

# LITHIUMPROPHYLAXE UND SUIZIDALES VERHALTEN

Bernd Ahrens

## Zusammenfassung

Die Sterblichkeit von Patienten mit affektiven Störungen ist um mehr als das zweifache im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht. Primärer Grund ist die vermehrte Suizidmortalität dieser Gruppe. Etwa die Hälfte derjenigen, die Suizidversuche oder Suizide durchgeführt haben, litt während dieser Zeit an einer depressiven Erkrankung. Die akute antidepressive Behandlung mag in diesem Zusammenhang die Suizidgefahr vermindern, jedoch wirkt sie nicht präventiv. Eine Lithiumprophylaxe reduziert die Rückfallrate von affektiven Störungen. Die Frage, ob diese Behandlung auch die Suizidmortalität und suizidales Verhalten reduziert, ist Thema dieser Arbeit. Dazu wurde die Mortalität lithiumbehandelter Patienten mit der Mortalität der Allgemeinbevölkerung verglichen und das suizidale Verhalten der Patienten mit und ohne Lithiumbehandlung untersucht. In den referierten Studien zeigte sich, daß sich die Mortalität unter Lithiumbehandlung normalisierte oder nur leicht erhöht war im Vergleich zu der in der Allgemeinbevölkerung. Nach Absetzen der Medikation stieg die Suizidmortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung wieder signifikant an. Weiterhin gibt es Befunde, die eine Unterscheidung zwischen Suizidprophylaxe mit Lithium und der episodenvorhindernden Wirkung der Lithiumbehandlung erlauben. Gleich lautende Untersuchungen anderer Prophylaktika wurden bislang nicht publiziert. Obgleich der antisuizidale Effekt von Lithium nicht sicher nachgewiesen werden konnte, ist die Fülle der Befunde kompatibel mit dieser Annahme. Es liegt in der Hand der Ärzte, eine mögliche antisuizidale Wirkung von Lithium zu berücksichtigen, wenn sie neben der Episodenprophylaxe eine suizidprophylaktische Behandlung bei Patienten mit affektiven Störungen und suizidalem Verhalten, Suizidversuchen in der Vergangenheit oder in der Familie oder einer Kombination dieser Umstände erwägen.

**Schlüsselwörter** Lithiumprophylaxe - Mortalität - Suizidversuche - Suizide

## Summary

The mortality of patients with affective disorders is more than twice that in the general population, primarily owing to a very high rate of suicides. Approximately one half of those who attempt suicide or complete suicide have depressive disorder at the time of their acts. Although acute antidepressive treatment might prevent the suicide risk connected with the current episode there is no evidence for a prophylactic effect against suicidal behaviour. Prophylactic lithium treatment lowers the relapses in recurrent depressive illness. Does it also reduce suicide mortality and suicidal behaviour? How far this question can be positively answered is the topic of this paper. The mortality of lithium-treated patients was compared with the mortality in the general population, and the patients' suicidal behaviour when they were on lithium was compared with their behaviour when they were not. In the studies reviewed here the patients' mortality during lithium treatment was not significantly higher or only moderately higher than in the general population. After discontinuation of lithium the mortality was again significantly higher. Furthermore there is evidence to make a distinction between suicide and episode prevention as a reduction in suicide attempts in both responders and non-responders. This indicates that lithium possesses a specific antisuicidal effect apart from its mood stabilising property. Similar observations have not been reported for prophylactic treatment with other mood stabilisers. These observations cannot prove that lithium treatment has a mortality-lowering antisuicidal effect. But they are compatible with such an assumption. It must be the duty of physicians to keep the possibility of an antisuicidal action of lithium in mind when they choose prophylactic treatment for patients with affective disorders and suicidal behaviour, suicide attempts in the past or in the family history or combinations of these.

**Keywords** Lithium prophylaxis - mortality - suicide attempts - suicides

Lithium ist das am besten erprobte und am häufigsten verabreichte phasenprophylaktische Medikament. Es wird als Mittel der ersten Wahl bei der prophylaktischen Behandlung der bipolaren Störung betrachtet. In doppelblind plazebokontrollierten Studien hat sich Lithium durch die Reduzierung von Frequenz, Dauer und Schwere weiterer Episoden als präventiv und stimmungsstabilisierend erwiesen (Schou et al. 1954, Baastrup und Schou 1967, Goodwin und Jamison 1990). Ferner ist Lithium wegen seiner positiven Wirkung hinsichtlich Aggression, Impulsivität, Reizbarkeit und Suizidalität von Wert (Sheard et al. 1976, Campbell et al. 1984, Ahrens 1995a).

Im folgenden wird die letztgenannte, bislang wenig beachtete Qualität der Lithiumprophylaxe näher erläutert.

Das Mortalitätsrisiko von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um das Zwei bis Dreifache erhöht. Dies gilt insbesondere für Patienten mit affektiven Störungen (Lundquist 1945, Tsuang und Woolson 1978, Babigian und Odoroff 1969, Kay et al. 1977, Avery und Winokur 1976, Weeke 1979, Norton und Whalley 1984). Eine Vielzahl von Mortalitätsuntersuchungen bestätigt, daß es jedoch nicht nur Patienten mit großen psychiatrischen Erkrankungen sind, die ein erhöhtes Risiko haben; auch bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit, somatoformen Störungen, Benzodiazepinabusus sowie Angst- und Panikerkrankungen finden sich signifikant erhöhte Mortalitätsraten (Black et al. 1987, Allgulander et al. 1992).

Was insbesondere bei psychisch Kranken zu erhöhten Sterblichkeitsziffern führt, sind nichtnatürliche Todesursachen wie Suizide und Unfälle. Entsprechend ist das Suizidrisiko bei psychisch Kranken 30-40fach höher als bei der Allgemeinbevölkerung (Guze und Robins 1970). Hagnell et al. (1981) fanden eine 78fach erhöhte suizidbedingte Mortalität bei depressiven Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Pokorny (1983) berichtet von 695 Suiziden auf 100.000 Patienten mit affektiven Erkrankungen. Etwa 15% aller Patienten mit affektiven Störungen sterben an den Folgen eines Suizids. Goodwin und Jamison (1990) haben 21 Studien analysiert, um den Zusammenhang zwischen affektiven Erkrankungen einerseits und Suizid andererseits zu untersuchen. Von den etwa 6000 Patienten der 21 Studien starben 30% an einem Suizid. In Verlaufsuntersuchungen wurden jedoch auch höhere Werte bis zu 52% angegeben (Helgason 1964). Bis zu 56% aller depressiven Patienten verüben einen Suizidversuch in ihrem Leben (Jamison 1990). Ein Suizidversuch in der Vorgeschichte ist einer der verlässlichsten Prädiktoren für weitere Suizidversuche und für Suizide, so daß bei diesen Patienten das Mortalitätsrisiko 100-140mal höher als das der Allgemeinbevölkerung ist (Motto 1965, Tuckman und Youngman 1963).

Da Patienten mit affektiven Störungen ein extrem hohes Suizidrisiko haben, ist Suizidalität auch eines der diagnostischen Kriterien für das Vorliegen einer depressiven Episode, sowohl im DSM-IV als auch nach ICD-10 (siehe Abb.1).

Abb. 1 Diagnostische Kriterien einer depressiven Episode, nach denen suizidales Verhalten diagnostisch konstituierend für eine Major Depression angesehen wird.

<b>Diagnostische Kriterien der depressiven Episode nach ICD-10</b>
<b>Hauptsymptome</b>
Depressive Stimmung
Verlust von Interesse und Freude
Verminderung des Antriebs und erhöhte Ermüdbarkeit
<b>Zusatzsymptome</b>
Verminderte Konzentration und Aufmerksamkeit
Vermindertem Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen
Gefühle von Schuld und Wertlosigkeit
Negative und pessimistische Zukunftsperspektiven
<b>Suizidgedanken, -pläne und/oder -handlungen</b>
Schlafstörungen, Verminderter Appetit

## Beeinflussbarkeit des Suizidrisikos affektiver Störungen durch psychiatrische Therapie

Bei den o.g. Befunden drängt sich die Frage auf, ob sich durch psychiatrische Therapie die Exzeßmortalität psychisch kranker Menschen senken läßt. Während in der inneren Medizin und der Chirurgie Mortalitätsuntersuchungen zur Überprüfung der Effektivität von Behandlungsstrategien etabliert sind, liegen dazu nur wenige Untersuchungen in der Psychiatrie vor. Die Notwendigkeit der Evaluation einer adäquaten Therapie, auch hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit, ergibt sich aus der Projektion der epidemiologischen Daten auf den einzelnen Patienten, die für bipolare Störungen wie folgt aussieht (siehe Abbildung 2):

Abb. 2 Konsequenzen einer nicht adäquat durchgeführten Therapie für den einzelnen Patienten

Ohne adäquate Behandlung muß eine 25jährige Patientin mit einer bipolaren affektiven Störung mit folgenden Einbußen rechnen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 Jahre produktive Aktivität (z. B. Arbeit, Ausbildung, Familie)</li> <li>• 12 Jahre "normale" Gesundheit</li> <li>• 9 Lebensjahre</li> </ul>
--

Der Einfluß von medikamentöser Therapie auf die Mortalität von Patienten mit affektiven Störungen wurde von Avery und Winokur (1976) untersucht, die in einer Meta-Analyse gefunden haben, daß sich durch eine angemessene Therapie das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit affektiven Störungen senken läßt. Von einer adäquaten Behandlung wurde ausgegangen, wenn die Patienten eine Mindestdosis von 150 mg eines trizyklischen Antidepressivums, 30 mg Tranylcypromin oder Elektrokrampftherapie (EKT) erhielten. Die Gesamt- wie auch die kardiovaskulär bedingte Mortalität war nach ein- und dreijähriger Katamnese signifikant größer in der Gruppe der nicht adäquat behandelten Patienten im Vergleich zu Patienten, die nach der Definition der Autoren angemessen therapiert wurden.

Trotz einiger methodischer Schwächen, wie z.B. der Bezug des Datenmaterials aus verschiedenen, z.T. retrospektiven Studien, die keine eindeutige Antwort auf diese Frage erlauben, ist diese Untersuchung richtungsweisend.

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit von Antidepressiva und der Frage, ob es eine spezifische antisuizidale pharmakologische Therapie geben kann, wären das Abklingen von suizidalen Gedanken und die Verhinderung von Suiziden neben dem Abklingen der Depressivität ein entscheidendes Effizienzkriterium.

In einer epidemiologischen Studie (Isacsson et al. 1992) wurde anhand der Analyse von 80 Suiziden untersucht, welche psychopharmakotherapeutische Behandlung unmittelbar vor einem Suizid verordnet worden war. Die Studie ergab, daß nur 10% der Suizidenten eine antidepressive Medikation und nur wenige diese Medikation in einer ausreichenden Dosierung erhalten hatten. Lediglich ein Patient war mit Lithium behandelt worden.

Retrospektive Untersuchungen zur Therapie von Patienten vor einem Suizid zeigen, daß bloß eine Minderzahl in fachärztlich-psychiatrischer Behandlung stand (Barracough et al. 1974, Rhimer et al. 1990, Asgard 1990), oder daß diese keine ausreichende antidepressive Medikation in der Zeit vor dem Suizid erhalten hatten (Barracough et al. 1974, Chynoweth et al. 1980, Modestin und Schwarzenbach 1992, Rhimer et al. 1990, Isacson et al. 1992). Die Forderung nach einer konsequenteren Behandlung von Risikopatienten mit Antidepressiva ist allerdings nicht unproblematisch, da Antidepressiva von suizidalen Patienten auch als Suizidmittel eingesetzt werden können (Rhimer et al. 1990).

Daher ist von Wichtigkeit, Veränderungen suizidalen Verhaltens unter serotonerg wirkenden Antidepressiva genauer zu betrachten, da sich vor dem Hintergrund der Serotoninhypothese suizidalen Verhaltens die Frage stellt, ob eine Verbesserung der serotonergen Transmission durch ein spezifisches, serotonerg wirkendes Pharmakon eine wirksame Therapie suizidalen Verhaltens ist. Zum Beispiel hat Eltoprazin, ein serotonerg wirksames Phenylpiperazinderivat, nachgewiesenermaßen im Tiermodell antiaggressive Eigenschaften (Olivier et al. 1990, Schipper et al. 1990). Zu prüfen ist, inwieweit Serotonin-Reuptake-Inhibitoren suizidales Verhalten beeinflussen. Fluoxetin war durch Fallberichte in den Verdacht geraten, suizidales Verhalten nicht zu reduzieren, sondern zu induzieren oder zu verstärken (Teicher et al. 1990). Beasley et al. (1991) haben in einer Meta-Analyse von 17 Doppelblind-Studien, in denen Fluoxetin im kontrollierten Untersuchungsdesign angewandt wurde, das suizidale Verhalten von 1765 Patienten unter Fluoxetin, 569 unter Placebo und 731 unter einer Medikation mit einem trizyklischen Antidepressivum untersucht. Die ausführliche Meta-Analyse der Daten aus der klinischen Prüfung ergab, daß 1,2% der mit Fluoxetin behandelten Patienten über suizidales Verhalten unter der Therapie berichteten. Dies war deutlich seltener als bei den Patienten, die Placebo (2,6%,  $p = .042$ ) oder TCA erhielten (3,6%,  $p = .001$ ). Diese Analyse stützt die Befunde von Teicher et al. (1990) nicht. Auch in einer Untersuchung von 1017 ambulant behandelten depressiven Patienten (Fava und Rosenbaum 1991) ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Fluoxetin und anderen Antidepressiva hinsichtlich des Auftretens bzw. der Reduktion suizidalen Verhaltens. Bei genauerer Betrachtung der Fallberichte, die von Teicher et al. (1990) vorgelegt wurden, zeigt sich, daß die Patienten, bei denen suizidales Verhalten verstärkt aufgetreten war, multimorbide und therapieresistente Patienten waren, die per se ein erhöhtes Suizidalitätsrisiko aufweisen.

Kasuistische Berichte haben den Bias, schwerer kranke Patienten mit einzuschließen, während bei kontrollierten Studien häufig suizidale Patienten ausgeschlossen sind. Die Bewährungsprobe einer antidepressiven Therapie findet in der ambulanten Versorgung statt. Zu berichten ist daher von einer eigenen Analyse zum Thema suizidalen Verhaltens im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung von über 10.000 Patienten, die per definitionem nicht reaktiv die Behandlungsentscheidung des Arztes beeinflusst (Ahrens 1997).

Dabei handelte es sich insgesamt um 12.235 Patienten, die von Allgemeinärzten und Internisten und 757 Patienten, die in Nervenarztpraxen behandelt wurden. Bei 0,7% der Patienten von Allgemeinärzten und Internisten und bei 1,5% der Patienten, die von Nervenärzten behandelt wurden, wurde ausgeprägtes suizidales Verhalten im Verlauf beobachtet. In den beiden Gruppen ereigneten sich insgesamt 26 Suizidversuche. Von diesen Patienten wiesen 40% Suizidversuche in der Vorgeschichte auf. 55% hatten schon bei Beginn der Behandlung mit Fluoxetin Suizidgedanken. Bei allen 12.235 Patienten, die von den Allgemeinmedizinern behandelt wurden, bestanden in 24% der Fälle und bei den 757 Patienten der Nervenärzte in 38% der Fälle Suizidgedanken zu Beginn der Behandlung. In beiden Gruppen wurden am Ende der Beobachtungsperiode signifikant seltener Suizidgedanken dokumentiert. Allerdings zeigten sich auch weiterhin bei 15% der Patienten, die in Nervenarztpraxen behandelt wurden, im Vergleich zu 5% von Patienten in Allgemeinarztpraxen, Suizidgedanken. In dieser Verlaufsbeobachtung im naturalistischen Setting ergaben sich keine Hinweise darauf, daß die serotonerg wirksame Substanz Fluoxetin eine Induktion suizidalen Verhaltens verursacht.

In diese Richtung weisen auch Ergebnisse aus klinischen Untersuchungen, die mit der Behandlung mit Fluoxetin (Muijen et al. 1988) und dem selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitor Zimelidin (Montgomery et al. 1981) zu ähnlichen Ergebnissen kamen, nämlich einer Reduktion von Suizidgedanken. Unter der Therapie mit Paroxetin wurde bei affektiven Störungen ebenfalls keine Suizidinduktion beobachtet (Möller und Steinmeyer 1994). Ob die Behandlung mit SSRIs eine spezifische Suizidprävention darstellt, ist allerdings aufgrund eines fehlenden Designs zur Beantwortung dieser Frage durch diese Untersuchung nicht zu klären.

Eine weitere Substanz mit serotonergen Eigenschaften ist Lithium (Müller-Oerlinghausen 1985). Tagliamonte et al. (1971) postulierten, daß durch eine Lithiumbehandlung die Serotoninsynthese um ca. 20% gesteigert werden kann.

Lithium hat sowohl im Tierversuch als auch in der Anwendung beim Menschen mit aggressivem Verhalten gezeigt, daß es impulshaftes aggressives Verhalten beeinflusst.

Die Wirkung von Lithium als antiimpulsiv wirkende Substanz bei gleichzeitiger Verbesserung der serotonergen Funktionsfähigkeit wurde in mehreren Untersuchungen bestätigt (Myers und Melchior 1977, Sheard 1971, 1975, Tupin et al. 1973)

### **Zum Einfluß der Lithiumbehandlung auf das Mortalitäts- und Suizidrisiko depressiver Patienten**

Die wichtige Frage, inwieweit eine konsequente Phasenprophylaxe die Sterblichkeit von Patienten mit rezidivierenden affektiven Störungen senken kann, wurde in den 70er Jahren vereinzelt aufgegriffen, systematisch jedoch erst in den letzten Jahren untersucht. Barracough (1972) war einer der ersten, der einen Zusammenhang zwischen der Lithium-

behandlung und dem Schutz vor Suiziden postulierte. Er untersuchte die Krankengeschichten von 100 Suiziden in zwei Untersuchungssamples. 64 Patienten hatten an einer Major Depression gelitten und von diesen wiederum 44 an episodenhaft verlaufenden Depressionen. Barraclough folgerte daraus, daß etwa 20% der Suizide durch eine konsequente Lithiumbehandlung hätten verhindert werden können. Kline (1978) schilderte drei Fälle, in denen eine Lithiumbehandlung als Krisenintervention suizidale Gedanken oder suizidales Verhalten eindrucksvoll veränderte. Felber und Kyber (1994) berichteten von einer Untersuchung parasuizidaler Handlungen, in der Perioden mit und ohne Lithiumbehandlung verglichen wurden. 90,1% der Suizidversuche traten in der nicht-lithiumbehandelten Zeit auf im Vergleich zu 9,9% während der Lithiummedikation.

In mehreren Untersuchungen zur Mortalität affektiver Erkrankungen unter Lithiumlangzeitbehandlung von Coppen et al. (1991) und von IGSLi (The International Group for the Study of Lithium treated Patients; Müller-Oerlinghausen et al. 1992a, Ahrens et al. 1995) konnte mittlerweile gezeigt werden, daß sich die Mortalität von Patienten mit affektiven Psychosen unter einer Lithiumbehandlung nicht von der der Allgemeinbevölkerung unterscheidet.

### Ergebnis der IGSLi-Studien

Nach den ersten Untersuchungen zum Einfluß einer Lithiumbehandlung auf das erhöhte Sterblichkeitsrisiko bei Patienten mit rezidivierenden affektiven Störungen an der Lithium-Klinik der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin (Ahrens und Müller-Oerlinghausen 1989) folgte sehr bald die Replikation dieser Ergebnisse in einer internationalen Verbund-Studie von IGSLi (Müller-Oerlinghausen et al. 1992a, Ahrens et al. 1995).

In diese Studie wurden 827 Patienten aus Lithiumkliniken in Berlin (Deutschland), Wien (Österreich), Aarhus (Dänemark) und Ottawa (Kanada) aufgenommen, die mindestens 6 Monate mit Lithium behandelt worden waren. 55% hatten bipolare, 25% unipolar depressive, 2% unipolar manische Verläufe, 16% der Patienten wurden als schizoaffektive Psychosen diagnostiziert und 2% hatten andere Diagnosen. Die Patienten waren zu Beginn der Lithiummedikation im Schnitt 41 Jahre alt. Die Behandlung dauerte durchschnittlich 81 Monate und lag zwischen 6 Monaten und 21 Jahren, das sind insgesamt

5600 Patientenzzeitjahre. Das Ergebnis der Untersuchung ist in Tabelle 1 zusammengefaßt. Der Quotient aus 44 beobachteten und 38 erwarteten Todesfällen ist statistisch nicht von 1 - der Sterblichkeit der Allgemeinbevölkerung - verschieden.

Entgegen der sonst bei Patienten mit affektiven Erkrankungen beobachteten Exzeßmortalität, die zwei bis dreifach höher ist als bei der Allgemeinbevölkerung, unterscheiden sich die lithiumbehandelten Patienten in ihrem Sterblichkeitsrisiko nicht von dem der Gesamtbevölkerung. Die standardisierten Mortalitätsquotienten waren für die einzelnen diagnostischen Gruppen wie folgt: 0,76 (unipolare affektive Störung), 1,23 (bipolare affektive Störung), 1,56 (schizoaffektive Störung); alle SMR unterschieden sich statistisch nicht von 1.

In diesen Untersuchungen besteht allerdings ein methodisches Problem darin, abzuschätzen, wie viele Todesfälle bei den lithiumbehandelten Patienten im Untersuchungszeitraum zu erwarten sind, um dann beurteilen zu können, ob eine kontinuierliche Lithiumbehandlung zu einer gleichbleibenden oder zu einer erniedrigten Mortalität führt.

Bei dieser Fragestellung ist es nicht möglich, eine Kontrollgruppe zu untersuchen, da dies Patienten mit monopolen und bipolaren affektiven Störungen sein müßten, die über Jahre mit Placebo behandelt werden, was wegen der nachgewiesenen phasenprophylaktischen Wirkung von Lithium nicht zu vertreten ist. In den Untersuchungen von IGSLi wurde daher als Referenzgruppe die Allgemeinbevölkerung der einzelnen Länder herangezogen (Müller-Oerlinghausen et al. 1992a, Ahrens et al. 1995).

Für jeden einzelnen lithiumbehandelten Patienten wurde das individuelle Mortalitätsrisiko berechnet, indem für jedes Behandlungsjahr das jeweilige Suizid-, kardiovaskuläre und Gesamtmortalitätsrisiko eines gleichaltrigen Menschen gleichen Geschlechts in dem jeweiligen Kalenderjahr, erhoben aus den statistischen Jahrbüchern der jeweiligen Länder, zugrunde gelegt wird. Mit diesem Vorgehen können die beobachteten mit den erwarteten Todesfällen in Beziehung gesetzt und 95% Vertrauensbereiche berechnet werden (Breslow und Day 1985). Wenn der Quotient aus beobachteten, dividiert durch erwartete Todesfälle, mit seinen Vertrauensgrenzen 1.0 einschließt, bedeutet dieser Wert, daß sich das Sterblichkeitsrisiko der Untersuchungspopulation nicht von dem der Allgemeinbevölkerung unterscheidet.

Tab. 1: Ergebnisse der IGSLi-Mortalitätsstudie. Die Erwartungswerte ergeben sich aus der Summe der individuellen Mortalitätsrisiken der untersuchten Patienten anhand des Sterblichkeitsrisikos der jeweiligen Altersgruppe und des gleichen Geschlechts in den Ländern, in denen die Studie durchgeführt wurde (Ahrens et al. 1995).

	<b>Frauen ( n = 473)</b> <b>(Patientenjahre =3393,48)</b>	<b>Männer (n = 354)</b> <b>(Patientenjahre =2222,93)</b>	<b>Total (n = 827)</b> <b>(Patientenjahre =5616,41)</b>
Beobachtete Todesfälle	23	21	44
Erwartete Todesfälle	18,74	19,69	38,43
Beobachtet/erwartet	1,23	1,07	1,14
95 % Konfidenz-Intervall	0,75 - 1,90	0,65 - 1,65	0,74 - 1,69

Betrachtet man alle vorliegenden Befunde zur Suizidhäufigkeit von depressiven Patienten mit und ohne Lithiumbehandlung, ergibt sich die Zusammenstellung, wie sie in Tabelle 2 dargestellt ist.

Die Suizidraten pro 1000 Patientenbehandlungszeitjahre unter Lithium liegen zwischen 0,7 (Coppen 1994) und 1,5 (Nilsson 1995). Für die anderen Studien liegen die Suizidraten zwischen 5,1 (Kiloh et al. 1988) und 11,6 (Lehman et al. 1988) pro 1000 Patientenjahre. In unserer Untersuchung fanden wir 1,3 Suizide pro 1000 Behandlungszeitjahre (Ahrens et al. 1995).

Auch Coppen (1994) hat in einer Zusammenstellung relevanter Untersuchungen zum Langzeitverlauf depressiver Störungen die Suizidraten von Patienten mit und ohne Langzeitlithiumprophylaxe verglichen. Insgesamt liegen die Suizidraten von Patienten mit Lithium bei 1,3 vs. Patienten ohne Lithiumlangzeitbehandlung bei 7,3 pro 1000 Patientenjahre. Coppen folgert daraus, daß die Reduktion der suizidbedingten Mortalität unter Lithiumbehandlung bei 82% liegt.

### Initiale Mortalität

Ob Patienten, die eine Langzeitbehandlung akzeptieren, von vornherein wegen ihrer besseren Compliance eine bessere Prognose haben, war Gegenstand einer weiteren Untersuchung. In diesem Falle wäre diese Selektion eher als die Psychopharmakotherapie für die Normalisierung der Mortalität verantwortlich. Auf der anderen Seite haben gerade solche Patienten, die üblicherweise auf Lithium eingestellt werden, ein höheres Suizidrisiko, z. B. aufgrund der zahlreichen Episoden.

In einer deutsch-dänischen Studie von IGSLi an 471 Patienten mit affektiven Störungen wurde daher das initiale und das Mortalitätsrisiko im Behandlungszeitraum von mehr als einem Jahr untersucht (Lenz et al. 1994). Während des ersten Behandlungsjahres waren die Gesamtmortalität um das 2fache und die suizidbedingte Mortalität um das 17fache im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht. Bei Langzeitbehandlung bestand eine normalisierte Mortalität.

Die Ergebnisse unterstreichen die Hypothese, daß es sich bei Patienten mit bestehender Indikation für eine Phasenprophylaxe um Risikopatienten handelt, deren Exzeßmortalität sich während der Behandlung als Folge einer suizidpräventiven Wirkung von Lithium normalisiert.

### Effektivität der Lithiumbehandlung unter Routineanwendungsbedingungen

Eine entscheidende Prüfung jedoch, ob ein Medikament einen Einfluß auf die Sterblichkeit hat, ist, diese unter Routineanwendungsbedingungen zu untersuchen, wie es in der Untersuchung von Nilsson (1995) aus Göteborg (Schweden), getan wurde.

Während die bisher genannten Untersuchungen in spezialisierten Lithium-Kliniken durchgeführt wurden, ist in der schwedischen Studie untersucht worden, ob eine Behandlung mit Lithium auch unter weniger spezifischen Behandlungsbedingungen das Sterblichkeitsrisiko von Patienten mit affektiven Störungen reduzieren kann.

Der Einfluß einer Prophylaxe mit Lithiumsalzen auf die Sterblichkeit wurde an einer Population von 362 unselektierten Patienten mit den DSM-III-R-Diagnosen für affektive Störungen oder schizoaffektive Störungen untersucht. Die Patienten waren mindestens einmal zwischen 1970 und 1977 hospitalisiert und für mindestens ein Jahr mit Lithium behandelt worden. Die Beobachtungszeit dauerte bis 1991. Die abschließende Analyse umfaßte insgesamt 3911 Patientenjahre mit Lithium und wegen zeitlich begrenzter oder andauernder Unterbrechung 1274 Patientenjahre ohne Lithiumprophylaxe. Unter Routinebehandlungsbedingungen lag das Mortalitätsrisiko in den Zeiten ohne Lithiumbehandlung bei 3,1 und mit Lithium bei 1,8. Aufgrund dieser Ergebnisse kann man den Schluß ziehen, daß sich die Exzeßmortalität von Patienten mit affektiven Störungen unter Routineanwendungsbedingungen senken, wenn auch nicht - wie es bei Behandlungen in Spezialambulanzen der Fall ist - normalisieren läßt.

Tab. 2: Suizidhäufigkeit in Langzeitstudien von Patienten mit depressiven Störungen mit und ohne Lithiumbehandlung (Suizide pro 1000 Patientenjahre)

Lithium Studie	Studiendauer (Jahre)	Patientenjahre	Suizide pro 1000 Patientenjahre
<b>Langzeit-Lithiumprophylaxe</b>			
Coppen (1994)	16	1519	0.7
Nilsson (1995)	20	3911	1.5
Ahrens et al. (1995)	7	5603	1.3
<b>Keine Langzeitbehandlung</b>			
Lee und Murray (1988)	16	1296 <sup>a</sup>	6.9
Kiloh et al. (1988)	15	1785 <sup>a</sup>	5.1
Lehman et al. (1988)	11	948 <sup>a</sup>	11.6
Coppen (1994)	16	330	9.1

<sup>a</sup> berechnet nach den die Stichprobe charakterisierenden Angaben der Autoren

## **Mortalität nach Absetzen von Lithium**

Eine weitere wichtige Frage in diesem Zusammenhang ist die Mortalität nach Absetzen der Lithiumbehandlung (Lenz et al. 1994).

Über 695 Patienten der Lithiumambulanz der Universitätsklinik für Psychiatrie in Wien, die zwischen 1972 und 1984 auf Lithium eingestellt worden waren, wurden von der Wiener Arbeitsgruppe von IGSLi beim Zentralmeldeamt Informationen darüber eingeholt, ob die Patienten zum Jahresende 1988 noch am Leben waren, ggf. wurde den Todesursachen nachgegangen. 430 Patienten (61,9%) waren zu dieser Zeit aus der Lithiumambulanz ausgeschieden. Davon waren 323 noch am Leben und 42 verstorben. Von den Patienten, die die Lithiumambulanz regelmäßig besucht hatten, waren 238 noch am Leben und 27 verstorben. Durch einen entsprechenden Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung zeigte sich bei den Patienten, die die Lithiumambulanz regelmäßig besuchten, eine Sterblichkeitsrate, die der der Allgemeinbevölkerung entspricht. Bei den Patienten, die aus der Lithiumambulanz ausgeschieden waren, verdoppelte sich das Sterblichkeitsrisiko nahezu auf das 1,8fache im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Die Suizidrate stieg von 1,9 Suiziden pro 1000 Patientenjahre während der Zeit in der Lithiumambulanz auf 8,6 Suizide pro 1000 Patientenjahre nach Ausscheiden.

Eine weitere Untersuchung in den Lithium-Kliniken in Aarhus (Dänemark), Wien und Berlin beschäftigte sich mit der Mortalität von Patienten der IGSLi-Hauptstudie nach Ausscheiden bzw. Absetzen der Lithiumbehandlung (Müller-Oerlinghausen et al. 1996). Bei 237 Patienten war eine Follow-up-Untersuchung möglich. Insgesamt wurden 47 Todesfälle zwischen Drop-out und Ende der Follow-up-Periode beobachtet. Die Zeit zwischen Drop-out und Tod betrug im Durchschnitt 71 Monate. Der Erwartungswert für den entsprechenden Zeitraum belief sich auf 18,5 Todesfälle, woraus sich eine standardisierte Mortalitätswahrscheinlichkeit von 2,5 nach Drop-out ergibt.

## **Methodische Probleme**

Ein Kritikpunkt an Mortalitätsuntersuchungen über lange Beobachtungszeiträume ist die gemeinsame Analyse der Risiken bei kurz- und langzeitbehandelten Patienten. Die unterschiedlichen Sterblichkeitsrisiken bei Patienten unter Lithiumbehandlung könnten u. a. durch einen solchen methodischen Artefakt begründet sein. Zudem liegt es in der Natur der Sache, daß Langzeituntersuchungen nur an Patienten möglich sind, die sich in früheren Behandlungsjahren nicht suizidiert haben. Aus diesem Grunde sind die Überlebenswahrscheinlichkeiten in den einzelnen Behandlungszeiträumen nicht unabhängig voneinander. Dieser Frage ist kürzlich die Arbeitsgruppe IGSLi nachgegangen, indem verschiedene methodische Herangehensweisen an die Analyse der Sterblichkeit verglichen wurden (Wolf et al. 1996).

In der Untersuchung wurde in einem vergrößerten IGSLi-Sample unter Hinzunahme von N=165 Patienten aus dem

Zentrum in Dresden und N=64 Patienten aus dem schwedischen Zentrum in Göteborg zunächst für alle Patienten im ersten Behandlungsjahr die Sterblichkeitswahrscheinlichkeit berechnet und dann unter Ausschluß von Patienten mit kürzeren Behandlungszeiten die Überlebenswahrscheinlichkeit für die jeweils folgenden Behandlungsjahre. Das Ergebnis der Untersuchung zeigt, daß sich der Effekt einer Normalisierung der Mortalität auch unter Berücksichtigung der jeweils unterschiedlichen Behandlungsdauer nachweisen läßt.

## **Der Einfluß der Behandlungsdauer**

Von großem klinischen Interesse ist, inwieweit die Dauer der Behandlung einen Einfluß auf das Sterblichkeitsrisiko hat. Dazu konnte in Reanalysen unseres Datenmaterials gezeigt werden, daß eine Mindestbehandlungszeit von zwei bis drei Jahren notwendig ist, um gruppenstatistisch eine Mortalitätsnormalisierung zu erreichen, die sich nicht mehr von der Allgemeinbevölkerung unterscheidet (Ahrens et al 1993). Bei dem einzelnen Patienten jedoch kann eine möglicherweise speziell antisuizidale Protektion schon sehr viel früher einsetzen. Dieser Aspekt ist gerade für die Behandlungspraxis von besonderer Bedeutung.

Werden kurzzeitbehandelte, also nicht länger als zwei Jahre behandelte Patienten und Langzeitbehandelte hinsichtlich ihrer Mortalitätsraten verglichen, so haben kurzzeitbehandelte Patienten ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko.

Das Problem in der Praxis sind fehlende eindeutige Prädiktoren hinsichtlich eines eventuellen Abbruchs der Lithiumbehandlung innerhalb der nächsten zwei Jahre. Anhand von Variablen wie Alter und Geschlecht, die bezüglich des Suizidrisikos als relevant zu nennen sind, können kurz- und langzeitbehandelte Patienten bei Behandlungsbeginn nicht unterschieden werden.

## **Antisuizidale Wirksamkeit einer Lithiumbehandlung**

Da es in der IGSLi-Hauptstudie zum Einfluß der Lithiumbehandlung auf die suizidbedingte Mortalität (Ahrens et al. 1995) nicht möglich war und auch in Zukunft nicht möglich sein wird, eine Kontrollgruppe von Patienten mit rezidivierenden affektiven Störungen zu untersuchen, die über lange Zeiträume mit Placebo behandelt werden, wurde die Allgemeinbevölkerung als Vergleichsstichprobe herangezogen. Bei diesem Vorgehen bleibt jedoch die Frage unbeantwortet, wie viele Suizide in einer Population von Patienten mit affektiven Störungen durch eine konsequente Lithiumlangzeitbehandlung verhindert werden könnten. Deshalb wurde versucht, realistischere Erwartungswerte zu bestimmen. Basis dafür waren die Untersuchungen der ECA, der Epidemiological Catchment Area Study (Weissman et al. 1991), sowie von Weeke (1979) zur Mortalität affektiver Störungen. Unter Zugrundelegung von Einjahres-Prävalenzraten für de-

pressive Störungen und unter der Annahme, daß 60% aller Suizide in der Allgemeinbevölkerung von Patienten mit affektiven Störungen durchgeführt werden, wurde ein Modell erstellt, mit dessen Hilfe entsprechende Erwartungswerte berechnet werden können (Ahrens und Müller-Oerlinghausen 1997). Es zeigt sich, daß für eine Patientenpopulation von 827 lithiumbehandelten Patienten in der korrespondierenden Allgemeinbevölkerung im entsprechenden Beobachtungszeitraum 1,3 Suizide erwartet werden würden (Tabelle 3).

Wenn man aus den beiden Modellen, die auf den ECA-Untersuchungen (Weissman et al. 1991) und auf den Untersuchungen von Weeke (1979) basieren, den mittleren Erwartungswert berechnet, wären es 34 erwartete Suizide für eine entsprechende Population affektiv Erkrankter. In diesem Schätzwert liegt eine gewisse Evidenz, da die suizidbedingte Mortalität von Patienten mit depressiven Störungen nach Untersuchungen etwa 30fach höher liegt im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, womit dieser empirisch gefundene Wert die bisherigen Befunde stützt. In der IGSLi-Untersuchung wurden 7 Suizide beobachtet, so daß für die entsprechende Population 27 Suizide nicht auftraten bzw. durch die Lithiumbehandlung verhindert werden konnten.

Das durchschnittliche Alter der Patienten aus der IGSLi-Studie betrug 44 Jahre bei Suizid, was dem generell erhöhten Suizidrisiko in mittleren und jüngeren Jahren bei Patienten mit affektiven Störungen entspricht. Wie aus Abbildung 3 ersichtlich wird, war die Differenz zwischen beobachteten und erwarteten Suiziden in der Altersgruppe der 40-49jährigen Patienten am größten, d. h., im mittleren Altersbereich konnten die meisten Suizide verhindert werden mit den entsprechenden Patientenlebensjahren vor dem 65. Lebensjahr, die nicht für die Gesellschaft verloren gingen.

Unter Berücksichtigung dieser Zahlen ist davon auszugehen, daß pro 1000 behandelte Patienten pro Jahr etwa fünf Suizide abgewehrt werden können. Übertragen auf die Bundesrepublik Deutschland, in der es derzeit, konservativ geschätzt, jährlich etwa 45.000 mit Lithium behandelte Patienten gibt, sind das etwa 200 Suizide pro Jahr.

Ein weiterer Punkt, den der Arzt bei der Indikation zur Lithiumbehandlung in seine Therapieentscheidung mit einbeziehen muß, ist, inwieweit das Medikament selbst als Suizidmittel eine Gefahr darstellt. Eine finnische Studie aller Suizide eines Jahres belegt hierzu, daß die Suizidgefahr durch Lithium vernachlässigt werden kann (Isometsä et al. 1992). Pharmakoökonomische Berechnungen von Lehmann et al. (1997) beweisen zudem bedeutsame Einsparungen der Gesundheitskosten.

### Einflußvariablen

Vor dem Hintergrund dieser Befunde stellt sich auch die Frage, ob eine Senkung der erhöhten Sterblichkeitsrate allein von der medikamentösen Therapie abhängt, bzw. welche anderen Variablen die Effektivität einer medikamentösen Behandlung beeinflussen können.

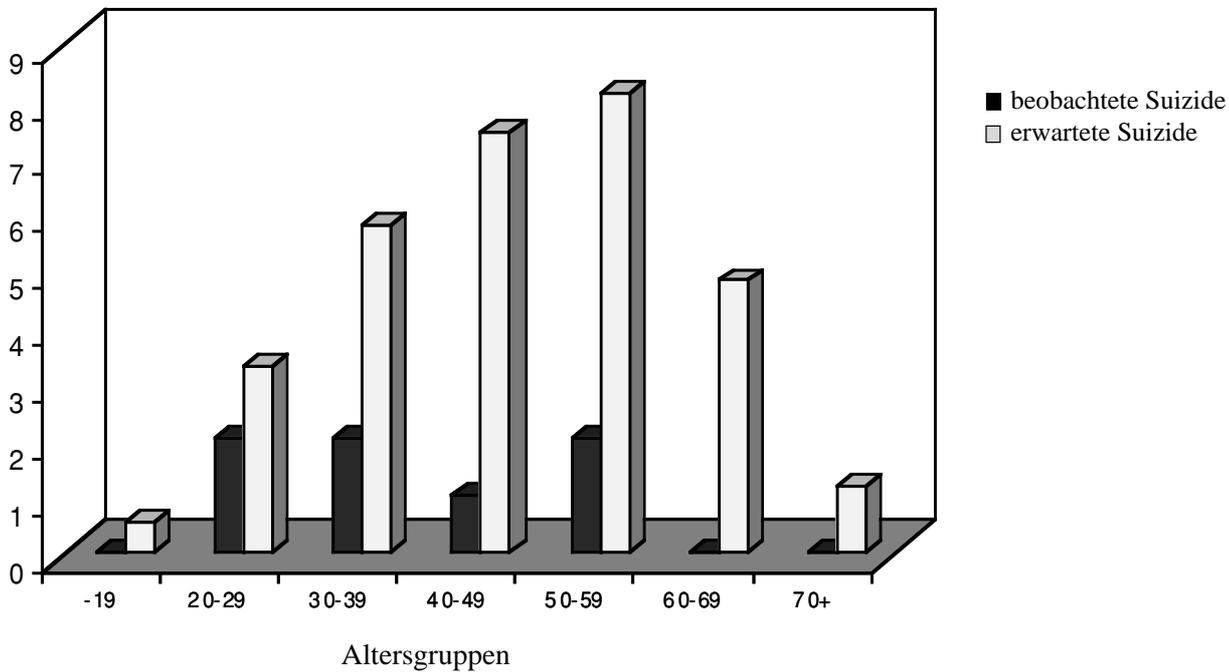
Obwohl die Wirksamkeit einer Rezidivprophylaxe bei affektiven Störungen ausreichend erwiesen ist und auch von einer suizidprotektiven Wirkung des Lithiums ausgegangen werden kann, zeigt sich, daß, wie schon erwähnt, in einem sogenannten naturalistischen Behandlungssetting die Effektivität der Lithiumbehandlung deutlich weniger ausgeprägt ist (Nilsson 1995). Ein entscheidender therapielimitierender Faktor ist eine unzureichende Compliance der Patienten. Non-

Tab. 3: Erwartete und beobachtete Todesfälle und Suizide für 827 Patienten der IGSLi-Studie (Ahrens et al. 1995) mit 5600 Behandlungszeitjahren.

	Erwartete Todesfälle (n=827)			Erwartete Suizide (n=827)		
	Männer	Frauen	total	Männer	Frauen	total
<b>Allgemeinbevölkerung</b>	19.69	18.74	38.43	0.80	0.54	1.34
Affektive Störungen <b>(ECA-Daten)</b>	42.40	25.69	68.09	23.50	7.50	31.00
<b>Affektive Störungen (Weeke-Daten)</b>	39.85	34.35	74.20	20.96	16.16	37.12
	Beobachtete Todesfälle (n=827)			Beobachtete Suizide (n=827)		
	Männer	Frauen	total	Männer	Frauen	total
<b>Mit Lithium behandelte affektive Störungen (IGSLi-Daten)</b>	21	23	44	2	5	7

Grundlage dieser Berechnungen sind die Prävalenzerhebungen aus der ECA-Studie und die Grundannahme, daß 60% aller Suizide von Patienten mit affektiven Störungen begangen werden, sowie Langzeituntersuchungen von Weeke (1979). Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung liegen diese Werte deutlich höher.

Abb. 3: Beobachtete Suizide (dunkle, linke Säule) und erwartete Suizide (helle, rechte Säule) bei n=827 mit Lithium behandelten Patienten in 5600 Patientenbehandlungszeitjahren für einzelne Altersgruppen



Compliance-Raten für die Lithiumbehandlung liegen zwischen 18% und 47% (Frank et al. 1985). Gerade im ersten Behandlungsjahr ist das Absetzen einer Rezidivprophylaxe am häufigsten (in einer Untersuchung von Schumann et al. [1994] waren es 38%), weshalb entsprechende Maßnahmen (siehe Abbildung 4) zur Verbesserung der Compliance in der Rezidivprophylaxe unter allen Umständen angezeigt sind.

Von Patienten genannte Gründe für das Absetzen der Medikation sind nach Schumann et al. (1996) z. B. Widerstand gegen Langzeitmedikation (ständige Erinnerung an Krankheit, "Beherrschtwerden" durch Medikamente, wegen Wohlbefinden keine Notwendigkeit für Tabletteneinnahme), körperliche Nebenwirkungen (vor allem Gewichtszunahme) und psychische Nebenwirkungen (Vermissen der Hypomanie, Mangel an Kreativität).

Bei der Frage, inwieweit die Effektivität medikamentöser Therapie zur Senkung der Mortalität verbessert werden kann,

muß auch der Einflußfaktor "Arzt" berücksichtigt werden. So erhöht z. B. das Nichterkennen depressiver Zustände bzw. die nichtadäquate Behandlung die Suizidgefahr.

In den Jahren 1983-1984 hat das Swedish Committee for the Prevention and Treatment of Depression (PTD) ein Fortbildungsprogramm für alle Allgemeinärzte auf der Insel Gotland angeboten. Die Evaluation dieser Kampagne ergab, daß die Aufnahmezeiten in psychiatrischen Krankenhäusern um 50% zurückgingen und die Suizidrate auf unter 10 Suizide pro 100000 Einwohner gesenkt werden konnte, d. h. auf das niedrigste Niveau, das jemals auf Gotland beobachtet wurde (Rutz et al. 1992). Auch aus einer ungarischen Studie (Rhimer et al. 1990) ist bekannt, daß ein negativer korrelativer Zusammenhang von  $r = -.66$  zwischen Depressionen, die vom Arzt als solche erkannt wurden, und der Suizidhäufigkeit besteht.

Abb. 4: Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance unter Rezidivprophylaxe als Voraussetzung für antisuizidalen Effekt von Lithium (zitiert nach Schumann und Lenz 1994)

- Information über Krankheit und Therapiemöglichkeiten
- Besprechung des Krankheitskonzeptes und der Therapieerwartung des Patienten
- Kombination der medikamentösen Therapie mit psychotherapeutischen Maßnahmen
- Rechtzeitiger Beginn der Phasenprophylaxe
- Diagnostik und Behandlung eventuell vorhandener Komorbidität
- Regelmäßige Terminvereinbarungen mit entsprechenden Kontrolluntersuchungen
- Hilfestellung bei der Integration belastender Erfahrungen in Krankheitsepisoden
- Hilfestellung bei der Akzeptanz einer Vulnerabilität für mögliche weitere Episoden und der Akzeptanz des Angewiesenseins auf eine prophylaktische Medikation

## Zusammenhang zwischen Phasenprophylaxe und Suizidprophylaxe

Traditionellerweise würde man davon ausgehen, daß eine Verminderung des Suizidrisikos bei rezidivierenden affektiven Störungen allein durch eine Prophylaxe herbeigeführt wird, die das Wiederauftreten von Episoden verhindert. Die Formel würde dann lauten: weniger Episoden, geringere Suizidgefahr. In einer neueren Untersuchung von IGSLi (Ahrens 1995b) mit einer Risikogruppe von 167 Patienten, die mindestens einen Suizidversuch in der Vorgeschichte vor Lithiumeinstellung hatten, zeigte sich bei den Respondern auf die phasenprophylaktische Wirkung des Lithiums eine signifikante Reduktion der Suizidversuche. Ferner wurde zu der Untersuchung auch bei den Patienten mit geringerer episodenvorhindernder Wirkung von Lithium eine signifikante Reduktion suizidalen Verhaltens beobachtet. Diese Daten lassen den Schluß zu, daß es einen - zumindest partiell unabhängig von seiner phasenprophylaktischen Wirkung - suizidverhindernden Effekt dieses Natursalzes gibt.

Vieles deutet auf eine Minderung suizidalen Verhaltens durch eine Lithiumbehandlung hin. Dies ist insofern von Belang, als es kaum systematische Untersuchungen zur Effektivität einer pharmako- oder psychotherapeutischen Intervention zur Suizidprophylaxe gibt. Der Effekt läßt sich nicht allein durch Moderatorvariablen wie Diagnose, Dauer der Behandlung, Alter, Geschlecht und Setting erklären. Obgleich wegen der fehlenden Kontrollgruppen ein solcher spezifischer Effekt schwer nachzuweisen ist, verdichten sich doch die Hinweise darauf, daß eine solche Wirkung durch die Substanz hervorgerufen wird (Schou 1998).

Diese Argumentation wird durch Befunde aus einer prospektiven Studie (MAP) gestützt, in der Patienten doppelblind auf die Therapiearme Carbamazepin, Antidepressiva und Lithium randomisiert wurden. Die Studie ergab, daß die beiden Prophylaktika Carbamazepin und Lithium nur marginal in ihrer Effizienz bzgl. ihrer rezidivprophylaktischen Wirkung differieren (Greil et al. 1997a, 1997b). Allerdings wurden bei 378 Patienten, die über 3 Jahre behandelt wurden, insgesamt neun Suizide beobachtet. Dabei ereignete sich keiner der neun Suizide in der Lithium-Gruppe (Thies-Flechtner et al. 1994).

In die gleiche Richtung weist das Ergebnis der Untersuchung von Müller-Oerlinghausen et al. (1992b), in der ein erhöhtes Suizidrisiko nach Absetzen von Lithium auch bei Non-Respondern beobachtet wurde.

## Erklärungsansätze für eine antisuizidale Wirkung von Lithium

Die Annahme einer möglichen suizid- und damit mortalitätssenkenden Wirkung von Lithiumsalzen resultiert aus den Ergebnissen von Untersuchungen zur serotoninagonistischen Wirkung von Lithium (Müller-Oerlinghausen 1985). Ausgehend von Befunden in Tierversuchen (Valzelli und Garattini 1972), wird ein Zusammenhang zwischen aggressivem Verhalten und erniedrigten Serotoninwerten diskutiert. Liquor-

untersuchungen an Menschen mit aggressivem, impulsivem Verhalten konnten diese These stützen (Brown et al. 1979, Linnoila et al. 1983). Zudem haben sich schon seit längerem Hinweise für einen Zusammenhang von vor allem violent-suizidalem Verhalten und erniedrigter Konzentration des Serotoninmetaboliten 5-HIAA im Liquor depressiver Patienten ergeben (Asberg et al. 1976, Asberg und Nordström 1988, van Praag und Korf 1971, Träskman et al. 1981). Die meisten Befunde deuten darauf hin, daß eine Erniedrigung der Konzentration von 5-Hydroxyindolessigsäure nicht nur bei akuter Suizidalität vorliegt, sondern auch davon abhängt, ob jemals ein Suizidversuch unternommen wurde und nicht von der Zeit, die seitdem verstrichen ist. Die Interpretation dieser Befunde geht in die Richtung, daß es sich bei dieser angenommenen Störung des serotonergen Systems eher um ein „trait“ - als ein „state“ - Merkmal zu handeln scheint. Interessanterweise fanden sich diesbezügliche Unterschiede nicht nur bei depressiven Patienten, sondern auch bei nicht depressiven, aggressiven Suizidenten und bei Patienten mit Persönlichkeitsstörungen, Alkoholismus und Schizophrenie (siehe im Überblick Asberg und Nordström 1988).

Obwohl ein bedeutsamer Zusammenhang zwischen einer erniedrigten 5-Hydroxyindolessigsäure-Konzentration im Liquor und Suizidalität und Aggressivität besteht, läßt sich daraus noch kein stringentes Erklärungsmodell ableiten. Vieles spricht dafür, daß in ein solches Modell auch Veränderungen der Impulskontrolle, des Ärgerausdrucks und der Ärgerkontrolle integriert werden müssen. Am Tiermodell konnte eine antiaggressive Wirkung von Lithium gezeigt werden (Wickham und Reed 1987). Subsumiert man suizidales Verhalten, insbesondere in seiner aggressiven Ausprägung, unter aggressiven Akten und berücksichtigt zudem die Befunde der IGSLi-Studien, so ist Lithium als ein Pharmakon mit einer antiaggressiven (siehe im Überblick von Nilsson 1997) und einer antisuizidalen Wirkkomponente einzustufen.

## Perspektiven

Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß derzeit nur bei etwa 0,06% der Bevölkerung eine Lithiumtherapie durchgeführt wird und man schätzungsweise von einer Behandlungsbedürftigkeit bei etwa 1% ausgehen kann wäre durch eine häufigere phasenprophylaktische Behandlung mit Lithium von rezidivierenden Depressionen die Suizidhäufigkeit in Deutschland erheblich zu senken, mit den entsprechenden sozioökonomischen und insbesondere familiären und individuellen Konsequenzen für die Patienten.

Wichtig ist, daß sich der mortalitäts- und insbesondere suizidverhindernde Effekt von Lithium nicht nur auf Patienten bezieht, die in einer Spezialklinik behandelt werden, sondern prinzipiell auch auf die Verhältnisse in der psychiatrischen Praxis übertragbar ist. Allerdings unterscheidet sich der Grad der mortalitätsreduzierenden Wirkung der Lithiumlangzeitbehandlung in Abhängigkeit vom Behandlungsumfeld. Die größte Herausforderung in der täglichen Praxis ist, die Erkenntnisse zur suizidprotektiven Wirkung von Lithium für den Pa-

tienten nutzbar zu machen, d. h., im Einzelfall bei bestehender Suizidgefahr die Indikation einer Lithiumbehandlung entsprechend auszuweiten, wie in Abbildung 5 dargestellt ist.

Abb. 5: Erweiterung der Kriterien für eine Rezidivprophylaxe mit Lithium

- 3 oder mehr Krankheitsphasen einer affektiven Psychose
- letzte Phase nicht länger als 3 bis 5 Jahre zurückliegend
- bipolare (oder schizoaffektive) affektive Störung
- späte Erstmanifestation der Erkrankung
- abruptes Einsetzen der Symptomatik
- schwere und schlecht behandelbare Phasen
- suizidales Verhalten in der Vorgeschichte oder in der Familie

Dabei sollte suizidales Verhalten nicht ausschließlich den depressiven Störungen zugeordnet werden. Denn es gibt mehr und mehr Hinweise auf ein suizidales Syndrom, das partiell unabhängig von einer zugrundeliegenden psychiatrischen Erkrankung gesehen und zielsyndromatisch behandelt werden kann (Ahrens und Linden 1996). Da mindestens 80% der Patienten mit Depression keinen Suizid begehen, muß angenommen werden, daß neben der Erkrankung noch zusätzliche bestimmende Faktoren von Bedeutung für ein erhöhtes Suizidrisiko sind. Beispiele hierfür sind ein Suizid oder Suizidversuch in der Familie. Von Zwillingen- und Adoptionsstudien sowie von Familienuntersuchungen kommt zudem der Hinweis auf eine genetische Disposition zum suizidalen Verhalten (Maier 1995). Ein umfassendes Störungsmodell wäre beispielsweise, wenn eine genetisch und/oder biologisch bedingte Störung der Affektregulation zusätzlich durch externe Stressoren (Life events, psychosoziale Gegebenheiten) und interne Stressoren (affektive Störung) getriggert wird und ihren Ausdruck in einem suizidalen Verhalten findet.

Die Befunde sprechen auch dafür, die Ätiologie suizidalen Handelns neu zu überdenken und ihm eine eigenständige psychopathologische und diagnostische Kategorie, unabhängig von einer depressiven Erkrankung, zuzuordnen, entgegen den bisherigen Vorstellungen, daß suizidales Verhalten allein durch depressive Symptomatik erklärt wird. Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, ob der suizidpräventive Effekt von Lithium auch bei Patienten zu finden ist, die nicht an einer majoren affektiven Erkrankung leiden, wie etwa Anpassungsstörungen, und bei Patienten mit irritablen, ärgerbestimmten Persönlichkeitsanteilen und hohem Suizidrisiko. Für dieses Konzept wären Befunde relevant, die Hinweise zur pharmakologischen Beeinflussbarkeit von suizidalem Verhalten und Ärger geben. Dazu liegt bislang eine bedeutsame Studie vor. Verkes et al. (1998) fanden in einer doppelblind placebo-kontrollierten Studie bei 91 Patienten nach einem Suizidversuch ohne Major Depression, aber mit einer Cluster-B-Persönlichkeitsstörung (histrionische, narzißtische, antisoziale und Borderline-Persönlichkeitsstörungen) eine signifikante Überlegenheit von Paroxetin in der Prävention suizidalen Verhaltens in einer Einjahresuntersuchung. Interessant ist, daß Moderatorvariablen wie depressive Stimmung und

Hoffnungslosigkeit keinen Unterschied im Verlauf zwischen Paroxetin und Placebo zeigten. In der Verumgruppe fand sich eine signifikante Überlegenheit in der initialen Reduktion von Ärger. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Salzman et al. (1995) in einer doppelblind placebo-kontrollierten Studie zur Behandlung mit Fluoxetin von Patienten mit Persönlichkeitsstörungen. Auch in dieser Fluoxetin-Behandlungsgruppe wurde eine Reduktion von Ärger beobachtet.

Für die praktische Umsetzung der bisherigen Erkenntnisse kann empfohlen werden, daß eine Behandlung mit Lithium bei Suizidrisikopatienten, unabhängig von der Indikation für eine Rezidivprophylaxe, mindestens für zwei Jahre geplant werden sollte, um die Effizienz der Therapie ausreichend beurteilen zu können. Wenn Patienten Lithium als Phasenprophylaktikum nicht tolerieren oder sich keinerlei Besserung einstellt, sollte der behandelnde Arzt dennoch gemeinsam mit dem Patienten vor dem Absetzen der Lithiumbehandlung unbedingt das Risiko einer erhöhten Suizidgefährdung berücksichtigen, insbesondere bei Patienten mit Suizidversuchen in der Vorgeschichte, Suizidversuchen oder Suiziden in der Familie. In jedem Falle ist bei Absetzen engmaschiger Kontakt angezeigt. Aufgrund der bislang erhobenen Daten ist m. E. die Behandlung suizidgefährdeter Patienten mit Lithium ethisch vertretbar und erfolgversprechend. Daher untersuchen wir derzeit mit Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung in einem konfirmatorischen Design die Indikationserweiterung der Behandlung mit Lithium zur Suizidprophylaxe.

## Literatur

- Ahrens B: Lithium treatment and suicide prevention in affective disorders. *European Neuropsychopharmacol* 1995b; 5:301.
- Ahrens B: Suizidalität. *Psychopharmakotherapie* 1997; 4 (5): 28–29.
- Ahrens B: Suizidprävention und Langzeittherapie bei affektiven Störungen. In: Wolfersdorf M, Kaschka WP (Hrsg.): *Suizidalität - die biologische Dimension*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1995a, 175-191.
- Ahrens B, Linden M: Is there a suicidality syndrome independent of specific major psychiatric disorder? Results of a split half multiple regression analysis. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94:79-86.
- Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B: Can lithium long-term treatment reduce the excess mortality of patients with affective disorders? *Pharmacopsychiatry* 1989; 22: 192.
- Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B: Die antisuizidale und mortalitätssenkende Wirkung von Lithium. In: Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghöfer A (Hrsg.): *Die Lithiumtherapie: Nutzen, Risiken, Alternativen*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1997, 262-277.
- Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B, Grof P: Length of lithium treatment needed to eliminate high mortality of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1993; 163 (suppl 21):27-29.
- Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B, Schou M, Wolf T, Alda M, Grof E, Grof P, Lenz G, Simhandl C, Thau K, Wolf R, Möller HJ: Excess cardiovascular and suicide mortality of affective disorders may be reduced by lithium-prophylaxis. *J Affective Disord* 1995; 33:67-75.

- Allgulander C, Allebeck P, Przybeck TR, Rice JP: Risk of suicide by psychiatric diagnosis in Stockholm County: a longitudinal study of 80,970 psychiatric inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992; 241:323-326.
- Asberg M, Nordström: Biological correlates of suicidal behavior. In: Möller HJ, Schmidtke A, Welz R (eds.): *Current Issues of Suicidology*. Berlin, Springer, 1988, 221-241.
- Asberg M, Träskman L, Thoren P: 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33:1193-1197.
- Asgard U: Suicide among Swedish women: a psychiatric and epidemiologic study. Huddinge, Karolinska Institut, dissertation 1990.
- Avery D, Winokur G: Mortality in depressed patients treated with electroconvulsive therapy and antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33:1029-1037.
- Baastrup, PC, Schou M: Lithium as a prophylactic agent: its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1967;16:162-172.
- Babigian HM, Odoroff CL: Mortality experiences of a population with psychiatric illness. *Am J Psychiatry* 1969; 126:470-480.
- Barracough B: Suicide prevention, recurrent affective disorder and lithium. *Br J Psychiatry* 1972; 121:391-392.
- Barracough BM, Bunch J, Nelson B, Sainsbury P: A hundred cases of suicide: clinical aspects. *Br J Psychiatry* 1974; 125: 355-373.
- Beasley CM, Dornseif BE, Bosomworth JC, et al.: Fluoxetine and suicide: A meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *Br Med J* 1991; 303:685-692.
- Black DW, Winokur G, Nasrallah A: Is death from natural causes still excessive in psychiatric patients? *J Nerv Ment Dis* 1987; 175:674-680.
- Breslow NE, Day NE: The standardized mortality ratio. In: Sen PN (ed.): *Biostatistics: Statistics in Biomedical, Public Health and Environmental Sciences*. Amsterdam, Elsevier, 1985, 55-74.
- Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC, Goyer PF, Major LF: Agression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolite. *Psychiatr Res* 1979; 1:139.
- Campbell, M, Small AM, Green WH et al.: Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 650-656.
- Chynoweth R, Tonge JI, Armstring J: Suicide in Brisbane: a retrospective psychosocial study. *Aust N Z J Psychiatry* 1980; 14: 37-45.
- Coppen A: Depression as a Lethal Disease: Prevention Strategies. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (4, suppl):37-45.
- Coppen A, Standish-Barry H, Bailey J, Houston G, Silcocks P, Hermon C: Does lithium reduce the mortality of recurrent mood disorders? *J Affective Disord* 1991; 23:1-7.
- Fava M, Rosenbaum JF: Suicidality and fluoxetine: Is there a relationship? *J Clin Psychiatry* 1991; 52:108-111.
- Felber W, Kyber A: Suizide und Parasuizide während und außerhalb einer Lithium-Prophylaxe. In: Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A (Hrsg.): *Ziele und Ergebnisse der medikamentösen Prophylaxe affektiver Psychosen*. Stuttgart, Thieme, 1994, 53-59.
- Frank E, Prien R, Kupfer DJ, Alberts L: Implication of Non-Compliance on research in affective disorders. *Psychopharmacology Bulletin* 1985; 21:37-42.
- Goodwin FK, Jamison KR: *Manic-depressive illness*. Oxford, Oxford University Press, 1990.
- Greil W, Ludwig-Mayrhofer W, Erazo N, Engel RR, Czernik A, Giedke H, Müller-Oerlinghausen B, Osterheider M, Rudolf GAE, Sauer H, Tegeler J, Wetterling T: Lithium vs. carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorders: a randomized study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997a; 247: 42-50.
- Greil W, Ludwig-Mayrhofer W, Erazo N, Schöchlin C, Schmidt S, Engel RR, Czernik A, Giedke H, Müller-Oerlinghausen B, Osterheider M, Rudolf GAE, Sauer H, Tegeler J, Wetterling T: Lithium vs. carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders: a randomized study. *J Affective Disord* 1997b; 43: 151-161.
- Guze SB, Robins E: Suicide in primary affective disorders. *Br J Psychiatry* 1970; 117: 437-338.
- Hagnell O, Lanke J, Rorsman B: Suicide rates in the Lundby study: mental illness as a risk factor for suicide. *Neuropsychobiology* 1981; 7:248-253.
- Helgason T: Epidemiology of mental disorders in Iceland. *Acta Psychiatr Scand* 1964; Supplement 173.
- Isacsson G, Boethius G, Bergman U: Low level of antidepressant prescription for people who later commit suicide: 15 years of experience from a population-based drug database in Sweden. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85:444 - 448.
- Isometsä E, Henriksson M, Lönnqvist J: Completed suicide and recent lithium treatment. *J Affective Disord* 1992; 26:101-104.
- Jamison KR: Suicide in manic depressive illness. In: Goodwin FK, Jamison KR (eds.): *Manic-Depressive Illness*. London, UK, Oxford University Press, 1990.
- Kay DWK, Petterson U: Mortality. In: Petterson U (ed.): *Manic depressive illness: a clinical, social and genetic study*. *Acta Psychiatr Scand* 1977; (suppl 269): 55-60.
- Kiloh LG, Andrews G, Neilson M: The long-term outcome of depressive illness. *Br J Psychiatry* 1988; 153:752-757.
- Kline NA: Lithium and crisis intervention; damping affective overload. *Psychosomatics* 1978; 19:401-405.
- Lee AS, Murray RM: The long-term outcome of Maudsley depressives. *Br J Psychiatry* 1988; 153:741-751.
- Lehman HE, Fenton FR, Deutsch M. et al.: An 11-year follow-up study of 110 depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78:57-65.
- Lehmann K, Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B: Pharmakoökonomie der Lithiumprophylaxe. In: Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghöfer A (Hrsg.): *Die Lithiumtherapie*. Berlin, Springer, 1997, 459-465.
- Lenz G, Ahrens B, Denk E, Müller-Oerlinghausen B, Schratzberger-Topitz A, Simhandl C, Wancata J: Mortalität nach Ausscheiden aus der Lithiumambulanz. In: Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A (Hrsg.): *Ziele und Ergebnisse der medikamentösen Prophylaxe affektiver Psychosen*. Stuttgart, New York, Thieme, 1994, 49-52.
- Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK: Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci* 1983; 33:2609.
- Lundquist G: Prognosis and cause of manic depressive psychosis. *Acta Psychiatr et Neurol Scand* 1945; 35:1-96.
- Maier W: Genetik suizidalen Verhaltens. In: Wolfersdorf M, Kaschka WP (Hrsg.): *Suizidalität - die biologische Dimension*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1995, 85-95.
- Modestin J, Schwarzenbach F: Effect of psychopharmacotherapy on suicide risk in discharged psychiatric inpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85:173-175.
- Möller HJ, Steinmeyer EM: Are serotonergic reuptake inhibitors more potent in reducing suicidality? An empirical study on paroxetine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994; 4: 55-59.
- Montgomery SA, McAuley R, Rani SJ, Roy D, Montgomery DB: A double-blind comparison of zimelidine and amitriptyline in endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 63, Suppl. 290:314-327.
- Motto I: Suicide attempts: a longitudinal view. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13:516-520.

- Müller-Oerlinghausen B: Lithium long-term treatment - does it act via serotonin? *Pharmacopsychiatry* 1985; 18:214-217.
- Müller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Grof E, Grof P, Lenz G, Schou M, Simhandl C, Thau K, Volk J, Wolf R, Wolf T: The effect of long-term lithium treatment on the mortality of patients with manic-depressive and schizo-affective illness. *Acta Psychiatr Scand* 1992a; 86:218-222.
- Müller-Oerlinghausen B, Müser-Causemann B, Volk J: Suicides and parasuicides in a high-risk patient group on and off Lithium long-term medication. *J Affective Disord* 1992b; 25:261-270.
- Müller-Oerlinghausen B, Wolf T, Ahrens B, Glaenz T, Schou M, Grof E, Grof P, Lenz G, Simhandl C, Thau K, Vestergaard P, Wolf R: Mortality of patients who dropped out from regular lithium prophylaxis: a collaborative study by the International Group for the Study of Lithium-Treated patients (IGSLi). *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94:344-347.
- Müller-Oerlinghausen B, Wolf T, Ahrens B, Schou M, Grof E, Grof P, Lenz G, Simhandl C, Thau K, Wolf R: Mortality during initial and during later lithium treatment: a collaborative study by IGSLi. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90:295-297.
- Muijen M, Roy D, Silverstone T, Mehmet A, Christie M: A comparative clinical trial of fluoxetine, mianserin and placebo in depressed outpatients. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78:384-390.
- Myers RD, Melchior CL: Alcohol and alcoholism: Role of serotonin. In: Essman WB (ed.): *Serotonin in health and disease*. New York, Spectrum, Vol 2, 1977, 373.
- Nilsson A: Lithium in der Therapie und Prophylaxe pathologischer Aggression. In: Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghöfer A (Hrsg.): *Die Lithiumtherapie*. Berlin, Springer, 1997, 278-289.
- Nilsson A: Mortality in Recurrent Mood Disorders during Periods on and off Lithium. A Complete Population Study in 362 Patients. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28:8-13.
- Norton B, Whalley LJ: Mortality of a Lithium-Treated Population. *Br J Psychiatry* 1984; 145:277-282.
- Olivier B, Mos J, Rasmussen DL: Behavioral pharmacology of the serenic, eltoprazine. *Drug Metab Drug Interact* 1990; 8: 31-85.
- Pokorny AD: Prediction of suicide in psychiatric patients. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 249-257.
- Rhimer Z, Barsi J, Veg K, Katona LE: Suicide rates in Hungary correlate negatively with reported rates of depression. *J Affective Disord* 1990; 20:87-91.
- Rutz, W., Knorrning, L von, Walinder, J: Long-term effects of an educational program for general practitioners given by the Swedish Committee for the Prevention and Treatment of Depression. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85:83-88.
- Salzman C, Wolfson AN, Schatzberg A, Looper J, Henke R, Albanese M, Swartz J, Miyawaki E: Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 23-29.
- Schipper J, Tulp MThM, Sijbesma H: Neurochemical profile of eltoprazine. *Drug Metab Drug Interact* 1990; 8: 85-115.
- Schou M: The effect of prophylactic lithium treatment on mortality and suicidal behavior: a review for clinicians. *J Affective Disord* 1998; 50: 253-259.
- Schou, M, Juel-Nielsen N, Strömngren E et al.: The treatment of manic psychoses by administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954; 12:250-260.
- Schumann C, Lenz G: Zur Compliance bei Rezidivprophylaxe von affektiven Störungen. *Psycho* 1996; 22:282-287.
- Schumann C, Lenz G, Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A: Drop out Study in Patients of the Lithium-Outpatient Clinic. *Neuropsychopharmacol* 1994; 10:136.
- Sheard MH: Effect of lithium on human aggression. *Nature* 1971; 230: 113-114.
- Sheard MH: Lithium in the treatment of aggression. *J Nerv Ment Dis* 1975; 100: 108.
- Sheard, M.H., J.L. Marini, C.I. Bridges et al.: The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry* 1976; 133:1409-1413.
- Tagliamonte A, Tagliamonte P, Perez-Cruet J, Gessa GL: Increase of brain tryptophan caused by drugs which stimulate serotonin synthesis. *Nature New Biol* 1971; 229: 125-126.
- Teicher MH, Glod C, Cole JO: Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 207-210.
- Thies-Flechtner K, Seibert W, Walther A, Greil W, Müller-Oerlinghausen B: Suizide bei rezidivprophylaktisch behandelten Patienten mit affektiven Psychosen. In: Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer, A (Hrsg.): *Ziele und Ergebnisse der medikamentösen Prophylaxe*. Stuttgart, New York, Thieme, 1994, 61-64.
- Träskman L, Asberg M, Bertilsson L, Sjöstrand L: Monoamine metabolites in CSF and suicidal behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:631-636.
- Tsuang MT, Woolson RF: Excess mortality in schizophrenia and affective disorders. Do suicides and accidental deaths solely account for this excess? *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 1181-1185.
- Tuckman J, Youngman W: Identifying suicide with groups among attempted suicide. *Public Health Rep* 1963; 78:763-766.
- Tupin JP, Smith DB, Clanon TL, Kim LI, Nugent A, Groupe A: The long-term use of lithium in aggressive prisoners. *Compr Psychiatry* 1973; 14: 311-317.
- Valzelli L, Garattini S: Biochemical and behavioural changes induced by isolation in rats. *Neuropharmacol* 1972; 11:17.
- van Praag J, Korf J: Endogenous depressions with and without disturbances in the 5-hydroxytryptamine metabolism: a biochemical classification. *Psychopharmacol* 1971; 19:148-152.
- Verkes RJ, Mast RC van der, Hengeveld MW, Tuyl JP, Zwinderman AH, Kempen GM van: Reduction by paroxetine of suicidal behavior in patients with repeated suicide attempts but not major depression. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 543-547.
- Weeke A (1979) Causes of death in manic depressives. In: Schou M, Strömngren E (eds.) *Origin, prevention and treatment of affective disorders*. London: Academic Press: 289-299.
- Weissman MM, Bruce ML, Leaf PJ et al.: Affective disorders. In: Robins LN, Regier DA (eds.): *Psychiatric Disorders in America*. New York, The Free Press, 1991.
- Wickham EA, Reed JV: Lithium for the control of aggressive and self-mutilating behavior. *Int J Clin Psychopharmacol* 1987; 2:181-190.
- Wolf T, Müller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Grof P, Schou M, Felber W, Grof E, Lenz G, Nilsson A, Simhandl C, Thau K, Vestergaard P, Wolf R: How to interpret findings on mortality of long-term lithium treated manic-depressive patients?! Critique of different methodological approaches. *J Affective Disord* 1996; 39:127-132.

**Dr. Bernd Ahrens**

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Medizinischen Universität zu Lübeck  
Ratzeburger Allee 160 • D-23538 Lübeck