Offen	Nein	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Nein	Ja
<b>Chakraborty et al. (2007)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Zeitraum genau definiert	Nein	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Ja	Nein
<b>Chopra (1982)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Keine Angaben	Patientenbefragung/ Aktenauswertung	Nein	Offen	Nein	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Nein	Nein
<b>Christensen et al. (2003)</b>	Prospektiv	Nein	Ja	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Ja	Zeitraum genau definiert	Ja	Ja	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Ja	Ja
<b>Clancy et al. (1973)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Patientenbefragung/ Aktenauswertung	Nein	Zeitraum genau definiert	Ja	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Nein	Nein
<b>Darves-Bornoz et al. (1995)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Offen	Ja	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Nein	Nein
<b>Dunner et al. (1979)</b>	Retrospektiv	Nein	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Zeitraum genau definiert	Ja	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Ja	Ja
<b>Etain et al. (2010)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Offen	Ja	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Nein	Nein
<b>Fritze et al. (1996)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Patientenbefragung/ Aktenauswertung	Nein	Zeitraum genau definiert	Nein	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Nein	Nein

Studie	Retrospektive /Prospektive Studie	Kontrollgruppe (interindividuell)	Kontrollzeitpunkt (intraindividuell)	Experimentelles Design	Erstellung der Diagnose	Methode der Stressmessung	Abhängiger /unabh. Stressor	Zeitpunkt des Stressors definiert	Ausprägung des Stressors definiert	Interrater-Reliabilität	Methode der Symptomerfassung	Unterscheidung zw. depressiver /manischer Episode	Unterscheidung zw. erster/ späterer Episoden
<b>Garno et al. (2005)</b>	Retrospektiv	Nein	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Offen	Ja	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Nein	Nein
<b>Glassner et al. (1979)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Zeitraum genau definiert	Ja	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Nein	Nein
<b>Glassner &amp; Halipur (1983; 1989)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Patient und Angehörigenbefragung	Nein	Zeitraum genau definiert	Ja	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Nein	Ja
<b>Hall et al. (1977)</b>	Prospektiv	Ja	Ja	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Zeitraum genau definiert	Ja	Nein	Standartisiertes Messinstrument (z.B. morbidity index)	Ja	Nein
<b>Hammen (1991)</b>	Prospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Ja	Zeitraum genau definiert	Ja	Ja	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Nein	Nein
<b>Hammen &amp; Gitlin (1997)</b> <b>Ellicott et al. (1990)</b> <b>Swendsen et al. (1995)</b>	Prospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Zeitraum genau definiert	Ja	Ja	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Nein	Nein
<b>Hammen et al. (1989; 1992)</b>	Prospektiv	Ja	Ja	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Ja	Zeitraum genau definiert	Ja	Ja	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Ja	Nein
<b>Havermans et al. (2007)</b>	Prospektiv	Ja	Ja	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Zeitraum genau definiert	Nein	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Ja	Nein
<b>Hays et al. (1998)</b>	Retrospektiv	Nein	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Zeitraum genau definiert	Nein	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Ja	Nein

Studie	Retrospektive /Prospektive Studie	Kontrollgruppe (interindividuell)	Kontrollzeitpunkt (intraindividuell)	Experimentelles Design	Erstellung der Diagnose	Methode der Stressmessung	Abhängiger /unabh. Stressor	Zeitpunkt des Stressors definiert	Ausprägung des Stressors definiert	Interrater-Reliabilität	Methode der Symptomerfassung	Unterscheidung zw. depressiver /manischer Episode	Unterscheidung zw. erster/ späterer Episoden
<b>Horesh &amp; Iancu (2010)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Ja	Zeitraum genau definiert	Nein	Ja	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Nein	Ja
<b>Hosang et al. (2010)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Zeitraum genau definiert	Nein	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Ja	Nein
<b>Hunt et al. (1992)</b>	Prospektiv	Ja	Ja	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Ja	Zeitraum genau definiert	Ja	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Ja	Nein
<b>Isometsä (1995; 2005)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Patient und Angehörigenbefragung	Nein	Zeitraum genau definiert	Nein	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Nein	Nein
<b>Jackson et al. (2002)</b>	Prospektiv	Ja	Ja	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Zeitraum genau definiert	Ja	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Nein	Nein
<b>Joffe et al. (1989)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Zeitraum genau definiert	Ja	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Ja	Nein
<b>Johnson &amp; Leemann (1977)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Patientenbefragung/ Aktenauswertung	Nein	Offen	Nein	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Nein	Nein
<b>Johnson, L. et al. (2000)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Zeitraum genau definiert	Ja	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Nein	Ja
<b>Johnson, S. &amp; Miller (1997; 1999; 2000)</b>	Prospektiv	Ja	Ja	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Ja	Zeitraum genau definiert	Ja	Ja	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Ja	Nein
<b>Kendell et al. (1987)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Patientenbefragung/ Aktenauswertung	Nein	Zeitraum genau definiert	Nein	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Ja	Nein

Studie	Retrospektive /Prospektive Studie	Kontrollgruppe (interindividuell)	Kontrollzeitpunkt (intraindividuell)	Experimentelles Design	Erstellung der Diagnose	Methode der Stressmessung	Abhängiger /unabh. Stressor	Zeitpunkt des Stressors definiert	Ausprägung des Stressors definiert	Interrater-Reliabilität	Methode der Symptomerfassung	Unterscheidung zw. depressiver /manischer Episode	Unterscheidung zw. erster/ späterer Episoden
<b>Kennedy et al. (1983)</b>	Retrospektiv	Ja	Ja	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Ja	Zeitraum genau definiert	Ja	Ja	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Ja	Nein
<b>Kessing et al. (2004)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Patientenbefragung/ Aktenauswertung	Nein	Offen	Nein	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Ja	Ja
<b>Kim &amp; Miklowitz (2004) Miklowitz et al. (1996)</b>	Prospektiv	Ja	Ja	Nein	Standart. Verfahren	Patient und Angehörigenbefragung	Nein	Offen	Nein	Ja	Standartisiertes Messinstrument (z.B. morbidity index)	Nein	Nein
<b>Kuhara et al. (1999)</b>	Prospektiv	Ja	Ja	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Offen	Nein	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Nein	Nein
<b>Laursen et al. (2007)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Klinisches Urteil	Patientenbefragung/ Aktenauswertung	Nein	Offen	Nein	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Nein	Nein
<b>Leverich et al. (2002a; 2006)</b>	Prospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Offen	Nein	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Nein	Nein
<b>Levitan et al. (1998)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Ja	Offen	Nein	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Ja	Nein
<b>Linden et al. (1998)</b>	Prospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Zeitraum genau definiert	Nein	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Ja	Nein
<b>Maguire et al. (2008)</b>	Retrospektiv	Nein	Nein	Nein	Klinisches Urteil	Standart. Verfahren	Nein	Offen	Nein	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Nein	Nein

Studie	Retrospektive /Prospektive Studie	Kontrollgruppe (interindividuell)	Kontrollzeitpunkt (intraindividuell)	Experimentelles Design	Erstellung der Diagnose	Methode der Stressmessung	Abhängiger /unabh. Stressor	Zeitpunkt des Stressors definiert	Ausprägung des Stressors definiert	Interrater-Reliabilität	Methode der Symptomerfassung	Unterscheidung zw. depressiver /manischer Episode	Unterscheidung zw. erster/ späterer Episoden
<b>Malkoff-Schwartz et al. (1998; 2000)</b>	Retrospektiv	Ja	Ja	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Ja	Zeitraum genau definiert	Ja	Ja	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Ja	Nein
<b>Marneros et al. (1990)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Patientenbefragung/ Aktenauswertung	Nein	Offen	Nein	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Nein	Nein
<b>Mathew et al. (1994)</b>	Retrospektiv	Nein	Ja	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Ja	Zeitraum genau definiert	Ja	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Ja	Ja
<b>McPherson et al. (1993)</b>	Prospektiv	Ja	Ja	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Ja	Zeitraum genau definiert	Ja	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Ja	Ja
<b>Mitchell et al. (1992)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Patientenbefragung/ Aktenauswertung	Nein	Zeitraum genau definiert	Nein	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Nein	Nein
<b>Myin-Germeys et al. (2003)</b>	Prospektiv	Nein	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Offen	Nein	Ja	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Nein	Nein
<b>Neria et al (2008)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Offen	Nein	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Nein	Nein
<b>Patrick et al. (1978)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Zeitraum genau definiert	Nein	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Ja	Ja
<b>Perris (1984)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Ja	Zeitraum genau definiert	Nein	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Ja	Ja

Studie	Retrospektive /Prospektive Studie	Kontrollgruppe (interindividuell)	Kontrollzeitpunkt (intraindividuell)	Experimentelles Design	Erstellung der Diagnose	Methode der Stressmessung	Abhängiger /unabh. Stressor	Zeitpunkt des Stressors definiert	Ausprägung des Stressors definiert	Interrater-Reliabilität	Methode der Symptomerfassung	Unterscheidung zw. depressiver /manischer Episode	Unterscheidung zw. erster/ späterer Episoden
<b>Reilly-Harrington et al. (1999)</b>	Prospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Ja	Offen	Ja	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Nein	Nein
<b>Thomson &amp; Hendrie (1972)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Klinisches Urteil	Standart. Verfahren	Nein	Zeitraum genau definiert	Ja	Nein	Klinikaufenthalt als Kriterium für Episode	Ja	Nein
<b>Yan et al. (2004)</b>	Prospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Standart. Verfahren	Nein	Zeitraum genau definiert	Nein	Ja	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Ja	Nein
<b>Yazici et al. (1999)</b>	Retrospektiv	Ja	Nein	Nein	Standart. Verfahren	Patientenbefragung/ Aktenauswertung	Nein	Offen	Nein	Nein	Standartisiertes und validiertes Messinstrument (BDI; HDSR)	Nein	Nein

Retrospektiv = 0, Prospektiv = 1; Kontrollgruppe nein = 0/ja = 1; Kontrollzeitpunkt nein = 0/ja = 1; Experimentelles Design nein = 0/ja = 1; Erstellung der Diagnose: keine Angaben = 0/klinisches Urteil = 1/standartisiertes Messverfahren = 2; Methode der Stressmessung Patientenbefragung/Aktenauswertung = 0/Patient und Angehörigenbefragung = 1/standartisiertes Messverfahren = 2; Stressor abhängig= 0/ unabhängig = 1; Zeitpunkt des Stressors offen = 0/Zeitraum genau definiert = 1; Ausprägung des Stressors definiert nein = 0/ja = 1; Angabe über Interrater-Reliabilität nein = 0/ja = 1; Methode der Symptomerfassung Klinikaufenthalt = 0/standartisiertes Messinstrument = 1/standartisiertes und validiertes Messinstrument = 2; Unterscheidung zwischen depressiver und manischer Episoden nein = 0/ja = 1; Unterscheidung zwischen erster oder späterer Episoden nein = 0/ja = 1