Lithium bij patiënten met een schizofrenie

door S. Leutscher, J.W. Louwerens, J. Korf en C.J. Slooff

Samenvatting

In deze literatuurstudie onderzoeken de auteurs het nut van behandeling met lithium bij patiënten met een schizofrenie. Analyse van de twaalf gecontroleerde en 14 ongecontroleerde en gevalsonderzoeken laat onder andere zien dat lithium in alle onderzoeken superieur was aan placebo en met name van nut lijkt als additivum in geval van een onvoldoende effect van neuroleptica. Daarnaast lijkt lithiumtoevoeging de mogelijkheid te bieden de neurolepticumdosering te verlagen en is er misschien ook een indicatie voor lithium als monotherapie in geval van therapieresistentie voor neuroleptica. Ten slotte bleek lithium, ook in combinatie met neuroleptica, een relatief veilig medicament bij de doelgroep. Praktische en theoretische implicaties van de bevindingen worden bediscussieerd.

Inleiding

Ongeveer 30% van de patiënten met een schizofrenie reageert niet op neuroleptica (Slooff 1988a). Ook is bekend dat de prevalentie van schizofrenie sinds de introductie van de neuroleptica niet is afgenomen (Ban 1982) en dat deze medicatie soms ernstige, zelfs irreversibele bijwerkingen geeft (Schooler en Carpenter 1983). Lithium is, evenals atypische neuroleptica als clozapine, een van de alternatieve medicamenten waarbij hoopgevende resultaten zijn geboekt (Tamminga en Gerlach 1987, Hollister 1987). Aangezien onze literatuurstudie zich primair op de categorie patiënten richt bij wie de ziekte in het algemeen een ongunstige beloopsvorm kent, zijn slechts opgenomen de patiënten met een ziekteduur langer dan een half jaar. Deze grens van zes maanden wordt in de DSM-III-R aangehouden als punt van maximale differentiatie met betrekking tot onder andere beloop en familiehistorie.

Hoewel in de vier meest recente literatuuronderzoeken over het effect van lithium bij schizofrenie (Delva en Letemendia 1982; Donaldson e.a. 1983; Matot e.a. 1983; en Atre-Vaidya en Taylor 1989) telkens werd geconcludeerd dat lithium van nut kon zijn wordt de waarde van deze

conclusies voor onze doelgroep sterk beperkt doordat bij ± 15% van de in totaal 425 ingesloten patiënten de diagnose schizofrenie op onduidelijke criteria werd gesteld en bij ± 70% in feite sprake was van schizofreniforme, schizoaffectieve en zelfs affectieve stoornissen. De betreffende literatuuroverzichten geven dan ook geen duidelijk beeld van het effect van lithium bij patiënten met een schizofrenie en evenmin kon de vraag van Delva e.a. worden beantwoord of het effect van lithium meer betrof dan alleen affectieve symptomatologie. Dit literatuuronderzoek richt zich op de volgende vragen: 1. Is lithiumtherapie van nut bij patiënten met een schizofrenie? 2. Betreft een eventueel effect meer dan alleen affectieve symptomatologie?

Selectiemethode

Ter beantwoording van deze vragen zijn voor dit overzicht alle in de Index Medicus (Medline) of in Excerpta Medica (EM Base) bekende studies naar het effect van lithium bij schizofrenie verzameld, voor zover patiënten werden ingesloten voor wie gold dat: 1. De diagnose schizofrenie eenduidig was, door gebruikmaking van een diagnostisch instrument of, in enkele gevallen, door een ons inziens adequate beschrijving. 2. De ziekteduur minimaal een half jaar bedroeg.

Twaalf op deze wijze verzamelde onderzoeken richtten zich uitsluitend op patiënten met een schizofrenie, terwijl in veertien onderzoeken de informatie over deze patiënten uit de gegevens van een grotere groep kon worden gedestilleerd, onder wie zich ook patiënten met schizofreniforme en schizoaffectieve stoornissen bevonden. In totaal konden uit de zesentwintig onderzoeken 362 patiënten met een schizofrenie worden opgenomen. Hiervan zijn achttien onderzoeken met 291 patiënten niet in eerdere overzichtsartikelen opgenomen. In vrijwel alle gevallen ging het om intramuraal verblijvende patiënten.

De gecontroleerde onderzoeken met lithium als additivum bij neuroleptica zijn schematisch weergegeven in tabel 1. De gecontroleerde en ongecontroleerde onderzoeken met lithium als monotherapie zijn opgenomen in tabel 2. In de tabellen is onder andere de voorafgaande neurolepticarespons vermeld om een eventueel verband tussen lithiumrespons en therapieresistentie voor neuroleptica na te gaan. Ook is aangegeven of verbetering werd geconstateerd in de zogenaamde psychotische kernsymptomen (hallucinaties, wanen, formele denkstoornissen) en of lithium specifiek op bepaalde symptomen effect had.

Gecontroleerde onderzoeken met lithium als additivum bij neuroleptica (tabel 1)

De onderzoeken van Small e.a. (1975), Growe e.a. (1979) en Carman e.a. (1981) kenden een identieke opzet. De gevonden resultaten in het

Tabel 1: Gecontroleerde onderzoeken met lithium als additivum bij neuroleptica

Auteur	Nt	Ns	Diagnose	Ziekteduur	VNR	Studieopzet	Meetinstr.	Resultaat	VKS
Small e.a. (1975)	22	14	Feighner Chron. Schizofrenie	gemiddeld 9 jaar	slecht	Dbl. c.o. nl.+li. vs. nl. + plac. 4x4 weken	BPRS NOSIE CGI MSRS	8:nl.+li.=nl.+plac. 6:nl.+li.>nl.+plac.	Ja
Growe e.a. (1979)	8	6	RDC Chron. Schizofrenie	minimaal 2 jaar	slecht	Dbl.c.o. nl.+li. vs. nl.+plac. 4x4 weken	PIP	nl.+li.>nl.+plac. m.b.t. 3 items	Nee
Carman e.a. (1981)	18	11	RDC Chron. Schizofrenie	gemiddeld 12,5 jaar	slecht	Dbl.c.o. nl.+li. vs. nl.+plac. 3x4 weken	BPRS	5: nl.+li.=nl.+plac. 4: nl.+li.>nl.+plac. (minimaal 33%) 2: nl.+li.<nl.+plac.	Ja
Huang e.a. (1984)	27	10	DSM-III Chron. paran. Schizofrenie	Nv	Nv	Dbl. nl.+li. vs. nl.+plac. 4 weken daarna open: nl.+li. non-resp. op nl. nl.+plac. non-resp. op nl.+li. 6 weken	GAS	5: respons op nl.+li. 2: respons op nl. 3: geen respons	Nv
Lerner e.a. (1988)	36	36	RDC Schizofrenie	minimaal 0,5 jaar	Nv	Dbl. halo.+li. vs. halo.+ plac. 8 weken	BPRS	nl.+li.: BPRS van 34 naar 11 nl.+Plac.: BPRS van 36 naar 25 bij subgroep met depr. symptomatologie	Ja
Rysánek e.a. (1989)	33	33	Chron. Schizofrenie	gemiddeld 6 jaar	Nv	Open: perf.+li. vs. perf. c.o. 2x3 weken, met plac. interval (4 dagen)	BPRS GAS	25: resp. op perf. 8: geen respons op perf., waarvan 4 wel op perf.+li.	Ja

onderzoek van Growe e.a. lijken van beperkte waarde in verband met het geringe aantal ingesloten patiënten en het ontbreken van informatie over de individuele respons. Evenals in de methodologisch goed opgezette onderzoeken van Small e.a. en Carman e.a. bleek lithium superieur aan placebo. In het onderzoek van Carman e.a. zijn door ons slechts de weergegeven scores op opwinding en psychose beoordeeld en niet die op depressie, aangezien een hogere score op depressie volgens de auteurs meestal was toe te schrijven aan een meer coherente communicatie.

Het onderzoek van Huang en Bowden (1984) was er primair op gericht de relatie tussen MAO-activiteit in bloedplaatjes en behandeling met lithium na te gaan. Uit het gecompliceerde design kon voor wat betreft de klinische resultaten worden afgeleid dat de combinatie van lithium met neuroleptica superieur was aan neuroleptica alleen.

Het onderzoek van Lerner e.a. (1988) kenmerkt zich door een zeer gedegen methodologische opzet. De 36 patiënten werden op grond van blind tot stand gekomen BPRS-scores onderverdeeld in twee even grote groepen, één met en één zonder depressieve kenmerken. De milde depressieve symptomatologie was volgens de auteurs zeker niet ernstig genoeg voor een diagnose schizoaffectieve stoornis. Afzonderlijke analyse van de BPRS-scores liet zien dat het effect van toevoeging van lithium niet alleen een affectieve component betrof, maar ook significant was voor denkstoornissen.

Rysánek e.a. (1989) berichten summier over een vergelijkend onderzoek tussen perfenazine alleen (gemiddeld 56 mg/dag) en perfenazine (gemiddeld 39 mg/dag) gecombineerd met lithium. Persoonlijke communicatie met de auteurs verschafte meer inzicht, waarbij onder andere duidelijk werd dat de resultaten van de eerste fase van de behandeling bij die van de tweede fase werden opgeteld. Respons, gemeten door een globale klinische inschatting, werd gedefinieerd als 'substantiële, soms volledige, klinische verbetering'. Analyse van de individuele items en factoren, zoals gemeten met BPRS, gaf geen verschil te zien tussen de twee therapievormen.

Gecontroleerde en ongecontroleerde onderzoeken met lithium als monomedicatie (tabel 2)

In de identiek opgezette onderzoeken van Alexander e.a. (1979), Van Kammen e.a. (1980) en Van Kammen e.a. (1981) bleek lithium, naast enig effect op de psychotische kernsymptomen, met name van nut met betrekking tot depressieve symptomatologie. Elf patiënten uit het onderzoek van Van Kammen e.a. (1980) en tien uit het onderzoek van Van Kammen e.a. (1981) werden naar RDC-criteria gediagnostiseerd als 'postpsychotisch depressief syndroom in residuale schizofrenie' en naar DSM-III-criteria als 'atypisch depressief syndroom in residuale schizofrenie'. Bij 13 van deze 21 patiënten verbeterde op lithium de depressieve

Tabel 2: Gecontroleerde en ongecontroleerde onderzoeken met lithium als monomedicatie

Auteur	Nt	Ns	Diagnose	Ziekteduur	VNR	St udieopzet	Meetinstr.	Resultaat	VKS
Alexander e.a. (1979)	13	7	DSM-III Schizofrenie	Nv	Nv	Dbl. li. vs. plac. 4 weken	BHGRS	2:li. = plac. 3:li. > plac. 2:li. < plac.	Ja
Van Kammen e.a. (1980)	11	11	RDC Schizofrenie	gemiddeld 3 jaar	Nv	Dbl. li. vs. plac. 5 weken	BHGRS	3:li. = plac. 6:li. > plac. 2:li. < plac.	Ja
Van Kammen e.a. (1981	20	20	RDC Schizofrenie	gemiddeld 5 jaar	Nv	Dbl. li. vs. plac. 4 weken	BPRS BHGRS	4:li. = plac. 12:li. > plac. 4:li. < plac.	Ja
Braden e.a. (1982)	78	11	DSM-III Schizofrenie	Nv	Nv	Dbl. li. vs. chloorpr. 3 weken	GAS BPRS	li. = chloorpr.	Nv
Bowers e.a. (1983)	17	6	DSM-III Schizofrenie	Nv	Nv	Dbl. li. vs. plac. 5 weken	verpleeg-kundige scores	3:li. = plac. 3:li. > plac.	Ja
Garver e.a. (1984)	16	7	DSM-III Schizofrenie	Nv	Nv	Dbl. li. vs. plac.	NHSI	6:li. = plac. 1:li. > plac.	Ja
Onderzoeks-groep 'Cincinatti' (USA) (1980-1988)	271	171	DSM-III Schizofrenie	Nv	Nv	open, niet blind	NHSI CGI	154:geen of minder dan 35% verbetering na 14 dagen 17:minimaal 35% verbetering na 14 dagen en ontslag met volledige remissie	Ja

symptomatologie (gemiddeld 30%) en bij vier van hen verdwenen deze symptomen geheel. Het niveau van premorbide functioneren gaf in geen van de bovengenoemde onderzoeken voorspelling van klinische respons.

In het onderzoek van Braden e.a. (1982) bleek lithium gelijkwaardig aan chloorpromazine. Deze bevinding lijkt echter van relatieve betekenis, gezien het geringe aantal ingesloten patiënten.

De onderzoeken van Bowers e.a. (1983) en Garver e.a. (1984) gaven enige indicatie dat lithium bij een aantal patiënten superieur kan zijn aan placebo. De onderzoeksgroep uit Cincinatti (USA) heeft zich geconcentreerd op het identificeren van een verondersteld subtype binnen de groep van niet-affectieve psychosen, die gunstig reageert op behandeling met lithium, op basis van clustering van biologische, ziekteverloop-, familiehistorie- en medicatieresponsgegevens.

De zes onderzoeken (Hirschowitz e.a. 1980; Hirschowitz e.a. 1982; Garver e.a. 1984; Zemlan e.a. 1984; Sautter en Garver 1985; Garver e.a. 1988) kenden een identieke opzet en zijn daarom door ons onder één noemer samengevat in tabel 2.

Met betrekking tot de totale groep van niet-affectieve psychosen gaf slechts de respons op lithium na zeven dagen een goede voorspelling van de uiteindelijke respons (Zemlan e.a. 1984a). Dit kwam overeen met een eerdere bevinding van dezelfde auteurs bij 61 patiënten met schizofrenie en schizoaffectieve stoornissen (Zemlan e.a. 1984b).

Naast de bovengenoemde onderzoeken zijn ook nog acht gevalsonderzoeken met in totaal 19 patiënten in de literatuur bekend, allen resistent voor behandeling met neuroleptica alleen. Bij 14 patiënten gaf lithium als additivum bij neuroleptica en bij 5 patiënten lithium als monotherapie een duidelijke verbetering van het klinische beeld te zien (ook met betrekking tot psychotische kernsymptomen).

Commentaar

Analyse van de resultaten en onderlinge vergelijking van de zesentwintig onderzoeken wordt bemoeilijkt doordat deze onderzoeken sterk verschilden in hun methodologische opzet. De twaalf gecontroleerde onderzoeken, zeven ongecontroleerde en zeven gevalsonderzoeken hadden bovendien in enkele gevallen een verwarrend design. Aanzienlijke verschillen waren er ook met betrekking tot het aantal ingesloten patiënten, de duur van het onderzoek, de wijze van resultaatbeoordeling en de gehanteerde criteria voor klinische respons. Ondanks deze verschillen lijkt er sprake van een consistente trend, namelijk dat lithium van nut kan zijn bij patiënten met een schizofrenie.

In de twaalf onderzoeken, met 124 patiënten, die lithium als additivum kregen, werd de lithiumspiegel telkens ingesteld op een waarde

tussen 0.6 en 1.3 mmol/l. Het therapeutisch effect trad in de onderzoeken die daaromtrent informatie gaven snel na het bereiken van een therapeutische spiegel op.

Mogelijk is lithiumtoevoeging met name van nut bij patiënten die slecht op neuroleptica reageren. In de vergelijkende onderzoeken verbeterden ± 40% van de patiënten met een slechte voorafgaande neurolepticarespons substantieel na additie van lithium. In drie onderzoeken (Glick e.a. 1980; Olfson 1988; Small e.a. 1975) konden patiënten worden ontslagen op de gecombineerde therapie bij wie dat met neuroleptica alleen niet mogelijk was gebleken.

Een mogelijke verklaring voor het werkingsmechanisme van de gecombineerde therapie vormen de bevindingen van onder andere Pert e.a. (1978) en Verimer e.a. (1983) bij dieren en Van Sternberg e.a. (1983) bij de mens. Zij vonden dat lithiumtoevoeging aan neuroleptica de functionele supersensitiviteit van dopaminereceptoren (ontstaan door langdurig neurolepticagebruik) kan verminderen en zo een intensivering van de blokkade van de dopaminereceptoren kan geven. In dit licht is het interessant dat in het onderzoek van Small e.a. de responders op lithium gemiddeld tweemaal zo lang waren gehospitaliseerd (en langer neuroleptica hadden gebruikt) dan non-responders. De analyse van het onderzoek van Carman e.a. (1981) geeft een identieke trend te zien.

Als andere mogelijke verklaring wordt in een aantal onderzoeken (o.a. Müller-Oerlinghausen 1985) het serotonine-agonistische effect van lithium genoemd. Bleich e.a. (1988) verwijzen in hun literatuuroverzicht over de serotonine hypothese in schizofrenie naar de talrijke aanwijzingen voor een modulerend, c.q. inhiberend effect van serotonine op dopaminerge transmissie. Deze hypothese over het effect van serotonine-agonisten en/of –antagonisten (Gerlach 1991; Louwerens e.a. 1990; Louwerens e.a. 1991).

Een interessante bevinding in ons overzicht is dat alle auteurs die neuroleptica in niet-gefixeerde doses toedienden (Glick e.a. 1980; Lerner e.a. 1988; Olfson 1988 en Rysánek e.a. 1989) vonden dat bij toevoeging van lithium de dosering van neuroleptica aanzienlijk, met gemiddeld 40%, kan worden verlaagd.

Bijwerkingen

Van slechts 30 patiënten die lithium als monotherapie kregen werd expliciet informatie verschaft met betrekking tot bijwerkingen. Eén patiënt vertoonde lichte en reversibele verschijnselen van neurotoxiciteit (tremoren aan de vingers).

Aandacht voor de mogelijk neurotoxische interactie van de combinatie haloperidol/lithium is ontstaan na de door Cohen en Cohen (1974) gerapporteerde, ernstige en irreversibele neurotoxische bijwerkingen. Recente literatuuroverzichten van Batchelor en Lowe (1990) en Schou

(1990) geven hiervoor echter geen aanwijzingen. Zij analyseerden de in de literatuur bekende gevallen van neurotoxiciteit op de gecombineerde therapie en concludeerden dat er geen aanwijzingen waren voor een specifieke interactie tussen neuroleptica en lithium die neurotoxiciteit zou kunnen verklaren. De beschreven bijwerkingen konden volgens de auteurs worden toegeschreven aan of lithiumtoxiciteit, in vrijwel alle gevallen bij lithiumspiegels (veel) hoger dan 1.2 mmol/l, of aan een maligne neurolepticasyndroom bij vaak hoge doseringen neuroleptica. De auteurs bevonden de gecombineerde therapie relatief veilig bij lithiumspiegels onder 1.0 mmol/l. In de in ons overzicht beschreven onderzoeken werd bij 39 patiënten informatie verschaft over bijwerkingen op de gecombineerde therapie. Eén vertoonde reversibele neurotoxische symptomatologie (verwardheid en lichte mate van geheugenverlies). Daarnaast maakten Rysánek e.a. (1989) melding van een niet nader gespecificeerd aantal patiënten met bijwerkingen, met name tremoren aan de bovenste ledematen. Zij vonden echter geen verschil in incidentie ten aanzien van de bijwerkingen tussen de gecombineerde therapie en en neuroleptica als monotherapie.

De voorlopige conclusie kan dan ook zijn dat, bij adequate doses, lithium, ook in combinatie met neuroleptica, een relatief veilig medicament lijkt voor patiënten met een schizofrenie.

Discussie en conclusie

Bestudering van de verzamelde literatuur laat zien dat er een indicatie is voor lithium bij patiënten met een schizofrenie en dat in vrijwel alle onderzoeken, naast effect op onder andere (postpsychotische) depressieve symptomatologie, rusteloosheid en agressie, verbetering optrad in de zogenaamde psychotische kernsymptomen. Dit kan belangrijke implicaties hebben in zowel theoretisch als praktisch opzicht.

Het primaire indicatiegebied voor lithiumtherapie is de profylaxe van stemmingsstoornissen en het directe therapeutische effect op manieën en in het algemeen op affectieve symptomatologie (Nolen en Van Kempen 1984). Dit literatuuronderzoek laat, evenals de literatuuroverzichten van onder anderen Schou (1980) en Barklage en Jefferson (1989) zien dat lithium ook van nut kan zijn bij niet-affectieve stoornissen. De opinies van Procci (1978) en Pope en Lipinski (1978), zoals vermeld in hun onderzoeken naar diagnostische procedures bij schizofrenie en affectieve stoornissen, dat een eventueel effect van lithium bij niet-affectieve stoornissen slechts tot stand kon komen via beïnvloeding van een affectieve component, vindt geen bevestiging in de literatuur. Immers, in slechts een beperkt aantal onderzoeken was er sprake van affectieve symptomatologie en dan nog uitsluitend als nevensymptomen van een schizofrenie. De door Zemlan e.a. (1984a) uitgevoerde analyse van de symptoomremissie in de tijd bij 24 patiënten, onder wie 20 met een

DSM-III-diagnose schizofrenie, laat zien dat de grootste verbetering op lithium optrad bij de psychotische kernsymptomen en dat de invloed van lithium op affectieve symptomen pas later optrad (2e/3e week) en veel minder sterk was.

Er lijkt in principe een tamelijk breed indicatiebereik te bestaan voor lithium bij patiënten met een schizofrenie. Het kan als additivum worden gebruikt bij patiënten die resistent zijn voor neuroleptica en ook substitutie van neuroleptica door lithium als monotherapie lijkt in een aantal gevallen effectiever. Ten slotte lijkt lithium, ook in combinatie met neuroleptica, een relatief veilig medicament.

Gebruikte afkortingen in de tabellen en tekst:

ADRS	=	Affective Disorder Rating Scale
BHGRS	=	Bunney-Hamburger Global Rating Scale
BPRS	=	Brief Psychiatric Rating Scale
CGI	=	Clinical Global Impression
DSM	=	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GAS	=	Global Assessment Scale
IBRS	=	Inpatient Behavorial Rating Scale
MSRS	=	Manic State Rating Scale
NHSI	=	New Haven Schizophrenia Index
NOSIE	=	Nurses Observation Scale for Inpatient Evaluation
PIP	=	Psychotic Inpatient Profile
RDC	=	Research Diagnostic Criteria
VNR	=	Voorafgaande Neurolepticarespons
Nv	=	Niet vermeld
Ns	=	Het aantal in de studie ingesloten patiënten met een schizofrenie
Nt	=	Het totaal van de in de studie ingesloten patiënten (incl. patiënten met schizofreniforme en schizoaffectieve stoornissen)
VKS	=	Verbetering van psychotische kernsymptomen
Dbl.	=	Dubbelblind
c.o.	=	Cross-over
nl.	=	Neuroleptica
li.	=	Lithium
plac.	=	Placebo
halo.	=	Haloperidol
perf.	=	Perfenazine
=	=	Gelijkwaardig aan
>	=	Superieur aan
<	=	Inferieur aan

Literatuur

Alexander, P.E., D.P. van Kammen en W.E. Bunney (1979), Antipsychotic effects of lithium in schizophrenia, *American Journal of Psychiatry 136*, 283-287.

Atre-Vaidya, N., en M.A. Taylor (1989), Effectiveness of lithium in schizophrenia: do we really have an answer?, *Journal of Clinical Psychiatry 50*, 170-173.

Batchelor, D.H., en M.R. Lowe (1990), Reported neurotoxicity with the lithium/

haloperidol combination and other neuroleptics-A literature review, *Human Psychopharmacology 5*, 275-280.

Bowers Jr., M.B., G.R. Heninger en D. E. Sternberg (1983), Correlates of lithium response in psychotic-affective syndromes, *Comprehensive Psychiatry 24*, 469-475.

Braden, W., E.B. Fink, C.B. Qualls, C.K. Ho en W.O. Samuels (1982), Lithium and chlorpromazine in psychotic inpatients, *Psychiatry Research 7*, 69-81.

Carman, J.S., L.B. Bigelow en R.W. Wyatt (1981), Lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenia and schizoaffective patients, *Journal of Clinical Psychiatry 42*, 124-128.

Cohen, W.J., en N.H. Cohen (1974), Lithium carbonate, Haloperidol and irreversible brain damage, *JAMA 230*, 1283-1287.

Delva, N.J., F.J.J. Letemendia en A.W. Prowse (1982), Lithium withdrawal trial in chronic schizophrenia, *British Journal of Psychiatry 141*, 401-406.

Gerlach, J. (1991), New antipsychotics: classification, efficacy and adverse effects. *Schizophrenia Bulletin 17* (2): 289-309.

Glick, I.D., en D. Stewart (1980), A New drug treatment for premenstrual exacerbation of schizophrenia, *Comprehensive Psychiatry 21*, 281-287.

Growe, G.A., J.W. Crayton, D.B. Klass, H. Evans en M. Strizich (1979), Lithium in chronic schizophrenia, *American Journal of Psychiatry 136*, 454-455.

Huang, L.G., en C.L. Bowden (1984), Platelet monoamine oxidase response to lithium treatment in psychiatric patients, *Journal of Clinical Psychopharmacology 4*, 326-331.

Van Kammen, D.P., P.E. Alexander en W.E. Bunney jr. (1980), Lithium treatment in post-psychotic depression, *British Journal of Psychiatry 136*, 479-485.

Van Kammen, D.P., J.P. Docherty, S.R. Marder en W.E. Bunney jr. (1981), Acute Amphetamine response predicts antidepressant and antipsychotic responses to lithium carbonate in schizophrenic patients, *Psychiatry Research 4*, 313-325.

Lerner, Y., Y. Mintzer en M. Schestatzky (1988), Lithium combined with haloperidol in schizophrenic patients, *British Journal of Psychiatry 153*, 359-362.

Louwerens, J.W., H.C. Coppens, J. Korf, C.J. Slooff, A.M.G. Paans en W. Vaalburg, On the pathogenetic role of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in long-term hospitalized psychotic patients, *Schizophrenia Research 3*, 52, 1990.

Nolen, W.A., en G.M.J. van Kempen (1984), Lithium, *Geneesmiddelen Bulletin 18*, 19-24.

Olfson, M. (1988), Lithium-responsive schizophrenia and rheumatoïd arthritis, *American Journal of Psychiatry 145*, 1478-1479.

Pert, A., J. Rosenblatt, C. Sivitt, C.B. Pert en W.E. Bunney jr. (1978), Long-term treatment with lithium prevents the development of dopamine receptor supersensitivity, *Science 201*, 171-173.

Procci, W.R. (1976), Schizo-affective psychosis, fact or fiction? A survey of the Literature, *Archives of General Psychiatry 33*, 1167-1177.

Rysánek, R., E. Cesková, J. Svestka en K. Náhunek (1989), Intraindividual comparison of the effect of perphenazine and of the combination of perphenazine and lithium in schizophrenia, *Activitas Nervosa Superior 31*, 37-38 (en persoonlijke communicatie).

Schou, M. (1980), The therapeutic use of lithium outside manic-depressive illness. In: *Handbook of lithium therapy*. Ed. Johnson F.N., MTP Press, Lancaster.

Schou, M. (1990), Adverse lithium-neuroleptic interactions – are there permanent effects? *Human Psychopharmacology 5*, 263-265.

Slooff, C.J. (1988), Het beloop en de afloop van schizofrene psychosen. In: R.J. v.d. Bosch, C.R. van Meer, P.M.A.J. Dingemans en D.H. Linszen (red.), *Schizofrenie*. Van Loghum Slaterus, Deventer.

Small, Y.G., J.J. Kellams, V. Milstein en J. Moore (1975), A placebo controlled study of lithium combined with neuroleptics in chronic schizophrenic patients, *American Journal of Psychiatry 132*, 1315-1317.

Sternberg, D.E., M.B. Bowers, G.R. Heninger en D.S. Charney (1983), Lithium prevents adaption of brain dopamine systems to haloperidol in schizophrenic patients, *Psychiatry Research 10*, 79-86.

Tamminga, C.A., en J. Gerlach (1987), New neuroleptics and experimental antipsychotics in schizophrenia in *Psychopharmacology; the third generation of progress*, Raven Press, New York.

Zemlan, F.P., J. Hirschowitz en D.L. Garver (1984a), Mood-incongruent versus mood-congruent psychosis: Differential antipsychotic response to lithium therapy, *Psychiatry Research 11*, 317-328.

Zemlan, F.P., J. Hirschowitz, F.J. Sautter en D.L. Garver (1984b), Impact of lithium therapy on core psychotic symptoms of schizophrenia, *British Journal of Psychiatry 144*, 64-69.

Summary: Lithium in schizophrenia. A review

In this review the authors investigate the use of lithium therapy in patients with a schizophrenic psychosis. Analysis of 12 controlled and 14 uncontrolled and case studies shows that lithium in all studies was superior to placebo and especially useful as additive medication in case of poor response to neuroleptics. Moreover lithium addition seems to offer the possibility to decrease the neuroleptic dose. There is perhaps an indication for lithium as monotherapy in case of therapy resistancy for neuroleptics. Lithium, also in combination with neuroleptics, appeared to be a relatively safe drug for the target group. Practical and theoretical implications of experiences are discussed.

Dankbetuiging

Dit onderzoek vond plaats in het kader van ontwikkeling en onderzoek van revalidatiemethodieken voor patiënten met een chronisch verlopende schizofrenie, een samenwerkingsverband tussen afdelingen van het Psychiatrisch Centrum 'Licht en Kracht' te Assen, de afdeling Psychiatrie van het Academisch Ziekenhuis Groningen en diverse vakgroepen van de Rijksuniversiteit Groningen (Schizophrenia Rehabilitation Research Groningen/Assen).
De werkzaamheden worden gesubsidieerd door de Stichting 'De Open Ankh', het Academisch Ziekenhuis Groningen, 'Licht en Kracht', het Nationaal Fonds voor de geestelijke volksgezondheid, Squibb BV, Lundbeck BV, Sandoz BV, Ciba-Geigy BV en Pharmexport BV.

Schrijvers zijn respectievelijk als (1) arts-assistent in opleiding tot psychiater (bij het PC Vogelenzang te Bennebroek), als (2, 4) psychiater (afd. Psychiatrie AZG en PC 'Licht en Kracht') en als (3) hoogleraar neuropsychofarmacologie (Biologische Psychiatrie RUG) werkzaam.

Correspondentieadres: Drs. J.W. Louwerens/Dr. C.J. Slooff, PC 'Licht en Kracht', Postbus 30007, 9400 RA Assen. Een uitgebreide versie van dit artikel met een uitvoeriger beschrijving van de afzonderlijke studies en een volledige literatuurlijst is op aanvraag verkrijgbaar.

Het artikel werd voor publikatie geaccepteerd op 4-3-1993.