

De geschiedenis van lithium

S.M. Hendriks, B. Geerling

- Achtergrond** Lithium is de eerste keuze voor de onderhoudsbehandeling van de bipolaire stoornis. Hoe kwam men tot de ontdekking dat lithium zo effectief is bij het bestrijden van stemmingsepisodes?
- Doel** Inzicht krijgen in hoe lithium zijn plek verwierf in de farmacotherapeutische behandeling van de bipolaire stoornis.
- Methode** Literatuuronderzoek naar het gebruik van lithium in de geschiedenis van de psychiatrie.
- Resultaten** John Cade ontdekte in 1949 de bruikbaarheid van lithium bij de behandeling van een manie. Vervolgens ontdekte men dat lithium tevens preventief werkt bij het voorkomen van een stemmingsepisode bij een bipolaire stoornis, dat het als additie bij een antidepressivum kan worden ingezet bij de behandeling van een unipolaire depressie en dat het risico op suicide wordt verlaagd.
- Conclusie** Sinds de negentiende eeuw wordt lithium gebruikt in de psychiatrie. Halverwege de twintigste eeuw ontdekte men de therapeutische waarde van lithium bij de behandeling van de bipolaire stoornis en wordt het in veel internationale richtlijnen als 'gouden standaard' gezien. Met de komst van andere psychofarmaca wordt lithium de laatste decennia minder voorgeschreven. Het is belangrijk om psychiaters en verpleegkundig specialisten vertrouwd te maken met het voorschrijven en gebruik van lithium gezien de belangrijke waarde die dit medicijn heeft bij de behandeling van een bipolaire stoornis.

Lithium is het lichtste metaal van het periodieke systeem der elementen en komt voor in bepaalde rotssoorten en waterbronnen. Lithium werd in 1817 ontdekt door de Zweedse chemicus Johan Arfwedson tijdens het onderzoeken van mineralen in de Utö-mijnen. De naam is afgeleid van het Oudgriekse lithos dat 'steen' betekent. Wereldwijd wordt lithium het meest gebruikt voor batterijen gevolgd door de keramiek- en glasindustrie. In de loop van de jaren is bekend geworden dat lithium ook een noemenswaardig effect op onze stemming heeft. Hoe kwam men tot deze ontdekking? Het doel van dit artikel is om inzicht te krijgen hoe lithium zijn prominente plek verwierf in de farmacotherapeutische behandeling van de bipolaire stoornis.

Na de ontdekking

Al in de tijd van de oude Grieken en Romeinen adviseerden dokters hun patiënten die druk in gedrag waren om te baden in bepaalde bronnen vanwege hun geneeskrachtige werking. Later bleken deze bronnen lithium te bevatten. Na de ontdekking van het element lithium in de negentiende eeuw onderzocht men ook redelijk snel of deze stof ingezet kon worden voor medische doeleinden. In 1859 noemde de Engelse arts Alfred Baring

Garrod dat patiënten met jicht hoge concentraties urinezuur in hun bloed hebben.¹ Lithium werd gebruikt bij de behandeling van jicht omdat het urinezuur kon afdrijven. De benodigde dosering bleek echter giftig te zijn. In deze tijd speculeerde Garrod dat lithium mogelijk zinvol kon zijn bij de behandeling van psychische klachten.² In 1871 beschreef de Amerikaanse chirurg William A. Hammond dat hij succesvol patiënten met een manie met lithiumbromide had behandeld.^{3,4} Hij maakte wel de kanttekening dat hij niet wist of de lithium of de bromide voor het resultaat zorgde. Ook de Deense psychiaters Frederik en Carl Lange vonden positieve resultaten bij de behandeling van depressie met lithiumcarbonaat.^{4,5} Helaas werden hun resultaten snel vergeten door de medische wereld. Mogelijk doordat de industrie niet wilde investeren in een geneesmiddel waar geen patent op kon worden aangevraagd.⁶

7Up

Eind negentiende eeuw en begin twintigste eeuw werd lithium gezien als 'een remedie voor alles'. Lithium werd in deze tijd vaak toegevoegd aan flessen bronwater en verkocht als een gezondheidsdrankje. Zo was lithiumcitraat onderdeel van het originele recept van 7Up in

AUTEURS

Sanne Hendriks, psychiater, Specialistisch Centrum Bipolaire Stoornissen, Dimence, Deventer.

Bart Geerling, verpleegkundig specialist ggz en hoofd Specialistisch Centrum Bipolaire Stoornissen, Dimence, Deventer.

Correspondentie

Sanne Hendriks (s.hendriks@dimence.nl).

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 14-9-2022

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(2):104-106

1929. In deze periode werd lithium ook voorgeschreven aan patiënten met hypertensie en hartfalen ter vervanging van tafelzout. Het voorschrijven en de verkoop van lithium stopten in 1949 nadat er rapporten verschenen van ernstige bijwerkingen en sterfgevallen.⁷

Cavia's

In datzelfde jaar (her)ontdekte de Australische psychiater John Cade de werkzaamheid van lithium bij de behandeling van een manie. Cade was op zoek naar een substantie die in grote hoeveelheid een manie veroorzaakte en bij een tekort een depressie. Omdat in de negentiende eeuw Garrod een verband had gelegd tussen urinezuur en psychische problemen, vroeg hij zich af of deze substantie te vinden was in urinezuur.

Om deze theorie te testen, spoot hij urine van patiënten met een manie, patiënten met een depressie en gezonde controlepersonen in de buikholtes van cavia's. De urine van patiënten met een manie bleek veel schadelijker voor de cavia's te zijn. Vervolgens wilde Cade onderzoeken of alleen urinezuur de cavia's zieker zou maken. Hij had echter problemen met de oplosbaarheid van urinezuur en zo kwam hij op het idee om de veel beter oplosbare lithiumuraat te gebruiken. De lithiumuraat bleek echter tegen zijn verwachtingen in een tegenovergestelde werking te hebben; de cavia's werden minder ziek. Vervolgens wilde hij de effecten van lithiumcarbonaat onderzoeken en dit bleek de cavia's veel rustiger te maken.

Cade testte de lithiumcarbonaat eerst bij zichzelf uit om een veilige dosis te bepalen en stelde het in eerste instantie voor als een tranquillizer. Vervolgens gaf hij tien patiënten met een manie lithiumcarbonaat: hun symptomen verbeterden aanzienlijk. Hij publiceerde zijn bevindingen in 1949 in *The Medical Journal of Australia*.⁸ Deze publicatie kreeg in die tijd weinig aandacht, mede door de mislukte experimenten van het voorschrijven van lithium aan patiënten met hartfalen en het verbod op het middel.

Doorbraak

De echte doorbraak van lithium kwam in 1952 toen Erik Stömngren, een Deense psychiater en hoofd van de psychiatrieafdeling van de universiteit in Aarhus, het artikel van Cade onder ogen kreeg en de psychiater Mogens Schou vroeg om een gerandomiseerde gecontroleerde studie uit te voeren. In 1954 publiceerde Schou de resultaten van deze zorgvuldig uitgevoerde studie die positieve uitkomsten liet zien bij het gebruik van lithium bij patiënten met een manie.⁹ In deze tijd bleef het gebruik van lithium echter beperkt omdat de werkzame dosis erg dicht bij de toxische dosis lag en er geen betrouwbare manier was om de correcte hoeveelheid te bepalen. Dit veranderde in 1958 toen de Coleman Flame Photometer werd geïntroduceerd, waardoor het mogelijk werd lithiumspiegels in het bloed te meten. Dit maakte het gebruik van lithium veel veiliger en de resultaten waren meer consistent. Geleidelijk werd het gebruik van lithium steeds meer geaccepteerd en in de jaren zestig werd lithium in steeds meer landen in Europa geregistreerd voor de behandeling van een manie. In Nederland publiceerde W. Ploegsma in 1963 als eerste over de effecten van lithium bij een manie.¹⁰ Pas in 1970 werd lithium goedgekeurd door de US Food and Drug Administration in Amerika.

Controverse

Ondanks de groeiende wetenschappelijk evidentie over de inzet van lithium bij de behandeling van de bipolaire stoornis, was er een wetenschappelijke controverse. Aubrey Lewis, hoogleraar Psychiatrie en hoofd van Maudsley Hospital in Londen, vond lithium 'gevaarlijke onzin'.¹¹ Zijn collega, psychiater Michael Shepherd, was een van de pioniers van de Britse psychofarmacologie en hij stelde dat het bewijs voor de effectiviteit voor lithium was gebaseerd op 'dubieuze wetenschappelijke methodologie'. Hij was publiekelijk minachtend over het werk van Schou en verkondigde dat de werkzaamheid van lithium een mythe was.¹²⁻¹⁴ Mede door de vooraanstaande posities van Lewis en Shepherd bleven de Britse

psychiaters terughoudend in het voorschrijven van lithium.

Gouden standaard vs. farmaceutische industrie

Ondanks de controverse over lithium in het Verenigd Koninkrijk werd er verder onderzoek naar het gebruik van lithium gedaan. Vervolgstudies lieten zien dat lithium preventief werkt bij het voorkómen van een manie en een depressie bij een bipolaire stoornis,¹⁵⁻¹⁷ en dat het als additie bij een antidepressivum tevens ingezet kan worden bij de behandeling van een unipolaire depressie.¹⁸⁻²⁰ Daarnaast verlaagt lithium het risico op suicide.^{21,22} Tot op heden lijkt lithium een van de effectiefste behandeling in de psychiatrie en verschillende internationale richtlijnen zien lithium als gouden standaard voor de behandeling van de bipolaire stoornis.²³⁻²⁹ Desondanks wordt lithium de laatste decennia steeds minder voorgeschreven. Wat zijn hier de redenen voor? Het therapeutische belang heeft lithium zelf verdiend door wetenschappelijke evidentie. De farmaceutische industrie heeft zich beperkt tot de productie en distributie van lithium omdat op lithium geen patent kon worden aangevraagd. Daarentegen kwamen in de jaren negentig valproïnezuur en de eerste atypische antipsychotica op de markt die door de farmaceutische industrie juist wel flink werden gepromoot.³⁰⁻³³ Deze medicijnen zouden beter te verdragen zijn dan lithium. Daarnaast zouden de atypische antipsychotica ook helpen tegen comorbide symptomen die vaak voorkomen bij een bipolaire stoornis, zoals agitatie en slaapdeprivatie.³⁰ Lithium zou meer bijwerkingen geven, zoals tremoren, ontregeling van de schildklier en verslechtering van de nierfunctie. Voor valproïnezuur en atypische antipsychotica zijn minder labcontroles nodig, wat het makkelijker maakt om deze medicijnen voor te schrijven. Meer expertise is vereist om lithium te kunnen starten en daarnaast moeten de lithiumspiegels frequent gemonitord worden.³⁴ Psychiaters voelen zich in toenemende mate onbekwaam in het voorschrijven van lithium.³² Als gevolg hiervan werden andere psychofarmaca steeds vaker aan patiënten gegeven ten opzichte van lithium,³⁵ terwijl de wetenschappelijke evidentie juist voor het voorschrijven van lithium pleit.

Conclusie

John Cade ontdekte in 1949 per toeval de bruikbaarheid van lithium bij de behandeling van een manie tijdens zijn experimenten met cavia's. In de jaren die volgden, ontdekte men dat lithium tevens preventief werkt bij het voorkómen van een manie en een depressie bij een bipolaire stoornis, dat het als additie bij een antidepressivum kan worden ingezet bij de behandeling van een unipolaire depressie en dat het risico op suicide wordt verlaagd. Tot op heden lijkt lithium een van de effectiefste behandelingen in de psychiatrie.

Echter, door de komst van andere psychofarmaca, zoals valproïnezuur en atypische antipsychotica, die enorm werden gepromoot door de farmaceutische industrie, wordt lithium de afgelopen decennia minder voorgeschreven. Hierbij speelt ook een rol dat er expertise nodig is om lithium te kunnen voorschrijven en dat de lithiumspiegels gemonitord moeten worden. Het is belangrijk om psychiaters en verpleegkundig specialisten vertrouwd te maken met het voorschrijven en gebruik van lithium gezien de belangrijke waarde die dit medicijn heeft bij de behandeling van een bipolaire stoornis.

LITERATUUR

- 1 Garrod AB. The nature and treatment of gout and rheumatic gout. Londen: Walton and Maberly; 1859.
- 2 Garrod AB. A treatise on gout and rheumatic gout (rheumatoid arthritis), 3rd ed. Londen: Longmans, Green; 1876.
- 3 Hammond WA. A treatise on disease of the nervous system. New York: Appleton; 1871. p. 380-1.
- 4 Lenox RH, Watson DG. Lithium and the brain: a psychopharmacological strategy to a molecular basis for manic depressive illness. *Clin Chem* 1994; 40: 309-14.
- 5 Lange C. Periodic states of depression and their pathogenesis. Copenhagen: Jacob Lunde; 1886 (in Danish).
- 6 Greenfield S. Brain power: working out the human mind. Shaftesbury: Element Books; 1999. p. 91.
- 7 Corcoran AC, Taylor RD, Page IH. Lithium poisoning from the use of salt substitutes. *JAMA* 1949; 139: 685-8.
- 8 Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949; 2: 349-51.
- 9 Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, e.a. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954; 17: 250-60.
- 10 Ploegsma W. Behandeling van psychotische opwindingsstoestanden met lithii carbonas. *Ned Tijdschr Geneesk* 1963; 107: 397-405.
- 11 Post F. Interview. In: Wilkinson, G. red. Talking about psychiatry. Londen: Gaskell; 1993. p. 167.
- 12 Blackwell B, Shepherd M. Prophylactic lithium: another therapeutic myth? *Lancet* 1968; 1: 968-71.
- 13 Shepherd M, Lader M, Rodnight R. Clinical psychopharmacology. Philadelphia: Lea & Febiger; 1968.
- 14 Shepherd M. Interview: psychopharmacology: specific and non-specific. In: Healy D, red. The Psychopharmacologist. Vol 2. Londen: Altma; 1998. p. 237-57.
- 15 Baastrup PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agent: its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 16: 162-72.
- 16 Baastrup PC, Poulsen JC, Schou M, e.a. Prophylactic lithium: double-blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. *Lancet* 1970; 16: 326-30.
- 17 Davis JM, Janicak PG, Hogan DM. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 100: 406-17.
- 18 Angst J, Weis P, Grof P, e.a. Lithium prophylaxis in recurrent affective disorders. *Br J Psychiatry* 1970; 116: 604-14.
- 19 Coppen A, Noguera R, Bailey J. Prophylactic lithium in affective disorders: controlled trial. *Lancet* 1971; 2: 275-9.
- 20 Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 935-40.
- 21 Coppen A. Interview: biological psychiatry in Britain. In: Healy D, red. The Psychopharmacologists. Londen: Altman; 1996. p. 265-86.
- 22 Cipriani A, Hawton K, Stockton S, e.a. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: Updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f3646.
- 23 Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, e.a. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 154-219.
- 24 Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, e.a. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013; 15: 1-44.
- 25 Miura T, Noma H, Furukawa TA, e.a. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2014; 1: 351-9.
- 26 Severus E, Taylor MJ, Sauer C, e.a. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord* 2014; 2: 15.

SUMMARY

The history of lithium

S.M. Hendriks, B. Geerling

Background Lithium is the first choice for maintenance treatment of bipolar disorder. How was discovered that lithium is such an effective treatment for mood episodes?

Aim To gain understanding in how lithium obtained its value in the pharmacotherapeutic treatment of bipolar disorder.

Method Literature research into the use of lithium in the history of psychiatry.

Results In 1949 John Cade discovered the usability of lithium in the treatment of mania. Subsequently, it was discovered that lithium prevents mood episodes in bipolar disorder, can be used in the treatment of unipolar depression as an addition to an antidepressant, and lowers the risk of suicidality.

Conclusion Since the nineteenth century lithium is used in psychiatry. Mid twentieth century the therapeutic value of lithium was discovered in the treatment of bipolar disorder and many international guidelines consider lithium as 'a golden standard'. However, with the arrival of other psychopharmaca lithium is prescribed less in the last decades. It is important to teach psychiatrists and nurse specialists how to use lithium because of its important value in the treatment of bipolar disorder.