

Die Bedeutung von Lithiumsalzen bei der Langzeitprophylaxe manisch-depressiver Erkrankungen

The Importance of Lithium Salts in the Long-term Prophylaxis of Manic-Depressive Illnesses

K.-D. Waldmann^{1,2}

Zusammenfassung: Lithiumpräparate nehmen heute einen festen Platz bei der Rezidivprophylaxe manisch-depressiver Erkrankungen ein. Neben einer deutlichen Abnahme der stationären Aufenthalte, einer Verbesserung der sozialen Situation der Patienten, wurde auch eine antisuizidale Wirkung gefunden. Durch regelmäßige Blutspiegeluntersuchungen kann das Auftreten von Nebenwirkungen und das Risiko von Intoxikationen deutlich gemindert werden. Die Hauptursache für Rezidive sind Therapieabbrüche. Die Therapie der ausgeprägten Lithiumintoxikation - ein vital bedrohlicher Notfall - erfolgt durch wiederholte Hämodialyse. Die Lithium-Langzeittherapie erfordert ein enges Patienten-Therapeuten-Verhältnis, um eine hohe Compliance der Patienten zu erreichen. Sichere Kriterien zur Bestimmung der notwendigen Dauer der Langzeitbehandlung fehlen, so daß die Beendigung nur im Einzelfall nach Beachtung des bisherigen Verlaufes entschieden werden kann.

Schlüsselwörter: Manisch-depressive Erkrankungen/medikamentöse Therapie; Lithium/Blut; Lithium/Nebenwirkungen; Lithiumintoxikation.

Summary: Lithium medicines today play an integral role in the prophylaxis of recurring manic-depressive illnesses. As well as a noticeable reduction in hospitalized cases - a definite improvement in the social situation of the patients - an anti-suicidal effect was also noted. The appearance of adverse effects and the risk of intoxication can be greatly reduced by periodical determination of the lithium concentrations in blood. The main reason for relapses is the discontinuation of the therapy. The treatment of a pronounced lithium intoxication (a potentially lethal emergency situation) is afforded through repeated hemodialysis. A long-term lithium therapy requires a close patient/therapist relationship, in order to achieve a high level of patient compliance. Reliable criteria for determining the exact length of a long-term treatment do not exist, so that the

end of treatment can only be determined for each case and after consideration of progress.

Keywords: Bipolar Disorder/drug therapy; Lithium/blood; Lithium/adverse effects; Lithium/poisoning.

Nicht nur bei der Langzeittherapie schizophrener Psychosen haben sich in den letzten Jahrzehnten große Veränderungen vollzogen, auch bei der Behandlung von Psychosen des manisch-depressiven Formkreises, die bei 1-2% der Bevölkerung auftreten, konnten durch die Einführung des Lithiums neue Wege beschritten werden.

Die Entdeckung des Lithiums für die Psychiatrie ist mehr einem Zufall zu verdanken. Lithium war schon fast ein Jahrhundert lang u. a. zur Behandlung der Gicht eingeführt [1], bevor es 1949 von dem australischen Psychiater *Cade* [2] zur Behandlung der endogenen Manie eingesetzt wurde. *Cade* hatte sich auf der Suche nach einer metabolischen Störung der manisch-depressiven Psychosen mit der durch Harnstoff verursachten Übererregbarkeit von Meerschweinchen beschäftigt. Bei dem Versuch, eine Potenzierung dieses Effektes durch Hinzufügen von Harnsäure zu erreichen, war ihm aufgefallen, daß die Meerschweinchen lethargisch wurden, wenn das Lithiumsalz der Harnsäure verwendet wurde. Nachdem er diesen Effekt später auch mit uratfreiem Lithiumsalz erzielte, begann er, erregte Manien mit Lithium zu behandeln. Die Erfolge waren gut, während sie bei Schizophrenien und Depressionen unzureichend waren oder ausblieben.

In einer kontrollierten Studie von *Schou* et al. [3] in Dänemark konnte der gute antimanische Effekt bestätigt werden. Wie *Hartigan* [4] konnten *Baastrup* und *Schou* [5] in einer 10jährigen Verlaufsstudie die prophylaktische Wirkung des Lithiums bei phasischen Psychosen nachweisen.

Inzwischen hat Lithium bei der Rezidivprophylaxe manisch-depressiver Erkrankungen als Medikament eine führende Rolle übernommen.

Indikation zur Lithiumtherapie

Die Indikation basiert auf der Einschätzung des Rezidivrisikos, der krankheitsbedingten psychosozialen

¹Klinik für Psychiatrie und Neurologie, Vogtland-Klinikum Plauen GmbH

²Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. K.-D. Waldmann, Vogtland-Klinikum Plauen GmbH, Klinik für Psychiatrie und Neurologie, Röntgenstraße 2, D-08529 Plauen. Fax: +49-3741-493310
Eingegangen: 11. Mai 1998 / Angenommen: 16. September 1998

Folgen für den Patienten und seine soziale Umwelt sowie des allgemeinmedizinischen Risikos der Therapie.

Dabei sind Patienten mit bipolaren (manisch-depressiven) Psychosen hochgradig rezidivgefährdet, wenn 2 Phasen innerhalb von 4 Jahren oder insgesamt 3 Phasen bisher aufgetreten sind. Bei Patienten mit unipolaren affektiven Psychosen ist eine hohe Rezidivgefährdung bei 2 Phasen innerhalb von 5 Jahren oder einer bisherigen Gesamtzahl von 4 Phasen gegeben.

Da eine prophylaktische Lithiummedikation nicht nur mit erwünschten Wirkungen, sondern auch mit Risiken verbunden ist, müssen vor jeder Neueinstellung Vor- und Nachteile sorgfältig abgewogen werden. Eine Indikation ist auch bei älteren Patienten gegeben. Bei Patienten mit cerebraler Vorschädigung bzw. extrapyramidalen motorischen Störungen kann die Empfindlichkeit gegenüber neurotoxischen Effekten von Lithium erhöht sein.

Kontraindikationen

Vor Beginn der Behandlung erfolgen nach Ausschluß der absoluten Kontraindikationen (schwere Nierenfunktionsstörungen, Myocardinfarkt, Störungen des Natriumhaushaltes) die Untersuchung des Kreatinins im Serum und des TSH sowie die EKG-Ableitung, Thoraxröntgen und die Bestimmung des Körpergewichtes. In Abhängigkeit vom Alter und dem körperlichen Befund können noch weitere ergänzende Untersuchungen erforderlich sein.

Therapieführung

Die Einstellung auf das Lithiumpräparat beginnt mit einer niedrigen Dosis (12 mmol) einschleichend. Um Überdosierungen zu vermeiden, ist die regelmäßige Kontrolle der Lithiumserumkonzentration notwendig, sie hat 12 Stunden nach der letzten Lithiumeinnahme zu erfolgen. Welches Lithiumsalz verwendet wird, ist ohne Bedeutung, da nur das Lithiumion wirksam ist [6].

Der therapeutisch wirksame Lithiumserumspiegel liegt bei 0,8 mmol/l, bei älteren Patienten wird ein niedrigerer Spiegel von 0,6 mmol/l angestrebt, da bei ihnen die Empfindlichkeit gegenüber neurotoxischen Nebenwirkungen erhöht ist, auch wegen der reduzierten glomerulären Filtrationsrate. Die prophylaktische Dosierung liegt zwischen 20 - 40 mmol täglich. Sie wird beim Auftreten von Nebenwirkungen verringert und bei depressiven bzw. manischen Symptomen erhöht. Die Anwendung von Lithiumretardpräparaten kann zu einem stabileren Spiegel über 24 Stunden führen.

Therapieüberwachung mit labormedizinischen Methoden

Die Serumspiegelbestimmung erfolgt anfangs wöchentlich, nach 4 Wochen monatlich und nach ca. 6 Monaten in größeren Abständen. Eine sofortige Bestimmung sollte bei Auftreten von Rezidiven, interkurrenten Infektionen sowie bei Nebenwirkungen und besonders bei Verdacht auf Intoxikationen erfolgen.

Die Bestimmung erfolgt in den klinischen Laboratorien mittels Flammenemissionsspektroskopie und Atomabsorptionsspektroskopie. Wenn auch die Atomabsorptionsspektroskopie genauer ist, wird die kostengünstigere Flammenemissionsspektroskopie in den meisten Laboratorien angewandt. Die Qualitätssicherung der Untersuchung erfolgt nach den „Neuen Richtlinien zur Qualitätssicherung der Bundesärztekammer“ [7].

Die Bestimmung mit Lithiumionen-selektiven Elektroden kann direkt in der Praxis des Arztes erfolgen. Aus einer kleinen Menge venösen oder Kapillarblutes können sofortige Ergebnisse gewonnen werden [8]. Nach King [9] sind die Genauigkeit und Zuverlässigkeit mit konventionellen Verfahren vergleichbar. Von Vorteil ist die Bestimmung im Beisein des Patienten, der so sofort Kenntnis von den Ergebnissen der Analyse erhält, was wiederum zu einer erhöhten Compliance führt. Es kann erwartet werden, daß dieses Verfahren eine breite Anwendung erfährt.

Die in den 70er Jahren vorgeschlagene Bestimmung von Lithium im Speichel hat sich in der Routine nicht durchgesetzt, da die Relation zwischen den Lithiumkonzentrationen in Speichel und Serum nicht konstant ist [10].

Effektivität der Therapie

Inzwischen wurde durch zahlreiche Studien die rezidivprophylaktische Wirkung des Lithiums bewiesen. So konnten wir bei 150 Patienten, die durchschnittlich über 4,2 Jahre (2 - 8 Jahre) mit Lithium behandelt wurden, in einem intraindividuellen Vergleich (gleichlange Zeiträume vor und während der Lithiumprophylaxe) einen deutlichen Rückgang der stationären Wiederaufnahmen um 84% feststellen. Bei den Patienten, die unter Lithium erneut stationär aufgenommen werden mußten, konnte die Aufenthaltsdauer deutlich um 80% gesenkt werden.

Natürlich konnten auch eindeutige soziale Auswirkungen (Abnahme der Erwerbsunfähigkeitsrentner) beobachtet werden. Eine unterschiedliche Wirkung bei uni- bzw. bipolaren Erkrankungen konnten wir nicht bestätigen.

Die Lithiumwirkung setzt in der Regel erst nach einem halben Jahr ein. Bei 31% der von uns untersuchten Patienten war eine stationäre Wiederaufnahme wegen eines Rezidivs erforderlich. Allerdings lagen davon wiederum bei 90% der Fälle Behandlungsabbrüche und unregelmäßige Medikamenteneinnahme

vor, weshalb bei der Langzeittherapie die Patienten über den Verlauf umfangreich zu informieren sind, nur so ist eine hohe Compliance zu erreichen.

In den letzten Jahren wurde in Untersuchungen eine antisuizidale Wirkung des Lithiums angenommen. *Müller-Oerlinghausen* [11] konnte nachweisen, daß die Mortalität un behandelter Patienten mit affektiven Psychosen, die 2,5- bis 3fach höher als in der Normalbevölkerung liegt, unter Lithiumprophylaxe sich dann nicht mehr von der Normalbevölkerung unterschied. Auch das bei dieser Patientengruppe erhöhte Risiko der kardiovaskulären Mortalität wird deutlich reduziert.

Ahrens und *Wolf* [12] fanden, daß eine signifikante Reduktion des erhöhten kardiovaskulären und suizidbedingten Mortalitätsrisikos erst nach einer Mindestbehandlung von 2 Jahren gegeben ist.

Felber [13] sieht in der serotoninantagonistischen Wirkung des Lithiums eine Beziehung zur Senkung der Suizidhäufigkeit.

Ökonomischer Nutzen

Zahlreiche Studien [14] beweisen einen deutlichen ökonomischen Nutzen der Lithiumlangzeitprophylaxe. So wurde in England eine jährliche Einsparung an stationären Behandlungskosten bei 40 000 lithiumbehandelten Patienten auf 23 Millionen Pfund veranschlagt. In den USA wurde eingeschätzt, daß die Lithiumprophylaxe in 10 Jahren 2,8 Milliarden US-Dollar an Behandlungskosten eingespart und 1,28 Milliarden US-Dollar an Produktionskraft zusätzlich der amerikanischen Wirtschaft eingebracht hat [15].

Nebenwirkungen

Bei 33% unserer Patienten konnten Nebenwirkungen in der initialen, bei 23% in der späteren und bei 18% in beiden Phasen gefunden werden. Bei 15% der Patienten wurde in der initialen Phase ein feinschlägiger Tremor beobachtet, der häufig dosisabhängig war und bei älteren Patienten auch schon bei niedrigerem Serumspiegel auftrat. Häufig kann er schon erfolgreich durch eine Lithiumdosisreduktion oder auch durch Betarezeptorenblocker bekämpft werden. Die Gabe von Antiparkinsonmitteln ist meist ohne Effekt. Ein grobschlägiger Tremor, oft verbunden mit dysarthrischen Störungen, choreoathetischen Bewegungsstörungen, ist ein Hinweis auf eine Lithiumintoxikation.

Bei 11% war eine Gewichtszunahme zu verzeichnen, ein Symptom, das gerade bei jungen Patientinnen zum Absetzen der Therapie führen kann. Natürlich spielen hier auch EB- und Trinkgewohnheiten eine Rolle, deshalb sollten besonders kalorienhaltige Getränke gemieden werden, zumal durch ein gesteigertes Durstgefühl diese Patienten viel Flüssigkeit zu sich

nehmen. Allerdings sollten die Getränke auf keinen Fall kochsalzfrei sein.

Bei den Nebenwirkungen in der späteren Behandlungsphase stand bei unseren Untersuchungen die Struma mit 25% an erster Stelle.

Lithium übt einen thyreostatischen Einfluß auf den Schilddrüsenstoffwechsel aus. Dadurch kommt es zu einem Ansteigen des Hypophysenhormons Thyreotropin (TSH), wodurch wiederum eine euthyreote Stoffwechsellaage aufrechterhalten wird. Meist ist die Schilddrüsenvergrößerung nur mäßig ausgebildet.

Die Strumaprävalenz bei Lithiumpatienten schwankt sehr stark in den verschiedenen Regionen, dies ist auf die hauptsächlich von der Jodversorgung der jeweiligen geographischen Region abhängige sehr unterschiedliche Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung zurückzuführen [16]. Die Therapie erfolgt mit L-Thyroxin, die Indikation sollte großzügig gestellt werden. Eine manifeste Hypothyreose ist eine seltener angegebene Wirkung, ihr Auftreten wird mit autoimmunen Vorgängen der Schilddrüse in Verbindung gebracht [17].

In den 70er Jahren glaubte man aufgrund von Veränderungen in den Nieren lithiumbehandelter Patienten an eine „Lithium-Nephropathie“. Anhand von umfangreichen Untersuchungen (800 Patienten in Längs- und 2700 Patienten in Querschnittsuntersuchungen) kann eingeschätzt werden, daß eine Lithiumtherapie selbst nach vielen Jahren zu keinen Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate führt [18]. Die bei lithiumbehandelten Patienten gefundenen morphologischen Veränderungen an den distalen Tubuli und Sammelröhrchen sind irreversibel.

Weil bei schwangeren Frauen besonders in den letzten Schwangerschaftsmonaten die Pharmakokinetik von Lithium durch die häufig erhöhte Filtrationsrate verändert ist, muß die Dosis entsprechend erhöht und unmittelbar vor der Geburt wieder vermindert werden. Im ersten Trimenon sollte von einer Lithiumbehandlung Abstand genommen werden, da es im Ergebnis zahlreicher Studien wahrscheinlich ist, daß aufgrund der Lithiumwirkung eine erhöhte Häufigkeit von kardiovaskulären Mißbildungen angenommen werden muß. Es empfiehlt sich, Patientinnen unter der Lithiumtherapie zur Anwendung empfängnisverhütender Maßnahmen zu raten. Mütter sollten während der Lithiumbehandlung vom Stillen ihres Kindes Abstand nehmen, da kleine Lithiummengen vom Blut der Mutter in die Muttermilch übergehen. Nach *Schou* [19] zeigen Tierversuche, daß die Nieren unmittelbar nach der Geburt ungewöhnlich empfindlich auf Lithium reagieren.

Intoxikationen

Lithiumsalze haben eine geringe therapeutische Breite, die nach *Müller-Oerlinghausen* [20] mit derjenigen von Herzglykosiden zu vergleichen ist. Als Ursache für eine Intoxikation sind zwei Mechanismen zu nennen: Einmal eine zu hohe Lithiumzufuhr, seltener aus

suizidalen Gründen, und zum anderen eine zu geringe Ausscheidung, wobei die Dehydratation bei fieberhaften Infekten, Gastroenteritiden (mit und ohne Erbrechen, besonders aber mit Durchfällen) sowie bei renalen Erkrankungen und Kochsalz- und flüssigkeitsarmer Diät auslösend sind.

Bei den von uns untersuchten 150 Patienten konnten wir bei 2 älteren während einer Bronchopneumonie eine drohende Lithiumintoxikation feststellen. Eine ausgeprägte Lithiumintoxikation (mit grobschlägigem Tremor, dysarthrischer Sprache, gesteigerten Reflexen und somnolenter Bewußtseinslage) bestand bei 4 Patienten, 3 Patienten konnten erfolgreich mit Hämodialyse behandelt werden, die 4. Patientin verstarb trotz dieser Therapie.

Beim Auftreten von Symptomen einer drohenden bzw. einer voll entwickelten Intoxikation ist eine schnellstmögliche Ausscheidung des Lithiums vorzuziehen. Schon bei geringstem Verdacht muß die Lithiumeinnahme abgebrochen und schnellstens der Lithiumspiegel bestimmt werden. Das gilt besonders bei Intoxikationserscheinungen, die während interkurrenter Infekte auftreten und bei denen es unter weiterer Lithiumgabe zu einer raschen Lithiumakkumulation im ZNS kommen kann, wie wir es in Untersuchungen über die zeitabhängige Liquor-Serum-Verteilung beobachten konnten.

Die veränderte Lithiumclearance kann durch Kochsalzinfusion angehoben werden. Als Kriterium für eine Hämodialyse dient neben den Serumwerten von 2 mmol/l besonders der klinische Befund. Sie muß häufig unter 3stündiger Kontrolle des Serumspiegels wiederholt werden, da die Lithiumkonzentration in einzelnen Organen deutlich höher als im Serum liegen kann.

So konnten wir bei postmortalen Organ- und Serumuntersuchungen bei 2 Patientinnen, die unter einer Lithiumintoxikation verstorben waren, eine davon in einem auswärtigen Krankenhaus, besonders in markhaltigen Hirnregionen eine deutliche Erhöhung des Lithiumgehaltes im Vergleich zum Serum feststellen. Bei einer Patientin (Serumspiegel 1,5 mmol/l) lagen die Lithiumwerte in der weißen Substanz des Großhirns und im Hirnstamm um 61% und bei der zweiten Patientin (Serumspiegel 1,32 mmol/l) um 127% höher in der weißen Substanz des Groß- und Kleinhirns sowie um 80% höher im Hirnstamm. Die Lithiumbestimmung erfolgte jeweils 12 Stunden post mortem [21]. Auch unter einem therapeutischen Lithiumserumspiegel können vereinzelt Intoxikationen beobachtet werden, meist liegt bei diesen Patienten eine cerebrale Vorschädigung vor, die die Intoxikation begünstigt [22].

Während der Lithium-Rezidivprophylaxe ist eine kontinuierliche und individuelle Betreuung der Patienten erforderlich, dadurch können die Abbruchrate, das Auftreten von Nebenwirkungen und Komplikationen geringer gehalten werden.

Literatur

1. Garrod AB. Gout and rheumatic gout. London (UK):Walton and Maberly, 1859.
2. Cade, JFJ. Lithium salt in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949;36:349-52.
3. Schou M, Juul-Nielsen N, Strömgren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1954;17:250-60.
4. Hartigan GP. The use of lithium salts in affective disorders. *Brit J Psychiatr* 1963;109:810-14.
5. Baastrup PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agent: its effects against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatr* 1967; 6: 62-72.
6. Schou M. Lithium-Behandlung der manisch-depressiven Krankheit. Stuttgart (DE): Thieme-Verlag, 1991.
7. Qualitätssicherung der quantitativen Bestimmungen im Laboratorium. Neue Richtlinien der Bundesärztekammer. *Dtsch Arztebl* 1988;85:C 449-64.
8. Greil W, Steller B. Lithium determination in outpatient clinics by an ion-selective electrode in venous and capillary whole blood. *Psychiatry Res* 1992;44:71-7.
9. King JR, Phillips JD, Armond AD, Corbett JA, Birch NJ. Instant lithium monitoring. *Psychiatr Bull* 1991; 5:138-39.
10. Birch N.J. Labormethoden zur Bestimmung von Lithium. In: Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghöfer A, editors. *Die Lithiumtherapie*. Berlin (DE): Springer-Verlag, 1997.
11. Müller-Oerlinghausen B. Die „IGSLI“-Studie zur Mortalität lithiumbehandelter Patienten mit affektiven Psychosen. In: Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, editors. *Ziele und Ergebnisse der medikamentösen Prophylaxe affektiver Psychosen*. Stuttgart (DE): Thieme-Verlag, 1994:35-9.
12. Ahrens B, Wolf D. Der Einfluß der Lithiumbehandlung auf die suizidbedingte und cardiovasculäre Mortalität affektiver Psychosen. In: Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, editors. *Ziele und Ergebnisse der medikamentösen Prophylaxe affektiver Psychosen*. Stuttgart (DE): Thieme-Verlag, 1994:41-7.
13. Felber W. Suizide und Parasuizide während und außerhalb einer Lithiumprophylaxe. In: Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, editors. *Ziele und Ergebnisse der medikamentösen Prophylaxe affektiver Psychosen*. Stuttgart (DE): Thieme-Verlag, 1994:53-9.
14. Lehmann, K, Müller-Oerlinghausen, B. Kosten/Nutzen-Kalkulation der Lithium-Langzeitprophylaxe. In: Müller-Oerlinghausen, B, Berghöfer, A, editor. *Ziele und Ergebnisse der medikamentösen Prophylaxe affektiver Psychosen*. Stuttgart, New York: Thieme-Verlag, 1994: 89-92.
15. Mc Creadie RG. The economics of lithium therapy. In: Johnson FW, editor. *Depression and mania - Modern lithium therapy*. Oxford (UK): I.R.L., 1987:257-9.
16. Bschor T, Bauer M. Schilddrüsenfunktion bei Lithiumbehandlung. *Nervenarzt*. 1998; 69:189-95.
17. Lazarus JH, John R, Bennie EH, Chalmers RJ, Crockett G. Lithium therapy and thyroid function: A long-term study. *Psychol Med* 1981;11:85-92.
18. Waller DG. Lithium and the kidney: an update. *Psychol Med* 1989;19:825-31.
19. Schou M. Langzeitprophylaxe affektiver Psychosen. In: Herz A, Hippus H, Spann W, editors. *Psychopharmaka heute*. Berlin (DE): Springer-Verlag, 1990:99-107.
20. Müller-Oerlinghausen B. Antidepressive Langzeitmedikation unter besonderer Berücksichtigung der Lithiumsalze. *Nervenarzt* 1978;49:507-17.
21. Waldmann KD, Greger J, Kluge H, Neumann J. Zu einigen Aspekten der Lithiumintoxikation. In: Neumann J, editor. *Beiträge zur biologischen Psychiatrie*. Leipzig (DE): Thieme-Verlag, 1982: 165-8.
22. Waldmann KD, Greger J, Kluge H, Gröschel W, Zahltzen W, Hartmann W. Beitrag zur Lithium-Interaktion bei therapeutischer Lithium-Serum-Konzentration. *Psychiatr Clin* 1974;7:56-62.
23. Müller N, Kapfhammer HP, Spatz R, Hippus H. Die Lithium-Prophylaxe - hohe Effizienz und geringes Risiko bei regelmäßiger Überwachung. *Dtsch Arztebl* 1995;92:270-4.