



Die antisuizidale und antiaggressive Wirkung von Lithium

Ute Lewitzka

DGBS Tagung Hannover, 29.9.2012



Psychiatrische Anamnese:

Erstmalige stationäre Behandlung 2011 (ca. 6 Wochen) unter der Diagnose:

- anhaltende wahnhafte Störung
- mittelgradige depressive Episode
- zwanghafte Persönlichkeitsstörung

Damalige Therapie: Amisulprid 2x300mg

(vorher ambulante Behandlung mit Olanzapin zur Nacht (Dosis unklar), vom Hausarzt Zopiclon)

Keine Suizidversuche

Psychopathologischer Aufnahmebefund:

Deutlich erschöpft, verzweifelt und hilfeschend wirkend, vollständig orientiert, Konzentration und Merkfähigkeit ungestört, jedoch Gedächtnislücken in der Reproduktion der letzten 2 Tage, Ängstlich gedrückte Grundstimmung, ratlos, innere Unruhe, Antrieb erscheint ungestört, keine zirkadiane Rhythmik, sozialer Rückzug, formaler Gedankengang umständlich, eingengt auf die letzten 48 Stunden, Grübelzwang, Wahnstimmung in den letzten beiden Tagen mit dem Gefühl, dass sich etwas Schlimmes anbahne, sensitives In-Beziehungsetzen und abnormes Bedeutungserleben. Halluzinationen verneint, jedoch Wahrnehmungsverzerrungen, fragliche Ich-Grenzstörungsphänomene (eine höhere Macht habe ihm die Überzeugung gegeben, dass sich die Bekannte umbringen würde, seine sexuelle Aktivität sollte beeinflusst werden). Suizidgedanken, Pläne und Intentionen werden verneint



Vegetative Anamnese:

Ausgeprägte Einschlafstörung, Verkürzung der Schlafdauer, erhöhte Tagesmüdigkeit, Appetit: seit Jahren Magenschmerzen und allgemeines Unwohlsein, jedoch keine eigentliche Appetitminderung, Libido eher betont (keine Partnerschaft), Stuhlgang/Miktio beschwerdefrei
Kein Nikotin, Alkohol selten, keine illegalen Drogen

Sozialanamnese:

Gemeinsam mit Eltern im Haus lebend, ledig, keine Kinder, Abitur, Fachhochschule

Familienanamnese:

Mutter: Schizophrenie, *Großmutter suizidierte sich*, eine weitere Großmutter habe Verwirrtheitssymptome

Somatische Anamnese:

Operation nach Nasenbeinfraktur, sonst gesund

Im Anschluss an die stationäre Behandlung Tagesklinik (3 Wochen), Diagnosen:

- Wahnhafte Störung, sensitiver Beziehungswahn (DD schizotype Störung)
- Mittelgradige depressive Episode, remittiert
- Zwanghafte Persönlichkeitsstörung mit narzisstischen Zügen

Medikation bei Entlassung: Amisulprid 600mg



Erneute stationäre Behandlung 5 Monate später, wird vom Vater in die Klinik gebracht

Psychopathologischer Aufnahmebefund:

Wach, allseits orientiert, Konzentrationsdefizite, Gedankengang gehemmt, eingeengt auf Beziehung zu einer ehemaligen Kollegin, Schuld-Versündigungs- und Allmachtserleben, Grübeln, keine Sinnestäuschungen, keine Ich-Störungen, wirkt schwer depressiv, Affektstarre, Antriebshemmung bei ausgeprägter innerer Unruhe, zirkadiane Rhythmik mit Abendpessimismus, sozialer Rückzug, Ein- und Durchschlafstörungen, Appetitminderung, **akute suizidale Gefährdung**

Therapie und Verlauf:

Unmittelbar nach der Aufnahme ergriff er eine Schere und wollte sich hiermit in den Hals stechen. Er wirkte danach stuporös und starrte den Untersucher bedeutungsvoll an. Zunächst wurde die vom Pat. im Vorfeld abgesetzte Medikation mit Amisulprid angesetzt sowie unter suizidprotektiven Gesichtspunkten akut eine Lithiumtherapie begonnen (therap. Bereich war mit 900mg erreicht). Zur Behandlung der depressiven Symptome wurde Trimapramin (150mg) eingesetzt. Unter dieser Kombination besserte sich der Zustand, so dass der Pat. auf die offene Station verlegt werden konnte.

Entlassungsdiagnose:

- schwere depressive Störung mit psychotischer Ausweitung
- Selbstunsichere Persönlichkeit mit zwanghaften Zügen



Psychiatrische Anamnese:

Erste depressive Episode mit psychotischen Symptomen 2003, stationäre Behandlung, 2. depressive Episode mit psychotischen Symptomen 01/2007, stationär + anschl. TK

Aufnahme durch das Ordnungsamt mit Polizei zwangseingewiesen
Im Vorfeld hatte der Pat. Versucht, aus einem fahrenden Auto auszusteigen

Psychopathologischer Aufnahmebefund:

Bewusstseinsklarer Patient, vollständig orientiert, Eindruck von leichten Auffassungs- und Konzentrationsstörungen, affektiv vermindert modulationsfähig, Stimmung deprimiert, hoffnungslos, innerlich unruhig mit Insuffizienzgefühlen und starken Schuldgefühlen. Der Antrieb erscheint gesteigert, motorisch unruhig. Das formale Denken ist eingeeengt mit Gedankenabrissen. Der Patient ist misstrauisch. Wahnsystem in Form von Schuldwahn sowie in geringer Ausprägung Beeinträchtigungs- und Verfolgungswahn. Kein Hinweis auf Sinnestäuschungen, keine Ich-Störungen, deutlicher Mangel an Krankheitsgefühl- und Einsicht, lehnt die Behandlung ab.

Vegetative Anamnese:

Verminderter Appetit, Einschlafstörungen, Stuhlgang/Miktio o.p.B, kein Nikotin, kein Alkohol (seit 90iger Jahren abstinent)

Sozialanamnese:

Diplomingenieur, seit 2003 arbeitslos, 2 Töchter, lebte mit Lebenspartnerin (geschiedene 1. Ehefrau) bei der Mutter der Lebensgefährtin



Familienanamnese:

Vater und Bruder Alkoholabhängig, *Suizid des Bruders durch Fenstersturz, Suizid des Sohnes 2003 durch Tablettenintoxikation*

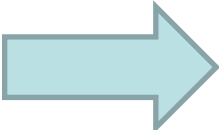
Therapie und Verlauf:

Initial auf geschlossene Station aufgenommen (mit Unterbringung), im Vorfeld hatte sich der Patient laut Lebensgefährtin in einem hypomanen Zustand befunden (daraus wohl abrupt Switch in schwere Depression)

Am Aufnahmetag aufgrund eines Erregungszustandes Lorazepam und Haldol i.v., am nächsten Tag kooperativ, weiter Lorazepam oral, Risperidon 3mg, Escitalopram 20mg. **Zusätzlich unter antisuizidalen Gesichtspunkten Lithium**. Produktiv psychotischen Symptome rasch rückläufig, es bestand keine akute suizidale Gefährdung mehr, depressiven Symptome remittierten im Verlauf ebenfalls vollständig

Diagnose:

Bipolare affektive Störung, ggf. Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen



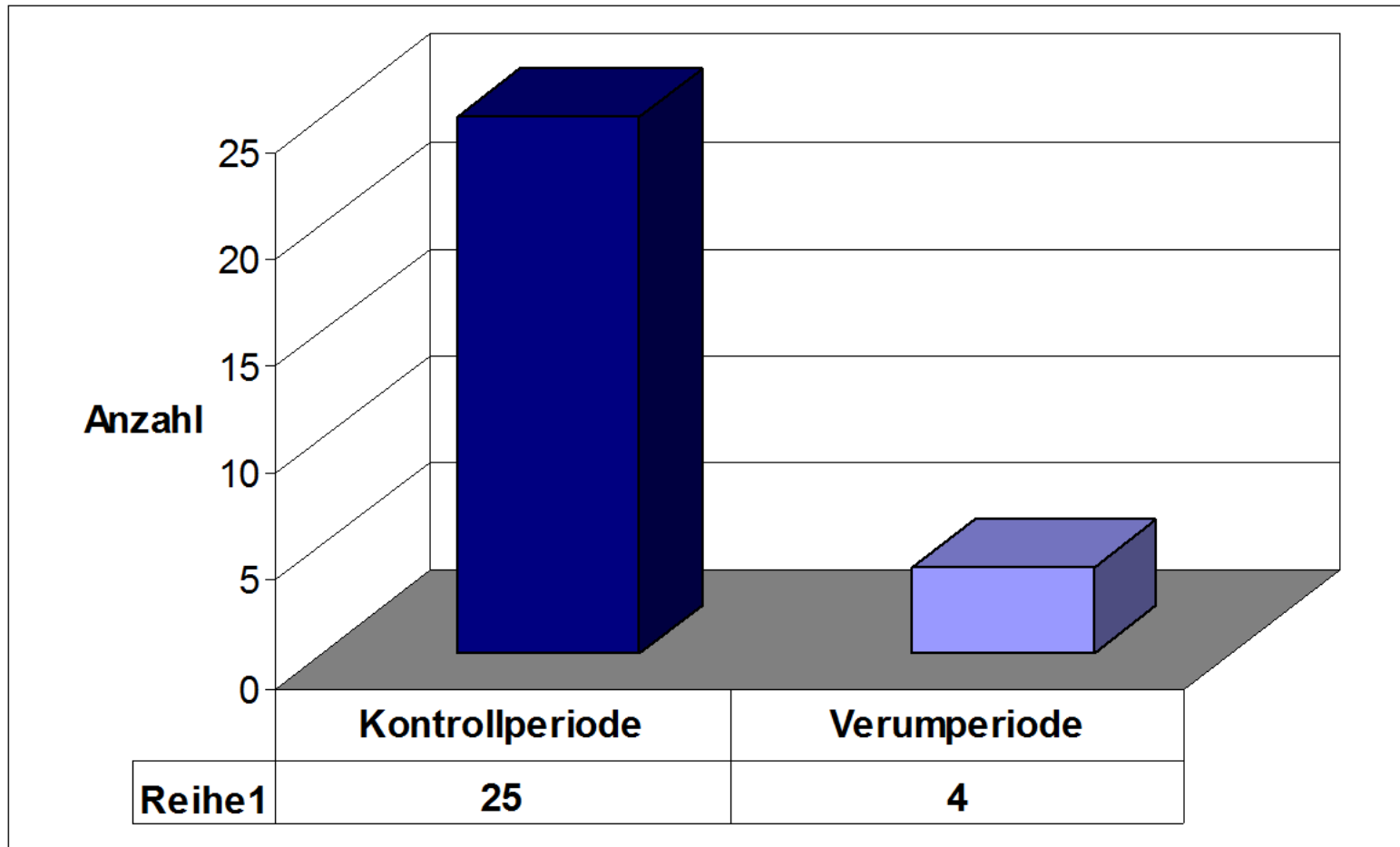
Beiden Fällen gemeinsam (und sicherlich nicht nur allein auf Lithium zurückzuführen), war der **rasche** Rückgang der z.T. deutlichen suizidalen Einengung, innerhalb der ersten Tag nach Beginn der Lithotherapie



Chronologie der Entdeckung und Etablierung einer antisuizidalen (antiaggressiven) Wirksamkeit von Lithiumsalzen

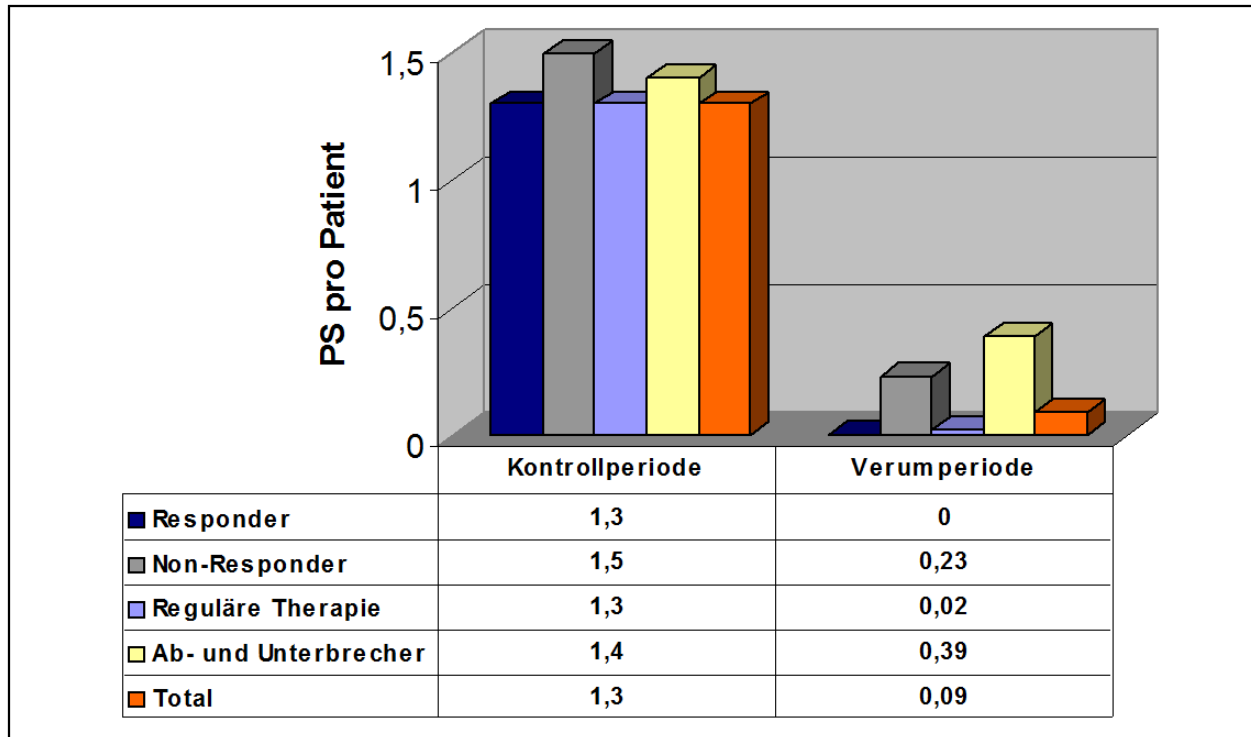
1972	Barraclough B	Affektive Störungen	100 Suizidfälle	Postulierter suizidverhütender Effekt bei Lithiumlangzeitbehandlung bei 1/5 der Patienten
1977	Fieve RR	Affektive Störungen	20 Lithiumbehandlungen über 78 Wochen	Kein suizidales Ereignis
1984	Hanuš H, Zaletalek M	Affektive Störungen	95 Patienten, Ø 5.1 Jahre mit Lithium, verglichen mit Ø 5.1Jahre ohne Lithium	4 Suizidversuche während Lithium 25 Suizidversuche ohne Lithium
1991	Coppen A et al.	Affektive Störungen	103 Patienten	10 Patienten starben, keine Suizid, erwartete Sterbefälle: 18
	Vestergaard P, Aargaard J	Affektive Störungen	133 Patienten, prospektive 5 Jahres-Untersuchung	22 Patienten starben, davon 13 eines natürlichen Todes, 9 durch Suizid
1992	Müller-Oerlinghausen B et al.	Affektive Störungen mit mindestens 6 Monaten Lithiumbehandlung (Ø 81Monate)	827 Patienten	Keine Unterschiede der Mortalität in Patientengruppe verglichen mit Normalbevölkerung (obwohl eine 2-3 fach erhöhte Mortalität im Patientensample zu erwarten wäre)
	Müller-Oerlinghausen B et al.	Affektive Störungen + 1 Suizidversuch in der Vorgeschichte	68 Patienten Lithiumbehandlung ≥ 1 Jahr verglichen mit der Zeit nach Ende der Lithiumbehandlung	Während Lithiumbehandlung: 2 Suizide, 4 Suizidversuche (55 Patienten) Nach Ende Li-behandlung: 85% in 13 Patienten ohne Li, 11% in 55 Pat. mit Li
1994	Felber W, Kyber A	Affektive Störungen (depressive Episoden) 1 Suizid-versuch in der Anamnese Mind. 6 Monate Lithium	36 Patienten	Reduktion von Suizidversuchen 10:1 Reduktion von Suiziden 3:1

Kontroll- und Verumperiode jeweils 5 Jahre, N = 95, $p < 0.001$



Reduktion von Parasuiziden in Rezidiv-Normalstichprobe ~ 5 : 1

Intraindividuelle Spiegelmethode; N=68; p<0.01 (N=42 gute Response, N=26 non-Responder), N=55 compliant



2 Suizide und 4 Parasuizide während der Behandlung mit Lithium

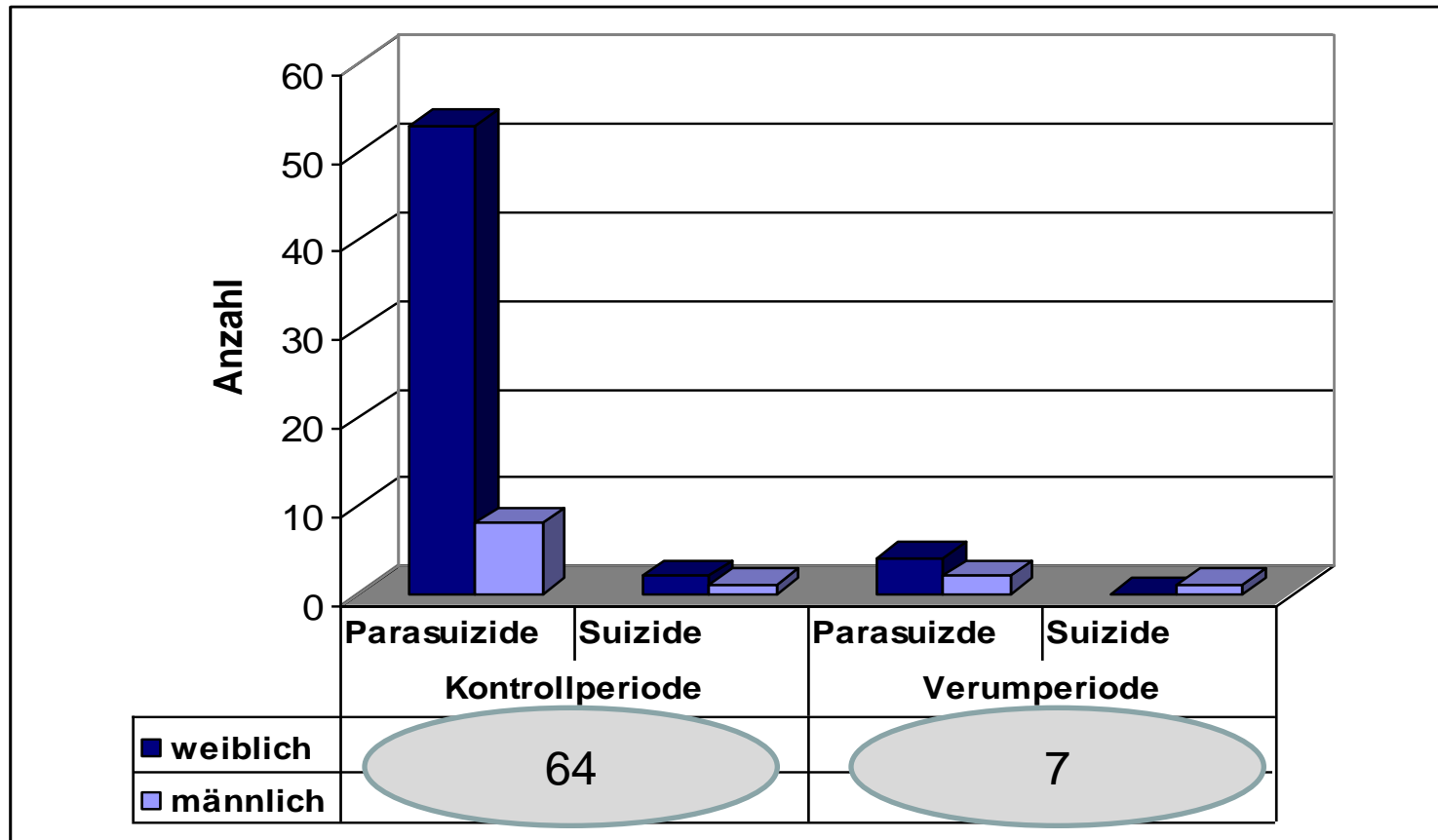
4 Suizide und 7 Parasuizide nach der Unterbrechung der Lithiumbehandlung

→ 85% der suizidalen Handlungen in der Gruppe der 13 Patienten, die Li abgesetzt hatten

→ 11% der suizidale Handlungen in der Gruppe der 55 Patienten, die Li regulär einnahmen

Reduktion von Parasuiziden bei antiaffektiven Non-Respondern in Suizidalitäts-Hochrisiko-Stichprobe ~
6 : 1

Vergleich der Kontroll (7.2 Jahre)- und Verumzeit (6.8Jahre) N=36

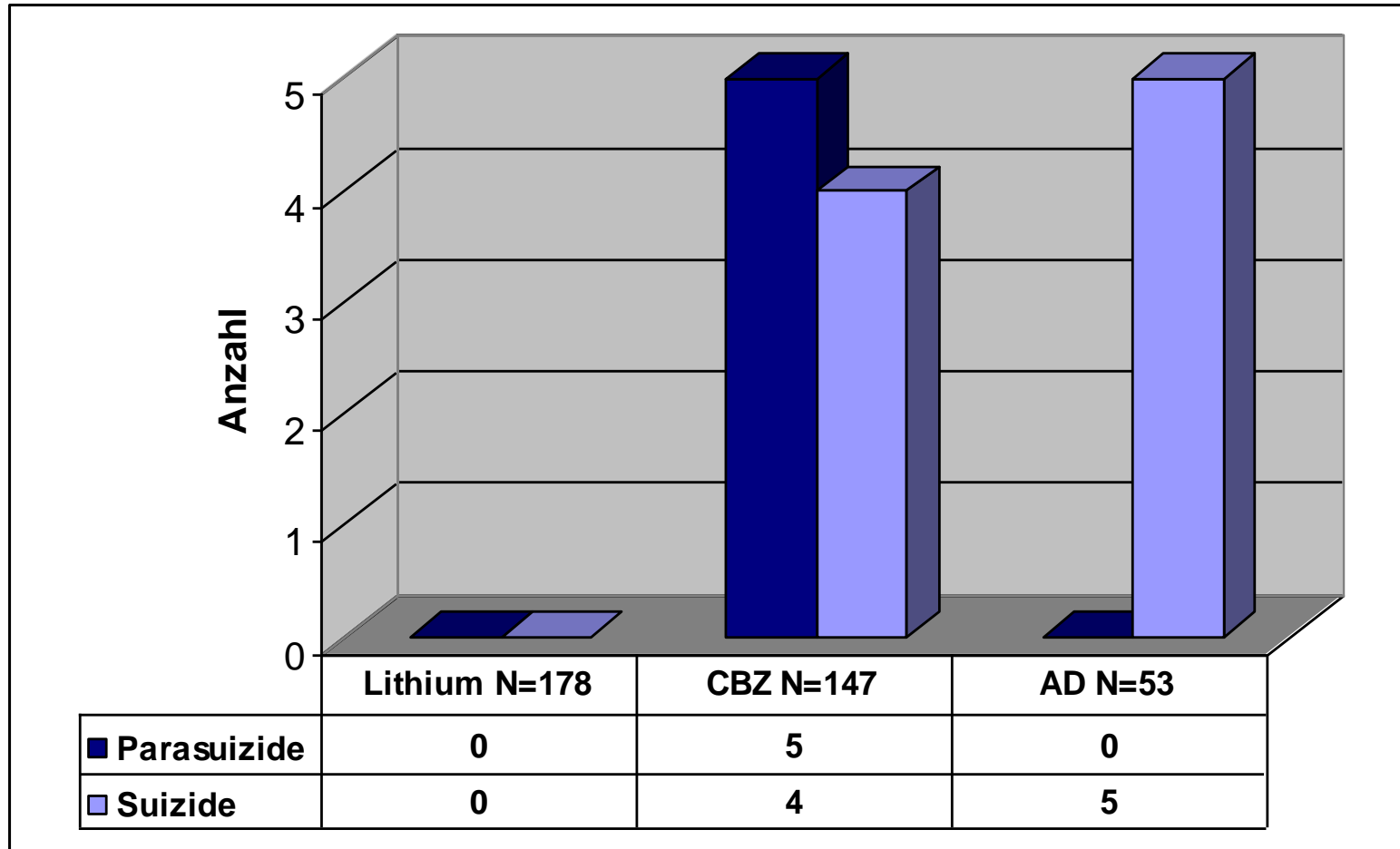


Phasenverhütende Wirkung nicht überzeugend (Kontrollperiode: 40.4 Jahre affektive Symptomatik, Verumperiode: 27.8 Jahre affektive Symptomatik)

Reduktion von Parasuiziden und Suiziden in Rezidiv- und Suizidalitäts-Hochrisiko Stichprobe – 10:1/3:1

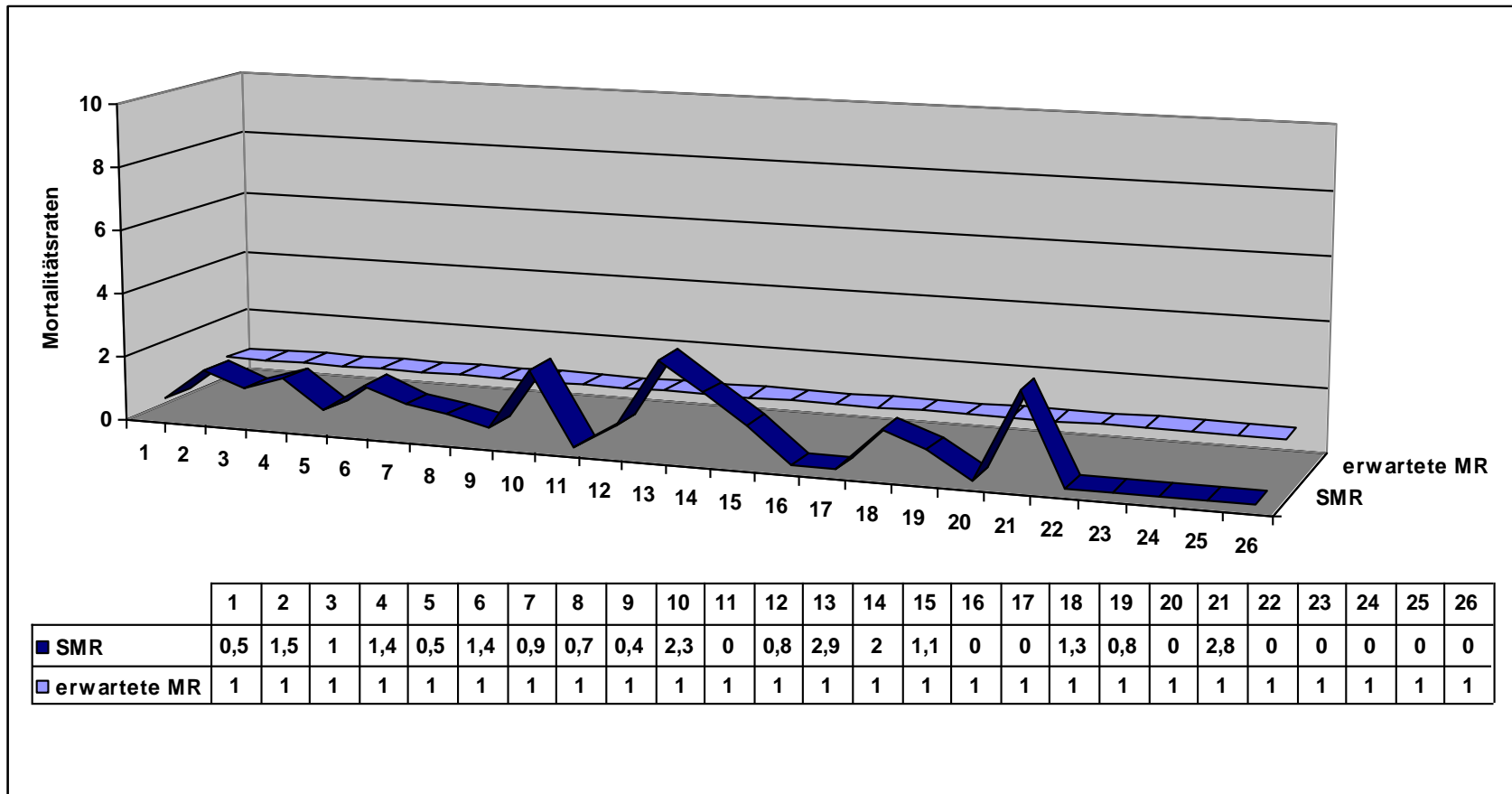


1995	Nilsson A	Affektive Störungen	362 Patienten mind. 1 Jahr Lithiumbehandlung verglichen mit Zeit ohne Lithium	129 verstorbene Pat. Risiko zu versterben, war 1.7 fach höher ohne Lithium, 4.8 fach höheres Risiko, durch Suizid zu versterben ohne Lithiumbehandl.
1996	Thies-Flechner K et al.	Affektive Störungen	378 Patienten, Vergleich prophylaktische Behandlung mit Lithium, CBZ oder Amitriptylin über 2 ½ Jahre	Lithium: 0 SV, 0 Suizide CBZ: 5 SV, 4 Suizide Amit: 0 SV, 5 Suizide
	Wolf T et al.	Affektive Störungen	1056 Patienten	Mortalität der Patienten unterschied sich nicht von der Allgemeinbevölkerung. Keine erhöhte Mortalität in lithiumbehandelten Patienten
1997	Greil W et al.	Bipolare Störungen	144 Patienten, N=72 mit Lithium, N=70 mit CBZ, 2,5 Jahre Untersuchungszeit	1 Suizid + 1 Suizidversuch in der Carbamazepin-Gruppe, keine Suizide/SV in der Lithiumgruppe
	Tondo L et al.	Affektive Störungen	17000 Patienten	8,6 fach höheres Risiko für SV und Suizide in der Nicht- Lithiumbehandelten Gruppe, nach Ende der Li-therapie: 7 facher Anstieg von suizid. Ereignissen



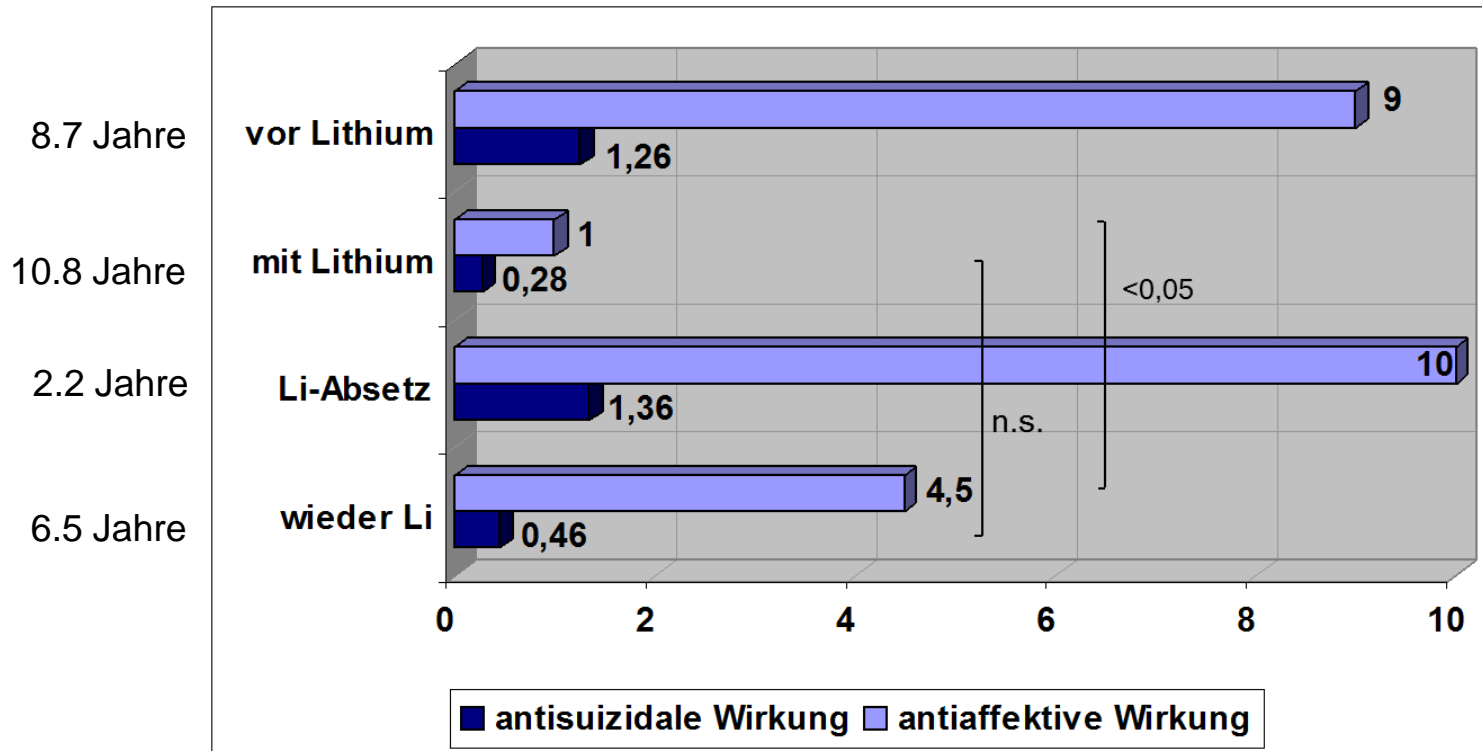
MAP-Studie (N = 378)

IGSLI-Stichprobe (N=1056)



1998	Bocchetta A et al.	Affektive Störungen	100 Patienten mit 1 SV in der Vorgeschichte, Ø 9,6 Jahre Beobachtungsperiode	10 Suizide, davon 9 von Patienten, die Lithiumbehandlung beendet hatten Suizidrisiko war 24 fach höher während Nicht-Lithiumbehandlung
1999	Baldessarini RJ et al.	Bipolar I und II	310 Patienten, Ø 6,36 Jahre Lithium (Monotherapie), davon Subgruppe 128 Patienten mit Ø 3,7 Jahren ohne Lithium, dazu 8,2 Jahre Beob. vor der Lithiumbehandlung	7fach niedrigere Rate an suizidalen Ereignissen während Lithiumbehandlung im Vergleich zur Zeit davor, Rate an suizid. Ereignissen erhöhte sich 20fach nach Beendig. Li-therapie
2000	Kallner G et al.	Affektive Störungen	497 Patienten, 30 Jahre Beobachtungszeit	Suizidrate erhöhte sich um 80% wenn Lithiumbehandlung beendet wurde
	Brodersen A et al.	Affektive Störungen	133 Patienten, 2 Jahres-Verlaufsuntersuchung und FU nach 16 Jahren	40 Patienten verstarben, davon 11 durch Suizid; Mortalität war gegenüber der Allgemeinbevölkerung nicht verringert Patienten mit Lithiumbehandlung
2001	Conell J et al.	Affektive Störungen	33 Patienten Ø 10,3 Jahre Kontrollperiode (ohne Lithium) Ø 19,8 Jahre (mit Lithium)	Antisuizidaler Effekt trat nach Behandlungsunterbrechung und Wiederaufnahme ~ 4:1
	Fülle M et al.	Alle Psychiatrischen Diagnosen		Unterrepräsentation einer Lithium-Medikation bei Kliniksuziden im Vergleich zu Kontrollen ~ 1:6
	Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B	Affektive Störungen	167 Patienten mit mind. 1 SV in der Vorgeschichte	Einteilung in 3 Responsegruppen, suizidverhütende Wirkung in allen 3 Gruppen
	Coryell W et al.	Affektive Störungen	15 Patienten die durch Suizid verstorben + 41 Patienten mit Suizidversuch	Keine Unterschiede zwischen Lithiumbehandelten und nicht-lithiumbehandelten Patienten

Anzahl stationäre Aufenthalte und Parasuizide pro Jahr (von N=33)



Durchschnittliche Kontrollperiode 10.3 Jahre, Verumperiode: 19.8 Jahre
Stabilität des antisuizidalen Effektes nach Behandlungsunterbrechung und -wiederaufnahme in einer 20-jährigen Lithium-Kohorte ~ 4 : 1

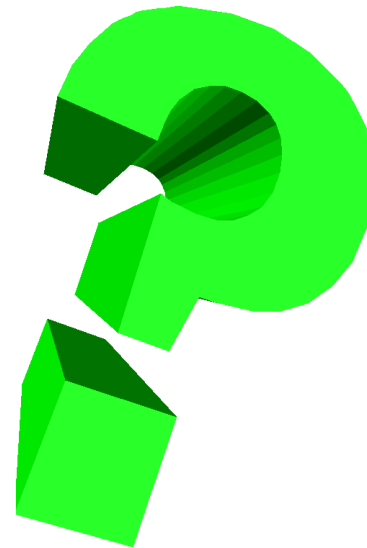


2005	Kessing LV et al.	Alle Patienten, die Li erhalten hatten	13186 Patienten	Pat. mit 1, 2 oder mehr Lithiumverschreibungen verglichen mit Bevölkerung ohne Lithium. Pat. mit >2 Li-Verschreibungen hatten ein 0.43fach reduzierte Suizidrate vergl. mit 1x Lithiumverschreibung
	Bocchetta A	Affektive Störungen + 4% Schizophrenie	1394 Patienten	Kontrollierte Li- behandlung über 5 Jahre reduziert die Mortalitätsrate auf das Niveau der Normalbevölkerung
	Angst J et al.	Affektive Störungen	406 Patienten	Langzeitbehandlung mit Lithium senkt Mortalitätsrate
	Cipriani A et al.	Affektive Störungen	1389 lithiumbehandelte Patienten sowie 2069 mit anderen Substanzen behandelt	Lithium reduziert Risiko für Tod/Suizid um ca. 60%
2006	Gonzalez-Pinto A et al.	Bipolar I	72 Patienten, 10 Jahre Beobachtungszeitraum	5,2fach niedrigeres Risiko für SV oder Suizide in Patienten mit stabiler (guter) Lithiumprophylaxe
	Baldessarini RJ et al.	Affektive Störungen	31 kontrollierte Studien, 85.229 Patientenjahre	Risiko für SV oder Suizid war unter Li-behandlung 5fach geringer
2007	Guzzetta F et al.	Unipolare Depressionen	329 Patienten mit ø 4,5 Jahren Li-behandlung, ø 6,3 Jahre ohne Li-behandlung	88,5% niedrigeres Risiko für SV und Suizide während Li-behandlung



2008	Collins JC, McFarland BH	Bipolare Störungen	12662 Medicaid Patienten	Li-Patienten wiesen niedrigere SV und Suizidraten auf im Vergleich zu anderen Substanzen
	Lauterbach E et al.	Affektive Störungen	167 Patienten, Li-behandlung 1 Jahr vs. Placebo Add-on	7 SV Li-gruppe 10 SV Placebogruppe 0 Suizide Li-gruppe 3 Suizide Placebogruppe
2009	Keks NA et al.	Bipolare Störung	35 durch Suizid verstorbene Pat.	nur 11% hatten Li im therap. Bereich bekommen, 31% waren nie mit Li behandelt worden
	Ohgami H et al	Allgemeinbevölkerung		Lithium Spiegel waren signifikant negativ mit Standardmortalitätsrate assoziiert
2011	Oquendo et al	Bipolare Störung	98 Patienten, randomisiert entweder mit Li oder VLP behandelt, 2,5 Jahre	18 Suizidversuche (14 Pat.): 6 in der Li-gruppe, 8 in der VLP-Gruppe; 45 suizidale Ereignisse: 16 in der Li-gruppe, 18 in der VLP-Gruppe
	Kapusta N et al.	Allgemeinbevölkerung	6460 Lithiumspiegelmessungen im Trinkwasser	Suizidrate u. Suizidmortalität invers mit Lithiumspiegel assoziiert
	Neuner T et al.	Alle Diagnosen (+Analyse für affektive Störungen)	133 Suizide verglichen mit 133 nichtsuizidalen Kontrollen	Gruppe der affektiven Störungen: 59 Pat. nach einen Suizid + 60 Kontrollpatienten; in der Kontrollgruppe hatten 12 Pat. Lithium, in der Suizidgruppe 0 Pat.

Welche Untersuchungen gibt es über den Einfluss von Lithium auf Aggressivität und Impulsivität

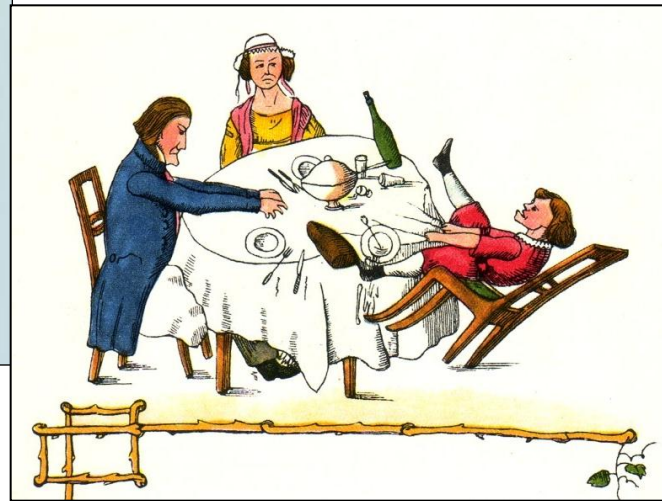


- **John F. Cade** (1949): Lithium hat möglicherweise einen antiaggressiven Effekt (über Beobachtung der antimannischen Wirkung)
- 20 Jahre später wurden eine Reihe skandinavischer Fallberichte veröffentlicht
- **Baastrup** (1969): eine Patientin mit „schwerer soziopathischer Persönlichkeitsstörung...gefährlich für sich und andere“, bekam alle möglichen Therapien, erst Lithium erbrachte eine Besserung „... sie wurde stabil in jeder Beziehung und ausgeglichen...“
- **Forssman and Walinder** (1969): nachdem gute Resultate mit Lithium bei manisch-depressiven Patienten → Einsatz für verschiedene Indikationen. Von 18 berichteten Fällen waren 3 mit Aggression als hervorstechendes Merkmal, z.B. „...eine 43jährige Frau mit Symptomen von extremer Unruhe, Aggression, Hyperaktivität und markerschütternden Schreien... ihr Verhalten hatte Frakturen hervorgerufen und eine 25 jährige Hospitalisation erforderlich gemacht...“, alle Behandlungen (inkl. Psychochirurgie) brachten kaum Besserung. „...Lithium brachte schnell den Durchbruch... und alle Aggression hörte praktisch auf...“



Die systematische Untersuchung von Aggression schloss hauptsächlich 4 Gruppen ein:

1. erwachsene psychiatrische Patienten
2. Kinder mit Verhaltensstörungen
3. Patienten mit geistiger Behinderung
4. Personen mit unkontrollierbaren Wutausbrüchen





Anti-aggressive Effekte waren nicht im primären Interesse der Lithium-Forschung, wurde häufig verwendet bei therapieresistenten Patienten oder um andere Indikationen zu überprüfen

- [Van Putten und Sanders](#) (1975): gaben 35 Patienten mit chronischen „behindernden Geisteskrankheiten“, welche nicht auf gewöhnliche Therapien (Medikamente + Psychotherapie)
- [Rifkin et al.](#) (1972): 6-Wochen, doppelblinde, randomisierte Studie; Vergleich Lithium mit Plazebo in emotional-instabile Persönlichkeitsstörung. Beide Studien zeigten positive Veränderungen von aggressiven Verhalten unter Lithiummedikation
- Kindesmisshandlungen als Form von aggressiven Verhaltens untersuchten [Prado-Lima et al.](#) (2001); gaben 8 Müttern Lithium, aggressives Verhalten gegenüber Kindern wurde signifikant verringert (nach 30 und 60 Tagen i. Vergleich zur Baseline; besonders in Kategorie „körperliche Aggression gegenüber anderen Menschen und Objekte
- [Dorrego et al.](#) (2002): Effekt von Methylphenidat und Lithium für ADHS bei Erwachsenen. Patienten erhielten randomisiert 8 Wochen MPH (bis 40mg/d) und 8 Wochen Lithium (bis 1200mg/d), Aggressivität mit OAS (Overt Aggression Scale) gemessen: Lithium erfolgreich für ADHS bei Erw. und das Lithium (wie auch MPH) verschiedene Verhaltensprobleme inkl. aggressive Ausbrüche abschwächen.



Studien für diesen Bereich weisen ebenfalls methodologische Schwierigkeiten

Viele dieser Studien schlossen eine extrem heterogene Population ein

Seit 1995 wenigstens 4 doppelblinde, placebokontrollierte Studien von Kindern mit Verhaltensstörungen mit vorherrschenden aggressiven Verhalten, sie bestätigten frühere Befunde, in denen Lithium in einigen Fällen aggressives Verhalten signifikant verringerte

- [Campell et al.](#) (1984): 1. Studie mit 61 Kindern zw. 5 und 13 Jahren und Verhaltensstörungen mit schweren aggressiven Verhalten und fehlender Response auf bisherige Therapien; doppelblind randomisiert auf Lithium, Haloperidol oder Plazebo, Haloperidol und Lithium wirksam, aber NW in der Haloperidol Gruppe höher
- Spätere Studien der früheren 90er Jahre konnten diese Befunde nicht replizieren (z.B. [Carlson et al.](#) 1992)



- **Campell et al.** (1995) versuchten ihre Ergebnisse zu replizieren, 50 Kinder mit schweren aggressiven und impulsiven Symptomen im Rahmen Verhaltensstörungen, plazebokontrolliert, doppelblind, 6 Wochen Lithium + 2 Wochen Plazebo; Lithium war effektiver als Plazebo, aber nicht mehr so stark wie in ersten Arbeiten, Schlussfolgerung: besonders geeignet wenn affektiv-explosiver Anteil ausgeprägt
- **Rifkin et al.** (1997): Lithium oder Plazebo für 2 Wochen, doppelblind, 33 Patienten (12-17 Jahre). 8.3% (Plazebo) vs. 21.4% waren (Responder), nicht signifikant
- **Malone et al.** (1998) untersuchten, ob verschiedene Subtypen der Aggression (erfasst mit dem Aggression Questionnaire) auf die Behandlung mit Lithium verschieden ansprechen, doppelblind, plazebokontrolliert, 28 Kinder (zw. 9-17 Jahren), Unterschieden in „geplante“ vs. „explosive“ Aggressivität, Schlussfolgerung, das Lithium wirksamer in Gruppe explosive Aggressivität
- **Malone et al.** (2000): doppelblind, plazebokontrollierte Studie, hospitalisierte Kinder mit schwerer und chronischer Aggression, 2 Wochen Plazebo Baseline, 4 Wochen Behandlung; 86 Patienten eingeschlossen, 40 beendeten die Studie, M=12.5 Jahre, Lithium statistisch signifikant besser als Plazebo, 16 von 20 in der Lithiumgruppe vs. 6 von 20 in der Plazebogruppe, jedoch NW bei mehr als der Hälfte der Patienten

3. Patienten mit geistiger Behinderung I



Behandlung von aggressiven Verhalten bei Patienten mit geistiger Behinderung ist eine besondere Herausforderung

Aggressives Verhalten kann so schwer sein (Kopf gegen die Wand schlagen, Beißen etc.), dass Krankenhausbehandlung notwendig

- **Dostal und Zvolsky** (1970): wendeten das 1. Mal Lithium in der Behandlung von Aggression bei geistig behinderten Patienten an, offene Studie mit 14 schwer geistig behindert Adoleszenten, Lithium brachte deutliche Besserung aber auch NW
- **Micev und Lynch** (1974) zeigten ebenfalls in einer offenen Studie, dass Lithium in dieser Patientengruppe wirksam ist; selbstverletzendes Verhalten bei 6 von 8 Pat. komplett aufgehört
- Weitere Studien, z.B. von **Worall et al.** (1975), **Craft et al.** (1987) und **Tyrer et al.** (1984); doppelblind und plazebokontrolliert → deutl. Reduktion von aggressiven Symptomen
- **Lunchins und Dojka** (1989), Studie mit Lithium oder Propanolol, Reduktion von Aggression und Selbstverletzung in beiden Gruppen
- **Glenn et al.** (1989); Fallreport von 10 Hirnverletzten Patienten mit aggressiven, selbstdestruktiven Verhalten → 5 zeigten eine dramatische Besserung, so dass sie an einem Reha-Programm teilnehmen konnten
- **Bellus et al.** (1996): Langzeitbehandlung nach Hirnverletzungen mit Lithium ist sinnvoll, führte zur Reduktion von Aggressivität/Zwangsmassnahmen/anderen Medikamenten (NL)

4. Personen mit unkontrollierbaren Wutausbrüchen

- Untersuchung dieser Personen begann in den 70er als „Gefängnisstudien“; Ziel: eigentliche Effekte von Lithium zu beurteilen (Aggression selbst oder „versteckte“ manisch-depressive Erkrankung, dazu sollten Untersuchungspersonen möglichst keine Zeichen einer psychischen Erkrankung haben)
- **Sheard** (1971): 12 Gefängnisinsassen (aggressive/Soziopathische/schizoide PK-Störungen) mit Lithium oder Plazebo: Lithium brachte Reduktion in der selbstgerateten Aggressivität und weniger diszipl. Sanktionen
- **Tupin et al.** (1973): 27 Häftlinge, ca. 10 Monate, bestätigte anti-aggressiven Effekte
- **Sheard et al.** (1975): einzige Studie an ambulanten Patienten mit unkontrollierbaren Wutausbrüchen, 12 ehemalige Gefängnisinsassen, 4 Monate Lithium im Gefängnis, nach Entlassung 1-2 Monate Lithium weiter; Reduktion von ernsten Geschehnissen, aber nicht das ganze antisoziale Verhalten
- **Sheard et al.** (1976): doppelblinde, plazebokontrollierte Studie mit 66 Häftlingen, 3 Monate: signifikant weniger Verletzungen



Welche Erkenntnisse existieren derzeit über die Grundlagen dieses spezifischen Effektes?





Hypothesen bzgl. Suizidalität/Aggressivität:

Tiermodell + Studien am Menschen → Lithiumbehandlung führt auf der Verhaltensebene zu einer verringerten Aggressivität/Impulsivität und darüber zu einer Verringerung suizidalen Verhaltens (Sheard et al. 1976; Wickham et al. 1987; Nelson et al. 2001).

Wirkung auf Serotoninstoffwechsel → [Coccaro et al.](#) (1996) zeigten, dass eine reduzierte Anzahl von 5HT Transportern an Thrombozyten mit aggressiven Verhalten korreliert (Pat. mit PK-Störungen)

Wirkung auf den Katecholaminstoffwechsel

[Linnoila et al.](#), 1983; [Brown et al.](#) 1979: verminderte noradrenerge und/oder dopaminerge Funktion ist mit Verringerung von Aggression verbunden

Wirkung auf Kortisol- und Prolaktinausschüttung → es konnte gezeigt werden, dass Lithium-behandelte affektiv erkrankte Patienten, die mit 5-Hydroxytryptophan, Tryptophan oder Clomipramin stimuliert worden waren, eine erhöhte Kortisol- und Prolaktinfreisetzung aufwiesen. ([Meltzer et al.](#) 1984; [McCance et al.](#) 1989)

SEROTONIN

Weitere Transmittersysteme wurden in Verbindung mit der Lithiumwirkung (affektiv) gebracht, z.B. Dopamin oder Acetylcholin

Wirkung auf **γ -Aminobuttersäure (GABA)**,
second messenger (z.B. Adenylatcyclaseaktivität oder die Beeinflussung des Inositol-Stoffwechsels)

Einfluss von Lithium auf die **Genexpression** (z.B. Glykogen Synthase Kinase-3 (GSK-3))



Zugrundeliegende Mechanismus der antisuizidalen Wirkung von Lithium bis heute nicht aufgeklärt!!!



Indikationen für Lithium als Stimmungsstabilisierer im Rahmen von uni- und bipolaren Störungen sind gut dokumentiert (DGPPN, S3 Leitlinie 2010, CANMAT 2009).

Anwendung als Augmentationsverfahren im Rahmen von Depressionsbehandlungen ist gut etabliert (Bschor et al. 2007)

Die Überlegung, Lithium im Rahmen der Therapie von affektiven Störungen einzusetzen, sollte besonders bei suizidgefährdeten Patienten erwogen werden, selbst dann, wenn Lithium keinen ausreichenden stimmungsstabilisierenden Effekt im individuellen Fall haben sollte.

Begründung: Studienlage spricht für antisuizidalen Effekt, in gewissem Umfang unabhängig von der phasenprophylaktischen Wirksamkeit

Und:

Solche Effekte wurden für andere psychotrope Substanzen bislang nicht nachgewiesen (für den Bereich der affektiven Störungen).



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Adresse:

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der TU Dresden AöR
Klinik f. Psychiatrie u. Psychotherapie
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Kontakt:

Ute Lewitzka
Telefon: 0351 458-2663
Telefax: 0351458-5316
E-Mail: ute.lewitzka@uniklinikum-dresden.de