

# Rezidivprophylaxe affektiver Störungen mit Lithium

W. Greil und N. Kleindienst

## Synopsis

1. Bei der Langzeitbehandlung affektiver Störungen wird zwischen Erhaltungstherapie (Verhinderung eines Rückfalls während der noch nicht vollständig abgeklungenen Krankheitsepisode) und Rezidivprophylaxe (Verhinderung von zukünftigen Phasen/Rezidiven) unterschieden. Zur Erhaltungstherapie wird die in der depressiven bzw. manischen Verstimmung verabreichte Medikation für vier bis sechs Monate weitergeführt. Zur Rezidivprophylaxe werden als stimmungsstabilisierende Substanzen vorwiegend Lithium und Antidepressiva sowie neuerdings auch Antikonvulsiva eingesetzt.
2. Eine Indikation zu einer medikamentösen Rezidivprophylaxe ergibt sich, wenn eine hohe Rezidivfrequenz zu erwarten ist. Bei den bipolaren affektiven Störungen (mit manischen und depressiven Phasen) besteht eine höhere Rezidivfrequenz als bei unipolaren Depressionen (mit ausschließlich depressiven Phasen). Außerdem steigt die Rezidivfrequenz mit Anzahl und Frequenz der bereits abgelaufenen Phasen.
3. Kontrollierte Studien zur rezidivprophylaktischen Wirksamkeit von Lithium im Vergleich zu Placebo bzw. zu keiner Medikation zeigen, dass die Wirksamkeit von Lithium bei bipolaren Störungen gegenüber manischen Rezidiven als nachgewiesen, gegenüber depressiven Rezidiven als gut belegt und bei unipolaren Depressionen als ausreichend geprüft gelten kann.
4. Bei unipolaren Depressionen liegen zur rezidivprophylaktischen Wirksamkeit von Lithium im Vergleich zu tri- und tetrazyklischen Antidepressiva widersprüchliche Befunde vor: In den meisten Studien wird eine stärkere oder zumindest gleiche, in einer Studie geringere Wirksamkeit von Lithium beschrieben. Bei bipolaren Störungen sind die Befunde zum Vergleich der rezidivprophylaktischen Wirksamkeit von Lithium und Antikonvulsiva noch nicht schlüssig.
5. In Studien, die in Lithium-Spezialambulanzen durchgeführt wurden, und in denen der Krankheitsverlauf vor oder unter Lithium intraindividuell verglichen wurde, fand sich in ca. 65%--80% der behandelten Fälle ein Therapieerfolg. Dieser zeigte sich in völliger Rezidivfreiheit („Response“) oder in einer Verminderung der Häufigkeit, des Schweregrades bzw. der Dauer der Rezidive („partielle Response“). Ein Therapieversagen („Non-Response“) lag bei 20% bis 35% der Patienten vor. Naturalistische Studien unter gewöhnlichen Praxisbedingungen zeigen über lange Zeiträume eine deutlich geringer ausgeprägte rezidivverhütende Effektivität von Lithium.

## **Einleitung**

Der Bericht von Cade (1949) über die erfolgreiche Behandlung manischer Zustandsbilder mit Lithium veranlasste eine Reihe von Forschern dazu, die Wirksamkeit von Lithium bei Manien zu überprüfen. Dabei wurde beobachtet, dass unter fortgesetzter Lithiumbehandlung erwartete weitere manische und depressive Phasen nicht auftraten (Noack u. Trautner 1951; Schou et al. 1954; Hartigan 1963; Baastrup 1964). Inzwischen ist die Rezidivverhütung bei affektiven Störungen die bedeutendste Indikation von Lithium. Nach erfolgreicher Therapie der akuten Symptomatik einer affektiven Störung besteht das weitere Ziel der Behandlung darin, das Wiederauftreten der Symptomatik zu verhindern. Hierbei hat es sich als sinnvoll erwiesen, zwischen Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe zu unterscheiden (Klein et al. 1980; Greil u. Schmidt 1985; Frank et al. 1991; Kasper u. Kaspar 1994; Prien u. Kocsis 1995). Abb. 1 zeigt den natürlichen Krankheitsverlauf (durchgezogene Linie) und den Verlauf unter Akut-, Erhaltungs- und rezidivprophylaktischer Therapie (gepunktete Linie).

## **Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe**

Die Erhaltungstherapie (continuation treatment) beginnt, wenn die akute Symptomatik abgeklungen ist (Remission, englisch: remission). Dabei wird von der Vorstellung ausgegangen, dass unter antidepressiver oder antimanchischer Medikation die manifeste Symptomatik unterdrückt wird, der zugrundeliegende Krankheitsprozess dagegen unbeeinflusst bleibt. Wenn nach Remission der Symptome die Behandlung abgebrochen wird -- noch bevor der natürliche Krankheitsverlauf zum vollständigen Abklingen der Krankheitsphase geführt hat -- kann es zum Wiederauftreten der Symptomatik (zum Rückfall, englisch: relapse) kommen (siehe Abb. 1).

In Studien, in denen die Patienten nach einer erfolgreichen medikamentösen Behandlung einer depressiven Phase entweder auf Placebo umgesetzt oder weiter antidepressiv behandelt wurden, ergab sich eine deutlich höhere Rückfallquote bei Patienten, die Placebo erhielten (56% versus 24%; Tabelle 1). Bei der Interpretation der Befunde muss allerdings berücksichtigt werden, dass in der Placebogruppe durch das abruptes Absetzen der bisher gegebenen wirksamen Medikation Absetzeffekte (Greil u. Schmidt 1988) aufgetreten sein könnten, die als depressive Zustände gewertet wurden.

In den Studien zur Erhaltungstherapie werden die Antidepressiva, die in der Akuttherapie gegeben wurden, in unveränderter Dosierung weiterverabreicht (s. Tabelle 1). Für die Praxis wird aber auch vorgeschlagen, die Dosis der Antidepressiva während der vier- bis sechsmonatigen Erhaltungstherapie zu reduzieren, insbesondere wenn beeinträchtigende unerwünschte Wirkungen bestehen, und gegebenenfalls bei Wiederauftreten depressiver Symptome die

Dosierung erneut rasch zu erhöhen (Solomon u. Bauer 1993; Prien u. Kocsis 1995). Nach Abklingen manischer Episoden wird ebenfalls eine mehrmonatige Erhaltungstherapie (z.B. mit Lithium) empfohlen.

Die Rezidivprophylaxe (maintenance treatment) schließt an die Erhaltungstherapie an. Sie setzt im krankheitsfreien Intervall („Genesung“, englisch: recovery) ein und dient dazu, das Auftreten zukünftiger Krankheitsphasen (von Rezidiven, englisch: recurrence) zu verhüten (siehe Abb. 1). Die Wirksamkeit von Lithium bei der Rezidivprophylaxe affektiver Störungen wurde in Studien mit Kontrollgruppen (Lithium im Vergleich zu Placebo oder Antidepressiva) und in Studien mit intraindividuellem Vergleich (Krankheitsverlauf vor und unter Lithium) untersucht. Neuerdings wird auch die rezidivverhütende Effektivität von Antikonvulsiva intensiv geprüft (vgl. Kap. 6.2).

Nicht in all diesen Studien wurde der Unterschied zwischen einer symptom-suppressiven Erhaltungstherapie und einer rezidivprophylaktischen Langzeitbehandlung beachtet. Dies erklärt sich teilweise aus der Schwierigkeit, zuverlässig festzustellen, wann die Krankheitsphase tatsächlich abgeklungen ist (vgl. methodische Überlegungen in Kap. 6.1).

### **Spontanverlauf affektiver Störungen**

Die Notwendigkeit einer Rezidivprophylaxe affektiver Psychosen ergibt sich aus Untersuchungen zum Spontanverlauf (Kraepelin 1909; Lundquist 1945; Stenstedt 1952; Perris 1966; Angst 1980, 1981a, b; Übersichten bei Zis et al. 1979; Goodwin u. Jamison 1990). Die Studien zeigen übereinstimmend, dass affektive Störungen rezidivierende Krankheiten sind.

Bipolare affektive Störungen (mit depressiven und manischen Phasen) weisen eine wesentlich höhere Rezidivfrequenz auf als unipolare Depressionen (mit ausschließlich depressiven Phasen) (Stenstedt 1952; Perris 1966, 1968; Zis u. Goodwin 1979; Angst 1980). Innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von ca. 20 Jahren hatten 92% der bipolaren, aber nur 51% der unipolaren Patienten vier oder mehr Phasen durchgemacht (Angst 1980).

Die Phasenfrequenz wird auch von der Anzahl der vorausgehenden Episoden beeinflusst: mit zunehmender Phasenzahl nimmt die Zyklusdauer (Abstand zwischen dem Beginn einer Phase bis zum Beginn der nächsten Phase) ab, d.h. die freien Intervalle werden im Verlauf der Erkrankung immer kürzer. Die mittlere Zyklusdauer reduziert sich vom ersten zum dritten Zyklus bereits auf die Hälfte (Angst 1980; Prien 1983). Die Länge eines Zyklus steht außerdem mit der Dauer des vorausgehenden Zyklus in Beziehung: je kürzer der Abstand zwischen den beiden letzten Phasen, desto rascher folgt die nächste Phase, wie Zis et al. (1980) für bipolare Störungen zeigten.

Zusammenfassend ergibt sich, dass ein hohes Rezidivrisiko insbesondere bei Patienten mit bipolaren affektiven Störungen besteht. Weiterhin ist anscheinend die Rezidivfrequenz bei affektiven Störungen um so höher, je mehr Krankheitsphasen bereits abgelaufen sind, und je kürzer die Abstände zwischen den beiden letzten Phasen waren.

### **Indikationskriterien für eine Rezidivprophylaxe**

Eine medikamentöse Rezidivprophylaxe ist nur dann erforderlich, wenn eine hohe Rezidivfrequenz zu erwarten ist. Um Kriterien zur Indikationsstellung zu erarbeiten, hat Angst (1981a, b) aus einer 20jährigen Verlaufsuntersuchung an insgesamt 404 Patienten mit unipolaren und bipolaren affektiven Psychosen sowie mit schizoaffektiven Psychosen statistische Analysen zum Rezidivrisiko durchgeführt. Bei den Berechnungen wurde angenommen, dass eine medikamentöse Dauerbehandlung zur Rezidivprophylaxe gerechtfertigt ist, wenn in den folgenden fünf Jahren mindestens zwei weitere Krankheitsphasen auftreten („Katamnesekriterium“).

Bei den bipolaren Störungen wird dieses Katamnesekriterium -- zwei Phasen in den folgenden fünf Jahren -- nach der zweiten Krankheitsphase in 60% der Fälle erfüllt, bei den unipolaren Depressionen nach der dritten Phase in 50%. Zum Erkennen besonders rezidivgefährdeter Patienten hat es sich als günstiger erwiesen, nicht von der absoluten Zahl der vorausgegangenen Phasen auszugehen, sondern von der Phasenfrequenz, d.h. von der Anzahl der Phasen während eines bestimmten Zeitraumes.

Tabelle 2 gibt die Wertigkeit verschiedener Selektionskriterien wieder. Bei den bipolaren Psychosen werden mit dem Auswahlkriterium, dass mindestens zwei Phasen innerhalb von vier Jahren aufgetreten sein müssen, 65% aller Patienten erkannt, die in fünf Jahren zwei weitere Phasen erleiden werden. Der Prozentsatz an „Überbehandlung“ (21% „falsch positive Indikationen“; rechte Spalte von Tabelle 2) kann in Kauf genommen werden, da auch diese Patienten höchstwahrscheinlich weitere Rezidive, wenn auch in größerem zeitlichen Abstand, erleiden werden.

Für die unipolaren Depressionen erwies sich das Selektionskriterium „mindestens zwei Phasen in fünf Jahren“ als besonders günstig (50 Relativprozent richtig erkannter Fälle bei 19 Relativprozent falsch positiver Indikationen). Mit dem Kriterium für die schizoaffektiven Psychosen „zwei Phasen in drei Jahren“ werden 43% richtig erkannt (Angst 1981a, b).

In die kontrollierten Studien zur Effektivität einer Lithiumprophylaxe wurden meist Patienten mit einer wesentlich höheren Phasenfrequenz aufgenommen, z.B. mit mindestens zwei Phasen in den zurückliegenden zwei Jahren oder mindestens drei Phasen in drei Jahren (Tabelle 3). Patienten, welche diese Auswahlkriterien erfüllen, haben ein sehr hohes Rezidivrisiko, und der Erfolg einer medikamentösen

Rezidivverhütung kann bereits nach einer Beobachtungszeit von ein bis zwei Jahren hinlänglich beurteilt werden. Andererseits sind die Ergebnisse dieser Studien nicht ohne weiteres auf Patienten mit einer niedrigeren Phasenfrequenz und einer längeren Behandlungszeit übertragbar.

In die nicht kontrollierten, katamnesticen Untersuchungen dagegen, wurden auch Patienten einbezogen, bei denen seltener Phasen aufgetreten waren und bei denen nach klinischen Kriterien die Indikation zu einer Lithiumprophylaxe gestellt wurde. Dabei wurden die Krankheitsverläufe vor und unter langjähriger Lithiumprophylaxe vergleichend ausgewertet. Obwohl diese Studien methodisch nicht den gleichen hohen Ansprüchen genügen wie kontrollierte Untersuchungen, können ihre Ergebnisse besser auf die klinische Praxis einer Lithiumdauerbehandlung übertragen werden. In naturalistischen Studien wird der Wert einer Lithiumprophylaxe unter den üblichen Bedingungen der ärztlichen Praxis geprüft. (Zur Indikationsstellung und Patientenselektion vgl. auch Kap. 3.5.)

## **Effektivität einer Lithiumprophylaxe: kontrollierte Studien**

### *Lithium versus Placebo*

In neun kontrollierten Studien wurde die phasenprophylaktische Wirksamkeit von Lithium im Vergleich zu Placebo (bzw. zu keiner Medikation) bei uni- und bipolaren affektiven Psychosen untersucht (Baastrup et al. 1970; Melia 1970; Coppen et al. 1971; Cundall et al. 1972; Hullin et al. 1972; Persson 1972; Prien et al. 1973a; Stallone et al. 1973, Dunner et al. 1976). Acht dieser Studien wurden unter Doppelblindbedingungen durchgeführt (Lithium- im Vergleich zu Placebogruppen), bei einer Studie (Persson 1972) wurden sogenannte historische Kontrollen verwendet, d.h. Lithiumpatienten wurden Kontrollpatienten, die einige Jahre zuvor keine Lithiumprophylaxe erhalten hatten, zugeordnet und mit diesen verglichen („matched design“). Einzelheiten der Methodik und der Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 3 dargestellt.

In den Untersuchungen zeigte sich, dass während der Beobachtungsperioden von bis zu 28 Monaten statistisch signifikant weniger Patienten unter Lithium Rezidive erlitten als Patienten der Vergleichsgruppen. In der Studie von Melia (1970) konnten keine statistisch gesicherten Unterschiede (zugunsten von Lithium) nachgewiesen werden, was möglicherweise auf die geringen Fallzahlen (jeweils  $n = 9$ ) zurückgeführt werden kann. Aber auch in dieser Studie fand sich als deutlicher Hinweis auf die Wirksamkeit eine längere rückfallfreie Zeit in der Lithiumgruppe (433 versus 224 Tage; Melia 1970).

Für bipolare affektive Psychosen stellt sich die Frage, ob Lithium manische und depressive Rezidive mit gleicher Wirksamkeit verhindern kann. Die Verhütung manischer Rezidive wurde in den meisten Studien nachgewiesen, in denen eine Differenzierung in manische und depressive Rezidive vorgenommen wurde

(Baastrup et al. 1970; Cundall et al. 1972; Prien et al. 1973a; Stallone et al. 1973). Dagegen ist die rezidivprophylaktische Wirksamkeit von Lithium für die depressiven Rezidive der manisch-depressiven Erkrankung weniger eindrucksvoll belegt. In allen Studien war die Häufigkeit depressiver Rezidive unter Lithium zwar geringer als unter Placebo, in einigen Untersuchungen konnte dieser Unterschied aber statistisch nicht gesichert werden (Cundall et al. 1972; Prien et al. 1973a; Stallone et al. 1973; Dunner et al. 1976).

Für unipolare Depressionen erwies sich in drei Studien Lithium im Vergleich zu Placebo (bzw. zu keiner Medikation) als signifikant überlegen (Baastrup et al. 1970; Coppen et al. 1971; Persson 1972). In einer Untersuchung, in die allerdings nur vier Patienten pro Gruppe einbezogen wurden, konnte kein Unterschied zwischen Lithium und dem Placebopräparat nachgewiesen werden (Cundall et al. 1972).

Bei einer zusammenfassenden Auswertung der genannten neun kontrollierten Studien (s. Tabelle 3) berechnete Schou (1978) die Rückfallquote bei uni- und bipolaren Psychosen bezogen auf einen Behandlungszeitraum von einem Jahr. Für beide diagnostische Untergruppen ergab sich eine gleich gute prophylaktische Wirksamkeit von Lithium. Die Rezidivhäufigkeit betrug bei Patienten mit unipolaren Depressionen unter Lithium (n = 76) 22% und unter Placebo (n = 77) 65%; bei Patienten mit bipolaren Verläufen unter Lithium (n = 180) 20% und unter Placebo (n = 187) 73%.

Diese Zahlen belegen, dass Lithium bei der Rezidivverhütung affektiver Psychosen einer Placebo- bzw. einer Nichtbehandlung überlegen ist. Die angegebenen Häufigkeiten rezidivierender Patienten geben sogar eher ein zu ungünstiges Bild über die Effektivität einer Lithiumprophylaxe. Denn die unter Lithium als „rückfällig“ klassifizierten Patienten zeigten meist weniger und mildere Rezidive als die rezidivierenden Patienten der Kontrollgruppen (Coppen et al. 1971; Cundall et al. 1972; Persson 1972; Prien et al. 1973a; Stallone et al. 1973; Dunner et al. 1976). Andererseits wird an den Studien kritisiert, dass es sich bei ihnen teilweise um Absetzstudien handelt, wodurch in den Placebogruppen der ungünstigere Verlauf nach abruptem Absetzen von Lithium durch „rebound“-Psychosen mitbedingt sein könnte (Moncrieff 1995). Eine Häufung vor allem manischer Zustände nach abruptem Absetzen von Lithium ist in mehreren kontrollierten Studien nachgewiesen worden (Übersicht: Suppes et al. 1991), unter anderem in einer eigenen Studie (Klein et al. 1981; Greil et al. 1982). (Zum Phänomen des Absetzeffekts siehe auch Kap. 3.7).

### *Lithium versus Antidepressiva*

In insgesamt sieben kontrollierten Studien (z.T. mit Placebogruppen) wurde die rezidivprophylaktische Wirksamkeit von Lithium im Vergleich zu Antidepressiva

untersucht (Prien et al. 1973b; Coppen et al. 1976, 1978b; Quitkin et al. 1981; Kane et al. 1982; Glen et al. 1984; Prien et al. 1984; Tabelle 4; vgl. Kap. 6.1).

Prien et al. (1973b) fanden, dass bei bipolaren Störungen depressive Rezidive durch Lithium und Imipramin günstig beeinflusst wurden, dass aber unter Imipramin vermehrt manische Rezidive im Vergleich zu Lithium auftraten. Die Beobachtung, dass in der Imipramingruppe nicht mehr manische Rezidive auftraten als unter Placebo, spricht gegen die Annahme einer durch Imipramin induzierten Provokation manischer Rezidive (Bunney 1978; Lewis u. Winokur 1982) und weist eher auf einen fehlenden prophylaktischen Schutz gegenüber manischen Episoden durch das Antidepressivum hin. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Imipramin zur Phasenprophylaxe bipolarer Störungen nicht empfohlen werden kann.

Bei den unipolaren Depressionen dagegen war Imipramin in dieser Studie ebenso wirksam wie Lithium und deutlich wirksamer als Placebo (Prien et al. 1973b). Kane et al. (1982) dagegen fanden sowohl für bipolare wie auch für unipolar depressive Störungen nur Lithium prophylaktisch wirksam, Imipramin dagegen unterschied sich nicht wesentlich von Placebo. Im Gegensatz dazu war in einer neueren Untersuchung Imipramin bei unipolaren Depressionen wirksam, Lithium dagegen einer Placebobehandlung nicht überlegen (Prien et al. 1984).

Diese widersprüchlichen Ergebnisse sind vermutlich durch unterschiedliche Patientenauswahl und unterschiedlichen Studienablauf bedingt. Kane et al. (1982) schlossen nur solche Patienten in ihre Untersuchung ein, die eine vollständige Remission der Erkrankung zeigten. Diese mussten vor Studienbeginn ein beschwerdefreies Intervall von mindestens sechs Monaten aufweisen. In dieser Studie wurde somit eindeutig die rezidivprophylaktische Wirksamkeit der untersuchten Medikamente (Lithium, Imipramin, Placebo) verglichen. Prien et al. (1984) dagegen nahmen in ihre Untersuchung möglicherweise auch Patienten auf, deren depressive Phase („Indexepisode“) noch nicht abgeklungen war, und die teilweise eine vollständige Remission nicht erreichten. In dieser Untersuchung sind daher symptom-suppressive Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe nicht klar zu trennen. Außerdem zeigte eine statistische Re-Analyse der Ergebnisse der Studie von Prien et al. (1984), dass in der Lithium- und Placebogruppe durch abruptes Absetzen der vorausgehenden Imipraminbehandlung Absetzphänomene und eine hohe Drop-out-Rate die Ergebnisse verfälscht haben könnten (Greenhouse et al. 1991).

Lithium ist entsprechend den Befunden der dargestellten Studien bei der Rezidivprophylaxe unipolarer Depressionen mit guter Remission wirksamer als Placebo (Kane et al. 1982) und weist vermutlich eine stärkere oder zumindest gleich starke Wirksamkeit wie Imipramin auf (Prien et al. 1973b; Kane et al. 1982). Wenn dagegen eine sehr schwere Indexepisode vorausgegangen war, zeigte Lithium nach

Befunden von Prien et al. (1984) keine bessere phasenprophylaktische Wirksamkeit als Placebo und war Imipramin deutlich unterlegen.

Im Vergleich mit dem trizyklischen Antidepressivum Amitriptylin erwies sich Lithium bei unipolaren Depressionen gleich wirksam, beide Medikamente verhinderten signifikant besser depressive Rezidive als das Placebopräparat (Glen et al. 1984). Die Ergebnisse der M.A.P.-Studie (Greil et al. 1996a), in der sich eine Überlegenheit von Lithium über Amitriptylin ergab, sind in Kap. 6.3 dargestellt. Maprotilin und Mianserin waren in je einer Studie ohne Placebovergleichsgruppe bei der Prophylaxe unipolarer Depressionen weniger wirksam als Lithium (Coppen et al. 1976, 1978b). Zu den neueren Antidepressiva, wie den selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) liegen keine Studien zum Vergleich mit der Lithiumprophylaxe vor.

Eine Kombination von Lithium und Imipramin wurde in drei Doppelblindstudien mit den Einzelsubstanzen verglichen (Quitkin et al. 1981; Kane et al. 1982; Prien et al. 1984). Diesen Untersuchungen liegt die Überlegung zugrunde, dass Lithium manische Rezidive verhindern und Imipramin die Wirksamkeit von Lithium bei der Verhütung depressiver Rezidive verstärken könne. Die Kombinationsbehandlung erbrachte aber -- sowohl für unipolare wie auch für bipolare Psychosen -- in keiner der drei Untersuchungen signifikant bessere Ergebnisse als die Einzelsubstanzen.

#### *Lithium und Antidepressiva: Beurteilung der Studien*

Zusammenfassend zeigen die kontrollierten Studien, dass die rezidivprophylaktische Wirksamkeit von Lithium bei bipolaren affektiven Psychosen gegenüber manischen Rezidiven als nachgewiesen gelten kann und gegenüber depressiven Rezidiven sehr gut belegt ist (Davis 1976). Trotz einiger widersprüchlicher Ergebnisse ist auch die Effektivität von Lithium bei der Prophylaxe unipolarer Depressionen ausreichend geprüft.

Im Vergleich zu einer antidepressiven Dauerbehandlung wurde bei bipolaren Störungen eine eindeutige Überlegenheit einer Lithiumprophylaxe festgestellt. Bei unipolaren Depressionen liegen zur rezidivprophylaktischen Wirksamkeit von Lithium im Vergleich zu tri- und tetrazyklischen Antidepressiva widersprüchliche Befunde vor: In den meisten Studien wird stärkere oder zumindest gleiche, in einer Studie geringere Wirksamkeit von Lithium beschrieben.

Neuere Metaanalysen der kontrollierten Studien kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass Lithium bei unipolaren Depressionen rezidivprophylaktisch wirksam, d.h. einer Placebogabe überlegen ist und eine den Antidepressiva vergleichbare Effektivität aufweist (Souza u. Goodwin 1991; Dang 1995). Höhere Lithium-Serum-Spiegelspiegel (0,7 mmol/l und höher) und vor allem höhere Dosierungen der trizyklischen Antidepressiva (über 125 mg/Tag) gehen mit einer besseren Wirksamkeit einher (Dang 1995; siehe auch Gelenberg et al. 1989; Kasper und Kaspar 1994).



Bei der Bewertung der teilweise widersprüchlichen Studienergebnisse müssen die vielfältigen methodischen Probleme von Langzeitstudien zur Rezidivprophylaxe berücksichtigt werden. Die Ergebnisse werden von der Patientenauswahl, den Rezidivkriterien und von der Dauer der Beobachtungsperioden beeinflusst (zur Bedeutung des Rekrutierungsprozesses siehe Greil et al. 1993 und Kap. 6.3). Außerdem können beim Umsetzen von Medikamenten depressive oder manische Zustände provoziert werden, welche die Ergebnisse zugunsten der Gruppe mit unveränderter Medikation verzerren.

### *Lithium im Vergleich zu Antikonvulsiva und Neuroleptika*

Als Alternative zu Lithium insbesondere für bipolare Störungen wurden Antikonvulsiva (insbesondere Carbamazepin und Valproat) in einer Reihe kontrollierter Studien intensiv untersucht (siehe Kap. 6.2). Wie auch eine Metaanalyse ergab (Dardennes et al. 1995), ist es noch nicht ausreichend geklärt, ob diese Substanzen eine dem Lithium vergleichbare rezidivprophylaktische Wirksamkeit aufweisen (siehe auch Solomon et al. 1995). In der M.A.P-Studie (siehe Kap. 6.3) war die Wirksamkeit von Carbamazepin bei bipolaren Störungen während eines Beobachtungszeitraumes von 2½ Jahren geringer als die von Lithium (Greil et al. 1997b).

Zum Vergleich von Lithium mit Neuroleptika bei bipolaren Psychosen liegt bislang nur eine kontrollierte Studie vor. Ahlfors et al. (1981) konnten weder für Lithium noch für Flupentixol (als Depotpräparat) eine Wirksamkeit nachweisen, was die Autoren auf die Selektion prognostisch besonders ungünstiger Fälle zurückführten. In einer, in dieser Arbeit ebenfalls dargestellten, offenen Untersuchung (ohne Kontrollgruppe) mit 93 bipolaren Patienten, bewirkte Flupentixol eine Abnahme der manischen Morbidität und eine Zunahme depressiver Verstimmungen. Flupentixol könnte somit bestenfalls für Patienten, die vorwiegend an manischen Phasen erkranken, eine Alternative zu Lithium darstellen. Das atypische Neuroleptikum Clozapin dagegen weist möglicherweise deutliche stimmungsstabilisierende Wirkung auf, wie sich aus einer offenen Studie ergibt (Zarate et al. 1995; siehe auch APA 1994).

### **Katamnestic und naturalistische Untersuchungen**

In einer großen Zahl von Studien wurden die Krankheitsverläufe intraindividuell vor und unter einer Lithiumprophylaxe verglichen („Spiegelmethode“). Diese Untersuchungen geben Aufschluss über die Wirkungen langjähriger Lithiumtherapie in breiter klinischer Anwendung und zeigen, dass in der Wirksamkeit einer Lithiumprophylaxe ausgeprägte Unterschiede zwischen verschiedenen Patienten bestehen. Im folgenden werden frühere, z.T. „klassische“ Studien ausführlich dargestellt, da in ihnen bereits die wichtigsten Erkenntnisse zum Krankheitsverlauf während einer Lithiumprophylaxe beschrieben worden sind.

Baastrup und Schou (1967) veröffentlichten die erste große Untersuchung, in der im intraindividuellen Vergleich die Wirksamkeit von Lithium ermittelt wurde. Bei 88 Patienten, die ein bis fünf Jahre mit Lithium behandelt wurden, kam es zu einem statistisch hochsignifikanten Abfall der durchschnittlichen Phasenfrequenz von 1,55 auf 0,20 Phasen pro Jahr. Dies bedeutet, dass die Patienten während der Kontrollperiode vor Lithium durchschnittlich alle acht Monate, während der Lithiumperiode dagegen durchschnittlich nur alle 60 Monate ein Rezidiv erlitten.

In einigen Fällen wurde die prophylaktische Wirksamkeit von Lithium erst innerhalb einer ein- bis zweijährigen Therapie erzielt (zur Wirklatenz von Lithium siehe auch Müller-Oerlinghausen et al. 1994). Weiterhin berichteten viele Patienten im ersten Jahr der Lithiumbehandlung -- meist zum Zeitpunkt erwarteter Krankheitsphasen -- noch über Prodromalsymptome der Erkrankung, z.B. über innere Unruhe oder gedrückte Stimmungslage, ohne dass es dann zum Ausbruch der Krankheitsphase kam.

Die Studie wurde aus methodischen Gründen (nicht-blinde Untersuchung, keine Kontrollgruppe) kritisiert (Blackwell u. Shepherd 1968; Editorial 1969). Dennoch belegen die Ergebnisse der Untersuchung eindeutig einen günstigen Einfluss von Lithium auf den Krankheitsverlauf affektiver Psychosen, wobei der Behandlungserfolg bei manisch-depressiven Psychosen und bei rezidivierenden unipolaren Depressionen gleich stark ausgeprägt war. Bei den schizoaffektiven Psychosen war der therapeutische Effekt deutlich geringer (siehe auch Befunde der M.A.P.-Studie, Kap. 6.3; Greil et al. 1997a).

Angst et al. (1970) verglichen ebenfalls die Krankheitsverläufe während einer Lithiumtherapie und während einer gleich langen Kontrollperiode vor Einsetzen der Behandlung. Die Studie wurde in drei Kliniken in der Schweiz, in der Tschechischen Republik und in Dänemark an insgesamt 244 Patienten durchgeführt. Die durchschnittliche Dauer der Kontroll- und Behandlungsperiode betrug jeweils ca. 1, 1½ und 4 Jahre. Bei Patienten mit manisch-depressiven Psychosen (n = 114), mit rezidivierenden unipolaren Depressionen (n = 58) und mit schizoaffektiven Psychosen (n= 72) verringerte sich unter Lithium die Anzahl der Krankheitsphasen und die der stationären Aufnahmen (um 63%, 73%, 39% bzw. um 64%, 71%, 31%), während sich die Zyklen, d.h. die Abstände zwischen den Phasen verlängerten (um 61%, 71%, 30%). Eine Verkürzung der Phasendauer konnte nur für Patienten mit bipolaren affektiven Störungen statistisch nachgewiesen werden.

Felber (1981, 1993) berichtete über die Behandlungsergebnisse bei 623 Patienten, die in der ehemaligen DDR zwischen sechs Monaten und acht Jahren (Mittelwert: 23 Monate) mit Lithium behandelt wurden. Die besondere Bedeutung dieser Studie liegt darin, dass praktisch alle Patienten eingeschlossen worden sind, die in der DDR zwischen 1968 und 1973 Lithium zur Rezidivprophylaxe affektiver und schizoaffektiver Psychosen erhielten.

Tabelle 5 zeigt die wichtigsten Ergebnisse, die bei den Patienten mit bipolaren (n = 345) bzw. unipolar-manischen (n = 29), mit unipolar-depressiven (n = 209) und mit schizoauffektiven (n = 40) Psychosen gewonnen wurden.

Während der Lithiumbehandlungsperioden ging die Gesamtzahl der Krankheitsphasen im Vergleich zu den jeweils gleich langen Kontrollperioden (vor Lithium) um 84% zurück. Als Phasen wurden manische oder depressive Zustände bezeichnet, die meist zur stationären Aufnahme oder zumindest zur Arbeitsunfähigkeit führten. Dagegen zeigte sich in dieser Studie ein leichter (statistisch nicht signifikanter) Anstieg der Häufigkeit von subklinischen Phasen in der Therapie- im Vergleich zur Kontrollperiode. Das bedeutet, dass bei einzelnen Patienten, bei denen unter einer Lithiumtherapie das Auftreten von Krankheitsphasen nicht vollständig verhindert werden konnte, zumindest eine Abschwächung der Symptomatik auf hypomanische bzw. subdepressive Zustandsbilder erreicht werden konnte. Die mittlere Episodendauer, d.h. die Dauer der Krankheitsphasen bzw. der subklinischen Phasen, verringerte sich unter Lithium um 50%, die Dauer der stationären Behandlungen um 63%. Die durchschnittliche Dauer der Arbeitsunfähigkeit während ambulanter Behandlungen wurde unter Lithium um 50% vermindert. Der Einfluss von Lithium auf die untersuchten Parameter war bei Patienten mit uni- und bipolaren Störungen gleich günstig, bei Patienten mit schizoauffektiven Psychosen dagegen weniger stark ausgeprägt.

In der Studie, in der neben medizinischen auch soziale und ökonomische Parameter erfasst wurden, konnte Felber zeigen, dass einer Lithiumprophylaxe große sozial-rehabilitative Bedeutung zukommt (z.B. für Ausbildung, Beruf, Familie). Die Kosten, die sich aus einer rezidivierenden Erkrankung ergeben (Kosten für Medikamente, ambulante und stationäre Behandlungen, für Arbeitsunfähigkeit und Invalidität; Verlust an produziertem Nationaleinkommen), wurden nach seinen Berechnungen durch Lithium im Vergleich zur Kontrollperiode um 60% gesenkt (Felber 1993; Felber et al. 1981, vgl. auch Kap. 5).

Aus den Angaben von Felber (1981, 1993) lässt sich ableiten, in welchem Prozentsatz der Patienten ein Therapieerfolg erzielt wurde (Tabelle 6). 57% der Patienten waren während der Lithiumbehandlung rezidivfrei, d.h. es traten weder Krankheitsphasen noch subklinische Phasen auf. Bei 15% der Patienten, bei denen in der Kontrollperiode voll ausgeprägte Krankheitsphasen bestanden, wurden subklinische Phasen beobachtet. Hieraus ergibt sich ein deutlicher Behandlungserfolg bei 72% der Fälle.

Ähnliche Ergebnisse über die Effektivität von Lithium berichteten Koukopoulos und Reginaldi (1980). Es wurden retrospektiv die Krankheitsverläufe von 301 Patienten mit affektiven Psychosen untersucht, die mindestens ein Jahr mit Lithium zur Rezidivprophylaxe behandelt worden waren.

46% der Patienten sprachen innerhalb eines Jahres auf Lithium an, d.h. nach diesem Zeitraum traten keine Rezidive mehr auf (guter Therapieerfolg). Bei 33% wurden auch nach Ablauf eines Jahres noch Rezidive beobachtet, die einzelnen Phasen waren aber in ihrer Intensität abgeschwächt und/oder verkürzt (partieller Behandlungserfolg). 21% erlitten unter Lithium weiter Rezidive mit gleichem Schweregrad wie vor Beginn der Lithiumbehandlung. Dies wurde als ungenügendes Therapieansprechen („poor response“) gewertet. Ungenügender Behandlungserfolg zeigte sich bei Patienten mit unipolaren Depressionen in 2%, bei Patienten mit bipolaren Psychosen dagegen in 28%.

Eine Auswertung der Krankenunterlagen der Lithiumambulanz der Psychiatrischen Klinik der Universität München erbrachte bei 102 Patienten (26 mit unipolaren, 48 mit bipolaren und 28 mit schizoaffektiven Psychosen) einen Behandlungserfolg in 76% der Fälle. (Ein Teil der Auswertung ist in Haag et al. 1984 dargestellt.) Die Patienten waren mindestens seit einem Jahr mit Lithium behandelt, im Mittel seit 5½ Jahren. Die Krankheitsverläufe vor Lithium (seit Erstmanifestation der Erkrankung) und unter Lithium wurden verglichen. Bei 24% der Patienten konnte ein sehr gutes Therapieansprechen festgestellt werden: Es waren keine stationären Behandlungen unter Lithium erforderlich, und in den letzten 12 Monaten vor dem Untersuchungszeitpunkt wurden zusätzlich zu Lithium keine Antidepressiva oder Neuroleptika gegeben. Bei 52% lag ein partieller Behandlungserfolg vor: Im letzten Jahr vor Untersuchung mussten Zusatzmedikamente verordnet werden. Stationäre Behandlungen waren in dieser Gruppe ebenfalls nicht mehr notwendig (bei 40 der 53 Patienten) bzw. die Häufigkeit stationärer Aufnahmen pro Jahr konnte unter Lithium deutlich vermindert werden (im Mittel um mehr als 90%). Mangelnder Therapieerfolg zeigte sich bei Patienten mit bipolaren und schizoaffektiven Psychosen häufiger als bei solchen mit unipolaren Depressionen (39%, 32% bzw. 3%).

Sarantis u. Waters (1981) und Smigan (1985) fanden einen therapeutischen Erfolg einer Lithiumprophylaxe bei 80% bzw. 64% ihrer Patienten.

Die katamnestischen Untersuchungen (siehe Tab. 6) zeigen, dass ein Behandlungserfolg bei einer Lithiumprophylaxe bei ca. 65--80% der Patienten beobachtet wird. Die mittleren Lithiumserumspiegel liegen bei diesen neueren Studien niedriger als bei den früher durchgeführten, kontrollierten Untersuchungen (vgl. Tabelle 3 und 4). Die Ergebnisse werden auch durch die Untersuchung von Müller-Oerlinghausen (1977) bestätigt, der in 70% von n = 79 Fällen einen deutlichen Prophylaxeerfolg verzeichnen konnte. Bei genauerer Analyse der Phasenstruktur zeigte sich insbesondere eine Abnahme der Schwere manischer Phasen und eine deutliche Verkürzung depressiver Phasen (Berghöfer et al. 1996). Eine neuere, naturalistische Katamnese-Studie berichtete für 248 bipolare Patienten von gutem Erfolg bei 40% und partiellem Erfolg bei 41% der Fälle (O'Connell et al. 1991).

Die rezidivverhütende Wirksamkeit von Lithium scheint mit der Dauer der Behandlung zuzunehmen. Baastrup und Schou (1967) stellten in ihrer Untersuchung fest, dass sich der volle prophylaktische Effekt von Lithium in der Regel erst nach einigen Monaten bis zu einem Jahr einstellt. In anderen Studien wurde auch nach mehr als zweijähriger Behandlung noch eine weitere Steigerung des Behandlungserfolges beobachtet (Felber 1993). Andererseits wird auch vom Nachlassen der Wirkung von Lithium nach mehrjähriger Therapie berichtet („späte Non-Response“, Maj et al. 1989).

Neuere naturalistische Studien (Dickson u. Kendell 1986; Markar u. Mander 1989; Aagaard u. Vestergaard 1990; Harrow et al. 1990; Bouman et al. 1992; Peselow et al. 1994; Coryell et al. 1995) zeigten unter den üblichen Praxisbedingungen wesentlich niedrigere Erfolgsraten als die bisherigen kontrollierten und katamnestischen Untersuchungen und ließen Zweifel an der Wirksamkeit einer Lithiumprophylaxe aufkommen (Moncrieff 1995). Die geringe Effizienz von Lithium unter Routinebedingungen dürfte verschiedene Ursachen haben (Schou 1993b; Guscott u. Taylor 1994; Gershon u. Soares 1997). Besonders wichtig erscheint, dass in der Praxis die Indikation auch auf weniger erfolgversprechende Fälle ausgeweitet wird (z.B. chronische Zustände, „rapid cycler“, Zusatzerkrankungen wie Alkoholismus und Persönlichkeitsstörungen, zylothyme Störungen). Dies ist auch Folge der Veränderung in der Diagnostik, wonach die engen klassischen Indikationsgebiete für Lithium „endogene Depression“ und „manisch-depressive Psychose“ durch die umfassenderen Begriffe „depressive Episode“ bzw. „major depression“ und „bipolare affektive Störung“ abgelöst wurden. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist, dass außerhalb der Spezialeinrichtungen die intensive Aufklärung und kontinuierliche Therapieüberwachung weniger gesichert ist, was zu mangelnder Compliance führt. Dosisänderungen und Unterbrechungen der Lithiumbehandlung können aber möglicherweise bei bestimmten Verlaufsformen die stabilisierende Wirkung von Lithium gefährden, ja sogar Absetzmanien auslösen (vgl. Kap. 3.7). Von einigen Autoren wurde über die Entwicklung von Therapieresistenz auf Lithium nach einer Unterbrechung berichtet (Post et al. 1992; Maj et al. 1995). Von anderen Autoren konnte an einer Gruppe von 24 Patienten mittels einer fallbezogenen Analyse von Dokumentationen des gesamten Krankheitsverlaufs ein solcher Wirksamkeitsverlust nach Absetzen und Wiederansetzen einer Lithiumprophylaxe nicht bestätigt werden (Berghöfer u. Müller-Oerlinghausen 1996).

Als weiterer ungünstiger Einflussfaktor auf die Krankheitsverläufe muss der heute weitverbreitete Gebrauch psychotroper Substanzen, z.B. von Benzodiazepinen, wie auch die zusätzliche Gabe von Neuroleptika oder Antidepressiva bereits bei geringen Stimmungsschwankungen diskutiert werden.

## **Klinische Schlussfolgerung**

Bei der Behandlung affektiver Störungen sollte nach Abklingen der akuten Symptomatik die antidepressive oder antimaniische Medikation noch für einige Monate fortgesetzt werden, um das Wiederauftreten der Symptomatik (einen Rückfall) zu verhindern (Erhaltungstherapie). Außerdem muss entschieden werden, ob eine medikamentöse Langzeitbehandlung zur Verhütung von zukünftigen Krankheitsphasen (von Rezidiven) indiziert ist (Rezidivprophylaxe).

Bei der Indikationsstellung zur Rezidivprophylaxe muss das individuelle Rezidivrisiko abgeschätzt werden. Dieses ist bei bipolaren affektiven Störungen deutlich höher als bei unipolaren Depressionen. In der Regel ist bei den bipolaren nach zwei und bei den unipolaren Störungen nach drei Phasen der Beginn einer medikamentösen Rezidivverhütung gerechtfertigt. Dabei sollte der Abstand zwischen den beiden letzten Phasen höchstens vier Jahre (bei bipolaren) und höchstens fünf Jahre (bei unipolaren Störungen) betragen. Vor allem aber sind bei der Entscheidung zu einer Rezidivprophylaxe Schweregrad und Dauer der Krankheitsphasen, deren soziale Auswirkungen und die Bereitschaft der Patienten zu einer medikamentösen Langzeitbehandlung zu bewerten.

Für die Rezidivprophylaxe bipolarer affektiver Psychosen gilt weiterhin Lithium als Mittel der ersten Wahl. Alternativ -- wenn eine Lithium-Prophylaxe nicht ausreichend wirksam ist oder nicht tolerable Nebenwirkungen auftreten -- kommen Antikonvulsiva, insbesondere Carbamazepin oder Valproat -- allein oder in Kombination mit Lithium (vgl. Kap. 6.4) -- in Frage. Bei bestimmten Untergruppen scheinen Antikonvulsiva wirksamer zu sein als Lithium (z.B. „rapid cycler“, Patienten mit hirnganischen Veränderungen, vgl. Kap. 6.2).

Bei den unipolaren Depressionen können zur Rezidivverhütung Lithium oder Antidepressiva verwendet werden (vgl. Kap. 6.1). Lithium kommt vor allem für Patienten in Frage, bei denen Prädiktoren für ein gutes Ansprechen einer Lithiumprophylaxe vorliegen: eindeutige Diagnose einer rezidivierenden unipolaren Depression, vollständiger Remission mit Symptommfreiheit im krankheitsfreien Intervall, nicht zu häufige Krankheitsphasen (nicht mehr als zwei bis drei im Jahr) und genetische Belastung mit affektiven Störungen (Carroll 1979; Pétursson 1979; Grof et al. 1983) sowie bei Patienten, bei denen der Verdacht besteht, es könnte sich um eine noch nicht erkannte bipolare Verlaufsform handeln (hypomane Nachschwankungen, familiäre Belastung mit bipolarer Störung).

Patienten mit depressiven Restsymptomen im Intervall benötigen ständig eine symptom-suppressive Therapie und sprechen vielleicht besser auf eine Dauerbehandlung mit Antidepressiva an. Der Vorteil einer Antidepressivadauerbehandlung liegt darin, dass dasjenige Medikament weitergegeben werden kann, welches sich in der Akutbehandlung als wirksam und gut verträglich erwiesen hat, und dass ein Umsetzen auf Lithium entfällt.

In den kontrollierten Studien zur Effektivität einer Lithiumprophylaxe liegen die Lithiumserumspiegel meist über 0,8 mmol/l (vgl. Tabelle 3 und 4). Gegenwärtig werden die Patienten aber im allgemeinen auf niedrigere Spiegel, zwischen 0,5 und 0,8 mmol/l, eingestellt. Für jeden Patienten individuell den niedrigsten wirksamen Lithiumserumspiegel herauszufinden, bringt den Vorteil mit sich, dass die unerwünschten Wirkungen von Lithium und das Risiko einer Lithiumintoxikation auf ein Minimum reduziert werden. Andererseits ist die stimmungsstabilisierende Wirkung von Lithium bei höherer Dosierung ausgeprägter (Gelenberg et al. 1989; Solomon et al. 1996). Eine Dosisreduktion während einer Lithiumlangzeitbehandlung sollte jedoch in möglichst kleinen Schritten erfolgen, da bereits bei Verminderungen des Lithiumserumspiegels um mehr als 0,2 mmol/l Rückfälle beobachtet wurden (Waters et al. 1982; Tyrer et al. 1983).

Bei mangelhaftem oder fehlendem Therapieerfolg sollte zunächst eine regelmäßige Tabletteneinnahme gesichert werden. Durch Dosiserhöhung und Einstellen auf einen höheren Lithiumserumspiegel kann versucht werden, die Wirksamkeit einer Lithiumprophylaxe zu verbessern (zu Fragen der Optimierung der Behandlung siehe Kap. 7.1). Weiterhin können Zusatz- oder Alternativbehandlungen erprobt werden (siehe Kap. 6.4, 6.5, 6.6). Bei Umsetzen auf eine Alternativtherapie mit Antidepressiva oder Antikonvulsiva sollte ein abruptes Absetzen von Lithium vermieden werden.

Eine Rezidivprophylaxe mit Lithium stellt keinen therapeutischen „Mythos“ dar, wie bereits 1968 und auch jüngst diskutiert wurde (Blackwell u. Shepherd 1968; Moncrieff 1995). Lithium ist aber auch kein „Wundermittel“. Durch eine Lithiumprophylaxe können manische und depressive Phasen affektiver Störungen verhütet werden, abgeschwächte Phasen können aber trotz wirksamer Lithiumbehandlung weiter auftreten, ebenso können interepisodische Störungen (Restsymptome, psychosoziale Beeinträchtigungen) bestehen bleiben.

Eine erfolgreiche Lithiumprophylaxe setzt ein gutes psychiatrisches Management voraus, wie es auch in den Richtlinien der American Psychiatric Association dargestellt ist (APA 1994). Insbesondere bedeutet dies:

- Eine therapeutische Allianz mit dem Patienten aufbauen,
- den psychischen Status des Patienten regelmäßig überprüfen,
- Aufklärung als fortlaufende Aufgabe betrachten,
- auch schriftliche Informationen zur Krankheit und zur Therapie geben (z.B. Schou 1993a, 1997; Greil et al. 1996b, c) und gemeinsam durchsprechen,
- dadurch den Patienten als eigenverantwortlichen Partner gewinnen, der zum Experten seiner Krankheit wird und schließlich
- die Angehörige in Aufklärung und Therapie mit einbeziehen.

Für nähere Ausführungen zur Therapiedurchführung sei auf die Kap. 7.1 und 7.2 verwiesen.

## Literatur

- Aagaard J, Vestergaard P (1990) Predictors of outcome in prophylactic lithium treatment: a 2-year prospective study. *J Affect Disord* 18:259--266
- Ahlfors UG, Baastrup PC, Dencker SJ et al. (1981) Flupenthixol decanoate in recurrent manic-depressive illness. A comparison with lithium. *Acta Psychiatr Scand* 64:226--237
- American Psychiatric Association (1994) Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 151 (suppl)
- Angst J (1980) Verlauf unipolar depressiver, bipolar manisch-depressiver und schizo-affektiver Erkrankungen und Psychosen. Ergebnis einer prospektiven Studie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 48:3--30
- Angst J (1981a) Ungelöste Probleme bei der Indikationsstellung zur Lithiumprophylaxe affektiver und schizoaffektiver Erkrankungen. *Bibl Psychiatr* 161:34--44
- Angst J (1981b) Clinical indications for a prophylactic treatment of depression. *Adv Biol Psychiatr* 7:218--229
- Angst J, Weis P, Grof P, Baastrup C, Schou M (1970) Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders. *Br J Psychiatry* 116:604--614
- Baastrup PC (1964) The use of lithium in manic-depressive psychosis. *Compr Psychiatry* 5:396--408
- Baastrup PC, Poulsen JC, Schou M, Thomsen K, Amdisen A (1970) Prophylactic lithium: double-blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. *Lancet* 2:326--330
- Baastrup PC, Schou M (1967) Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 16:162--172
- Berghöfer A, Kossmann B, Müller-Oerlinghausen B (1996) Course of illness and pattern of recurrences in patients with affective disorders during long-term lithium prophylaxis: a retrospective analysis over 15 years. *Acta Psychiatr Scand* 93:349--354
- Berghöfer A, Müller-Oerlinghausen B (1996) No loss of efficacy after discontinuation and reinstatement of long-term lithium treatment? In: Gallicchio VS, Birch NJ (eds) *Lithium: biochemical and clinical advances*. Weidner Publishing Group, Cheshire, 39--46
- Blackwell B, Shepherd M (1968) Prophylactic lithium: another therapeutic myth? *Lancet* 1:968--971
- Bouman TK, de Vries J, Koopmans IH (1992) Lithium prophylaxis and interepisode mood. A prospective longitudinal comparison of euthymic bipolars and non-patient controls. *J Affect Disord* 24:199--206
- Bunney WE (1978) Psychopharmacology of the switch process in affective illness. In: Lipton MA, DiMascio A, Killam KF (eds) *Psychopharmacology: a generation of progress*. Raven, New York, pp. 1249--1259
- Cade JFJ (1949) Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 36:349--352
- Carroll BJ (1979) Prediction of treatment outcome with lithium. *Arch Gen Psychiatry* 36:870--878
- Coppen A, Ghose K, Montgomery S, Rama Rao VA, Bailey J, Jorgensen A (1978a) Continuation therapy with amitriptyline in depression. *Br J Psychiatry* 133:28--33



- Coppen A, Ghose K, Rao R, Bailey J, Peet M (1978b) Mianserin and lithium in the prophylaxis of depression. *Br J Psychiatry* 133:206--210
- Coppen A, Montgomery SA, Gupta RK, Bailey JE (1976) A double-blind comparison of lithium carbonate and maprotiline in the prophylaxis of the affective disorders. *Br J Psychiatry* 128:479--485
- Coppen A, Noguera R, Bailey J et al. (1971) Prophylactic lithium in affective disorders. *Lancet* 2:275--279
- Coryell W, Endicott J, Maser JD, Mueller T, Lavori P, Keller M (1995) The likelihood of recurrence in bipolar affective disorder: the importance of episode recency. *J Affect Disord* 33:201--206
- Cundall RL, Brooks PW, Murray LG (1972) A controlled evaluation of lithium prophylaxis in affective disorders. *Psychol Med* 2:308--311
- Dang T (1995) Die Langzeittherapie und Rezidivprophylaxe mit Lithium, Carbamazepin oder Antidepressiva bei Patienten mit affektiven und schizoaffektiven Erkrankungen: eine Metaanalyse. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München
- Dardennes R, Even C, Bange F, Heim, A (1995) Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 166:378--381
- Davis JM (1976) Overview: Maintenance therapy in psychiatry: II. Affective disorders. *Am J Psychiatry* 133:1--13
- Dickson WE, Kendell RE (1986) Does maintenance lithium therapy prevent recurrences of mania under ordinary clinical conditions? *Psychol Med* 16:521--530
- Dunner DL, Stallone F, Fieve RR (1976) Lithium carbonate and affective disorders V. A double-blind study of prophylaxis of depression in bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 33:117--120
- Editorial (1969) Lithium. *Lancet* 1:709--710
- Felber W (1981) Rezidivprophylaxe affektiver Erkrankungen mit Lithium und ihre Auswirkungen. *Psychiatria Clin* 14:161--166
- Felber W (1993) Rezidivprophylaxe affektiver Erkrankungen mit Lithium. Multicenter-Studie Lithiumtherapie bei 850 Patienten. Roderer, Regensburg
- Felber W, König L, Lange E (1981) Rehabilitative Ziele in der Psychiatrie -- Die Lithiumbehandlung affektiver Psychosen. *Dt Gesundh Wesen* 36:289--293
- Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, Rush AJ, Weissman MM (1991) Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 48:851--855
- Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB, Lavori P, Rosenbaum JF, Cole K, Lavelle J (1989) Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 321:1489--1493
- Gershon S, Soares JC (1997) Current therapeutic profile of lithium. *Arch Gen Psychiatry* 54:16--20
- Glen AIM, Johnson AL, Shepherd M (1984) Continuation therapy with lithium and amitriptyline in unipolar depressive illness: a randomized, double-blind, controlled trial. *Psychol Med* 14:37--50
- Goodwin FK, Jamison KR (1990) Manic-depressive illness. Oxford University Press, New York

- Greenhouse JB, Stangl D, Kupfer DJ, Prien RF (1991) Methodologic issues in maintenance therapy clinical trials. *Arch Gen Psychiatry* 48:313--318
- Greil W, Broucek B, Klein HE, Engel-Sittenfeld P (1982) Discontinuation of lithium maintenance therapy: Reversibility of clinical, psychological and neuroendocrinological changes. In: Emrich HM, Aldenhoff JB, Lux HD (eds) *Basic mechanisms in the action of lithium*. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton, pp. 235--248
- Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Engel RR, Czernik A, Giedke H, Müller-Oerlinghausen B, Osterheider M, Rudolf GAE, Sauer H, Tegeler J, Wetterling T (1996a) Comparative efficacy of lithium and amitriptyline in the maintenance treatment of recurrent unipolar depression: a randomised study. *J Affect Disord* 40:179--190
- Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Engel RR, Czernik A, Giedke H, Müller-Oerlinghausen B, Osterheider M, Rudolf GAE, Sauer H, Tegeler J, Wetterling T (1997a) Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomised study. *Eur Arch Psychiatr Neurol Sci* 247:42--50
- Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Schöchlin C, Schmidt S, Engel RR, Czernik A, Giedke H, Müller-Oerlinghausen B, Osterheider M, Rudolf GAE, Sauer H, Tegeler J, Wetterling T (1997b) Lithium versus carbamazepine in long-term treatment of bipolar disorders -- a randomized study. *J Affect Disord* in press
- Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Steller B, Czernik A, Giedke H, Müller-Oerlinghausen B, Osterheider M, Rudolf GAE, Sauer H, Tegeler J, Wetterling T (1993) The recruitment process for a multicenter study on the long-term prophylactic treatment of affective disorders. *J Affect Disord* 28:257--265
- Greil W, Sassim N, Ströbel-Sassim, C (1996b) *Die manisch-depressive Krankheit: Therapie mit Carbamazepin*. 2. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York
- Greil W, Sassim N, Ströbel-Sassim, C (1996c) *Manic depressive illness: therapy with carbamazepine*. Thieme, Stuttgart, New York
- Greil W, Schmidt S (1985) Medikamentöse Rezidivverhütung von affektiven Psychosen. In: Hippus H, Greil W (Hrsg.) *Psychiatrie für die Praxis 2. Diagnostik und Therapie depressiver Störungen*. MMV Medizin Verlag, München, S. 54--71
- Greil W, Schmidt S (1988) Absetzsyndrome bei Antidepressiva, Neuroleptika und Lithium. *Münsch med Wschr* 130:704--707
- Grof P, Hux M, Grof E, Arato M (1983) Prediction of response to stabilizing lithium treatment. *Pharmacopsychiatry* 16:195--200
- Guscott R, Taylor L (1994) Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. *Br J Psychiatry* 164:741--746
- Haag M, Haag H, Eisenried F, Greil W (1984) RBC-choline: changes by lithium and relation to prophylactic response. *Acta Psychiatr Scand* 70:389--399
- Harrow M, Goldberg JF, Grossman LS, Meltzer HY (1990) Outcome in manic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 47:665--671
- Hartigan GP (1963) The use of lithium salts in affective disorders. *Br J Psychiatry* 109:810--814

- Hullin RP, McDonald R, Allsopp MNE (1972) Prophylactic lithium in recurrent affective disorders. *Lancet* 1:1044--1046
- Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DD, Howard A (1982) Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness. A prospective, placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 39:1065--1069
- Kasper S, Kaspar A (1994) Langzeitbehandlung affektiver Störungen. *Nervenarzt* 65:577--589
- Klein F, Gittelman R, Quitkin F, Riskin A (1980) Diagnosis and treatment of psychiatric disorders. 2nd edition, Williams u. Wilkins, Baltimore, London
- Klein HE, Broucek B, Greil W (1981) Lithium withdrawal triggers psychotic states. *Br J Psychiatry* 139:255--256
- Kraepelin E (Hrsg.) (1909) *Allgemeine Psychiatrie*. Barth, Leipzig
- Koukopoulos A, Reginaldi D (1980) Recurrences of manic-depressive episodes during lithium treatment. In: Johnson FN (ed) *Handbook of lithium therapy*. MTP Press, Lancaster, pp. 109--117
- Lewis JL, Winokur G (1982) The induction of mania. *Arch Gen Psychiatry* 39:303--306
- Lundquist G (1945) Prognosis and course in manic-depressive psychoses. *Acta Psychiatr Neurol (suppl)* 35:1--96
- Maj M, Pirozzi R, Kemali D (1989) Long-term outcome of lithium prophylaxis in patients initially classified as complete responders. *Psychopharmacol* 98:535--538
- Maj M, Pirozzi R, Magliano L (1995) Nonresponse to reinstated lithium prophylaxis in previously responsive bipolar patients: prevalence and predictors. *Am J Psychiatry* 152:1810--1811
- Markar HR, Mander AJ (1989) Efficacy of Lithium Prophylaxis in Clinical Prophylaxis. *Br J Psychiatry* 155:496--500
- Melia PI (1970) Prophylactic lithium: a double-blind trial in recurrent affective disorders. *Br J Psychiatry* 116:621--624
- Mindham RHS, Howland C, Shepherd M (1973) An evaluation of continuation therapy with tricyclic antidepressants in depressive illness. *Psychol Med* 3:5--17
- Moncrieff J (1995) Lithium revisited: a re-examination of the placebo-controlled trials of lithium prophylaxis in manic depressive disorder. *Br J Psychiatry* 167:569--574
- Müller-Oerlinghausen B (1977) 10 Jahre Lithium-Katamnese. *Nervenarzt* 48:483--493
- Müller-Oerlinghausen B, Wolf T., Ahrens B, Schou M, Grof E, Grof P, Lenz G, Simhandl C, Thau K, Wolf R (1994) Mortality during initial and during later lithium treatment. A collaborative study by the International Group for the Study of Lithium-treated Patients. *Acta Psychiatr Scand* 90:295--297
- Noack CH, Trautner EM (1951) The lithium treatment of maniacal psychosis. *Med J Aust* 38:219--222
- O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L, Cuthbertson B, O'Brien BE (1991) Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry* 159:123--129
- Perris C (1966) A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar depressive psychoses. *Acta Psychiatr Scand (suppl)* 194:1--88
- Perris C (1968) The course of depressive psychoses. *Acta Psychiatr Scand* 44:238--248

- Persson G (1972) Lithium prophylaxis in affective disorders. An open trial with matched controls. *Acta Psychiatr Scand* 48:462--479
- Peselow ED, Fieve RR, Difiglia C, Sanfilippo MP (1994) Lithium prophylaxis of bipolar treatment: the value of combination treatment. *Br J Psychiatry* 164:208--214
- Pétursson H (1979) Prediction of lithium response. *Compr Psychiatry* 20:226--241
- Post RM, Leverich GS, Altshuler L, Mikaluskas K (1992) Lithium-discontinuation-induced refractoriness: preliminary observations. *Am J Psychiatry* 149:1727--1729
- Prien RF (1983) Long-term maintenance therapy in affective disorders. In: Rifkin A (ed) *Schizophrenia and affective disorders*. Wright, Boston, Bristol, London, pp. 95--115
- Prien RF, Caffey EM Jr, Klett J (1973a) Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 28:337--341
- Prien RF, Klett J, Caffey EM Jr (1973b) Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 29:420--425
- Prien RF, Kocsis JH (1995) Long-term treatment of mood disorders In: Bloom F, Kupfer DJ (eds) *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. Raven Press, New York, pp. 1067--1079
- Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, Johnson WE (1984) Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 41:1096--1104
- Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV (1981) Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients. A double-blind study. *Arch Gen Psychiatry* 38:902--907
- Sarantidis D, Waters B (1981) Predictors of lithium prophylaxis effectiveness. *Prog Neuro Psychopharmacol* 5:507--510
- Schou M (1978) Lithium for affective disorders: cost and benefit. In: Ayd FJ Jr, Taylor IJ (eds) *Mood disorders: the world's major public health problem*. Ayd Medical, Baltimore, pp. 117--137
- Schou M (1993a) *Lithium treatment of manic-depressive illness: a practical guide*. 5th ed., S. Karger, New York
- Schou M (1993b) Lithium Prophylaxis: about 'Naturalistic' or 'Clinical Practice' Studies. *Lithium* 4:77--81
- Schou M (1997) *Lithium-Behandlung der manisch-depressiven Krankheit: Informationen für Arzt, Patient und Angehörige*. 4. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York
- Schou M, Juel-Nielsen N, Strömngren E, Voldby H (1954) The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 17:250--260
- Seagar CP, Bird RL (1962) Imipramine with electrical treatment in depression -- a controlled trial. *J Ment Sci* 108:704--707
- Smigan L (1985) Long-term lithium treatment. Some clinical, psychological and biological aspects. *Acta Psychiatr Scand* 71:160--170
- Solomon DA, Bauer MS (1993) Continuation and maintenance pharmacotherapy for unipolar and bipolar mood disorders. *Psychiatr Clin North Am* 16:515--540

- Solomon DA, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Keller MB (1995) Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 56:5--13
- Solomon DA, Ristow WR, Keller MB, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, Warshaw MG (1996) Serum lithium levels and psychosocial function in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 153:1301--1307
- Souza FGM, Goodwin GM (1991) Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 158:666--675
- Stallone F, Shelley E, Mendlewicz J, Fieve RR (1973) The use of lithium in affective disorders. III. A double-blind study of prophylaxis in bipolar illness. *Am J Psychiatry* 130:1006--1010
- Stenstedt AC (1952) A study in manic-depressive psychosis. *Acta Psychiatr Scand (suppl)* 79:1--111
- Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M (1991) Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 48:1082--1088
- Tyrer SP, Shopsin B, Aronson M (1983) Dangers of reducing lithium. *Br J Psychiatry* 143:427 (letter)
- Waters B, Lapierre Y, Gagnon A, Cahudry R, Tremblay A, Sarantidis D, Gray R (1982) Determination of the optimal concentration of lithium for the prophylaxis of manic-depressive disorder. *Biol. Psychiatry* 17:1323--1329
- Zarate CA Jr, Tohen M, Banov M, Weiss MK, Cole JO (1995) Is clozapine a mood stabilizer? *J Clin Psychiatry* 56:108--112
- Zis AP, Goodwin FK (1979) Major affective disorders as a recurrent illness. *Arch Gen Psychiatry* 36:835--839
- Zis AP, Grof P, Goodwin FK (1979) The natural course of affective disorders: Implications for lithium prophylaxis. In: Cooper TB, Gershon S, Kline NS, Schou M (eds) *Lithium: controversies and unresolved issues*. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, Princeton, pp. 381--398
- Zis AP, Grof P, Webster MA, Goodwin FK (1980) Prediction of relapse in recurrent affective disorder. *Psychopharmacol Bull* 16:47--49

Abbildung 1: Akuttherapie, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe bei affektiven Störungen (modifiziert nach Greil u. Schmidt 1985)

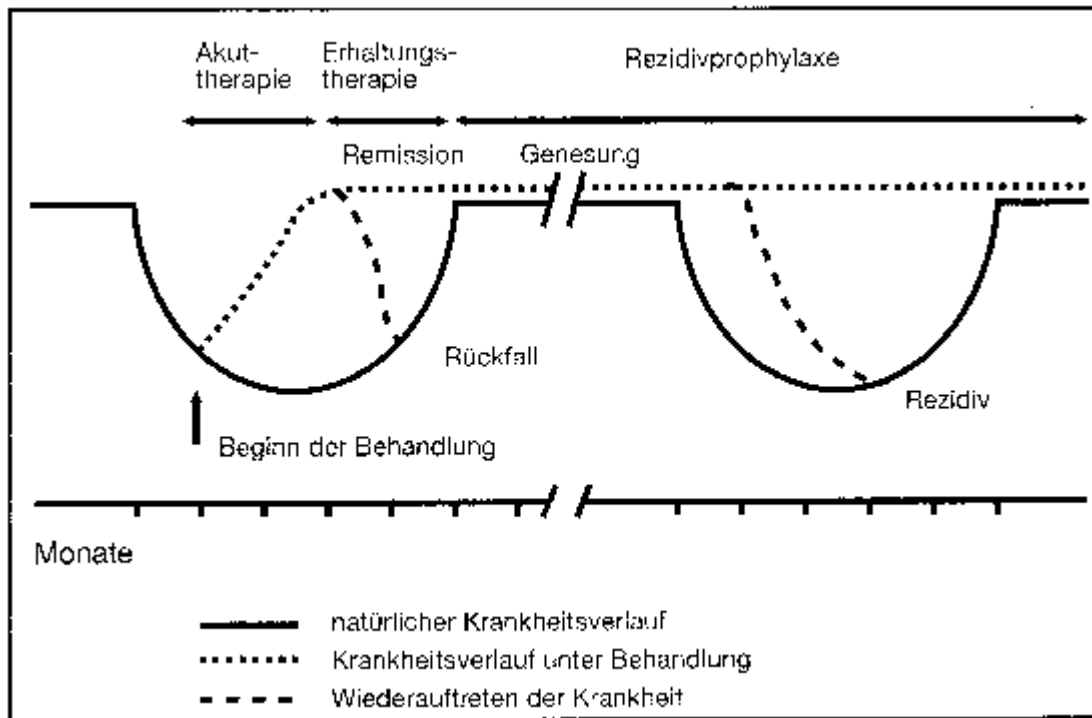


Tabelle 1: Studien zur Erhaltungstherapie: Antidepressiva versus Placebo (Fisher-Test)

Autoren	Substanz	Dosis (mg)	Dauer (Monate)	n	Rückfälle (%)	Signifikanz
Seagar u. Bird (1962)	Imipramin Placebo	75	6	12 16	17 67	p<0,01
Mindham et al. (1973)	Amitriptylin oder Imipramin Placebo	75--100	6	50 42	22 50	p<0,01
Prien et al. (1973b)	Imipramin Placebo	50--200	4	38 39	37 67	p<0,05
Coppen et al. (1978a)	Amitriptylin Placebo	150	12	13 16	0 31	p<0,05
Gesamt	Antidepressiva Placebo			113 113	24 56	p<0,01

Tabelle 2: Statistische Analyse zur Wertigkeit verschiedener Indikationskriterien für eine Rezidivprophylaxe (nach Angst 1981b), modifiziert  
 Katamnese-kriterium: 2 Phasen/ 5 Jahren, unterstrichen: Ergebnisse der empfohlenen Selektionskriterien

$a$  = (Patienten, die sowohl Selektions- wie auch Katamnese-kriterium erfüllen, x 100) : (alle Patienten, die Katamnese-kriterium erfüllen)

$b$  = (Patienten, die Selektions-, aber nicht Katamnese-kriterium erfüllen, x 100) : (alle Patienten, die Katamnese-kriterium nicht erfüllen)

	Richtig erkannte Fälle <sup>a</sup> (Relativprozent)			Falsch positive Indikationen <sup>b</sup> (Relativprozent)		
	Selektionskriterium: $\geq 2$ Phasen in			Selektionskriterium: $\geq 2$ Phasen in		
	3 Jahren	4 Jahren	5 Jahren	3 Jahren	4 Jahren	5 Jahren
Unipolare Depression (n=128)	42	45	<u>50</u>	13	16	<u>19</u>
Bipolare Psychose (n=89)	56	<u>65</u>	67	15	<u>21</u>	27
Schizoaffektive Psychose (n=139)	<u>43</u>	54	61	<u>20</u>	34	38



Tabelle 5: Klinische und soziale Parameter bei 623 Patienten vor und während einer Lithiumbehandlung (nach Felber 1981, <sup>a</sup> = die Behandlungsindikation ergab sich bei diesen Patienten aus dem der Kontrollperiode vorangegangenen Krankheitsverlauf; <sup>b</sup> = Arbeitsunfähigkeit bei ambulanter Behandlung)

	Kontrollperiode	Therapieperiode
Gesamtzahl der Krankheitsphasen	993	157
bezogen auf einen Patienten	1,59	0,25
subklinische Phasen	378	410
bezogen auf einen Patienten	0,61	0,66
Rezidivfreiheit (%)	1,3 <sup>a</sup>	56,9
Episodendauer (Wochen)	16,48	8,25
Stationäre Behandlung (Wochen/Patient/Jahr)	5,4	2,0
Arbeitsunfähigkeit bei ambulanter Behandlung (Wochen/Patient/Jahr)	2,6	1,3

Tabelle 6: Effektivität einer Lithiumprophylaxe: Katamnestische Untersuchungen (uni = unipolare Depression, bip = bipolare Psychose, sa = schizoaffektive Psychose; <sup>a</sup> = bei „poor response“ > 0,80 mmol/l, sonst beliebig; <sup>b</sup> = Mittelwert für Patienten mit sehr gutem Behandlungserfolg)

	n	Diagnosen bip/uni/sa	Dauer der Behandlung	mittlerer Lithium- Serum- Spiegel (mmol/l)	Behandlungserfolg		
					sehr gut	partiell	gesamt
Felber (1981, 1993)	623	374/209/40	23 Monate (6 Monate bis 8 Jahre)	0,81	57	15	72
Koukopoulos u. Reginaldi (1980)	301	213/88/--	3½ Jahre (1--9 Jahre)	-- <sup>a</sup>	46	33	79
Sarantidis u. Waters (1981)	46	37/--/9	50,9 Monate (2- -8½ Jahre)	0,75 <sup>b</sup>	67	13	80
Smigan (1985)	63	23/27/13	Median: 27,3 Monate (12--24 Monate)	0,63	43	21	64
Lithiumambulanz der Psychiatr. Univ.-Klinik München	102	48/26/28	5,4 Jahre (1-- 13 Jahre)	0,69	24	52	76

Tabelle 3: Lithiumprophylaxe bei affektiven Psychosen: Lithium versus Placebo (Signifikanzwerte (einseitige p-Werte) nach Fisher-Test bzw. Chi-Quadrat-Test; k.A.=keine Angabe)

Autoren, Studienart	Auswahlkriterien RK: Rückfallkriterien	Dauer (Monate)	Lithium- Serum- Konzentrationen (mmol/l)	Diagnostische Gruppen	Medi- kation	n	Rückfälle							
							gesamt	p	depressiv	p	manisch	p		
Melia (1970) Therapie- abbruch, doppelblind	beschwerdefreie Intervalle in den vergangenen 2 Jahren stets kürzer als 9 Monate	24	--	bipolar und unipolar	Lithium	9	5 (56%)	n.s.	--		--			
					Placebo	9	7 (78%)							
Baastrup et al. (1970) Therapie- abbruch, doppelblind	≥ 2 Phasen/ 2 Jahre Lithium seit mindestens 1 Jahr RK: Zusatzmed. oder stat. Aufnahme	5	0,6--1,5	bipolar	Lithium	28	0 (0%)	<0,001	0 (0%)	<0,01	0 (0%)	<0,01		
					Placebo	22	12 (55%)		6 (27%)		7 (32%)			
				unipolar	Lithium	17			0 (0%)		<0,001			
					Placebo	17			9 (53%)					
Coppen et al. (1971) Therapie- beginn, doppelblind	≥ 3 Phasen/ 3 Jahre, ≥ 3 Phasen/ 2 Jahre, ≥ 2 Phasen/ 1 Jahr, bisher noch keine Lithiumbehandlung RK: amb. oder stat. Krankheitsepisode (nicht näher defin.)	--28 (im Mittel 74,8 Wo- chen)	0,7--1,2	bipolar	Lithium	16	3 (19%)	<0,001	--		--			
					Placebo	22	21 (95%)							
				unipolar	Lithium	11						2 (18%)	<0,01	
					Placebo	14						11 (79%)		

Hullin et al. (1972) Therapieabbruch, Crossover nach 6 Monaten, doppelblind	≥ 5 Phasen/ 5 Jahren Lithium mindestens seit 2 Jahren ohne stat. Krankheitsphase RK: k.A.	6	0,6--1,4	bipolar und unipolar	Lithium Placebo	18 18	1 (6%) 6 (33%)	n.s.	--	--		
Cundall et al. (1972) Therapieabbruch, Crossover nach 6 Monaten, doppelblind	≥ 2 Phasen/ 3 Jahre Lithium seit 1--3 Jahren (im Mittel 2 Jahre u. 5 Monate) RK: Zusatzmed. oder stat. Aufnahme	12	0,5--1,2	bipolar  unipolar	Lithium Placebo Lithium Placebo	12 12 4 4	4 (33%) 10 (83%)	<0,05	3 (25%) 5 (42%)	n.s.	1 (8%) 9 (75%)	<0,01
Persson (1972) Therapiebeginn, „matched design“	≥ 1 Phase/ 2 Jahre bisher noch keine Lithiumbehandlung RK: Zusatzmed. oder beträchtliche Stimmungsschwankungen	24	> 0,6	bipolar  unipolar	Lithium keine Lithium keine	12 12 21 21	5 (42%) 11 (92%)	<0,05	4 (33%) 8 (67%)	n.s.	5 (42%) 6 (50%)	n.s.
Stallone et al. (1973) Therapieabbruch oder Therapiebeginn, doppelblind	≥ 2 Phasen/ 2 Jahre Pat. teilweise bereits auf Lithium eingestellt (Dauer k.A.) RK: Zusatzmed.	24--28	0,8--1,3	bipolar	Lithium Placebo	25 27	11 (44%) 25 (93%)	<0,001	7 (28%) 13 (48%)	n.s.	5 (20%) 15 (56%)	<0,01

Prien et al. (1973a) Therapieabbruch, doppelblind	nach Hospitalisation wegen manischer Phase bereits auf Lithium eingestellt (Dauer k.A.) RK: Zusatzmed. oder stat. Aufnahme	24	0,5--1,4	bipolar I	Lithium	101	43 (43%)	<0,001	16 (16%)	n.s.	32 (32%)	<0,001
					Placebo	104	84 (80%)		27 (26%)		71 (68%)	
Dunner et al. (1976) Therapiebeginn, doppelblind	≥ 2 Phasen/ 2 Jahre bisher noch keine Lithiumbehandlung RK: k.A.	--	0,8--1,2	bipolar II u. „bipolar other“ (bisher nicht in stat. Behandlung)	Lithium	16			9 (56%)	n.s.	1 (6%)	n.s.
					Placebo	24			12 (50%)		6 (25%)	

Tabelle 4: Lithiumprophylaxe bei affektiven Psychosen: Lithium versus Antidepressiva (k.A.=keine Angabe)

Autoren, Studienart	Auswahlkriterien RK: Rückfallkriterien	Dauer (Mo- nate)	Lithium- Serum- Konzentr ationen (mmol/l) AD-Dosis (mg/die)	Diagno- stische Gruppen	Medikation	n	Rückfälle					
							gesamt	p <sup>a</sup>	depressiv	p	manisch	p
Prien et al. (1973b) doppelblind	≥ 2 Phasen/ 2 Jahre ≥ 3 Phasen/ 5 Jahre nach Hospitalisation wegen depr. Phase bereits auf Lithium oder Imipramin eingestellt (Dauer k.A.) RK: Zusatzmed. oder stat. Aufnahme	24	0,5--1,4 150--200	bipolar	Lithium	18	9 (50%)		4 (22%)		2 (11%)	
					Imipramin	13	11 (85%)	b	4 (31%)	b	7 (54%)	b
					Placebo	13	12 (92%)		8 (62%)		5 (38%)	
				unipolar	Lithium	27		17 (63%)				
					Imipramin	25		14 (56%)				
					Placebo	26		24 (92%)				
Coppen et al (1976) doppelblind	≥ 3 Phasen Lithium seit mindestens 1 Jahr RK: Erhöhung des „affective morbidity index“	12	0,8--1,2	bipolar	Lithium	4		1 (25%)	n.s.			
					Maprotilin	1		1 (100%)				
				unipolar	Lithium	12		3 (25%)	n.s.			
					Maprotilin	8		6 (75%)				

Coppen et al (1978b) doppelblind	≥ 3 Phasen Pat. größtenteils auf Lithium eingestellt (Dauer k.A.) RK: Erhöhung des „affective morbidity index“	18	0,8--1,2 60--90	unipolar	Lithium  Mianserin	15  13		0 (0%)  7 (54%)	<0,01		
Quitkin et al. (1981) doppelblind	Euthymie seit mind. 6 Wochen RK <sup>C</sup> : „major depressive disorder“ ≥ 1 Woche, „minor depressive disorder“ ≥ 4 Wochen, „mania“, „hypomania“ ≥ 1 Woche	19 (im Mittel)	0,8--1,2 100--150	bipolar I	Lithium+ Imipramin  Lithium	37  38	12 (32%)  8 (21%)	3 (8%)  4 (11%)	n.s.	n.s.	9 (24%)  4 (11%)  n.s.
Kane et al. (1982) doppelblind	≥ 2 Phasen/ 7 Jahre Euthymie von 6 Monaten RK <sup>D</sup> : „major depressive disorder“ ≥ 1 Woche, „minor depressive disorder“ ≥ 4 Wochen, „mania“, „hypomania“ ≥ 1 Woche	11 (im Mittel)	0,8--1,2 100--150	bipolar II      unipolar	Lithium+ Imipramin Lithium  Imipramin Placebo  Lithium+ Imipramin Lithium  Imipramin Placebo	6  4  5 7  8 7  6 6	1 (17%)  1 (25%)  3 (60%) 5 (71%)  1 (13%) 2 (29%)  5 (83%) 6 (100%)	1 (17%)  1 (25%)  2 (40%) 4 (57%)  1 (13%) 2 (29%)  4 (67%) 6 (100%)	e	e	0 (0%)  0 (0%)  1 (20%) 1 (14%)  0 (0%) 0 (0%)  1 (17%) 0 (0%)

Glen et al. (1984) doppelblind	I: $\geq$ 1 Phase/ 5 Jahre II: 1 Phase/ 5 Jahre zusätzlich abgeklungene Indexphase RK: Zusatzmed. (mit Ausnahme von Benzodiazepinen zur Nacht)	-- 36	-- 1,2 150	unipolar	I: Lithium	57	39 (68%)	n.s.	69 depressive Phasen	2 manische Phasen		
					Amitriptylin	50	32 (64%)					
					II: Lithium	12	5 (42%)	f	16 depressive Phasen	1 manische Phase		
					Amitriptylin	8	4 (50%)					
					Placebo	9	8 (89%)					
Prien et al. (1984) doppelblind	> 1 Phase/ 2½ Jahre derzeitige Indexphase <sup>d</sup> „major depressive disorder“, „manic disorder“ RK: wie Auswahlkriterien	26	0,45--1,1 (im Mittel 0,75) 75--150 (im Mittel 132)	bipolar	Lithium+	36	(67%)		(22%)	(28%)		
					Imipramin	42	(67%)		(29%)	(26%)		
					Lithium	36	(92%)		(28%)	(53%)		
				unipolar	Lithium+	38	(53%)	g	(26%)	g	(5%)	g
					Imipramin	37	(73%)		(57%)	(0%)		
					Lithium	39	(49%)		(33%)	(8%)		
					Placebo	34	(79%)		(65%)	(6%)		

<sup>a</sup> Die statistischen Signifikanzen (zweiseitige p-Werte) beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf den Fisher-Test bzw. Chi-Quadrat-Test

<sup>b</sup> Wirksamkeit: *bipolar*: Rückfälle gesamt: Lithium vs Imipramin: n.s.; Lithium vs Placebo: p=0,02; Imipramin vs Placebo: n.s.; Rückfälle depressiv: n.s.; Rückfälle manisch: Lithium vs Imipramin: p=0,02; Lithium vs Placebo: n.s.; Imipramin vs Placebo: n.s.; *unipolar*: Lithium vs Placebo: p< 0,02; Lithium vs Imipramin: n.s.; Imipramin vs Placebo: p<0,004

<sup>c</sup> Nach DSM III, Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen

<sup>d</sup> Nach RDC, Research Diagnostic Criteria

<sup>e</sup> Wirksamkeit: Lithium>Placebo; Lithium>Imipramin; Lithium=Lithium+Imipramin; Imipramin=Placebo; Effekt von Lithium, Varianzanalyse: *bipolar II*: Rückfälle gesamt: <0,05, Rückfälle depressiv: n.s.; *unipolar*: Rückfälle gesamt: < 0,001; Rückfälle depressiv: <0,001

<sup>f</sup> Wirksamkeit: Lithium=Amitriptylin; Lithium, Amitriptylin vs Placebo: p=0,025 (logarithmic rank test)

<sup>g</sup> Wirksamkeit: *bipolar*: Rückfälle depressiv: Lithium=Imipramin; Rückfälle manisch: Lithium>Imipramin: p<0,05; insgesamt Lithium=Lithium+Imipramin; *unipolar*: Imipramin>Lithium: p<0,05; Imipramin=Imipramin+Lithium