



KLINISKA ERFARENHETER AV LITIUMBEHANDLING VID ÅTERKOMMANDE DEPRESSIONER

Två Fallbeskrivningar



DEN 25 MARS 2023

JUTTA MARIA KOPP,

Dr. med, Ph. D., specialist i psykiatri, överläkare Affektiva mottagningen, Psykiatri Södra, Stockholm

Kontaktuppgifter:

jutta.sanyang@outlook.com

0707412359

Jutta Sanyang,
Knopvägen 33
133 44 Saltsjöbaden

Jäv saknas

TACK till överläkare Liliana Caprioli för värdefulla synpunkter

Sammanfattning på engelska: Antal ord: 135

Sammanfattning på svenska: Antal tecken: 81

Artikel: Antal ord: 2485

Summary:

Best stability in major depressive disorder (MDD) is found using mood stabilizers whilst concomitant, gradual decrease, and final cessation of antidepressants, illustrated in two case reports focusing on lithium. On antidepressants for many years, the patients exhibited impaired social functioning, weight gain, irritability, anxiety, insomnia, distractibility, and suicidal ideation. Lithium, added to pre-existing antidepressants, resulted in an initial positive response but worsened anxiety and insomnia with each increase, being alleviated by reduction and final cessation of all antidepressants, and achieving mood stability lithium serum levels being in the upper therapeutic range. After about one year's treatment, a mixed depressive relapse treated by increase in lithium and, in one patient, by adding valproic acid was followed by improvement of social functioning. An indirect effect of lithium, alleviating depression by attenuating simultaneous arousal is being discussed.

Sammanfattning:

Litium som monoterapi vid återkommande depressioner kan/bör övervägas vid:

- Suicidalitet (hög evidensgrad).
- Otillfredsställande effekt av antidepressiva
- Tidigt insjuknande, ärftlig belastning för psykisk ohälsa/missbruk
- Depression med några få samtidiga, non-euforiska uppvarningssymtom såsom:
Rusande tankar, irritabilitet, ökat talflöde, sömnsvårigheter, ångest, inre spänning, koncentrationssvårigheter.

Behandlingsstrategi:

- Fokus ligger på behandling av uppvarningssymtomen, t ex med litium vilket indirekt förbättrar de depressiva symtomen.
- Långsam utsättning av eventuella antidepressiva
- Snabb förbättring av måendet, långsam återhämtning av funktionsnivå (0,5-1,5 år).

Kliniska erfarenheter av litiumbehandling vid återkommande depressioner

Introduktion:

Jag har i många år prövat och funnit att stämningsstabiliserare (litium eller antiepileptika) i monoterapi, ibland med tillägg av dopaminantagonister, under successiv utfasning av antidepressiva leder till bäst återhämtning och långsiktig stabilitet vid återkommande, unipolära depressioner. Denna strategi liknar behandlingsrekommendationerna vid bipolära sjukdomar [1, 2] och ska illustreras med hjälp av två utvalda fallbeskrivningar och fokus på litium.

Patient 1:

Patienten, som var i början av fyrtioårsåldern, hade bokats på videolänk för insättning av centralstimulantia. Hon följde turtagningen väl i samtalet och var ej forcerad, dock beskrev hon sina besvär ordrikt, möjligtvis med en viss glättighet och ironi som följande: ”Hon led huvudsakligen av brist på energi, energin gick i vågor om timmar ibland brukade hon sätta igång med flera projekt som hon hade tänkt på länge, men hade svårt att slutföra dem. Hon kände sig konstant trött, hade svårt att minnas saker, tappade bort grejer vilket aldrig brukade hända före insjuknandet. Hon besvärades av malande tankar som avbröt varandra vilket brukade leda till att hon plötsligt mitt i en aktivitet kunde avbryta sig och börja med något annat: till exempel hade det hänt att hon hade gått ur duschen utan att ha tvättat sig eller sköljt bort schampot. Hon kunde glömma bort var hon var, hade mycket drömmar och kände sig ibland osäker på vad som hade hänt på riktigt. Det hade aldrig funnits något missbruk av

alkohol, droger eller spel men hon spelade soduko på mobilen, ibland i många timmar, för att skingra tankarna. Hon hade tidigare läst och hörlyssnat på böcker i dubbel hastighet men uppfattade nu inte texten lika fort som tidigare vilket förstörde glädjen. Hon sov från kl 22 till kl 07 men kände sig inte utvilad.” Patienten upplevde sig känslolös av SSRI. Somatiskt var hon frisk och blodprover var utan anmärkning. MADRS-S: visade 25 poäng, en medelsvår depression.

Patienten hade mestadels varit heltidssjukskriven sedan sju år tillbaka och försöken att återgå i arbete hade misslyckats flera gånger. Permanent sjukersättning hade börjat att diskuteras. Hon hade svårt ta hand om hushåll eller familjens två barn och behövde mycket stöd av sin make och socialtjänsten. En affektiv mottagning hade uteslutit en bipolär sjukdom. Antidepressiv behandling med sertralin i stigande doser upp till 200 mg/d hade minskat ångesten och nedstämdheten under några månader efter varje doshöjning men inte återställt hennes funktionsnivå. Sedan två år tillbaka led patienten även av mycket nedsatt sömn. T Mirtazapin hade hjälpt mot sömnbesvären men satts ut p g a kraftigt ökad hunger och viktuppgång.

Patienten medicinerade även med T Behepan 1 mg/d samt T Folacin 5 mg/d p g a låga serumnivåer för vitamin B1 och B12. En neuropsykiatrisk utredning under arbetshypotesen att en obehandlad ADHD var anledningen för behandlingsmisslyckandena hade kommit fram till att diagnoskriterierna för ADHD var uppfyllda. Mångåriga depressioner och ångestbesvär fanns i släkten. Patienten hade varit fullt frisk före det plötsliga insjuknandet vid 35-årsåldern, dock framkom det att patienten hade upplevt depressiva ”dippar” sedan de sena tonåren. Hon hade aldrig sökt vård för dessa.

Diagnoser:

F331 Recidiverande depression, medelsvår episod

F438 Utmattningsyndrom

F900 Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)

Aktuella läkemedel:

T Sertralin 200 mg/d,

T Melatonin 10 mg/d,

T Propavan 25 mg/d samt med

T Behepan 2 mg/d samt

T Folacin 5 mg/d.

Behandling: 1 återbesök och 16 korta video- eller telefonsamtal med läkare under 1,5 år. Inga övriga insatser ifrån psykiatrin eller socialpsykiatrin.

Medicinering vid avslut:

T Lithionit 42 mg 3+0+3 (serumlitiumkoncentration (S-Li) 0,7-0,8 mmol/L),

T Levaxin 100 mikrog/d,

K Ritalin 40 mg/d,

T Ritalin 10 mg/d,

T Propavan 12,5 mg/d,

T Folacin 5 mg/d,

T Behepan 2 mg/d.

Efter nio månaders behandling med litium kände sig patienten stabilare och önskade kontakt med rehabkoordinator för arbetsrehabilitering. Efter 13 månaders behandling drabbades

patienten en ”energisvacka” som varade i cirka sex veckor och som behandlades genom höjning av litium med en tablett. Efter 18 månaders behandling med litium uppgav patienten ett gott mående och såg fram emot att påbörja en arbetsträning. MADRS-S visade nu 13 poäng.

Patient 2:

Patienten i 40-årsåldern hade bokats som ett videobesök för årskontroll och ställningstagande till fortsatt medicinering med centralstimulantia. Dessa hade pausats på grund av ett förhöjt blodtryck.

Patienten beskrev följande: han drabbades sedan många år tillbaka av flera depressiva skov per år som varade i några veckor upp till två månader med neutrala episoder däremellan. Han hade inga hypomanier eller episoder med ökad energi. Han led av grava sömnsvårigheter och sov i snitt 2-4 timmar per natt, vissa nätter inte alls, andra nätter alldeles för mycket. Patientén hittade inget mönster eller botemedel för sina sömnsvårigheter. Sedan mer än tio år tillbaka då han hade börjat att medicinera med antidepressiva och quetiapin och drabbades han av hetsåtningsattacker under de deprimerade episoderna vilket hade lett till grav viktuppgång och en tablettbehandlad diabetes mellitus. Han var flack i kontakten, tedde sig uppgiven, pessimistisk, var lågmäld och mycket omständlig i sitt tal, uppgav svårigheter med igångsättning och koncentration och bejakade frekventa suicidtankar och -impulser som han hade svårt att värja sig emot. Han hade sedan många år tillbaka en heltidsanställning i en ledande position som han nu var sjukskriven ifrån på 50%, ett arbete som han skötte mest digitalt eftersom han upplevde obehag i möten med andra människor. Han var ensamstående och hade boendestöd.

Diagnoser:

F331 Recidiverande depression, medelsvår episod

F431 Posttraumatiskt stressyndrom (PTSD)

F900C Attention Deficit Disorder (ADD)

F845 Aspergers syndrom

Aktuella läkemedel

T Quetiapin 200 mg 0+0+1

K Voxra 300 mg 1+0+0

T Valdoxan 25 mg 0+0+2

T Melatonin 4 mg 0+0+0+1

T Imovane 7,5 mg, 1 vid behov.

T Metformin 500 mg, 1 + 0 + 1.

T Divisun 800 IE, 1 + 0 + 0.

T Duroferon 100 mg, 1 + 0 + 0.

T Metoprolol 100 mg, 1 + 0 + 0.

T Amlodipin 10 mg, 1 + 0 + 0.

T Losartan 100 mg, 1 + 0 + 0.

T Atorvastatin 20 mg, 0 + 0 + 1.

K Elvanse 50 mg, pausad p g a hypertoni.

Anamnes

Anamnestiskt framkom att patienten hade blivit utsatt för traumatiska upplevelser under skolåldern. Under tonåren hade han uppvisat ett utagerande och självdestruktivt beteende. Sedan 30-årsåldern hade han haft kontakt med psykiatri, blivit insatt på antidepressiva och utvecklat en tilltagande suicidalitet med över tjugo självmordsförsök genom tablettintox och hängning, varutav flertalet av dessa hade varit intensivvårdskrävande. Det senaste suicidförsöket hade ägt rum för tre år sedan. Patienten hade under samma tid haft en överkonsumtion och ett beroende av benzodiazepiner. Diagnosen emotionellt instabil personlighetsstörning som hade avskrivits efter behandling med dialektisk beteendeterapi (DBT).

Behandling: (digitalt p g a pandemirestriktioner) 15 månader: 13 video- eller telefonsamtal med läkare och 6 telefonsamtal med skötare på samma öppenvårdsenhet.

Medicinering vid avslut:

T Levaxin 50 mikrog/d,

T Lithionit 42 mg 4+0+4 (S-Li 0,8 mmol/L),

T Ergenyl ret 2000 mg/d,

T Imovane 7,5 mg, 1 vb,

K Ritalin 60 mg/d,

T Metformin 1000 mg/d,

T Divisun 800 IE/d,

T Duroferon 100 mg/d,

T Metoprolol 100 mg/d,

T Amlodipin 10 mg/d,

T Losartan 100 mg/d,

T Atorvastatin 20 mg/d,

inj Saxenda 6 mg/d.

Patientens ångest, självmordstankar och hetsättningsattacker minskade i samband med insättning av litium och successiv utfasning av antidepressiva. De försvann helt under de sista månaderna av behandlingen i takt med att quetiapin 200 mg/d trappades ut långsamt om steg på 25 mg var 3:e vecka med tillfälligt tillägg av zopiklon 7,5 – 15 mg/natt i 3 nätter efter varje sänkning. Mot slutet av nedtrappningen klagade patienten över depressiva besvär och igångsättningsvärigheter. Vid tillägg av lamotrigin 25 mg/d utvecklade han ett uppvarvat-depressivt blandtillstånd med omåttligt engagemang i sitt arbete och nedsatt sömnbehov. Intressant nog rapporterade patienten spontant endast sina depressiva besvär. Uppvarvningssymtomen hade han inte lagt märke till själv. Lamotrigin ersattes av T Ergenyl retard (valproat, en antimanisk stabilisator) 2000 mg/d varpå uppvarvningssymtomen och de depressiva besvären försvann.

Behandlingsförlopp:

Grundstrategin i behandlingen hos båda patienter byggde på en uppdelning av symtombilden i depressiva och uppvarvningssymtom i syfte att stabilisera uppvarvningssymtomen med litium. Initialt upplevde patienterna ofta en mycket positiv effekt av litium som vid samtidig medicinering med antidepressiva avmattades efter doshöjning av litium. Ångesten och sömnsvärigheterna kunde då öka igen. Stegvis dossänkning och slutlig utfasning av antidepressiva varvad med optimering av litiumserumkoncentrationen, vanligtvis i mitten

eller den övre delen av det terapeutiska intervallet minskade dessa non-euforiska uppvarningssymtom och patienterna upplevde åter en positiv effekt av litium. Successivt i stället för abrupt utfasning av antidepressiva förbättrade litiumets stabiliserande effekt (klinisk observation).

Det subjektiva måendet förbättrades snabbare än funktionsnivån. Båda patienter drabbades efter ett års behandling med litium av ett recidiv som upplevdes som depressivt men som karakteriserades av ökad ångest och sömnsvärigheter. Dessa non-euforiska uppvarningssymtom behandlades med doshöjning av litium och hos patient 2 även med tillägg av valproat 2000 mg/d varefter måendet men även funktionsnivån återhämtade sig.

Diskussion:

Patienterna i fallbeskrivningar uppfyllde diagnoskriterierna för återkommande, unipolära depressioner, F33 [3], (DSM 296.3) [4, 5]*. De hade sökt för sina depressiva besvär och beskrev dessa som anledning för sitt lidande och sin nedsatta funktion. Vid närmare undersökning upptäcktes samtidig förekomst av några få non-euforiska uppvarningssymtom: Patienterna var pratsamma och beskrev en inre spänning, rusande tankar, irritabilitet, humörsvängningar och sömnsvärigheter. De uppfyllde endast två (tre är obligatoriska) av sex möjliga kriterier för en depressiv episod med blandade drag för unipolära, DSM 311, eller bipolära syndrom, DSM 296.80, enligt DSM-5 [4]. Unipolära depressioner med förekomst av några få non-euforiska maniska eller hypomana symtom har beskrivits redan i början av 1900-talet av Kraepelin [6], validerats i nyare studier [7-10] och bedömts likna mer bipolära depressioner gällande tidigt sjukdomsdebut, suicidalitet och ärftlig belastning för affektiv sjukdom [7]. Prevalensen har uppskattats olika beroende på mätmetod till 51% [11] och 47% [12]. Minst ett uppvarningssymtom har kunnat spåras hos 90% av patienterna medan endast

2,8% uppfyllde kriterierna för depressiva blandtillstånd enligt DSM-IV [13]. Även den internationellt erkända skattningsskalan för depression, MADRS (Montgomery – Åsberg Depression Rating Scale [14] skattar uppvarvningsgraden i tre av sina tio frågor. Är kanske de flesta depressioner blandtillstånd? Koukopoulos menade så: Enligt ”The Primacy of Mania” är manin ”elden” och depressionen ”askan” vilket förklarar deras samtidiga förekomst. Enligt denna teori föregås varje depression av en psykisk (över-)aktivering eller uppvarvning, varför fokus i behandlingen bör läggas på uppvarvningskomponenten vilket indirekt leder till en förbättring av de depressiva symtomen [15].

Depressiva blandtillstånd omnämns inte i det svenska nationella vård- och insatsprogrammet för depression och ångest [16] eller i behandlingsrekommendationerna för bipolär sjukdom [2]. Långtidsanvändning av antidepressiva har observerats leda till uppvarvningssymtom hos unipolära depressioner med [17] och utan en bipolär sårbarhet [13, 18], med symtom liknande Antidepressant-associated Chronic Irritable Dysphoria (ACID) som har beskrivits hos bipolära patienter [19]. Gemensamt är att patienterna initialt svarar på antidepressiva men med tiden återfår depressiva symtom som förbättras efter varje doshöjning tills ett kroniskt slutstadium nås med ständig ångest, malande tankar, dysfori, irritabilitet, koncentrations- och sömnsvårigheter [17, 19]. Insättning av en stabilisator (litium eller antiepileptika) och successiv uttrappning av antidepressiva leder till gradvis återhämtning [17, 19]. Patienterna i fallbeskrivningarna hade behandlats med antidepressiva i flera år. Patienterna hade initialt upplevt en förbättring som med tiden hade avtagit vilket hade lett till ökande doser, preparatbyte, kombinationsbehandling samt tillägg av dopaminreceptorblockerare och sömnmedicin. Antidepressiva har inte visats förbättra eller snabba upp återhämtningen vid bipolära depressioner [20] och har rapporterats förvärra symtomen med ökad risk för suicidala handlingar vid depressiva blandtillstånd [17, 21-23] varför försiktighet gällande dessa har

rekommenderats från flera håll [7, 8, 24, 25]. Patient 2 i fallbeskrivningarna hade försökt att ta sitt liv vid över 20 tillfällen under den 15-åriga behandlingen med antidepressiva och trängdes av sina självmordstankar. Dessa försvann under behandling med litium i linje med den omfattande evidensen på dess antisuicidala effekt [26-31] och i takt med den successiva utsättningen av antidepressiva.

Litium har något bättre profylaktisk effekt mot maniska än depressiva recidiv vid bipolär sjukdom [32]. Trots mångårig praxis finns en osäkerhet kring användning av litium vid återkommande 'unipolära' depressioner [33]. Det finns tidiga behandlingsframgångar från 1880-talet [34, 35] samt studier från 1970 – 80-talet som har visat god effekt men varit små och som inte alltid har haft en strikt uppdelning mellan unipolära och bipolära depressioner [36-38]. En nyare studie har kunnat visa att litium som monoterapi (S-Li 0,5 – 1,0 mmol/L) var överlägsen vid återkommande depressioner till skillnad från förstagångsinsjuknanden som svarade bättre på citalopram 20 – 40 mg/d [39]. Litium rekommenderas som tillägg till antidepressiva vid medelsvåra, "terapieresistenta depressioner" för att förstärka den antidepressiva effekten, så kallad augmentering, [40]. Patient 1 i fallbeskrivningen ovan hade tidigare provat och upplevt sig försämrade av litium i kombination med antidepressiva men svarade bra på litium i monoterapi. Hos bipolära patienter har flera rapporterats bli "lithiumresponders" efter utsättning av antidepressiva [41] vilket har bidragit till hypotesen om en indirekt effekt av litium på depressiva symtom genom dämpning av samtida uppvarningssymtom: I de fallen där litium inte hade effekt mot maniska recidiv var även den efterföljande depressionen oförändrad och när litium hade försvagat en manisk episod blev även den efterföljande depressionen mildare [42]. Patienter med sjukdomsförloppet depression – mani/hypomani – fritt intervall, som vanligtvis inte svarade på litium blev "responders" ifall man väntade ut ett recidiv med hypomani/maniska symtom [43, 44]. Denna

hypotes stöds av observationerna om en omedelbar effekt av litium på manier till skillnad från den långsammare effekten (upp till 1,5 år) vid återkommande depressioner [45, 46]. Båda patienter i fallbeskrivningarna upplevde sig helt återställda först efter ett depressivt blandrecidiv som uppkom efter ett års behandling med litium och som behandlades genom höjning av litiumdosen samt i det ena fallet tillägg av valproat. Mot bakgrund av att cirka 50% av patienterna med återkommande depressioner endast delvist eller inte alls svarar på antidepressiva [47-50] är min förhoppning att fler kan bli hjälpta genom fokus i behandlingen på uppvarvningskomponenten och gradvis utsättning av antidepressiva illustrerat här med hjälp av litium.

Fotnot:

* Diagnossystemet ICD-10 [3] som används i den psykiatriska vården i Sverige följer DSM-IV [5]. På många håll i landet har man även börjat att tillämpa den nyare versionen, DSM 5 [4], i de diagnostiska resonemangen.

Referenser:

1. (SBU), S.b.f.m.u., *Rapport: Behandling av depressionssjukdomar • Typ: Systematisk litteraturöversikt* SBU, 2004. **166**(ISBN: 91-87890-87-9, 91-87890-88-7, 91-87890-94-1).
2. Häggstöm, L., et al., *bipolär sjukdom: KLINISKA RIKTLINJER FÖR UTREDNING OCH BEHANDLING*. 2014, Stockholm: Svenska Psykiatriska Föreningen och Gothia Fortbildning AB.
3. World Health Organization, *Internationell statistisk klassifikation av sjukdomar och relaterade älsoproblem - systematisk förteckning, svensk version 2018 (ICD-10-SE)*. 2018, Stockholm: Socialstyrelsen.
4. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. 2013, Washington DC.: American Psychiatric Association.
5. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*. 2000, Washington DC.: American Psychiatric Association.

6. Kraepelin, E., *Manic-depressive Illness and Paranoia*. E. & S. Livingstone, Edinburgh, 1921.
7. Sato, T., et al., *Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar 'depressive mixed state' as bipolar spectrum*. *Acta Psychiatr Scand*, 2003. **107**(4): p. 268-74.
8. Akiskal, H.S., et al., *Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy*. *J Affect Disord*, 2005. **85**(3): p. 245-58.
9. Benazzi, F. and H.S. Akiskal, *Delineating bipolar II mixed states in the Ravenna-San Diego collaborative study: the relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes*. *J Affect Disord*, 2001. **67**(1-3): p. 115-22.
10. Akiskal, H.S. and F. Benazzi, *Validating Kraepelin's two types of depressive mixed states: "depression with flight of ideas" and "excited depression"*. *World J Biol Psychiatry*, 2004. **5**(2): p. 107-13.
11. Koukopoulos, A.E., et al., *The Koukopoulos mixed depression rating scale (KMDRS) and the assessment of mixed symptoms during the perinatal period*. *J Affect Disord*, 2021. **281**: p. 980-988.
12. Angst, J., et al., *Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study*. *Arch Gen Psychiatry*, 2011. **68**(8): p. 791-8.
13. Benazzi, F., *Major depressive episodes with hypomanic symptoms are common among depressed outpatients*. *Compr Psychiatry*, 2001. **42**(2): p. 139-43.
14. Montgomery, S.A. and M. Asberg, *A new depression scale designed to be sensitive to change*. *Br J Psychiatry*, 1979. **134**: p. 382-9.
15. Koukopoulos, A. and S.N. Ghaemi, *The primacy of mania: a reconsideration of mood disorders*. *Eur Psychiatry*, 2009. **24**(2): p. 125-34.
16. Socialstyrelsen, *Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom*. 2021.
17. Akiskal, H.S. and G. Mallya, *Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications*. *Psychopharmacol Bull*, 1987. **23**(1): p. 68-73.
18. Sani, G., et al., *Mixed depression: clinical features and predictors of its onset associated with antidepressant use*. *Psychother Psychosom*, 2014. **83**(4): p. 213-21.
19. Ei-Mallakh, R.S. and A. Karippot, *Antidepressant-associated chronic irritable dysphoria (acid) in bipolar disorder: a case series*. *J Affect Disord*, 2005. **84**(2-3): p. 267-72.
20. Goldberg, J.F., et al., *Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD*. *Am J Psychiatry*, 2007. **164**(9): p. 1348-55.
21. Koukopoulos, A. and A. Tundo, *A mixed depressive syndrome*. *Clin Neuropharmacol*, 1992. **15 Suppl 1 Pt A**: p. 626A-627A.
22. Maj, M., et al., *Agitated "unipolar" major depression: prevalence, phenomenology, and outcome*. *J Clin Psychiatry*, 2006. **67**(5): p. 712-9.

23. Tondo, L., et al., *Suicide attempts in major affective disorder patients with comorbid substance use disorders*. J Clin Psychiatry, 1999. **60 Suppl 2**: p. 63-9; discussion 75-6, 113-6.
24. Akiskal, H.S. and O. Pinto, *The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV*. Psychiatr Clin North Am, 1999. **22**(3): p. 517-34, vii.
25. Koukopoulos, A. and A. Koukopoulos, *Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia*. Psychiatr Clin North Am, 1999. **22**(3): p. 547-64.
26. Cipriani, A., et al., *Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2013. **346**: p. f3646.
27. Petterson, U., *Manic-depressive illness. A clinical, social and genetic study*. Acta Psychiatr Scand Suppl, 1977(269): p. 1-93.
28. Thies-Flechtner, K., et al., *Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders. Data from a randomized prospective trial*. Pharmacopsychiatry, 1996. **29**(3): p. 103-7.
29. Tondo, L., K.R. Jamison, and R.J. Baldessarini, *Effect of lithium maintenance on suicidal behavior in major mood disorders*. Ann N Y Acad Sci, 1997. **836**: p. 339-51.
30. Baldessarini, R.J., L. Tondo, and J. Hennen, *Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings*. J Clin Psychiatry, 2003. **64 Suppl 5**: p. 44-52.
31. Bernard, V., et al., *Lithium and suicide prevention in bipolar disorder*. Encéphale, 2016.
32. Geddes, J.R., et al., *Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Am J Psychiatry, 2004. **161**(2): p. 217-22.
33. Cipriani, A., et al., *Lithium versus antidepressants in the long-term treatment of unipolar affective disorder*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. CD003492.
34. Felber, W., *[Lithium prevention of depression 100 years ago--an ingenious misconception]*. Fortschr Neurol Psychiatr, 1987. **55**(5): p. 141-4.
35. Lange, C., *Periodische Depressionszustände und ihre Pathogenese auf dem Boden der harnsauren Diathese. Dt. Übersetzung von H. Kurella. Hamburg, Leipzig, Leopold Voss. Reprint hrsg. von W. Felber, m. e. Vorwort von Mogens Schou. . 1996, S. Regensburg.: Roderer Verlag; .*
36. Adli, M., et al., *[Lithium in the treatment of acute depression]*. Fortschr Neurol Psychiatr, 1998. **66**(10): p. 435-41.
37. Arieli, A. and E. Lepkifker, *The antidepressant effect of lithium*. Curr Dev Psychopharmacol, 1981. **6**: p. 165-90.
38. Khan, M.C., E.A. Wickham, and J.V. Reed, *Lithium versus placebo in acute depression: a clinical trial*. Int Clin Psychopharmacol, 1987. **2**(1): p. 47-54.
39. Bschor, T., et al., *Acute antidepressive efficacy of lithium monotherapy, not citalopram, depends on recurrent course of depression*. J Clin Psychopharmacol, 2013. **33**(1): p. 38-44.
40. (SBU), S.b.f.m.u., *SBU. Behandling av depressionssjukdomar, volym 1. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: . SBU-rapport, 2004. 166 (ISBN 91-87890-87-9).*

41. Reginaldi, D., et al., *Poor prophylactic lithium response due to antidepressants*. Int Pharmacopsychiatry, 1981. **16**(2): p. 124-8.
42. Kukopulos, A. and D. Reginaldi, *Does lithium prevent depressions by suppressing manias?* Int Pharmacopsychiatry, 1973. **8**(3): p. 152-8.
43. Kukopulos, A., et al., *Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment*. Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol, 1980. **13**(4): p. 156-67.
44. Grof, E., et al., *Lithium response and the sequence of episode polarities: preliminary report on a Hamilton sample*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1987. **11**(2-3): p. 199-203.
45. Baastrup, P.C. and M. Schou, *Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis*. Arch Gen Psychiatry, 1967. **16**(2): p. 162-72.
46. Schou, M., *Lithium in psychiatric therapy and prophylaxis*. J Psychiatr Res, 1968. **6**(1): p. 67-95.
47. Tundo, A., R. de Filippis, and L. Proietti, *Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience*. World J Psychiatry, 2015. **5**(3): p. 330-41.
48. Souery, D., et al., *Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study*. J Clin Psychiatry, 2007. **68**(7): p. 1062-70.
49. Rush, A.J., et al., *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(11): p. 1905-17.
50. Hagg, D., et al., *A register-based approach to identifying treatment-resistant depression-Comparison with clinical definitions*. PLoS One, 2020. **15**(7): p. e0236434.

** Referenser som ska inkluderas i pappersupplagan.