

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss der Lithiumaugmentation auf Suizidalität in der Akutbehandlung der
unipolaren Depression.

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Zoé Valerie Roxana Jung
aus Mannheim

Datum der Promotion: 25.11.2022

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract	9
Einleitung	10
1 Theoretischer Überblick	11
1.1 Suizidalität	11
1.1.1 Begriffsklärung	11
1.1.2 Epidemiologie	11
1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren	12
1.2 Unipolare Depression	14
1.2.1 Lithium als Augmentationstherapie	15
1.3 Antidepressiva, Lithium und Suizidalität	17
1.3.1 Antisuizidale Effekte von Antidepressiva	17
1.3.2 Antisuizidale Effekte von Lithium	19
1.3.2.1 Antisuizidaler Wirkmechanismus	21
1.3.2.2 Rückschlüsse auf einen akuten antisuizidalen Effekt	22
1.4 Problemstellung und Hypothesen	23
2 Methode	24
2.1 ALIA und ELIA	25
2.1.1 Lithiumaugmentation	27
2.1.2 Studienablauf	27
2.2 GAP III	29
2.2.1 Studienablauf	31
2.3 Ethik	32

2.4	Stichprobenbeschreibung	33
2.5	Messinstrumente	34
2.5.1	Hamilton-Skala (HAMD)	34
2.5.2	Beck-Depressions-Inventar (BDI)	35
2.6	Statistische Analyse	35
3	Ergebnisse	37
3.1	Deskriptive Statistik	37
3.1.1	Soziodemographische und klinische Daten	37
3.1.2	Korrelationen	40
3.2	Hypothese 1 und 1a	42
3.3	Hypothese 2 und 2a	44
3.4	Hypothese 3	46
4	Diskussion	50
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	50
4.2	Interpretation	50
4.3	Gruppenunterschiede	55
4.4	Nebenergebnis	56
4.5	Klinische Implikationen	58
4.6	Stärken und Limitationen	59
4.7	Ausblick	60
5	Literaturverzeichnis	62
6	Eidesstattliche Versicherung	78
7	Lebenslauf	79
8	Danksagung	81

Abkürzungsverzeichnis

AD	Antidepressiva
ALIA	Antidepressivum und Lithiumaugmentation (Studie)
AMG	Antidepressiva-Monotherapie-Gruppe
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDI II	Beck-Depressions-Inventar Version II
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ELIA	Escitalopram und Lithiumaugmentation (Studie)
GAP III	German Algorithm Project Phase 3 (Studie)
GSK-3 β	Glykogen Synthase Kinase 3beta
HAMD	Hamilton-Skala
HAMD-17	Hamilton-Skala Version mit 17 Items
HAMD-21	Hamilton-Skala Version mit 21 Items
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD-10	<i>International Classification of Diseases</i>
ITT	<i>Intention-To-Treat</i>
LA	Lithiumaugmentation
LG	Lithium-Gruppe
MAO-Hemmer	Monoaminoxidase-Hemmer
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
NARI	Selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
NaSSA	Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SNRI	Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme
TZA	Trizyklische Antidepressiva
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.	Zeitlicher Ablauf der ALIA und ELIA Studie.	28
Abbildung 2.	Zeitlicher Ablauf der GAP III Studie.	32
Abbildung 3.	Verlauf der Suizidalität (Suizidalitätsitem HAMD-17) über die drei Messzeitpunkte in Abhängigkeit der Gruppe (LG vs. AMG).	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	Übersicht der beteiligten Studienzentren der ALIA und ELIA Studie.	26
Tabelle 2.	Standardisiertes Schema zur LA bei Patienten bis zum 65. Lebensjahr.	27
Tabelle 3.	Übersicht der beteiligten Studienzentren der GAP III Studie.	30
Tabelle 4.	Metrisch-demographische und klinische Daten der Lithium- (LG) und AD-Monotherapie-Gruppe (AMG).	38
Tabelle 5.	kategorialen Variablen demographischer und klinischer Parameter der Lithium- (LG) und AD-Monotherapie-Gruppe (AMG).	39
Tabelle 6.	Antidepressive Komedikation der Lithium-Gruppe (N = 230).	40
Tabelle 7.	Antidepressive Medikation der AD-Monotherapie-Gruppe (N = 371).	40
Tabelle 8.	Korrelationen der Studienvariablen für die Lithium-Gruppe (oberhalb der Diagonalen) und die AD-Monotherapie-Gruppe (unterhalb der Diagonalen).	41
Tabelle 9.	Einfluss der Zeit auf die Suizidalität (Suizidalitätsitem Fremdbeurteilung HAMD-17 und Selbstbericht BDI II) in der Lithium-Gruppe nach Kontrolle für Geschlecht, Alter, Komedikation und Depressionsschwere.	43
Tabelle 10.	Einfluss der Zeit auf die Suizidalität (Suizidalitätsitem Fremdbeurteilung HAMD-17 und Selbstbericht BDI II) in der AD-Monotherapie-Gruppe nach Kontrolle für Geschlecht, Alter, Komedikation und Depressionsschwere.	45
Tabelle 11.	Einfluss der Gruppe (Lithium-Gruppe und AD-Monotherapie-Gruppe) und des Interaktionsterms Zeit x Gruppe auf die Suizidalität (Suizidalitätsitem Fremdbeurteilung HAMD-17 und Selbstbericht BDI II) nach Kontrolle für Geschlecht, Alter, Komedikation und Depressionsschwere.	48

Zusammenfassung

Suizidales Verhalten stellt weltweit ein ernst zu nehmendes Problem dar. Vor allem psychiatrische Erkrankungen, insbesondere die Depression, gelten dabei als Hauptrisikofaktoren. Lithium, welches unter anderem in der Therapie der uni- und bipolaren Störung eingesetzt wird, zeigt in Langzeitstudien einen antisuizidalen Effekt sogar unabhängig von einer rezidivprophylaktischen oder antidepressiven Wirkung. Ob Lithium auch akut antisuizidal wirkt, wurde bislang kaum untersucht. Deshalb war das Ziel der vorliegenden Arbeit die antisuizidale Wirkung von Lithium in der Akutbehandlung zu untersuchen.

Dazu wurden 230 Patienten mit einer unipolaren Depression, die nach unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie mit Antidepressiva (AD) eine Lithiumaugmentation (= Hinzugabe von Lithium zu einem Antidepressivum; LA) erhielten, über einen Zeitraum von vier Wochen zu jeweils drei Messzeitpunkten untersucht (Lithium-Gruppe). Die Kontrollgruppe wurde aus einer vergleichbaren Studie generiert und bestand aus 371 Patienten mit unipolarer Depression, die über vier Wochen eine Monotherapie mit AD erhielten (AD-Monotherapie-Gruppe). Die Suizidalität wurde im Selbst- und Fremdbereich mittels der Hamilton-Skala (HAMD-17) und dem Beck-Depressions-Inventar (BDI II) erfasst. Die statistische Analyse wurde mit einem linearen gemischten Modell durchgeführt.

Es zeigte sich ein signifikanter Abfall der Suizidalität unter LA ($p < .001$), der nach Korrektur für den Rückgang der depressiven Symptomatik nicht mehr vorhanden war. Im Gruppenvergleich zwischen der Lithium-Gruppe und der AD-Monotherapie-Gruppe zeigte sich ein signifikant stärkerer Abfall der Suizidalität in der AD-Monotherapie-Gruppe ($p < .001$).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten nicht darauf hin, dass Lithium in der Akutbehandlung der Depression einen antisuizidalen Effekt unabhängig von der antidepressiven Wirkung hat. Weiterhin ergibt sich bezüglich einer antisuizidalen Wirksamkeit in der Akutbehandlung der Depression kein Hinweis auf einen Vorteil der LA im Vergleich zur AD-Monotherapie. Limitationen bestehen im sekundären Charakter der Analyse und einer Kontrollgruppe, die aus einer anderen Studie stammt. Eine Prüfung dieser vorläufigen Ergebnisse in einer randomisiert kontrollierten Studie wird empfohlen.

Abstract

Suicidal behaviour is a serious problem worldwide. Psychiatric diseases, especially depression, are considered as the main risk factors. Lithium, which is used in the therapy of unipolar and bipolar disorder, shows an antisuicidal effect in long-term studies even independently of the antidepressant and relapse prophylactic effect. Whether lithium also has an acute antisuicidal effect has hardly been investigated so far. Therefore, the aim of the present study was to investigate the antisuicidal effect of lithium in acute treatment. For this purpose, 230 patients with unipolar depression receiving lithium augmentation (= addition of lithium to an antidepressant; LA) after an insufficient response to monotherapy with antidepressants (AD), were examined over a period of four weeks at three measurement points (Lithium-Group). 371 Patients with major depressive disorder receiving AD monotherapy for four weeks were taken from another comparable study and served as control group (AD-Monotherapy-Group). Suicidality was assessed in other-report and self-report using the Hamilton scale (HAMD-17) and the Beck Depression Inventory (BDI II). Statistical analysis was performed using a linear mixed model.

There was a significant decrease in suicidality during LA ($p < .001$), which was no longer present after controlling for the decrease in depressive symptoms. Group comparison between Lithium-Group and AD-Monotherapy-Group revealed a significantly greater decrease in suicidality in the AD-Monotherapy-Group ($p < .001$).

The results of the present study do not suggest that lithium has an antisuicidal effect in the acute treatment of depression independent of its antidepressant effect. Furthermore, we found no evidence for an advantage of LA compared to AD monotherapy regarding an antisuicidal effect in the acute treatment of depression. Limitations include the retrospective character of the analysis of this prospective cohort and that the control group was taken from a different study. We recommend to replicate our preliminary findings in a randomized controlled trial.

Einleitung

Dem globalen Gesundheitsbericht der Weltgesundheitsorganisation [WHO, 1] zufolge verstirbt ca. alle 40 Sekunden ein Mensch durch einen Suizid. Das entspricht einer weltweiten Suizidrate von etwa 800.000 Menschen pro Jahr. Davon werden 90% der Suizide im Rahmen von psychiatrischen Erkrankungen verübt [2]. Vor allem Patienten¹ mit affektiven Erkrankungen, insbesondere depressiven Störungen, haben ein 30-fach erhöhtes Suizidrisiko verglichen mit der Allgemeinbevölkerung [3]. Im klinischen Kontext gilt akute Suizidalität als psychiatrischer Notfall, der einer schnellen Intervention bedarf. Auf pharmakologischer Ebene steht dabei bisher die Behandlung der Grunderkrankung, bzw. die Reduktion psychiatrischer Symptome im Vordergrund [4]. Ein Medikament, das spezifisch auf die Suizidalität wirkt und damit gezielt bei akuter Suizidalität eingesetzt werden könnte, existiert jedoch bislang in der Praxis noch nicht.

Lithium, welches vor allem bei therapieresistenten Depressionen und als Phasenprophylaxe bei uni- und bipolaren Störungen eingesetzt wird, ist bisher eines der wenigen Medikamente für das ein spezifischer antisuizidaler Effekt, also über eine antidepressive Wirkung hinaus, berichtet wird [5]. Diese Reduktion suizidalen Verhaltens durch Lithium ist vor allem in Langzeitstudien sowohl bei bipolaren als auch unipolaren Störungen gut untersucht [6]. Wann genau im zeitlichen Therapieverlauf dieser Effekt auftritt und welchem Mechanismus er zugrunde liegt, ist hingegen nicht ausreichend erforscht. Um sich einem Teilaspekt dieser Frage zu nähern, liegt das erklärte Ziel der vorliegenden Arbeit darin, eine Reduktion suizidalen Verhaltens durch Lithium innerhalb von vier Wochen nach Behandlungsbeginn bei Patienten mit unipolarer Depression zu untersuchen.

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit insgesamt jeweils das generische Maskulinum gewählt. Es bezieht sich immer zugleich auf weibliche und männliche Personen.

1 Theoretischer Überblick

1.1 Suizidalität

1.1.1 Begriffsklärung

Eine der wohl umfassendsten Definitionen des Begriffs Suizidalität stammt von dem deutschen Psychiater Prof. Dr. Manfred Wolfersdorf. Wolfersdorf versteht unter Suizidalität „die Summe aller Denk-, Verhaltens- und Erlebensweisen von Menschen, die in Gedanken, durch aktives Handeln oder passives Unterlassen oder durch Handelnlassen den eigenen Tod anstreben bzw. als mögliches Ergebnis einer Handlung in Kauf nehmen“ [7, S.1321]. Damit umfasst der Begriff Suizidalität nicht nur Handlungen, die den eigenen Tod zum Ziel haben, sondern auch Gedanken, Gefühle, Pläne, Absichten, Drohungen, Wünsche und Ideen, die das Herbeiführen des eigenen Todes als mögliche Handlungsoption betrachten. Wichtigstes Abgrenzungskriterium zur nicht-suizidalen Autoaggression oder zur akzidentellen Selbsttötung ist dabei die dem Verhalten zugrunde liegende Intention. Suizidalität geht immer mit der Absicht das eigene Leben zu beenden oder einem ausgeprägtem Todeswunsch einher [8]. Sie kann demnach sowohl passiv vorhanden sein, im Sinne von Lebensüberdruß-Gedanken oder dem Wunsch nach dem Tod, als auch aktiv, in Form von konkreten Suizidabsichten und -handlungen, in Erscheinung treten.

1.1.2 Epidemiologie

Dem Weltgesundheitsbericht der WHO [9] zu Folge nahmen sich im Jahre 2015 etwa 800.000 Menschen das Leben. Damit liegt die Suizidrate über alle Länder hinweg aktuell bei 10,7 Suiziden pro 100.000 Einwohner. In Europa kommen auf 100.000 Einwohner sogar 14,1 Suizide. Deutschland selbst liegt mit 13,4 Selbsttötungen pro 100.000 Einwohner nur knapp unterhalb des europäischen Durchschnitts. Angeführt wird die Liste der jährlichen Suizide von den Ländern Litauen, Sri Lanka und Korea mit Raten von 32-35 Suiziden pro 100.000 Einwohner. Der Suizid landet damit auf Platz 17 der häufigsten Todesursachen weltweit und macht insgesamt 1,4% aller jährlichen Tode aus. Bei den 15- bis 29-Jährigen gilt der Suizid sogar als zweithäufigste Todesursache und macht damit 8,5% der Todesfälle pro Jahr aus.

Die Rate für Suizidversuche ist nochmal ungleich höher. Auf einen Suizid kommen schätzungsweise mindestens zehn bis 40 Suizidversuche [10]. Das entspricht weltweit einer Summe von etwa 150 Millionen Suizidversuchen pro Jahr.

1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Gründe für suizidales Verhalten sind vielfältig und komplex. Mann et al. [11] postulieren ein Diathese-Stress-Modell, wonach das Zusammenspiel von bestimmten Stressoren (z.B. eine akute Krise im Rahmen einer psychiatrischen Erkrankung) und speziellen Prädispositionen (z.B. das Persönlichkeitsmerkmal Aggressivität) zu suizidalem Verhalten führt. Die Diathese wird dabei noch von Faktoren wie Alter, Geschlecht, familiären und genetischen Aspekten beeinflusst. Im Folgenden finden sich die wichtigsten Risikofaktoren aufgelistet.

Alter. In den meisten Ländern steigt das Risiko für einen Suizid mit zunehmendem Lebensalter. Vor allem die Altersgruppen über 65 Jahren, bzw. über 75 Jahren, weisen die höchste Suizidrate in der Bevölkerung auf [12–15]. In Deutschland gab es 2015 die meisten Suizide in der Altersgruppe der 50-60 Jährigen, gefolgt von der Altersgruppe der Menschen ab 75 Jahren [16]. In einigen Nationen (insbesondere in Osteuropa) zeigt sich auch ein zweigipfliger Verlauf mit einem zusätzlichen Peak für die Altersgruppen 25 bis 45 Jahre [17]. Vor allem die Rate der Suizidversuche ist, verglichen mit der Zahl vollendeter Suizide, bei Menschen im Alter von 25 bis 45 deutlich höher, als in anderen Altersgruppen [18,19].

Geschlecht. Während das männliche Geschlecht über alle Altersgruppen hinweg deutlich höhere Suizidraten als das weibliche Geschlecht aufweist [20,21], kommen Suizidversuche bei Frauen zwei bis vier Mal häufiger vor als bei Männern [21–23]. Dabei finden sich vor allem bei jungen Frauen der Altersgruppe 18 bis 29 Jahre öfter suizidale Gedanken im Vergleich zu ihren männlichen Altersgenossen [21,24].

Sozioökonomischer Status. Auch sozioökonomische Moderatoren variieren in Abhängigkeit des Geschlechts. So stellt ein niedriges Einkommen und Arbeitslosigkeit bzw. der Verlust des Arbeitsplatzes vor allem für Männer ein erhöhtes Risiko suizidaler Handlungen dar [25,26]. Gleiches gilt für den Familienstand dahingehend, dass vor allem alleinstehende Männer eine Risikogruppe für suizidales Verhalten bilden [25].

Suizidale Vorgeschichte. Einen weiteren Prädiktor für suizidales Verhalten

stellen vorangegangene Suizidversuche dar. Beautrais [27] berichtet, dass die Mortalität bei Menschen mit einem vorangegangenen Suizidversuch innerhalb der folgenden fünf Jahre mindestens fünf Mal höher ist, als in der Normalbevölkerung. Hauptgrund für die erhöhte Mortalität seien dabei erneute Suizidversuche. Auch die Befunde von Cavanagh et al. [28] und Phillips et al. [29] bestätigen, dass selbstverletzendes Verhalten oder ein Suizidversuch in der Vorgeschichte die Wahrscheinlichkeit für einen späteren Suizid steigern.

Familiengeschichte. Auch Suizide in der Familiengeschichte erhöhen die Wahrscheinlichkeit suizidalen Handelns. Nahe Angehörige von Menschen, die sich das Leben nahmen, zeigen sowohl höhere Raten suizidalen Verhaltens als auch ein jüngeres Alter bei ihrem ersten Suizidversuch verglichen mit Menschen ohne Suizide in der Familiengeschichte [29–32]. Runeson und Asberg [33] fanden sogar doppelt so hohe Suizidraten in Familien mit Suiziden in der Vorgeschichte verglichen mit solchen ohne.

Genetik. Befunde aus Zwillingsstudien zeigen, dass bis zu 43% der Varianz suizidalen Verhaltens durch genetische Faktoren aufgeklärt wird, während 57% auf Umweltbedingungen zurückzuführen sind [34–37]. Dabei sind Dysfunktionen im serotonergen System im Zusammenhang mit Suizidalität bisher am meisten untersucht. In einer systematischen Übersichtsarbeit von Anguelova, Benkelfat und Turecki [38] zeigten vor allem Veränderungen in den Genen des Serotonin Rezeptors und Transporters eine Assoziation mit Suizidalität. Diese Veränderungen finden sich häufig auch im Zusammenhang mit depressiven Störungen [39].

Persönlichkeit. Des Weiteren tragen bestimmte Persönlichkeitseigenschaften zu einer erhöhten Suizidalität bei. Insbesondere die Merkmale Aggression, Impulsivität und überdauernde Hoffnungslosigkeit zeigen eine deutliche Assoziation mit suizidalem Verhalten [30,40–47]. Speziell die Faktoren Aggression und Impulsivität sind in diesem Zusammenhang gut erforscht. So zeigte sich in vier unabhängigen retrospektiven Studien, dass Patienten, die einen Suizidversuch verübten, verglichen mit der Kontrollgruppe ohne suizidales Verhalten, sowohl höhere Aggressionslevel als auch höhere Werte für Impulsivität aufwiesen [11,48–50]. Brent et al. [40] konnten in einer retrospektiven Auswertung von Suizidopfern nachweisen, dass diese im Vergleich zur Kontrollgruppe höhere Aggressionslevel über die gesamte Lebensspanne zeigten. Eine prospektive Studie von Oquendo et al. [51] identifizierte Aggression und Impulsivität als signifikante Prädiktoren für zukünftiges suizidales Verhalten.

Psychiatrische Erkrankungen. Generell stellen psychiatrische Erkrankungen,

wie affektive Störungen, Schizophrenie und Substanzabhängigkeiten, unter allen Risikofaktoren die größte Gefahr für suizidales Verhalten dar [2,52–55]. Demnach werden etwa 90% aller Suizide im Rahmen von psychischen Erkrankungen verübt [2,56–58]. Dabei haben insbesondere affektive Störungen, vor allem die Depression, den größten Anteil. So ist die Suizidmortalität für Menschen, die sich in einer depressiven Episode befinden, 20-fach höher als die Suizidmortalität in der Allgemeinbevölkerung [59]. Wolfersdorf [60] errechnete die durch Suizide bedingte Lebenszeitmortalität für schwere depressive Episoden mit einem Wert von 14,4%. Etwa 50% der an Depression Erkrankten unternehmen zeitlebens mindestens einen Suizidversuch [61]. Des Weiteren bestätigen zahlreiche Studien, dass 53,7% bis 70% aller Suizidopfer unter einer depressiven Erkrankung litten [55,62,63]. Da eine depressive Episode den größten Risikofaktor für Suizidalität darstellt, soll im Folgenden näher auf die unipolare Depression eingegangen werden.

1.2 Unipolare Depression

Laut WHO [64] leiden etwa 322 Millionen Menschen an einer Depression. Das entspricht mehr als 4,4% der Weltbevölkerung mit steigender Tendenz. Für Deutschland wird die Zahl der Menschen mit Depression auf 4,1 Millionen geschätzt und macht damit 5,2% der Bevölkerung aus [65]. Bei der Depression handelt es sich um eine Störung aus dem Spektrum der affektiven Erkrankungen. Die Hauptsymptome der Depression bestehen, gemäß des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [DSM-IV, American Psychiatric Association 66] bzw. des International Classification of Diseases [ICD-10, World Health Organisation 67] in gedrückter Stimmung, Interessensverlust und Antriebsarmut. Hinzu kommen verschiedene Nebenkriterien wie Konzentrationsstörungen, Gefühle von Schuld oder Wertlosigkeit, Schlafstörungen, Appetit- oder Gewichtsverlust und Suizidalität. Diese Symptome müssen mindestens über zwei Wochen persistieren um nach DSM-IV von einer Majoren Depression bzw. nach ICD-10 von einer unipolaren Depression sprechen zu können. Sobald nach dem DSM-IV die Kriterien für eine Major Depression oder nach dem ICD-10 die Merkmale einer unipolaren Depression mit mindestens mittelgradiger Ausprägung erfüllt sind, besteht die Indikation zu einer Pharmakotherapie [68]. Erste pharmakologische Behandlungsstrategie ist in der Regel die Monotherapie mit einem Antidepressivum [69]. Hierbei steht eine Vielzahl an Medikamenten unterschiedlicher Substanzklassen zur Verfügung, zum Beispiel selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), trizyklische Antidepressiva (TZA) oder selektive

Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI). Bleibt diese Strategie erfolglos, besteht die Möglichkeit einer sogenannten Lithiumaugmentation.

1.2.1 Lithium als Augmentationstherapie

Lithium ist ein chemisches Element, das erstmals 1949 von John. F. Cade als psychiatrisches Medikament beschrieben wurde [70]. In Form einiger seiner Salze wird Lithium seit langem als Phasenprophylaxe bei uni- und bipolaren Störungen und in Kombination mit klassischen AD als Augmentationstherapie bei unipolarer Depression eingesetzt. Da bei den Patienten der vorliegenden Studie eine unipolare Depression bestand, wird im Folgenden auf den Gebrauch von Lithium im Rahmen der Augmentation zur Depressionsbehandlung eingegangen.

Augmentation bedeutet die zusätzliche Gabe einer Substanz zu einem bislang in Monotherapie unwirksamen Antidepressivum [71]. Bei rund 50-60% der Patienten kommt es im Rahmen des ersten Therapieversuchs mit einem Antidepressivum nicht zu einer Remission [72–74]. Die Hälfte von ihnen profitiert auch nicht von einer zweiten oder dritten Behandlung [75,76]. Sobald ein Nicht-Ansprechen auf zwei unterschiedliche Antidepressivaklassen in ausreichender Länge von mindestens vier Wochen und adäquater Dosis besteht, spricht man von einer Therapieresistenz [77]. Da allerdings unter den verschiedenen psychiatrischen Fachgesellschaften kein Konsens über eine einheitliche Definition des Begriffs der Therapieresistenz herrscht, wird häufig auch schon ein erfolgloser Therapieversuch in adäquater Dosis und ausreichender Anwendungsdauer als Therapieresistenz gewertet. Um auf eine Therapieresistenz zu reagieren, stellt die LA eine vorrangige und gut dokumentierte Strategie dar [72,78,79]. Ihre Wirksamkeit wurde in zahlreichen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen bestätigt. In der Metaanalyse von Bauer und Döpfmer [80], die insgesamt 234 Patienten mit unipolarer Depression aus neun placebo-kontrollierten Doppelblind-Studien berücksichtigte, ergab sich eine signifikante Überlegenheit der LA gegenüber Placebo mit einer Odds Ratio von 3,89. Bauer et al. [78] führten eine Analyse mit insgesamt 27 Studien durch, davon zehn placebo-kontrollierte Doppelblind-Studien, vier randomisierte Vergleichsstudien und 13 „Open-Trials“. In neun von den zehn placebo-kontrollierten Studien wurde Lithium in der Akutphase der Therapie eingesetzt. Für diese Studien ergab die Analyse der 234 Patienten eine Lithium-Responderate (Response entspricht einer Symptombesserung um mindestens 50%) von

12,5% bis 62,5%, der Median lag bei 50%. In der Placebo-Gruppe lag die Responderate lediglich bei 0% bis 50% mit einem Median von 18,7%. Die placebo-kontrollierte Studie, die Lithium als Erhaltungstherapie einsetzte, bestätigte auch im Langzeitgebrauch eine Überlegenheit von Lithium gegenüber der Placebobehandlung. Die Analyse der übrigen 17 Studien mit insgesamt 438 Patienten ergab für Lithium eine Responderate von 23,5% bis 100% mit einem Median von 56%. Diese Ergebnisse bestätigten sich auch vier Jahre später in einer Metaanalyse von Crossley und Bauer [81]. Aus zehn placebo-kontrollierten Studien mit doppelblindem Design wurden 269 Patienten eingeschlossen. Dabei zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der LA mit einer Odds Ratio von 3,11 im Vergleich zu Placebo. Die Responderaten für die Behandlung mit Lithium lagen bei 41,2%, die für Placebo bei 14,4%. Ein Review im Jahr 2014, das 600 Patienten aus mehr als 30 Open-Label und Vergleichsstudien und zehn placebo-kontrollierten Doppelblindstudien berücksichtigte, ergab ähnliche Responderaten für Lithium von 20% bis 100%, wobei die meisten Studien einen Wert um die 50% berichteten [82]. In einer Metaanalyse von Nelson et al. [83] zeigte sich ebenfalls eine signifikante Überlegenheit der LA im Vergleich zu Placebo mit einer Odds Ratio von 2,89. Dabei gingen insgesamt 237 Patienten aus neun placebo-kontrollierten randomisierten Studien in die Analyse ein.

Wichtig bei der Lithiumtherapie ist, die möglichen Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Diese umfassen Symptome wie Polyurie, Polydipsie, Gewichtszunahme, gastrointestinale Beschwerden und Tremor. Auch Schäden an Nieren und Schilddrüse können auftreten [84]. Da das Pharmakon eine geringe therapeutische Breite hat, ist zusätzlich die Gefahr einer Intoxikation gegeben. Diese kann sich in Form von Bewusstseinsstörungen, Tremor, Ataxie, Krampfanfällen bis hin zu einem Herz-Kreislauf-Stillstand äußern [85]. Aufgrund der geringen therapeutischen Breite von Lithium bedarf es vor allem zu Beginn der Therapie regelmäßige Serumspiegelkontrollen.

Wie Lithium genau wirkt, ist bislang nicht ausreichend geklärt [86,87]. Die derzeitige Studienlage lässt Rückschlüsse zu, dass Lithium im Gegensatz zu AD nicht direkt an zelluläre Rezeptoren bindet, sondern die Wirkung vor allem auf die Beeinflussung von intrazellulären Second-Messenger-Systemen und deren nachgeschaltete Neurotransmitter-Rezeptoren sowie die Hemmung von Enzymen zurückzuführen ist [88]. Diese Wirkmechanismen haben Veränderungen in komplexen intrazellulären Enzymkaskaden mit unterschiedlichen Effekten zur Folge. So führt Lithium zum Beispiel zu einer Erhöhung der serotonergen synaptischen Transmission [89]. Zudem beeinflusst Lithium auch durch

veränderte Genexpression die zentrale Serotoninbiosynthese [90,91]. Des Weiteren führt Lithium zu charakteristischen Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) in Form einer erhöhten Reagibilität [92]. Diese Befunde sind konsistent mit Befunden zur Pathophysiologie der Depression, wonach sowohl Veränderungen im serotonergen System als auch im HPA-System eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von depressiven Erkrankungen spielen [39,93,94]. Bereits seit vielen Jahren ist ebenfalls bekannt, dass Lithium das Enzym Glykogen Synthase Kinase 3beta (GSK-3 β) inhibiert [95–98], welches unter anderem zentral exprimiert wird und an der Regulation intrazellulärer Signalkaskaden und Zellfunktionen beteiligt ist [99]. Auch sorgt die GSK-3 β für ein Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen im Nervensystem, was zu verminderten Inflammationsreaktionen des Nervensystems führt [100,101]. Dieser Mechanismus wird unter anderem zur Erklärung der positiven Effekt Lithiums auf Neuroprotektion, Inflammation und Neurotrophizität herangezogen [102,103].

1.3 Antidepressiva, Lithium und Suizidalität

Bei akut auftretender Suizidalität handelt es sich um einen psychiatrischen Notfall, der einer schnellen Krisenintervention bedarf. Neben psychotherapeutischen Gesprächs- und Handlungsstrategien, stellt die Pharmakotherapie eine wichtige Handlungsoption dar. Da es sich bei Suizidalität nicht um eine Krankheit, sondern meist um ein Symptom einer zugrundeliegenden Störung handelt, steht die Behandlung der Grunderkrankung langfristig im Vordergrund [4]. Bei akut auftretender Suizidalität werden in Abhängigkeit der Grunderkrankung oft Benzodiazepine und Antipsychotika als Begleitmedikation verschrieben [4]. Ziel dabei ist die vorübergehende Dämpfung suizidaler Impulse durch Sedierung und Anxiolyse. Ein Medikament, das jedoch spezifisch auf die Suizidalität wirkt und damit gezielt bei akuter Suizidalität eingesetzt werden könnte, existiert bislang in der Praxis noch nicht. Deshalb soll im Folgenden ein Überblick des aktuellen Forschungsstandes gegeben werden, welchen Einfluss die medikamentöse Therapie der Depression mit AD oder Lithium auf Suizidalität hat.

1.3.1 Antisuizidale Effekte von Antidepressiva

Welchen Einfluss AD auf Suizidalität haben, ist umstritten. Einige große Metaanalysen

doppelblinder und placebo-kontrollierter randomisierter Studien mit jeweils zwischen 19.000 und 48.000 Patienten fanden weder in Bezug auf die Suizidrate noch in der Anzahl an Suizidversuchen einen signifikanten Unterschied zwischen einer Monotherapie und einer Placebo-Behandlung [104–108]. Gleiches bestätigten Storosum et al. [109]: Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz von Suizidereignissen zwischen Patienten mit einer antidepressiven Therapie und Patienten mit einer Placebo-Therapie. Dies war sowohl im Rahmen der Akuttherapie als auch in Langzeituntersuchungen über mehr als acht Wochen der Fall. Dagegen berichteten Leon et al. [110] in einer Beobachtungsstudie über einen Zeitraum von 27 Jahren mit 757 Teilnehmern von einer signifikanten Reduktion suizidalen Verhaltens unter AD. Coupland et al. [111], die bei insgesamt 209.476 Patienten den zeitlichen Verlauf der Suizidalität unter AD-Therapie untersuchten, zeigten, dass das Risiko für Suizidereignisse vier Wochen nach Therapiebeginn signifikant absank. In den ersten Behandlungswochen bestand hingegen das größte Risiko für Suizidversuche oder Suizide. Ob der Einfluss von AD auf Suizidalität in Abhängigkeit des Alters variiert, untersuchten Stone et al. [112] in einer umfassenden Arbeit. Im Rahmen von 372 placebo-kontrollierten Studien mit insgesamt 99.231 Teilnehmern zeigte sich, dass vor allem bei den über 25-Jährigen ein signifikant reduziertes Suizidrisiko unter AD-Therapie verglichen mit einer Placebo-Behandlung bestand. Bei den unter 25-Jährigen war die Suizidalität hingegen unter AD im Vergleich zur Kontrollgruppe tendenziell erhöht. Auch einige andere Übersichtsarbeiten beschrieben ein erhöhtes Suizidrisiko während einer AD-Monotherapie. So fanden Fergusson et al. [113] in einer großen Metaanalyse mit 354 doppelt verblindeter Studien und 36.445 Teilnehmern, dass unter SSRI Therapie ein signifikant höheres Risiko für Suizidversuche bestand als unter Placebo-Behandlung (Odds Ratio 2.28). Ähnliches berichteten Braun et al. [114] in einer Metaanalyse mit 29 placebo-kontrollierten Studien zur Langzeitbehandlung mit AD (mindestens drei Monate) und 6.934 Patienten. Die Inzidenz für Suizide und Suizidversuche war unter antidepressiver Therapie signifikant höher als bei der Placebo-Behandlung. Nach Ausschluss einer der Studien mit besonders hohen Suizidraten, zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr zwischen einer Therapie mit AD oder Placebo.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass sich die Studienlage über einen Einfluss von AD auf Suizidalität inhomogen darstellt. Konnte in Studien ein protektiver Effekt von AD auf die Suizidalität nachgewiesen werden, so war dieser nicht unabhängig von der antidepressiven Wirkung [115].

1.3.2 Antisuizidale Effekte von Lithium

Lithium ist derzeit, neben Clozapin, das einzige Medikament, für das in Langzeitstudien ein spezifischer Effekt auf Suizidalität nachgewiesen werden konnte [116].

Erste Hinweise darauf, dass Lithium einen Einfluss auf Suizidalität hat, finden sich in einer Vielzahl randomisierter kontrollierter Studien, die die Wirksamkeit der Lithiumtherapie gegenüber Placebo oder anderen Psychopharmaka untersuchten [117–121]. In einem Untersuchungszeitraum von zwei Monaten bis zweieinhalb Jahren traten jeweils in der Patientengruppe, die Lithium erhielt, weniger Suizide auf als in der Kontrollgruppe mit Placebo oder einem vergleichbaren Psychopharmakon.

Weitere Belege für eine antisuizidale Wirkung von Lithium liefern retrospektive Kohortenstudien, deren Untersuchungsschwerpunkt der Einfluss von Lithium auf die Suizidalität war. So stellte Müller-Oerlinghausen [122] in einer großen internationalen Studie fest, dass die 827 Patienten mit affektiver Störung, die eine Lithiumtherapie erhielten, keine Unterschiede in der Mortalitätsrate verglichen mit der Allgemeinbevölkerung aufwiesen. Wolf et al. [123] konnten in einer Stichprobe von 1.056 Lithiumpatienten ebenfalls belegen, dass sich über einen durchschnittlichen Behandlungszeitraum von sieben Jahren die Mortalitätsrate nicht von der Mortalitätsrate der Allgemeinbevölkerung unterschied. Auch Bocchetta [124] wies in einer Stichprobe von 1.394 Lithiumpatienten mit affektiver Erkrankung nach, dass bei einer Lithiumbehandlung von mehr als fünf Jahren für die Patienten die gleiche Mortalitätsrate bestand, wie für die Allgemeinbevölkerung. In Bezug auf das Suizidrisiko verglich Nilsson [125] 362 schwedische Patienten mit und ohne Lithiumbehandlung über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr. Dabei zeigte sich, dass unter der Lithiumtherapie das Risiko zu sterben 1,7-fach niedriger und das Risiko für einen Suizid 4,8-fach niedriger war als in der Vergleichsgruppe ohne Lithiumbehandlung. In einer weiteren schwedischen Studie, die im Zeitraum von 2005 bis 2013 51.535 bipolare Patienten untersuchte, zeigte sich eine Reduktion der Suizidrate bei Lithiumpatienten um 14% [126]. Den Autoren zu Folge hätten zudem 12% der Suizide durch eine Lithiumtherapie verhindert werden können. Des Weiteren berichten Kallner et al. [127], die eine Stichprobe von 497 Lithiumpatienten mit affektiven Erkrankungen über einen Zeitraum von 30 Jahren betrachteten, über eine 80% höhere Suizidrate nach Absetzen von Lithium verglichen mit der Suizidrate während der Therapie. Ebenfalls ein reduziertes Suizidrisiko unter der Lithiumtherapie fand Goodwin et al. [128] bei dem Vergleich von

Krankenkassendaten von 20.623 bipolaren Patienten. Dabei zeigte sich bei Patienten, die mit Lithium behandelt wurden, ein 1,5-fach bis dreifach reduziertes Suizidrisiko im Vergleich zu Patienten mit Valproattherapie. In Dänemark war bei ähnlicher Vorgehensweise unter insgesamt 1.394 Patienten die Suizidrate von Patienten, die Lithium verschrieben bekommen hatten, 0,44-fach niedriger, als von Patienten, die nie Lithium bekommen hatten [129]. Neuner et al. [130] analysierten 133 Suizide in deutschen psychiatrischen Kliniken und verglichen sie mit einer gematchten Kontrollgruppe ohne Suizide. Dabei stellte sich heraus, dass unter den 59 Suizidopfern mit affektiven Erkrankungen kein einziger mit Lithium behandelt worden war, während in der Kontrollgruppe der affektiven Erkrankungen ohne Suizide zwölf Lithiumpatienten waren.

Ahrens und Müller-Oerlinghausen [5] gingen in einer Stichprobe mit 167 Patienten (26,9% unipolar, 55,1% bipolar und 18% schizoaffektiv) mit einer Lithiumtherapie über mindestens zwei Jahre der Frage nach ob sich Lithium über den antidepressiven Effekt hinaus positiv auf die Suizidalität auswirkt. Dazu teilten sie die Patienten in Abhängigkeit ihres Ansprechens auf Lithium in drei Gruppen ein (gutes Ansprechen, moderates Ansprechen und kein Ansprechen auf Lithium) und verglichen die Anzahl der Suizidversuche vor und während der Behandlung. Dabei erwies sich, dass sich das Suizidrisiko auch unabhängig von der antidepressiven und rezidivprophylaktischen Wirkung reduzierte. Über 80% der Patienten, die moderat auf Lithium ansprachen und die Hälfte der Patienten, bei denen Lithium zu keiner Linderung der depressiven Symptome führte, zeigten kein suizidales Verhalten während der Therapie. Zudem kam es in allen drei Gruppen zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl an Suizidversuchen verglichen mit der Zahl vor der Lithiumtherapie.

Die beste Evidenz für eine antisuizidale Wirkung von Lithium liefern einige Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. So berichten Tondo, Jamison und Baldessarini [131] in einem der ersten Reviews zu diesem Thema über ein 8,6-fach erhöhtes Risiko für Suizide und Suizidversuche bei Patienten mit affektiven Störungen in Phasen ohne Lithiumtherapie im Vergleich zu Phasen mit Lithiumtherapie. Nach unmittelbarem Absetzen der Lithiumtherapie stieg das Suizidrisiko um das Siebenfache an. Für die Studie wurden insgesamt über 17.000 Patienten aus verschiedenen retrospektiven Kohortenstudien berücksichtigt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Baldessarini et al. [132] in einer Metaanalyse mit 33.340 überwiegend unipolar depressiven Patienten. Demnach war das Suizidrisiko für Patienten mit einer Lithiumbehandlung fünffach niedriger als für Patienten ohne eine

Lithiumtherapie. Ebenso berechneten Guzzetta et al. [133] in einer Metaanalyse das Suizidrisiko für Patienten mit Lithiumbehandlung um 88,5% niedriger als für Patienten ohne Lithiumtherapie. Verglichen wurden hierfür Daten von 328 Patienten mit unipolarer Depression. Eine weitere Metaanalyse von Cipriani et al. [6] belegte, dass Lithium im Vergleich zu Placebo effektiver in der Reduktion von Suiziden war. Eine Subanalyse ergab für Patienten mit unipolarer Depression unter Lithiumtherapie eine durchschnittliche Suizidrisikoreduktion mit einem Odds Ratio von 0.36 verglichen mit einer Placebo-Therapie. Untersucht wurden insgesamt Daten aus 48 randomisiert kontrollierten Studien mit insgesamt 6.674 Patienten.

Zusätzlich zu diesen Befunden gibt es noch einige Studien, die den Zusammenhang von Lithium im Trinkwasser und Suizidraten untersuchten [134–140]. In Japan, Italien, Griechenland, Österreich, Litauen, Chile und den USA fanden sich in Regionen mit höherem Lithiumgehalt im Trinkwasser niedrigere Suizidraten als in Regionen mit niedrigem Lithiumgehalt im Trinkwasser. Demnach wird von einer Assoziation des Lithiumtrinkwasserspiegels mit einem geringeren Suizidrisiko ausgegangen. Dabei handelt es sich jedoch um sehr geringe Mengen, die weit unter einem therapeutischen Lithiumspiegel liegen.

Die bisherigen Befunde zur antisuizidalen Wirkung von Lithium wurden aus Langzeitbehandlungen über mehrere Monate und Jahre gewonnen. Deshalb ist derzeit unklar wann genau antisuizidale Effekte im zeitlichen Verlauf der Lithiumtherapie auftreten. Studien, die den Einfluss von Lithium auf die Suizidalität in der Akutphase untersuchen, existieren bislang kaum. Dabei ist Suizidalität als psychiatrischer Notfall ein akutes Problem, welches einer unmittelbaren Intervention bedarf.

1.3.2.1 Antisuizidaler Wirkmechanismus

Wie genau Lithium Suizidalität reduziert, ist bisher nicht geklärt. Auf neurobiologischer Ebene finden sich Hinweise, dass suizidales Verhalten mit Veränderungen im glutamergen System assoziiert ist. Dabei scheint vor allem die Glutamin Synthetase, ein Enzym welches unter anderem am Neurotransmitterkreislauf beteiligt ist, eine Rolle zu spielen. So fand sich bei Suizidopfern sowohl ohne psychiatrische Grunderkrankung, als auch mit depressiver oder schizophrener Grunderkrankung eine Aktivitätsminderung der Glutamin Synthetase [15,141,142]. Wie bereits oben beschrieben inhibiert Lithium die GSK-3 β , was unter anderem zu einer erhöhten Transkription der Glutamin Synthetase führt

[143]. Demnach könnte diese Aktivitätssteigerung der Glutamin Synthetase durch Lithium eine Reduktion suizidalen Verhaltens bedingen.

Eine zweite weit verbreitete Hypothese ist, dass Lithium über die Reduktion von aggressivem und impulsivem Verhalten zu einer Minderung der Suizidalität führt [6,144–149]. Aggressives und impulsives Verhalten gilt nicht nur, wie oben beschrieben, als Risikofaktor für suizidales Verhalten, sondern auch als sogenannter Endophänotyp für Suizidalität [150,151]. Unter einem Endophänotyp versteht man ein genetisch beeinflusstes Krankheitskorrelat, das zwischen einem spezifischen Genotyp und dem klinischen Phänotyp steht und damit einen Teilaspekt der Krankheitspathophysiologie erklärt [152]. Dass Lithium aggressives Verhalten reduziert ist vielfach belegt [146]. Der Mechanismus, der diesem Phänomen zugrunde liegt, ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt. Möglich wäre, dass Lithium über den Einfluss auf das serotonerge System zu einer Reduktion aggressiven und damit auch suizidalen Verhaltens führt. Es zeigt sich nämlich sowohl für die Persönlichkeitseigenschaften Aggressivität und Impulsivität [153,154], als auch für die Pathophysiologie der Suizidalität [155] eine Assoziation mit dem serotonergen System.

1.3.2.2 Rückschlüsse auf einen akuten antisuizidalen Effekt

Geht man nun davon aus, dass der antisuizidale Effekt von Lithium durch die Reduktion aggressiven Verhaltens vermittelt wird, ermöglicht diese Annahme indirekte Rückschlüsse auf die Frage nach dem zeitlichen Auftreten des Effekts im Laufe der Lithiumtherapie. Es zeigt sich nämlich in einer Vielzahl von Studien nicht nur, dass Lithium zu einer Reduktion aggressiven und impulsiven Verhaltens führt [156–164], sondern auch, dass dieser Effekt bereits innerhalb der ersten vier Wochen nach Beginn der Behandlung auftritt. So konnten Campbell et al. [165] in einer Stichprobe von 61 verhaltensauffälligen Kindern und Jugendlichen unter doppelter Verblindung nachweisen, dass sich während der vierwöchigen Lithiumtherapie, die Werte auf einer Aggressionsskala signifikant im Vergleich zu Placebo reduzierten. Diesen Befund replizierten Campbell et al. [166] in einer zweiten doppelt verblindeten Studie mit 50 verhaltensauffälligen Kindern. Auch Malone et al. [167] kamen in einer doppelt verblindeten Studie zu demselben Ergebnis. Sie verglichen in einer Stichprobe von 40 Kindern und Jugendlichen mit Verhaltensstörung eine Lithiumtherapie mit einer Placebo-Behandlung. Dabei zeigten die Probanden mit Lithiumtherapie im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant weniger aggressives Verhalten.

Weitere Befunde für einen akuten antiaggressiven Effekt von Lithium stammen aus der tierexperimentellen Forschung mit Ratten und Mäusen. Sheard [168] injizierte Ratten über fünf Tage täglich Lithium und beobachtete eine signifikante Reduktion aggressiven Verhaltens nach Elektroschocks. Ein gleiches Ergebnis verzeichneten Eichelman, Thoa und Perez-Cruet [169] bei Lithiuminjektionen zweimal täglich über 15 Tage. Auch Lithiuminjektionen in einem wöchentlichen Abstand reduzierten die Frequenz aggressiven Verhaltens im schock-induzierten Paradigma [170]. Zudem führte Lithium im Trinkwasser oder im Futter der Ratten über zwei bzw. vier Wochen ebenfalls zu abgeschwächtem aggressiven Verhalten nach Elektroschocks [171,172]. Prasad und Sheard [172] demonstrierten zusätzlich, dass Desipramin (TZA) zu verstärktem aggressiven Verhalten führte und dass dieser Effekt durch eine Kombination von Desipramin mit Lithium wieder aufgehoben wurde. Eine weitere Methode zur Erfassung aggressiven Verhaltens bei Ratten ist die Konfrontation des Untersuchungstiers mit einem als Eindringling wahrgenommenen Tiers. Sheard [173] berichtete, dass Ratten, die fünf Tage lang Lithium über das Trinkwasser erhielten, kein aggressives Verhalten gegenüber dem Eindringling zeigten. Oehler, Jahkel und Schmidt [174] berichteten ebenfalls über reduzierte Aggressionen gegenüber einem Eindringling, nach vierwöchiger Lithiumgabe über das Trinkwasser. Einat [175] konnte zeigen, dass Mäuse, die vier Wochen lang lithiumhaltiges Futter erhielten signifikant weniger aggressiv auf Eindringlinge reagierten als Mäuse der Kontrollgruppe, ohne dass die soziale Interaktion dabei beeinflusst wurde. Diese Effekte zeigten sich auch in Bezug auf Impulsivität, die als Latenzzeit zwischen aggressionsauslösendem Stimulus und Auftreten aggressiven Verhaltens erfasst wurde. Lithiuminjektionen für drei bzw. fünf Tage führten zu einer signifikanten Verzögerung des Angriffsverhaltens in Folge einer Konfrontation mit einem Eindringling bzw. in Folge eines Elektroschocks [168,176].

1.4 Problemstellung und Hypothesen

Der vorangegangene theoretische Überblick verdeutlicht, dass Suizidalität ein ernstzunehmendes und weit verbreitetes Phänomen, insbesondere bei Menschen mit depressiven Erkrankungen, ist. Die Lithiumtherapie, welche unter anderem als Augmentationsbehandlung bei unipolarer Depression eingesetzt wird, führt in Langzeitbehandlungen zu einer deutlichen Reduktion suizidalen Verhaltens, auch über den antidepressiven Effekt hinaus. Im Vergleich hierzu existieren keine konsistenten Befunde zu einem antisuizidalen Effekt von AD.

Derzeit bleibt allerdings unklar, wann genau im zeitlichen Verlauf die Reduktion suizidalen Verhaltens in der Lithiumtherapie auftritt. Insbesondere mangelt es an Studien, die den Einfluss von Lithium auf Suizidalität in der frühen Behandlungsphase untersuchen. Da Suizidalität aber oft ein akutes Problem ist, würde der Nachweis eines antisuizidalen Effekts von Lithium in der Akuttherapie der Depression eine bedeutsame Entwicklung im Umgang mit Suizidalität im psychiatrischen Kontext darstellen. Unter der Annahme, dass Lithium über die Reduktion aggressiven und impulsiven Verhaltens zu einer Verringerung des Suizidrisikos führt, finden sich zahlreiche Studien, die eine antiaggressive Wirkung von Lithium bereits in der Akutphase berichten. Dies legt die Vermutung nahe, dass der dadurch möglicherweise medierte antisuizidale Effekt ebenfalls bereits in der Akutphase der Lithiumbehandlung auftritt.

Die vorliegende Studie betrachtet in einem Längsschnittdesign über einen Zeitraum von vier Wochen Patienten mit einer therapieresistenten unipolaren Depression, die eine LA (Lithium-Gruppe) erhielten. Fokus liegt dabei auf dem Verlauf der Suizidalität innerhalb des Beobachtungszeitraums. Verglichen werden die Daten mit unipolar depressiven Patienten, die eine Monotherapie mit AD (AD-Monotherapie-Gruppe) erhielten. Dabei werden folgende Hypothesen geprüft:

1. In der Lithium-Gruppe nimmt die Suizidalität über die Zeit ab.
 - 1a. Dieser Effekt zeigt sich unabhängig von der Depressionsschwere.
2. In der AD-Monotherapie-Gruppe nimmt die Suizidalität über die Zeit ab.
 - 2a. Dieser Effekt zeigt sich in Abhängigkeit der Depressionsschwere.
3. Die LA bei Patienten mit unipolarer Depression (Lithium-Gruppe) führt innerhalb von vier Wochen zu einer stärkeren Reduktion der Suizidalität, verglichen mit depressiven Patienten, die eine Monotherapie mit AD erhalten (AD-Monotherapie-Gruppe).

2 Methode

Um die Hypothesen zu untersuchen, wurden die Daten aus drei separaten Studien ELIA (Escitalopram und Lithiumaugmentation), ALIA (Antidepressivum und Lithiumaugmentation) und GAP III (German Algorithm Project Phase 3) gewonnen. Im Folgenden soll auf die einzelnen Studien und die für diese Arbeit relevanten Aspekte eingegangen werden.

2.1 ALIA und ELIA

Bei den Studien ALIA und ELIA handelt es sich um einarmige prospektive Längsschnittstudien mit multizentrischem Rekrutierungsverfahren, deren gemeinsame Auswertung vorab zusammen geplant war. Gemeinsamer Endpunkt der Studien stellte die Effektivitätsbestimmung einer antidepressiven Kombinationstherapie nach vier Wochen suffizienter LA dar. Bei ALIA, einer nicht interventionellen Kohortenstudie, erfolgte im Rahmen der klinischen Routineversorgung eine LA bei Patienten, die auf eine suffiziente Vorbehandlung mit einem Antidepressivum (mindestens vier Wochen in ausreichender Dosis gemäß der Fachinformation) nicht ansprachen. Bei ELIA erfolgte die LA im Rahmen einer interventionellen Therapieoptimierungsstudie gemäß Arzneimittelgesetz bei Patienten, die auf eine suffiziente Monotherapie mit Escitalopram (mind. vier Wochen in ausreichender Dosis gemäß der Fachinformation) nicht ansprachen. Da sich beide Studien sowohl in Ein- und Ausschlusskriterien als auch im Studienablauf nicht unterschieden, werden sie im Folgenden gemeinsam beschrieben.

Die Bedingungen für einen Studieneinschluss bestanden in einer aktuellen Episode einer Majoren Depression (gemäß DSM-IV-Kriterien) mit Indikation für eine antidepressive Pharmakotherapie, einer Gesamtpunktzahl im HAMD-17 von mindesten zwölf Punkten und einer klinisch gestellten Indikation für eine LA. Zudem musste ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens eine AD-Monotherapie (mindestens 150mg/d eines Imipramin-Äquivalents oder 20 mg/d eines SSRIs jeweils über mindestens vier Wochen) vorliegen. Das Mindestalter für eine Aufnahme in die Studien lag bei 18 Jahren. Der Studieneinschluss erfolgte erst mit schriftlichem Einverständnis des Patienten nach einem Aufklärungsgespräch.

Kontraindikationen einer Lithiumtherapie stellten ein Ausschlusskriterium für die Studie dar. Dazu gehören schwere Herzerkrankungen, Niereninsuffizienz, Schilddrüsenerkrankung, Schwangerschaft und Stillzeit. Weitere Gründe für einen Ausschluss bestanden in einer Majoren Depression mit psychotischen Symptomen oder einem depressiven Syndrom aufgrund einer nicht-psychiatrischen Diagnose oder einer weiteren Achse-eins-Störung. Außerdem von der Teilnahme ausgeschlossen, waren Patienten mit der Diagnose einer Demenz oder organischen Hirnerkrankung, einer Substanzabhängigkeit mit

Konsum innerhalb der letzten sechs Monate (ausgenommen Nikotin und Koffein) oder einer antisozialen Persönlichkeitsstörung.

Die Rekrutierung erfolgte an zwölf Standorten, zu denen elf Berliner Kliniken und das Universitätsklinikum Leipzig gehörten (Tabelle 1).

Tabelle 1. Übersicht der beteiligten Studienzentren der ALIA und ELIA Studie.

Studienzentrum	Anschrift
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum Berlin	Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik Rubensstraße 125 12157 Berlin
Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Charitéplatz 1 10117 Berlin
Ev. Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge Berlin	Abteilung für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Herzbergstraße 79 10365 Berlin
Fliedner Klinik Berlin	Ambulanz: Markgrafenstraße 34 Tagesklinik: Charlottenstraße 65 10117 Berlin
Friedrich von Bodelschwingh-Klinik Berlin	Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie Landhausstraße 33-35 10717 Berlin
Jüdisches Krankenhaus Berlin	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Heinz-Galinski-Straße 1 13347 Berlin
Vivantes Humboldt-Klinikum Berlin	Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik Am Nordgraben 2 13509 Berlin
Schlossparkklinik Berlin	Abteilung für Psychiatrie Heubnerweg 2 14059 Berlin
St. Hedwig-Krankenhaus Berlin	Psychiatrische Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig-Krankenhaus Große Hamburger Str. 5-11 10115 Berlin
St. Joseph-Krankenhaus Berlin	Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik Gartenstraße 1 13088 Berlin
Universitätsklinikum Leipzig	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Simmelweisstraße 10 04103 Leipzig
Vivantes Wenckebach-Klinikum Berlin	Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik - Gerontopsychiatrie Wenckebachstraße 23 12099 Berlin

Sie wurde zentral durch das Studienteam der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte koordiniert. Dazu wurden die Studienärzte der jeweiligen Zentren in regelmäßigen Abständen telefonisch kontaktiert. Bei Erstkontakt mit dem behandelnden Arzt erfolgte bereits die Klärung der Ein- und Ausschlusskriterien, sowie die Absprache über den geplanten Beginn der LA.

2.1.1 Lithiumaugmentation

Die LA erfolgte schrittweise über mehrere Tage unter Berücksichtigung standardisierter Schemata (Tabelle 2).

Tabelle 2. Standardisiertes Schema zur LA bei Patienten bis zum 65. Lebensjahr.

	Lithiumdosis in mmol (morgens-mittags-abends)
Tag 1	0-0-12*
Tag 2-6	12*-0-12*
Ab Tag 7	Abhängig vom Serumspiegel (0.5-0.8 mmol/l)

*Ab dem 65. Lebensjahr wird die Dosis jeweils halbiert.

Je nach individueller Verträglichkeit sind Abweichungen von den Richtlinien möglich. Zur Feststellung einer ausreichenden Wirkdosis und zur Vermeidung unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen aufgrund der geringen therapeutischen Breite sind regelmäßige Kontrollen des Lithium-Serumspiegels notwendig. Der angestrebte Serumspiegel sollte zwischen 0,5 und 0,8 mmol pro Liter liegen. Kontrollen des Wirkspiegels sollten nicht früher als vier Tage nach einer Dosisänderung durchgeführt werden, da erst dann mit einer Stabilisierung der Serumkonzentration zu rechnen ist. Zudem sollte die letzte Lithiumeinnahme zwölf Stunden zurückliegen. Zusätzlich zum Lithiumserumspiegel müssen auch Nierenretentionsparameter und Elektrolyte bestimmt werden, um eine toxische Wirkung auszuschließen oder frühzeitig zu erkennen.

2.1.2 Studienablauf

Der Einschluss in die Studie erfolgte nach frühestens vier Wochen Monotherapie mit AD und vor der ersten Lithiumgabe durch die jeweiligen Prüfärzte bzw. deren Vertreter (ELIA)

oder durch Studienmitarbeiter der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Campus Mitte (ALIA). Ausgangspunkt eines jeden Einschlusses war stets die Indikation für eine LA durch den behandelnden Arzt. Abbildung 1 zeigt eine Übersicht des zeitlichen Ablaufs. Zu Beginn des Studieneinschlusses erfolgte ein Aufklärungsgespräch, welches der Patient zusätzlich in schriftlicher Ausführung erhielt. Inhalte waren das Studienziel und der Ablauf der Studie, die Freiwilligkeit der Teilnahme, die Rücktrittsmöglichkeiten, die Anonymisierung der Daten, die Schweigepflichtsregelungen sowie die Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiken einer Lithiumtherapie. Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch Patienten und Studienmitarbeiter oder Prüfarzt, wurde dem Patienten ein individueller Patientencode zugeordnet. Anschließend erfolgte die Erhebung der Basisdaten. Diese setzten sich zusammen aus klinischen Parametern, Komorbidität, medizinischer Vorgeschichte, familiärer Anamnese und soziodemographischen Angaben. Der klinische Zustand des Patienten wurde mittels der Hamilton-Skala (HAMD-17) in Form eines Interviews und des Beck-Depressions-Inventar II (BDI II) als Selbstauskunft erfasst. Zusätzlich fand ein strukturiertes Interview zur Erfassung der häufigsten ICD-10 Diagnosen (MINI) statt. Der Verlauf der depressiven Symptomatik wurde in wöchentlichen Studienvisiten mittels HAMD-17 und BDI II festgehalten. Zudem erfolgte eine wöchentliche Dokumentation des Lithiumspiegels, der aktuellen Medikamentendosierungen sowie möglichen aufgetretenen Nebenwirkungen. Die Abschlussvisite entsprach vom Ablauf den wöchentlichen Visiten und wurde durchgeführt sobald bei dem Patienten über einen Zeitraum von 14 Tagen ein suffizienter Lithiumspiegel im Serum vorlag.

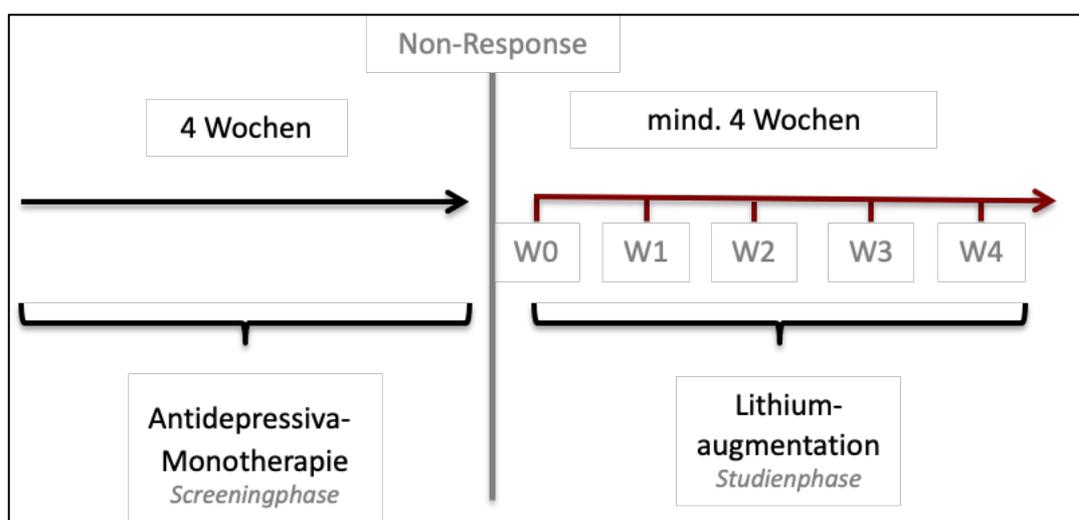


Abbildung 1. Zeitlicher Ablauf der ALIA und ELIA Studie.

Ein Studienabbruch erfolgte bei persönlichem Wunsch des Patienten, dem Eintritt einer Schwangerschaft, dem Auftreten absoluter Kontraindikationen gemäß der Fachinformation und dem Auftreten von Nebenwirkungen (z.B. Anstieg des Serumkreatinins, neurotoxische Symptome, Herzrhythmusstörungen oder QT-Zeit Verlängerungen > 500 msec, Anzeichen eines Serotoninsyndroms). Bestand eine Situation bei der die Teilnahme an der klinischen Prüfung nach Einschätzung des Prüfarztes nicht im besten Interesse des Patienten lag, erfolgte ebenfalls ein Studienabbruch. Weitere Kriterien für eine Ausscheiden aus der Studie waren der Eintritt schwerer unerwünschter Ereignisse, Protokollverletzungen, Kontaktabbruch, Wechsel des behandelnden Arztes und das nachträgliche Auftreten von Ausschlusskriterien.

2.2 GAP III

Bei der Studie GAP III handelt es sich um eine fünfarmige kontrolliert randomisierte Längsschnittstudie mit multizentrischem Rekrutierungsverfahren. Übergeordnetes Studienziel war die Evaluierung algorithmus-geleiteter Behandlungen bei Patienten mit unipolarer Depression. In der vorliegenden Arbeit werden die Daten aus der GAP III Studie als Kontrollgruppe herangezogen. Tabelle 3 gibt eine Übersicht der beteiligten Studienzentren der GAP III Studie.

Die Randomisierung erfolgte bis zum Studieneinschluss für Patient und Arzt verblindet. Mit Beginn des Einschlusses wurde die Verblindung aufgehoben. Die Studie umfasste fünf Therapiearme, die sich in drei Gruppen unterteilen lassen. Gruppe 1 erhielt über vier Wochen eine Monotherapie. Zeigte sich nach vier Wochen kein Therapieerfolg wurde je nach Randomisierung entweder die Dosis verändert, mit Lithium augmentiert oder das Antidepressivum gewechselt. Bei Gruppe 2 wurde auf der Basis eines computerisierten Dokumentations- und Expertensystems alle zwei Wochen die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs unter dem aktuellen Antidepressivum kalkuliert. Daraus leitete sich eine unspezifische Empfehlung für eine weitere Behandlungsstrategie ab. Gruppe 3 wurde nach dem Prinzip „Treatment-As-Usual“ behandelt.

Die Voraussetzungen für einen Studieneinschluss bestanden in einem Mindestalter von 18 Jahren bzw. einer Altersgrenze von 70 Jahren, in einer aktuellen Episode einer Major- bzw. unipolaren Depression (gemäß DSM-IV-/ICD-10-Kriterien) mit Indikation für eine antidepressiven Pharmakotherapie, sowie in einer Gesamtpunktzahl im HAMD-21 von

mindesten 15 Punkten. Der Studieneinschluss erfolgte erst mit schriftlichem Einverständnis des Patienten nach einem Aufklärungsgespräch.

Gründe für einen Studienausschluss lagen in einer vorbestehenden psychotropen Medikation, die nicht abgesetzt werden konnte oder in spezifischen medizinischen Konditionen, die eine Kontraindikation gegen die Studienbehandlung darstellten. Hierzu zählten unter anderem Schwangerschaft und Stillzeit oder Erkrankungen von Herz und Niere. Die Rekrutierung erfolgte deutschlandweit an insgesamt zehn Standorten.

Tabelle 3. Übersicht der beteiligten Studienzentren der GAP III Studie.

Studienzentrum	Anschrift
Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Charitéplatz 1 10117 Berlin
Charité-Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Hindenburgdamm 30 12203 Berlin
kbo-Inn-Salzach-Klinikum (ehem. Bezirkskrankenhaus Gabersee)	Zentrum für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik Gabersee 7 83512 Wasserburg am Inn
Klinikum der Universität München Ludwig-Maximilians-Universität München	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Nußbaumstraße 7 D-80336 München
St. Hedwig-Krankenhaus Berlin	Psychiatrische Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig-Krankenhaus Große Hamburger Str. 5-11 10115 Berlin
St. Joseph-Krankenhaus Berlin	Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik Gartenstraße 1 13088 Berlin
Universitätsklinikum Düsseldorf	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Moorenstraße 5 40225 Düsseldorf
Universitätsklinikum Halle (Saale) Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg	Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik Julius-Kühn-Straße 7 06112 Halle/Saale
Universitätsklinikum Heidelberg Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Klinik für Allgemeine Psychiatrie Vossstraße 4 69115 Heidelberg
Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum Berlin	Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik Rubensstraße 125 12157 Berlin

2.2.1 Studienablauf

Der Einschluss in die Studie erfolgte nach Abklärung der Ein- und Ausschlusskriterien durch die Prüfarzte der jeweiligen Prüfzentren bzw. deren Vertreter vor Ort. Zudem gab es ein Aufklärungsgespräch, welches der Patient zusätzlich in schriftlicher Ausführung erhielt. Inhalte waren das Studienziel und der Ablauf der Studie, die Freiwilligkeit der Teilnahme, die Rücktrittsmöglichkeiten, die Anonymisierung der Daten, sowie die Schweigepflichtsregelungen. Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch Patienten und Prüfarzt oder Vertreter, wurde dem Patienten ein individueller Patientencode zugeordnet. Anschließend erfolgte die Erhebung der Basisdaten. Diese setzten sich zusammen aus klinischen Parametern, Komorbidität, medizinischer Vorgeschichte, familiärer Anamnese und soziodemographischen Angaben.

In Behandlungsgruppe 1 erfolgte nach initialer Absetzperiode eine vierwöchige Monotherapiephase mit AD der Wirkklassen SSRI, SSNRI, NARI, TZA oder MAO-Hemmer. Vor Beginn der Behandlung und anschließend im Abstand von jeweils zwei Wochen wurde die depressive Symptomatik mittels HAMD-21 und BDI II erfasst. Zudem wurden Dosis und etwaige Nebenwirkungen dokumentiert. Nach Abschluss der vierwöchigen Therapie wurde bei ausbleibendem Therapieerfolg je nach Randomisierungsergebnis entweder die aktuelle Dosis erhöht, mit Lithium augmentiert oder das Antidepressivum gewechselt. Anschließend wurde der Verlauf der depressiven Symptomatik wie zuvor im zweiwöchentlichen Abstand beurteilt. Für die anderen Behandlungsgruppen war der Ablauf ähnlich. Ebenfalls in einem zweiwöchigen Abstand erfolgte sowohl eine Erfassung der depressiven Symptomatik mittels HAMD-21 und BDI II als auch eine Dokumentation von Dosis und etwaigen Nebenwirkungen des aktuellen Medikaments.

In Gruppe 2 lag der Unterschied darin, dass alle zwei Wochen die Therapie reevaluiert und die Therapiestrategie gegebenenfalls gewechselt wurde. Die Therapieevaluation erfolgte anhand einer Wahrscheinlichkeitsmatrix, die auf Grundlage von 650 Patientenfällen entwickelt wurde. Zusätzlich wurde die individuelle Krankengeschichte des Patienten in die Berechnung miteinbezogen. Daraus ergab sich mithilfe eines softwarebasierten Algorithmus eine individuelle Response-Wahrscheinlichkeit. Fiel diese positiv aus, wurde die Behandlung beibehalten. Bei negativem Ergebnis erfolgte anhand des computergestützten Algorithmus entweder eine Dosisescalation, eine Augmentationsstrategie oder

ein Antidepressivawechsel.

In Gruppe 3 konnte eine freie Wahl der Behandlung stattfinden. Als Kontrollgruppe für die vorliegende Arbeit wurden aus den jeweiligen Studienarmen die Patienten, die in den ersten vier Behandlungswochen eine Monotherapie erhielten, herangezogen. Eine Übersicht des zeitlichen Ablaufs ist in Abbildung 2 dargestellt.

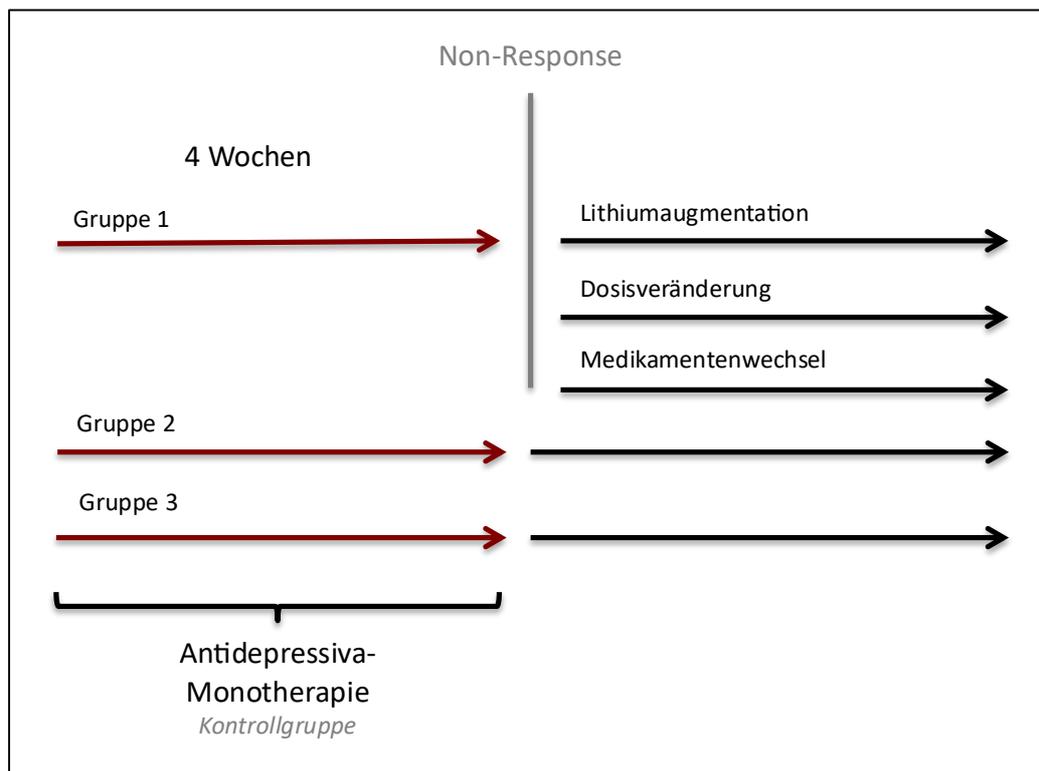


Abbildung 2. Zeitlicher Ablauf der GAP III Studie.

2.3 Ethik

Die ELIA Studie wurde durch das Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin sowie das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte genehmigt. Die Zulassung der ALIA und GAP III Studie erfolgte über die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin. Eine Weiterbehandlung durch den Arzt war bei vorzeitigem Ausscheiden oder nach Abschluss der Studie unabhängig von der Studienteilnahme gewährleistet. Der Studieneinschluss erfolgte nur mit dem freiwilligen Einverständnis des Patienten und beeinflusste weder Diagnostik noch Therapie. Somit bestand durch die Studie kein zusätzliches Risiko, welches über das übliche Risiko unerwünschter Arzneimittelreaktionen

hinaus ging. Unerwünschte Ereignisse wurden ausschließlich durch den behandelten Arzt diagnostiziert, therapiert und gemeldet. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen zu Studienzwecken erfolgte, nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt, aus dem Krankenblatt und Angaben des Patienten. Da es sich bei den Studien um Routinediagnostik handelte, war die Versicherung der Probanden über die hauseigene Krankenversicherung gewährleistet.

Die Daten und Angaben des Patienten wurden pseudonymisiert aufbewahrt. Eine Patientenliste, die die Zuordnung von Patientennamen und Pseudonym ermöglicht, wurde vom Prüfarzt vertraulich geführt und in einem für Dritte nicht zugänglichen Bereich der Klinik verwahrt. Hierzu haben lediglich Mitarbeiter des lokalen Studienteams Zugang. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse erfolgte ohne Namensnennung oder Angaben anderer personenspezifischer Daten. Die Planung und Durchführung der Studien beruht auf den Grundsätzen des Good Clinical Practice und der Deklaration von Helsinki (1964).

2.4 Stichprobenbeschreibung

Insgesamt wurden 230 Patienten in die ALIA und ELIA Studie eingeschlossen. Für die ITT Analyse wurden alle 230 Patienten berücksichtigt. Bei 76% der Patienten war der Lithiumspiegel suffizient, das heißt, die Lithiumserumwerte lagen über einen Zeitraum von zwei Wochen im Zielbereich von mindestens 0,6 mmol/l.

In die GAP III Studie wurden insgesamt 475 Patienten eingeschlossen. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden elf Patienten ausgeschlossen, da ihr Summenwert des HAMD-21 unter 15 Punkten lag. Bei weiteren 26 Patienten konnte sich die Diagnose einer unipolaren Depression nicht bestätigen und neun Personen wiesen fehlende Aufnahmezeiten auf. Die Generierung der Vergleichsgruppe mit AD-Monotherapie erfolgte aus den verbleibenden 429 Patienten. Hierfür wurden zunächst 28 Patienten ausgeschlossen, weil sie eine Kombinationsbehandlung mit zwei AD bekamen oder es zur zeitlichen Überlappung von zwei AD kam. Für weitere 30 Patienten lagen keine eindeutigen Angaben zur Medikation vor, sodass nicht sicher von einer reinen Monotherapie ausgegangen werden konnte. Nach deren Ausschluss ergab sich insgesamt eine Vergleichspopulation von 371 Patienten.

Da nicht für jeden Patienten Angaben zu allen Variablen vorlagen, weicht die Stichprobengröße in einigen Subanalysen von den Ursprungsgrößen ab.

2.5 Messinstrumente

2.5.1 Hamilton-Skala (HAMD)

Die Hamilton-Skala wurde 1950 entwickelt um die Wirksamkeit der ersten Generation antidepressiver Medikamente zu bestimmen [177]. Mittlerweile zählt sie in der Depressionsforschung zu den meistgenutzten Instrumenten zur Beurteilung des Therapieerfolgs [178]. Bei dem Fragebogen handelt es sich um ein Fremdbeurteilungsinstrument, welches die Ausprägung der depressiven Symptomatik erfasst. In Form eines klinischen Interviews werden unterschiedliche Symptome, unter anderem auch Suizidalität, über den Zeitraum der vergangenen sieben Tage erfragt. Für die Studien ALIA und ELIA wurde die Hamilton-Skala mit 17 Items (HAMD-17) für die GAP III Studien die Version mit 21 Items (HAMD-21) verwendet. Beide Skalen unterscheiden sich jeweils nur in der Anzahl abgefragter Items. Für die AD-Monotherapie-Gruppe wurde die Version HAMD-21 auf die Version HAMD-17 reduziert. Die Erhebung erfolgte jeweils von erfahrenen Studienmitarbeitern oder den behandelnden Ärzten. Eine Anleitung und Graduierung der Hamilton-Skala wurde von Hamilton selbst vorgelegt [179].

Beim HAMD-17 werden neun Items von null bis vier Punkten bewertet (0 = keine, 1 = mild, 2 und 3 = moderat, 4 = schwer) und acht Items von null bis zwei Punkten (0 = keine, 1 = kaum/zweifelhaft, 2 = deutlich ausgeprägt). Beim HAMD-21 können für zehn Fragen null bis vier Punkte und für elf Items null bis zwei Punkte vergeben werden. Suizidalität wird in beiden Versionen auf einer Skala von null bis vier angegeben. Der Punktwert 1 entspricht dabei dem Gefühl von Lebensüberdruß, 2 steht für den Wunsch nach dem Tod, 3 für Suizidgedanken oder suizidalen Verhalten und 4 entspricht jedem ernstem Suizidversuch. Dieses Item wurde zur Auswertung der Suizidalität in Form einer Fremdbeurteilung verwendet.

Unter Aufaddieren der Punktwerte aller Items ergibt sich ein Summenwert, anhand dessen sich ein Schweregrad sowie eine Verlaufsbeurteilung ableiten lassen. Beim HAMD-17 (HAMD-21) werden Werte über 24 (30) als schwere Depression gewertet. Die Werte 17-24 (21-30) sprechen für eine mittelschwere Ausprägung und Punkte im Bereich 9-16 (10-20) für eine leichte Depression. Bei Punkten von 0-8 (0-9) liegt keine Depression vor.

Reduziert sich der Summenwert um 50%, spricht man von einer Response. Liegt der Summenwert nach Abschluss der Behandlung unter acht (bzw. neun) Punkten, kann von einer Remission ausgegangen werden.

2.5.2 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das BDI ist ein 1961 entwickelter Fragebogen zur Erfassung der Schwere einer depressiven Störung [180]. Beim BDI II handelt es sich um eine 1996 revidierte Version des Ursprungsfragebogen, die 2006 ins Deutsche übersetzt wurde [181]. Sie besteht aus 21 Fragen mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten (0-3), welche in aufsteigender Intensität angeordnet sind. Der Patient ist angehalten, jene Aussage anzukreuzen, die seinen Zustand in den letzten sieben Tagen am besten widerspiegeln. Es handelt sich somit um eine Selbstauskunft des Patienten. Für das Item Suizidalität gibt es folgende vier Antwortmöglichkeiten: „Ich denke nie daran mich umzubringen“ (0), „Ich habe Selbstmordgedanken, aber ich würde sie nicht ausführen“ (1), „Ich möchte mich umbringen“ (2), „Ich würde mich umbringen, wenn ich die Möglichkeit hätte“ (3). Dieses Item wurde in den Ergebnisanalysen zur Beurteilung der Suizidalität als Selbstbericht verwendet.

Unter Aufsummieren der Punktwerte aller Items ergibt sich ein Summenwert, der Aufschluss über den Schweregrad liefert und eine Verlaufsbeurteilung ermöglicht. Demnach sprechen Werte von 13-19 für ein leichtes depressives Syndrom, Werte von 20-28 für ein mittelgradig depressives Syndrom und Werte ab 29 für ein schweres depressives Syndrom. Bei einer Gesamtpunktzahl unter 13 liegt keine, bzw. eine klinisch unauffällige oder remittierte Depression vor.

2.6 Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen wurden mit dem computerbasierten Programm SAS Version 15.2 und SPSS Version 23 durchgeführt.

Die demographischen und klinischen Charakteristika der Studienpopulation wurden mittels Standardabweichung und Mittelwert für kontinuierliche Variablen, sowie durch die absolute Häufigkeit und den prozentualen Anteil für kategoriale Variablen beschrieben. Etwaige Gruppenunterschiede zwischen Lithium- und AD-Monotherapie-Gruppe wurden durch Mittelwertsvergleiche im Rahmen einer univariaten ANOVA bzw. mittels eines Chi

Quadrat Unabhängigkeitstests ermittelt. Um einen statistischen Zusammenhang zwischen den Studienvariablen zu den unterschiedlichen Testzeitpunkten zu prüfen, wurden bivariate Korrelationen gerechnet.

Alle hypothesentestenden Analysen wurden mit einem linear gemischten Modell durchgeführt. Das Modell bietet den Vorteil, dass zufällige Effekte mitberücksichtigt werden. So wird das Phänomen einkalkuliert, dass mehrfache Beobachtungen eines Individuums hohe Korrelationen aufweisen. Fremdbeurteilung und Selbstbericht wurden jeweils getrennt analysiert. Als abhängige Variable wurde die Suizidalität (gemessen mit dem Suizidalitätsitem des HAMD-17 bzw. des BDI II) spezifiziert. Die Zeit wurde als fester Effekt in das Modell aufgenommen. Der zeitliche Verlauf wurde durch drei Messzeitpunkte (Woche 0, Woche 2, Woche 4) abgebildet. Zur Prüfung der dritten Hypothese kam die Variable Gruppe (Lithium-Gruppe vs. AD-Monotherapie-Gruppe) und als Interaktionsterm die Variable Gruppe (Lithium-Gruppe vs. AD-Monotherapie-Gruppe) x Zeit (Woche 0, Woche 2, Woche 4) hinzu. Das Intercept der Patienten ging als zufälliger Effekt ein. Als zusätzliche unabhängige Variablen (Kovariaten) wurden die demographischen Variablen Alter und Geschlecht in das Modell aufgenommen. Um den Einfluss einer suizidalitätsmindernden Komedikation auszuschließen, wurde hierfür ebenfalls kontrolliert. Als suizidalitätswirksam wurde die Einnahme von Benzodiazepinen oder atypischen Antipsychotika über einen Zeitraum von zwei Wochen eingestuft. Einzelne Gaben fanden keine Berücksichtigung. Um zu prüfen, ob es einen spezifischen antisuizidalen Effekt unabhängig von der antidepressiven Wirkung gibt, wurde zusätzlich für die Schwere der Depression zu den jeweiligen Messzeitpunkten kontrolliert. Hierfür wurde der Summenwert des jeweiligen Depressionsfragebogens abzüglich des Suizidalitätsitems (korrigierter HAMD-17 Summenwert bzw. korrigierter BDI II Summenwert) verwendet. Für die Berechnung wurden die Variablen Zeit, Geschlecht, Komedikation und Gruppe vorab als kategoriale Variablen definiert. Als statistisch signifikant wurde ein Ergebnis angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit weniger als 5% ($p < 0.05$) betrug.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Soziodemographische und klinische Daten

Tabelle 4 zeigt die metrisch-demographischen und klinischen Daten der Lithium- und AD-Monotherapie-Gruppe. Diese umfassen das Alter, die Episodenanzahl insgesamt und das Alter bei Erstmanifestation der Depression. Zusätzlich sind die für die spätere Analyse verwendeten Variablen des HAMD-17 jeweils zum ersten Messzeitpunkt aufgeführt. Diese umfassen die Schwere der Depression zum ersten Messzeitpunkt (Depressionsschwere Ausgangswert), die Kontrollvariable für die Schwere der Depression (korrigierte Depressionsschwere) und die Suizidalität zum ersten Messzeitpunkt (Suizidalität Ausgangswert). Tabelle 5 gibt einen Überblick über die kategorialen Variablen demographischer und klinischer Parameter. Dazu gehören das Geschlecht, die Schwere der Episode, ein Suizidversuch in der Vorgeschichte, der Bildungshintergrund und der Familienstand.

Sowohl das Alter als auch die Anzahl vorangegangener Episoden unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Gruppen. Die Patienten der Lithium-Gruppe waren im Durchschnitt älter und hatten mehr depressive Episoden hinter sich. In Bezug auf die Depressionsschwere zum ersten Messzeitpunkt zeigte sich im durchschnittlichen Summenwert des HAMD-17 kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Teilte man die Patienten jedoch in Abhängigkeit ihres HAMD-17 bzw. HAMD-21 Summenwerts zu Studienbeginn in Schweregrade ein, zeigte sich, dass die aktuellen Episoden in der AD-Monotherapie-Gruppe signifikant schwerer ausgeprägt waren als in der Lithium-Gruppe. Ebenso unterschied sich die Anzahl der vorangegangenen Suizidversuche in beiden Gruppen signifikant, insofern als die Patienten der AD-Monotherapie-Gruppe häufiger einen Suizidversuch in der Vorgeschichte hatten. Auch zeigte die AD-Monotherapie-Gruppe zu Beginn der Messung signifikant höhere Werte auf der Suizidalitätsskala des HAMD-17. Ebenfalls signifikante Unterschiede fanden sich im Bildungsniveau, dahingehend, dass der Anteil an Patienten mit hohem Schulabschluss in der Lithium-Gruppe größer war. Hinsichtlich des Familienstands und des Geschlechts fanden sich keine Gruppenunterschiede.

Die Verteilung der antidepressiven Komedikation der Lithium-Gruppe, sowie die Medikamentenverteilung in der AD-Monotherapie-Gruppe sind in Tabelle 6 und 7 dargestellt.

Tabelle 4. Metrisch-demographische und klinische Daten der Lithium- (LG) und AD-Monotherapie-Gruppe (AMG).

Variable	LG		AMG		Gruppenunterschiede
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
Alter (Jahre)	230	49.60 (13.88)	371	44.37 (12.55)	F(1, 599) = 22.63 ***
Anzahl der Episoden insgesamt	185	4.10 (5.24)	226	2.30 (2.02)	F(1, 409) = 22.39***
Alter bei Erstmanifes- tation (Jahre)	212	37.19 (15.92)	234	37.91 (12.28)	F(1, 444) = 0.28
Depressionsschwere Ausgangswert	226	21.42 (5.56)	371	21.17 (4.75)	F(1, 595) = 0.36
Korr. Depressions- schwere	226	19.95 (5.15)	371	19.26 (4.83)	F(1, 595) = 2.73
Suizidalität Ausgangs- wert	228	1.49 (1.17)	371	1.91 (1.32)	F(1, 597) = 15.46***

N = Anzahl, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$. Depressions-
schwere Ausgangswert definiert als HAMD-17 Summenwert zum ersten Messzeitpunkt (Woche 0). Korr.
Depressionsschwere definiert als korrigierter Summenwert HAMD-17 ausgenommen des Suizidalitäts-
items zu Woche 0. Suizidalität Ausgangswert definiert als Wert des Suizidalitätsitem HAMD-17 zu Woche
0.

Tabelle 5. Kategoriale Variablen demographischer und klinischer Parameter der Lithium- (LG) und AD-Monotherapie-Gruppe (AMG).

	LG	AMG	
<i>Variable</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>Gruppenunterschiede</i>
Geschlecht			$\chi^2(1) = 0.57$
Weiblich	138 (60.0)	234 (63.1)	
Männlich	92 (40.0)	137 (36.9)	
Schwere der Episode			$\chi^2(3) = 104.24^{***}$
Leicht	15 (6.5)	7 (1.9)	
Mittel	159 (69.2)	119 (32.1)	
Schwer	53 (23.0)	214 (57.7)	
Psychotisch	-	25 (6.7)	
ohne Angaben	3 (1.3)	6 (1.6)	
Suizidversuch in der Vorgeschichte			$\chi^2(1) = 5.35^*$
Ja	75 (32.6)	153 (41.2)	
Nein	143 (62.2)	193 (52.0)	
ohne Angaben	12 (5.2)	25 (6.8)	
Höchster erreichter Schulabschluss			$\chi^2(5) = 29.90^{***}$
Hauptschule	46 (20.0)	118 (31.8)	
Mittlere Reife	81 (35.2)	107 (28.8)	
Abitur/Fachabitur	93 (40.4)	97 (26.2)	
kein Abschluss	-	15 (4.0)	
ohne Angaben	10 (4,4)	34 (9.2)	
Familienstand			$\chi^2(6) = 3.92$
Ledig	84 (36.5)	135 (36.4)	
verheiratet/in Partnerschaft	105 (45.7)	143 (38.5)	
Geschieden	28 (12.2)	48 (12.9)	
Verwitwet	8 (3.5)	18 (4.9)	
Sonstiges	1 (0.4)	3 (0.8)	
ohne Angaben	4 (1.7)	24 (6.5)	

N = Anzahl, Schwere der Episode gemessen für LG am HAMD-17 Summenwert: leicht = 8-14 Punkte, mittel = 15-25 Punkte, schwer > 25 Punkte; gemessen für AMG am HAMD-21 Summenwert: leicht = 10-20 Punkte, mittel = 21-30 Punkte, schwer > 30 Punkte. * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

Tabelle 6. Antidepressive Komedikation der Lithium-Gruppe.

Antidepressivum	N (%)
Selektiver-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	111 (41.4)
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)	61 (22.8)
Trizyklisches Antidepressivum (TZA)	25 (9.3)
Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum (NaSSA)	47 (17.5)
Sonstige	24 (9.0)

N = 230

Tabelle 7. Antidepressive Medikation der AD-Monotherapie-Gruppe.

Antidepressivum	N (%)
Selektiver-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)	113 (30.5)
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)	186 (50.1)
Trizyklisches Antidepressivum (TZA)	45 (12.1)
Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum (NaSSA)	26 (7.0)
Sonstige	1 (0.3)

N = 371

3.1.2 Korrelationen

Tabelle 8 zeigt die bivariaten Korrelationen zwischen den einzelnen Studienvariablen. Für beide Gruppen zeigten sich in Bezug auf die Suizidalität hohe Korrelationen zwischen Fremdbeurteilung (Tx Suizidalität HAMD-17) und Selbstbericht (Tx Suizidalität BDI II). Das heißt, dass in beiden Gruppen eine hohe Übereinstimmung zwischen der durch die Patienten berichteten Suizidalität und der Suizidalitätseinschätzung durch Ärzte bzw. geschultes Personal bestand. Zudem korrelierte die Suizidalität über alle Messzeitpunkte hinweg. Demnach wiesen Patienten, die zum ersten Messzeitpunkt höhere Suizidalitätswerte zeigten, im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Werten auch zum zweiten und dritten Messzeitpunkt höhere Suizidalitätswerte auf. Auch die Schwere der Depression (Tx korr. Summenwert HAMD-17 oder Tx korr. Summenwert BDI II) war mit Suizidalität, sowohl als Fremdbeurteilung (Tx Suizidalität HAMD-17) als auch im Selbstbericht (Tx Suizidalität BDI II), zum jeweiligen Messzeitpunkt korreliert. Im Schnitt lässt sich also sagen, je schwerer die Depression ausgeprägt war, desto größer war auch die Suizidalität.

Tabelle 8. Korrelationen der Studienvariablen für die Lithium-Gruppe (oberhalb der Diagonalen) und die AD-Monotherapie-Gruppe (unterhalb der Diagonalen).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1 T1 Suizidalität (HAMD-17)	-	,54**	,25**	,26**	,53**	,37**	,19**	,32**	,44**	,42**	,27**	,35**
2 T1 Suizidalität (BDI II)	,49**	-	,12	,47**	,49**	,76**	,10	,40**	,38**	,61**	,26**	,40**
3 T1 korr. Summenwert HAMD-17	-,19**	-,08	-	,45**	,20**	,10	,46**	,32**	,07	,18	,39**	,30**
4 T1 korr. Summenwert BDI II	,28**	,45**	,24**	-	,27**	,41**	,33**	,82**	,23*	,37**	,41**	,65**
5 T2 Suizidalität (HAMD-17)	,38**	,46**	-,05	,37**	-	,66**	,44**	,49**	,70**	,64**	,47**	,53**
6 T2 Suizidalität (BDI II)	,40**	,47**	-,10	,32**	,59**	-	,35**	,52**	,60**	,79**	,38**	,61**
7 T2 korr. Summenwert HAMD-17	,00	,14*	,39**	,32**	,39**	,26**	-	,59**	,39**	,46**	,68**	,56**
8 T2 korr. Summenwert BDI II	,14*	,26**	,05	,50**	,43**	,50**	,50**	-	,45**	,49**	,55**	,89**
9 T3 Suizidalität (HAMD-17)	,25**	,26**	-,16*	,19*	,56**	,52**	,18**	,33**	-	,69**	,58**	,57**
10 T3 Suizidalität (BDI II)	,28**	,41**	-,13	,26**	,52**	,59**	,21**	,46**	,67**	-	,53**	,66**
11 T3 korr. Summenwert HAMD-17	,00	,02	,19**	,19*	,15*	,18*	,50**	,41**	,41**	,37**	-	,65**
12 T3 korr. Summenwert BDI II	,15	,23**	-,03	,48**	,31**	,34**	,32**	,73**	,47**	,56**	,62**	-

T1 = Messzeitpunkt 1 (Woche 0), T2 = Messzeitpunkt 2 (Woche 2), T3 = Messzeitpunkt 3 (Woche 4). korr. = korrigiert (Summenwert abzüglich Suizidalitätsitem). * $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$.

Einzigste Abweichung stellte in der AD-Monotherapie-Gruppe die negative Korrelation der Depressionsschwere (T1 korr. Summenwert HAMD-17) zum ersten Messzeitpunkt mit der Suizidalität im Fremdbbericht (T1 Suizidalität HAMD-17) zum selbigen Messzeitpunkt dar. Demnach wurden in der AD-Monotherapie-Gruppe Patienten mit schwerer Depression zu Beginn tendenziell eher weniger suizidal eingeschätzt und umgekehrt Patienten mit weniger schwer ausgeprägter Depression eher höher auf der Suizidalitätsskala gewertet. Dieser umgekehrte Zusammenhang zeigte sich weder in der Korrelation zwischen der Einschätzung der Suizidalität durch die Patienten selbst und der Depressionsschwere noch in den Korrelationen der Depressionsschwere und der Suizidalität im Fremdbbericht zu den folgenden Messzeitpunkten.

3.2 Hypothese 1 und 1a

Eine Übersicht der Prädiktoren für die Suizidalität (Fremd- und Selbstbericht) in der Lithium-Gruppe findet sich in Tabelle 9.

In einem ersten Schritt wurde der Einfluss der Zeit auf die Suizidalität nach Kontrolle für Geschlecht, Alter und Komedikation (definiert als eine über zwei Wochen bestehende antisuizidale Begleitmedikation) geprüft. Die Zeit zeigte sich als signifikanter negativer Prädiktor für die Suizidalität sowohl in der Fremdbeurteilung als auch im Selbstbericht, das heißt, die Suizidalität nahm insgesamt über die Dauer der Behandlungszeit ab. Innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen verringerte sich der Wert des Suizidalitätsitems um 0.52 Punkte auf der Fremdbeurteilungsskala und um 0.35 Punkte im Selbstbericht. Insgesamt verringerte sich der Wert vom Beginn der Therapie bis zur vierten Behandlungswoche um durchschnittlich 0.73 Punkte auf der Fremdbeurteilungsskala und um 0.49 Punkte im Selbstbericht. Auch das Alter sagte Suizidalität im Fremd- und Selbstbericht signifikant vorher, je jünger die Patienten waren, desto höher war die Suizidalität ausgeprägt bzw. pro zusätzliches Lebensjahr nahm der Wert des Suizidalitätsitems des HAMD-17 um 0.02 Punkte und des BDI II um 0.01 Punkte ab. Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss. Ebenso wirkte sich eine antisuizidale Komedikation über eine Dauer von zwei Wochen nicht signifikant auf die Suizidalität aus. In einem zweiten Schritt wurde zusätzlich die Depressionsschwere zum jeweiligen Messzeitpunkt, definiert als Summenwert des HAMD-17 bzw. BDI II ausgenommen des Suizidalitätsitems, in das Modell mit aufgenommen. Dabei erwies sich die Schwere der Depression zum jeweiligen Messzeitpunkt als signifikanter Prädiktor für die Suizidalität im Fremd- und Selbstbericht.

Tabelle 9. Einfluss der Zeit auf die Suizidalität (Suizidalitätsitem Fremdbeurteilung HAMD-17 und Selbstbericht BDI II) in der Lithium-Gruppe nach Kontrolle für Geschlecht, Alter, Komedikation und Depressionsschwere.

		HAMD-17				BDI II			
		Anzahl (N)	Schätzwert (b)	Standardfehler (SE)	Konfidenzintervall 95% (KI)	Anzahl (N)	Schätzwert (b)	Standardfehler (SE)	Konfidenzintervall 95% (KI)
<i>Schritt 1</i>		215				138			
Zeit T2			-0.52***	0.08	[-0.68, -0.37]		-0.35***	0.07	[-0.49, -0.22]
Zeit T3			-0.73***	0.08	[-0.88, -0.57]		-0.49***	0.07	[-0.63, -0.35]
Geschlecht weiblich			0.10	0.13	[-0.16, 0.37]		0.14	0.13	[-0.12, 0.40]
Alter			-0.02***	0.00	[-0.03, -0.01]		-0.01***	0.00	[-0.02, -0.00]
Komedikation nein			-0.12	0.14	[-0.39; 0.16]		-0.24	0.13	[-0.51; 0.02]
<i>Schritt 2</i>		214				135			
Zeit T2			-0.13	0.08	[-0.30, 0.03]		-0.12	0.07	[-0.25, 0.01]
Zeit T3			-0.13	0.09	[-0.31, 0.06]		-0.06	0.08	[-0.21, 0.09]
Geschlecht weiblich			0.05	0.12	[-0.19, 0.28]		0.06	0.11	[-0.17, 0.28]
Alter			-0.02***	0.00	[-0.03, -0.01]		-0.00	0.00	[-0.01, 0.00]
Komedikation nein			-0.13	0.12	[-0.38, 0.11]		-0.19	0.12	[-0.42, 0.04]
Depressionsschwere			0.08***	0.01	[0.06, 0.09]		0.04***	0.00	[0.03, 0.04]

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$. T2 = Messzeitpunkt 2 (Woche 2), T3 = Messzeitpunkt 3 (Woche 4). Komedikation definiert als antisuizidale Begleitmedikation (Benzodiazepine oder atypische Antipsychotika) über einen Zeitraum von zwei Wochen. Depressionsschwere definiert als korrigierter Summenwert HAMD-17 bzw. BDI II ausgenommen des Suizidalitätsitems zu Woche 0, Woche 2 und Woche 4.

Je schwerer die Depression ausgeprägt war, desto höher war auch die Suizidalität. Pro zusätzlichen Punkt im korrigierten Summenwert des HAMD-17 vergrößerte sich der Wert des Suizidalitätsitems im Durchschnitt um 0.08 Punkte, bzw. äquivalent in Abhängigkeit des korrigierten Summenwertes des BDI II um 0.04 Punkte. Gleichzeitig zeigte die Zeit keinen signifikanten Einfluss mehr. Das Alter sagte die Suizidalität in der Fremdbeurteilung weiterhin signifikant vorher, je älter die Patienten waren, desto geringer wurde ihre Suizidalität eingeschätzt. Pro zusätzliches Lebensjahr nahm der Wert des Suizidalitätsitems des HAMD-17 wieder um 0.02 Punkte ab. Im Selbstbericht ergab sich kein Zusammenhang zwischen Alter und Suizidalität. Das Geschlecht und die Komedikation hatten weder im Fremd- noch im Selbstbericht einen signifikanten Vorhersagewert für die Suizidalität.

Damit kann der erste Teil der Hypothese, dass in der Lithium-Gruppe die Suizidalität über die Zeit abnimmt, bestätigt werden. Der zweite Teil der Hypothese, dass sich dieser Effekt unabhängig von der Depressionsschwere zeigt, kann nicht verifiziert werden.

3.3 Hypothese 2 und 2a

Eine Übersicht der Prädiktoren für die Suizidalität (Fremd- und Selbstbericht) in der AD-Monotherapie-Gruppe findet sich in Tabelle 10. In einem ersten Schritt wurden der Einfluss der Zeit auf die Suizidalität nach Kontrolle für Geschlecht, Alter und Komedikation, definiert als eine über zwei Wochen bestehende antisuizidale Begleitmedikation (Benzodiazepine oder atypische Antipsychotika), geprüft. Ähnlich wie in der Lithium-Gruppe stellte die Zeit sowohl im Fremd- als auch im Selbstbericht einen signifikanten Prädiktor für Suizidalität dar, das heißt, die Suizidalität nahm insgesamt im Verlauf der Behandlungszeit ab. Innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen gab es eine durchschnittliche Verringerung der Suizidalität um 1.34 Item-Punkte im HAMD-17 und um 0.51 Item-Punkte im BDI II. Über den gesamten Beobachtungszeitraum vom ersten bis zum letzten Messzeitpunkt nahm die Suizidalität im HAMD-17 um 1.46 Item-Punkte und im BDI II um 0.65 Item-Punkte ab. Ebenso erwies sich das Alter als signifikanter Prädiktor. Pro zusätzliches Lebensjahr reduzierte sich der Wert des Suizidalitätsitems sowohl im Fremd- als auch im Selbstbericht um 0.01 Punkte. Für Geschlecht und Komedikation zeigten sich keine signifikanten Werte. In einem zweiten Schritt wurde zusätzlich die Depressionsschwere zum jeweiligen Messzeitpunkt, definiert als Summenwert des HAMD-17 bzw. BDI II ausgenommen des Suizidalitätsitems, in das Modell mit aufgenommen.

Tabelle 10. Einfluss der Zeit auf die Suizidalität (Suizidalitätsitem Fremdbeurteilung HAMD-17 und Selbstbericht BDI II) in der AD-Monotherapie-Gruppe nach Kontrolle für Geschlecht, Alter, Komedikation und Depressionsschwere.

		HAMD-17				BDI II			
	Anzahl (N)	Schätzwert (b)	Standardfehler (SE)	Konfidenzintervall 95% (KI)	Anzahl (N)	Schätzwert (b)	Standardfehler (SE)	Konfidenzintervall 95% (KI)	
<i>Schritt 1</i>	300				274				
Zeit T2		-1.34***	0.08	[-1.49, -1.19]		-0.51***	0.06	[-0.64, -0.39]	
Zeit T3		-1.46***	0.08	[-1.63, -1.29]		-0.65***	0.07	[-0.80, -0.50]	
Geschlecht weiblich		-0.14	0.11	[-0.35, 0.07]		0.00	0.09	[-0.18, 0.18]	
Alter		-0.01*	0.00	[-0.02, -0.00]		-0.01*	0.00	[-0.02, -0.00]	
Komedikation nein		-0.00	0.10	[-0.21; 0.20]		0.08	0.09	[-0.10; 0.26]	
<i>Schritt 2</i>	300				262				
Zeit T2		-1.15***	0.09	[-1.32, -0.98]		-0.03	0.08	[-0.18, 0.12]	
Zeit T3		-1.17***	0.11	[-1.38, -0.96]		0.00	0.09	[-0.18, 0.18]	
Geschlecht weiblich		-0.14	0.11	[-0.35, 0.07]		0.01	0.08	[-0.15, 0.17]	
Alter		-0.01*	0.00	[-0.02, -0.00]		-0.01*	0.00	[-0.01, -0.00]	
Komedikation nein		0.05	0.10	[-0.15, 0.26]		0.07	0.08	[-0.09, 0.24]	
Depressionsschwere		0.03***	0.001	[0.02, 0.05]		0.04***	0.00	[0.04, 0.05]	

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$. T2 = Messzeitpunkt 2 (Woche 2), T3 = Messzeitpunkt 3 (Woche 4). Komedikation definiert als antisuizidale Begleitmedikation (Benzodiazepine oder atypische Antipsychotika) über einen Zeitraum von zwei Wochen. Depressionsschwere definiert als korrigierter Summenwert HAMD-17 bzw. BDI II ausgenommen des Suizidalitätsitems zu Woche 0, Woche 2 und Woche 4.

Hierbei erwies sich die Schwere der Depression zum jeweiligen Messzeitpunkt als signifikanter Prädiktor für die Suizidalität im Fremd- und Selbstbericht. Je höher die Depressionsschwere war, desto stärker war auch die Suizidalität ausgeprägt. Das heißt im Durchschnitt nahmen die Werte des Suizidalitätsitems im Fremdbbericht pro zusätzlichen Punkt im korrigierten Gesamtwert um 0.03 Punkte bzw. äquivalent in Abhängigkeit des korrigierten Summenwertes des BDI II um 0.04 Punkte zu. Gleichzeitig zeigte die Zeit einen signifikanten Einfluss auf die Suizidalität in der Fremdbeurteilung, insofern als die Patienten im Verlauf der Behandlung weniger suizidal eingeschätzt wurden. Innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen verringerte sich der Wert des Suizidalitätsitems um durchschnittlich 1.15 Punkte. Insgesamt zeigte sich für den gesamten Beobachtungszeitraum eine Verringerung des Suizidalitätswertes von 1.17 Punkten. Für die Suizidalität im Selbstbericht ergab sich dieser Effekt nicht. Das Alter erwies sich wie im ersten Schritt als signifikanter Prädiktor. Pro zusätzliches Lebensjahr reduzierte sich das Suizidalitätsitem sowohl im Fremd- als auch im Selbstbericht wieder um 0.01 Punkte. Das Geschlecht und die Komedikation hatten weder im Fremd- noch im Selbstbericht einen signifikanten Vorhersagewert für die Suizidalität.

Damit lässt sich der erste Teil der Hypothese, dass die Suizidalität über die Zeit in der AD-Monotherapie-Gruppe abnimmt, verifizieren. Der zweite Teil der Hypothese, dass sich dieser Effekt in Abhängigkeit der Depressionsschwere zeigt, lässt sich nicht bestätigen.

3.4 Hypothese 3

Zur Überprüfung der Hypothese 3 wurde eine neue Stichprobe generiert, indem die Patienten der Lithium-Gruppe mit den Patienten der AD-Monotherapie-Gruppe zusammengelegt wurden. Zusätzlich zu den bisherigen Prädiktoren Zeit, Geschlecht, Alter, Komedikation und Depressionsschwere wurde die Gruppe (Lithium-Gruppe vs. AD-Monotherapie-Gruppe) und ein Interaktionsterm Zeit x Gruppe als weitere Variablen in das bestehende Modell mit aufgenommen. Tabelle 11 gibt einen Überblick über den Einfluss der Gruppe (Lithium-Gruppe und AD-Monotherapie-Gruppe) und des Interaktionsterms Zeit x Gruppe auf die Suizidalität (Fremdbeurteilung HAMD-17 und Selbstbericht BDI II) nach Kontrolle für Geschlecht, Alter, Komedikation und Depressionsschwere.

Im Gesamtmodell für beide Gruppen erwies sich die Zeit lediglich in Bezug auf die Suizidalität im Fremdbbericht weiterhin als signifikanter Prädiktor, insofern als die Suizidalität

generell im Verlauf der Behandlungszeit abnahm. Während sich der Suizidalitätswert innerhalb der ersten beiden Wochen um 0.25 Item-Punkte verringerte, lag die durchschnittliche Verringerung über den gesamten Beobachtungszeitraum bei 0.31 Item-Punkten. Im Selbstbericht dagegen hatte die Zeit keinen unabhängigen Einfluss auf die Suizidalität. Weiterhin zeigten die Depressionsschwere und das Alter sowohl in der Fremdbeurteilung als auch im Selbstbericht einen signifikanten Einfluss auf die Suizidalität. Das heißt, die Suizidalität zu den einzelnen Messzeitpunkten war umso höher ausgeprägt, je schwerer die Depression zum jeweiligen Messzeitpunkt und je jünger die Patienten waren. Im Durchschnitt nahm die Suizidalität um 0.05 Punkte im HAMD-17 bzw. um 0.04 Punkte im BDI II pro zusätzlichen Punkt auf der korrigierten Gesamtskala des jeweiligen Messinstrumentes zu. Außerdem sank die Suizidalität durchschnittlich um 0.01 Item-Punkte im Fremd- und Selbstbericht pro zusätzliches Lebensjahr. Die Gruppe selbst hatte im Fremdbericht einen signifikanten Einfluss auf die Suizidalität, insofern als in der AD-Monotherapie-Gruppe die durchschnittliche Suizidalität im HAMD-17 insgesamt um 0.49 Item-Punkte höher war als bei der Lithium-Gruppe. Die Interaktion Gruppe (Lithium-Gruppe vs. AD-Monotherapie-Gruppe) x Zeit stellte einen signifikanten Prädiktor für die Suizidalität in der Fremdbeurteilung dar, demnach nahm die Suizidalität in der AD-Monotherapie-Gruppe im zeitlichen Verlauf stärker ab als in der Lithium-Gruppe. Für die Suizidalität im Selbstbericht konnte die Interaktion Gruppe (Lithium-Gruppe vs. AD-Monotherapie-Gruppe) x Zeit den Verlauf nicht signifikant vorhersagen. Das heißt die Gruppenzugehörigkeit konnte den Verlauf der von den Patienten berichteten Suizidalität über die Zeit nicht vorhersagen. Das Geschlecht und die Komedikation waren weder für die Suizidalität im Fremd- noch im Selbstbericht ein signifikanter Prädiktor.

Damit wird Hypothese 3, dass die LA bei Patienten mit unipolarer Depression innerhalb von vier Wochen zu einer stärkeren Reduktion der Suizidalität führt, als bei depressiven Patienten, die eine Monotherapie mit AD erhalten, nicht bestätigt.

Abbildung 3 zeigt den Suizidalitätsverlauf (Fremdbericht HAMD-17) über die drei Messzeitpunkte in Abhängigkeit der Gruppe (Lithium-Gruppe vs. AD-Monotherapie-Gruppe). Während es in den ersten zwei Behandlungswochen zu einem steilen Abfall der Suizidalitätswerte in der AD-Monotherapie-Gruppe kam, war die Abnahme der Suizidalität in der Lithium-Gruppe flacher ausgeprägt. In den zwei darauffolgenden Wochen gleicht sich der Verlauf der Suizidalitätskurve in beiden Gruppen an, während es in der AD-Monotherapie-Gruppe zu einem leichten Anstieg kam, fiel die Suizidalitätskurve der Lithium-Gruppe weiterhin flach ab.

Tabelle 11. Einfluss der Gruppe (Lithium-Gruppe und AD-Monotherapie-Gruppe) und des Interaktionsterms Zeit x Gruppe auf die Suizidalität (Suizidalitätsitem Fremdbeurteilung HAMD-17 und Selbstbericht BDI II) nach Kontrolle für Geschlecht, Alter, Komedikation und Depressionsschwere.

	HAMD-17				BDI II			
	Anzahl (N)	Schätzwert (b)	Standardfehler (SE)	Konfidenzintervall 95% (KI)	Anzahl (N)	Schätzwert (b)	Standardfehler (SE)	Konfidenzintervall 95% (KI)
	527				408			
Zeit T2		-0.25**	0.09	[-0.43, -0.08]		-0.10	0.09	[-0.28, 0.07]
Zeit T3		-0.31**	0.09	[-0.50, -0.12]		-0.01	0.10	[-0.20, 0.18]
Geschlecht weiblich		-0.02	0.08	[-0.18, 0.13]		0.04	0.07	[-0.09, 0.17]
Alter		-0.01***	0.00	[-0.02, -0.00]		-0.01*	0.00	[-0.01, -0.00]
Komedikation nein		0.01	0.08	[-0.15; 0.17]		-0.03	0.07	[-0.16; 0.10]
Depressionsschwere		0.05***	0.00	[0.04, 0.06]		0.04***	0.00	[0.04, 0.05]
Gruppe AMG		0.49***	0.10	[0.29, 0.68]		0.08	0.09	[-0.09, 0.26]
Gruppe AMG x Zeit T2		-0.78***	0.11	[-1.00, -0.57]		0.03	0.10	[-0.17, 0.24]
Gruppe AMG x Zeit T3		-0.67***	0.11	[-0.90, -0.45]		-0.05	0.11	[-0.27, 0.17]

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$. T2 = Messzeitpunkt 2 (Woche 2), T3 = Messzeitpunkt 3 (Woche 4), AMG = Antidepressiva-Monotherapie-Gruppe. Komedikation definiert als antisuizidale Begleitmedikation (Benzodiazepine oder atypische Antipsychotika) über einen Zeitraum von zwei Wochen. Depressionsschwere definiert als korrigierter Summenwert HAMD-17 bzw. BDI II ausgenommen des Suizidalitätsitems zu Woche 0, Woche 2 und Woche 4.

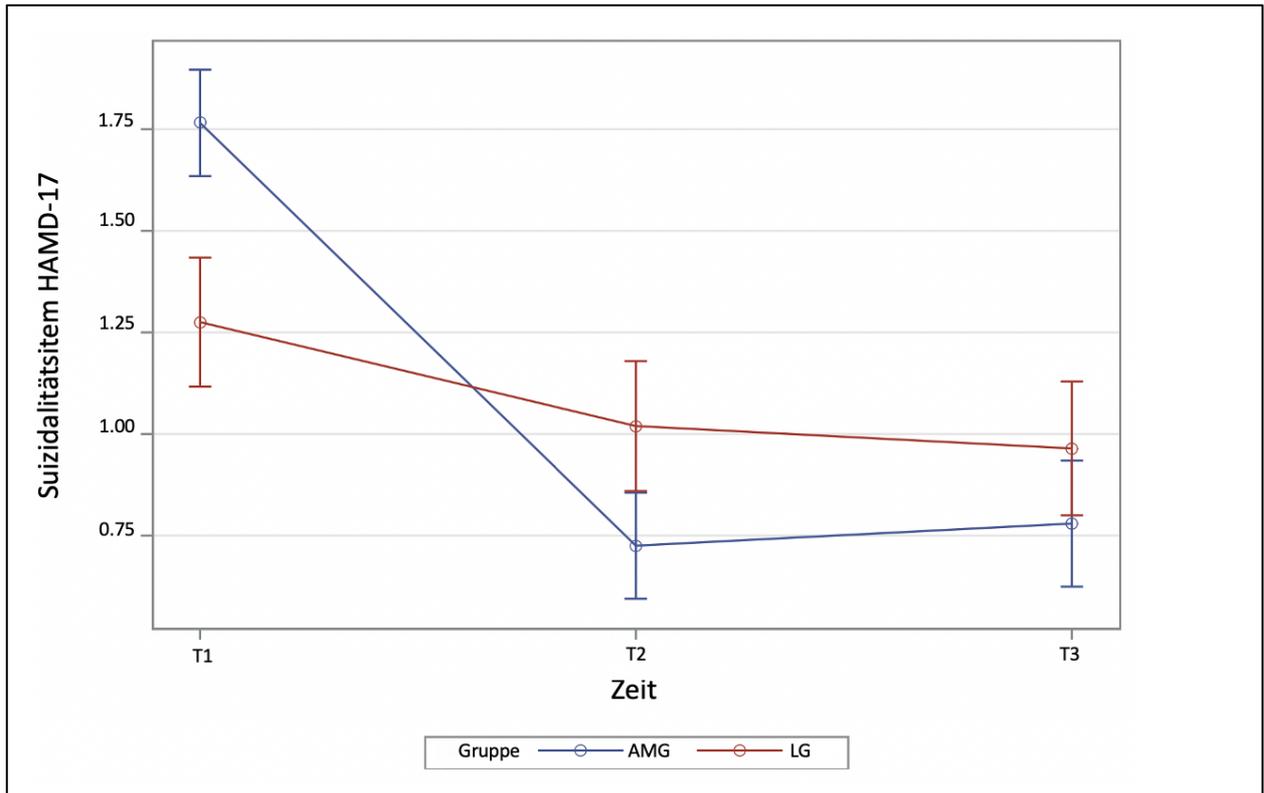


Abbildung 3. Verlauf der Suizidalität (Suizidalitätsitem HAMD-17) über die drei Messzeitpunkte in Abhängigkeit der Gruppe (LG vs. AMG).

Um mögliche konfundierende Einflüsse der unterschiedlichen Gruppenzusammensetzung zu minimieren, wurde auch ein Modell berechnet bei dem zusätzliche Risikofaktoren für Suizidalität, die sich signifikant zwischen den Gruppen unterschieden, berücksichtigt wurden. Dazu wurde die Anzahl der vorangegangenen Suizidversuche und die Anzahl der depressiven Episoden insgesamt zusätzlich als Prädiktoren aufgenommen. Keine der beiden Variablen stellte einen signifikanten Prädiktor für Suizidalität im Fremdbereich dar. Zudem zeigte das erweiterte Modell keine Verbesserung des Modelfits², $\chi^2(1) = 1.27, n.s.$

² Aufgrund von fehlenden Werten auf den beiden Variablen basierte der Modellvergleich auf einer reduzierten Stichprobengröße von $N = 350$.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss der LA auf die Suizidalität zu Beginn der Augmentationsbehandlung bei unipolarer Depression zu untersuchen und diesen mit dem Effekt einer AD-Monotherapie zu vergleichen. Dies ist zum aktuellen Zeitpunkt eine der ersten Studien, die die Wirkung von Lithium auf die Suizidalität in einer frühen Behandlungsphase analysiert.

Für beide Patientengruppen zeigt sich sowohl auf der Fremdbeurteilungsskala als auch in der Selbstberichterstattung eine hochsignifikante Abnahme der Suizidalität über die Zeit. Durch die Korrektur für die Depressionsschwere zum jeweiligen Messzeitpunkt, wurde geprüft, ob es sich um einen spezifischen antisuizidalen Effekt der Medikation unabhängig von der antidepressiven Wirkung handelte. Dabei zeigte sich in der Lithium-Gruppe der antisuizidale Effekt in Abhängigkeit der antidepressiven Wirkung, während in der AD-Monotherapie-Gruppe überraschenderweise eine Abnahme der Suizidalität in der Fremdbeurteilung auch unabhängig von der Depressionsschwere beobachtet werden konnte.

Entgegen der ursprünglichen Annahme war die Abnahme der Suizidalität über die ersten vier Wochen nach Therapiebeginn in der AD-Monotherapie-Gruppe signifikant stärker als bei den Patienten mit einer LA. Zumindest zeigte sich dieser Effekt in Bezug auf die Fremdeinschätzung der Suizidalität und besonders stark innerhalb der ersten zwei Behandlungswochen. Der Selbstbericht ergab keine signifikanten Unterschiede in der Abnahme der Suizidalität zwischen den beiden Gruppen. Generell müssen bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse zusätzlich mögliche Einflüsse durch entscheidende Gruppenunterschiede berücksichtigt werden, auf welche unter Punkt 4.3 näher eingegangen wird.

4.2 Interpretation

Die oben genannten Ergebnisse zeigen, dass es unter einer LA zu einer Abnahme der Suizidalität kommt. Dieses Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen zahlreicher Studien, die belegen, dass Lithium in Langzeitbehandlungen bei Patienten mit affektiven Störungen zu einer Reduktion der Suizidalität führt [6,132,182]. Die vorliegende Arbeit erweitert

die bestehende Evidenz dahingehend, dass sich die Abnahme der Suizidalität bereits schon zu Beginn der Augmentationsbehandlung, also in einer frühen Behandlungsphase, zeigt. Dies wird sowohl von den Patienten selbst berichtet als auch durch klinisches Fachpersonal bestätigt.

Dass sich in der vorliegenden Arbeit ein spezifischer antisuizidaler Effekt Lithiums nicht unabhängig von der antidepressiven Wirkung nachweisen ließ, legt den Schluss nahe, dass die antisuizidale Wirkung stark mit der antidepressiven Wirkung Lithiums konfundiert ist. Demnach wäre Suizidalität als ein Symptom der Depression anzusehen, welches sich mit Abnahme der Depressionsschwere ebenfalls bessert. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Ahrens und Müller-Oerlinghausen [5], die in einer Stichprobe aus 167 Patienten (26,9% unipolar, 55,1% bipolar und 18% schizoaffektiv) während einer Lithiumtherapie von mindestens zwei Jahren einen unabhängigen antisuizidalen Effekt aufzeigen konnten. Dies wird auch durch die Ergebnisse von Conell et al. [183] untermauert, die nachweisen konnten, dass sich der antisuizidale Effekt von Lithium selbst dann nach einer Behandlungsunterbrechung auf gleichem Niveau wiedereinstellte, wenn die stimmungsstabilisierende Wirkung signifikant geringer ausfiel. Dazu erfolgte ein Vergleich von Behandlungsperioden mit und ohne Lithium (durchschnittlich 19,8 Jahre vs. 10,3 Jahre) bei 33 Patienten mit uni-, bipolarer oder schizoaffektiver Störung.

Das wirft die Frage auf, ob Lithium womöglich nur im Rahmen der Rezidiv- und Phasenprophylaxe, also erst bei langer Einnahmedauer, einen spezifischen antisuizidalen Effekt ausbildet und sich deshalb dieser unabhängige Effekt bei kurzer Behandlungsdauer im Rahmen der Anfangsphase einer LA in der vorliegenden Arbeit nicht nachweisen ließ. Gründe hierfür könnten beispielsweise ein verstärkter Zugang zur medizinischen Versorgung oder stabile Lithiumserumwerte sein, auf welche zu einem späteren Zeitpunkt näher eingegangen wird.

Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass in die Studie von Ahrens und Müller-Oerlinghausen [5] nur Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens einen Suizidversuch in der Vorgeschichte hatten. Im Gegensatz hierzu haben in der vorliegenden Arbeit mehr als die Hälfte der Patienten mit Lithiumtherapie noch nie einen Suizidversuch unternommen. Da ein Suizidversuch in der Vorgeschichte einen zusätzlichen Risikofaktor für zukünftiges suizidales Verhalten darstellt [27], kann angenommen werden, dass die Stichprobe von Ahrens und Müller-Oerlinghausen eine besondere Risikogruppe in Bezug

auf Suizidalität umfasst. Demnach stellt sich die Frage, ob Hochrisikopatienten für suizidales Verhalten anders auf die Lithiumtherapie reagieren, bzw. sich bei ihnen eher ein unabhängiger antisuizidaler Effekt zeigt, als bei Patienten, die zwar im Rahmen ihrer psychischen Störung ein erhöhtes Risiko haben, jedoch keine zusätzlichen Risikofaktoren wie suizidales Verhalten in der Vergangenheit aufwiesen.

Einen weiteren Unterschied, den es hervorzuheben gilt, ist die unterschiedliche Operationalisierung von Suizidalität. Während in beiden Studien [5, 183] der Fokus auf konkreten suizidalen Handlungen, wie beispielsweise einem Suizidversuch, lag, wurde in der vorliegenden Arbeit Suizidalität im Sinne von suizidalen Gedanken und Plänen erfasst. Da Suizidalität ein komplexes und breites Konstrukt ist, bietet die Operationalisierung viel Spielraum. Die Spanne zwischen einem Lebensüberdruss-Gefühl und konkreten Suizidhandlungen ist groß und sehr variabel. Es wäre demnach denkbar, dass Lithium erst bei stark ausgeprägter Suizidalität, die sich in suizidalem Verhalten äußert, einen spezifischen Effekt zeigt, der über eine stimmungsstabilisierende und depressionsmindernde Wirkung hinausgeht.

Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass ein Suizid im Rahmen einer Studie ein vergleichsweise seltenes Ereignis darstellt [184]. Eine Studiendauer von mehreren Monaten oder Jahren sowie eine große Teilnehmerzahl erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass ein seltenes Ereignis stattfindet. Die kurzen Beobachtungsdauer und eine vergleichsweise geringe Fallzahl boten in der vorliegenden Arbeit keine Möglichkeit seltene Ereignisse wie suizidale Handlungen hinreichend zu erfassen.

Die unterschiedliche Operationalisierung von Suizidalität liefert auch einen möglichen Erklärungsansatz, warum sich die LA in der vorliegenden Arbeit im Unterschied zu den Ergebnissen anderer Studien einer AD-Monotherapie hinsichtlich der Reduktion von Suizidalität nicht überlegen zeigte. So ergab zum Beispiel eine Metaanalyse von Cipriani et al. [182], dass Lithium verglichen mit anderen Psychopharmakotherapien das Risiko für Suizide um 60% senkt. Für die Berechnung wurden 3.458 Patienten mit psychiatrischen Störungen, davon 1.389 mit einer Lithiumtherapie über mindestens drei Monate, eingeschlossen. Von den 19 untersuchten Studien gab es acht Studien, welche TZA (z.B. Amitriptylin), eine Studie, die SSRI (z.B. Fluvoxamin) und zwei Studien, die tetrazyklische Antidepressiva (z.B. Mirtazapin) als Vergleichsgruppe nutzten. Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit wurde in den Studien Suizidalität wieder anhand konkreter Ereignisse wie

Suizidversuche und tatsächliche Suizide gemessen. Lebensüberdruss-Gedanken oder suizidale Absichten wurden nicht berücksichtigt. Da umstritten ist, ob passive Suizidalität (z.B. Lebensüberdruss-Gedanken) und aktive Suizidalität (z.B. konkrete Handlungspläne die den eigenen Tod betreffen) einer gemeinsamen Hierarchie folgen und als ein Konstrukt erfasst werden können [184], ist es sogar möglich, dass es sich bei suizidalem Verhalten im Sinne von aktiven Handlungen und Suizidalität im Sinne von suizidalen Gedanken ohne konkrete Handlungen um zwei unterschiedliche Phänomene handelt, welche durch verschiedene Pharmakotherapien unterschiedlich beeinflusst werden. Es kann also sein, dass Lithium vor allem in der Reduktion von suizidalen Handlungen, nicht aber in der Reduktion von suizidalen Gedanken und Absichten einer Therapie mit AD überlegen ist.

Eine Studie, die Suizidalität als breites Konstrukt erfasste und speziell die Wirkung der LA in den ersten vier Behandlungswochen mit einem SSRI (Citalopram) verglich, zeigte im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit keinen Unterschied zwischen einer Lithiumaugmentation und einer AD-Monotherapie [185]. Bei den insgesamt 80 Patienten, von denen 40 mit Citalopram plus Lithium und 40 mit Citalopram und einem Placebo behandelt wurden, zeigte sich insgesamt zwar eine Reduktion der Suizidalität, jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In einer Subanalyse konnten die Autoren zusätzlich beobachten, dass von insgesamt 11 Patienten, die nach vier Wochen einen suffizienten Lithiumserumspiegel ($\geq 0,5$ mmol/l) hatten, signifikant mehr Patienten nach Abschluss der Beobachtungszeit eine Remission der Suizidalität zeigten im Vergleich zu den Patienten aus der Placebo-Gruppe und den Lithium-Patienten ohne suffizienten Serumspiegel. Auch wenn die Daten der Subanalyse keinen Aufschluss über den zeitlichen Verlauf der Suizidalität geben, ergibt sich dennoch der Hinweis, dass der antisuizidale Effekt von Lithium möglicherweise in Abhängigkeit von der Dosierung variiert.

Da sich in der vorliegenden Arbeit die LA der AD-Monotherapie in der Reduktion von Suizidalität nicht überlegen zeigte, stellt sich also die Frage, ob und ab wann die Lithiumserumwerte ausreichend hoch waren. Zwar erreichten, im Unterschied zur Studie von Khan et al. [185], in der vorliegenden Arbeit mehr Patienten (76% vs. 27,5%) einen suffizienten Lithiumspiegel ($\geq 0,6$ mmol/l), jedoch ist es möglich, dass sich dieser nicht bei allen Patienten direkt zu Beginn einstellte und somit einen möglichen antisuizidalen Effekt verzögerte. Da es einige Tage bis Wochen dauern kann, bis bei Patienten ein

durchgängig suffizienter Lithiumspiegel erreicht wird, könnte es sein, dass der antisuizidale Effekt speziell in der Anfangsphase der Therapie stark in Abhängigkeit der Serumwerte variiert und deshalb im Vergleich zur AD-Monotherapie erst verzögert auftritt. Dies könnte neben im Folgenden diskutierten Ansätzen zu einer Erklärung beitragen, warum sich die beiden Gruppen vor allem in den ersten zwei Wochen nach Therapiebeginn stärker voneinander unterscheiden als in den letzten zwei Wochen.

Eine weitere Erklärung, warum sich die Lithiumbehandlung in der Akuttherapie in Bezug auf die antisuizidale Wirkung der AD-Monotherapie nicht überlegen und auch keinen unabhängigen antisuizidalen Effekt zeigte, könnte sein, dass Lithium vor allem durch einen langfristig verstärkten Zugang zu medizinischer Versorgung zu einer Reduktion suizidaler Tendenzen führt. Da Lithium wie eingangs erwähnt eine geringe therapeutische Breite und ein breites Nebenwirkungsprofil hat, ist ein individuell angepasstes Therapie-Monitoring von zunächst wöchentlichen und später monatlichen Kontrollen notwendig [186]. Es wäre also denkbar, dass dieser regelmäßige Kontakt dazu führt, dass suizidale Tendenzen und Risikofaktoren früh entdeckt werden und entsprechend darauf reagiert wird. Die Therapie mit gängigen AD und anderen Stimmungsstabilisierern setzt hingegen weniger engmaschige Kontrollen voraus, deshalb fällt der Kontakt zu medizinischen Versorgungseinheiten bei einer Monotherapie geringer aus. Das könnte auch erklären, warum Lithium hinsichtlich der Suizidalität vor allem in der Langzeittherapie, nicht aber zwingend wie hier während der Akuttherapie, anderen AD und stimmungsstabilisierenden Medikamenten, wie zum Beispiel Valproat, überlegen ist [147,182,187].

Überraschenderweise zeigte die Auswertung der Selbstberichte in Bezug auf die Suizidalität keinen Unterschied zwischen der LA und der AD-Monotherapie, obwohl insgesamt eine hohe Korrelation der Selbst- und Fremdbeurteilung vorlag. Dies ist möglicherweise auf eine geringere Subpopulationsgröße in den Selbstberichtsauswertungen zurückzuführen und wäre somit durch eine zu geringe statistische Power bedingt. Das Ausfüllen eines Selbstberichtes war den Patienten freigestellt und erforderte einen zusätzlichen Zeitaufwand, dementsprechend war der Rücklauf der Selbstbeurteilungsbögen insgesamt geringer als das Material an Fremdeinschätzungen, welches im Gespräch mit geschultem Personal erhoben wurde.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Lithium einen suizidalitätsmindernden Effekt hat und sich dieser schon in der frühen Behandlungsphase nachweisen lässt. Nach den vorliegenden Ergebnissen zu urteilen, scheint dieser Effekt im Zusammenhang mit der Reduktion depressiver Symptome zu stehen. Entgegen gegenwärtiger Forschung zeigt sich die LA gegenüber der AD-Monotherapie hinsichtlich der antisuizidalen Wirkung unterlegen. Grund hierfür könnte z. B. die unterschiedliche Operationalisierung von Suizidalität (suizidale Gedanken und Absichten vs. Suizidale Handlungen) oder die im Folgenden diskutierten Gruppenunterschiede sein. Auch denkbar ist, dass bei den Lithiumpatienten das langsamere Erreichen einer therapeutischen Serumkonzentration zu einem initial schwächeren antisuizidalen Effekt im Vergleich zur AD-Monotherapie beigetragen hat.

4.3 Gruppenunterschiede

Um für die LA eine geeignete Vergleichsgruppe mit einer AD-Monotherapie zu schaffen, wurde eine entsprechende Stichprobe aus einer anderen Studie generiert. Abgesehen von den Gruppenunterschieden, für die im Abschlussmodell zusätzlich kontrolliert wurde, unterschieden sich die Ausgangswerte der Suizidalität zu Beginn der Therapie in beiden Gruppen stark voneinander. In der AD-Monotherapie-Gruppe zeigten sich zum ersten Messzeitpunkt signifikant höhere Ausgangswerte als bei den Patienten der Lithium-Gruppe. Dies macht, gemäß dem Phänomen der Regression zur Mitte, einen Abfall der Werte im Verlauf der Zeit wahrscheinlicher als bei niedrigen Ausgangswerten [188]. Das heißt, in der AD-Monotherapie-Gruppe ist eine Reduktion der Suizidalität schon allein durch die Regression zur Mitte wahrscheinlicher bzw. stärker ausgeprägt. Weiterhin fällt eine Inkonsistenz bei der Korrelation zwischen fremdeingeschätzter Suizidalität und Depressionsschwere zu Beginn der Messung in der AD-Monotherapie-Gruppe auf, die nicht erklärt werden konnte. Zudem muss angemerkt werden, dass sich beide Patientengruppen zu Beginn der Messung in unterschiedlichen Stadien des Krankheits- und Behandlungsverlaufes befanden. Während bei Patienten, die eine LA erhielten, gemäß der Leitlinie mindestens ein erfolgloser Medikationsversuch vorliegen musste und sie sich damit zwangsläufig vor dem ersten Messzeitpunkt bereits einige Wochen in stationärer Behandlung befanden, erfolgte in der Vergleichsgruppe die Datenerhebung mit dem Start der AD-Monotherapie also vermutlich zu Beginn des stationären Aufenthalts. Die Patienten der Lithium-Gruppe waren demnach schon in das stationäre Setting integriert und

erhielten zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits ein multimodales Behandlungskonzept inklusive einer antidepressiven medikamentösen Therapie, welche insgesamt zu einer Stabilisierung und einer Reduktion depressiver Symptome beitrugen. Sie befanden sich also zum ersten Messzeitpunkt nicht mehr in einer akut dramatischen Anfangssituation, wie es oft zu Beginn einer stationären Aufnahme der Fall ist, sondern eher in einem stabilisierten Stadium mit entsprechend geringerer Suizidalität. Im Gegensatz dazu ist anzunehmen, dass die Patienten, die eine Monotherapie mit AD erhielten, zu Beginn der Messung am Anfang ihres stationären Aufenthalts standen und sich demnach eher in einer akuten unbehandelten oder akut verschlechterten Phase ihrer Erkrankung mit entsprechend stärker ausgeprägten Symptomen befanden. Zudem gab es laut Studienprotokoll vor Beginn der Messung bei den Patienten in Gruppe 1 mit AD-Monotherapie eine Absetzperiode, in der eine bereits bestehende Medikation mit einem Antidepressivum sukzessive abgesetzt wurde. Auch wenn keine Daten zur genauen Anzahl vorliegen, ist denkbar, dass sich bei vielen Patienten der Zustand und auch eine bereits vorhandene Suizidalität durch das initiale Absetzen des Antidepressivums zunächst zusätzlich verschlechterten (z.B. durch Verlust der Teilwirksamkeit des bestehenden Antidepressivums oder im Rahmen eines Absetzsyndroms) und durch Einsetzen der neuen Medikation dementsprechend stärker besserten. Ein derartiger Effekt würde bei stabil vorbehandelten Patienten, die eine LA erhalten sollten, keine Rolle spielen.

Diese Überlegungen könnten erklären, warum sich die Gruppen in Bezug auf die Schwere der Suizidalität zu Studienbeginn und den Suizidalitätsverlauf in den ersten zwei Behandlungswochen deutlich voneinander unterschieden. Während bei den Patienten mit einer AD-Monotherapie die Suizidalität innerhalb der ersten zwei Wochen stark abfiel, war der Unterschied in den beiden darauffolgenden Wochen zwischen den beiden Gruppen weniger stark ausgeprägt. Der steilere Verlauf innerhalb der AD-Monotherapie-Gruppe während der ersten zwei Behandlungswochen könnte durch höhere Ausgangswerte im Rahmen einer akuten Krise und damit einhergehend durch den Übergang von einer akuten Anfangsphase in eine stabilere Übergangsphase begründet werden.

4.4 Nebenergebnis

Auch wenn sich in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigen ließ, dass eine LA einer Monotherapie mit AD hinsichtlich der antisuizidalen Wirkung überlegen ist, so muss hervorgehoben werden, dass sich ein positiver Effekt der AD-Monotherapie auf die Suizidalität

zeigte. Dies liefert einen Beitrag zur bestehenden Debatte um eine antisuizidale Wirkung von AD und deckt sich mit den Befunden einer Metaanalyse von Beasley et al. [189]. Die Analyse von 17 doppelt verblindeten Studien mit insgesamt 3.065 Patienten zum Vergleich von SSRI (Fluoxetin) mit TZA oder Placebo erbrachte eine signifikant stärkere Reduktion von Suizidgedanken unter der Therapie mit AD verglichen mit der Placebo-Therapie. Auch Simon et al. [190] konnten in einer Studie mit 65.103 Patienten beobachten, dass sich das Suizidrisiko bei Patienten mit AD verglichen mit Patienten ohne Therapie vier Wochen nach Behandlungsbeginn signifikant reduzierte. Bei den AD der neuen Generation zeigte sich sogar bereits unmittelbar nach Therapiebeginn eine Abnahme der Suizidversuchsrate, während sich im Vergleich dazu bei TZA kein Effekt in der akuten Behandlungsphase nachweisen ließ. Ebenso konnten Gibbons et al. [115] belegen, dass sich unter einer AD-Monotherapie im Vergleich zu einer Placebo-Therapie suizidale Gedanken und suizidales Verhalten signifikant stärker verringerten. Untersucht wurden dabei insgesamt 9.185 Patienten, die entweder mit SSRI (Fluoxetin), SNRI (Venlafaxin) oder einem Placebo behandelt wurden. Es stellte sich heraus, dass diese Reduktion der Suizidalität eng verknüpft war mit der Reduktion depressiver Symptome. Ein unabhängiger Effekt ließ sich nicht nachweisen. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, wonach sich der antisuizidale Effekt der AD-Monotherapie überraschenderweise unabhängig von der antidepressiven Wirkung zeigte. Das heißt die Suizidalität nahm über den zeitlichen Behandlungsverlauf ab, auch nachdem für die Schwere der Depression kontrolliert wurde. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass der Einfluss einer antisuizidalen Komedikation nicht ganz ausgeschlossen werden kann. Zwar wurde in der vorliegenden Arbeit für eine antisuizidale Komedikation ab einer Dauer von zwei Wochen kontrolliert (unter der Annahme, dass nur eine antisuizidale Begleitmedikation in ausreichender Dauer einen Effekt auf die Suizidalität zeigt), allerdings konnten aus methodischen Gründen Einzeldosen nicht berücksichtigt werden. Auch wenn bei der Erhebung der Messinstrumente immer Symptome über einen Gesamtzeitraum von sieben Tagen abgefragt wurden, wäre denkbar, dass schon eine antisuizidale Begleitmedikation von wenigen Tagen vor und während des jeweiligen Erhebungstermin zu einer Verzerrung der Suizidalitätseinschätzung führen könnte. In zukünftiger Forschung gilt es das vorliegende Ergebnis zu überprüfen.

Zudem bedarf es zusätzlicher Forschung, um zu prüfen, wie sich einzelne Antidepressivaklassen auf die Suizidalität auswirken. So fanden beispielsweise Khan et al. [106] in

einer Metaanalyse mit insgesamt 48.277 Patienten hinsichtlich des Suizidrisikos keine Unterschiede zwischen Placebo, SSRI und anderen AD. Donovan et al. [191] berichteten in einer retrospektiven Analyse mit 222 Suizidopfern sogar von einer Verdoppelung des relativen Suizidrisikos unter SSRI verglichen mit TZA. Auch Jick et al. [192] fanden eine Verdoppelung des relativen Suizidrisikos unter SSRI (Fluoxetin) verglichen mit TZA. Untersucht wurden hierfür 143 Suizide unter 172.580 Patienten mit AD Therapie. Es scheint demnach möglich, dass es generell Unterschiede in der antisuizidalen Wirkung in Abhängigkeit der verschiedenen Medikamenten Subklassen gibt.

Insgesamt bleibt die Befundlage zu der antisuizidalen Wirkung von AD inhomogen. Die vorliegende Arbeit stützt bereits bestehende Evidenz zu einem protektiven Effekt von AD auf die Suizidalität und erweitert diese um einen Hinweis auf eine spezifische antisuizidale Wirkung von AD in der Akutbehandlung der unipolaren Depression.

4.5 Klinische Implikationen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen in Einklang mit Ergebnissen aus Langzeitstudien einen protektiven Effekt von Lithium in Bezug auf Suizidalität, auch wenn sich dieser nicht unabhängig von der Abnahme des depressiven Syndroms darstellte. Zwar hat Lithium eine geringe therapeutische Breite und birgt somit das Risiko in einer intentionalen Überdosis toxisch oder gar letal zu wirken. Es ist jedoch bekannt, dass Lithium selten mit der Absicht einer Selbsttötung eingenommen wird und dass dieses Risiko nicht höher ist als bei anderen AD oder Antipsychotika [193–195]. Es ist also anzunehmen, dass der Benefit einer erfolgreichen LA das Risiko einer intentionalen Überdosierung überwiegt. Priorität hinsichtlich einer suizidpräventiven Wirkung bei Patienten mit Depression hat sicherlich die Linderung der depressiven Symptomatik mit einer suffizienten antidepressiven Therapie.

In der teils kontroversen Diskussion über die Wirkung von AD auf Suizidalität [107,108,110,113,114], kann die vorliegende Arbeit Evidenzen für einen protektiven Effekt untermauern.

4.6 Stärken und Limitationen

Die vorliegende Arbeit behandelt derzeit als eine der ersten die Fragestellung nach einem akut antisuizidalen Effekt von Lithium. Zudem umfasst sie eine bisher einzigartige Stichprobe von Patienten mit therapieresistenter unipolarer Depression, die im Rahmen einer prospektiven Längsschnittstudie eine Lithiumtherapie erhielten. Die bis dato größte Stichprobe dieser Art schafft eine hohe statistische Aussagekraft.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung des untersuchten Patientenkollektiv decken sich zudem mit epidemiologischen Daten für depressive Erkrankungen [69], was für die Repräsentativität der vorliegenden Stichprobe spricht.

Der durchschnittliche Lithiumspiegel der teilnehmenden Patienten befand sich im angestrebten therapeutischen Bereich, was eine aussagekräftige Ergebnisbeurteilung erlaubt. Im Vergleich dazu hatten Vorläuferstudien zur Lithiumtherapie häufig das Problem nicht-suffizienter Lithiumspiegel [81].

Zur prospektiven Erhebung der Depressionsschwere und der Suizidalität wurde der standardisierte HAMD-17 bzw. HAMD-21 verwendet. Ein Patient wurde über den gesamten Beobachtungszeitraum jeweils vom gleichen Untersucher befragt. Um bei mehreren an der Studie beteiligten Untersuchern die Inter-Rater-Variabilität zu minimieren, wurden regelmäßig HAMD-Rater-Trainings durchgeführt. Zusätzlich wurden Depressionsschwere und Suizidalität auch noch im Rahmen einer Selbsteinschätzung durch die Patienten mittels des BDI II erfasst. Damit wurden zwei unterschiedliche Methoden zur Erhebung der relevanten Variablen verwendet.

Zudem wurde die Studie in einem multizentrischen Design mit insgesamt zwölf psychiatrischen Kliniken durchgeführt, was lokale Ergebnisverzerrungen reduziert. Damit ist die externe Validität deutlich höher als bei Single-Center-Studien [196].

Suizidalität wurde in der vorliegenden Arbeit jeweils anhand eines Items im Rahmen eines Depressionsfragebogens beurteilt. Dieses Vorgehen eignet sich vor allem für eine erste Annäherung an die Fragestellung. Eine vollständige Klärung ist damit jedoch nicht möglich. Spezielle Fragebögen zur Suizidalität, wie die Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) [197], bieten die Möglichkeit, das Konstrukt differenzierter und in seiner ganzen Breite zu erheben und damit auch umfangreichere Aussagen zur Wirksamkeit von Lithium in Bezug auf akute Suizidalität zu treffen.

Da die vorliegende Studie nur Patienten mit einer LA beinhaltete, wurde als Vergleichsgruppe eine geeignete Stichprobe aus einer anderen Studie generiert. Zwar sind beide Studien im Aufbau und in der Wahl der Messinstrumente vergleichbar, dennoch befinden sich die Patienten in unterschiedlichen Behandlungsstadien und weisen deshalb entscheidende Gruppenunterschiede auf. Eine randomisiert kontrollierte Studie, bei der die Patienten nach dem Zufallsprinzip einer Experimentalgruppe oder einer Vergleichsgruppe zugeordnet werden, bietet an dieser Stelle einen größeren Aussagewert. Um diese Limitation so gering wie möglich zu halten, wurde zusätzlich ein Modell spezifiziert, das für den Einfluss von relevanten Gruppenunterschieden zwischen der AD-Monotherapie-Gruppe und der Lithium-Gruppe statistisch kontrollierte. Dieses Modell führte jedoch nicht zu einer Verbesserung des Modellfits.

4.7 Ausblick

Weitere Untersuchungen mit einem randomisiert kontrollierten Studiendesign, einer differenzierteren Erfassung der Suizidalität und einer Prüfung sowohl von Lithium als auch verschiedener AD-Subklassen sind erforderlich, um die hier vorliegenden Ergebnisse zu prüfen und genauer einordnen zu können. Dieser Notwendigkeit kommt zum Teil eine neue Studie nach, die sich derzeit noch in der Durchführung befindet [198]. Dabei handelt es sich um eine multizentrische placebo-kontrollierte Studie, die den Einfluss von Lithium auf die Suizidalität prüft. Die Stichprobe soll insgesamt 254 Patienten mit affektiver Störung umfassen. Zur Messung der Suizidalität werden die Sheehan-Suicidality Tracking Scale (S-STTS) und die Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) verwendet. Auch die Frage, ob die antisuizidale Wirkung von Lithium bei verschiedenen Patientengruppen (Risiko- vs. Hochrisikopatienten) oder verschiedenen Ausprägungen von Suizidalität unterschiedlich ausfällt, bleibt bislang offen und sollte gezielt untersucht werden. Als Erweiterung der vorliegenden Arbeit wäre es interessant, den antisuizidalen Wirkmechanismus von Lithium zu spezifizieren. Dazu müssten mögliche Mediatoren, wie beispielsweise aggressives und impulsives Verhalten, miterfasst werden. So könnte geprüft werden, ob der antisuizidale Effekt durch einen Mediator vermittelt wird, was Aufschluss über eine bisher ungeklärte Fragestellung geben würde.

Lithium hat nicht nur gute Evidenzen in der Therapie affektiver Störungen, sondern auch in Bezug auf die protektive Wirkung bei Suizidalität. Pharmakologisch und therapeutisch

kommt ihm damit eine besondere Rolle zu, nicht zuletzt auch weil Lithium keiner Klasse Antikonvulsiva, AD oder Antipsychotika zugeordnet werden kann. Trotz fehlendem kommerziellen Interesses hat Lithium wie kein anderes Medikament überzeugende Wirksamkeitsbelege erbracht [79,85,199]. Dennoch ist es im klinischen Gebrauch und in der Forschung unterrepräsentiert [200].

Ein besseres Verständnis der antisuizidalen Wirkung von Lithium und der Lithiumtherapie im Allgemeinen könnte zu einem verstärkten klinischen Einsatz führen. Dies wäre nicht nur im Hinblick auf die Therapie affektiver Störungen, sondern auch im Rahmen der WHO Ziele zur Reduktion der weltweiten Suizidzahlen von hoher Relevanz. Bisher spielt die Pharmakologie in Strategien zur Suizidprävention und -therapie insgesamt eine untergeordnete Rolle, die in der Forschung wenig repräsentiert ist [148]. Lithium verspricht durch die vielfach belegte antisuizidale Wirkung ein großes Potential in der Frage nach effektiven Strategien zur Senkung weltweiter Suizidzahlen. Deshalb sollte Lithium sowohl in der klinischen Praxis als auch in der aktuellen Forschung mehr Aufmerksamkeit finden.

5 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. Mental health [Internet]. 2017 [zitiert 25. Juni 2018]. Verfügbar unter: http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/
2. Cavanagh JTO, Carson AJ, Sharpe M, Lawrie SM. Psychological autopsy studies of suicide: a systematic review. *Psychol Med*. 2003;33:395–405.
3. Lewitzka U, Severus E, Bauer R, Ritter P, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M. The suicide prevention effect of lithium: more than 20 years of evidence-a narrative review. *Int J bipolar Disord*. 2015;3:32.
4. Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, Sarchiapone M, Sokolowski M, Titelman D, Zalsman G, Zemishlany Z, Carli . The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry*. Elsevier; 2012;27:129–41.
5. Ahrens B, Müller-Oerlinghausen B. Does lithium exert an independent antisuicidal effect? *Pharmacopsychiatry*. 2001;34:132–6.
6. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Br Med J*. 2013;346.
7. Wolfersdorf M. Suizidalität. *Nervenarzt*. 2008;79:1319-1336.
8. Wolfersdorf M, Franke C. Suizidalität - Suizid und Suizidprävention. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2006;74:400–19.
9. World Health Organization. World Health Statistics 2017 : Monitoring Health for The SDGs. World Heal. Organ. 2017.
10. Schmidtke A, Bille-Brahe U, De Leo D, Kerkhof A, Wasserman D. Suicidal behaviour in Europe. Results from the WHO/EURO Multicentre Study on Suicidal Behaviour. Göttingen: Hogrefe & Huber; 2001.
11. Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry*. 1999;156:181–9.
12. Pritchard C, Baldwin DS. Elderly suicide rates in Asian and English-speaking countries. *Acta Psychiatr Scand*. 2002;105:271–5.
13. Conwell Y, Duberstein PR, Caine ED. Risk factors for suicide in later life. *Biol Psychiatry*. 2002;52:193–204.
14. Waern M, Rubenowitz E, Wilhelmson K. Predictors of Suicide in the Old Elderly. *Gerontology*. 2003;49:328–34.
15. Shao Y, Zhu C, Zhang Y, Yu H, Peng H, Jin Y, Shi G, Wang N, Chen Z, Chen Y, Jiang Q. Epidemiology and temporal trend of suicide mortality in the elderly in Jiading,

- Shanghai, 2003–2013: a descriptive, observational study. *BMJ Open*. 2016;6:e012227.
16. Statistisches Bundesamt. Todsursachenstatistik [Internet]. 2015 [zitiert 12. September 2017]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachen-2120400157004.pdf?__blob=publicationFile
17. Shah A. The relationship between suicide rates and age: an analysis of multinational data from the World Health Organization. *Int psychogeriatrics*. 2007;19:1141–52.
18. Moscicki EK, O'Carroll P, Rae DS, Locke BZ, Roy A, Regier DA. Suicide attempts in the Epidemiologic Catchment Area Study. *Yale J Biol Med*. 1988;61:259–68.
19. Mejias-Martin Y, Marti-Garcia C, Rodriguez-Mejias C, Valencia-Quintero JP, Garcia-Caro MP, Luna J de D. Suicide attempts in Spain according to prehospital healthcare emergency records. *PLoS One*. 2018;13:e0195370.
20. Varnik P. Suicide in the world. *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9:760–71.
21. Krug EG, Mercy JA, Dahlberg LL, Zwi AB. The world report on violence and health. *Lancet*. 2002;360:1083–8.
22. Chang B, Gitlin D, Patel R. The depressed patient and suicidal patient in the emergency department: evidence-based management and treatment strategies. *Emerg Med Pract*. 2011;13:1–4.
23. Zeppegno P, Gramaglia C, Castello LM, Bert F, Gualano MR, Ressico F, Coppola I, Avanzi GC, Siliquini R, Torre E. Suicide attempts and emergency room psychiatric consultation. *BMC Psychiatry*. 2015;15:13.
24. Crosby AE, Han B, Ortega LAG, Parks SE, Gfroerer J. Suicidal Thoughts and Behaviors Among Adults Aged ≥ 18 Years - United States, 2008-2009. *Surveill Summ*. 2011;60:1–22.
25. Qin P, Agerbo E, Mortensen PB. Suicide risk in relation to socioeconomic, demographic, psychiatric, and familial factors: a national register-based study of all suicides in Denmark, 1981-1997. *Am J Psychiatry*. 2003;160:765–72.
26. Chang S-S, Stuckler D, Yip P, Gunnell D. Impact of 2008 global economic crisis on suicide: time trend study in 54 countries. *BMJ*. 2013;347:f5239.
27. Beautrais AL. Subsequent mortality in medically serious suicide attempts: a 5 year follow-up. *Aust N Z J Psychiatry*. 2003;37:595–9.
28. Cavanagh JT, Owens DG, Johnstone EC. Suicide and undetermined death in south east Scotland. A case-control study using the psychological autopsy method. *Psychol Med*. 1999;29:1141–9.

29. Phillips MR, Yang G, Zhang Y, Wang L, Ji H, Zhou M. Risk factors for suicide in China: a national case-control psychological autopsy study. *Lancet*. 2002;360:1728–36.
30. Brent DA, Oquendo MA, Birmaher B, Greenhill L, Kolko D, Stanley B, Zelazny J, Brodsky B, Firinciogullari S, Ellis S, Mann J. Peripubertal suicide attempts in offspring of suicide attempters with siblings concordant for suicidal behavior. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1486–93.
31. Qin P, Agerbo E, Mortensen PB. Suicide risk in relation to family history of completed suicide and psychiatric disorders: a nested case-control study based on longitudinal registers. *Lancet*. 2002;360:1126–30.
32. Cheng AT, Chen TH, Chen CC, Jenkins R. Psychosocial and psychiatric risk factors for suicide. Case-control psychological autopsy study. *Br J Psychiatry*. 2000;177:360–5.
33. Runeson B, Asberg M. Family history of suicide among suicide victims. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1525–6.
34. McGuffin P, Marusic A, Farmer A. What can psychiatric genetics offer suicidology? *Crisis*. 2001;22:61–5.
35. Statham DJ, Heath AC, Madden PA, Bucholz KK, Bierut L, Dinwiddie SH, Slutske WS, Dunne MP, Martin NG. Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study. *Psychol Med*. 1998;28:839–55.
36. Roy A, Segal NL, Sarchiapone M. Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1075–6.
37. Roy A. Genetic and biologic risk factors for suicide in depressive disorders. *Psychiatr Q*. 1993;64:345–58.
38. Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior. *Mol Psychiatry*. 2003;8:646–53.
39. Yohn CN, Gergues MM, Samuels BA. The role of 5-HT receptors in depression. *Mol Brain*. 2017;10:28.
40. Brent DA, Johnson BA, Perper J, Connolly J, Bridge J, Bartle S, Rather C. Personality Disorder, Personality Traits, Impulsive Violence, and Completed Suicide in Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994;33:1080–6.
41. McGirr A, Renaud J, Bureau A, Seguin M, Lesage A, Turecki G. Impulsive-aggressive behaviours and completed suicide across the life cycle: a predisposition for younger age of suicide. *Psychol Med*. 2008;38:407–17.
42. Brezo J, Paris J, Turecki G. Personality traits as correlates of suicidal ideation, suicide

attempts, and suicide completions: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2006;113:180–206.

43. Dumais A, Lesage AD, Alda M, Rouleau G, Dumont M, Chawky N, Roy M, Mann JJ, Benkelfat C, Turecki G. Risk factors for suicide completion in major depression: a case-control study of impulsive and aggressive behaviors in men. *Am J Psychiatry.* 2005;162:2116–24.

44. Sher L, Grunebaum MF, Burke AK, Chaudhury S, Mann JJ, Oquendo MA. Depressed Multiple-Suicide-Attempters - A High-Risk Phenotype. *Crisis.* 2017;38:367–75.

45. Singh PK, Rao VR. Explaining suicide attempt with personality traits of aggression and impulsivity in a high risk tribal population of India. *PLoS One.* 2018;13:e0192969.

46. Lyu CP, Pei JR, Beseler LC, Li YL, Li JH, Ren M, Stallones L, Ren SP. Case control study of impulsivity, aggression, pesticide exposure and suicide attempts using pesticides among farmers. *Biomed Environ Sci.* 2018;31:242–6.

47. Gvion Y. Aggression, impulsivity, and their predictive value on medical lethality of suicide attempts: a follow-up study on hospitalized patients. *J Affect Disord.* 2018;227:840–6.

48. Cantor PC. Personality characteristics found among youthful female suicide attempters. *J Abnorm Psychol.* 1976;85:324–9.

49. Brodsky BS, Oquendo MA, Ellis SP, Haas GL, Malone KM, Mann JJ. The relationship of childhood abuse to impulsivity and suicidal behavior in adults with major depression. *Am J Psychiatry.* 2001;158:1871–7.

50. Grunebaum MF, Ramsay SR, Galfalvy HC, Ellis SP, Burke AK, Sher L, Printz D, Kahn DA, Mann JJ, Oquendo MA. Correlates of suicide attempt history in bipolar disorder: a stress-diathesis perspective. *Bipolar Disord.* 2006;8:551–7.

51. Oquendo MA, Galfalvy H, Russo S, Ellis SP, Grunebaum MF, Burke A, Mann JJ. Prospective study of clinical predictors of suicidal acts after a major depressive episode in patients with major depressive disorder or bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1433–41.

52. Bostwick JM, Pankratz VS. Affective disorders and suicide risk: a reexamination. *Am J Psychiatry.* 2000;157:1925–32.

53. Beautrais AL, Joyce PR, Mulder RT, Fergusson DM, Deavoll BJ, Nightingale SK. Prevalence and comorbidity of mental disorders in persons making serious suicide attempts: a case-control study. *Am J Psychiatry.* 1996;153:1009–14.

54. Conwell Y, Thompson C. Suicidal behavior in elders. *Psychiatr Clin North Am.*

2008;31:333–56.

55. Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D, Wasserman D. Suicide and mental disorders: do we know enough? *Br J Psychiatry*. 2003;183:382–3.

56. Conwell Y, Duberstein PR, Cox C, Herrmann JH, Forbes NT, Caine ED. Relationships of age and axis I diagnoses in victims of completed suicide: a psychological autopsy study. *Am J Psychiatry*. 1996;153:1001–8.

57. Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D, Wasserman D. Psychiatric diagnoses and suicide: revisiting the evidence. *Crisis*. 2004;25:147–55.

58. Arsenault-Lapierre G, Kim C, Turecki G. Psychiatric diagnoses in 3275 suicides: a meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2004;4:37.

59. Harris EC, Barraclough B. Excess mortality of mental disorder. *Br J Psychiatry*. 1998;173:11–53.

60. Wolfersdorf M. *Der suizidale Patient in Klinik und Praxis*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2000.

61. Angst J, Angst F, Stassen HH. Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 2:56-57,113-116.

62. Barraclough B, Bunch J, Nelson B, Sainsbury P. A hundred cases of suicide: clinical aspects. *Br J Psychiatry*. 1974;125:355–73.

63. Harwood D, Hawton K, Hope T, Jacoby R. Psychiatric disorder and personality factors associated with suicide in older people: a descriptive and case-control study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:155–65.

64. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. *World Heal Organ*. 2017;1–24.

65. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, de Girolamo G, Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Katz SJ, Kessler RC, Kovess V, Lepine JP, Ormel J, Polidori G, Russo LJ, Vilagut G, Almansa J, Arbabzadeh-Bouchez S, Autonell J, Bernal M, Buist-Bouwman MA, Codony M, Domingo-Salvany A, Ferrer M, Joo SS, Martinez-Alonso M, Matschinger H, Mazzi F, Morgan Z, Morosini P, Palacin C, Romera B, Taub N, Vollebergh WAM. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109:21–7.

66. Bell CC. *Dsm-iv: Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. JAMA. 1994;272:828–9.

67. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural*

disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.

68. Bauer M, Bschor T, Pfennig A, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World J Biol Psychiatry*. 2007;8:67–104.

69. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Moller H-J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14:334–85.

70. Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust*. 1949;2:349–52.

71. Adli M. Sequentielle Pharmakotherapie bei therapieresistenter Depression: Standardisierung oder Personalisierung? Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2010.

72. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller H-J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 2: maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold. *World J Biol Psychiatry*. 2002;3:69–86.

73. Nierenberg AA, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry*. 1990;51:39–50.

74. Thase ME. Treatment-resistant depression: prevalence, risk factors, and treatment strategies. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:e18.

75. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden Di, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederehe G, Fava M. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006;354:1231–42.

76. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, Ritz L, Nierenberg AA, Lebowitz BD, Biggs MM, Luther JF, Shores-Wilson K, Rush AJ. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006;354:1243–52.

77. Little A. Treatment-resistant depression. *Am Fam Physician*. 2009;80:167–72.

78. Bauer M, Adli M, Baethge C, Berghofer A, Sasse J, Heinz A, Bschor T. Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological

mechanisms. *Can J Psychiatry*. 2003;48:440–8.

79. Bschor T, Bauer M, Adli M. Chronic and treatment resistant depression: diagnosis and stepwise therapy. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111:766–75.

80. Bauer M, Döpfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19:427–34.

81. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:935–40.

82. Bauer M, Adli M, Ricken R, Severus E, Pilhatsch M. Role of lithium augmentation in the management of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2014;28:331–42.

83. Nelson JC, Baumann P, Delucchi K, Joffe R, Katona C. A systematic review and meta-analysis of lithium augmentation of tricyclic and second generation antidepressants in major depression. *J Affect Disord*. 2014;168:269–75.

84. Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol*. 2006;20:347–55.

85. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379:721–8.

86. Bschor T, Bauer M. Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression. *Curr Pharm Des*. 2006;12:2985–92.

87. Haimovich A, Eliav U, Goldbourt A. Determination of the lithium binding site in inositol monophosphatase, the putative target for lithium therapy, by magic-angle-spinning solid-state NMR. *J Am Chem Soc*. 2012;134:5647–51.

88. Brown KM, Tracy DK. Lithium: the pharmacodynamic actions of the amazing ion. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013;3:163–76.

89. Wegener G, Bandpey Z, Heiberg IL, Mork A, Rosenberg R. Increased extracellular serotonin level in rat hippocampus induced by chronic citalopram is augmented by subchronic lithium: neurochemical and behavioural studies in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;166:188–94.

90. Scheuch K, Holtje M, Budde H, Lautenschlager M, Heinz A, Ahnert-Hilger G, Priller J. Lithium modulates tryptophan hydroxylase 2 gene expression and serotonin release in primary cultures of serotonergic raphe neurons. *Brain Res*. 2010;1307:14–21.

91. Okamoto Y, Motohasi N, Hayakawa H, Muraoka M, Yamawaki S. Addition of lithium to chronic antidepressant treatment potentiates presynaptic serotonergic function without changes in serotonergic receptors in the rat cerebral cortex. *Neuropsychobiology*.

1996;33:17–20.

92. Adli M, Bschor T, Bauer M, Lucka C, Lewitzka U, Ising M, Uhr M, Müller-Oerlinghausen B, Baethge C. Long-term outcome after lithium augmentation in unipolar depression: focus on HPA system activity. *Neuropsychobiology*. 2009;60:23–30.
93. Bschor T, Adli M, Baethge C, Eichmann U, Ising M, Uhr M, Modell S, Kunzel H, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M. Lithium augmentation increases the ACTH and cortisol response in the combined DEX/CRH test in unipolar major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27:470–8.
94. Bauer M, Forsthoff A, Baethge C, Adli M, Berghofer A, Döpfmer S, Bschor T. Lithium augmentation therapy in refractory depression-update 2002. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253:132–9.
95. Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:8455–9.
96. Quiroz JA, Gould TD, Manji HK. Molecular effects of lithium. *Mol Interv*. 2004;4:259–72.
97. Marmol F. Lithium: bipolar disorder and neurodegenerative diseases possible cellular mechanisms of the therapeutic effects of lithium. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2008;32:1761–71.
98. Ryves WJ, Harwood AJ. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;280:720–5.
99. Woodgett JR. Molecular cloning and expression of glycogen synthase kinase-3/factor A. *EMBO J*. 1990;9:2431–8.
100. Martin M, Rehani K, Jope RS, Michalek SM. Toll-like receptor-mediated cytokine production is differentially regulated by glycogen synthase kinase 3. *Nat Immunol*. 2005;6:777–84.
101. Beurel E, Michalek SM, Jope RS. Innate and adaptive immune responses regulated by glycogen synthase kinase-3 (GSK3). *Trends Immunol*. 2010;31:24–31.
102. Rowe MK, Chuang D-M. Lithium neuroprotection: molecular mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Mol Med*. 2004;6:1–18.
103. Chiu C-T, Chuang D-M. Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders. *Pharmacol Ther*. 2010;128:281–304.
104. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review. *BMJ*. 2005;330:385.

105. Hammad TA, Laughren TP, Racoosin JA. Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:203–7.
106. Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA. Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants, and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry*. 2003;160:790–2.
107. Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: a replication analysis of the Food and Drug Administration Database. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2001;4:113–8.
108. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:311–7.
109. Storosum JG, van Zwieten BJ, van den Brink W, Gersons BP, Broekmans AW. Suicide risk in placebo-controlled studies of major depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1271–5.
110. Leon AC, Solomon DA, Li C, Fiedorowicz JG, Coryell WH, Endicott J, Keller MB. Antidepressants and risks of suicide and suicide attempts: a 27-year observational study. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:580–6.
111. Coupland C, Hill T, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. *BMJ*. 2015;350:h517.
112. Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, Hammad TA, Temple R, Rochester G. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2009;339:b2880.
113. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, Hutton B. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005;330:396.
114. Braun C, Bschor T, Franklin J, Baethge C. Suicides and suicide attempts during long-term treatment with antidepressants: a meta-analysis of 29 placebo-controlled studies including 6,934 patients with major depressive disorder. *Psychother Psychosom*. 2016;85:171–9.
115. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Davis J, Mann JJ. Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: reanalysis of the randomized placebo-controlled studies

of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69:580–7.

116. Haußmann R, Bauer M, Lewitzka U, Müller-Oerlinghausen B. Psychopharmaka zur Behandlung suizidaler Patienten und zur Suizidprävention. *Nervenarzt*. 2016;87:483–7.

117. Dorus W, Ostrow DG, Anton R, Cushman P, Collins JF, Schaefer M, Charles HL, Desai P, Hayashida M, Malkerneker U. Lithium treatment of depressed and nondepressed alcoholics. *JAMA*. 1989;262:1646–52.

118. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghofer A, Strohle A, Müller-Oerlinghausen B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1429–35.

119. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen O-P, Montgomery P, Ascher J, Paska W, Earl N, DeVeaugh-Geiss J. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1013–24.

120. Kok RM, Vink D, Heeren TJ, Nolen WA. Lithium augmentation compared with phenelzine in treatment-resistant depression in the elderly: an open, randomized, controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1177–85.

121. Lauterbach E, Felber W, Müller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Bronisch T, Meyer T, Kilb B, Lewitzka U, Hawellek B, Quante A, Richter K, Broocks A, Hohagen F. Adjunctive lithium treatment in the prevention of suicidal behaviour in depressive disorders: a randomised, placebo-controlled, 1-year trial. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118:469–79.

122. Müller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Grof E, Grof P, Lenz G, Schou M, Simhandl C, Thau K, Volk J, Wolf R. The effect of long-term lithium treatment on the mortality of patients with manic-depressive and schizoaffective illness. *Acta Psychiatr Scand*. 1992;86:218–22.

123. Wolf T, Müller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Grof P, Schou M, Felber W, Grof E, Lenz G, Nilsson A, Simhandl C, Thau K, Vestergaard P, Wolf R. How to interpret findings on mortality of long-term lithium treated manic-depressive patients?! Critique of different methodological approaches. *J Affect Disord*. 1996;39:127–32.

124. Bocchetta A. Mortality follow-up of patients since commencing lithium therapy. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2005;25:197–9.

125. Nilsson A. Mortality in recurrent mood disorders during periods on and off lithium. A complete population study in 362 patients. *Pharmacopsychiatry*. 1995;28:8–13.

126. Song J, Sjolander A, Joas E, Bergen SE, Runeson B, Larsson H, Landen M,

- Lichtenstein P. Suicidal behavior during lithium and valproate treatment: a within-individual 8-year prospective study of 50,000 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2017;174:795–802.
127. Kallner G, Lindelius R, Petterson U, Stockman O, Tham A. Mortality in 497 patients with affective disorders attending a lithium clinic or after having left it. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33:8–13.
128. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*. 2003;290:1467–73.
129. Kessing LV, Sondergard L, Kvist K, Andersen PK. Suicide risk in patients treated with lithium. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:860–6.
130. Neuner T, Hübner-Liebermann B, Haen E, Hausner H, Felber W, Wittmann M. Completed suicides in 47 psychiatric hospitals in Germany results from the AGATE-study. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44:324–30.
131. Tondo L, Jamison K, Baldessarini R. Effect of lithium maintenance on suicidal behavior in major mood disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;836:339–51.
132. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord*. 2006;8:625–39.
133. Guzzetta F, Tondo L, Centorrino F, Baldessarini RJ. Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:380–3.
134. Ohgami H, Terao T, Shiotsuki I, Ishii N, Iwata N. Lithium levels in drinking water and risk of suicide. *Br J Psychiatry*. 2009;194:464–5.
135. Kapusta ND, Mossaheb N, Etzersdorfer E, Hlavin G, Thau K, Willeit M, Praschak-Rieder N, Sonneck G, Leithner-Dziubas K. Lithium in drinking water and suicide mortality. *Br J Psychiatry*. 2011;198:346–50.
136. Giotakos O, Nisianakis P, Tsouvelas G, Giakalou V-V. Lithium in the public water supply and suicide mortality in Greece. *Biol Trace Elem Res*. 2013;156:376–9.
137. Blüml V, Regier MD, Hlavin G, Rockett IRH, König F, Vyssoki B, Bschor T, Kapusta ND. Lithium in the public water supply and suicide mortality in Texas. *J Psychiatr Res*. 2013;47:407–11.
138. Vita A, De Peri L, Sacchetti E. Lithium in drinking water and suicide prevention: a review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30:1–5.
139. Liaugaudaite V, Mickuviene N, Raskauskiene N, Naginiene R, Sher L. Lithium levels in the public drinking water supply and risk of suicide: A pilot study. *J Trace Elem Med*

Biol. 2017;43:197–201.

140. König D, Baumgartner J, Blüml V, Heerlein A, Tellez C, Baus N, Kapusta ND. Impact of natural lithium resources on suicide mortality in Chile 2000-2009: a geographical analysis. *Neuropsychiatr.* 2017;31:70–6.

141. Klempan TA, Sequeira A, Canetti L, Lalovic A, Ernst C, Ffrench-Mullen J, Turecki G. Altered expression of genes involved in ATP biosynthesis and GABAergic neurotransmission in the ventral prefrontal cortex of suicides with and without major depression. *Mol Psychiatry.* 2009;14:175–89.

142. Bernstein HG, Tausch A, Wagner R, Steiner J, Seeleke P, Walter M, Dobrowolny H, Bogerts B. Disruption of glutamate-glutamine-GABA cycle significantly impacts on suicidal behaviour: survey of the literature and own findings on glutamine synthetase. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013;12:900–13.

143. Marcus SR, Nadiger HA, Chandrakala M V, Rao TI, Sadasivudu B. Acute and short-term effects of lithium on glutamate metabolism in rat brain. *Biochem Pharmacol.* 1986;35:365–9.

144. Kovacsics CE, Gottesman II, Gould TD. Lithium's antisuicidal efficacy: elucidation of neurobiological targets using endophenotype strategies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2009;49:175–98.

145. Müller-Oerlinghausen B. Arguments for the specificity of the antisuicidal effect of lithium. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;251:72–5.

146. Müller-Oerlinghausen B, Lewitzka U. Lithium reduces pathological aggression and suicidality: a mini-review. *Neuropsychobiology.* 2010;62:43–9.

147. Hayes JF, Pitman A, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, Osborn DPJ. Self-harm, unintentional injury, and suicide in bipolar disorder during maintenance mood stabilizer treatment: a UK population-based electronic health records study. *JAMA psychiatry.* 2016;73:630–7.

148. Saunders KEA, Hawton K. The role of psychopharmacology in suicide prevention. *Epidemiol Psychiatr Soc.* 2009;18:172–8.

149. Terao T. Aggression, suicide, and lithium treatment. *Am J Psychiatry.* 2008;165:1356–7.

150. Mann J, Arango VA, Avenevoli S, Brent DA, Champagne FA, Clayton P, Currier D, Dougherty DM, Haghghi F, Hodge SE, Kleinman J, Lechner T, McMahon F, Moscicki EK, Oquendo MA, Pandey GN, Pearson J, Stanley B, Terwilliger J, Wenzel A. Candidate endophenotypes for genetic studies of suicidal behavior. *Biol. Psychiatry.* 2009;65:556–

63.

151. Wasserman D, Geijer T, Sokolowski M, Rozanov V, Wasserman J. Nature and nurture in suicidal behavior, the role of genetics: some novel findings concerning personality traits and neural conduction. *Physiol Behav.* 2007;92:245–9.

152. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003;160:636–45.

153. Antypa N, Serretti A, Rujescu D. Serotonergic genes and suicide: a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23:1125–42.

154. Bortolato M, Pivac N, Muck Seler D, Nikolac Perkovic M, Pessia M, Di Giovanni G. The role of the serotonergic system at the interface of aggression and suicide. *Neuroscience.* 2013;236:160–85.

155. Steiner J, Biela H, Brisch R, Danos P, Ullrich O, Mawrin C, Bernstein HG, Bogerts B. Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. *J Psychiatr Res.* 2008;42:151–7.

156. Malone RP, Bennett DS, Luebbert JF, Rowan AB. Aggression classification and treatment response. *Psychopharmacol Bull.* Superintendent of Documents; 1998;34:41.

157. Glenn MB, Wroblewski B, Parziale J, Levine L, Whyte J, Rosenthal M. Lithium carbonate for aggressive behavior or affective instability in ten brain-injured patients. *Am J Phys Med Rehabil.* 1989;68:221–6.

158. Luchins DJ, Dojka D. Lithium and propranolol in aggression and self-injurious behavior in the mentally retarded. *Psychopharmacol Bull.* 1989;25:372–5.

159. Bellus SB, Stewart D, Vergo JG, Kost PP, Grace J, Barkstrom SR. The use of lithium in the treatment of aggressive behaviours with two brain-injured individuals in a state psychiatric hospital. *Brain Inj.* 1996;10:849–60.

160. Van Putten T, Sanders DG. Lithium in treatment failures. *J Nerv Ment Dis.* 1975;161:255–64.

161. Rifkin A, Quitkin F, Carrillo C, AG B, DF K. Lithium carbonate in emotionally unstable character disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1972;27:519–23.

162. Dorrego MF, Canevaro L, Kuzis G, Sabe L, Starkstein SE. A randomized, double-blind, crossover study of methylphenidate and lithium in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: preliminary findings. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14:289–95.

163. Tupin JP, Smith DB, Clanon TL, Kim LI, Nugent A, Groupe A. The long-term use of

- lithium in aggressive prisoners. *Compr Psychiatry*. 1973;14:311–7.
164. Sheard MH. Effect of Lithium on Human Aggression. *Nature*. 1971;230:113–4.
165. Campbell M, Small AM, Green WH, Jennings SJ, Perry R, Bennett WG, Anderson L. Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate. A comparison in hospitalized aggressive children with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:650–6.
166. Campbell M, Adams PB, Small AM, Kafantaris V, Silva RR, Shell J, Perry R, Overall JE. Lithium in hospitalized aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:445–53.
167. Malone RP, Delaney MA, Luebbert JF, Cater J, Campbell M. A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:649–54.
168. Sheard MH. Effect of Lithium on Foot Shock Aggression in Rats. *Nature*. 1970;228:284–5.
169. Eichelman B, Thoa NB, Perez-Cruet J. Alkali metal cations: effects on aggression and adrenal enzymes. *Pharmacol Biochem Behav*. 1973;1:121–3.
170. Mukherjee BP, Pradhan SN. Effects of lithium on foot shock-induced aggressive behavior in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1976;222:125–31.
171. Marini JL, Sheard MH, Kosten T. Study of the role of serotonin in lithium action using shock-elicited fighting. *Commun Psychopharmacol*. 1979;3:225–33.
172. Prasad V, Sheard MH. Effect of lithium upon desipramine enhanced shock-elicited fighting in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1982;17:377–8.
173. Sheard MH. Aggressive behavior: modification by amphetamine, p-chlorophenylalanine and lithium in rats. *Agressologie*. 1973;14:327–30.
174. Oehler J, Jahkel M, Schmidt J. The influence of chronic treatment with psychotropic drugs on behavioral changes by social isolation. *Pol J Pharmacol Pharm*. 1985;37:841–9.
175. Einat H. Establishment of a battery of simple models for facets of bipolar disorder: a practical approach to achieve increased validity, better screening and possible insights into endophenotypes of disease. *Behav Genet*. 2007;37:244–55.
176. Brain PF, Al-Maliki S. Effects of lithium chloride injections on rank-related fighting, maternal aggression and locust-killing responses in naive and experienced „TO“ strain mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 1979;10:663–9.
177. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56–62.

178. Bech P. Pharmacological treatment of depressive disorders: a review. In: Deković M, Sartorius N, Herausgeber. *Depress Disord*. 2. Aufl. Chichester: Wiley; 2002:89–127.
179. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967;6:278–96.
180. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561–71.
181. Hautzinger M, Keller F, Kühner C. *BDI II Beck Depressions-Inventar*. Revision. Frankfurt: Pearson; 2006.
182. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1805–19.
183. Conell J, Just R, Felber W. Suizidale Handlungen in einer Kohorte 20-jähriger Lithiumbehandlungen. Dritte Mitteldeutsche Psychiatrietage Stand der Ursachen- und Therapieforschung bei psychischen Erkrankungen; 2001 März 16-17; Magdeburg, Deutschland Abstract-Bd.
184. Tondo L, Baldessarini RJ. Suicidal behavior in mood disorders: response to pharmacological treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18:88.
185. Khan A, Khan SRF, Hobus J, Faucett J, Mehra V, Giller EL, Rudolph RL. Differential pattern of response in mood symptoms and suicide risk measures in severely ill depressed patients assigned to citalopram with placebo or citalopram combined with lithium: Role of lithium levels. *J Psychiatr Res*. 2011;45:1489–96.
186. Petzold J, Bauer M, Severus E. Update – Lithium in der Phasenprophylaxe Bipolarer Störungen. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2018;86:745–53.
187. Collins JC, McFarland BH. Divalproex, lithium and suicide among medicaid patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;107:23–8.
188. Galton F. Regression Towards Mediocrity in Hereditary Stature. *J Anthropol Inst Gt Britain Irel*. 1886;15:246–63.
189. Beasley CMJ, Dornseif BE, Bosomworth JC, Saylor ME, Rampey AHJ, Heiligenstein JH, Thompson VL, Murphy DJ, Masica DN. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *BMJ*. 1991;303:685–92.
190. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS. Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry*. 2006;163:41–7.
191. Donovan S, Kelleher MJ, Lambourn J, Foster T. The occurrence of suicide following the prescription of antidepressant drugs. *Arch Suicide Res*. 1999;5:181–92.

192. Jick SS, Dean AD, Jick H. Antidepressants and suicide. *BMJ*. BMJ Group; 1995;310:215–8.
193. Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GCJ, Youniss J, Reid N, Rouse WG, Rembert RS, Borys D. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med*. 2004;22:335–404.
194. Waddington D, McKenzie IP. Overdose rates in lithium-treated versus antidepressant-treated outpatients. *Acta Psychiatr Scand*. 1994;90:50–2.
195. Vestergaard P, Aagaard J. Five-year mortality in lithium-treated manic-depressive patients. *J Affect Disord*. 1991;21:33–8.
196. Röhrig B, du Prel J-B, Blettner M. Study design in medical research: part 2 of a series on the evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106:184–9.
197. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova K V, Oquendo MA, Currier GW, Melvin GA, Greenhill L, Shen S, Mann JJ. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*. 2011;168:1266–77.
198. Lewitzka U, Jabs B, Fülle M, Holthoff V, Juckel G, Uhl I, Kittel-Schneider S, Reif A, Reif-Leonhard C, Gruber O, Djawid B, Goodday S, Haußmann R, Pfennig A, Ritter P, Conell J, Severus E, Bauer M. Does lithium reduce acute suicidal ideation and behavior? A protocol for a randomized, placebo-controlled multicenter trial of lithium plus Treatment As Usual (TAU) in patients with suicidal major depressive episode. *BMC Psychiatry*. London: BioMed Central; 2015;15:117.
199. Malhi GS, Tanious M, Das P, Berk M. The science and practice of lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012;46:192–211.
200. Young A. Lithium and suicide. *Lancet Psychiatry*. 2014;1:483–4.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Zoé Jung, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Der Einfluss der Lithiumaugmentation auf Suizidalität in der Akutbehandlung der unipolaren Depression (The impact of lithium augmentation on suicidality in the acute treatment of unipolar depression)* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

21.04.21

Datum

Unterschrift

7 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8 Danksagung

Mein Dank gilt vor allem Herrn Prof. Mazda Adli und Dr. Roland Ricken für die Einbindung in das wissenschaftliche Projekt und die Überlassung des Themas. Außerdem bedanke ich mich für die ausdauernde und kompetente Betreuung meiner Doktorarbeit.

Weiterhin bedanke ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der AG Affektive Störungen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie für die Mitwirkung am Projekt, das angenehme Arbeitsumfeld sowie Rat und Tat.

Abschließend gilt mein Dank meinen Freunden und meiner Familie, insbesondere dir, Janis, danke ich für all deine Geduld und tatkräftige Unterstützung.