

Mogens Schou og litium

Per Vestergaard

Mogens Schou (1918-2005) er den danske psykiater, der mest effektivt og blivende har placeret sit eget og sit lands navn på psykiatriens verdenskort. Dette kapitel omhandler Mogens Schou's livslange arbejde med litium, men indledes med et rids af litiums historie forud for den psyko-farmakologiske revolution, der indtraf i årene omkring 1950 hvor Mogens Schou påbegyndte sit virke.

Litium som lægemiddel før 1949

Litium er et grundstof, nr. 3 i det periodiske system og tilhører gruppen af alkalimetaller, som også blandt andre rummer natrium og kalium. Litium blev isoleret af den svenske kemiker Johan Arfwedson i 1817 fra en bjergart fundet på Utø i den Stockholmske skærgård. Litium som metal er ustabil og derfor svært at opbevare. Det håndteres oftest som et salt, i hvilket anjonen er klorid, citrat, sulfat eller karbonat.

Allerede i 1843 fremkom den første meddelelse om anvendelsen af litium som lægemiddel, idet litiumkarbonat blev givet til en patient med blæresten. I 1886 skrev den danske neurolog Carl Lange "Om periodiske depressionstilstande og deres patogenese" i hvilken han omtaler anvendelsen af litium til behandling af sindslidelser, en behandling som også blev anvendt af hans broder, Fritz Lange, der var overlæge på Sindssygehospitalet i Middelfart. Denne anvendelse af litium gik dog i glemmebogen igen. Litium blev senere et meget anvendt tonikum og blev i USA solgt vidt og bredt som "lithia water" og ligeledes, men uden held, anvendt til behandling af mange legemlige sygdomme.

I slutningen af 1940-erne var det i USA blevet almindeligt at anvende litiumsalte som et "harmløst" smagssubstitut til patienter, der på grund af hjerte-karsygdom skulle undgå natriumklorid. Denne praksis medførte imidlertid flere tilfælde af litiumforgiftning, hvoraf nogle fik et dødeligt forløb. Rapporterne herom førte til et forbud i Amerika mod anvendelsen af litiumholdige salte. Disse ulykkelige hændelser fik senere en betydelig

indflydelse på de amerikanske myndigheders villighed til at registrere litium som lægemiddel til behandling af sindslidelser.

John Cade og litiumurat

Den australske psykiater John Cade (1912-1980) opdagede i 1948 litiums potentiale som psykofarmakon. Han publicerede i 1949 resultaterne af 10 maniske patienters vellykkede behandling med litium (Medical Journal of Australia, 36, 349-52) og indledte hermed den psykofarmakologiske revolution. John Cade's opdagelse afsluttede de foregående hundrede års forsøg på at finde konstruktive anvendelser for litium som farmakon og skabte samtidig grundlaget for den moderne psykofarmakologi, som i høj grad blev præget af Mogens Schou's indsats for at fremme den terapeutiske anvendelse af litium.



*John Frederick Joseph Cade 1912- 1980
Courtesy of Herald and WeeklyTimes portrait
collection, State Library of Victoria*

Baggrunden for John Cades opdagelse var følgende: Under 2. Verdenskrig var John Cade officer i den australske hær og blev efter Singapores fald taget til fange af japanerne. Under 3½ år i krigsfangenskab spekulerede John Cade på årsagerne til de psykiske sygdomme. Han søgte i overensstemmelse med den tids medicinske tænkning i metaboliske forstyrrelser og forestillede sig, at mani-depressiv sindslidelse - hans hovedinteresse - var forårsaget af et stofskifteprodukt, der, når det fandtes i overskud, udøvede en giftvirkning, som forårsagede mani og når, det var i underskud, en depressiv tilstand.

Efter krigens afslutning genoptog John Cade sit arbejde som psykiater i Melbourne, Australien, og startede samtidig nogle primitive videnska-

belige undersøgelser, i hvilke han opsamlede døgndiureser fra patienter med forskellige diagnoser og indsprøjtede urinen på marsvin. Marsvinene døde uanset patienternes diagnose. John Cade sluttede sig til, at det var urinstof og urinsyre der forårsagede forsøgsdyrenes død. For at teste sine hypoteser anskaffede John Cade sig et let opløseligt urinsyresalt, litiumurat. Når forsøgsdyrene blev behandlet med litiumurat havde det en besynderlig, ikke tidligere iagttaget, virkning på dyrene. De blev inaktive og langsomme, men var ved fuld bevidsthed. Cade's geni viser sig ved, at han herefter testede, om det var litiumdelen eller urinsyredelen af saltet, der forårsagede den påfaldende adfærdsændring hos dyrene. Det viste sig at være litiumdelen, idet dyrene blev tilsvarende inaktive, når de fik litiumkarbonat. Herefter testede John Cade litiumsalte på sig selv for at få indtryk af bivirkningsprofil og forgiftningsrisiko. De uønskede virkninger syntes ikke at være fremherskende (en iagttagelse John Cade snart kom til at revidere), og han påbegyndte derfor sine undersøgelser på de 10 maniske patienter med det refererede overordentlig gunstige resultat. Tilsvarende undersøgelser af litiums terapeutiske virkning på patienter med skizofreni og alvorlige depressioner gav ikke samme positive resultater. John Cade opdagede også snart, at de maniske patienter, der responderede på litiumbehandlingen, betalte en høj pris i form af bivirkninger, og den allerførste af Cade's 10 refererede patienter døde 2 år senere af en litiumforgiftning.

Hermed var scenen sat for Mogens Schou's virke og de næste 50 års udvikling af behandlingen med litium. Selv deltog John Cade, der betegnes som "en beskeden mand", ikke særlig aktivt i denne udvikling, selvom han først i 1977 tog sin afsked som leder af Royal Park hospitalet i Melbourne. Han etablerede dog et nært bekendtskab med dem, der tog over, ikke mindst med Mogens Schou, som han besøgte i Danmark, og som besøgte ham i Australien.

Mogens Schou og litiumpionererne

Mogens Schou blev ansat som videnskabelig medarbejder ved Psykiatrisk Hospital i Århus i 1951. Han var læge med interesse for laboratorieforskning, som han tidligere havde udført under studieophold i Norge og USA. I Århus havde professor Erik Strömngren netop læst de australske meddelelser om den vellykkede litiumbehandling af mani, og han foreslog derfor



*Mogens Schou 1918- 2005,
Professor ved Århus universitet*

Schou som sin første opgave at undersøge dette interessante lægemiddel nærmere. Mogens Schou behandlede herefter, sammen med en gruppe af hospitalets læger, 38 maniske patienter med litiumsalte i en for den tid ret avanceret, blindet undersøgelse, måske den første af sin art i klinisk psykiatri. Undersøgelsesresultaterne var positive og blev publiceret i en opsigtsvækkende artikel fra 1954 med titlen ”The treatment of manic psychosis by the administration of lithium salts” (Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 17, 250-60). Artiklen var bemærkelsesværdig af flere grunde, dels fordi der indgik placebokontrol i undersøgelsen, dels fordi serumlitiumniveauet blev kontrolleret med analyser på et flammespektrofotometer, noget ganske nyt på den tid, og endelig fordi denne undersøgelse af patienter også indeholdt en beskrivelse af bivirkninger og forgiftningssymptomer. Resultaterne viste, at ca. 80 % af de maniske patienter kom sig godt på litiumbehandlingen. Det stemte i det væsentlige overens med resultater, der sideløbende blev rapporteret fra andre europæiske lande. På grund af forgiftningsskandalerne i USA skulle der gå mange år, før amerikanske forskere påbegyndte behandling af psykiatriske patienter med litium.

Mogens Schou’s meddelelser om de gunstige behandlingsresultater blev læst af Poul Christian Bastrup (1918-2000) som allerede i 1957 påbegyndte en undersøgelse af litiums terapeutiske effekt på svært syge maniodepressive patienter, der var indlagt på det daværende Statshospital i Vordingborg. Bastrup oparbejdede ret hurtigt en stor patientgruppe, som han fulgte gennem flere år, og han opdagede, at de patienter, der fortsatte behandlingen med litium, fik færre sygdomsepisoder end forud for behand-

lingens påbegyndelse, en del af patienterne blev fuldstændig symptomfri. Heraf sluttede Baastrup, at litium også havde en forebyggende virkning på såvel mani som depression. Det førte til en forestilling om, at litium forebyggede sygdomsanfald ikke blot hos de patientgrupper, der i dag betegnes som bipolare, men også dem, der kaldes unipolare, idet denne distinktion ikke var etableret i 1950-erne, hvor alle patienter blev henregnet til den mani-depressive sygdomskategori, hvad enten manier havde vist sig eller ej. Baastrups behandlingsresultater blev publiceret i 1964 med titlen "The use of lithium in manic-depressive psychosis" (Comprehensive Psychiatry, 5, 396-408).



Poul Christian Baastrup, 1918-2001. Overlæge ved KAS Glostrup 1960

Herefter fulgte et frugtbart samarbejde mellem Mogens Schou og Poul Christian Baastrup, et samarbejde der resulterede i yderligere en række artikler på basis af Baastrup's patientmateriale – nu fra Statshospitalet i Glostrup, hvortil Baastrup var flyttet i 1960 – og med databearbejdelse og fremlæggelse af Mogens Schou. Samarbejdet resulterede i en banebrydende artikel fra 1967 "Lithium as a prophylactic agent: Its effect against recurrent depression and manic-depressive psychoses" (Archives of General Psychiatry, 16, 162-172). Samme år offentliggjorde Mogens Schou en "Citation classic" med titlen "Lithium in psychiatric therapy and prophylaxis" (Journal of Psychiatric Research, 6, 67-79), i hvilken han opsummerede al datidens tilgængelig viden om litiums farmakologi og terapeutiske anvendelse. Mogens Schou havde i mellemtiden disputeret med afhandlingen "Litium i den psykiatriske terapi" baseret på 3 farma-

kologiske og dyreeksperimentelle studier af litiums biologi og farmakologi og havde desuden opnået speciallæge anerkendelse i klinisk kemi. I 1971 blev han udnævnt til professor ved Århus Universitet.

Tyve år efter Cade's offentliggørelse af de første gunstige behandlingsresultater med litium var behandlingen efterhånden udbredt til alle vestlige lande, og selv i USA (hvor litium endnu ikke var godkendt af FDA til behandling af psykiatriske patienter) var kliniske undersøgelser påbegyndt, og litium introduceret i rutinebehandlingen. Litiums historie gennem de følgende 20 år blev præget af en konsolidering, hvor litiumbehandlingen fandt en naturlig plads blandt de øvrige nye psykofarmaka trods svære og til tider forbitrede kampe om denne placerings berettigelse.

Kamp og konsolidering

Efter 20 års pionertid indtraf en begivenhed, som fik betydelig indflydelse på litiumbehandlingens udbredelse. Professor Michael Shepherd fra Institute of Psychiatry i London skrev sammen med en yngre medarbejder et usædvanligt kritisk og personligt indlæg til Lancet med titlen "Prophylactic lithium: Another therapeutic myth?" (Lancet, 1, 968-71, 1968). Dette indlæg blev begyndelsen til en årelang og bitter strid mellem på den ene side Schou og Baastrup og de mange kolleger rundt om i verden, der ligesom dem var blevet overbevist om litiums fremragende terapeutiske egenskaber, og på den anden side en række skeptikere anført af Michael Shepherd. Shepherd var kritisk, fordi den forebyggende litiumbehandling ikke var blevet afprøvet i en randomiseret, kontrolleret undersøgelse. Debatten endte med, at Schou og Baastrup tog udfordringen op og gennemførte et dobbelt-blindt, randomiseret seponeringsstudie (med sekvensanalyse), som hurtigt førte til en konstatering af litiumbehandlingens overlegenhed. Denne undersøgelse blev publiceret i 1970 (Lancet, 2, 326-30). Der kan også rettes metodologiske indvendinger mod seponeringsstudiet, men da en gruppe englændere anført af Alec Coppen i 1971 offentliggjorde en lege artis dobbelt-blind, randomiseret undersøgelse, der ligeledes viste litiums overlegenhed over for placebo, blev sagen efterhånden lukket, og det videnskabelige samfund accepterede, at litium var et effektivt lægemiddel til behandling af mani og til forebyggelse af mani-depressiv sygdom. Hvorvidt litiums effektivitet også kunne udstrækkes til behan-

dling af depression, i det mindste bipolar depression, og til forebyggelse af tilbagevendende depressive episoder, er vedblevet at være et diskussionsemne.

Knap var debatten om litiums profylaktiske virkning lukket, før et nyt angreb på litiumbehandlingen blev lanceret, denne gang fra en helt uventet kant, nemlig Mogens Schous egen hjemby, Århus, hvor læger fra Nefrologisk afdeling og Patologisk-Anatomisk Institut havde undersøgt 13 patienter med litiumforgiftning. I 1977 offentliggjorde de deres fund, som tydede på, at langtidsbehandling med litium forårsagede nyreskader, såvel strukturelle som funktionelle (Hestbeck et al., *Kidney International*, 12, 205-13). Den efterfølgende debat i videnskabelige tidsskrifter blev hurtigt døbt "The kidney scare", og i kølvandet på den skræmmekampagne, der fulgte, fik mange maniodepressive patienter seponeret deres i øvrigt vel fungerende litiumbehandling med nye episoder, hospitalsindlæggelser og i visse tilfælde selvmord til følge. De følgende 5 år så et meget stort antal undersøgelser af litiumbehandlede patienters nyrefunktion, såvel evnen til at koncentrere urinen som til at rense den for giftstoffer, dagens lys. Hertil kom, at nogle centre udførte nyrebiopsier på litiumbehandlede patienter. Det samlede resultat af undersøgelserne var, at litium givetvis påvirker nyrefunktionen, således at en stor del af de behandlede patienter udvikler polyuri (der oftest er reversibel), færre patienter udvikler efter langtidsbehandling nedsat nyrefunktion (nedsat GFR), og nogle få pådrager sig strukturelle forandringer. Det hele benævnes af nefrologerne: Litiuminduceret nefropati. Litium har flere andre bivirkninger, ligesom der er risiko for fosterskader og udvikling af forgiftning. Alle disse uønskede virkninger nødvendiggør et stramt kontrolprogram for patienter i litiumbehandling, et program der bl.a. omfatter monitorering af thyreoideafunktionen (TSH) og nyrefunktionen (se-kreatinin). De ophedede videnskabelige debatter om virkningerne, de mange artikler om bivirkningerne og ikke mindst Mogens Schou's utrættelige skribent- og foredragsvirksomhed medvirkede på godt og ondt til, at kendskabet til litiumbehandling blev udbredt over hele Verden. Udover sine ca. 600 videnskabelige artikler og utallige bogkapitler vil Mogens Schou især blive husket for sin lille bog til patienterne, der på dansk hedder "Litiumbehandling af maniodepressiv sygdom, en vejledning". Den er udkommet i mange oplag og oversat til talrige sprog - fra

engelsk til litauisk - af de venner og samarbejdspartnere, som udgjorde det internationale litiumnetværk, Mogens Schou havde skabt.

Litium i en ny tid

Efter 20 års pionertid og 20 års konsolidering fremstår litium i de seneste års mange nationale og internationale referenceprogrammer som førstevalget, når det drejer sig om forebyggelse af, hvad der i dag hedder bipolar sygdom. Men hvad vil fremtiden bringe? Nye erobringer, yderligere konsolidering, eller tilbagetrækning til fordel for nye lægemidler og behandlingsmetoder? Antiepileptika, som Carbamazepin og Valproat, har sammen med nye atypiske antipsykotika siden 1990 udfordret litium som "mood stabilizers" eller stemningsstabiliserende lægemidler, og flere af disse nye lægemidler er nu af myndighederne godkendt ikke blot til behandling af akut mani, men også forebyggende behandling af bipolar sygdom. Det er endnu for tidligt at afgøre, om disse nye lægemidler bør opfattes som nyttige supplement, eller om de viser sig at være alternativer, der vil overflødiggøre litium.

Uanset hvilken rolle litium måtte spille i fremtiden, har John Cade's opdagelse af litium og Mogens Schou's kamp for kendskabet til dette enkle lægemiddel allerede spillet en afgørende rolle for det sidste halve århundredes ændrede syn på psykiatrisk behandling og forskning. Litiums gunstige virkning på sygdomssymptomerne fik mange til at indse, at biologiske faktorer spiller en betydelig rolle i udviklingen af psykisk sygdom. Det kan lyde indlysende i dag, men var det ikke i midten af det 20. århundrede, hvor psykoterapeutisk behandling (og teori) dominerede den vestlige verdens psykiatri. Psykofarmakologiens fremmarch har også stimuleret den psykiatrisk nosologi med udvikling af reliable diagnostiske enheder, der første gang blev introduceret med det amerikanske DSM-III diagnosesystem. Psykofarmakologien har ligeledes ført til et ændret fokus i de neurovidenskaber, som vores sygdomsforståelse bygger på. Fra 1850 til 1950 var interessen først og fremmest rettet imod mulige strukturelle forandringer i hjernen. Med fremkomsten af aktive psykofarmaka som litium blev opmærksomheden i højere grad rettet mod "våde" neurovidenskaber med særlig fokus på undersøgelser af den kemiske neurotransmission i hjernens synapser. Endelig har psykofarmakologien ført

til en frugtbar udvikling i de kliniske forskningsmetoder med udvikling af randomiserede, kontrollerede undersøgelser, hvor psykiatrien - jævnfør tvisten mellem Michael Shepherd og Mogens Schou - har leveret væsentlige intellektuelle bidrag.

Den psykofarmakologiske revolution har ikke blot medført ændringer i sygdomsforståelse, teori og metode, men også i klinisk praksis. Ikke mindst i forbindelse med langtidsbehandling af bipolare patienter med litium er der udviklet nye metoder til monitorering af behandlingsforløb, psykoedukation, inddragelse af pårørende i behandlingsarbejdet og fremme af compliance. Disse kliniske landvindinger har tjent som brobygning mellem en psykofarmakologisk og en psykoterapeutisk behandlingstilgang, en udvikling som Mogens Schou og litiumbehandlingens øvrige pionerer ganske sikkert ville have bifaldet.