

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen  
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik  
Ärztliche Direktor: Professor Dr. G. Buchkremer

Die Suizidalität unter Therapie mit Stimmungsstabilisatoren Lithium  
und Carbamazepin

Eine Untersuchung anhand von Stichproben 1980-1992 in der  
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität Tübingen

vorgelegt von Edina Huric  
aus Vlasenica  
2006

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Literaturübersicht	
1.1	Begriffsbestimmung von Suizidalität.....	1
1.2	Epidemiologische Daten.....	1
1.3	„Typen“ von Suizidalität.....	2
1.4	Determinanten der Suizidalität.....	2
1.5	Biologische Suizidforschung.....	3
1.6	Suizide während und nach der stationären Therapie.....	4
1.7	Therapie und Prophylaxe affektiver Störungen.....	5
1.8	Einsatz von Lithium in der Behandlung von affektiven Störungen.....	7
1.9	Einsatz von Carbamazepin in der Therapie affektiver Psychosen.....	10
1.10	Vergleich der phasenprophylaktischen Wirksamkeit von Lithium und Carbamazepin.....	16
1.11	Kombinierte Phasenprophylaxe.....	17
1.12	Fragestellung der Arbeit.....	20
2	Material und Methodik	
2.1	Patientengut und Datengewinnung.....	21
2.2	Datenauswertung und Statistik.....	22
2.3	Fehler.....	22
3	Ergebnisse	
3.1	Einsatz von Lithium und Carbamazepin bei allen Patienten.....	23
3.2a	Häufigkeit der Diagnosen beim Einsatz von Lithium.....	24
3.2b	Häufigkeit der Diagnosen beim Einsatz von Carbamazepin.....	25
3.3	Verteilung der maximalen Tagesdosen beim Einsatz von Lithium und Carbamazepin.....	27
3.4	Altersverteilung beim Einsatz von Lithium und Carbamazepin.....	28
3.5	Geschlechtsverteilung bei Lithium- und Carbamazepintherapie.....	30
3.6	Dauer der stationären Lithium- und Carbamazepintherapie.....	31
3.7	Entlassungsdosis bei Lithium- und Carbamazepintherapie.....	33
3.8a	Abstand zwischen Aufnahme und Beginn der Therapie bei Lithium.....	34
3.8b	Abstand zwischen Aufnahme und Beginn der Therapie bei Carbamazepin.....	35
3.9	Suizidalität unter Lithium- und Carbamazepintherapie.....	36
3.9a	Beziehung Suizidalität-Geschlecht des Patienten.....	37
3.9b	Beziehung Suizidalität-Alter des Patienten.....	38
3.9c	Beziehung Suizidalität-Diagnose.....	40
4	Diskussion	
4.1	Probleme der Suizidprävention.....	42
4.2	Medikamentöse Rezidivprophylaxe .....	43
4.3	Dauer und Ende einer Rezidivprophylaxe.....	44
4.4	Langzeittherapie verringert die Suizidrate.....	45
4.5	Psychopharmakotherapie bei Suizidopfern in der Klinik.....	45

4.6	Suizidalität während der ambulanten Behandlung.....	46
4.7	Unabhängige antisuizidale und phasenprophylaktische Wirkung von Lithium?..	46
4.8	Unterbrechung der Therapie und Auswirkung auf Suizidalität.....	47
4.9	Bedeutung der Psychoedukation des Patienten und seiner Familie.....	48
4.10	Methodische Probleme in unserer Studie.....	48
4.11	Relative Häufigkeit der Lithium- und Carbamazepintherapie .....	49
4.12	Beziehung Suizidalität – psychiatrische Erkrankung.....	49
4.13	Dosierung und Aufrechterhalten des therapeutischen Plasmaspiegels.....	50
4.14	Beginn und Dauer der stationären Therapie.....	51
4.15	Alters- und Geschlechtsverteilung bei Suizidanten.....	51
4.16	Häufigkeit der Suizide und Suizidversuche.....	52
5	Zusammenfassung.....	53
6	Literaturverzeichnis.....	54

Dekan:

Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter

Professor Dr. H. J. Gaertner

1. Berichterstatter

Professor Dr. C. Gleiter

# Die Suizidalität unter Therapie mit Stimmungsstabilisatoren Lithium und Carbamazepin

Untersuchung der Stichproben 1980-1992 in der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen

## 1 Einleitung und Literaturübersicht

### Begriffsbestimmung von Suizidalität

Der Begriff „Suizid“ ist gebildet aus dem lateinischen Autoreflexivpronomen „suus“ und dem Verb „caedere“, das zugleich „stürzen“ und „töten“ bedeutet. Suizidalität ist die Summe all derjenigen Denk- und Verhaltensweisen eines Menschen, die selbstdestruktiven Charakter haben können und das eigene Sterben direkt oder indirekt in Kauf nehmen, sowie aktiv oder durch Unterlassung anstreben. Der Mensch ist möglicherweise als einzige Spezies in der Lage sein individuelles Leben aus eigener Initiative zu beenden. Diese phylogenetisch einzigartige Möglichkeit des Menschen seine Existenz in Frage zu stellen, oder sie gar zu vernichten, kann auch als eine außerordentliche extrauterine Reifungsleistung angesehen werden (Schonauer, 2001). Über die Grundlage dieser Leistung ist wenig empirisch Gesichertes bekannt, obwohl die Forschung seit Jahrzehnten danach sucht. Es ist aber sicher, dass sie nicht von einem Individuum allein erbracht werden kann, sondern im Miteinander des zwischenmenschlichen Kontakts entsteht, der im günstigen Fall in eine reziproke, das heißt, im Hinblick auf Achtung, Zuwendung und Anforderung, dynamisch balancierte Beziehung mündet. Suizidale Krisen sind immer Krisen der Selbstachtung, „narzistische Krisen“ (Henseler, 1974). Die Einbindung in eine reziproke Beziehung ist die wirksamste Suizidprophylaxe, was ein gutes therapeutisches Modell sein kann.

### Epidemiologische Daten

In industriellen Ländern gibt es etwa so viele Suizidopfer wie Verkehrstote (etwa 15 auf 100 000 Einwohner jährlich). Weltweit wird Suizid als zehnthäufigste Todesursache eingeschätzt (Jenkins, 1997).

Etwa 15 % (-30 %) aller Patienten mit affektiven Störungen sterben an einem Suizid (Goodwin und Jamison, 1990). Bis zu 50 % aller depressiven Patienten haben mindestens einmal versucht, sich das Leben zu nehmen, oder anders gesagt, 60 % aller Selbstmorde werden von Patienten mit affektiven Störungen begangen (Ahrens et al., 2001). In einer schottischen Studie war die Suizidrate bei bipolar Erkrankten 23mal höher als im Bevölkerungsdurchschnitt (10-Jahresbeobachtung; die meisten Suizide in den ersten 5 Jahren nach Diagnosestellung). Suizidalität liegt vor bei 79,3 % der bipolar depressiven und 56,3 % der Patienten mit Mischzustand (Dilsaver et al., 1997). Ein Suizidversuch in der Vorgeschichte ist einer der verlässlichsten Prädiktoren für das Wiederauftreten von Suizidversuchen und Suiziden, so dass bei diesen Patienten das Mortalitätsrisiko 100- bis 140mal höher ist als das der Allgemeinbevölkerung. Angesicht dieser Zahlen kommt einer Senkung der Suizidalität große Bedeutung zu.

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes ist die Zahl der Suizide innerhalb der letzten 20 Jahre deutlich zurückgegangen. Die Suizide sanken um 40,3 % von 18 711 Fällen im Jahr 1982 auf 11 163 im Jahr 2002. Dieser Trend wird auch bei der altersstandardisierten Sterbeziffer, d.h. bei Berücksichtigung der jeweiligen Altersstruktur, deutlich: so verstarben durch Suizid im Jahre 1982 noch 23 Personen je 100 000 Einwohner, während es 20 Jahre später 12 Personen je 100 000 Einwohner waren.

Der Anteil der männlichen Suizidopfer stieg im gleichen Zeitraum von 65,6 % auf 72,6 %. Das Durchschnittsalter der durch Suizid Gestorbenen hat sich zwischen 1982 und 2002 um 3 (auf 54,4) Jahre erhöht, wobei 2002 die Männer mit 52,6 Jahren deutlich jünger als die Frauen (59,1 Jahre) waren.

### **„Typen“ von Suizidalität**

Es gibt verschiedene Typen von Suizidalität:

- suizidale Pause - Phasen im Leben ohne Versterbensintention (Ruhewünsche)
- Todeswünsche - aktuell oder in der Zukunft, ohne eigene aktive Handlung, ohne Handlungsdruck
- Suizidideen - häufig Ausdruck von Ambivalenz, kein konkreter Handlungsdruck, eher passiv
- Suizidabsicht - Suizididee mit konkreter Planung und Absichtserklärung zur Durchführung, deutlich als Drang erlebter Handlungsdruck
- Suizidversuch - suizidale Handlung die überlebt wird, deutliche Todesintention
- Suizid - suizidale Handlung die mit dem Tod endet.

Es gibt noch „parasuizidale Handlungen“ deren Intention auf die Beziehungsgestaltung zu anderen Menschen gerichtet ist und die mehr einen appellativen und instrumentellen Charakter haben.

### **Determinanten der Suizidalität**

Diagnostische Sicherung psychiatrischer Risikoerkrankungen und Erkennung relevanter Determinanten der Suizidalität hat eine große Bedeutung. So bekommt eine konsequente und nicht selten lebenslange pharmakotherapeutische Rezidivprophylaxe bei den schizophrenen Erkrankungen, aber auch bei den phasisch verlaufenden Depressionen, ein großes Gewicht, vor allem wenn man berücksichtigt, dass etwa 15 % der Patienten dieser beiden, typischerweise rezidivierend verlaufenden Erkrankungsgruppen, im Langzeitverlauf durch Suizid sterben (Schonauer, 2001).

Als Risikobedingungen für Suizidalität gelten:

- Zugehörigkeit zu bestimmten psychischen Erkrankungen (z.B. Depression, Schizophrenie, Sucht)
- Risikopsychopathologie (z.B. Hoffnungslosigkeit, Resignation, Isolation, Wertlosigkeits- und Schuldgefühle, Wahn, Halluzinationen, Panikzustände)
- suizidale Krisen oder Suizidversuch in der Vorgeschichte, in der Familie oder dem näheren Umfeld
- narzistische Kränkungen

- schwierige soziale Situation (z.B. Isolation und Vereinsamung im Alter, Drogenproblematik in der Jugend, chronische Arbeitslosigkeit, Randgruppenzugehörigkeit)
- traumatische Krisen mit dem Charakter des Ausgeliefertseins und des bevorstehenden Untergangs (Katastrophen, existenzbedrohende Situationen).

Komorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen ist bei bipolaren Patienten sehr hoch:

- Angsterkrankung bis zu ca. 93 % (Kessler RC et al., 1997)
- Panikstörungen 16 bis 37 % (Pini S et al., 1997)
- Zwangsstörungen bis ca. 21 % (Chen YW et al., 1995)
- Substanzmißbrauch: Alkohol bis ca. 61 % und Drogen bis 46 % (Kessler RC et al., 1997).

### **Biologische Suizidforschung**

In den siebziger Jahren stellten Asberg und Mitarbeiter (Asberg et al., 1976) eine reduzierte Aktivität des zentralnervösen Serotonin-Systems bei depressiven Erkrankungen fest, jedoch ohne signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe. In den folgenden Jahren zeigte sich, dass diejenigen Patienten die sich später suizidierten, alle zur Subgruppe mit erniedrigten 5-HIES (=Hydroxyindolessigsäure)-Liquorspiegeln gehört hatten. Die Zusammenhänge zwischen erniedrigtem Serotoninspiegel, aggressivem und suizidalem Verhalten, wurden in den verschiedenen Arbeiten analysiert (Brown et al., 1982; Mühlbauer, 1985; Golden et al., 1991; Markowitz et al., 1995; Plutchik et al., 1995; van Praag, 1996). Kruesi und Mitarbeiter (Kruesi et al., 1992) stellten fest, dass erniedrigter 5-HIES-Spiegel auch mit rein fremdaggressiven, nicht suizidalen Verhaltensweisen korreliert, was auch von klinischer Bedeutung ist, da Patienten mit dissozialen aggressiven Impulskontrollstörungen nicht nur zu Fremdaggressivität neigen, sondern auch eine besondere suizidale Risikogruppe darstellen.

Die Verbindung zwischen Fremdaggressivität und Serotoninstoffwechsel hat möglicherweise auch eine phylogenetische Dimension. So ließ sich eine korrelative Beziehung zwischen Fremdaggressivität und ebenfalls erniedrigter zentralnervöser 5-HIES-Aktivität auch bei nichtmenschlichen Primaten nachweisen (Westergaard et al., 1999), die keine suizidalen Verhaltensweisen zeigen.

In den verschiedenen Gruppenstudien zeigte sich, dass nicht nur depressive sondern auch schizophrene Patienten einen erniedrigten 5-HIES-Liquorspiegel hatten (Cooper et al., 1992).

Die Erforschung serotonerger Parameter hat viele widersprüchliche Erkenntnisse hervorgebracht.

In einer Übersicht haben Müller-Oerlinghausen und Mitarbeiter (Müller-Oerlinghausen et al., 2001) versucht die methodologische und begriffliche Unbestimmtheit und daraus sich ergebende Gefahren bei der biologischen Suizidforschung aufzuzeigen:

- das „Suizidalitäts“-Konstrukt ist nicht hilfreich bei der biologischen Suizidforschung. Es konnte kein grundlegender Zusammenhang zwischen der Selbstmordabsicht und suizidalen Verletzungen, der Wahl der Selbstmordmethode, dem Risiko des vollendeten Suizids oder den verschiedenen Graden und Formen des suizidalen Verhaltens gefunden werden. Vielen Studien zufolge stehen serotonerge Parameter nicht mit den verschiedenen Qualitäten und Intensitäten suizidalen Verhaltens im Zusammenhang.

- der Zusammenhang zwischen Suizidalität und Impulsivität oder Aggression ist in heterogenen Gruppen schwach. Es gibt wahrscheinlich eine serotonerge Dysfunktion bei der gestörten Kontrolle von Impulsen und Aggressionen, aber nur in einer Untergruppe der „Suizid“-Patienten.
- biologischen Variablen könnten mit spezifischen depressiven Symptomen in Zusammenhang gebracht werden, aber nicht mit irgendeinem nosologischen Konstrukt oder dem Ergebnis einer Depressionsbewertungsskala.
- verschiedene Studien weisen auf, dass es keinen Zusammenhang gibt zwischen Veränderungen bei peripheren und zentralen serotonergen Parametern.

Die aktuelle Datenlage weist daraufhin, dass genetische Faktoren zu einem erhöhten Risiko für Suizid und Suizidversuche beitragen, und zwar unabhängig von der zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankung. Am wahrscheinlichsten ist, dass genetische Faktoren zu einem so genannten „intermediate phenotype“ beitragen im Sinne erhöhter Impulsivität, einer Aggressionskontrollstörung (Auto- und Heteroaggressivität), Irritabilität mit Neigung zu dysphorischer Gereiztheit, affektiver Instabilität, psychomotorischen Auffälligkeiten und Substanzmissbrauch (Mann et al., 2001).

### **Suizide während und nach der stationären Therapie**

Es wurden in verschiedenen Studien Suizide während und nach der stationären Therapie untersucht.

So untersuchten Schlosser und Strehle-Jung (1982) 22 Suizide (11 Frauen und 11 Männer im Alter zwischen 21 und 71 Jahren) in der Psychiatrischen Klinik Hannover, die sich zwischen 1972-1978 während stationärer Behandlung, teils innerhalb, teils außerhalb der Klinik, ereignet haben. In diesem Zeitraum wurden 5 175 Klinikaufnahmen registriert, davon wurden 3 217 Patienten behandelt. Bezogen auf die Aufnahmen ergab sich eine Suizidquote von 4,25 und bezogen auf die Anzahl der behandelten Patienten eine Suizidquote von 6,84 pro 1000. Diese Gruppe wurde nach ihren sozialen, persönlichen und krankheitsrelevanten Daten charakterisiert und mit der Klinikpopulation verglichen. Es wurde ein Anstieg der Suizidrate für die Zeit nach einer Änderung des organisatorisch-therapeutischen Rahmenkonzeptes der Klinik festgestellt, wobei aufgrund der relativ kurzen Beobachtungszeit und der ungeklärter Frage eines Einflusses klinikübergreifender Faktoren dieses Ergebnis mit Zurückhaltung betrachtet werden mußte. Außerdem war es fraglich, ob durch eine sektorielle Versorgung vermehrt Suizid-Risiko-Patienten aufgenommen wurden, die sonst ohne stationäre Therapie geblieben wären und inwieweit Rehabilitationsaktivitäten manche Kranken überforderten, die dann im Rahmen von sozial aktivierender Therapie und nicht ausbleibendem „Rehabilitationsdruck“ die Grenzen ihrer Leistungsfähigkeit eher verspürten und dann in einen Zustand der Ausweglosigkeit gerieten, der schließlich zum Suizid führte. Daraus schien ein Klinikkonzept, das dem Kranken nicht nur beim Erkennen eigener Leistungsgrenzen hilft, sondern ihn auch unterstützt diese zu respektieren und eine viel mehr individuell und weniger an den Zielvorstellungen der Mehrheit orientierte Therapie sinnvoll zu sein.

Schwarzenbach und Modestin (1993) untersuchten 64 psychiatrische Patienten, die innerhalb eines Jahres nach ihrer Klinikentlassung Suizid begangen hatten. Die wurden retrospektiv nach Geschlecht, Alter, Diagnose, Entlassungsjahr und Beobachtungszeit mit 64 Kontrollpatienten verglichen. Zwischen beiden Gruppen gab es in Bezug auf soziodemographische und klinische Variable, auch hinsichtlich der Zahl früherer Suizidversuche und stationärer Aufenthalte, keine signifikanten Unterschiede. Die



Suizidanten waren aber im Laufe der ambulanten Nachbehandlung häufiger suizidal geworden und waren häufiger als suizidgefährdet beurteilt worden, v.a. war dieser Unterschied in der Beurteilung der Suizidalität bei letzter, dem Suizid vorausgegangener Konsultation (hier waren 53% der Suizidanten und nur 11% der Kontrollpatienten als suizidal beurteilt worden) deutlich geworden. Diese Beurteilung ist aber v.a. bei chronischer und in Intensität schwankender Suizidalität schwierig, ebenso wie das Ergreifen von Zwangsmaßnahmen bei suizidalen Patienten. Für beinahe alle Patienten war eine ambulante Nachbetreuung vorgesehen worden und zwei Drittel aller Patienten zum Suizid-/Vergleichszeitpunkt waren in einer Therapie gewesen. Die meisten formalen Therapiebedingungen waren für beide Gruppen gleich. Die Kontrollpatienten waren aber häufiger von erfahreneren niedergelassenen Therapeuten betreut worden und hatten häufiger Psychopharmaka, insbesondere Lithium erhalten. Zur Suizid-/Vergleichszeit hatten 51% der noch in Therapie stehenden Suizidanten keine Medikamente erhalten, aber nur 19% der Kontrollpatienten ( $p=0,004$ ). Es waren v.a. affektiv erkrankte Suizidanten, welche keine Psychopharmaka erhielten, obwohl sie dafür potentielle Kandidaten gewesen wären. Die Kontrollpatienten waren auch etwas intensiver psychopharmakotherapeutisch behandelt worden: die durchschnittliche Tagesdosis der Neuroleptika betrug 402 Aeq.mg CPZ (Median 150), bei Suizidanten 200 Aeq.mg CPZ (Median 135). Dieser Unterschied ist aber statistisch nicht signifikant. Bei keinem Suizidanten, aber bei 7 Kontrollpatienten war Lithium verordnet worden ( $p=0,020$ ). Dieses Resultat bestätigte die Beobachtungen, dass Lithium suizidales Verhalten günstig beeinflusst. Die Suizidanten waren mit durchschnittlich 28 Tagen kürzer hospitalisiert gewesen als die Kontrollpatienten mit 52 Tagen, was sogar ein Hinweis darauf sein könnte, dass die Kontrollgruppe stärker erkrankt gewesen war. Zum Suizid-/Vergleichszeitpunkt war signifikant mehr Suizidanten in öffentlichen Institutionen behandelt worden, während die Mehrzahl der noch in Therapie stehenden Kontrollpatienten in privaten Praxen betreut worden waren, wobei häufig schwerer gestörte Patienten den öffentlichen Diensten zugewiesen worden waren.

Die Schlussfolgerung ist, dass die Bedeutung einer Psychopharmakotherapie bei den psychiatrischen Patienten und v.a. bei den affektiv Erkrankten sehr groß ist, sie intensiv und sorgfältig durchgeführt werden muß mit besonderer Beachtung der Auswahl der Medikamente und deren Dosierung.

## **Therapie und Prophylaxe affektiver Störungen**

Uni- und bipolare Depressionen sind in der ICD-10 unter dem Begriff „affektive Störungen“ zusammengefaßt. Unipolare Depressionen verlaufen in der Regel episodenhaft („depressive Episode“), während für die bipolaren Formen der Wechsel zwischen depressiven und manischen Phasen charakteristisch ist. Die Häufigkeit affektiver Störungen liegt in der gleichen Größenordnung wie die Prävalenz von Diabetes oder Hypertonie. Bis zu 10-20 % der Bevölkerung erkranken mindestens einmal im Leben an einer Depression (Health News, Nr. 8/9. Jhg, 1996). Wegen der hohen Belastung der Betroffenen und der Angehörigen erfordert diese häufige Erkrankung eine konsequente Therapie und Rückfallprophylaxe. Die Rezidivraten betragen unbehandelt bis zu 80 %. Eines der größten Risiken für diese Patienten ist der Suizid (im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung um das 30fache erhöht). Vor allem aufgrund der hohen Suizidrate sind die Patienten auch von einer stark erhöhten Sterblichkeit bedroht. In der Akutbehandlung und noch mehr in der Rezidivprophylaxe affektiver Störungen besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen den pharmakologischen Möglichkeiten und der Praxisrealität (Hippius, 1996). Nach einer Faustregel ist eine medikamentöse Rezidivprophylaxe indiziert wenn der Patient innerhalb von 3-4 Jahren nach einer vorhergehenden Episode eine erneute manische oder depressive Phase erleidet. Unterbleibt eine Prävention, kommt es in den nächsten fünf Jahren statistisch

gesehen zu zwei weiteren Rezidiven (Ahrens, 1996). Die meisten Suizide werden unmittelbar nach dem Absetzen einer Rezidivprophylaxe verübt weshalb jede Rezidivprophylaxe einer bipolaren affektiven Störung primär auf unbegrenzte Dauer angelegt werden sollte. Kommt es zum Rückfall, ist dieser meistens besonders schwer und der Patient spricht schlechter auf die erneute Gabe des Prophylaktikums an.

Die Kernsymptome der depressiven Episode sind gedrückte Stimmung, Interessenverlust, Freudlosigkeit, verminderter Antrieb, rasches Ermüden, herabgesetzte Konzentration und Aufmerksamkeit, vermindertes Selbstwertgefühl, Schlaf- und Appetitstörungen. Dagegen ist die manische Phase charakterisiert durch gehobene Stimmung und gesteigerten Antrieb, häufig kombiniert mit erhöhtem Rededrang, vermindertem Schlafbedürfnis, Größenideen bzw. Großwerden und übertriebenem Optimismus was nicht selten erhebliche finanzielle Risiken in sich versteckt. Manische Phasen beginnen meist abrupt und dauern unbehandelt zwischen 2 Wochen und 4-5 Monaten. Depressive Episoden halten etwas länger an, im Mittel 6 Monate. Charakteristisch ist, dass die Patienten im Intervall zwischen den Phasen völlig gesund sein können. Die Rezidivgefahr ist allgemein erhöht, wenn die Familienanamnese für bipolare oder unipolare Depression positiv ist und die Erkrankung mit einer manischen Phase beginnt. Jeder Rückfall erhöht das Risiko für ein weiteres Rezidiv und verkürzt das freie Intervall.

Die Bedeutung von Psychopharmaka (Antidepressiva, Neuroleptika, Tranquilizer) für die Behandlung psychisch kranker Menschen ist unbestritten. Die Behandlung mit Psychopharmaka wird, ähnlich wie bei der Einstellung eines Diabetes mellitus, eines Bluthochdrucks, zunehmend von der Patientenseite ein forderbarer Standard (Klermann 1990). Die erwünschten klinischen Wirkungen von Antidepressiva sind: Aufhellung depressiver Herabgestimmtheit, Anxiolyse, Sedierung von Unruhe, Auflösung von psychomotorischer Hemmung, Verbesserung von Antrieb, Auflösung von kognitiver Einengung, Verbesserung von Schlaf, Appetit und Libido. Bei den Neuroleptika ist der antipsychotische Effekt die hauptsächliche erwünschte Wirkung (Besserung von Wahn, Beziehungsideen, Halluzination). Tranquilizer werden unspezifisch zur Entspannung und Anxiolyse, als Hypnotika zum Herbeiführen von Schlaf, zu einer emotionalen Distanzierung und zur Dämpfung des depressiven oder auch psychotischen Erlebens verwendet.

In der Literatur zur Frage der psychopharmakologischen Suizidprävention wird häufig nicht zwischen Basistherapie und zusätzlicher Pharmakotherapie unterschieden. Auch werden Behandlung der akuten suizidalen Krise und Suizidprävention unter langfristigen Zeitaspekten vermischt (Wolfersdorf, 1992). So wurde festgestellt, dass Lithium mit dem Ziel der Phasenprophylaxe auch die Suizidmortalität bei periodischen endogenen Depressionen reduziert (Schou 1974, Coppen et al., 1991). Obwohl es sich hier um die Therapie der Grunderkrankung handelte und nicht um eine spezifische Behandlung der Suizidalität, wurde offensichtlich, dass im Rahmen einer effektiven Rezidivprophylaxe periodischer Depressionen auch die Häufigkeit von Suizidalität abnehmen kann. Unter der Rezidiv- und Verschlechterungsprophylaxe mit Lithium und Carbamazepin und durch Vermeidung von depressiven Phasen mittels Antidepressiva, kann zu einer indirekten Vermeidung von Suizidrisiko kommen (Wolfersdorf, 1992). Wolfersdorf unterscheidet auch zwischen der Suizidprävention in einer akuten suizidalen Krise und einer langfristigen Suizidprävention, die im Wesentlichen in eine adäquate Behandlung psychiatrischer Grunderkrankung übergeht. Im Zusammenhang mit einem verstärkten Interesse für suizidales Verhalten bei psychischen Erkrankungen wurde in den letzten Jahren viel über den Einsatz von Psychopharmaka in der Suizidprävention diskutiert.

Müller-Oerlinghausen und Berghöfer (1998) präsentierten Zusammenhänge zwischen antidepressiver Therapie und suizidalem Verhalten. Nach ihren Angaben nutzen im Durchschnitt nur 5 % der Suizid-Patienten ihr verschriebenes Antidepressivum um Suizid zu begehen. Sie sind der Meinung, dass Verschreiben von „weniger toxischen Mitteln“ nicht von großem Vorteil ist, besonders dann, wenn sie weniger wirksam sind. Verschiedene Antidepressiva, die selektiv Serotoninwiederaufnahme hemmen (SSRIs), können Suizidverhalten verstärken, indem sie den depressiven Patienten die Energie verleihen um ihre schon existierende Suizidgedanken in die Tat umzusetzen. Deshalb wird bei akut suizidgefährdeten Patienten die Erhöhung der Dosis von sedativen Antidepressiva empfohlen. Klinische Tests konnten nicht beweisen, dass SSRIs besser wirken als Trizyklika um die Anzahl von Suizidversuchen zu verringern. Es gibt aber Beweise aufgrund einer großen Anzahl von internationalen Datenquellen und einer groß angelegten multizentrischen kontrollierten Studie, dass Lithium-Prophylaxe das Suizidrisiko und die Mortalität bei affektiven Störungen insgesamt verringert. Eine solche suizidpräventive Wirkung konnte bei Antidepressiva oder nicht-Lithium-haltigen Stimmungsstabilisatoren nicht schlüssig dargestellt werden (J Clin Psychiatry 1999).

Im Allgemeinen gilt Lithium als Medikament der ersten Wahl, sowohl für die Akuttherapie der manischen Episoden, als auch für die Rezidivprophylaxe der bipolaren affektiven Störungen, gefolgt von Carbamazepin und Valproat. Es wird Zahl und Schweregrad der Rezidive verringert und die hohe Suizidrate gesenkt. Wegen ihrer stimmungsstabilisierenden Wirkung werden diese Medikamente von europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften empfohlen. Eine weitere Option in der akuten suizidalen Krise ist Elektrokrampftherapie. Bei Bedarf können Lithium, Carbamazepin und Valproat sowohl untereinander als auch mit Neuroleptika und/oder Benzodiazepinen kombiniert werden, wobei Neuroleptika und Benzodiazepine nur als Zusatzmedikation angesetzt werden sollen, vor allem in Anbetracht der Nebenwirkungen. Für die Neuroleptika wären dies extrapyramidale motorische Symptome, Parkinsonismus, Akathisie und eine mögliche depressionsauslösende Wirkung. Bei den Benzodiazepinen droht Abhängigkeit. „Die Behandlung mit einem Benzodiazepin macht die Manie zwar für die Umgebung weniger spürbar, ändert aber an der Manie selbst nichts“ (Sassim, 1996).

Die Therapieziele bei bipolaren Störungen sind neben der raschen Intervention bei der akuten Episode, Verzögerung des nächsten affektiven Rezidivs, Verringerung des Schweregrades des Rezidivs, Stabilisierung der Stimmungslage zwischen den Phasen und Erhaltung der psychosozialen Funktionsfähigkeit.

Die Langzeitprognose bipolarer Erkrankungen zeigt, dass bei ca. 2/3 der Patienten die berufliche und soziale Mobilität nicht gestört ist und ca. 1/3 der Patienten persistierende Alterationen entwickeln wie asthenisches Insuffizienzsyndrom, chronifiziertes subdepressives Syndrom, chronifiziertes hyperthymes Syndrom (Marneros A., 2000).

### **Einsatz von Lithium in der Behandlung von affektiven Störungen**

Für Lithium ist in zahlreichen Studien belegt, dass es stimmungsstabilisierend wirkt und sowohl die Häufigkeit als auch die Dauer und den Schweregrad weiterer manischer und depressiver Episoden einer bipolaren affektiven Störung verringert. Es senkt vor allem auch die hohe Suizidalitätsrate der Patienten und damit die hohe Letalität der Erkrankung. Die wichtigste Indikation für die Anwendung von Lithium ist die Prophylaxe von Rückfällen manisch-depressiver Psychosen. Akut wirkt Lithium antimanisch. Die Frage ob Lithium allein einen akut antidepressiven Effekt hat ist umstritten. Dagegen hat sich gezeigt, dass die

zusätzliche Gabe von Lithium zu Antidepressiva dann eine positive Wirkung hat, wenn sich unter alleiniger Behandlung mit Antidepressiva eine Therapieresistenz zeigt (Lithium-Augmentation). Da unter der Lithium-Zugabe z.T. äußerst rasch (48h-6 Tage) positive Wirkungen beobachtet werden können, handelt sich am ehestens um einen potenzierenden Effekt. Eine Hypothese ist, dass Lithium einen Einfluß auf die serotonergen Funktionen des Gehirns i. S. einer Aktivierung ausübt, so dass durch die Zugabe von Lithium ein defizientes Serotonin-System wieder funktionell aktiver wird.

Sowohl bei Lithium als auch bei Carbamazepin muß der Blutspiegel in engen Grenzen konstant gehalten werden. Eine „Unterdosierung“ hat ebensowenig Effekt in der Akuttherapie manischer Affektpsychosen wie bei der Rezidivprophylaxe. Die empfohlene Lithium-Konzentration beträgt 0,6-0,8 mmol/l. Aus Sicherheitsgründen und da Therapieeffekte bei geriatrischen und anderen Risiko-Patienten bereits bei Lithium-Serumkonzentration 0,3-0,4 mmol/l beobachtet werden, wird bei solchen Patienten mit einer niedrigeren Anfangsdosis behandelt (z.B. 2 x 200 mg Lithium-carbonat pro Tag) und sich langsam dem therapeutischen Bereich nähern. Die übliche Anfangsdosis beträgt 600 mg, die Erhaltungsdosis 900 mg, geteilt in 2 Dosen pro Tag. Da Patienten bei gleichen Dosen unterschiedliche Serum-Spiegel entwickeln, gilt v.a. für die Langzeitbehandlung, dass in einem über Monate dauerndem Prozess das individuelle Optimum zwischen therapeutischem Effekt und unerwünschten Wirkungen ermittelt wird.

Die möglichen unerwünschten Wirkungen der Lithium-Therapie sind:

- neurologisch und psychiatrisch: feinschlägiger Tremor der Finger (häufig), Müdigkeit, Muskelschwäche, Koordinationsstörungen, muskuläre Zuckungen, Dysarthrie, zerebrale Krampfanfälle, Desorientiertheit, Delir, Bewußtseinstörung
- gastrointestinal: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö (oft zu Beginn der Lithium-Therapie)
- kardiovaskulär: EKG-Veränderungen, Arrhythmien (sehr selten)
- pulmonal: respiratorische Insuffizienz (nur vereinzelt bei Patienten mit COPD)
- renal: nephrotisches Syndrom, Polyurie, Polydipsie, verminderte Konzentrationsleistung (reversibel)
- Elektrolyt- und Wasserhaushalt: Gewichtszunahme (häufig), Ödeme (selten)
- endokrin: Struma (häufig), Potenz- und Libidostörung, Hyperparathyreoidismus mit Hyperkalzämie (vereinzelt beschrieben)
- hämatologisch: Leukozytose (häufig, reversibel)
- dermatologisch: Akne, Exazerbation einer Psoriasis, Lichen simplex chronicus.

Spricht der Patient nicht ausreichend auf Lithium an (die Rate der Non-Responder beträgt 20-40 %), oder treten nicht tolerable Nebenwirkungen auf, bieten sich Carbamazepin oder Valproinsäure als Alternative.

Einige Studien beschäftigten sich mit der Hypothese, dass die Wiederaufnahme der Lithiumtherapie weniger effektiv ist, wenn die Dauertherapie mit Lithium unterbrochen wurde.

Tondo und Mitarbeiter (Tondo et al., 1996) beobachteten kontinuierlich 86 Patienten mit bipolaren Störungen Typ I oder II während zwei Perioden der dauerhaften Lithiumeinnahme mit einer durchschnittlichen Dauer von 4,6 und 4,4 Jahren. Die wurden ausgewählt unabhängig davon wie sie auf die Behandlung mit Lithium reagierten. Es wurden die Morbidität (Krankheitsepisoden pro Jahr, Krankenhausaufenthalte pro Jahr, prozentualer Anteil der Krankheitstage) und die Einnahme von zusätzlichen Medikamenten beurteilt. Die Morbidität war in beiden Behandlungsperioden ähnlich (mittlere Anzahl der Krankheitsepisoden 0,83 und 0,84 pro Jahr, Prozentsatz der Krankheitstage 18,0 % und 24,2 %). Es gab keine Unterschiede bei der Anzahl der manischen oder depressiven Phasen und bezüglich des Geschlechtes, der Diagnose, der Länge der ersten Behandlung, des Intervalls zwischen den Behandlungen und der Abbruchrate. In der zweiten Periode wurde um 12,8 % mehr zusätzliche Medikation verabreicht. Die Schlussfolgerung ist, dass es keine signifikanten Unterschiede gab zwischen der ersten und der zweiten Periode in Bezug auf die Wirksamkeit von Lithium.

Coryell und Mitarbeiter (Coryell et al., 1998) sammelten die Daten von einer groß angelegten naturalistischen Nachuntersuchung von Patienten mit erheblichen depressiven oder manischen Störungen. Insgesamt 28 Patienten in dieser Studie nahmen kein Lithium und erlebten eine manische Phase im Rahmen einer bipolaren oder schizoaffektiven Störung, als sie der Studie beitraten. Die Patienten erholten sich nach dem sie Lithium einnahmen, erlebten später einen Rückfall, nach dem sie kein Lithium mehr einnahmen, und führten dann die Lithiumtherapie fort. Die Patienten reagierten in beiden Untersuchungsphasen gleich auf die Lithium-Therapie. Die Lithium-Prophylaxe schien nach der ersten Beobachtungsphase genauso effektiv zu sein wie bei der zweiten Untersuchungsperiode. Folglich brachten diese Ergebnisse keinen Hinweis dafür, dass ein Absetzen der Lithiumtherapie zu einer Resistenz führt, wenn die Lithiumtherapie erneut angesetzt wird.

Mit der Frage ob sich die Wirksamkeit von Lithium geändert hat, beschäftigten sich Grof und Mitarbeiter (Grof et al., 1998) und betonten, dass die Behandlung mit Lithium die ursprünglich als spezifisch für bipolare Störungen angesehen wurde, inzwischen auch Erfolge bei affektiven und anderen Störungen vorzuweisen hat. Außerdem, betonte er, dass dieser verschiedenartige Nutzen beim Interpretieren von verschiedenen Berichten über geringere Wirksamkeit während der Lithium-Prophylaxe, frühere Rückfälle, oder Therapieresistenz nach Unterbrechen der Lithium-Therapie berücksichtigt werden sollte. Er wies noch auf eine besonders auffällige Parallele zwischen diesen Berichten und früheren Beobachtungen von „antipsychotischen“ Wirkungen von Lithium hin, sowie dass andere Faktoren, wie die Anhäufung von atypischen, behandlungsresistenten Patienten in akademischen Zentren und immer häufiger auftretende Diagnose affektiver Störungen, die Interpretation dieser Berichte zusätzlich komplizieren, wobei die Wirksamkeit von Lithium bei typischen bipolaren Störungen unbestritten bleibt.

In jüngster Zeit wurde der therapeutische Nutzen der Lithiumeinnahme bei Patienten hohen Alters, besonders angesichts des häufigen Auftretens von Nebenwirkungen bei dieser Patientengruppe, in Frage gestellt.

Eine prospektive, doppel-blinde, placebokontrollierte Studie über graduelles Absetzen der Lithiumtherapie bei älteren Patienten mit unipolarer Depression wurde von Hardy und

Mitarbeiter (Hardy et al., 1996) durchgeführt. Bei 12 geeigneten geriatrischen Patienten (10 Frauen und 2 Männer), in mittlerem Alter von 76,2 Jahre (+/- 5,7 Jahre), die Lithium erhielten, wurde Lithium randomisiert fortgesetzt oder durch Placebo ersetzt. Bei jedem Besuch in der Klinik wurden die Patienten auf Depression (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale and Geriatric Depression Rating Scale) und auf durch das Lithium verursachte Toxizität nach einer 21-Punkte Nebenwirkungs-Checkliste untersucht, außerdem wurden Nieren- und Schilddrüsenwerte kontrolliert. Während der 2-jährigen Beobachtung gab es bei der Placebo-Gruppe einen Rückgang sowohl der Nebenwirkungen als auch der Lithium-spezifischen Toxizität (z.B. Harndrang, Tremor der Hände, Veränderungen der Nieren- und Schilddrüsenwerte). Zwei Patienten die weiterhin Lithium erhielten, hatten nach 61 bzw. 96 Wochen unmittelbar nach einem mit Stress verbundenen Ereignis im Leben (Schlaganfall bzw. Tod des Ehegatten) einen Depressions-Rückfall. Zwei Patienten der Placebo-Gruppe hatten nach 7 bzw. 92 Wochen einen Rückfall ohne erkennbare Veränderung der Lebenssituation und es konnten keine anderen Risikofaktoren für einen Rückfall identifiziert werden. Die Depressionen die bei Placebo-Patienten auftraten waren relativ resistent, auch bei der Wiederaufnahme der Lithiumtherapie. Die Schlußfolgerung war, dass, wenn der Zustand der geriatrischen Patienten mit unipolarer Depression ansonsten stabil ist, die Vorteile der Reduzierung der Nebenwirkungen mit dem Risiko eines Rückfalls und anschließender Resistenz gegen Lithium, vor dem Absetzen der Lithiumtherapie abgewogen werden sollten.

### **Einsatz von Carbamazepin in der Therapie affektiver Psychosen**

Carbamazepin ist vor allem als Antiepileptikum bekannt. Neben der Indikation für bestimmte Formen von Epilepsie (vor allem bei fokalen und Grand-mal-Anfällen) wird Carbamazepin auch bei folgenden Erkrankungen angesetzt: Trigemineuralgie, genuine Glossopharyngeus-Neuralgie, schmerzhafte diabetische Neuropathie, nicht-epileptische Anfälle, paroxysmale Parästhesien, Schmerzanfälle, paroxysmale Sehstörungen, Diabetes insipidus, beginnendes Alkoholentzugssyndrom bei stationär behandelten Patienten, in der Akuttherapie eines manischen Syndroms und in der Rezidivprophylaxe manisch-depressiver oder schizoaffektiver Psychosen.

Zunächst wurde Carbamazepin 1963 in der Schweiz und England zur Therapie der Trigemineuralgie zugelassen.

Bereits 1972 wurde durch Untersuchungen in Japan erstmals die deutliche antimanische und auch prophylaktische Wirkung von Carbamazepin belegt. Schon damals konnte gezeigt werden, dass Patienten mit phasenhaften manisch-depressiven Erkrankungen durch den Einsatz des Antikonvulsivums Carbamazepin langfristig symptomfrei bleiben. Diese Arbeiten wurden zunächst wenig beachtet. Erst durch spätere Studien unter Doppelblindbedingungen wurde die akute antimanische Wirkung von Carbamazepin bestätigt.

Der Beginn einer Medikation mit Carbamazepin ist ein Kompromiss zwischen einer möglichst raschen Aufsättigung, um die Symptome schnell in den Griff zu bekommen, und dem langsamen Einschleichen bis zur Zieldosis, um die Nebenwirkungen gering zu halten.

Die unerwünschten Nebenwirkungen der Carbamazepintherapie sind:

- neurologisch und psychiatrisch: Schwindel (50 % der angegebenen Beschwerden, z.T. mit Nystagmus), Sehstörungen (Doppelbilder, verschwommenes Sehen), Müdigkeit, Kopfschmerzen, Ataxie, verwaschene Sprache; häufig in der Anfangsphase
- hämatologische Nebenwirkungen: Anämie (die schwerwiegendste unerwünschte Wirkung ist die aplastische Anämie mit einem Risiko von 1:20 000 bis 1:50 000 die

auch tödlich enden kann), Retikulozytose, Agranulozytose (hier vermutet man einen toxischen Mechanismus durch das Carbamazepinepoxid) und Leukopenie (tritt nahezu bei allen Patienten innerhalb des Normbereiches auf, die Werte steigen jedoch im Verlauf meist wieder an)

- gastrointestinal: Übelkeit, selten Cholestase, Leberzellnekrosen und Hepatitis (kann sehr selten einen tödlichen Verlauf nehmen durch eine dosisunabhängige Reaktion)
- endokrinologisch: Abfall von Vitamin-D-Metaboliten und Serumkalzium, Erhöhung der freien Kortisolkonzentration, Absinken peripherer Schilddrüsenhormone und Wasserretention mit Hyponatriämie
- dermatologisch: makulöses oder makulopapulöses Exanthem, Urtikaria, seltener exfoliative Dermatitis und Erythrodermie, Lupus erythematoses, Lichtdermatitis, Alopezie, sehr selten Lyell-Syndrom (die toxische epidermale Nekrolyse oder das „Syndrom der verbrühten Haut“); gehören zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen einer Therapie mit Carbamazepin, jedoch sind sie in über 75 % der Fälle nur leichter und vorübergehender Natur.

Als Startdosis werden 200-600 mg Carbamazepin/Tag empfohlen, verteilt auf mehrere Einzelgaben. Je nach Verträglichkeit und Plasmaspiegel kann täglich um 200 mg gesteigert werden, bis die Richtdosis 800-1000 mg erreicht wird. Der therapeutische Bereich ist nur für neurologische Indikation etabliert. Die Dosis, erforderlich um einen Plasmaspiegel aufrechtzuerhalten (8-12 µg/ml), kann individuell zwischen 200 und 2000 mg/Tag schwanken. Entscheidend für die Einstellung des psychiatrischen Patienten sollte immer der klinische Befund des Patienten sein, solange eine Plasmakonzentration von 4 µg/ml nicht unterschritten wird.

Viele Untersuchungen bemühten sich die Wirkungsmechanismen von Carbamazepin zu eruieren. Diese zeigten, dass eine Koppelung zwischen kortikalen und limbischen Strukturen gibt, gewissermaßen eine Übersetzung von Kognition und Sensorik in die Emotion.

Nach Emrich (1992) ist diese Kognitions-Emotions-Koppelung von zentraler Bedeutung für die Psychiatrie, da sie wahrscheinlich durch die Antikonvulsiva stabilisiert werden kann. So wird nach Emrich eine emotionale Stabilisierung über eine Stabilisierung des neuronalen Netzwerks erwirkt, weshalb auch Patienten mit psychoorganischen affektiven oder anderen emotionalen Störungen durch die Gabe niedrig dosierter Antikonvulsiva günstige therapeutische Wirkungen erfahren. Für ihn sind die Mandelkerne (Amygdala) die Lokalisation dieser Koppelung. In den Experimenten an den Amygdala konnte gezeigt werden, dass durch repetitive unterschwellige Reize vermittelte erhöhte Anfallsbereitschaft durch das Carbamazepin unterdrückt werden kann. Es scheinen, nach Emrich, inhibitorische Systeme wie das GABA-System aktiviert zu werden, während erregende Systeme, wie Glutamat, gehemmt werden, was letztendlich zur antikonvulsiven und zur psychisch stabilisierenden Wirkung beiträgt.

Laut Emrich hat Carbamazepin im Gegensatz zu dem Antiepileptikum Valproat eine deutliche glutamathemmende Wirkung, sodass Carbamazepin bei Patienten mit schizoaffektiver Psychose etwas stärker wirksam ist, während Valproat seine Effekte eher bei rein manisch-depressiven Erkrankungen entfaltet. Die Antikonvulsiva wirken auf verschiedene Ionenkanäle. So hemmen sie den Natriumeinstrom, erleichtern den Kaliumausstrom und hemmen den Kalziumtransport, was zu einer Verringerung der Erregungsbereitschaft führt. Emrich geht davon aus, dass durch die Antikonvulsiva eine Reduktion der manischen

Symptomatik nur um etwa 50 % erfolgt. Nach seinen Angaben müssen die Antikonvulsiva nicht höher dosiert werden als bei der Behandlung von Anfallserkrankungen, aber die Dosis kann schneller gesteigert werden. Er betonte noch, dass die Antikonvulsiva sowohl akut als auch in der Prophylaxe manisch-depressiver Zustände eingesetzt werden können und zu einer dramatischen Verbesserung des Phasenkalenders führen.

Carbamazepin wurde bis Mitte der 70-er Jahre nicht oft für die Behandlung affektiver Störungen angewendet. Nun ist es ein fester Bestandteil der pharmakologischen Therapie bei affektiven Störungen.

Ballenger (1988) untersuchte einen Großteil der damals erhältlichen Daten über die klinischen Effekte von Carbamazepin sowohl für die akute als auch für die prophylaktische Behandlung der Patienten mit affektiven Störungen. Aufgrund der theoretischen zu erwartenden Auswirkungen beim Gebrauch von Carbamazepin bei Patienten mit affektiven Störungen und Berichten von frühen Erfolgen bei unkontrollierten Versuchen wurde die erste doppelblind und placebokontrollierte Studie bei Patienten mit affektiven Störungen 1976 vom National Institute of Mental Health unternommen. Die Ergebnisse dieser Studie und anderen kontrollierten und nicht kontrollierten Untersuchungen stellten die Basis für eine Übersicht vom James dar. Es wurde festgestellt, dass Gebrauch von Carbamazepin bei Patienten mit affektiven Störungen in den letzten Jahren enorm angestiegen war. Außerdem, wurden eindeutige Beweise gefunden, dass dieses Medikament sowohl für die akute als auch für die Langzeitbehandlung affektiver Störungen wirksam ist. Die Ergebnisse gaben noch nicht Aufschluss darüber welche Patienten mit Carbamazepin behandelt werden sollen, aber die Reaktion der Patienten auf eine Carbamazepintherapie die gegenüber Lithium resistent waren, war aufschlussreich.

Die therapeutischen Wirkungen von Carbamazepin bei affektiven, schizophrenen und schizoaffectiven Störungen wurden in einer offenen Studie von mehreren Instituten untersucht (Okuma et al., 1988). Es wurden 103 Patienten mit affektiven Störungen, 54 mit schizophrenen Störungen und 26 mit schizoaffectiven Störungen, erfasst. Die Summe der markanten und leichten Verbesserungen betrug 72,8 % bei den affektiven, 55,6 % bei den schizophrenen und 61,5 % bei den schizoaffectiven Störungen. Die Einzelsymptome gemäß dem Bewertungsmaßstab der Klinischen Psychopharmakologischen Forschungsgruppe für Manie (CPRG Rating Scale for Mania=Clinical Psychopharmacology Research Group Rating Scale for Mania) zeigten eine deutliche Verbesserung sowohl bei den Patienten mit affektiven Störungen als auch bei den beiden anderen Patientengruppen. Bei Anwendung der Allgemeinspsychiatrischen Bewertungsskala (BPRS=Brief Psychiatric Rating Scale) auf die Patienten mit schizophrenen oder schizoaffectiven Störungen zeigten die Einzelsymptome, die in Bezug zu Affekt und Emotion stehen, eine deutliche Verbesserung. Die antimanische Wirksamkeit von Carbamazepin konnte auch bei vielen Patienten, die schwach auf Lithium ansprachen, festgestellt werden. Nebenwirkungen traten bei 82 Patienten (44,8 %) auf, abnormale Leberwerte bei 37 Patienten. Die vorliegende Studie scheint die Nützlichkeit von Carbamazepin bei der Behandlung von affektiven Störungen, sowie in einzelnen Fällen bei schizophrenen und schizoaffectiven Störungen, zu bestätigen.

Finzen (1992) sieht in Carbamazepin eine wertvolle Alternative und Ergänzung der herkömmlichen Behandlungsmöglichkeiten vor allem in der akuten Therapie affektiver Psychosen. Die Manie, die phasische Depression und die manisch-depressive Erkrankung stellen, nach Finzen, schwere psychische Störungen, die einerseits schwer zu behandeln sind, andererseits die große Schwierigkeiten bei der Durchführung kontrollierter klinischer Studien machen. Mit einem Wirkstoff alleine, wird sich eine manisch-depressive Erkrankung, so



Finzen, nicht therapieren lassen. Eingesetzt werden vielmehr in der akuten Phase hoch potente Neuroleptika in hoher Dosierung. Zur Dämpfung müssen meistens zusätzlich niedrig potente Neuroleptika verordnet werden. Außerdem, werden zusätzlich gelegentlich Tranquilizer wie auch Lithium eingesetzt, was nicht nur die Durchführung von kontrollierten Studien erschwert, sondern auch für den Kranken sehr belastend ist. Schließlich muß, so Finzen, mit unerwünschten Nebenwirkungen der Medikation, insbesondere mit extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen durch die hochdosierte Neuroleptika-Therapie, sowie mit Begleiterscheinungen im vegetativen System und den subjektiven Empfindungen des Patienten gerechnet werden. Das Carbamazepin zeichnet sich durch einen sehr raschen Wirkungseintritt aus und die Behandlung mit Carbamazepin wird vom Patienten als weniger belastend empfunden als die Behandlung mit Neuroleptika. „Die Patienten fühlen sich nicht so eingemauert und so gedämpft“, erklärte Finzen. Weiter vertritt Finzen, dass Carbamazepin alleine oder in Kombination mit Neuroleptika oder Tranquilizern eingesetzt werden kann. Außerdem, hat sich Carbamazepin bei ansonsten therapierefraktären Manien auch in Kombination mit Lithium als wirksam erwiesen. Einen besonderen Vorteil sieht Finzen bei Psychosen mit schnellem Phasenwechsel, wo nach seiner Ansicht, Carbamazepin inzwischen zum Mittel der ersten Wahl avanciert.

Die Wirksamkeit von Carbamazepin hat sich durch viele vorliegende kontrollierte Studien, wie auch offene Studien und Fallberichte erwiesen.

So hat Post (1990) in einer Tabellenübersicht die Ergebnisse von 14 kontrollierten Studien zu den Wirkungen von Carbamazepin bei akuten Manien vorgestellt. Die Auswertung dieser 14 Untersuchungen ergab bei 99 von 159 Patienten (62 %) eine Besserung unter der Behandlung mit Carbamazepin.

Die Untersuchung von Small und Mitarbeitern (Small et al., 1989) mit insgesamt 43 Patienten, in der Carbamazepin gegen Lithium geprüft wurde, ergab in der 2. und 3. Behandlungswoche eine signifikant bessere Wirkung von Carbamazepin als Lithium.

Die Untersuchung von Okuma und seinem Team (Okuma et al., 1988), in der die große Patientenzahl von 103 manisch Kranken unter Carbamazepin gegen 98 placebobehandelte Patienten (beide mit neuroleptischer Zusatzmedikation) geprüft wurde, ergab eine 50 %-ige Besserung unter Carbamazepin gegenüber 30 % unter Placebo.

Zusammenfassend ergaben die kontrollierten Studien, dass die antimanischen Wirkungen von Carbamazepin deutlicher und größer sind als unter Placebo, dem Lithium vergleichbar sind, aber rascher eintreten als unter Lithiumtherapie und dass sie mit einer Zeitverzögerung von einigen Tagen gleich gut sind wie die von Neuroleptika.

Bei weiteren 9 placebokontrollierten Studien über die Behandlung von manisch Kranken (Ballenger u. Post 1978, Belmaker et al. 1984, Goncalves 1989, Möller et al. 1986, Vogelaer 1981, Okuma et al. 1988, Klein et al. 1984, Müller u. Stoll 1984, Desai et al. 1987) wurde ein deutlicher Unterschied zwischen Carbamazepin und Placebo zugunsten der Wirkung von Carbamazepin festgestellt. Methodologisch bedingt, war das Ergebnis jedoch unterschiedlich klar: „Wurde z.B. eine hohe Tagesdosis von Haloperidol als Basisedikation verabreicht, gab es kaum noch eine Möglichkeit, die Effekte von Carbamazepin von denen des Placebos statistisch signifikant abzuheben“ (Stoll u. Haas 1989).

Auch die Analysen der Untersuchungen Carbamazepin versus Neuroleptika (Post 1990, Goncalves 1989, Sethi 1984) die insgesamt 196 Patienten erfassten, ergaben in

Übereinstimmung den Schluß, „dass Carbamazepin den adäquat dosierten Neuroleptika zumindest wirkungsäquivalent ist“.

Vergleichsstudien von Carbamazepin und Lithium (z.B. Lerer et al. 1987, Lenzi 1986, Okuma et al. 1988, Small 1989) ergaben, dass beide Präparate wirksam waren. Während die Ergebnisse in den Untersuchungen von Lerer bei Lithium besser waren als bei Carbamazepin, war die Wirksamkeit bei Lenzi und bei Okuma et al. gleich. Bei Okuma et al. setzte die Wirkung bei Gabe von Carbamazepin rascher ein als bei Gabe von Lithium. Bei Small et al. wurde eine signifikant bessere Wirksamkeit für Carbamazepin gegen Lithium in der zweiten und dritten Behandlungswoche gefunden.

Beim Einsatz von Carbamazepin in der Rezidivprophylaxe affektiver Psychosen sind die methodologischen Probleme bei der Durchführung kontrollierter Studien noch schwerwiegender als bei der Behandlung der akuten Manie. Die Compliance ist in einer Langzeitbehandlung von besonderer Bedeutung. Im Hinblick auf die spezifischen Nebenwirkungen von Lithium, aber auch von Carbamazepin und auf die Notwendigkeit der Spiegelbestimmungen ist es bei der Langzeitbehandlung über mehrere Jahre schwer Doppelblindbedingungen einzuhalten. Entsprechend ist in der Literatur von kontrollierten und „quasi kontrollierten,“ Studien zur Carbamazepinprophylaxe bei manisch-depressiven Erkrankungen die Rede. Seit Anfang der 70-er Jahre liegen Arbeiten zur prophylaktischen Wirkung von Carbamazepin bei affektiven Psychosen vor.

Post (1990) führte in seiner Übersicht acht kontrollierte und „quasi kontrollierte“ Studien auf, in denen Carbamazepin gegen Placebo und Carbamazepin gegen Lithium geführt wurden. Die kontrollierten Untersuchungen ergaben bei 58 von 81 Patienten (72 %) prophylaktische Wirksamkeit von Carbamazepin, die unkontrollierten Untersuchungen bei 286 von 445 Patienten (64 %), daraus sind die Ergebnisse jenen der Lithiumprophylaxe vergleichbar.

In einer weiteren Lithiumkontrollierten Studie konnte Placidi mit seiner Forschungsgruppe (Placidi et al., 1986) nach einer dreijährigen Behandlungszeit die Ergebnisse von 31 Patienten auswerten: unter Carbamazepin betrug die Rückfallfrequenz 2 pro 33 Monate, in der Lithiumgruppe 1 pro 38 Monate. Der Unterschied ist nicht signifikant. Die Erfolge wurden in beiden Gruppen in zwei Drittel der Fälle als befriedigend beurteilt.

In einer vergleichenden Untersuchung von Lithium und Carbamazepin von Kishimoto et al. (1985), wurden 42 Patienten mit Lithium und 41 Patienten mit Carbamazepin, alle mehr als zwei Jahre, im Durchschnitt mehr als fünf Jahre, behandelt und miteinander verglichen. Bei beiden Gruppen zeigte sich ein Effekt der Rückfallprophylaxe: von 74 % in der Lithiumgruppe und 78 % in der Carbamazepingruppe.

Weiter verglichen Svestka und Mitarbeiter (Svestka et al., 1985) 24 Patienten, die mit Lithium und Carbamazepin behandelt wurden, 15 Monate lang. Die Phasenfrequenz wurde unter Lithium gegenüber der Zeit vor der Studie um 50 % und unter Carbamazepin um 62 % gesenkt.

In einer Frankfurter Verbundstudie (Demisch et al. 1989) wurden 50 Patienten unter Carbamazepin und 59 unter Lithium mit unipolaren, bipolaren und schizoaffektiven Störungen miteinander verglichen. Die Forschungsgruppe kam zum Ergebnis, dass es zwischen beiden Gruppen keine markanten Unterschiede in den einzelnen Erfolgsparametern gibt. In beiden Gruppen fand sich eine verringerte Phasenhäufigkeit gegenüber der Zeit vor der Prophylaxe. Bei Aufgliederung nach Diagnosen lagen die Globalurteile für monopolare

affektive Störungen zugunsten von Carbamazepin, bei den bipolaren leicht zugunsten von Lithium und bei den schizoaffektiven Psychosen wiederum zugunsten von Carbamazepin. Obwohl die unerwünschten Wirkungen in der Carbamazepin-Gruppe etwas häufiger waren, wurde die Verträglichkeit günstiger beurteilt v.a. weil die führenden Symptome wie Schwindel, Müdigkeit und Übelkeit bevorzugt initial auftreten, während die typischen Nebenwirkungen des Lithium wie Tremor oder Gewichtszunahme nicht nur auf das Anfangsstadium der Therapie beschränkt bleiben.

In einer placebokontrollierten Studie zum prophylaktischen Effekt von Carbamazepin beobachteten Okuma und Mitarbeiter (Okuma et al., 1981) unter 200-600 mg Carbamazepin täglich bei 6 von 10 Patienten über eine Verlaufszeit von 12 Monaten eine rückfallprophylaktische Wirkung. Dagegen traten nur bei 2 von 9 Patienten unter Placebo keine Rückfälle auf.

In einer weiteren placebokontrollierten Studie mit Doppelblindbedingungen berichteten Post und Mitarbeiter (Post et al., 1983) über 9 Patienten mit bipolaren Störungen und schnellem Phasenwechsel (rapid cycling), die mit Tagesdosen zwischen 1600 und 2200 mg Carbamazepin behandelt und jeweils drei Jahre überwacht wurden. Es kam zu einer Reduktion sowohl manischer als auch depressiver Phasen um die Hälfte.

Diese ganzen Studien haben gezeigt, dass Carbamazepin eine wirksame und lange gesuchte Alternative und Ergänzung der üblichen Behandlungsverfahren der akuten Manie und in der Rückfallprophylaxe der manisch-depressiven Erkrankungen ist. Außerdem, handelt es sich um einen Wirkstoff, der durch die Langzeitbehandlung bei neurologischen Erkrankungen auch in seinem Nebenwirkungsspektrum bekannt und gut erprobt ist.

Nach Ansicht von Kröber (1992) ist eine Carbamazepintherapie vorteilhaft, weil mit einem Stoff sowohl die akute Therapie als auch die Rezidivprophylaxe möglich ist, was das Vorgehen für den Arzt und für den Patienten erleichtert und in vielen Fällen erlaubt, eine erneut auftretende manische Phase auch ambulant zu beherrschen, wodurch ein häufig vorgezeichneter sozialer Abstieg bei mehrfacher monatelanger stationärer Behandlung vermieden werden kann. Die ambulante Therapie setzt allerdings eine gewisse Einsicht des Patienten voraus und gerade hier liegt das Problem, da sich die Patienten in der manischen Phase zum großen Teil zunächst wohl fühlen, leistungsfähig und sicher nicht krank und in der Klinik sind sie in dieser Phase oft unkooperativ, so Kröber.

Neben der Möglichkeit mit einem Wirkstoff sowohl die akute Therapie als auch Rezidivprophylaxe durchzuführen, sieht Greil (1992) einen weiteren Vorteil in Carbamazepin in der Möglichkeit, dass man im Fall eines Rückfalls durch eine einfache Dosissteigerung die manische Phase leichter und auch ambulant in den Griff bekommen kann, ohne dass sich der Patient an einen neuen Wirkstoff gewöhnen muss. Er rät bei allen Patienten, die eine manische Phase durchlebt haben zu einer Rezidivprophylaxe, da sie ein 90-prozentiges Risiko für eine erneute Erkrankung tragen. Greil berichtete während des Jubiläumskongresses der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde 9/1992 in Köln, dass sowohl Lithium als auch Carbamazepin bei der Rezidivprophylaxe wirksam ist, damals belegt durch die vorläufige Auswertung einer durch das Bundesministerium für Forschung und Technologie geforderten Untersuchung. Es handelte sich um eine multizentrische Studie bei 378 Patienten mit manisch-depressiver oder schizoaffektiver Psychose, die zur Rezidivprophylaxe entweder Lithium oder Carbamazepin erhielten. Insgesamt 226 Fälle waren zu diesem Zeitpunkt ausgewertet. Zugrunde gelegt war das Kriterium „Überlebenszeit ohne Hospitalisierung“. Insgesamt ergab sich eine in etwa vergleichbare Effektivität der

beiden Medikationen. Allerdings zeigte Lithium etwas stärker ausgeprägte Effekte bei den Patienten mit einer bipolaren Erkrankung, während Carbamazepin bei der Rezidivprophylaxe schizoaffektiver Psychosen überlegen war. Das entspricht, laut Greil, den allgemeinen Erfahrungen, da die Autoren der meisten Studien zu dem Resultat kommen, dass Lithium und Carbamazepin effektive Möglichkeiten der Rezidivprophylaxe bei manisch-depressiven Erkrankungen und schizoaffektiven Psychosen darstellen und praktisch beide als Mittel der ersten Wahl eingesetzt werden können, wobei es unter Lithium bei schizoaffektiven Patienten zu einer höheren Drop-out-Rate kam wegen des stimmungs-inkongruenten psychotischen Zustands.

### **Vergleich der phasenprophylaktischen Wirksamkeit von Lithium und Carbamazepin**

Okuma und Mitarbeiter (Okuma et al., 1989) verglichen die phasenprophylaktische Wirksamkeit von Carbamazepin und Lithium anhand einer multi-institutiellen und im Doppelblindversuch durchgeführten Studie. In diese Studie wurden 105 Patienten mit bipolaren Störungen eingeschlossen. Carbamazepin und Lithium wurden in einer äquipotenten Dosis verabreicht. Eine leichte bis markante Verbesserung der manisch-depressiven Symptome betrug 62 % für die Carbamazepin-Gruppe und 59 % für die Lithium-Gruppe (kein signifikanter Unterschied). Das Auftreten von kutanen Nebenwirkungen lag bei der Carbamazepin-Gruppe bedeutend höher. In der vierten Woche lagen die mittlere Tagesdosis (674 +/- 239 mg) und der Serumspiegel (7,3 +/- 2,4 mg/l) von Carbamazepin innerhalb des, für die Anfallskranken der Neurologie definierten, therapeutischen Bereichs. Lithium wurde mit 710 +/- 239 mg, bzw. 0,46 +/- 0,22 mEq/l zu nieder für einen Vergleich der therapeutischen Wirkung dosiert. Aus dieser Studie wollen die Autoren trotzdem ableiten, dass der klinische Nutzen von Carbamazepin als Medikament zur Behandlung von manisch-depressiven Zuständen mit dem von Lithium vergleichbar ist.

In einer randomisierten, prospektiven, multizentrischen Studie mit einer Beobachtungsperiode von 2,5 Jahren untersuchte Greil mit Mitarbeiter (1998) die unterschiedliche prophylaktische Wirksamkeit von Lithium und Carbamazepin bei 171 Patienten mit bipolaren Störungen. Die Patienten wurden unterteilt in zwei Gruppen: eine klassische mit bipolaren Patienten Typ 1, die keine stimmungs-inkongruenten Wahnvorstellungen hatten und bei denen keine Komorbidität auftrat (N=67) und eine nicht-klassische Subgruppe mit allen anderen Patienten (N=104). Die klassischen bipolaren Patienten hatten unter Lithium eine geringere Rehospitalisierungsrate als unter Carbamazepin (p=0,005). Für die nicht-klassische Gruppe konnte ein Trend hin zum Carbamazepin festgestellt werden. Bei der Lithium-Gruppe gab es einen positiven Zusammenhang zwischen der Hospitalisierungsrate und der Anzahl der nicht-klassischen Zeichen (bipolare Patienten Typ 2, stimmungs-inkongruente Wahnvorstellungen, Komorbidität; p=0,035). Bei Carbamazepin war dieser Zusammenhang negativ (p=0,033). Analysen, die gemischte Zustände als zusätzliche nicht-klassische Anzeichen beinhalteten, bestätigten diese Ergebnisse. Schlußfolgernd schien Lithium dem Carbamazepin überlegen zu sein in der Behandlung von klassischen bipolaren Fällen, wobei Patienten mit nicht-klassischen Anzeichen eventuell mehr von der Prophylaxe mit Carbamazepin profitieren.

### **Kombinierte Phasenprophylaxe**

In der Literatur wird berichtet, dass durch die Zugabe von Lithium zu verschiedenen antidepressiven Medikamenten bei sonst behandlungsresistenten depressiven Patienten eine antidepressive Wirkung erreicht werden kann (Kramlinger und Post 1989). Sie therapierten 15 depressive Patienten die in einer Doppelblindbehandlung nicht auf Carbamazepin

angesprochen hatten mit der blinden Zugabe von Lithium zu Carbamazepin. Bei 8 Patienten (53 %) verbesserte sich der Zustand moderat, bzw. beträchtlich. Die Zeitspanne bis zum Einsetzen der Verbesserung bei Zugabe von Lithium war kurz, betrug im Mittel 4,1 +/- 2,4 Tage verglichen mit 9,7 +/- 4,1 Tage bei einer separaten Gruppe depressiver Patienten, die nur auf Lithium reagierten. Nebenwirkungen während der Carbamazepin-Lithium Kombination waren minimal.

Nach Angaben von Dose (1992) wurde in 5 von 296 gut dokumentierten Fällen unter einer kombinierten Therapie mit Carbamazepin und Lithium über neurotoxische Effekte berichtet, wobei berücksichtigt werden sollte, dass immerhin 3 von 5 Patienten eine vorbestehende Hirnschädigung aufwiesen, 2 Erkrankte litten an einer Hypothyreose. Untersucht man alle dokumentierten Behandlungen und die berichteten Nebenwirkungen, so liegt man nach Dose bei einer Nebenwirkungsrate von etwa 7 %.

Brewerton berichtete (Brewerton et al., 1987), dass bei 125 Behandlungen mit Lithium und Carbamazepin bei 15 Patienten (12 %) ZNS-Nebenwirkungen wie Ataxie, Benommenheit, „Blackout“, Erregung, Unruhe, Verwirrtheit, Gefühl der Unwirklichkeit, Intensivierung eines vorbestehenden Tremors, Nystagmus, Gangunsicherheit, Hyperreflexie, Dysarthrie und ähnliche Symptome beobachtet wurden. Als Risikofaktoren ergaben sich dabei ein höheres Alter, eine vorbestehende Hirnschädigung, Stoffwechselstörungen sowie die Einnahme zusätzlicher Medikamente.

Bei der Kombination von Carbamazepin mit anderen Substanzen muß vor allem auf die Dosis der Calciumantagonisten geachtet werden. Unter dieser Kombination sind neurotoxische Wirkungen beschrieben worden. Die Calciumantagonisten scheinen den Metabolismus des Carbamazepins in der Leber zu hemmen und so zu erhöhten Wirkstoffspiegel zu führen. Außerdem sollte nach Ansicht von Dose beachtet werden, dass bei erstmaliger Carbamazepin-Einnahme die Halbwertszeit bis zu 36 Stunden betragen kann und dass bei einer langfristigen Anwendung durch die Enzyminduktion auf etwa 8 Stunden verkürzt sein kann. Bei einer kombinierten Phasenprophylaxe mit Lithium und Carbamazepin empfahl er in den ersten 2 Monaten wöchentliche Blutbild- und Leberfunktionskontrollen, danach in monatlichen Abständen. Der Lithiumspiegel sollte auf 0,5-0,8 mval eingestellt werden. Carbamazepin sollte schrittweise, ausgehend von einer abendlichen Einmaldosis von 200mg, je nach Verträglichkeit, im Abstand von 2-3 Tage, um je 200 mg erhöht werden auf eine Tagesdosis von 800 mg. Da die Konzentration durch die Enzyminduktion im Laufe der Zeit abfällt, sollte bei Carbamazepin die Dosis entsprechend angepasst werden und nicht nach dem Spiegel (etwa 6-8 mg/l) sondern nach dem Wohlbefinden des Patienten gewählt werden, so Dose. Beschrieben wurden, laut Dose, auch Interaktionen zwischen Carbamazepin und Neuroleptika. Die kombinierte Behandlung ist, nach seiner Ansicht, unter Beachtung der empfohlenen Dosierung gut durchführbar und hilft sogar, Neuroleptika einzusparen und damit die Nebenwirkungsrate zu senken.

In der Praxis sollte beachtet werden, dass es unter Carbamazepin zu einem Konzentrationsabfall der oralen Kontrazeptiva kommen kann, weshalb eine entsprechende Aufklärung der Patientinnen erforderlich ist.

Weiter ist es darauf zu achten, dass es bei einer Behandlung mit Antikoagulantien (z.B. Warfarin) zur Reduzierung des Spiegels kommen kann und damit zu einer Verminderung der antikoagulatorischen Wirksamkeit.

Die Polypharmazie ist in der Behandlung von sonst therapieresistenten bipolaren Störungen weit verbreitet. Deshalb war es wichtig die Sicherheit und die Wirksamkeit der

Kombination von Stimmungsstabilisatoren zu überprüfen. Freeman und Stoll (1997) führten eine Suche, manuell und per Computer (MEDLINE), nach Kombination der am meisten verwendeten stimmungsstabilisierenden Mittel durch. Sie stellten fest, dass es bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt wenig kontrollierte Studien über den Gebrauch von Kombinationen stimmungsstabilisierender Mittel gab. Die Interaktionen bei solchen Kombinationen sind manchmal komplex, oft sehr nützlich, aber möglicherweise auch gefährlich. Eine generelle Regel, die das Risiko von schweren Nebenwirkungen bei Interaktion von Medikamenten reduzieren kann, ist dem Patienten zum ersten Medikament nur geringe Dosen neuer Medikamente zu verabreichen und diese langsam zu erhöhen. Als die sichersten und wirksamsten stimmungsstabilisierenden Kombinationen erwiesen sich Kombinationen von Antikonvulsiva mit Lithium, besonders Valproat mit Lithium.

In jüngster Zeit gab es drastische Veränderungen bei der Verfügbarkeit von Therapieoptionen bei bipolaren Störungen. Vor zwei Jahrzehnten war Lithium, als Zusatz zu Neuroleptika und Antidepressiva, praktisch das einzige stimmungsstabilisierende Mittel, das bei bipolaren Störungen verwendet werden konnte. Man erkannte jedoch mit der Zeit, dass Lithium allein für eine ziemlich große Anzahl bipolarer Patienten nicht sinnvoll ist. Es gibt jetzt eine ganze Anzahl stimmungsstabilisierender Mittel die für die akute Behandlung und für die Rezidivprophylaxe eingesetzt werden können. Man kann dann einen optimalen Behandlungsalgorithmus mit der geeignetsten Medikamentenkombination erstellen.

Die zweite Generation der stimmungsstabilisierenden Antikonvulsiva, Carbamazepin und Valproat, werden häufig als Alternative oder zusätzlich zu Lithium verwendet. Die stimmungsstabilisierenden Antikonvulsiva der dritten Generation, Lamotrigin, Gabapentin und Topiramate, haben eigene Wirkungsweisen und bedürfen weitere systematische Studien, genauso wie die repetitive transkranielle Magnet-Stimulation (rTMS), damit ihr Nutzen, allein oder in Kombination, in therapeutischen Programmen ermittelt werden kann.

Post und Mitarbeiter (Post et al., 1998) fanden heraus, dass während jeder der letzten fünf-Jahres-Perioden am National Institute for Mental Health (NIMH) ungefähr 80 % der Patienten mit mäßiger oder beträchtlicher Verbesserung des Zustands entlassen werden konnten. Vor 20 Jahren wurden drei Viertel der Patienten aus ihrer klinischen Forschungsabteilung mit einer Monotherapie entlassen. In der letzten fünf-Jahres-Periode wurden nur 25 % der Patienten mit einer Monotherapie entlassen, der Rest bekam bis zu 3 Medikamente. Post betonte, dass eine rationale Kombinationstherapie scheint bei vielen Fällen sinnvoll zu sein, und dass das Erarbeiten von Prinzipien für eine optimale Kombination dieser Mittel, eine sehr wichtige Aufgabe für die zukünftige Forschung bleibt.

Lithium ist ein Wirkstoff, der allein zwar antimanchisch und rezidivprophylaktisch bei der manisch-depressiven Erkrankung wirkt, aber weniger akut antidepressiv. Man hat jedoch festgestellt, dass die Zugabe von Lithium zu einer laufenden antidepressiven Therapie zu einer Verbesserung der antidepressiven Wirkung führen kann. Diese tritt dann relativ rasch ein, innerhalb von einer bis drei Wochen. Die Prozedere ist relativ beliebt, zumal häufig sowieso eine Rezidivprophylaxe ansteht (Gaemi und Appleton 2002). Wenn sich die Depression unter einer Monotherapie nicht wesentlich gebessert hat, besteht auch die Möglichkeit, mit einem weiteren Antidepressivum zu kombinieren. Es liegen positive Studien vor zur Kombination SSRI (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) mit TCA (Trizyklische Antidepressiva), z.B. Fluoxetin plus Nortriptylin. Als Kombinationspartner wird eine Substanz mit anderem Wirkprinzip oder Wirkprofil gewählt, auch wenn eine Monotherapie generell wünschenswert ist. So gibt es einige Hinweise, dass der Patient von einer Kombination rascher profitiert gegenüber dem immer neuen Beginn mit neuen Substanzen

(Gaemi und Appleton 2002). Eine weitere Alternative ist die bereits erwähnte Augmentation, d.h. die Zugabe einer Substanz, die nicht primär antidepressiv wirkt, die aber die Wirkung des verordneten Antidepressivums steigern soll. Zur Augmentation sind Schilddrüsenhormone (bei euthyreoten Patienten), und zwar sowohl T3 als auch T4 und Östrogene bei Frauen, und zwar unabhängig von einem Östrogenmangel bzw. vom Klimakterium, angewendet worden. Bei nicht hysterektomierten Frauen muss wegen der Gefahr eines Corpus-Karzinoms mit Progesteron kombiniert werden. Die Gabe des Östrogens braucht nicht langfristig und rezidivprophylaktisch zu erfolgen. Anekdotische Berichte gibt es auch zum Eisen, dass beim Erwachsenen nicht ins Gehirn aufgenommen wird. Die antidepressive Behandlung kann bei Eisenmangelzuständen erschwert sein.

Zusammenfassend:

Lithium:

- eher geringe antidepressive Wirkung, steigert aber Wirksamkeit der Antidepressiva (Augmentation), zugelassen zur Behandlung der bipolaren Störungen, Medikament der ersten Wahl wenn bisher Lithium nicht gegeben wurde, gute Datenlage (nachgewiesene antimaniche Wirksamkeit), antisuizidale Wirkung vermutet, aber stark toxisch, ein starker Verdacht auf Teratogenität (Herzmißbildungen u.a.), umständliche Therapieeinstellung und regelmäßige Spiegelkontrollen (insbesondere bei Situationen die den Wasser- und Elektrolythaushalt verändern), regelmäßige Gesundheitskontrollen (Blutbild, Elektrolyten, Leberwerte, Retentionswerte, Schilddrüsenwerte, EKG), pharmakodynamische Interaktion mit Diuretika, Antiepileptika (z. B. Phenytoin, trizyklische Antidepressiva), Neuroleptika (z. B. Haloperidol, Thioridazin), Serotonin-Stoffwechsel beeinflussenden Substanzen (z. B. MAO-Hemmer, SSRI, 5-HT-Agonisten), Harnstoff, Xanthinpräparaten, alkalisierenden Substanzen, nichtsteroidalen Antirheumatika, Ca-Antagonisten, ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten, Tetrazykline, Metronidazol.

Carbamazepin:

- wenig antidepressiv wirksam, aber nachgewiesene antimaniche Wirkung, günstig bei wahnhafter Symptomatik, zugelassen als Alternative bei Unverträglichkeit von Lithium, Spiegelkontrollen erforderlich, regelmäßige Kontrolle des Blutbilds, der Leberfunktion, der Nierenwerte, der Elektrolyte und des EKG, teratogen (Spina bifida u.a.), induziert die Aktivität von Leberenzymen, Wechselwirkung mit anderen Substanzen (Methadon, Kortikosteroiden, anderen Antiepileptika, Antibiotika, Antimykotika u.a.).

## **Fragestellung der Arbeit**

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist durch eine retrospektive Studie die Häufigkeit der Suizide und Suizidversuche unter Phasenprophylaxe mit Lithium und Carbamazepin bei stationären psychiatrischen Patienten mit uni- oder bipolaren affektiven Störungen zu beschreiben und zu vergleichen.

Hierzu sollte von insgesamt 14 586 Patienten die sich in einer stationären Behandlung in der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen im Zeitraum 1980-1992 befanden, eine Patientengruppe (n=371) mit affektiven Störungen die eine Phasenprophylaxe mit Lithium (n=235) oder Carbamazepin (n=136) bekam, auf Suizide und Suizidversuche untersucht werden.

Es sollte gesichert werden, dass Lithium- und Carbamazepin-Gruppe in Bezug auf verschiedene soziodemographische und klinische Variable vergleichbar sind. Dazu sollte geprüft werden, ob es zwischen beiden untersuchten Gruppen signifikanten Unterschiede gibt, z.B. bezüglich der Art der psychiatrischen Erkrankung, des Alters und des Geschlechtes des Patienten und der anderen Charakteristika, wie Dauer der Therapie und Dosierung der Medikation. Bei vorhandener Vergleichbarkeit sollten die beiden Gruppen auf Suizide und Suizidversuche untersucht und verglichen werden.

Die Auswertung der Ergebnisse sollte ermitteln ob es einen signifikanten Unterschied zwischen Lithium und Carbamazepin bezüglich der phasenprophylaktischen Wirkung gibt.



## 2 Material und Methodik

### 2.1 Patientengut und Datengewinnung

In der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen wurden sämtliche stationäre Patientenbehandlungen aus den Jahren 1980-1992 erfaßt. Durch Herrn PD Dr. A. Batra wurde ein Auswertungsprogramm erstellt, welches erlaubte die Daten auf einen Rechner der Abteilung für medizinische Biometrie anonymisiert zu übernehmen. Aus dieser Datenbank kann man verschlüsselte Angaben zur Person, Anamnese, Diagnose und Krankheitsverlauf von insgesamt 14 586 stationären Behandlungen gewinnen. Es wurde eine zusätzliche ausführliche Dokumentation aller verabreichten Medikamente (Wirksubstanz, Dosis, Dauer der Therapie und Nebenwirkungen) erstellt. Monotherapien wurden besonders gekennzeichnet. Dazu wurden die Ergebnisse der durchgeführten Laborkontrollen gespeichert. Die Hauptdiagnose wurde nach ICD 9 verschlüsselt. Durch Eingabe von bestimmten Parameter ist eine computergestützte Suche nach einem ausgewählten Patientenkollektiv mit entsprechenden Merkmalen möglich.

Wir untersuchten die Häufigkeit der Therapie mit Lithium und Carbamazepin, bei welchen Diagnosen die Therapie mit Lithium oder Carbamazepin eingesetzt wurde, die Verteilung der maximalen Tagesdosen und Entlassungsdosen, die Dauer der Behandlung, den Abstand zwischen der stationären Aufnahme und dem Beginn der Therapie, die Alters- und Geschlechtsverteilung bei Lithium- und Carbamazepintherapie und die Häufigkeit der Suizidversuche und Suizide während der stationären Behandlung mit Lithium verglichen mit Carbamazepin, sowie Geschlechts-, Alters- und Diagnosenverteilung bei Suizidanten.

Es wurden keine Patienten, sondern Behandlungen ausgewertet, dadurch finden sich bei wiederholten stationären Aufenthalten einige Patienten mehrfach in einer Gruppe. Eine Behandlung wurde ausgewertet wenn das Medikament mehr als fünf Tage verabreicht wurde. Einzeldosen sind bei diesen Medikamente nicht üblich und wurden auch nicht festgestellt. Die Medikation wurde sowohl auf der offenen als auch auf der geschlossenen Station unter Aufsicht des Pflegepersonals aufgenommen. Suizidversuche/Suizide unter stationären Behandlung wurden dann angenommen wenn sie an einem Tag der stationären Behandlung oder in bis zu drei Tagen nach Entlassung, bzw. Beurlaubung vorgekommen waren.

Mit Hilfe des erwähnten Programms wurden alle Patienten mit folgenden Merkmalen gesucht:

- Medikation mit Lithium
- Medikation mit Carbamazepin
- Suizidversuche/Suizide unter Therapie mit Lithium/Carbamazepin

Die Verabreichung vom Lithium oder Carbamazepin (mehr als fünf Tage) ist das Kriterium nach dem die 371 Patienten aus 14 586 stationären Behandlungen ausgewählt wurden.

Es konnte eine Liste von 371 Patienten mit Lithium- oder Carbamazepintherapie erstellt werden. Aus dieser sind fortlaufende Nummer, Aufnahme Nummer, Aufnahme datum, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, ICD-Diagnose (ICD-9), Art der Therapie (Lithium oder Carbamazepin) und Entlassdatum ersichtlich.

Für jeden Patienten wurde ein Datenblatt („Kalender“) mit Aufnahme- und Entlassdatum, Art der Therapie (Lithium oder Carbamazepin), mit Angaben von Tagesdosen, sodass Aufnahme-, Entlass- und Maximaldosis ersichtlich wird, sowie ob eine Therapie mit Lithium oder Carbamazepin bereits bei der Aufnahme vorhanden war oder neu begonnen wurde, ob eine Therapie während des stationären Aufenthalts beendet oder fortgesetzt wurde, Zeitpunkt wann die Therapie begonnen oder beendet wurde, Dauer der Therapie und ob eine Co-Medikation vorhanden war.

Konzentrationsbestimmungen im Serum wurden bei Lithium und Carbamazepin ganz unregelmäßig durchgeführt, so dass die Auswertung unterbleiben mußte. Messungen bei denen keine Substanz in der Probe festgestellt wurde (sichere Non Compliance) lagen nicht vor.

## **2.2 Datenauswertung und Statistik**

Die erhobenen Daten wurden mittels eines Tabellenkalkulationsprogramms (Excel von Microsoft) dargestellt.

Die statistischen Berechnungen wie arithmetisches Mittel, Standardabweichung und Median wurden ebenso mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms durchgeführt. Als Signifikanz wurde 0,05 gewählt.

Die Prüfung auf Gruppenunterschiede erfolgte mit dem Programm JMP (1989-1997 SAS-Institute Inc.). Zur Beschreibung der Statistik wurden T-Test, chi quadrat, logistische Regression, Fischer's Exact Test und OR (odds ratio) eingesetzt.

Die Auswertung dieser Daten erfolgte hinsichtlich folgender Fragen:

- Wie häufig wurde Lithium/Carbamazepin bei allen Patienten eingesetzt?
- Was war die Indikation für eine Therapie mit Lithium/Carbamazepin?
- Alters- und Geschlechtsverteilung bei Lithium/Carbamazepin?
- Wie lange hat die Therapie mit Lithium/Carbamazepin gedauert?
- Verteilung der Maximaldosis und Entlassungsdosis bei Lithium/Carbamazepin?
- Abstand zwischen Aufnahme und Beginn einer Behandlung mit Lithium/Carbamazepin?
- War eine Therapie mit Lithium/Carbamazepin bereits bei der stationären Aufnahme vorhanden?
- Wurde die Therapie mit Lithium/Carbamazepin vor der Entlassung abgesetzt?
- Häufigkeit der Suizidversuche/Suizide unter Lithium- und Carbamazepin-Therapie?
- Geschlechts-, Alters- und Diagnosenverteilung bei Suizidanten?

## **2.3 Fehler**

Fehler können im gesamten Ablauf der Auswertung entstehen. Zufällige Fehler, zum Beispiel Schreibfehler, können sowohl bei der Dateneingabe in den Computer, als auch bei der Datenauswertung, entstehen. Durch sorgfältiges konzentriertes Vorgehen konnten einige Fehler (in 6 Fällen, entspricht 1,6 %) in der Dokumentation entdeckt werden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Einsatz von Lithium und Carbamazepin bei allen Patienten

Die Patienten wurden aufgrund der Behandlung mit Stimmungsstabilisatoren (Lithium oder Carbamazepin) ausgewählt. Die Diagnosen finden sich unter 3.2a und 3.2b.

Unter allen 14 586 Patienten, die sich von 1980 bis 1992 in stationärer Behandlung in der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen befanden erhielten insgesamt 371 Patienten während ihres Aufenthaltes eine Therapie mit Lithium oder Carbamazepin (2,5 % aller Patienten). Davon erhielten 236 Patienten eine Lithiumbehandlung (1,6 % aller Patienten) und 135 Patienten eine Therapie mit Carbamazepin (0,9 % aller Patienten).

Unter allen Patientenbehandlungen mit Lithium oder Carbamazepin wurden insgesamt 9 Suizidversuche registriert, davon 3 unter Lithiumtherapie und 6 unter Carbamazepintherapie, davon ein vollendeter Suizid.

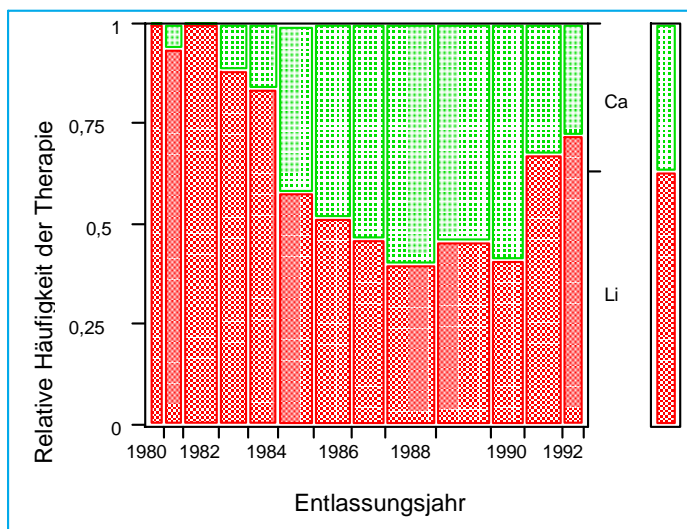


Abbildung 1:  
Relative Häufigkeit der Lithium- und Carbamazepintherapie nach dem Entlassungsjahr über den Zeitraum 1980-1992

Hier ist graphisch der Trend zu einer Lithium- oder Carbamazepintherapie in der stationären Behandlung der affektiven Störungen in der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen über die Jahre 1980-1992 dargestellt.

In den ersten Jahren wurde eine Therapie mit Lithium bevorzugt. Ab 1984 ist ein zunehmender Trend zur Carbamazepintherapie zu erkennen, von 1986 bis 1990 wurde Carbamazepin sogar häufiger als Lithium eingesetzt. In den letzten 2 Jahren der untersuchten Periode dominierte dann wieder die Therapie mit Lithium.

Es wurde ein signifikanter Unterschied ( $\chi^2=72,2$ ,  $p=0,001$ ) zwischen Lithium und Carbamazepin bezüglich der Häufigkeit der Verordnung in untersuchtem Zeitraum 1980-1992 festgestellt. Eine Therapie mit Lithium wurde insgesamt signifikant häufiger eingesetzt.

### 3.2a Häufigkeit der Diagnosen beim Einsatz von Lithium

Die Unterformen der affektiven Störungen nach ICD-9 sind in der hier untersuchten Patientengruppe mit folgender Häufigkeit vertreten:

ICD Schlüssel	Diagnose	Anzahl	Prozent
2960	Endogene Manie, nur monopolar	7	3,0
2961	Endogene Depression, nur monopolar	77	32,6
2962	Manie im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose	48	20,3
2963	Depression im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose	77	32,6
2964	Mischzustand im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose	11	4,7
2965	Manisch-depressive Psychose ohne Angabe über aktuellen Zustand	15	6,4
2966	Andere und nicht näher bezeichnete manisch-depressive Psychosen	0	0
2968	Andere affektive Psychose	1	0,4
2969	Nicht näher bezeichnete affektive Psychosen	0	0

Tabelle 1:  
Diagnosenverteilung bei Lithiumtherapie, Anzahl und Prozent der Patienten

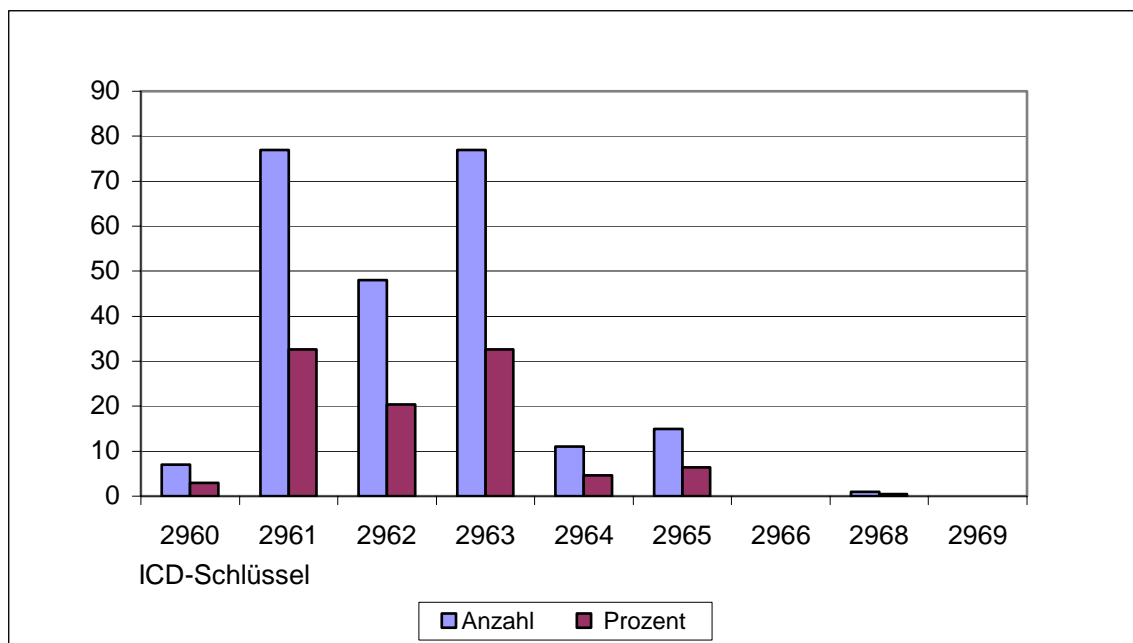


Abbildung 2:  
Diagnosenverteilung (nach ICD-9-Schlüssel, s. Tabelle 1) bei Lithiumtherapie, Anzahl (blauer Balken) und prozentueller Anteil (roter Balken) aller Patienten mit Lithiumtherapie

### 3.2b Häufigkeit der Diagnosen beim Einsatz von Carbamazepin

Die Unterformen der affektiven Störungen nach ICD-9 sind in hier untersuchtem Patientenkollektiv mit folgender Verteilung vertreten:

ICD Schlüssel	Diagnose	Anzahl	Prozent
2960	Endogene Manie, nur monopolar	1	0,7
2961	Endogene Depression, nur monopolar	47	34,8
2962	Manie im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose	18	13,3
2963	Depression im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose	50	37,0
2964	Mischzustand im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose	9	6,7
2965	Manisch-depressive Psychose ohne Angabe über aktuellen Zustand	7	5,2
2966	Andere und nicht näher bezeichnete manisch-depressive Psychosen	1	0,7
2968	Andere affektive Psychose	1	0,7
2969	Nicht näher bezeichnete affektive Psychosen	1	0,7

Tabelle 2:  
Diagnosenverteilung bei Carbamazepintherapie, Anzahl und Prozent der Patienten

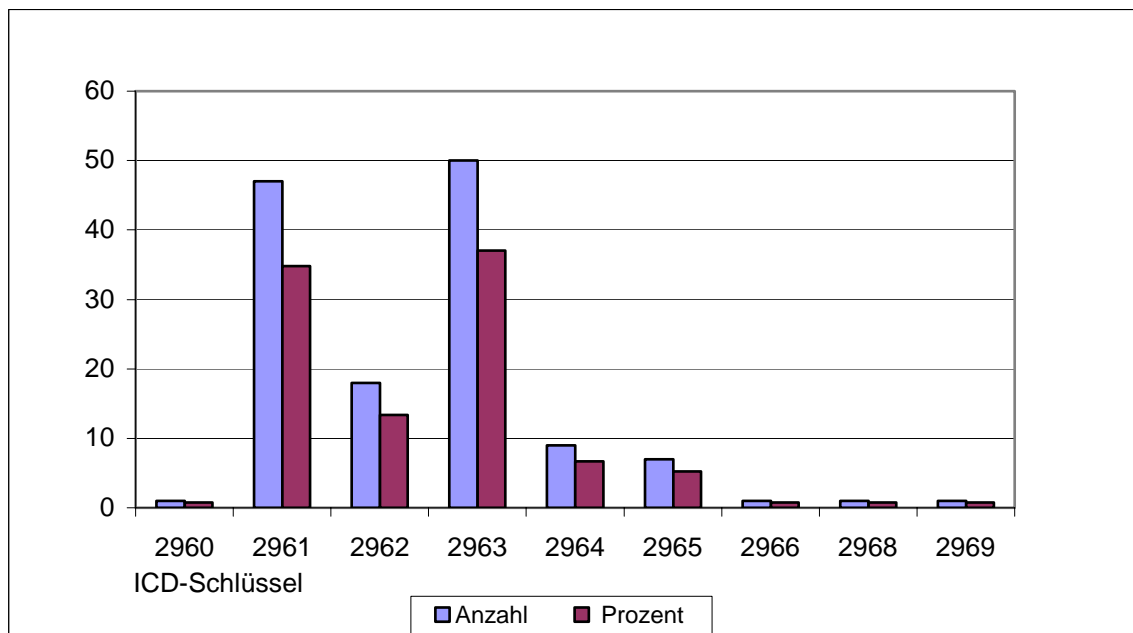


Abbildung 3:  
Diagnosenverteilung (nach ICD-9-Schlüssel, s. Tabelle 2) bei Carbamazepintherapie, Anzahl (blauer Balken) und prozentueller Anteil (roter Balken) aller Patienten mit Carbamazepintherapie

Aus dem Vergleich von diesen zwei Tabellen folgt, dass Lithium am häufigsten bei monopolar verlaufender Depression und bei Depression im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose eingesetzt war, an der zweiten Stelle bei der Manie, auch im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose, dann bei manisch-depressiver Psychose allgemein, gefolgt von Mischzuständen bei zirkulären Verlaufsformen manisch-depressiven Psychosen. Weniger häufig war Lithium bei monopolar verlaufender endogener Manie und bei anderen affektiven Psychosen eingesetzt.

Carbamazepintherapie war am häufigsten bei Depression im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose eingesetzt, dann bei monopolar verlaufender endogener Depression, an der dritten Stelle bei der Manie im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose, dann bei den Mischzuständen einer zirkulär verlaufender manisch-depressiver Psychose und bei manisch-depressiven Psychosen allgemein. Bei anderen Unterformen der affektiven Störungen war Carbamazepin selten eingesetzt.

Es ist daraus zu schließen, dass das Anwendungsspektrum für Lithium und Carbamazepin fast identisch ist.

### 3.3 Verteilung der maximalen Tagesdosen beim Einsatz von Lithium und Carbamazepin

Als Maximaldosis wurde die höchste Dosierung von Lithium bzw. Carbamazepin bei jedem Patienten während der gesamten Therapie gewertet.

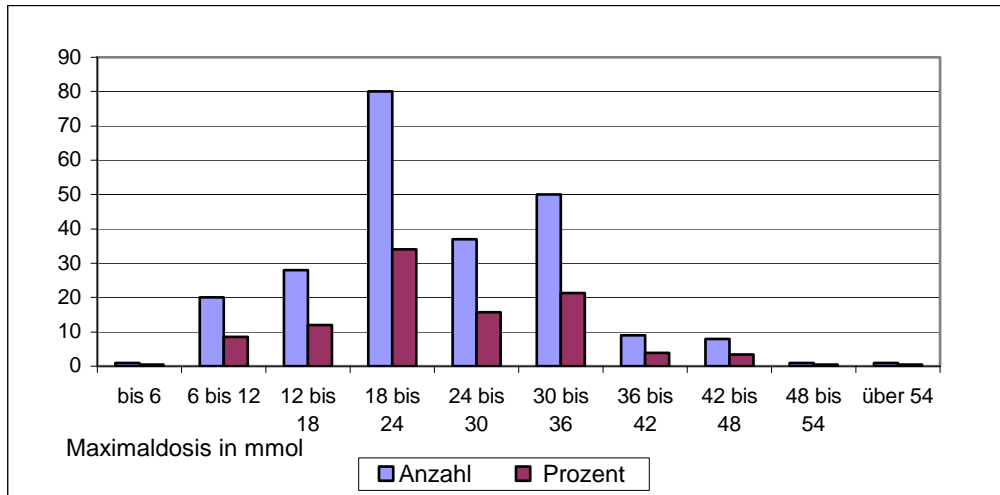


Abbildung 4:  
Verteilung der Maximaldosen bei Lithiumtherapie

Die höchste Dosis von Lithium betrug 60 mmol (als Maximaldosis bei einem Patienten registriert). Bei einem weiteren Fall war 50 mmol als Maximaldosis verifiziert. Der Mittelwert lag bei 27,2 mmol, der Median bei 21,0 mmol, die Standardabweichung bei 4,2 mmol.

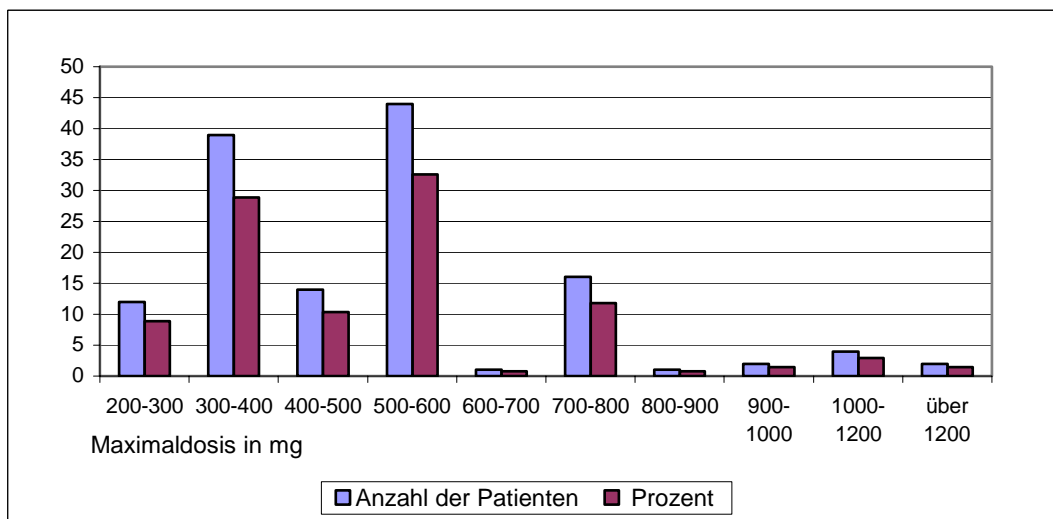


Abbildung 5:  
Verteilung der maximalen Tagesdosen beim Einsatz von Carbamazepin

Die höchste Dosis von Carbamazepin betrug 1400 mg (als Maximaldosis bei einem Patienten registriert). Der Mittelwert betrug 557,4 mg, der Median 540 mg, die Standardabweichung 218,3 mg.

### 3.4 Altersverteilung beim Einsatz von Lithium und Carbamazepin

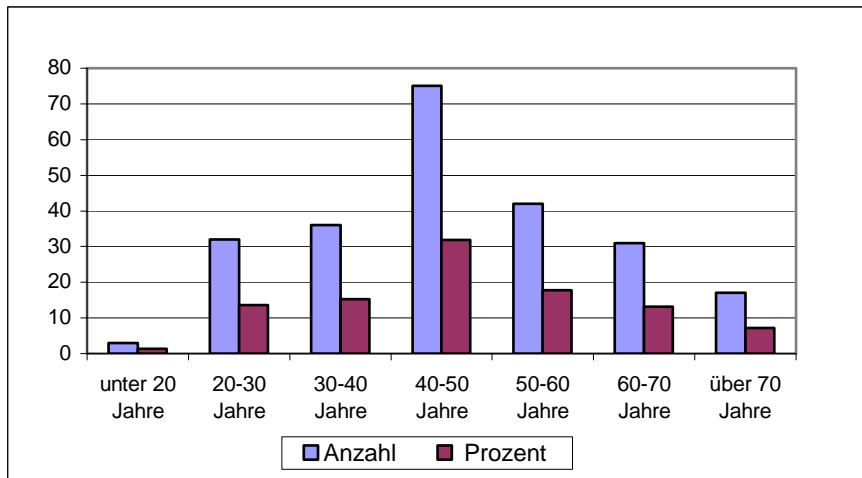


Abbildung 6:  
Altersverteilung bei Lithiumtherapie

Fast ein Drittel aller mit Lithium Behandelten sind zwischen 40 und 50 Jahre alt. Minimales Alter war 18 Jahre (Grenze für die Behandlung in der Erwachsenenpsychiatrie). Das maximale Alter lag bei 80 Jahren. Der Mittelwert lag bei 47,6 Jahren mit einer Standardabweichung von 14,4 Jahren. Der Median betrug 47 Jahre.

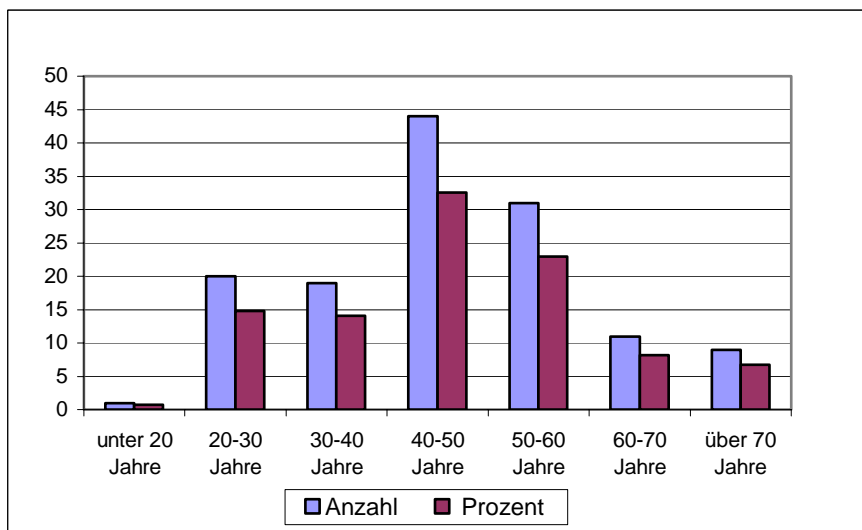


Abbildung 7:  
Altersverteilung bei Carbamazepintherapie

Ähnlich wie bei Lithium sind circa ein Drittel der mit Carbamazepin Therapierten zwischen 40 und 50 Jahre alt. Prozentual ist bei Carbamazepin die Altersgruppe zwischen 50 und 60 Jahren etwas mehr vertreten und die Altersgruppe zwischen 60 und 70 Jahren etwas weniger vertreten als bei Lithium. Das minimale Alter lag bei 18 Jahren, das maximale Alter war 80 Jahre. Der Mittelwert lag bei 46,7 Jahren mit einer Standardabweichung von 13,9 Jahren. Der Median betrug 48 Jahre.



Mit dem t-Test wurde die Signifikanz bezüglich der Altersverteilung berechnet.

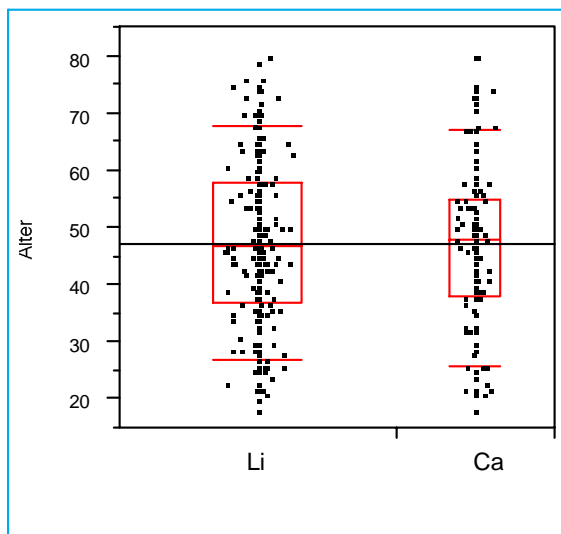


Abbildung 8:

Altersverteilung bei Lithium- und Carbamazepintherapie  
 Innerhalb der Box befinden sich 50 % der erfassten Werte.  
 Der Median ist die horizontale Linie in der Box. Die untere  
 Grenze zeigt die 25. Perzentile, die obere die 75. Perzentile.

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Lithium- und Carbamazepintherapie bezüglich des Alters ( $t=0,53$ ,  $p=0,60$ ).

Mittels logistischer Regression wurde die Art der Therapie in Abhängigkeit vom Lebensalter untersucht.

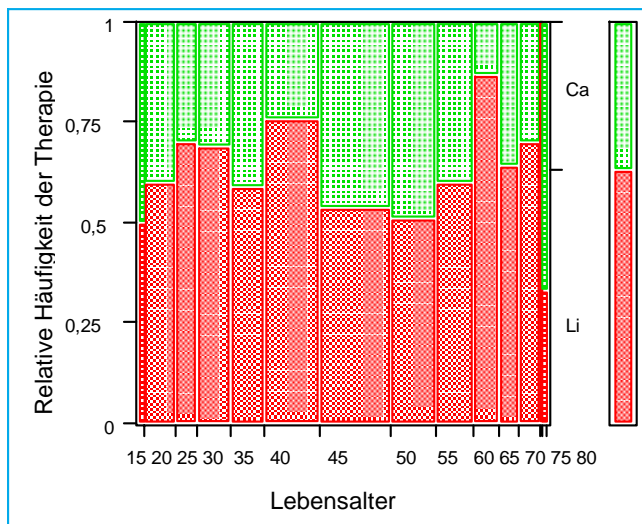


Abbildung 9:

Relative Häufigkeit der Lithium- und Carbamazepintherapie  
 in Abhängigkeit vom Lebensalter

Es gab keinen signifikanten Unterschied (Whole-Model-Test:  $\chi^2=0,28$ ,  $p=0,60$ ) zwischen der Lithium- und Carbamazepintherapie. Die beiden Medikamente waren vergleichbar häufig bei jüngeren (Alter bis 30 Jahre) und älteren Patienten (Alter über 60 Jahre) verordnet.

### 3.5 Geschlechtsverteilung bei Lithium- und Carbamazepintherapie

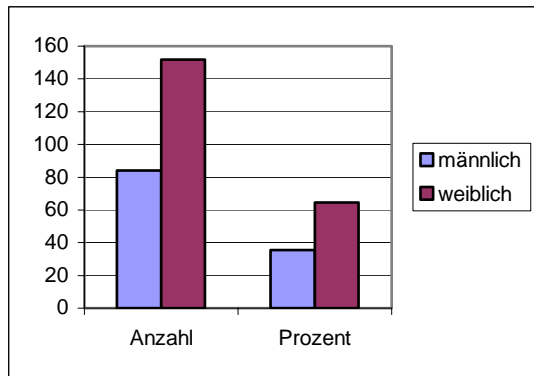


Abbildung 10:  
Geschlechtsverteilung bei Lithiumtherapie

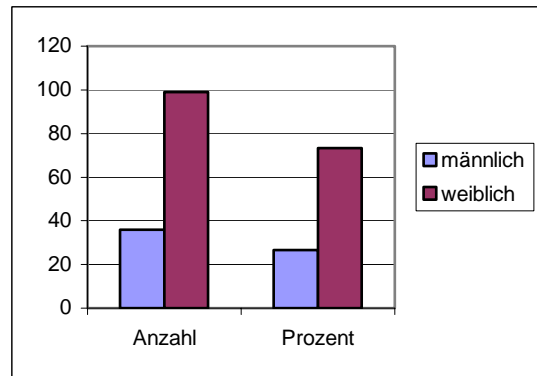


Abbildung 11:  
Geschlechtsverteilung bei Carbamazepintherapie

Sowohl bei Lithium- als auch bei Carbamazepintherapie sind die Mehrheit der Patienten Frauen. Bei Carbamazepintherapie sind es mehr als 2 Drittel der Patienten, bei Lithiumtherapie knapp weniger als 2 Drittel. Betrachtet man beide Therapiegruppe sind 67,65 % (n=251) weibliche und 32,35 % (n=120) männliche Patienten.

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Lithium- und Carbamazepintherapie bezüglich der Geschlechtsverteilung ( $\chi^2=3,13$ ,  $p=0,08$ ).

### 3.6 Dauer der stationären Lithium- und Carbamazepintherapie

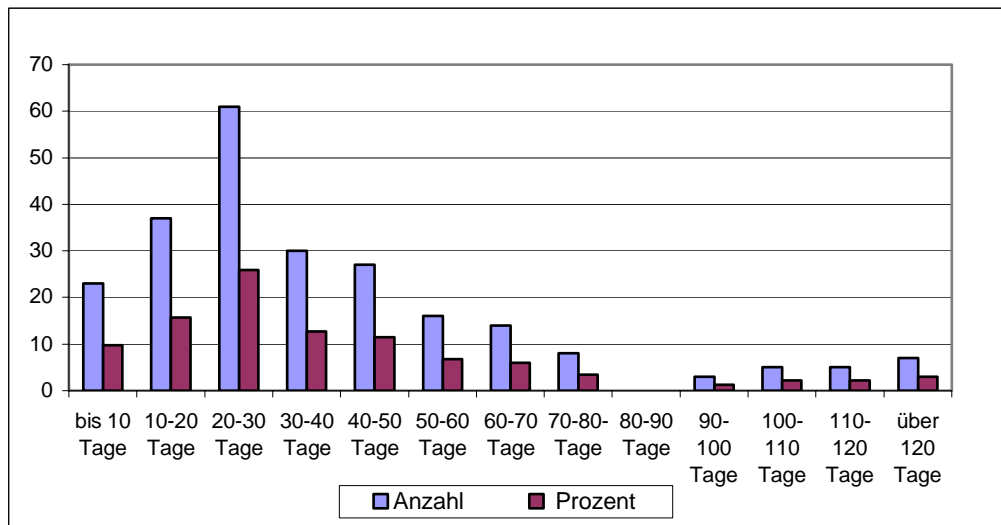


Abbildung 12:  
Dauer der stationären Behandlung mit Lithium

In dieser Patientengruppe beträgt der Median 29,5 Tage, der Mittelwert liegt bei 40,6 Tagen, die Standardabweichung bei 34,3 Tagen.

Bei knapp einem Viertel der Patienten dauerte die stationäre Therapie zwischen 20 und 30 Tagen. Bei mehr als einer Hälfte der Patienten dauerte die Lithiumgabe zwischen 10 und 40 Tagen. Fast 10 % der mit Lithium Behandelten hatte eine stationäre Therapie bis maximal 10 Tage. Eine Therapiedauer von mehr als 120 Tagen lag bei circa 3 % der Patienten vor. Die längste Lithiumtherapie betrug 233 Tage und wurde bei einem Patienten registriert.

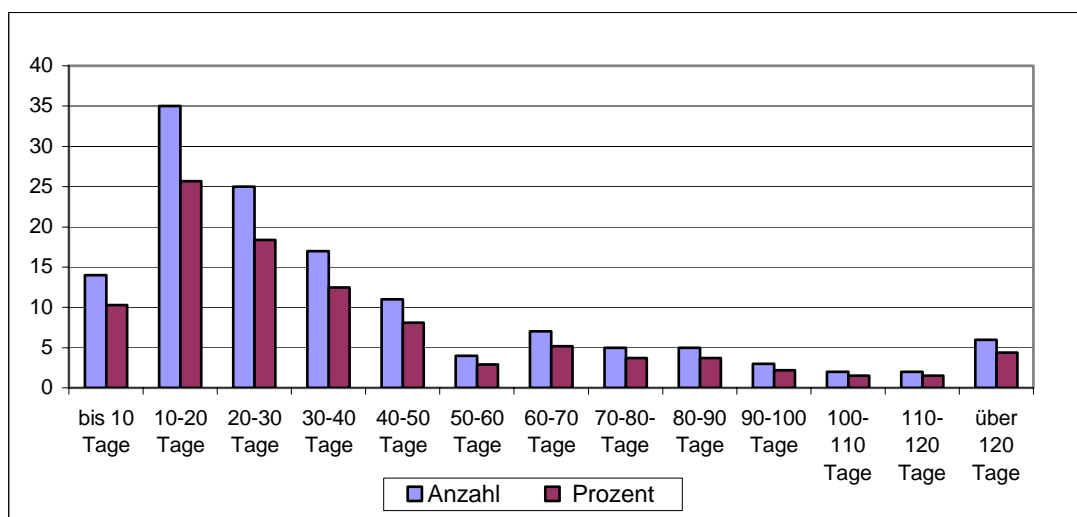


Abbildung 13:  
Dauer der stationären Behandlung mit Carbamazepin

In diesem Patientenkollektiv beträgt der Median 28 Tage, der Mittelwert liegt bei 40,1 Tagen mit einer Standardabweichung von 35,5 Tagen.

Hier ist die größte Patientengruppe mit einer Therapiedauer von 10 bis 20 Tagen (mehr als ein Viertel). Genauso wie bei Lithiumgabe bekam mehr als die Hälfte der Patienten eine stationäre Therapie in Dauer von 10 bis 40 Tagen. Auch hier dauerte bei circa 10 % der Patienten eine stationäre Therapie nur bis 10 Tage, und bei 4,4 % länger als 120 Tage.

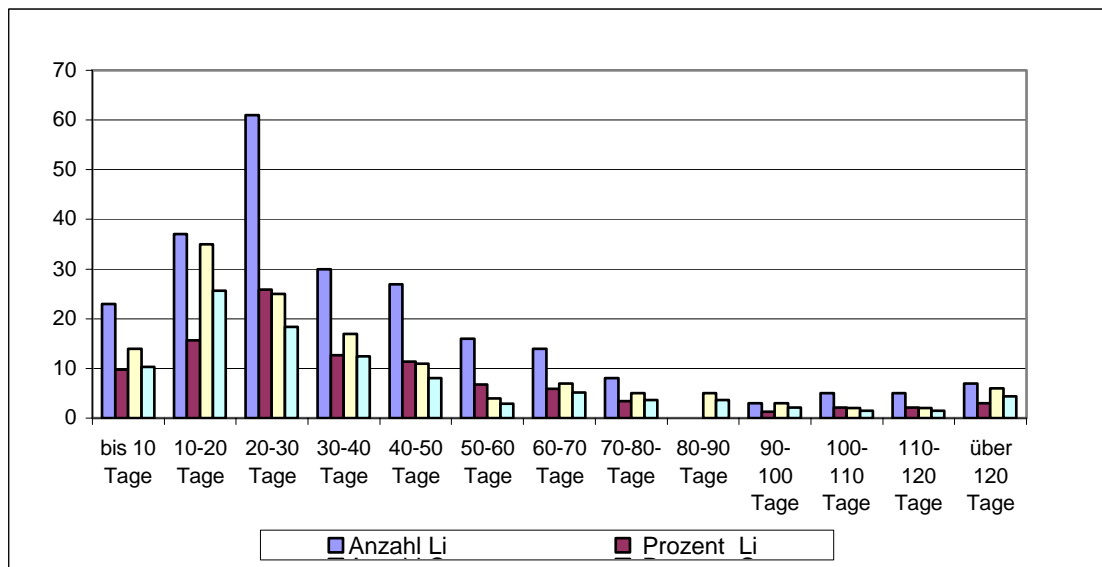


Abbildung 14:  
Vergleich: Dauer der stationären Therapie mit Lithium und Carbamazepin

Es besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen Lithium und Carbamazepin betreffend der gesamten Dauer der stationären Therapie.

Bei der Hälfte der Patienten in beiden Gruppen dauerte die Therapie zwischen 10 und 40 Tagen und circa 10 % der Patienten wurden bis maximal 10 Tage stationär behandelt. Bei einem Viertel der Patienten in der Lithiumgruppe lag die Behandlungsdauer zwischen 20 und 30 Tagen, dagegen dauerte bei einem Viertel der Patienten in der Carbamazepingruppe die Behandlung zwischen 10 und 20 Tagen. Auch eine relativ lange Therapiedauer von mehr als 120 Tagen war etwas häufiger bei Carbamazepin vertreten (4,4 % versus 3 % bei Lithium).

### 3.7 Entlassungsdosis bei Lithium- und Carbamazepintherapie

Als Entlassungsdosis wurde die Dosis am Tag vor der Entlassung gewertet, weil am Entlassungstag nicht die gesamte Tagesdosis gegeben wurde.

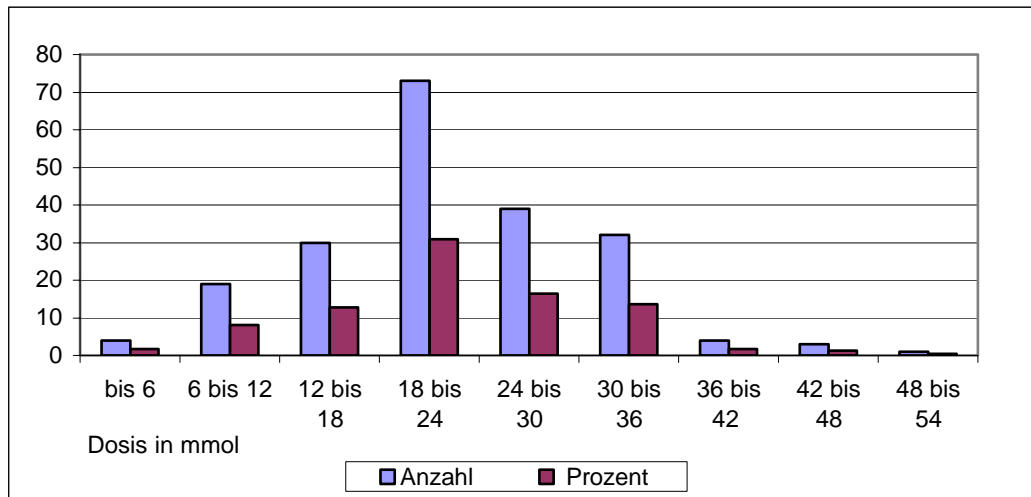


Abbildung 15:  
Entlassungsdosis bei Patienten mit Lithiumtherapie

Die mittlere Entlassungsdosis ist 25,4 mmol mit einer Standardabweichung von 8,6 mmol, der Median beträgt 24 mmol.

In der Patientengruppe mit Lithiumtherapie wurden 13,1 % (n=31) der Patienten ohne Lithium-Therapie entlassen.

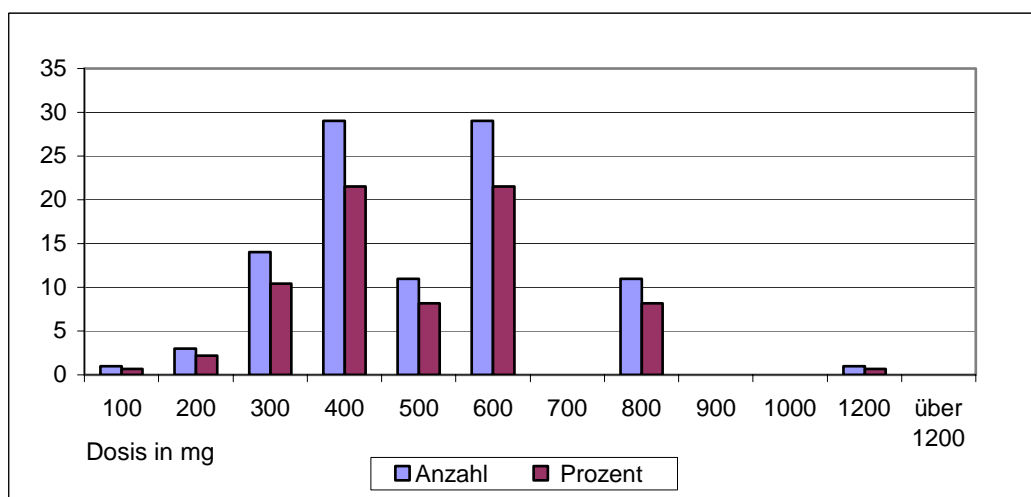


Abbildung 16:  
Entlassungsdosis bei Patienten mit Carbamazepintherapie

Die mittlere Entlassungsdosis ist 499,4 mg mit einer Standardabweichung von 176,5 mg. Der Median beträgt 500 mg.

### 3.8a Abstand zwischen Aufnahme und Beginn der Therapie bei Lithium

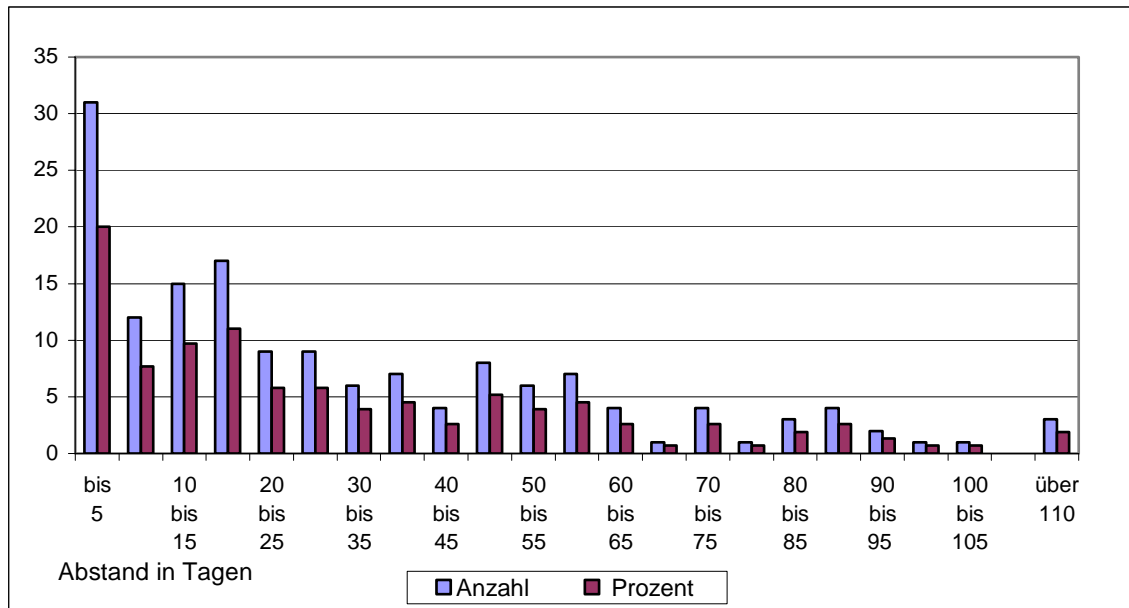


Abbildung 17:  
Abstand zwischen Aufnahme und Beginn der Therapie mit Lithium

Es wurde bei 155 Patienten die bei der stationären Aufnahme keine Lithiumtherapie hatten analysiert, wie lang der Abstand zwischen der Aufnahme und des Beginns der Lithiumgabe war.

Bei 20 % der Patienten (n=31) wurde die Lithiumtherapie relativ rasch begonnen, innerhalb von ersten 5 Tagen nach der stationären Aufnahme. Bei fast der Hälfte der Patienten (48,4 % oder n=75) wurde die Therapie in den ersten 20 Tagen des stationären Aufenthaltes begonnen. Bei 4 Patienten (2,6 %) wurde die Therapie nach mehr als 100 Tagen angesetzt.

Der mittlere Abstand zwischen Aufnahme und Beginn der Therapie liegt bei 21,0 Tagen, der Median bei 7,5 Tagen und die Standardabweichung bei 31,4 Tagen.

### 3.8b Abstand zwischen Aufnahme und Beginn der Therapie bei Carbamazepin

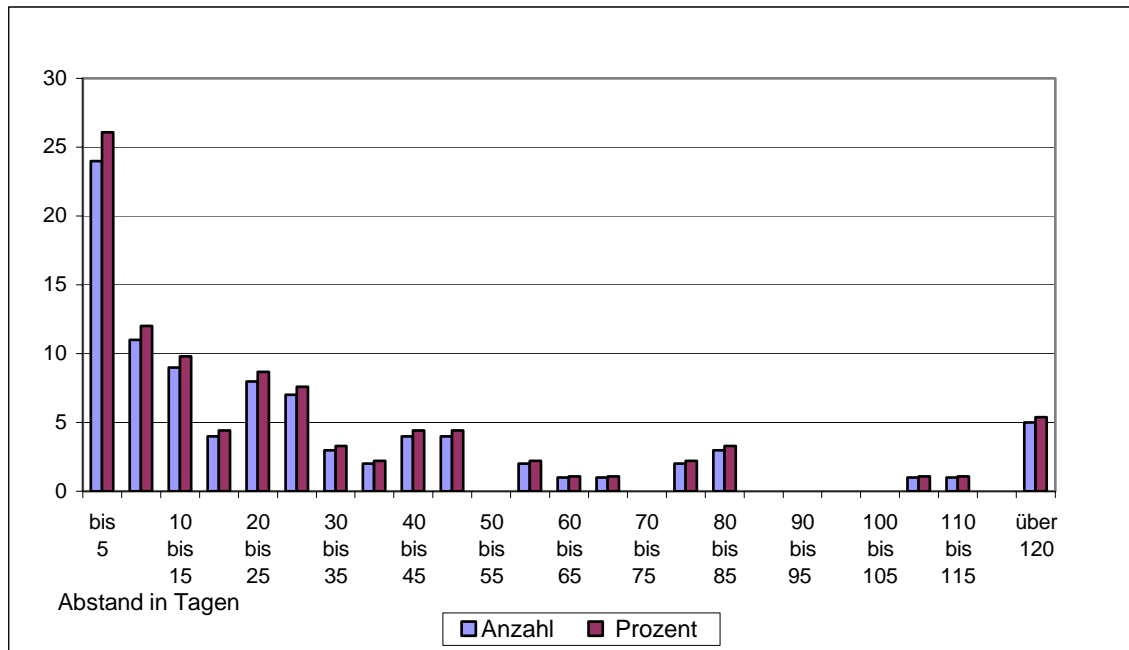


Abbildung 18:  
Abstand zwischen Aufnahme und Beginn der Therapie mit Carbamazepin

Von 92 Neueinstellungen in der Carbamazepingruppe bekamen 24 Patienten (26,1 %) eine Phasenprophylaxe mit Carbamazepin innerhalb der ersten 5 Tagen, 48 Patienten (52,2 %) in den ersten 20 Tagen und mehr als 2 Drittel der Patienten (68,5 % oder n=63) in den ersten 30 Tagen des stationären Aufenthaltes. Bei 5 Patienten (5,4 %) wurde die Therapie erst nach mehr als 120 Tagen begonnen.

Der mittlere Abstand lag bei 20,6 Tagen, der Median bei 4 Tagen und die Standardabweichung bei 36,1 Tagen.

Der Abstand zwischen der stationären Aufnahme und dem Beginn einer Phasenprophylaxe lag, sowohl bei der Lithiumgruppe als auch bei der Carbamazepingruppe, in einem ähnlichen Bereich.

So wurde eine Phasenprophylaxe bei 20 % (n=31) der Neueinstellungen (n=155 oder 65,7 %) in der Lithiumgruppe und bei 26,1 % (n=24) der Neueinstellungen (n=92 oder 68,2 %) in der Carbamazepingruppe innerhalb der ersten 5 Tagen begonnen.

Bei circa einer Hälfte der Neueinstellungen in den beiden Gruppen (48,4 % oder n=75 bei der Lithiumtherapie und 52,2 % oder n=48 bei der Carbamazepintherapie) wurde die Phasenprophylaxe innerhalb der ersten 20 Tagen begonnen.

Nur die wenigen Patienten bekamen nach einem längeren stationären Aufenthalt (mehr als 100 Tage) eine Phasenprophylaxe mit Lithium (2,6 % oder n=4) oder mit Carbamazepin (5,4 % oder n=5).

### 3.9 Suizidalität unter Lithium- und Carbamazepintherapie

Suizidalität	Anzahl	Prozent
keine	233	98,7
Suizidversuch	3	1,3
Suizid	0	0

Tabelle 3:  
Suizidversuche/Suizide unter Lithiumtherapie

Unter 236 Patienten mit Lithiumtherapie ereigneten sich während des stationären Aufenthaltes insgesamt 3 Suizidversuche (1,3 % aller Patienten mit Lithiumtherapie).

Suizidalität	Anzahl	Prozent
keine	129	95,6
Suizidversuch	5	3,7
Suizid	1	0,7

Tabelle 4:  
Suizidversuche/Suizide unter Carbamazepintherapie

Unter 135 Patienten mit Carbamazepintherapie ereigneten sich während der stationären Behandlung 5 Suizidversuche (3,7 % aller Patienten mit Carbamazepintherapie) und ein Suizid (0,7 % aller Patienten mit Carbamazepintherapie). Suizidversuche und Suizide machen zusammen 4,4 % aller mit Carbamazepin behandelten Patienten.

Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Lithium- und Carbamazepintherapie bezüglich der Suizidalität (Fisher`s Exact Test: zweiseitiger p-Wert=0,08).

Wenn unter Carbamazepintherapie 8,6 % der Suizide/Suizidversuche aufgetreten wären, dann wäre das mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,8 auf dem Signifikanz-Niveau 5 % signifikant geworden (Dupont WD and Plummer WD: PS Power and Sample Size Calculation, 1997).



### 3.9a Beziehung Suizidalität - Geschlecht des Patienten

Hier wurde eine nach Patientengeschlecht getrennte Auswertung der Suizidalität bei Lithium- und Carbamazepintherapie durchgeführt.

	Anzahl	Suizide und -versuche	
		nein	ja
<b>Alle Patienten</b>	<b>371</b>	<b>362</b>	<b>9</b>
davon			
<b>Lithium</b>	<b>236</b>	<b>233</b>	<b>3</b>
davon			
weiblich	152	150	2
männlich	84	83	1
<b>Carbamazepin</b>	<b>135</b>	<b>129</b>	<b>6</b>
davon			
weiblich	99	94	5
männlich	36	35	1

Tabelle 5:  
Geschlechtsverteilung bei Suizidanten

Es gibt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Geschlechtes unter den Suizidanten (Fischer`s Exact Test: zweiseitiger p-Wert=0,72).

### 3.9b Beziehung Suizidalität - Alter des Patienten

Suizidalität	Alter (30-40 Jahre)	Alter (40-50 Jahre)
Suizidversuch	2	1
Suizid	0	0

Tabelle 6:  
Zusammenhang Suizidalität und Alter des Patienten bei Lithiumtherapie

Von insgesamt 3 Patienten mit Suizidversuchen unter Lithiumtherapie war ein Patient 34 Jahre, ein Patient 35 Jahre und einer 44 Jahre alt.

Suizidalität	Alter (30-40 Jahre)	Alter (40-50 Jahre)	Alter (50-60 Jahre)	Alter (60-70 Jahre)	Alter (über 70 Jahre)
Suizidversuch	0	1	2	1	1
Suizid	1	0	0	0	0

Tabelle 7:  
Zusammenhang Suizidalität-Alter des Patienten bei Carbamazepintherapie

Der jüngste Suizidant war im Alter von 33 Jahren, der älteste Suizidant war 74 Jahre alt.

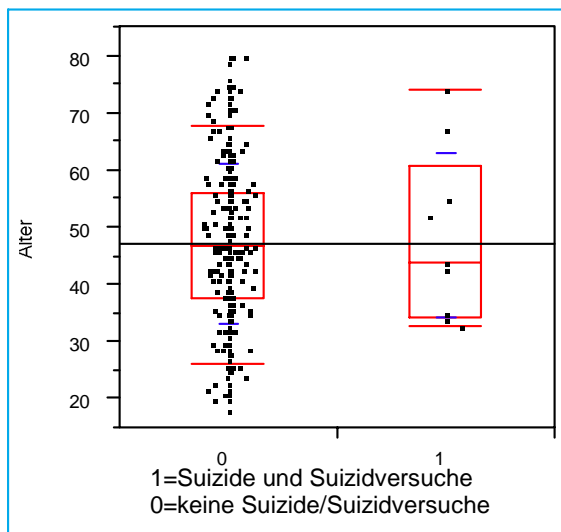


Abbildung 19:  
Altersverteilung bei Suizidanten und Nicht-Suizidanten.  
In der Box sind 50 % der erfassten Werte. Der Median ist die horizontale Linie in der Box. Die obere Grenze ist die 75. Perzentile, die untere die 25. Perzentile. Da der Median nicht genau in der Mitte liegt, ist die Verteilung nicht symmetrisch.

Das mittlere Alter der Suizidanten betrug 48,6 Jahre, der Nicht-Suizidanten 47,2 Jahre. Die Standardabweichung lag bei Suizidanten bei 14,7 Jahren, bei Nicht-Suizidanten bei 14,2 Jahren

Es gibt keinen signifikanten Altersunterschied zwischen Suizidanten und Nicht-Suizidanten bezüglich des Alters ( $p=0,78$ ).

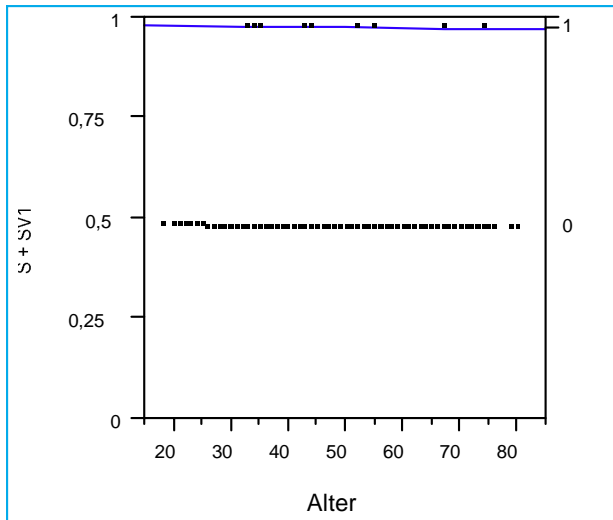


Abbildung 20:  
 Relative Häufigkeit der Suizide und Suizidversuche  
 in Abhängigkeit vom Alter  
Erläuterung: S=Suizid, SV=Suizidversuch,  
 1=Suizid/Suizidversuch vorhanden,  
 0=kein Suizid/Suizidversuch

Mittels logistischer Regression wurde untersucht ob die Suizide und Suizidversuche in einem bestimmten Lebensalter häufiger auftreten.

Es konnte keine signifikante Altersabhängigkeit bei Suizidanten festgestellt werden (Whole-Model Test:  $p=0,78$ ,  $\chi^2=0,08$ ). Die Suizide traten in verschiedenen Lebensabschnitten auf.

### 3.9c Beziehung Suizidalität - Diagnose

Suizidalität	Diagnose (2961 nach ICD-9)	Diagnose (andere Diagnose)
Suizidversuch	3	0
Suizid	0	0

Tabelle 8:

Zusammenhang zwischen Suizidalität und Diagnose bei Lithiumtherapie

Bei allen 3 Patienten mit Suizidversuch unter Lithiumtherapie, war eine endogene monopolar verlaufende Depression als Diagnose vermerkt.

Suizidalität	Diagnose (2961 nach ICD-9)	Diagnose (andere Diagnose)
Suizidversuch	5	0
Suizid	0	1 (2965 n.ICD-9)

Tabelle 9:

Zusammenhang zwischen Suizidalität und Diagnose bei Carbamazepintherapie

Bei allen 5 Patienten mit Suizidversuch unter Carbamazepintherapie, war, ebenso wie in der Lithiumgruppe, eine endogene monopolar verlaufende Depression als Diagnose vermerkt. Ein Patient in der Carbamazepintherapie mit vollendetem Suizid erlitt an einer manisch-depressiven Psychose.

Erläuterung: nach ICD-9 ist 2961 die endogene Depression, nur monopolar verlaufend und 2965 die manisch-depressive Psychose ohne Angabe über aktuellen Zustand.

Hier ist eine graphische Darstellung der Diagnosenverteilung bei allen Patienten die eine Phasenprophylaxe mit Lithium oder Carbamazepin bekamen, geteilt in zwei Gruppen: Suizidanten und Nicht-Suizidanten.

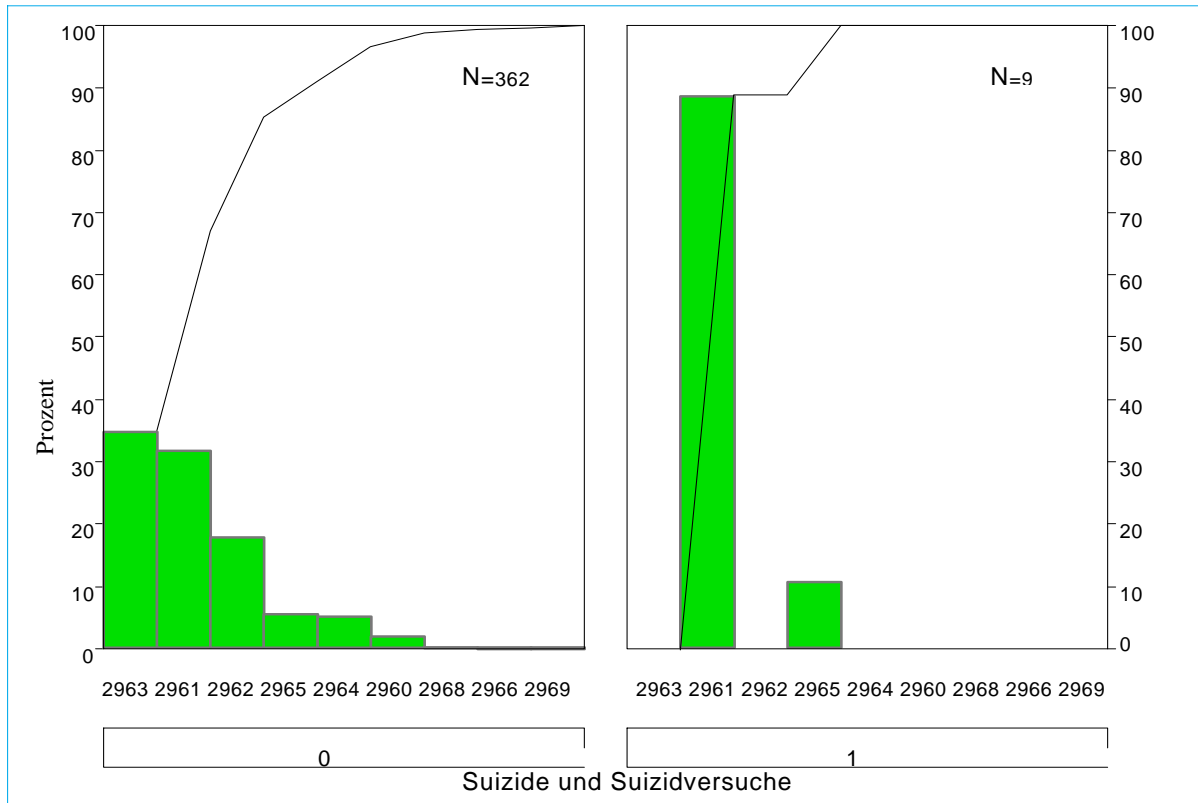


Abbildung 21:  
 Diagnosenverteilung bei Suizidanten und Nicht-Suizidanten  
 1=Suizid/Suizidversuch vorhanden  
 0=kein Suizid/Suizidversuch

Es wurde ein signifikanter Unterschied ( $\chi^2=17,26$ ,  $p=0,03$ ) bezüglich der Art der psychiatrischen Erkrankung unter Suizidanten festgestellt. Die Suizide und Suizidversuche traten häufiger bei monopolar verlaufender endogener Depression als bei anderen affektiven Störungen auf.

Erläuterung: die Unterformen der affektiven Störungen nach ICD-9 sind ausführlich in den Tabellen 1 und 2 dargestellt (s. S. 23 und 24).

## 4 Diskussion

In der hier vorliegenden Arbeit wurde versucht durch eine retrospektive Studie die Suizidalität unter Therapie mit Lithium und Carbamazepin bei stationären psychiatrischen Patienten mit uni- oder bipolaren affektiven Störungen zu beschreiben und zu vergleichen mit dem Ziel heraus zu finden ob es einen signifikanten Unterschied zwischen Lithium und Carbamazepin bezüglich der Phasenprophylaktischen Wirkung gibt.

Der erste Schritt war die Gewinnung des gesuchten Patientenkollektivs, dann die Datenerhebung und die Auswertung der verfügbaren Daten. In der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen wurden die Daten von insgesamt 14 586 Patientenbehandlungen aus dem Zeitraum 1980-1992 dokumentiert. Es wurden soziodemographische und medikamentöse Daten aller stationären Patienten aus diesem Zeitraum in mehreren Datenbanken erfaßt. Insgesamt 371 Patienten mit affektiven Störungen bekamen eine Phasenprophylaxe mit Lithium (n=235) oder Carbamazepin (n=136).

Die beiden untersuchten Gruppen mussten vergleichbar sein. Um sicher zu stellen, dass die Parallelisierung zwischen Lithium- und Carbamazepin-Gruppe im Hinblick auf die verschiedenen Eigenschaften, die Auswirkung auf Suizidalität haben konnten, möglich ist, musste ich prüfen, ob es zwischen beiden untersuchten Gruppen signifikante Unterschiede gab, z.B. bezüglich der Art der psychiatrischen Erkrankung, der Altersverteilung, der Geschlechtsverteilung und der anderen Charakteristika, wie Dauer der Therapie und Dosierung.

Bezogen auf die Anzahl der mit Stimmungsstabilisatoren behandelten Patienten, ergab sich eine Suizidquote von 24,3 pro 1000, ohne signifikanten Unterschied ( $p=0,06$ ) zwischen Phasenprophylaxe mit Lithium und Carbamazepin.

### Probleme der Suizidprävention

Eines der größten Probleme in der Behandlung suizidaler Patienten ist die mangelnde Vorhersehbarkeit und Kontrolle des suizidalen Verhaltens. Dies ist teilweise auf die vermehrte Impulsivität mit überschießender Autoaggressivität zurückzuführen. Empirische Studien zeigen, dass Impulsivität und Autoaggressivität nur schlecht pharmakologisch und psychotherapeutisch beeinflussbar sind. Zudem ist bei vielen Patienten keine Einsicht vorhanden, sich nach einem Suizidversuch einer langfristigen Therapie zu unterziehen (Brunner und Bronisch, 2002).

Ein weiteres Problem in der Therapie bipolarer Störungen ist ein sehr langer Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome (z.B. depressive Phase) und der Diagnosestellung „bipolare Störung“ (Ghaemi et al., 1998). Laut epidemiologischer Studien sind ca. 50 % der Patienten nach der ersten Phase noch unbehandelt und ca. 30 % erhalten nach 10 Jahren noch keine angemessene Therapie (Bergmann A., 2001).

Die Diagnosestellung einer bipolaren Erkrankung in der Adoleszenz und im frühen Erwachsenenalter ist auf Grund der noch nicht abgeschlossenen Persönlichkeitsentwicklung sehr schwierig. Die häufigen Fehldiagnosen sind: Anpassungsstörung, Entwicklungskrise oder Borderline-Störung. Im Erwachsenenalter wird häufig entweder eine unipolare Depression diagnostiziert, da die erste Episode häufig eine Depression ist, oder, eine schizoaffektive Störung bzw. Schizophrenie, v.a. wenn psychotische Symptome im Rahmen einer manischen Episode auftreten.

Auch die Komorbiditäten mit anderen psychischen Erkrankungen (Angst-, Panik-, Zwangstörungen, Drogen- und Alkoholmissbrauch) haben Auswirkung auf die Behandlung suizidaler Patienten und die Prognose.

Die weiteren Probleme in der Suizidprophylaxe sind: Therapieresistenz (Versagen der prophylaktischen Behandlung trotz ausreichender Dauer und Dosierung), rapid cycling (mindestens vier Episoden pro Jahr) und Non-Compliance.

### **Medikamentöse Rezidivprophylaxe**

Die Auswertung der Studien zeigt, dass Lithium weiterhin als das Mittel der ersten Wahl in der Rezidivprophylaxe der bipolaren Störungen gilt. Die Antikonvulsiva, insbesondere Carbamazepin und Valproat, alleine oder in Kombination mit Lithium, sind eine gute Alternative bei Lithium-Unwirksamkeit oder Lithium-Unverträglichkeit. Bei bestimmten Untergruppen scheinen Antikonvulsiva wirksamer zu sein als Lithium (z.B. „rapid cyclers“, Patienten mit hirnrorganischen Veränderungen). Bei den unipolaren Depressionen können zur Rezidivprophylaxe Lithium oder Antidepressiva verwendet werden.

Ein Vorteil einer Rezidivprophylaxe mit Lithium ist die lange und breite Erfahrung mit diesem Wirkstoff. Nachweis der Wirksamkeit besteht auch für Carbamazepin, Valproat und Lamotrigin. Die Wirksamkeit von Lithium ist viel besser gesichert als die Wirksamkeit der alternativen Medikamente. Im letzten Jahrzehnt wurden viele Daten aus retrospektiven und prospektiven Studien gewonnen, die zeigen, dass eine langfristige Lithiumprophylaxe das Suizidrisiko senken und möglicherweise die hohe Mortalitätsrate normalisieren kann (Coppens et al., 1990; Müller-Oerlinghausen 1992, 1994; Tondo et al., 1997, Schou, 2000). Eine Review von 22 Studien mit über 16000 Patienten ergab siebenmal kleinere Suizidrate von Patienten unter Lithium als ohne prophylaktische Therapie (Winkler, 2002). Ein Drittel der Patienten sprechen nicht auf Lithium an oder ertragen die Nebenwirkungen nicht. Bei mangelhaftem oder fehlendem Therapieerfolg sollte zunächst eine regelmäßige Tabletteneinnahme gesichert werden. Durch Dosiserhöhung und Einstellen auf einen höheren Lithiumspiegel kann versucht werden, die Wirksamkeit einer Lithiumprophylaxe zu verbessern. Weiterhin kann eine Alternativtherapie erprobt werden.

Carbamazepin ist in offenen und doppelblinden Vergleichsstudien der am besten untersuchte Wirkstoff innerhalb der Gruppe der stimmungsstabilisierenden Medikamente die zur Behandlung von bipolaren Störungen angewandt werden. Bei bipolaren Störungen sind die Befunde zum Vergleich der rezidivprophylaktischen Wirksamkeit von Lithium und Antikonvulsiva noch nicht schlüssig. Es ist noch nicht ausreichend geklärt, ob Antikonvulsiva eine dem Lithium vergleichbare rezidivprophylaktische Wirksamkeit aufweisen (Dardennes et al., 1995; Solomon et al., 1995). Eine randomisierte Studie bei einer Gruppe von Patienten mit affektiven Störungen über 3 Jahre zeigte eine gleichwertige Wirksamkeit von Lithium und Carbamazepin (Placidi et al., 1986). Ähnliche Ergebnisse fanden sich in einer randomisierten Studie bei unipolar depressiven Patienten über 2 Jahre (Simhandl et al., 1993). Eine randomisierte Studie über 2,5 Jahre bei Patienten mit affektiven Störungen zeigte signifikant weniger Suizide und Suizidversuche in der Lithium- verglichen mit Carbamazepin-Gruppe (Thies-Flechtner et al., 1996). In der M.A.P.-Studie war die Wirksamkeit von Carbamazepin bei bipolaren Störungen geringer als die von Lithium (Greil et al., 1997). Während eines Beobachtungszeitraumes von 2,5 Jahren traten in der Lithiumgruppe keine Suizide auf, dagegen wurden bei den mit Carbamazepin behandelten Patienten 4 Suizide und 5 Suizidversuche dokumentiert. In unserer Studie verglichen wir suizidprophylaktische Wirksamkeit von Lithium und Carbamazepin bei stationären Patienten mit affektiven Störungen. In einem Zeitraum von 12 Jahren ereigneten sich insgesamt 9 Suizide und Suizidversuche, davon 5 Suizidversuche und 1 Suizid unter Carbamazepintherapie und 3 Suizidversuche unter Lithiumtherapie. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

## **Dauer und Ende einer Rezidivprophylaxe**

Die Notwendigkeit einer Rezidivprophylaxe affektiver Erkrankungen ergibt sich aus Untersuchungen zum Spontanverlauf (Perris, 1966; Zis et al., 1979; Angst, 1980, 1981; Goodwin u. Jamison, 1990). Die Studien zeigen übereinstimmend, dass affektive Störungen rezidivierende Krankheiten sind. Bei bipolaren affektiven Störungen besteht eine höhere Rezidivfrequenz als bei unipolaren Depressionen. Innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 20 Jahren hatten 92 % der bipolaren und 51 % der unipolaren Patienten vier oder mehr Phasen durchgemacht (Angst, 1980).

Bei der Langzeitbehandlung affektiver Störungen wird zwischen Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe unterschieden (Klein et al., 1980; Greil u. Schmidt, 1985; Frank et al., 1991; Kasper u. Kasper, 1994; Prien u. Kocsis, 1995). Die Erhaltungstherapie dient zur Verhinderung eines Rückfalls während der noch nicht vollständig abgeklungenen Krankheitsepisode. Die Rezidivprophylaxe sollte die zukünftigen Rezidive verhindern. Zur Erhaltungstherapie wird die in der depressiven bzw. manischen Phase verabreichte Medikation für vier bis sechs Monate weitergeführt. Man geht von der Vorstellung aus, dass unter dieser Medikation die manifeste Symptomatik unterdrückt wird, der zugrundeliegende Krankheitsprozess aber unbeeinflusst bleibt. Zur Rezidivprophylaxe werden als stimmungsstabilisierende Substanzen Lithium, Antikonvulsiva und Antidepressiva eingesetzt.

Der optimale Zeitpunkt, eine Langzeitmedikation abzusetzen, ist schwierig vorherzusagen. Die gegenwärtige Datenlage zeigt, dass die Rezidivprophylaxe solange weitergeführt werden soll, solange ein entsprechendes Rezidivrisiko besteht (Brunello et al., 1995). Dieses Risiko für den einzelnen Patienten zu beurteilen ist oft schwierig, besonders nach einer langen symptomfreien Zeit ohne ein Rezidiv. Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv steigt offensichtlich mit der Anzahl vorheriger Episoden (Angst, 1999). Einige Autoren argumentieren, dass ein gleichbleibendes Rezidivrisiko besteht, unabhängig davon ob die Medikation nach Monaten oder nach Jahren abgesetzt wird (Thase, 1999). Eine kontrollierte Studie über 5 Jahre lieferte gute Hinweise dafür, dass die Patienten, die den größten Nutzen aus einer langfristigen Prophylaxe ziehen, die sind, die volle Medikamentendosis über mindestens 5 Jahre erhielten (Kupfer et al., 1992). Eine Rezidivprophylaxe ist daher bei einigen Patienten für eine sehr lange Zeit, z.B. 10 Jahre, und für anderen für unbestimmte Zeit notwendig (Rush und Kupfer 200).

## **Langzeittherapie verringert die Suizidrate**

Es ist in vielen Studien erwiesen, dass bei affektiven Störungen ein erhöhtes Suizidrisiko besteht, dass ein beträchtlicher Anteil der Suizidanten unter Stimmungsschwankungen leiden und dass eine Dauerbehandlung die Langzeitmorbidity bei affektiven Störungen verringern kann.

Coppen und Farmer (1998) berichteten in einem Artikel über die Ergebnisse einer Langzeituntersuchung einer Gruppe von Patienten, die während einer Periode von 18 Jahren eine spezielle Klinik für affektive Störungen besuchten. In der Gruppe gab es 67 Patienten mit unipolarer Depression und 36 mit bipolaren oder schizoaffektiven Störungen. Alle Patienten wurden mit Lithium behandelt. Die Mortalitätsrate durch Suizid in dieser Gruppe wurde mit den von 5 anderen Studien, bei denen keiner der Patienten eine Dauertherapie erhalten hatte, verglichen. Die Suizidrate insgesamt betrug 1,3 pro 1000 Patienten. Unter Patientengruppen, die keine Dauerbehandlung gegen affektive Störungen erhielten, betrug die Suizidrate 5,5 pro 1000 Patienten. Daraus ließ sich schließen, dass die Dauerbehandlung von affektiven Störungen die Suizidrate bei dieser anfälligen Patientengruppe reduziert.

In einer prospektiven 5-Jahres-Studie von 402 Patienten in einer Lithium-Klinik wurden die Langzeit-Ergebnisse der Lithium-Prophylaxe bei bipolaren Störungen untersucht (Maj et



al., 1997). Es wurden Informationen von allen Patienten, die eine Lithium-Prophylaxe erhielten, während einer Zeitspanne von mehr als 15 Jahren, gesammelt. Fünf Jahre nach Beginn der Prophylaxe wurde jeder Patient zu einer Nachuntersuchung gebeten. Von den 402 teilnehmenden Patienten nahmen 27,9 % bei der Nachuntersuchung kein Lithium mehr ein, 38,1 % nahmen weiterhin Lithium ein und hatten mindestens einen Rückfall, 23,4 % nahmen Lithium ein und hatten keinen Rückfall. Die Patienten, die noch Lithium einnahmen, hatten in 88 % einen mindestens 50 %-igen Rückgang der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, verglichen mit einem Zeitraum vor der Behandlung, 43 % hatten keinen Rückfall. Patienten, die bei der Nachuntersuchung kein Lithium einnahmen, hatten schlechtere Ergebnisse und hatten eine höhere Anzahl von psychiatrischen Symptomen in der Untersuchungsperiode als die, die Lithium weiter einnahmen. Diese Zahlen belegen, dass eine regelmäßige Lithium-Prophylaxe über einen Zeitraum von mehreren Jahren, zu einem deutlichen Rückgang der Krankenhausaufenthalte führt. Die Bedeutung der Lithium-Prophylaxe bei bipolaren Störungen ist aber durch eine hohe Zahl der abgebrochenen Behandlungen begrenzt.

In einer Studie wurde untersucht ob solche Ergebnisse auch bei weniger selektiven Behandlungsvoraussetzungen zustande kommen (Nilsson, 1998). Sie untersuchte 362 Patienten mit affektiven oder schizoaffektiven Störungen, die mindestens einmal während einer 8-jährigen Periode im Krankenhaus waren und mindestens ein Jahr mit Lithium behandelt wurden. Die Studie umfaßte 3911 Patienten, die Lithium kontinuierlich einnahmen, und 1274 Patienten, die aufgrund eines vorübergehenden oder permanenten Absetzens, Lithium nicht kontinuierlich einnahmen. Das relative Suizidrisiko war 4,8-mal höher während der Periode ohne Lithium-Einnahme. Eine durchgehende Behandlung mit Lithium wurde mit einem 77 %-igen Rückgang des Suizidrisikos in Verbindung gebracht. Die Ergebnisse ließen darauf schließen, dass eine langfristige Rezidivprophylaxe mit einem geringeren Suizidrisiko verbunden ist. Ob dies den stimmungsstabilisierenden, oder speziellen antisuizidalen Wirkungen von Lithium zuzuschreiben ist, ließ sich nicht festlegen.

Bei der Bewertung der Studienergebnisse müssen die vielfältigen methodischen Probleme von Langzeitstudien zur Rezidivprophylaxe berücksichtigt werden. Die Ergebnisse werden von der Patientenauswahl, den Rezidivkriterien und von der Dauer der Beobachtungsperioden beeinflusst. Außerdem können beim Umsetzen von Medikamenten depressive oder manische Zustände provoziert werden die dann die Ergebnisse zugunsten der Gruppe mit unveränderter Medikation verändern können.

## **Psychopharmakotherapie bei Suizidopfern in der Klinik**

Eine retrospektive Fallkontrollstudie zur Psychopharmakotherapie bei Suizidopfern während der stationären Behandlung wurde in Tübingen durchgeführt (Gaertner et al., 2001). Von insgesamt 27 078 stationären Aufnahmen im Zeitraum von Januar 1980 bis Dezember 1999 wurden 61 Suizidopfer registriert. Die Therapie der Suizidanten wurde mit einer möglichst optimal gemachten Kontrollgruppe verglichen. Gaertner wies auf eine begrenzte Generalisierung der Aussagen hin, da neben der Psychopharmakotherapie eine ganze Reihe anderen Faktoren eine Rolle spielt, die in einer retrospektiven Studie oft nicht ausreichend ermittelt werden können.

Im Zeitraum 1965-1985 konnte in verschiedenen europäischen Universitätskliniken eine Zunahme der Suizidrate bei psychiatrischen stationären Patienten beobachtet werden (von 0,17 % 1965 auf 0,5 % 1983). Sie blieb abgesehen von zufälligen Streuungen bis heute konstant mit einem Durchschnitt von 0,24 % der aufgenommenen Patienten pro Jahr. Nach Angaben von Gaertner ist diese Zahl wenig repräsentativ, da sich die Behandlungseinheiten für akute psychiatrische Patienten in den letzten 20 Jahren deutlich verändert haben. Zunehmend wurden Spezialstationen eingerichtet. Die Aufnahmequote von Patienten mit schizophrenen und affektiven Erkrankungen fiel ab, parallel dazu stiegen die Behandlungen

von Patienten mit Opiat- und Alkoholabhängigkeit an. Laut Gaertner, ist diese Patientengruppe, obwohl die Abhängigkeitserkrankungen individuell mit einem erhöhtem Suizidrisiko einhergehen, in stationärem Bereich keine Risikopopulation. Die Ergebnisse bestätigten den bereits bekannten Befund, dass bei den Patienten mit affektiven Störungen ein relativ hohes Suizidrisiko besteht. Die meisten Suizidanten fanden sich aber in der Patientengruppe mit Schizophrenie. Keiner der Suizidanten aus der Patientengruppe mit Schizophrenie erhielt Phasenprophylaktika (Lithium, Carbamazepin, Valproinsäure), wohingegen 5 Kontrollpatienten auf Phasenprophylaktika eingestellt waren. Dieser Unterschied war bei den Patienten mit affektiven Störungen noch auffälliger und signifikant: nur ein Patient der Suizidgruppe erhielt Lithium, gegenüber 6 Kontrollpatienten die unter Therapie mit Lithium standen. Bei Suizidanten mit affektiven Störungen kam es, besonders häufig in den letzten 10 Tagen vor dem Suizid, zu einem Wechsel des Antidepressivums, was als Hinweis auf fehlende Wirkung interpretiert werden kann. Antipsychotika wurden bei den Patienten aus der Suizidgruppe häufiger eingesetzt als bei den Kontrollpatienten. Gaertner und Mitarbeiter kamen zu den zwei Hauptbefunden: ein Fehlen von Stimmungsstabilisatoren, sowohl bei den Patienten mit Schizophrenie als auch bei denen mit affektiven Psychosen, und das Fehlen von neuroleptischer Therapie bei schizophrenen Patienten, stellen einen signifikanten Risikofaktor dar.

### **Suizidalität während der ambulanten Behandlung**

Aus der Klinik entlassene psychiatrische Patienten haben etwa 10fach so hohe Suizidrate wie die Gesamtbevölkerung (Evenson et al 1982).

Die Studien aus den frühen 90er Jahren ließen den Schluß zu, dass Patienten die in speziellen Lithium-Einrichtungen behandelt wurden eine geringere Suizidrate aufwiesen als erwartet. An mehreren spezialisierten Kliniken konnte gezeigt werden, dass sich unter Lithium die Mortalität bei Patienten mit rezidivierenden affektiven Störungen fast auf das Niveau der Allgemeinbevölkerung senken lässt. Ähnliche mortalitätssenkende Effekte lassen sich auch im ambulanten Bereich erreichen. In den Studien, die in Lithium-Spezialambulanzen durchgeführt wurden, fand sich in ca 65 % bis 80 % der behandelten Fälle ein Therapieerfolg. Naturalistische Studien unter gewöhnlichen Praxisbedingungen zeigen über einen langen Zeitraum einen deutlich geringeren rezidivprophylaktischen Effekt von Lithium.

Die Problematik des Suizids nach der Krankenhausentlassung ist nur wenig erforscht, deshalb ist es notwendig vertiefte Kenntnisse darüber zu gewinnen und diese weiter zu vermitteln.

### **Unabhängige antisuizidale und phasenprophylaktische Wirkung von Lithium?**

In den letzten Jahren haben sich zahlreiche Hinweise ergeben, dass Lithium außer der bekannten phasenprophylaktischen Wirkung bei Erkrankungen aus dem affektiven Spektrum, auch eine eigene, hiervon unabhängige, suizidprotektive Wirkung zeigt.

Die Wirkung der Lithium-Behandlung bei bipolaren Störungen, unipolaren Depressionen und anderen psychiatrischen Erkrankungen wurde in vielen Studien analysiert, mit besonderem Akzent auf suizidales Verhalten und Suizidrisiko unter dieser Therapie. Da Patienten mit affektiven Störungen ein extrem hohes Suizidrisiko haben, ist Suizidalität auch eines der diagnostischen Kriterien für das Vorliegen einer depressiven Episode. Daher ist bei der Beurteilung der Wirksamkeit einer antidepressiven Therapie affektiver Störungen auch deren Einfluss auf Suizidalität zu berücksichtigen. Von den etablierten pharmakotherapeutischen Verfahren haben sich bislang nur für die Behandlung mit Lithium genügend Hinweise auf eine Effizienz auch hinsichtlich einer suizidprotektiven Wirkung

ergeben. Anhand der vorhandenen Daten konnte berechnet werden, dass durch 1000 Lithiumbehandlungen ca. fünf Suizide verhindert werden konnten. In der Bundesrepublik währen dies bei derzeit jahrllich etwa 45 000 Patienten unter Lithiumtherapie 200 Suizide pro Jahr. Bisher ging man davon aus, dass das verringerte Suizidrisiko vor allem durch die Verhinderung von depressiven Episoden bedingt ist. Neuere Untersuchungen konnten zeigen, dass auch bei unverändert auftretenden Episoden die Suizidalität signifikant reduziert wird. Offensichtlich gibt es einen zusätzlichen Effekt des Lithiums. Die klinischen Befunde liegen nahe, dass die antisuizidalen Eigenschaften von Lithium unabhängig sind vom phasenprophylaktischen Effekt (Schou, 1997; Bocchetta et al., 1998; Groff, 1998). Deshalb empfiehlt Ahrens (Ahrens et al., 2001), die Kriterien für die Rezidivprophylaxe mit Lithium zu erweitern. Bisher galten als Indikationen für die Lithiumprophylaxe drei oder mehr Krankheitsphasen einer affektiven Psychose (letzte Phase nicht länger als drei bis fünf Jahre zurückliegend), bipolare affektive oder schizoaffektive Störung, schlecht behandelbare Phasen, späte Manifestation und plötzliches Einsetzen der Symptomatik. Nach Ahrens sollte in Zukunft unabhängig von diesen Kriterien bei besonders suizidgefährdeten Patienten mit einem Suizidversuch in der Anamnese oder einem Suizid in der Familie eine Lithiumprophylaxe in Erwägung gezogen werden.

In einer neueren Untersuchung (Lauterbach und Hohagen, 2003) an einer Risikogruppe von Patienten, die mindestens einen Suizidversuch in der Vorgeschichte vor Lithiumeinstellung hatten, zeigte sich, dass Responder auf die phasenprophylaktische Wirkung von Lithium eine signifikante Reduktion von Suizidversuchen zeigen. Die Untersuchung ergab ferner, dass auch bei den Patienten mit geringerer episodenvorhindernder Wirkung von Lithium eine deutliche und signifikante Reduktion des suizidalen Verhaltens beobachtet werden konnte. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass es einen, zumindest partiell unabhängig von seiner phasenprophylaktischen Wirkung, suizidvorhindernden Effekt von Lithium gibt.

In einer multizentrischen Studie (Universitätskliniken Berlin, Bonn, Dresden, Lübeck, München, Nürnberg) werden im Rahmen einer doppelblinden, placebokontrollierten Untersuchung die suizidalen Handlungen einer Hochrisikogruppe von Patienten erfasst. Bei Erfüllen der Einschlusskriterien (Suizidversuch in den ersten drei Monaten plus affektive Erkrankung) und Überprüfung aller Ausschlusskriterien (zum Beispiel Schizophrenie, schwere körperliche Erkrankung etc.) erfolgt eine randomisierte, doppelblinde Zuordnung der Patienten zu den Gruppen Lithium versus Placebo. Falls sich die Hypothese einer, von der Phasenprophylaxe unabhängigen, suizidprotektiven Wirkung von Lithium bestätigen sollte, könnte sich erstmalig eine spezifische medikamentöse Therapie bei suizidalem Verhalten etablieren. Dadurch wäre auch eine Verbesserung bisheriger psychotherapeutischer Strategien im Umgang mit suizidalen Patienten möglich (Neuro-Psychiatrische Nachrichten 2003). In Anbetracht der hohen Mortalitätsrate durch Suizide bei bisher nur sehr begrenzten Interventionsmöglichkeiten, scheint eine solche spezifische und wissenschaftlich belegte Behandlungsalternative bei suizidalem Verhalten dringend notwendig.

### **Unterbrechung der Therapie und Auswirkung auf Suizidalität**

Mehrere Studien (Tondo et al., 1996; Coryell et al., 1998; Grof et al., 1998) beschäftigten sich mit der Frage ob die Wirkung der Lithiumtherapie nach ihrer Unterbrechung weniger effektiv ist, bzw. ob eine diskontinuierliche Therapie möglicherweise zu einer Resistenz und damit zu negativer Auswirkung auf suizidales Verhalten führen könnte.

In einer Arbeit wurden die Ergebnisse der veröffentlichten Studien über Suizidraten von Patienten die mit Lithium behandelt wurden, mit solchen die nicht mit Lithium behandelt wurden, verglichen (Baldessarini et al., 1998). Die Patienten befanden sich in einer Klinik für affektive Störungen, vor, während oder nach einer Unterbrechung der Lithium-Therapie.

Die veröffentlichten Berichte wiesen eine 7-fach geringere Rate von Suiziden bei manisch-depressiven Lithium-Patienten auf, als bei Nicht-Lithium-Patienten. Während der Lithium-Therapie wurde die Morbidität um das 2,7-fache und die Zahl der Suizide um das 6,5-fache gesenkt, mit einem zusätzlich 8,3-mal geringeren Risiko bei einer Dauertherapie von 15 Jahren. Während des ersten Jahres ohne Lithium erlitten 67 % aller Patienten einen Rückfall der affektiven Störung und die Selbstmordrate stieg um das 20-fache, war aber danach viel geringer. Todesfälle waren 14-mal häufiger nach einer Unterbrechung der Lithiumeinnahme. Die Rezidivrate war um das 2,5-fache, das Suizidrisiko um das 2-fache niedriger bei einem langsamen Absetzen im Vergleich mit einem schnellen Absetzen der Therapie.

Daraus war es zu schließen, dass eine kontinuierliche Dauerbehandlung mit Lithium mit einer erheblichen Verringerung der Zahl der Suizide bei manisch-depressiven Störungen in Verbindung gebracht werden kann. Bei einem Abbruch der Therapie, besonders einem abruptem, kommt es früher zu Rückfällen und suizidalem Verhalten.

### **Bedeutung der Psychoedukation des Patienten und seiner Familie**

Bei bipolaren affektiven Störungen konnte ein signifikanter Rezidivschutz durch Psychoedukation nachgewiesen werden. Eine Psychoedukation des Patienten und seiner Familie ist genauso wichtig wie die medikamentöse Therapie. Eine erfolgreiche Rezidivprophylaxe setzt ein gutes psychiatrisches Management voraus. Es ist wichtig eine Allianz mit dem Patienten aufzubauen. Eine positive Beeinflussung der Erkrankung ist nur durch das Verständnis der Krankheit, die Änderung der Therapieerwartungen und die Akzeptanz der beschränkten Therapiemöglichkeiten zu erreichen. Die Psychoedukation bei bipolaren Störungen zielt hauptsächlich auf eine Verbesserung der Mitarbeit und der Selbsthilfe ab. Die Medikamente können nur wirken, wenn sie eingenommen werden und sie sind sowohl in der Akut- als auch in der Langzeittherapie unentbehrlich. In der Selbstbeobachtung sollte auf Rückfall-Anzeichen geachtet werden, sowie auf Lebensrhythmus, Lebensgewohnheiten und Schlaf. Ebenso sollte auf Alkohol und Drogen verzichtet werden. Nur durch diese komplexe Strategie kann die Langzeitprognose der bipolaren Erkrankungen verbessert werden.

### **Methodische Probleme in unserer Studie**

Anhand von vorhandenen Studiendaten sieht man, dass methodische Probleme nicht unerheblich sind, wenn man Lithium-Wirkung mit der Wirkung der anderen Medikamente vergleichen möchte. Es ist noch schwieriger die Wirksamkeit von Lithium und Carbamazepin zu vergleichen. In der hier vorliegenden Arbeit wurden Suizide und Suizidversuche in der Klinik unter Stimmungsstabilisatoren Lithium und Carbamazepin untersucht und verglichen. Dabei stoßen wir an die gleichen methodischen Probleme die bereits in der Literatur bei Untersuchungen der Stimmungsstabilisatoren beschrieben wurden. Es sind bestimmte Lücken in der Dokumentation vorhanden und daher können manche Fragen nicht beantwortet werden. Die Datei wurde nicht mit dem Zweck erstellt um unsere spezielle Frage zu beantworten. Diese Schwierigkeiten sind aber bei retrospektiven Studien nicht ungewöhnlich. Neben der Qualität der Dokumentation und erwarteten Problemen in der retrospektiven Auswertung der Daten ist ein weiteres Problem in kleiner Zahl des gesuchten Patientenkollektivs, da Suizide und Suizidversuche, zum Glück, wie es aus der Studie hervorgeht, eine Seltenheit sind. Aus diesen Gründen haben wir uns intensiv mit den bisher in der Literatur veröffentlichten Daten über Lithium und Carbamazepin beschäftigt und die mit den Ergebnissen unserer Studie verglichen. Entsprechend den Literaturdaten war es von vorne rein zu erwarten, dass zwischen Lithium und Carbamazepin kein großer Unterschied zu finden ist, da eine rückfallprophylaktische Wirkung bei beiden nachgewiesen wurde.

Bei einer limitierten Zahl der Patienten mit Suiziden und Suizidversuchen stellte sich von alleine die Frage, ob überhaupt eine Aussage über eventuelle unterschiedliche Wirkung von Lithium und Carbamazepin bei Patienten mit affektiven Störungen bezüglich der Suizidalität möglich ist. Nach der Rücksprache mit Herrn Dr. Vonthein vom Institut für medizinische Statistik und Biometrie in Tübingen ist diese Aussage, auch bei so geringer Zahl der Suizide und Suizidversuche, möglich, wobei die Zusammenhänge schwach sind. Um diese Zusammenhänge besser zu erkennen, werden dringend weitere Studien über die Auswirkung von Lithium und Carbamazepin auf suizidales Verhalten benötigt.

### **Relative Häufigkeit der Lithium- und Carbamazepintherapie**

In der Analyse der relativen Häufigkeit der Lithium- und Carbamazepintherapie in der Behandlung der affektiven Störungen stellten wir fest, dass im untersuchten Zeitraum 1980-1992 eine Therapie mit Lithium insgesamt signifikant häufiger ( $\chi^2=72,2$  und  $p=0,001$ ) eingesetzt wurde, und nur in der Periode 1985-1987 die Mehrzahl der Patienten mit affektiven Störungen mit Carbamazepin therapiert wurde (s. S. 22, Abb. 1). Dies konnte daraus resultieren, weil mit Lithium als Substanz, die in der Phasenprophylaxe eingesetzt wird, eine längere und breitere Erfahrung besteht, und seine Wirksamkeit viel besser belegt ist, als die von den alternativen Medikamenten. In einer Reihe von Studien konnte eine überzeugende Evidenz der mortalitätssenkenden und rezidivprophylaktischen Wirkung von Lithium gesammelt werden. Carbamazepin war dagegen bis Mitte der 70-er Jahre hauptsächlich als Antiepileptikum eingesetzt. Erst in den späteren zahlreichen kontrollierten Studien wurde eine deutliche antimanische und phasenprophylaktische Wirkung von Carbamazepin nachgewiesen. Inzwischen ist Carbamazepin ein fester Bestandteil der pharmakologischen Therapie bei affektiven Störungen. Bei bestimmten Unterformen affektiver Störungen (Psychosen mit schnellem Phasenwechsel, therapierefraktäre Manie) ist Carbamazepin sogar wirksamer als Lithium.

Obwohl Lithium in untersuchtem Zeitraum global häufiger als Carbamazepin in der Behandlung der affektiven Störungen eingesetzt wurde, ergab die Analyse der Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt der Entlassung mit Lithium oder Carbamazepin behandelt zu werden, keinen signifikanten Unterschied ( $\chi^2=319,96$  und  $p=0,55$ ).

### **Beziehung Suizidalität – psychiatrische Erkrankung**

Weil bei bestimmten psychiatrischen Erkrankungen Suizide und Suizidversuche häufiger vorkommen und Suizidalität unterschiedlich wegen der Art der psychiatrischen Erkrankung und nicht wegen des Medikamentes sein konnte, verglichen wir die Häufigkeit der Diagnosen, bzw. das Indikationsspektrum beim Einsatz von Lithium und Carbamazepin (s. S. 23 und 24, Abb. 2 und 3).

Die Literatur zum Suizid in der Allgemeinbevölkerung nennt 40-70 % primär Depressive an Suizid Verstorbenen, etwa 1/3 sind Sucht-, insbesondere Alkoholranke und unter 10 % schizophrene Patienten. Beim Suizid psychisch Kranker in psychiatrischen Institutionen dominieren die schizophrenen Patienten, bei über der Hälfte der Suizide, an zweiter Stelle stehen mit etwa 20-30 % primär depressiv Kranke. Bei Suizidversuchen und suizidalen Krisen überwiegen psychoreaktive, neurotische und Persönlichkeitsstörungen. Bei Suizid wird die Koppelung von Suizidalität und psychischer Krankheit besonders deutlich.

Wir untersuchten den Einsatz von Lithium und Carbamazepin bei der affektiven Störung. Das Indikationsspektrum für Lithium und Carbamazepin ist fast identisch. Am häufigsten wurden Lithium und Carbamazepin bei der monopolar verlaufenden Depression, bei Depression im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose und bei der Manie im Rahmen einer zirkulären Verlaufsform einer manisch-depressiven

Psychose eingesetzt. Während Lithium gleich häufig bei der monopolar verlaufenden Depression und Depression im Rahmen der manisch-depressiven Psychose eingesetzt wurde, wurde Carbamazepin an erster Stelle bei Depressionen im Rahmen der manisch-depressiven Psychose eingesetzt.

Die Analyse der Diagnosenverteilung bei den Suizidanten erbrachte 8 Patienten mit der monopolar verlaufenden endogenen Depression und einen Patienten mit der manisch depressiven Psychose. Dieser Unterschied ist signifikant ( $\chi^2=17,26$ ,  $p=0,03$ ).

Unipolare Depression ist eine schwere, rezidivierende Krankheit mit einer hohen lebenslangen Morbidität und vorzeitigen Mortalität aufgrund von Suizid. Mehrere placebo-kontrollierte Doppelblindversuche haben gezeigt, dass eine Lithium-Langzeittherapie sehr wirkungsvoll ist in der Verringerung von Rückfällen. Langzeitstudien von Lithium-Therapie weisen eine Selbstmordrate von 1,3 Suizide pro 1000 Patienten auf. Dies ist viel geringer als bei vergleichbaren Studien bei unbehandelten Depressionen, bei denen die Quote 5,5 Suizide pro 1000 Patienten beträgt. Obwohl es, weder durchführbar noch ethisch vertretbar ist, Doppelblindversuche über die Verringerung der Suizidrate durchzuführen, zeigen stichhaltige Beweise einen Rückgang der Morbidität bei Behandlung mit Lithium und lassen den Schluß zu, dass eine systematische Langzeitbehandlung mit Lithium bei unipolarer Depression die Selbstmordrate beträchtlich senken könnte (Coppin et al., 2000).

### **Dosierung und Aufrechterhalten des therapeutischen Plasmaspiegels**

Eine korrekte Dosierung und das Aufrechterhalten des therapeutischen Plasmaspiegels spielt eine wichtige Rolle in der Therapie affektiver Störungen. Sowohl eine Unterdosierung, als auch eine Überdosierung, konnten einen großen Einfluss auf Suizidalität ausüben. Eine inadäquate Dosierung hat genauso wenig Effekt in der Akuttherapie wie bei der Rezidivprophylaxe. Professor Hanns Hippus (Health News, 1996) wies auf eine erhebliche Diskrepanz zwischen den pharmakologischen Möglichkeiten und der Praxisrealität, sowohl in der Akutbehandlung als auch in der Rezidivprophylaxe der affektiven Störungen hin: „Nur jeder zweite Patient erhält eine richtig dosierte Therapie, eine korrekte Rezidivprophylaxe wird noch seltener eingehalten.“

Um möglichst einen objektiven Vergleich zwischen der Lithium- und Carbamazepin-Therapie bezüglich der Suizidalität zu gewährleisten, untersuchten wir ob es signifikante Unterschiede in der Dosierung dieser Medikamente gab, da möglicherweise mehr eine fehlerhafte Dosierung und weniger Art der Substanz mit der therapiert wurde, zu unterschiedlichen Ergebnissen führen konnte.

Die empfohlene Lithium-Konzentration für die Rezidivprophylaxe, die 12 Stunden nach der letzten Lithiumeinnahme gemessen wird, beträgt 0,5-0,8 mmol/l (Schou, 1989). Jedoch können therapeutische Effekte, vor allem bei älteren Patienten, auch bei Lithium-Konzentration von 0,3-0,4 mmol/l beobachtet werden. Die „optimalen“ Lithiumspiegel können, abhängig von der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Patient zu Patient im Bereich 0,4-1,0 mmol/l variieren (Schou, 1989; Birch et al., 1993). Die Erhaltungsdosis beträgt 900 mg/Tag (24 mmol), die Anfangsdosis 400 mg/Tag. Die ein- oder zweimal tägliche Gabe von Lithium führt zu keinen Unterschieden in der Wirksamkeit. Eine Einmalgabe konnte die Compliance der langfristigen Behandlung verbessern.

Der empfohlene Plasmaspiegel für Carbamazepin von 4-12 µg/ml, der 12 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme gemessen wird, bezieht sich mehr auf die antikonvulsive Wirksamkeit von Carbamazepin und weniger auf die stimmungsstabilisierende Wirkung bei rezidivierenden affektiven Störungen. Die durchschnittlichen Tagesdosen in der Rezidivprophylaxe liegen bei 800-1600 mg/dl, die Startdosis bei 200-600 mg/Tag. Natürlich gibt es individuellen Schwankungen abhängig vom klinischen Zustand des Patienten und vor allem bei geriatrischen Patienten ist eine besondere Vorsicht gegeben. So kann die

Carbamazepin-Dosis zwischen 200 und 2000 mg/d variieren um die Konzentration in therapeutischem Bereich zu halten.

Unsere Untersuchungen erbrachten bei der Lithiumgruppe eine mittlere Entlassungsdosis von 25,4 mmol (s. S. 32, Abb. 15) und eine mittlere Maximaldosis von 27,2 mmol (s. S. 26, Abb. 4). Die höchste Dosis von Lithium betrug 60 mmol. Bei der Carbamazepingruppe betrug die mittlere Entlassungsdosis 499,4 mg (s. S. 32, Abb. 16) und die mittlere Maximaldosis 557,4 mg (s. S. 26, Abb. 5). Die höchste Dosis von Carbamazepin betrug 1400 mg. Im Allgemeinen werden die Patienten individuell auf den niedrigsten wirksamen Spiegel eingestellt, so können unerwünschte Wirkungen und das Risiko einer Intoxikation auf ein Minimum reduziert werden. Es ist davon auszugehen, dass die medikamentöse Einstellung in unserer Studien, sowohl auf Lithium, als auch auf Carbamazepin, nach diesem Prinzip durchgeführt wurde.

Bei der Aufnahmedosis ist mit häufigen Fehlern zu rechnen, außerdem konnte dieser Wert nicht objektiv ermittelt werden, deshalb verzichteten wir auf die Auswertung der Aufnahmedosis.

Da die Serumkonzentration von Lithium und Carbamazepin nur sporadisch gemessen wurde, konnte eine Auswertung diesbezüglich nicht durchgeführt werden.

### **Beginn und Dauer der stationären Therapie**

Der Abstand zwischen der stationären Aufnahme und dem Beginn einer Phasenprophylaxe lag sowohl bei der Lithiumgruppe als auch bei der Carbamazepingruppe in einem ähnlichen Bereich. Der Mittelwert lag für Lithium bei 21,0 Tagen, für Carbamazepin bei 20,6 Tagen. Es ist anzunehmen, dass der Abstand zwischen der stationären Aufnahme und dem Beginn einer Therapie mit Lithium oder Carbamazepin durch eine bedeutende Anzahl von Neueinstellungen, bzw. Therapieumstellungen bedingt ist. Ein Fehlen der Rezidivprophylaxe bei Patienten mit affektiven Störungen stellt einen beachtenswerten Risikofaktor dar. Das kann besonders gut in der Phase kurzfristig nach der stationären Aufnahme und während der medikamentösen Einstellung, bzw. Umstellung bei Therapieresistenz beobachtet werden (Gärtner et al., 2001). Außerdem ist die Komplexität des Krankheitsbildes und schwierige Diagnosenstellung zu berücksichtigen. Nur durch eine sehr differenzierte Diagnose der Erkrankung ist auch eine effektive Behandlung möglich.

Weil die Dauer der Therapie und damit die Entwicklung der vollen therapeutischen Wirkung des ausgewählten Medikamentes und weniger der Wirkstoff selbst eine Auswirkung auf Suizidalität haben konnte, untersuchten wir ob die Lithium- und Carbamazepin-Gruppe auch bezüglich der Länge der Medikamenteneinnahme in der Einstellungsphase vergleichbar sind. Hier, fanden wir keinen signifikanten Unterschied zwischen Lithium- und Carbamazepin-Gruppe. Die stationäre Behandlung mit Lithium dauerte im Mittel 40,6 Tage, mit Carbamazepin 40,1 Tage (s. S. 30, Abb. 12 und 13). Die Dauer der medikamentösen Einstellung konnte durch initiale Therapie-Nebenwirkungen bedingt sein.

### **Alters- und Geschlechtsverteilung bei Suizidanten**

Da Suizidalität auch vom Alter und Geschlecht abhängig sein konnte, prüften wir in der vorliegenden Arbeit ob die Lithium-Gruppe mit der Carbamazepin-Gruppe bezogen auf diese Eigenschaften vergleichbar ist. Das mittlere Alter ist 47,6 Jahre bei Lithium-, 46,7 Jahre bei Carbamazepintherapie. Damit gibt es keinen signifikanten Altersunterschied zwischen beiden Therapieformen ( $t=0,53$  und  $p=0,60$ ). Die beiden Medikamente wurden genauso häufig bei jüngeren und älteren Patienten verordnet (Whole-Model Test:  $\chi^2_{\text{quadrat}}=0,28$ ,  $p=0,60$ ). Ebenso wurde keine signifikante Häufigkeit der Suizidversuche und Suizide in Abhängigkeit vom Alter gefunden (Whole-Model Test:  $p=0,78$ ,  $\chi^2_{\text{quadrat}}=0,0$ ).

Auch in Bezug auf das Geschlecht erbrachten die statistischen Berechnungen keinen signifikanten Unterschied zwischen Lithium- und Carbamazepin-Gruppe ( $\chi^2=3,13$  und  $p=0,08$ ). Die Mehrheit der Patienten sind sowohl bei der Lithium- ( $n=152$  oder  $64,41\%$ ) als auch bei der Carbamazepintherapie ( $n=99$  oder  $73,30\%$ ) die Frauen. Unter Suizidanten gibt es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Geschlechtes (Fischer's Exact Test: zweiseitiger  $p$ -Wert= $0,72$ ).

Laut Literatur, suizidieren sich Männer und ältere Menschen insgesamt häufiger, unternehmen aber seltener Suizidversuche als Frauen und jüngere Menschen. In unserer Arbeit begingen die Frauen 6 Suizidversuche und einen Suizid, versus 2 Suizidversuche bei den männlichen Patienten.

### **Häufigkeit der Suizide und Suizidversuche**

Im untersuchten Patientenkollektiv von 371 Patienten ereigneten sich insgesamt 9 Suizide und Suizidversuche ( $2,43\%$ ), davon 3 ( $0,81\%$ ) bei Patienten mit Lithiumtherapie und 6 ( $1,62\%$ ) bei Patienten mit Carbamazepintherapie. Suizidversuche und Suizide machen insgesamt  $4,4\%$  aller mit Carbamazepin Behandelten und  $1,3\%$  aller mit Lithium Behandelten. Die statistische Berechnung ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Lithium- und Carbamazepintherapie bezüglich der Suizidalität (Fisher's Exact Test: zweiseitiger  $p$ -Wert= $0,08$ ).

Nach verfügbaren epidemiologischen Daten sind Suizidversuche mindestens zehnmal häufiger als Suizide. Das wurde auch in der hier vorgelegten Arbeit bestätigt: in der untersuchten Patientengruppe ( $n=371$ ) gab es 8 Suizidversuche und 1 Suizid.

Suizid und Suizidversuch unterscheiden sich deutlich im Hinblick auf die ihnen vorausgehenden autoaggressiven Handlungen, die sogenannten „Suizid-Methoden“. Bei Suizidversuchen überwiegen, v.a. bei Frauen, die „weichen“ Methoden ohne mechanische oder physikalische Gewalteinwirkung, z.B. Autointoxikationen, wobei „weiche“ Methoden keineswegs weniger gefährlich sind als „harte“. Dazu passt auch der Befund, dass Suizidanten, die zu „weichen“ Methoden greifen, häufiger Abschiedsbriefe hinterlassen (Heim, 1990). Mehr als die Hälfte aller Suizidopfer sterben beim ersten Versuch (Isometsä et al., 1998).



## 5 Zusammenfassung

In der hier vorliegenden Arbeit wurde von insgesamt 14 586 Patienten, die sich in einer stationären Behandlung in der Psychiatrischen Universitätsklinik Tübingen im Zeitraum 1980-1992 befanden, eine Patientengruppe (n=371) mit affektiven Störungen die eine Phasenprophylaxe mit Lithium (n=235) oder Carbamazepin (n=136) bekam, auf die Häufigkeit der Suizide und Suizidversuche untersucht.

Die untersuchten Patientengruppen wurden nach ihren soziodemographischen und klinischen Variablen charakterisiert und verglichen. Die durchgeführten Untersuchungen ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen Lithium- und Carbamazepin-Gruppe bezüglich des Indikationspektrums, der Altersverteilung, der Geschlechtsverteilung und der Dauer der Medikamenteneinnahme. Bei soweit gegebener Vergleichbarkeit wurden die beiden Gruppen auf Suizide und Suizidversuche untersucht. Daraus ergab sich, bezogen auf die Anzahl der mit Stimmungsstabilisatoren behandelten Patienten, eine Suizidquote von 24,3 pro 1000. Obwohl sich, rein rechnerisch, unter Lithium Therapie weniger Suizide und Suizidversuche (n=3 oder 0,8 % bezogen auf n=371) ereigneten als unter Carbamazepintherapie (n=6 oder 1,6 % bezogen auf n=371), zeigten die statistischen Berechnungen keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,08$ ) zwischen Phasenprophylaxe mit Lithium und Carbamazepin.

Eine Auswertung der bisher in der Literatur veröffentlichten kontrollierten Therapiestudien ergibt folgende Schlussfolgerungen:

- Lithium ist weiterhin Medikament der ersten Wahl in der Behandlung der bipolaren Störungen, nicht nur wegen seiner stimmungsstabilisierenden Wirkung, sondern auch in Anbetracht der, auf einer soliden wissenschaftlichen Basis nachgewiesenen, eigenen antisuizidalen Eigenschaft.
- Die Antikonvulsiva (Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin) sind eine gute Alternative bei Lithium-Unwirksamkeit oder Lithium-Unverträglichkeit und können, sowohl in der Akuttherapie eines manischen Syndroms als auch in der Rezidivprophylaxe manisch-depressiver oder schizoaffektiver Psychosen, eingesetzt werden.
- Die meisten Suizide werden unmittelbar nach Absetzen einer Rezidivprophylaxe verübt, weshalb jede Rezidivprophylaxe einer bipolaren affektiven Störung primär auf unbegrenzte Dauer angelegt werden sollte und sehr langsam unter besonderer Beobachtung ausgeschlichen werden sollte.

Die Ergebnisse unserer Arbeit geben den Anlass für weitere Studien mit größeren Stichproben, prospektiv und unter besser kontrollierten Bedingungen, um die Erkenntnisse über die Wirkung von stimmungsstabilisierenden Medikamenten auf suizidales Verhalten zu vertiefen. Klinisch und wissenschaftlich gesehen ist es sehr wichtig diese Zusammenhänge in weiteren Studien zu untersuchen, damit biologische und klinische Signale identifiziert werden können und so neuartige präventive und therapeutische Konzepte zur Reduktion von Suiziden und Suizidversuchen ermittelt werden können.

## 6. Literaturverzeichnis

Ahrens, B., et al. (2001)  
Lithium schützt vor Selbstmord  
Medical Tribune-Online

Baldessarini, R. J., et al. (1999)  
Effects of Lithium Treatment und Its Discontinuation on Suicidal Behavior in Bipolar Manic-  
Depressive Disorders  
J Clin Psychiatry 60, 77-84

Ballenger, J.C. (1998)  
The Clinical Use of Carbamazepine in Affective Disorders  
J Clin Psychiatry 49, 13-19

Brunner, J. and Bronisch, T. (2002)  
Genetics and Neurobiology of Suicidal Behavior  
Implication for Psychopharmacotherapy and Psychotherapy  
Psychotherapie 7, 260-272

Coppen, A. and Farmer, R. (1998)  
Suicide mortality in patients on lithium maintenance therapy  
Journal of Affective Disorders 50, 261-267

Coppen, A., et al. (2000)  
Lithium in Unipolar Depression and the Prevention of Suicide  
J Clin Psychiatry 61, 52-56

Coryell, W., et al. (1998)  
Lithium Discontinuation and Subsequent Effectiveness  
Am J Psychiatry 155, 895-898

Dose, M., (1991)  
Carbamazepin in der Psychiatrie  
Fundamenta Psychiatrica 5, 1-39

Freeman, M. P. and Stoll, A. L. (1998)  
Mood Stabilizer Combinations: A Review of Safety and Efficacy  
Am J Psychiatry 155, 12-21

Finzen, A., (1991)  
Carbamacepin in the Treatment of Mania and Prevention of Relapses in Affective Disorders  
Psychiat. Prax. 18, 1-8

Gaertner, I., et al. (2002)  
A Case Control Study on Psychopharmacotherapy before Suicide Committed by 61  
Psychiatric Inpatients  
Pharmacopsychiatry 35, 37-43

- Ghaemi S. N. (2002)  
Polypharmacy of bipolar disorder  
Polypharmacy in Psychiatry, 35-77
- Grabe, H. J. (2003)  
Bipolare Störungen - Depression und Manie  
Neue Verfahren in Diagnose und Therapie  
Rubrik-Online
- Greil, W., et al. (1998)  
Differential Response to Lithium and Carbamazepine in the Prophylaxis of Bipolar Disorder  
Journal of Clinical Psychopharmacology 18, 455-460
- Grof, P. (1998)  
Has the Effectiveness of Lithium Changed? Impact of the Variety of Lithium's Effects  
Neuropsychopharmacology 19, 183-188
- Hardy, B. G., et al. (1997)  
Gradual Discontinuation of Lithium Augmentation in Elderly Patients with Unipolar Depression  
Journal of Clinical Psychopharmacology 17, 22-26
- Isacson, G. (2000)  
Suicide prevention-a medical breakthrough?  
Acta Psychiatr Scand 102: 113-117
- Kramlinger, K. G. and Post, R. M. (1989)  
The Addition of Lithium to Carbamazepine  
Antidepressant Efficacy in Treatment-Resistant Depression  
Arch Gen Psychiatry-Vol 46, 794-800
- Lauterbach, E. and Hohagen, F (2003)  
Suizidprävention mit Lithium  
Neuro-Online
- Maj, M., et al. (1997)  
Long-Term Outcome of Lithium Prophylaxis in Bipolar Disorder: A 5-Year Prospective Study of 402 Patients at a Lithium Clinic  
Am J Psychiatry 155, 30-35
- Müller-Oerlinghausen, B. and Berghoffer, M.D. (1999)  
Antidepressants and Suicidal Risk  
J Clin Psychiatry 60, 94-99
- Müller-Oerlinghausen, B. and Roggenbach, J. (2002)  
Concretism in Biological Suicide Research-Are We Eating the Menu Instead of the Meal?  
Pharmacopsychiatry 35, 44-49
- Nilsson, A. (1999)  
Lithium Therapy and Suicide Risk  
J Clin Psychiatry 60, 85-88

- Okuma, T., et al. (1988)  
Clinical Efficacy of Carbamazepine in Affective, Schizoaffective, and Schizophrenic Disorders  
Pharmacopsychiat. 22, 47-53
- Okuma, T., et al. (1990)  
Comparison of the Antimanic Efficacy of Carbamazepine and Lithium Carbonate by Double-Blind Controlled Study  
Pharmacopsychiatry 23, 143-150
- Post, R. M., et al. (1998)  
Beyond Lithium in the Treatment of Bipolar Illness  
Neuropsychopharmacology 19, 206-219
- Rudolf, G. A. E. (1994)  
Lithium bei pharmakotherapieresistenten Depressionen  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
- Scharmer, U., (1996)  
Therapie und Prophylaxe affektiver Störungen  
Eine bewährte Substanz eröffnet neue Perspektiven  
Health News Nr. 8/9. Jhg
- Schlosser, J. and Strehle-Jung, G. (1982)  
Suicides During Treatment in a Psychiatric Hospital  
Psychiat. Prax. 9, 20-26
- Schonauer, K. (2001)  
Determinante der Suizidalität  
Spektrum 1/2001, 5-7
- Schwarzenbach, F. and Modestin, J. (1993)  
Influence of therapy variables on suicide of discharged psychiatric inpatients  
Results of a controlled investigation  
Nervenarzt 64, 181-186
- Tondo, L., et al. (1997)  
Effectiveness of Restarting Lithium Treatment After Its Discontinuation in Bipolar I and Bipolar II Disorders  
Am J Psychiatry 154, 548-550
- Wolfersdorf, M. (1992)  
Importance of psychopharmacological treatment in suicidal prevention  
Psychiat. Prax. 19, 100-107

## **Danksagung**

Herrn Professor Dr. H. J. Gaertner gilt mein besonderer Dank für die Überlassung dieses interessanten Themas und die Übernahme des Referates.

Ein ganz besondere Dank gilt Frau Oberärztin Dr. I. Gaertner, die mich mit vielen wertvollen Anregungen und Ratschlägen während der gesamten Arbeit betreut hat.

Auch Priv. Doz. Dr. A. Batra möchte ich danken für seine vielfache Hilfestellungen bei der Arbeit und der mir vor allem in speziellen Computerfragen stets ein hilfreicher Ansprechpartner war.

## **Lebenslauf:**

Name: Edina Huric  
Geburtsdatum: 16.07.1969  
Geburtsort: Vlasenica/Bosnien und Herzegowina  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Adresse: Medizinische Klinik IV, O. Müller Str.10, 72076 Tübingen

## **Ausbildung:**

1976-1984 Grundschole in Vlasenica  
1984-1988 Fachgymnasium für Krankenschwester/Med.Techniker mit Abitur in Zvornik/Bosnien und Herzegowina  
1988-1992 Studium der Humanmedizin an der Universität in Sarajevo  
11/1990 Ärztliche Vorprüfung  
10/1991 Erstes Medizinisches Staatsexamen  
04/1992 8.Semester  
1996-1999 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen  
Vom Landesprüfungsamt für Medizin und Pharmazie Nordrhein-Westfalen wurden sechs Semester vom Studium in Sarajevo mit Zulassung zum ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung anerkannt  
03/1997 Erstes Medizinisches Staatsexamen  
08/1998 Zweites Medizinisches Staatsexamen  
10/1998-10/1999 Praktisches Jahr:  
Erstes Tertial: Innere Medizin, KKH Böblingen  
Zweites Tertial: Chirurgie, KKH Böblingen  
Drittes Tertial: Dermatologie, Uni-Klinik Tübingen  
12/11/1999 Drittes Medizinisches Staatsexamen

## **Berufstätigkeit:**

02/2000-07/2001 Ärztin im Praktikum an der Klinik für Innere Medizin im KKH Reutlingen  
08/2001-07/2003 Assistenzärztin der Inneren Medizin, Städtisches Krankenhaus Rottenburg am Neckar  
Seit 08/2003 Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

## **Doktorarbeit:**

02/2003-10/2004 Thema: Die Suizidalität unter der Therapie mit den Stimmungsstabilisatoren Lithium und Carbamazepin