

LITHIUM BIJ MANISCH-DEPRESSIEVE PSYCHOSEN

door Prof. dr. J. H. THIEL *

1. HISTORIE

Pre-historie — Lithiumzouten zijn voor het eerst gebruikt in de geneeskunde in de tweede helft van de 19e eeuw. Nadat ontdekt was dat lithiumzouten uraten in vitro kunnen oplossen werden zij aanbevolen als middel tegen jicht, maar ook tegen andere arthritiden en tegen nierstenen. Waar deze werking echter alleen optreedt bij zeer hoge, toxische concentraties, leidde dit gebruik niet tot genezing of verbetering van genoemde ziekten, maar wel tot ongelukken.

In dezelfde periode is een tijdlang lithium-bromide gebruikt als sedativum. Het kreeg daarbij de reputatie van te zijn het bromide met de meest hypnotische werking. Gezien de gebruikte doseringen echter is het uiterst dubieus of het lithium-ion toen enige bijdrage gaf tot het sederend effect. Toen in de 40-er jaren van deze eeuw ontdekt werd dat natriumretentie een belangrijk pathogenetische factor was van cardiovasculaire ziekten en zoutloos dieet bij de behandeling van deze ziekten veelvuldig werd gebruikt, is lithiumchloride een tijdlang gebruikt als vervangzout voor natriumchloride. Lithium werd daarbij dus in grote hoeveelheden toegediend aan patiënten, bij wie thans lithium zo het al niet geheel gecontraïndiceerd wordt geacht, met de uiterste voorzichtigheid wordt gebruikt. Het gebruik van het lithium-vervangzout leidde tot een aantal ernstige lithiumintoxicaties, waardoor omstreeks 1950 lithium in ernstige mate in discrediet is geraakt.

Moderne geschiedenis — Juist in de periode waarin lithium in discrediet raakte als vervangmiddel voor keukenzout, werd het als geneesmiddel herontdekt door CADE (1949) in Australië. CADE vond, ertoe gekomen door een betrekkelijk toevallige nevenbevinding van dierexperimenten, dat lithium een dramatische verbetering gaf bij manische psychosen. Deze bevinding kon eerst door hemzelf en later door vele anderen worden bevestigd. Waar lithium werkzaam bleek tegen de manische fase van een zgn. manisch-depressieve psychose, is het begrijpelijk dat later tevens werd onderzocht of het ook werkzaam zou zijn tegen de depressieve fase van deze psychose.

Vanuit het uitgangspunt dat het werkzaam bleek tegen de onrust van de manische psychose werd later onderzocht of het niet ook werkzaam zou zijn tegen andere onrustige psychosen, zoals de schizofrenie zich soms voordoet. CADE heeft reeds in een vroeg stadium in beide

* Hoofd van de afdeling Psychotherapie van de faculteit der geneeskunde, Erasmus Universiteit, Rotterdam.

richtingen onderzoeken gedaan; zowel bij de depressies als bij de schizofrene psychosen kon hij geen effect aantonen. Tenslotte ontwikkelde zich een belangrijke lijn van onderzoek in de richting van de preventieve werking van lithium: is het mogelijk met lithium de veelvuldige recidieven van manische en depressieve psychosen te voorkomen?

De ontwikkeling was inmiddels nocht rechtlijnig, noch algemeen. Aanvankelijk trok CADE's ontdekking weinig aandacht. In de loop der 50-er jaren echter kreeg lithium, met name in de vorm van lithiumcarbonaat, vaste voet in Europa, mede omdat het een enthousiaste pleitbezorger vond in de groep onderzoekers rond SCHOU in Denemarken. In de U.S.A. echter bleef de F.D.A. tot 1969 aarzelen met zijn toestemming het produkt op de markt te mogen brengen. Een en ander blijkt ook uit de literatuur, waarin de discussies over de werkzaamheid van het lithium-ion pas goed op gang zijn gekomen aan het eind der 60-er jaren. Voor deze ontwikkeling is een aantal factoren aan te wijzen:

- a — lithium heeft een beperkt toepassingsgebied;
 - b — het had zich een slechte reputatie verworven als vervangzout;
 - c — vanaf 1953 was er een stormachtige ontwikkeling der psychofarmacologie door het ter beschikking komen van neuroleptica, tranquillizers en antidepressiva;
 - d — lithiumzouten zijn door hun uiterst eenvoudige anorganische samenstelling commercieel niet bijzonder interessant.
- Tussen alle medicamenten neemt het lithium-ion een unieke plaats in:
- 1 — aangezien het lithium-ion niet onderhevig is aan metabole veranderingen in het lichaam, kan een medicamenteuze werking aan het ion zelf worden toegeschreven;
 - 2 — het lithium-ion bindt zich niet aan plasma-eiwitten;
 - 3 — de lithiumspiegel in het bloed kan snel en betrouwbaar worden gemeten; het is daardoor mogelijk nauwkeurig te doseren.

2. HET INDIKATIEGEBIED: 'MANISCH-DEPRESSIEVE PSYCHOSEN'

In de gehele lithiumliteratuur komt de nosologische problematiek wat betreft de manisch-depressieve psychose nauwelijks ter sprake. Impliciet worden het goed recht van de psychiatrische nosologie in het algemeen en van het als ziekte-eenheid bestaan van de manisch-depressieve psychose in het bijzonder, globaal aangenomen. Binnen dit ziektebeeld worden onderscheiden:

(1) *De manie*: Deze gaat gepaard met een verhoogd zelfgevoel met kritiekloze zelfoverschatting, overactiviteit en een versnelde gedachten-gang. De maniacus is verhoogd afleidbaar en zijn stemming moge dan gewoonlijk eufor worden genoemd, hij kan uiterst prikkelbaar worden indien hij wordt toegengewerkt. In klassieke, uitgesproken gevallen gaat de manie gepaard met waanideeën van het type groothedswaan. Ziekte-

inzicht ontbreekt geheel, maar in de volledig ontwikkelde vorm wordt door de omgeving de toestand direct als ziekelijk herkend en wordt ingrijpen — al is dat niet altijd eenvoudig — mogelijk. Het lijkt nuttig hierbij nog eens te wijzen op het gevaar van de lichtere hypomane toestanden, die door het ontbreken van duidelijke formele en inhoudelijke denkstoornissen als waanideeën, niet als ziekelijk worden herkend, maar die in hun kritiekloze zelfoverschatting en hun overactiviteit komen tot wilde plannen, die gewoonlijk handenvol geld kosten en die op korte termijn desastreus worden voor henzelf en voor hun omgeving.

(2) De zgn. *'endogene depressie'* is de tegenhanger van de manie. Hier te lande wordt deze gewoonlijk een vitale depressie genoemd. In deze toestand, die nogal eens intreedt zonder naspeurbare aanleiding, is het zelfgevoel verlaagd, de stemming is depressief, hopeloos, de patiënt is geremd in zijn denken en in zijn handelen. De depressie gaat bijna altijd gepaard met schuld- en/of insufficiëntiegevoel en soms met angst. Klassiek is in het ziektebeeld de dagschommeling. De toestand is het ergste in de ochtend en verbetert geleidelijk naar de avond toe. De slaap is gestoord vooral in de vroege ochtenduren, de eetlust is afgenomen en er treedt gewichtsverlies op. Ook dit ziektebeeld kan gepaard gaan met waanvorming: zondewaan, armoedewaan, hypochondere waan; in dit geval wordt het ziektebeeld melancholie genoemd. Het suïcidegevaar is groot.

Een typisch kenmerk is het recidiverend optreden. Er zijn daarbij in principe drie vormen te onderscheiden:

- 1 — er treden alleen manische fasen op; unipolair recidiverende manieën. Dit komt relatief zelden voor;
- 2 — er treden alleen depressies op; unipolair recidiverende depressies;
- 3 — er treden zowel manische als depressieve fasen op; bipolair, manisch-depressief in engere zin.

Er zijn een aantal auteurs (SCHOU 1968; MALETZKY en BLACHLY 1971), die wel enige reserves hebben t.a.v. het ziektebeeld manisch-depressieve psychose. SCHOU bv. relateert het begrip endogeen door het los te maken van etiologische implicaties. Beide genoemde auteurs overwegen wel even dat mogelijk dit hele gebied niet als een nosologische eenheid mag worden gezien, maar beschouwen dan toch die overweging als weinig relevant en gaan over tot de orde van de dag, nl. het effect van lithium.

SCHOU merkt daarbij op dat wellicht de taxonomische eenheid van de manische en depressieve psychose dubieus is of ter discussie staat, maar dat zij met name bij de preventieve behandeling met lithium zo identiek reageren dat hij deze problemen voor ternauwernood relevant ziet.

Hierbij zij opgemerkt dat dit standpunt lang niet door iedereen wordt gedeeld. De mate waarin het begrip manisch-depressieve psychose wordt gebruikt, verschilt van kliniek tot kliniek. Naast instellingen die deze diagnose regelmatig stellen, hetgeen blijkt uit lange reeksen en grote statistieken, bestaan er instellin-

gen waar de diagnose manisch-depressieve psychose nauwelijks of nooit gesteld wordt. De syndroomdiagnosen manie en vitale depressie of melancholie worden er natuurlijk wel gebruikt.

3. THERAPEUTISCHE WERKING

Manie — Welke controversen er ook mogen bestaan over lithiumcarbonaat, over één zaak bestaat langzamerhand een consensus: lithiumcarbonaat is therapeutisch werkzaam bij manieën. Dit is steeds weer bevestigd in een grote serie onderzoeken, waarvan een aantal zorgvuldig gecontroleerd werd uitgevoerd (CADE, 1949; HARTIGAN, 1963; MAGGS, 1963; SCHOU c.s., 1954; SCHOU, 1959; SCHOU, 1968a; SPRING c.s., 1970; v. D. VELDE, 1970). De therapeutische werking t.o.v. de manie heeft de volgende kenmerken:

- 1 — er treedt een specifieke normalisering op, waarbij de manische verschijnselen niet worden onderdrukt ten koste van min of meer onaangename nevenverschijnselen op het gebied van het psychisch functioneren zoals deze bekend zijn uit de neuroleptische behandeling;
- 2 — deze werking treedt niet direct in, maar heeft 6 tot 10 dagen tijd nodig om tot volle ontwikkeling te komen; in gevallen waar wegens aard of intensiteit der verschijnselen een direct resultaat gewenst is, verdienen andere middelen (neuroleptica of evt. E.C.T.) de voorkeur;
- 3 — zoals bij vele medicamenten is het therapeutisch succes van lithiumcarbonaat bij manie niet altijd gegarandeerd; ongeveer 20 tot 30% der manieën zijn refractair tegen dit middel; in het algemeen kan daarbij worden opgemerkt dat lithiumcarbonaat meer kans op succes heeft als de manie typisch volgens het boekje verloopt; de therapeutische kansen worden minder indien de manie ook atypische verschijnselen heeft zoals bv. een uitgesproken paranoidie; de kans op positief effect hangt niet samen met de leeftijd of het geslacht van de patiënt; evenmin met de duur van de ziekte;
- 4 — lithiumcarbonaat kan zonder enig probleem gecombineerd worden met neuroleptische behandeling;
- 5 — indien een geslaagde lithiumbehandeling van een manie wordt onderbroken, verslechtert de toestand van de patiënt in de zin van een terugkeren van manische symptomen binnen 24 uur (BURNEY c.s., 1968).

Lithiumcarbonaat is derhalve geen wondermiddel voor alle manische toestanden. Het heeft zich thans een plaats veroverd als een goed geneesmiddel naast andere. Bij zeer heftige psychosen, waar een direct effect gewenst is, verdienen neuroleptica of eventueel E.C.T. de voorkeur door hun snelle werking. Bij minder heftig, meer geprotraheerd verlopende gevallen, of bij de sociaal soms zeer bedreigende hypomane toestanden lijkt lithiumcarbonaat superieur te zijn. Samenvattend kunnen de volgende verschillen tussen lithiumcarbonaat en de neuroleptica worden geconstateerd:

- 1 — het therapeutisch effect treedt bij neuroleptica snel in, bij lithium-carbonaat langzamer, na 6 tot 10 dagen;
- 2 — neuroleptica hebben een sederend effect en antipsychotisch effect bij psychotische toestanden van velerlei aard; lithiumcarbonaat heeft een meer specifiek effect in zijn relatief exclusieve werking op manische toestanden;
- 3 — neuroleptica kunnen — zeker in hoge doseringen — aanleiding geven tot onaangename nevenverschijnselen in de zin van vertraging, remming van psychische functies, apathie en depressie; lithiumcarbonaat werkt normaliserend op alle aspecten van de manie zonder aanleiding te geven tot deze nevenverschijnselen;
- 4 — neuroleptica hebben een brede therapeutische marge; bij lithiumcarbonaat is de therapeutische marge relatief smal: laboratoriumcontrole is daarom bij lithiumtherapie noodzakelijk (zie later).

Depressie — Gezien de nosologische verwantschap van manie en depressie spreekt het vanzelf dat het middel dat zoveel succes had bij manie ook is onderzocht op zijn werkzaamheid bij depressie. De meningen over de werkzaamheid van lithium bij depressie lopen uiteen. Er zijn auteurs, zoals DYSON en MENDELSON (1968), die vonden dat lithium ook werkzaam is tegen vitale depressies. Er zijn daarnaast auteurs zoals ZALL e.a. (1968), die geen effect tegen depressie konden aantonen. Daar tussenin staat de mening van FIEVE (1968, 1970), die in een gecontroleerd onderzoek vond dat lithium enige werkzaamheid heeft tegen depressies, het werkt nl. beter dan placebo, maar dat het duidelijk minder werkzaam is dan imipramine. Dit laatste komt wel overeen met de communis opinio: zo lithium al enige werkzaamheid heeft tegen de vitale depressie, dan bestaan er toch zoveel meer effectieve antidepressieve middelen dat hier ternauwernood of niet van een indicatiegebied kan worden gesproken.

Lithium bij andere toestandsbeelden — Er zij hier herinnerd aan de studie van PLOEGSMA (1963), die in een ongecontroleerde studie gunstig effect zag van lithiumcarbonaat, in een groot aantal der gevallen gecombineerd met andere middelen, bij psychotische opwindingstoestanden van verschillende aard. Daarnaast zij vermeld de studie van SILBERMAN e.a. (1969), waarin het gunstig effect werd aangetoond van lithiumcarbonaat in combinatie met perfenazine op het verloop van amentieële puerperale psychosen.

In het algemeen echter wordt aan lithium buiten het kader der manische en depressieve psychosen niet veel betekenis toegekend. Dit geldt ook voor een enthousiast lithiumaanhanger als de Deense onderzoeker SCHOU. Lithium heeft geen algemene sederende of antipsychotische werking. Het heeft alleen een min of meer specifiek normaliserend effect t.a.v. het manisch syndroom. Voor de behandeling van psycho-

tische toestanden van andere dan manische origine dient dus in het algemeen de voorkeur gegeven te worden aan middelen uit de groep der neuroleptica.

4. PREVENTIEVE WERKING VAN LITHIUM

Een belangrijk, maar controversieel punt betreft de profylactische werking van lithiumcarbonaat tegen manische en depressieve recidieven. Ook klinisch is dit van het grootste belang, omdat er nogal wat patiënten zijn die door de frequentie en amplitudo van hun affektieve schommelingen geregeld moeten worden opgenomen en voor wie, door de steeds herhalende disrupties in hun leven, eigenlijk steeds invaliditeit dreigt, dan wel in feite bestaat. Het onderzoek naar deze profylactische werking is buitengewoon moeilijk door de spontane remissies die steeds mogelijk zijn, de relatieve onvoorspelbaarheid van het verloop, zowel naar voorkomen als aard der episoden. Onderzoekingen kunnen dus alleen geschieden met grote getallen patiënten over vele jaren onder zeer goed geformuleerde en gecontroleerde omstandigheden. Een eerste zeer uitvoerig onderzoek hierover kwam uit de Deense school. BAASTRUP en SCHOU (1967) onderzochten het profylactisch effect van lithium bij 88 patiënten, die tevoren een duidelijk omschreven frequentie van aanvallen hadden over een periode van $6\frac{1}{2}$ jaar. In deze open studie bleek een zeer duidelijk preventief effect: het aantal ziekteperioden werd gereduceerd tot ongeveer 1/10 van het niveau dat bestond voor het onderzoek en de tijd gedurende welke de patiënt psychotisch was tot ongeveer 1/6. Verder bleek deze preventie zowel te werken ten aanzien van manische als van depressieve episoden. Dit resultaat was onafhankelijk van de leeftijd en van de duur van de ziekte. Ook hier bleek dat bij atypisch verlopende gevallen de werking van lithium minder goed was. Vijfentwintig der patiënten waren niet voldoende gemotiveerd tot het voortzetten van de profylactische lithium-medicatie; als zij de medicatie staakten kwamen de aanvallen terug met dezelfde frequentie en duur als bestaan hadden voor het onderzoek. Het bleek dat een aantal der recidieven voornamelijk in het begin van de preventieve lithiumbehandeling plaatsvond: rekening moet worden gehouden met een relatief laat intredend preventief effect: het kan maanden tot een jaar duren tot volle stabiliteit is bereikt. Een ander belangrijk resultaat was het verschijnsel dat er niet alleen een vermindering optrad van de grote 'klinische' aanvallen, maar ook van de lichtere niet psychotische affektschommelingen, die gewoonlijk niet tot opname leiden maar die wel tot ernstige stoornissen in het welbevinden van de patiënten en/of hun omgeving kunnen leiden.

Op dit onderzoek is zeer veel kritiek gegeven. Een aantal aspecten hiervan mogen hier worden vermeld. LADER (1968) bestreed de nulhypothese van BAASTRUP en SCHOU in verband met het feit dat geen

controle-placebo groep was gebruikt. Bovendien meent Lader dat het natuurlijke verloop van de manische en depressieve psychosen zo onvoorspelbaar is, dat uit een bepaalde recidief-frequentie in het verleden tot geen enkele toekomstverwachting mag worden geconcludeerd, dus ook niet tot een verbetering. Hiertegenover stellen BAASTRUP en SCHOU (1968) dat er wel degelijk een natuurlijke historie van manische en depressieve psychosen bestaat waaruit voorspellingen kunnen worden gedaan: In deze natuurlijke historie is er een tendentie naar een geleidelijke toename van het aantal aanvallen. Dit was reeds geconstateerd door KRAEPELIN (1913) en dit is nog eens in maat en getal vastgelegd globaal door GROF e.a. (1970), waarbij een toenemen van de recidief-frequentie in een parallelonderzoek in drie klinieken (Glostrup, Zürich en Praag) kon worden aangetoond, zowel voor de recidiverende depressies, als voor de manisch-depressieve, alsook voor de zgn. schizo-affectieve psychoses. Een ander bezwaar kwam van de hand van BLACKWELL en SHEPHERD (1968), die stelden dat door de selectie van de patiënten en door de selectie van het beginpunt van het experiment een belangrijke bias ten gunste van lithium moest ontstaan. Indien in een groep veelvuldig recidiverende zieken een experiment begonnen wordt op een dieptepunt, moet altijd voor de tijd daarna een verbetering worden verwacht. Dit werd onderstreept door SARAN (1969), die de experimentele manipulatie van BAASTRUP en SCHOU op papier herhaalde met patiënten uit het Camberwell register. De 51 patiënten die voldeden aan de voorwaarden van Baastrup en Schou hadden in 1965 en 1966 127 opnamen = 1,24 opname per jaar; dezelfde patiënten hadden in de twee daarna volgende jaren slechts 46 opnamen = 0,45 opname per jaar per patiënt en dit alles zonder het gebruik van lithium.

FIEVE (1968, 1970) vatte de kritieken, mede op grond van eigen onderzoek, samen in het volgende: De preventieve werking van lithium is onvoldoende aangetoond, de effecten die de voorstanders van preventieve lithium menen waar te nemen moeten worden toegeschreven aan:

- 1 — de goed aangetoonde sterke anti-manische werking,
- 2 — een lichte anti-depressieve werking,
- 3 — het vroeg ontdekken van stemmingsveranderingen door het frequente contact i.v.m. de controle, gepaard gaande met aanpassing van de lithiumdosering. Verder is onvoldoende rekening gehouden met het placebo-effect.

Nadien zijn een aantal studies geschreven over gecontroleerde onderzoeken over dit probleem. Deze onderzoeken zijn mede opgezet in verband met de grote consequenties van de lithiumprofylaxe. Het betekent immers dat een patiënt zeer langdurig, wellicht levenslang een middel moet gebruiken dat ook kan leiden tot complicaties, soms van bedreigende aard.

MELIA (1970) deed een dubbelblind onderzoek over 18 patiënten over

6 jaar. Hij vond een significant verschil tussen lithium- en placebo-groep, waarbij de gemiddelde remissietijd in de lithiumgroep bijna tweemaal zo lang was als in de placebogroep.

ANGST en een groot aantal medewerkers uit drie grote Europese klinieken (1970), vergeleken van een groot aantal patiënten perioden met lithiumtoediening met een even lange periode zonder lithium. Vergelijking vond alleen plaats op harde criteria zoals opname, andere medicatie en electroshock, die bovendien werd geïndiceerd door anderen dan de onderzoekers. He bleek daarbij dat de uitkomsten in de drie klinieken grosso modo gelijkgericht waren. Het gezamenlijk resultaat komt op het volgende neer: een cyclusverlenging (d.w.z. een frequentieafname) kon worden geconstateerd en wel voor de manisch-depressieve ziektebeelden 61%, voor recidiverende depressies 76% en voor schizoaffectieve psychoses 30%. Eveneens was er een significante afname van de duur der episoden.

Een bijzonder mooi dubbelblind onderzoek werd gepubliceerd door het Deense team van BAASTRUP e.a. (1970). Dit onderzoek betrof 50 manisch-depressieve vrouwen en 34 vrouwen met recidiverende depressies, die alle reeds profylactisch tenminste 1 jaar lithium carbonaat kregen, goed waren ingesteld op deze therapie en daarvan geen complicaties of bijwerkingen hadden. Uit deze groep patiënten werden qua ziekteverloop vergelijkbare paren gevormd, van wie bij de een de lithium-medicatie werd gehandhaafd, terwijl deze bij de ander werd vervangen door placebo. Van ieder paar werd vergeleken de tijd na het begin van het experiment tot het eventueel intreden van een recidief. Er werd alleen gesproken van recidief indien de toestand zodanig verslechterde dat aanvullende medicatie nodig of opname in een ziekenhuis geïndiceerd was. De bewerking geschiedde volgens sequentie-analytische methode met 1% significantie-niveau. De resultaten waren bijzonder duidelijk. In de manisch-depressieve groep ontstonden 12 recidieven tijdens placebo-toediening (nl. 6 manisch, 5 depressief, 1 gemengd); geen enkel recidief werd gezien bij de patiënten die hun lithium-medicatie hadden voortgezet. In de groep recidiverende depressies waren deze getallen resp. 9 en 0. Het recidiefpercentage bij overgang op placebo binnen het tijdsverloop van het experiment (5 maanden) bedroeg omstreeks 50. De kans op recidief leek onafhankelijk te zijn van de duur van de voorafgaande lithiumbehandeling (minimaal 1 jaar, maximaal 7 jaar). Dus ook na jarenlange onderhoudstherapie met lithium bleek het gevaar van recidief onverminderd te bestaan.

Deze bevindingen worden bevestigd in een onderzoek van HULLIN e.s. (1972). Niet alleen gaf lithiumcarbonaat bij 69 patiënten met zeer frequent recidiverende affectieve psychosen over een periode van gemiddeld 40 maanden een aanzienlijke significante reductie van het aantal recidieven en van de tijd doorgebracht in ziekenhuizen, vergeleken met de periode vóór de lithiumbehandeling, maar ook werd eenzelfde

trend zichtbaar in een dubbelblind discontinueringsexperiment, waarbij in de groep die van lithium op placebo waren overgegaan, méér recidieven voorkwamen dan in de groep die de lithiummedicatie had voortgezet.

COPPEN (1971) onderzocht met een grote groep medewerkers in vier psychiatrische instellingen het profylactisch effect van lithium bij patiënten die lijden aan recidiverende affectanomalieën in de zin van manie of depressie. Vijfenzestig patiënten die geselecteerd waren naar de mate waarin zij in de voorafgaande twee jaar hadden geleden aan depressieve en/of manische episoden namen deel aan het onderzoek, dat zich over twee jaar uitstrekte. Zij werden aselekt ingedeeld in een lithium- en een placebogroep. De lithiumgroep kreeg 'priadel', lithium-carbonaatabletten in een zodanige dosering dat het plasma lithium zich bewoog tussen 0,8 en 1,2 mmol per liter. De beoordeling geschiedde dubbelblind door psychiater en maatschappelijk werker in regelmatige intervallen, waarbij naast een omschrijving van de klinische opnamen, aantallen E.C.T.'s en aanvullende medicatie van antidepressieve en antimanische aard zorgvuldig werden genoteerd. Het voordeel van deze methode is dat de te bestuderen medicatie constant wordt aangehouden gedurende de hele periode, terwijl de daarnaast noodzakelijk geachte andere medicatie, E.C.T. of opname, gebruikt worden als parameter, waarnaar het effect van het te bestuderen middel wordt beoordeeld. De resultaten waren: het globale oordeel over de klinische toestand gedurende de onderzoeksperiode vergeleken met de toestand van de voorafgaande jaren was significant beter voor de lithiumgroep, hetgeen zowel gold voor de unipolaire (dit waren alle recidiverende depressies) als voor de bipolaire gevallen. Bovendien gold dit in gelijke mate voor alle deelnemende instellingen. Eenzelfde significant tot zeer significant verschil bestond voor de tijd doorgebracht in de kliniek en doorgebracht in poliklinische behandeling (met als enige uitzondering de klinische tijd bij de recidiverende depressies, omdat deze gewoonlijk ambulant worden behandeld). Dit verschil was nog veel duidelijker indien de behandelingsperioden werden berekend onder weglating van de eerste 16 weken. In alle gevallen begon het experiment in de kliniek; door een correctie voor deze, voor alle patiënten gemeenschappelijke, klinische behandelingsfase kon pas goed een indruk worden gekregen van de frequentie der recidieven, uitgedrukt in klinische of ambulante behandelingstijd. Dit verschil was zeer significant ten voordele van de lithiumgroep. In de lithiumgroep moest significant minder andere medicatie (antidepressief of antimanisch) worden toegepast. In de placebogroep werd wel E.C.T. geïndiceerd geacht en toegediend, in de lithiumgroep geheel niet.

Eenzelfde resultaat werd gevonden door PRIEN c.s. (1973), die het effect onderzochten van lithiumprofylaxe over twee jaar bij 205 patiënten die hadden geleden aan manische psychosen en die met lithium-

carbonaat waren behandeld. Bij ontslag uit de kliniek — 18 klinieken namen deel — werden de patiënten ingedeeld in een lithium- of een placebogroep. Het onderzoek geschiedde enkelblind. Ook hier was lithiumcarbonaat significant meer effectief dan placebo, gemeten aan het aantal opnamen en het gebruik van aanvullende medicatie. Het effect betrof vooral recidieven van manische psychosen, maar het betrof in mindere mate (niet significant) ook depressieve recidieven. Bovendien was er een significante verbetering voor de lithiumgroep in vergelijking met het verloop voor het onderzoek, terwijl dit verschil niet kon worden vastgesteld bij de placebogroep.

Door deze onderzoeken wordt het steeds meer plausibel dat systematische preventieve behandeling met lithiumcarbonaat inderdaad een effect heeft in de zin van een reductie van een aantal manische en/of depressieve recidieven. Het is echter ook duidelijk dat zelfs na jarenlang lithiumgebruik het staken van deze behandeling opnieuw tot manische of depressieve episoden leidt. Dit impliceert dat de behandeling gedurende zeer lange tijd, zo niet levenslang moet worden toegepast. De medicatie zal bovendien exact en onder regelmatige controle moeten plaatsvinden. De indicatie tot preventieve behandeling lijkt daarmee bepaald te worden door een drietal factoren:

- a — de mate van ziekzijn en invaliditeit zoals deze bepaald worden door frequentie en ernst der episoden;
- b — de gemotiveerdheid van de patiënt op lange termijn een preventieve behandeling te blijven volhouden;
- c — de discipline die de patiënt kan opbrengen in het nauwkeurig opvolgen der voorschriften.

5. FARMACOLOGIE

Lithium is het derde element van een periodiek systeem en het lichtste der alkalimetalen. Het is dermate reactief dat het in vrije toestand in de natuur niet kan voorkomen. Steeds wordt dus met lithium bedoeld het lithium-ion. Van een fysiologische werking van het natuurlijk sporadisch voorkomen van lithium is niets bekend.

In principe zou voor lithium-medicatie ieder oplosbaar lithiumzout kunnen worden gebruikt. Het chloride is door zijn extreem hygroscopische eigenschappen onbruikbaar. Het lithiumcarbonaat is sinds lange tijd ingeburgerd als bruikbare wijze van lithiumtoediening. Het acetaat en het citraat zijn dat echter in principe eveneens. SCHOU en medewerkers toonden in 1954 reeds aan dat de keuze van het anion niet bepalend was voor de werking van het lithium-ion.

Stofwisseling — In de huidige praktijk worden lithiumzouten uitsluitend oraal toegediend. In het maagdarmkanaal wordt lithiumcarbonaat praktisch geheel geresorbeerd. Dit leidt na een uur of drie tot een piek in

de serum lithiumwaarde.

Lithium bindt zich dan niet aan plasma-eiwitten. Er komt een dynamisch evenwicht tot stand tussen het serum en de cellen. In sommige weefsels komt dit evenwicht spoedig tot stand, bv. in lever en nier, in andere weefsels gaat dit langzamer, zoals in spier- en hersenweefsel. In sommige weefsels is de intra-cellulaire lithiumconcentratie lager dan de extracellulaire, b.v. in de lever. In andere weefsels, zoals nier en hersenen, liggen de verhoudingen omgekeerd. Het concentratieverval in de celwand is in de grootteorde 2 tot 4. De lithiumconcentratie in de liquor cerebrospinalis bedraagt ongeveer de helft van de serum lithiumspiegel, is een goede maat voor het lithiumgehalte van het organisme en kan daarom worden gebruikt als maatstaf voor de dosering. Uitscheiding van lithium geschiedt voor het allergrootste deel door de nier. Slechts een kleine fractie verlaat het lichaam met de faeces en met het zweet. Van de lithiumionen die door de glomerulus worden gefiltreerd, verschijnt 1/5 deel in de urine; 4/5 deel wordt teruggeresorbeerd in de proximale tubuli. De renale excretie is recht evenredig met de serumlithiumspiegel. Beide nemen per tijdseenheid af met een constante fractie; het is daardoor mogelijk om te spreken van een half-eliminatie-tijd. Deze bedraagt voor de gemiddelde volwassene ongeveer 24 uur, deze ligt lager voor de adolescenten, in de grootteorde van 18 uur, en hoger voor oudere patiënten: 30 tot 36 uur. De lithiumclearance, die gewoonlijk zeer constant is per patiënt, neemt af indien de natriumopname is verlaagd. Dit leidde in de 40-er jaren tot ongelukken, toen lithiumchloride werd gebruikt als vervangzout ten behoeve van patiënten aan wie zoutloos dieet was voorgeschreven. Zoutloos dieet is thans in het algemeen een contra-indicatie tegen het instellen van lithiumtherapie.

Neveneffecten en complicaties — In het begin van de lithiumbehandeling treden vaak nevenverschijnselen op, ook indien de lithiumspiegel lager blijft dan 1 mmol per liter. Deze bestaan uit gastro-intestinale symptomen als misselijkheid, lichte buikpijn, diarree en soms braken; deze klachten hangen waarschijnlijk samen met de snelle stijging van de serum-lithiumspiegel in de eerste uren na het innemen van het medicament. Daarnaast komt vaak voor een fijne tremor van de handen, die niet reageert op anti-parkinson-middelen. Verder zijn geobserveerd vermoeidheid, spierzwakte, dorst en polyurie. Bij deze vroege polyurie bestaat er een toegenomen diurese van water, natrium en kalium. De meeste van deze vroege nevenverschijnselen verdwijnen na één tot twee weken, ook als de behandeling wordt voortgezet. De dorst, de polyurie en de tremor kunnen langer blijven bestaan, maar zij zijn geen reden om de behandeling te staken. In latere fasen van de lithiumbehandeling kunnen zich een aantal complicaties en nevenverschijnselen voordoen. Van een aantal van deze complicaties staat nog niet ondubbelzinnig vast

dat ze inderdaad te wijten zijn aan het lithiumgebruik.

Lithium en nier. In latere fasen kan polyurie terugkeren. Deze bestaat uit het uitscheiden van grote hoeveelheden urine met laag s.g. en een onvermogen tot concentreren in de urine. De — weinige — geobserveerde gevallen reageerden niet op vasopressine. In één geval konden door nierbiopsie degeneratieve veranderingen in de distale tubuli worden aangetoond. Er zijn slechts enkele gevallen van deze complicatie beschreven, die alle geheel herstelden na het staken van de lithiumtherapie.

Oedeem. Pre-tibiaal oedeem is in een aantal gevallen beschreven (DEMERS en HENINGER, 1970). Dit kwam alleen voor bij verhoogde natrium-opname en ging gepaard met natriumretentie. Er was bovendien een relatie met de leeftijd: boven 40 jaar kwam meer oedeem voor. Er was geen verband tussen de mate van oedeem en de dosering van lithium of de lithiumspiegel. Aangezien spironolacton, een aldosteron-antagonist, het oedeem in een aantal gevallen deed verdwijnen, vermoeden de auteurs dat de natriumretentie en het oedeem te wijten zijn aan een door lithium veroorzaakte toename in aldosteron-productie.

Lithium en cerebrum. Bij lithiumintoxicatie gaat het in hoofdzaak om een cerebrale intoxicatie; zie hiervoor onder 5.3. Verder zijn onder invloed van lithiumbehandeling veranderingen van het E.E.G. beschreven in de zin van een afname van alpha-activiteit en een relatieve toename van tragere frequenties, zoals theta- en zelfs delta-golven.

Lithium en hart. Eveneens zijn beschreven verandering van de elektrische activiteit onder lithiumtherapie. Met name zijn beschreven vervlakking en omkering van T-golven. Alleen bij proefdieren in doseringen die veel hoger zijn dan bij menselijk therapeutisch gebruik ooit bereikt worden, zijn ook ritme-stoornissen verwekt door lithiumtoediening.

Lithium en schildklier. Tijdens lithiummedicatie kan struma optreden (FIEVE en PLATMAN, 1968; SCHOU c.s., 1968^b). Het voorkomen van struma kan worden geschat op 4%; dit werd vastgesteld door SCHOU bij een bevolkingsgroep, waarbij het natuurlijk voorkomen van struma ca. 1% bedroeg. Het gaat daarbij gewoonlijk om een diffuus struma van matige omvang en niet toxisch van aard. Verschijnselen van hypothyreoïdie of mechanische stoornissen door het struma zijn zeldzaam. Bij laboratoriumonderzoek blijkt het P.B.I. verlaagd te zijn, terwijl de opname van radio-actief jodium verhoogd is. Veranderingen in het T.S.H. zijn niet aangetoond. Deze strumata verdwijnen weer, indien de lithiumtherapie wordt gestaakt. Het is echter ook mogelijk ze te doen verdwijnen onder het voortzetten van de lithiumtherapie door het toedienen van thyroxine. Het is nog niet duidelijk waar en hoe lithium in de schildklierstofwisseling interfereert. Mogelijk geschiedt dit op het niveau van enzymsystemen binnen de schildklier.

Lithium en zwangerschap. Aangezien bekend is dat bij proefdieren met

hoge doseringen lithium foetale ontwikkelingsstoornissen kunnen worden verwekt, hebben een aantal onderzoekers lithium-zwangerschapsregisters aangelegd. In een serie van 45 'lithiumbaby's' hadden twee, overigens verschillende, congenitale afwijkingen. Bij één kind waren er klompvoeten, een spina bifida, en een lumbale meningomyelocele, het andere kind had aangeboren afwijkingen van gehoorgang en oorschelp. Ook is eenmaal geobserveerd een struma bij een pasgeborene, dat spoedig tot normale proporties terugkeerde. Hoewel in het algemeen de foetale bloedspiegel ongeveer de helft bedraagt van de lithiumspiegel bij de moeder, is eenmaal een geval waargenomen, waarbij het kind kort na de geboorte een veel hogere bloedspiegel had dan de moeder (2,4 mmol per liter vergelijken bij de moederlijke spiegel van 0,9 mmol per liter) en waarbij gesproken kon worden van een intoxicatie, die overigens zonder restverschijnselen genas.

Hoewel de kans op congenitale misvormingen bij chronische lithiumtherapie niet als significant verhoogd moet worden beschouwd, raden GOLDFELD en WELNSTEIN (1971) aan buitengewoon voorzichtig te zijn. Dit impliceert een strenge indicatiestelling voor het lithiumgebruik, een zo mogelijk staken van de lithium gedurende de eerste drie maanden van de zwangerschap, intensieve controle van de lithiumspiegel, extra waken tegen natriumverlies, en na de geboorte vermijden van borstvoeding.

Het zij goed hierna op te merken dat complicaties en nevenverschijnselen weinig voorkomen en dat vele patiënten het middel nu gedurende vele jaren zonder nadelige gevolgen hebben gebruikt. Daarbij blijkt lithium ook een aantal eigenschappen te hebben die het zeer geschikt maken voor chronisch gebruik; er is nooit iets gebleken van tolerantieverandering, noch van overgevoeligheid, noch van een verminderde werkzaamheid, ook als het middel gedurende jaren gebruikt wordt. Het gebruik van lithium leidt niet tot gewoontevorming of dependentie; abstinëntieverschijnselen zijn na het staken nooit waargenomen.

Lithium-intoxicatie — Lithiumintoxicatie treedt op als het organisme meer lithium opneemt dan de nieren kunnen uitscheiden. In het algemeen zal dus de vergiftiging geleidelijk optreden door een iets te hoge dosering met een geleidelijk stijgende lithiumspiegel. Intoxicatieverschijnselen gaan optreden bij een serum-lithiumgehalte van meer dan 2 mmol per liter. De eerste symptomen van intoxicatie gelijken op de reeds eerder genoemde neveneffecten, die soms in het begin van de behandeling optreden: traagheid, sufheid, spiertrekkingen, tremor, dysarthrie, verlies van eetlust, braken en diarree. Indien de vergiftiging de kans krijgt zich volledig te ontwikkelen ontstaat een ziektebeeld dat in hoofdzaak wordt bepaald door intoxicatie van het centraal zenuwstelsel: er treden dan ernstige bewustzijnsstoornissen op tot coma toe, er is hypertonie der spieren met levendige peesreflexen, fascicula-

ties en tremor over het gehele spierstelsel, aanvallen van hyperextensie der ledematen, soms epileptische insulten. In het E.E.G. theta- en delta-activiteit. De nierfunctie is in dit stadium matig gestoord. De natrium- en kaliumspiegels veranderen niet significant. In enkele, sporadische gevallen is deze intoxicatie dodelijk verlopen. In het algemeen is de lithiumintoxicatie een geheel reversibele toestand. Zodra de lithium-toediening wordt gestaakt, treedt een voorspoedig herstel op, waarbij na één tot drie weken alle verschijnselen zijn verdwenen (SCHOU, 1968a,c).

Wat betreft de behandeling van de lithiumintoxicatie, moet allereerst worden opgemerkt dat er geen specifiek antidotum bestaat. Het lithium moet per vias naturalis worden geëlimineerd en intussen moet de patiënt in leven worden gehouden en moeten complicaties worden bestreden. De behandeling wordt daarmee verwant aan die van andere ernstige intoxicaties zoals barbituraatvergiftigingen. Het gaat dus in de eerste plaats om het verzekeren van de zuurstoftoediening, shockbestrijding, intacthouden van de water- en elektrolytenbalans e.d. In ernstige gevallen is dit een indicatie voor verpleging op een intensive care unit. Gewoonlijk is door de natuurlijke lithiumuitscheiding het gevaar snel geweken. Het toedienen van extra natrium ter versnelling van de lithium-uitscheiding is zinloos gebleken. Versnelling van deze uitscheiding is wel bereikt door middel van osmotische diuretica, alkaliseren van de urine, het toedienen van aminophylline en tenslotte door hemodialyse.

6. MEDICATIE

Preparaten — Lithium wordt tegenwoordig praktisch uitsluitend per os toegediend in de vorm van lithiumcarbonaat. Het — acetaat en — citraat zijn eveneens bruikbaar, maar hebben het nadeel dat het anion veel zwaarder is en derhalve een veel grotere hoeveelheid van het medicament moet worden ingenomen voor het bereiken van een equivalente lithiumspiegel. Lithiumcarbonaat is een relatief goedkope stof die bovendien het voordeel heeft relatief weinig oplosbaar te zijn zodat de resorptie uit het maagdarmkanaal geleidelijk plaatsvindt. Lithiumcarbonaat kan worden voorgeschreven als poeder in iedere gewenste hoeveelheid. In de handel zijn tevens tabletten die 200 mg lithiumcarbonaat bevatten. Eveneens zijn in de handel tabletten met lithiumcarbonaat met vertraagde afgifte: priadel[®]-tabletten, bevattende 400 mg lithiumcarbonaat. Het voordeel van deze tabletten is dat het lithiumcarbonaat zeer geleidelijk wordt geresorbeerd, dat een zeer stabiele lithiumspiegel rond het etmaal ontstaat, en dat het mogelijk is 1 $\times$ per dag, en dan de gehele dagdosis, in te nemen. Aanbevolen wordt dit in de ochtend te doen.

In principe is het mogelijk lithium ook parenteraal toe te dienen en wel

in de vorm van lithiumjodide. In de praktijk wordt van deze mogelijkheid zelden of nooit gebruik gemaakt. Bij patiënten die, om welke reden dan ook, niet in staat of bereid zijn lithiumcarbonaat per os te nemen, worde de voorkeur gegeven aan andere medicamenten.

Er bestaan geen lithiumhoudende depotpreparaten.

Dosering — De dosering dient plaats te vinden op geleide van de lithiumspiegel in het serum. De dosering dient zo te worden gekozen dat een effectieve en veilige lithiumspiegel wordt bereikt. Voor de therapie van manische psychosen wordt hiervoor aangegeven 0.5-1.6 mmol per liter; de preventieve onderhoudsspiegel kan lager zijn: 0.5-1.2 mmol per liter (MALETZKY en BLACHLY, 1971). Voor volwassenen is daarvoor nodig een dosering die kan variëren tussen 800 en 1800 mg lithiumcarbonaat per dag. Bij oudere patiënten, die een lagere lithiumclearance hebben, kan met een lagere dosering worden volstaan.

Controle —

(a) *Voor de behandeling.* Alvorens met lithiumbehandeling te beginnen is het noodzakelijk vast te stellen dat de patiënt een normale nierfunctie heeft. Verder zij er hier nog eens op gewezen dat zoutloos dieet een contra-indicatie is tegen de lithiumbehandeling. Sommige onderzoekers beschouwen deze contra-indicatie niet als een absolute; zij wijzen er dan echter wel op dat de behandeling met de grootste voorzichtigheid en onder zeer frequente controle dient plaats te vinden.

(b) *Tijdens de behandeling.* Het lithiumgehalte van het serum kan op betrouwbare wijze snel worden bepaald. Gewoonlijk geschiedt dit vlamfotometrisch. Er bestaat ook een absorptie-spectro-fotometrische techniek. Het probleem van de lithiumbehandeling is de betrekkelijk smalle therapeutische marge van het middel. Bij een lithiumspiegel lager dan 0.5 mmol per liter kan geen therapeutisch of profylactisch effect worden verwacht. De effectieve en veilige spiegel beweegt zich tussen 0.5 en 1.6 mmol per liter; boven 1.6 mmol per liter geraakt de patiënt in de gevarenzone en een lithiumspiegel van 2.0 mmol per liter en hoger moet als toxisch worden beschouwd. Regelmatige controle van de lithiumspiegel blijft gedurende de gehele behandeling essentieel. De frequentie van deze controle hangt af van de fase van de behandeling en van het verloop. Aanvankelijk zal dit zeker wekelijks moeten geschieden of eventueel nog frequenter, later kan worden volstaan met een maandelijks controle. Of deze controle nog minder frequent kan worden uitgevoerd, is mede afhankelijk van de gedisciplineerdheid en medewerking, die van de patiënt redelijkerwijs kan worden verwacht. Controle is altijd noodzakelijk als zich verschijnselen voordoen, die op intoxicatie zouden kunnen wijzen; eveneens is controle noodzakelijk indien een recidief van de ziekte zich aankondigt. Het kan immers zijn dat de lithiumspiegel onder de effectieve waarde

is gedaald.

Bij deze controle dient rekening te worden gehouden met het ogenblik van de bloedafname. Indien dit nuchter geschiedt, voor het innemen van de eerste lithiumdosis, zal een relatief lage lithiumspiegel worden gevonden. Een nuchtere spiegel van 0.8 mmol per liter zal ongeveer overeenkomen met een gemiddelde dagspiegel van 1.1 mmol per liter. Er is in dat geval dus geen behoefte aan verhoging der medicatie. Indien de bepaling midden op de dag geschiedt moet dit zo worden gedaan dat niet een resorptiepiek wordt gemeten. Het kan daartoe noodzakelijk zijn een dosering op te schuiven of eventueel weg te laten. Het spreekt vanzelf dat de patiënt op de hoogte moet zijn van de nevenverschijnselen en van de toxische effecten die zich eventueel kunnen voordoen, zodat hij zo nodig eigener beweging kan alarmeren.

7. WERKINGSWIJZE

Binnen het kader van dit praktisch artikel is een uitvoeriger beschouwing over de werkwijze(n) van lithium niet op zijn plaats. Het zou uitgebreide excursie vragen in biochemische finesses. In het algemeen kan worden gezegd dat de werkwijze van lithium niet vaststaat. Het onderzoek is in volle gang. Wel zijn er een aantal hypothesen die hier kunnen worden vermeld:

(1) Het is mogelijk dat manische patiënten een andere lithiumstofwisseling hebben dan normalen. Manische patiënten lijken lithium veel langer te retineren en hun voorraad pas weer los te laten als de manie zich herstelt. Het is niet duidelijk waar het lithium wordt opgeslagen. De betekenis van het fenomeen, dat overigens nog niet waterdicht is bevestigd, is nog onduidelijk.

(2) Er zijn aanwijzingen (COPPEN, 1965) dat bij manische en depressieve psychosen de electrolytenhuishouding is gestoord. Onderzocht wordt de hypothese of lithium niet werkzaam is door ingrijpen in de electrolytenbalans. Met name wordt daarbij overwogen dat lithium natrium uit zijn intracellulaire positie zou kunnen verdringen. Lithium wordt even gemakkelijk als natrium in de cel opgenomen, het verlaat deze echter veel moeilijker dan natrium.

(3) Er is een hypothese dat manische en depressieve psychosen gepaard gaan met en te maken hebben met stoornissen in de catecholaminehuishouding. Volgens de bijbehorende hypothese zou lithium een stabiliserende werking hebben op het catecholamine-systeem.

(4) Lithium heeft niet alleen invloed op de stofwisseling van natrium en kalium, maar ook van calcium en magnesium. Via deze verschillende kationen zou lithium een stabiliserende invloed hebben op neurale celmembranen.

8. CONCLUSIE

- 1 Lithium is een voortreffelijk middel tegen manische psychosen.
- 2 Lithium is zeer waarschijnlijk een goed profylacticum tegen de katastrofale recidiverende manische en depressieve psychosen.
- 3 Lithium is, mits goed gecontroleerd, een redelijk veilig geneesmiddel.
- 4 Lithiumtherapie vraagt de gedisciplineerde medewerking van de patiënt. De moeilijkheidsgraad van deze medewerking lijkt equivalent te zijn aan die van een behandeling met insuline of met antistollingsmiddelen. Gewoonlijk zal dus deze therapie, ook op lange termijn, mogelijk zijn.

SAMENVATTING

Literatuuroverzicht over de therapeutische en profylactische waarde van lithiumcarbonaat. De therapeutische waarde van lithiumcarbonaat bij de behandeling van manieën is bewezen; de therapeutische waarde bij de depressie is twijfelachtig en deze is minder goed dan het effect van antidepressiva.

Een belangrijke discussie is gaande over het profylactisch effect van lithium-carbonaat bij recidiverende manisch-depressieve psychosen. Een snel toenemend aantal goed opgezette en gecontroleerde onderzoeken, die zich uitstrekken over vele jaren, in vele ziekenhuizen verricht, wijst op een reëel en aanzienlijk profylactisch effect, zowel wat betreft het verminderen van de manieën als van de depressieve recidieven.

Problemen met betrekking tot complicaties en toxiciteit, dosering en controle worden besproken.

SUMMARY

THE USE OF LITHIUM IN MANIC DEPRESSIVE PSYCHOSES

Survey of literature on the therapeutic and prophylactic value of lithium carbonate. The therapeutic value in the treatment of mania has been established beyond doubt; the therapeutic value in depression is doubtful and is inferior to the effect of anti-depressive drugs. An important issue is the effect of lithium prophylaxis of recurrent manic and depressive psychoses. A rapidly growing number of well-designed and controlled studies over many years and many hospitals indicates a real and important prophylactic effect, not only by reducing the number of manic attacks but also of depressive relapses.

The problems of complications and toxicity, dosage and control are discussed.

LITERATUUR

- J. Angst, P. Wei, P. Grof, P. C. Baastrup, M. Schou (1970), Lithium Prophylaxis in Recurrent Affective Disorders, *Brit. J. Psychiat.* 116, 604.
 P. C. Baastrup, M. Schou (1967), Lithium as a Prophylactic Agent, *Arch. Gen. Psychiat.* 16, 162.

- P. C. Baastrup, M. Schou (1968), Prophylactic Lithium, *Lancet* *I*, 1419.
- P. C. Baastrup, J. C. Poulsen, M. Schou, K. Thomson, A. Amdisen (1970), Prophylactic Lithium: double-blind discontinuation in manic-depressive and recurrent depressive disorders, *Lancet* *II*, 326.
- B. Blackwell, M. Shepherd (1968), Prophylactic Lithium, an other therapeutic myth, *Lancet* *I*, 968.
- W. E. Bunney, F. K. Goodwin, J. M. Davis, J. A. Fawcett (1968), A behavioral-biochemical study of Lithium Treatment, *Am. J. Psychiat.* *125*, 499.
- J. F. J. Cade (1949), Lithium salts in the treatment of psychotic excitement, *Med. J. Austr.* *36*, 349.
- A. Coppen, R. Noguera, J. Bailey, B. H. Burns, M. S. Swani, E. H. Hare, R. Gardner, R. Maggs (1971), Prophylactic Lithium in affective disorders, *Lancet* *II*, 275.
- A. Coppen (1965), Mineral Metabolism in affective disorders, *Brit. J. Psychiat.* *111*, 1133.
- R. Demers, G. Heninger (1970), Pretibial edema and sodium retention during lithium carbonate treatment, *JAMA* *214*, 1845.
- W. L. Dyson, M. Mendelson (1968), Recurrent depression and the lithium ion, *Am. J. Psychiat.* *125*, 544.
- R. R. Fieve, S. R. Platman, R. R. Plutchik (1968a), The Use of Lithium in affective disorders; I. acute endogenous depression, *Am. J. Psychiat.* *125*, 487.
- R. R. Fieve, S. R. Platman, R. R. Plutchik (1968b), The Use of Lithium in affective disorders; II. prophylaxis of depression, *Am. J. Psychiat.* *125*, 492.
- R. R. Fieve, S. R. Platman (1968c), Lithium and Thyroid Function in manic-depressive psychosis, *Am. J. Psychiat.* *125*, 527.
- R. R. Fieve, S. R. Platman (1968d), Followup/Studies of Lithium and thyroid function in manic-depressive illness, *Am. J. Psychiat.* *125*, 1443.
- R. R. Fieve (1970), Lithium in psychiatry, *Int. J. Psychiat.* *9*, 375.
- M. Goldfeld, M. R. Weinstein (1971), Lithium in pregnancy: a review with recommendations, *Am. J. Psychiat.* *127*, 888.
- P. Grof, M. Schou, J. Angst, P. C. Baastrup, P. Weis (1970), Methodological problems of prophylactic trials in recurrent affective disorders, *Brit. J. Psychiat.* *116*, 599.
- G. P. Hartigan (1963), The Use of Lithium salts in affective disorders, *Brit. J. Psychiat.* *109*, 810.
- R. P. Hullin, R. McDonald, M. N. E. Allsopp (1972), Prophylactic Lithium in recurrent affective disorders, *Lancet* *I*, 1044.
- M. H. Lader (1968), Prophylactic Lithium?, *Lancet* *II*, 103.
- R. Maggs (1963), Treatment of manic illness with lithium carbonate, *Brit. J. Psychiat.* *109*, 56.
- B. Maletzky, P. H. Blachly (1971), *The use of lithium in psychiatry*, Butterworths, London.
- P. I. Melia (1970), Prophylactic Lithium: a double-blind trial in recurrent affective disorders, *Brit. J. Psychiat.* *116*, 621.
- W. Ploegsma (1963), Behandeling van psychotische opwindingsstoestanden met lithii carbonas, *N.T.v.G.* *107*, 397.
- R. F. Prien, E. M. Saffey, C. J. Klett (1973), Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness, *Arch. gen. Psychiat.* *28*, 337.
- B. M. Saran (1969), Prophylactic Lithium?, *Lancet* *I*, 1208.
- M. Schou, P. C. Baastrup, P. Grof, P. Weis, J. Angst (1970a), Pharmacological and Clinical Problems of Lithium Prophylaxis, *Brit. J. Psychiat.* *116*, 615.
- M. Schou, A. Amdisen, S. Jensen, T. Olsen (1968b), Occurrence of goitre during Lithium Treatment, *Brit. Med. J.* *3*, 710.
- M. Schou, A. Amdisen, J. Trap-Jensen (1968c), Lithium poisoning, *Am. J.*

Psychiat. 125, 520.

- M. Schou (1963), Normothymotics, 'Mood-Normalizers', *Brit. J. Psychiat.* 109, 803.
- M. Schou, N. Juel-Nielsen, E. Strömngren, H. Voldby (1954), The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 17, 250.
- M. Schou (1959), Lithium in Psychiatric Practice, *Psychopharmacologia* 1, 65.
- M. Schou (1968a) Lithium in psychiatric therapy and prophylaxis, *J. Psychiat. Res.* 6, 67.
- M. Schou, A. Amdisen (1970), Lithium in Pregnancy, *Lancet* I, 1391.
- R. M. Silbermann, F. Beenen, G. R. van den Berg (1969), De behandeling van puerperaalpsychosen met perfenazine en lithium carbonaat, *Ned. T. v. Psychiat.* 11, 329.
- G. Spring, D. Schweid, C. Gray, J. Steinberg, M. Horwitz (1970), A double blind comparison of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states, *Am. J. Psychiat.* 126, 1306.
- C. D. van der Velde (1970), Effectiveness of lithium carbonate in the treatment of manic-depressive illness, *Am. J. Psychiat.* 127, 345.
- H. Zall, P. G. Therman, J. M. Myers (1968), Lithium Carbonate: a clinical study, *Am. J. Psychiat.* 125, 549.