

DISSERTATION

Klinische Charakteristika von Lithiumintoxikationen und hohen therapeutischen Lithiumspiegeln

Clinical characteristics of lithium intoxication and high therapeutic lithium levels

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Madeleine Clara Batke

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Christian Otte

Datum der Promotion: 28.02.2025

## Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Kaczmarczyk\*, M., Batke\*, M., Wingenfeld, K., Deuter, C. E., & Otte, C. (2023).

Causes, clinical characteristics, and outcomes of high lithium levels and intoxications: Retrospective analysis of patient records. *Journal of Psychopharmacology* 37(11), 1082-1090.

<https://doi.org/10.1177/02698811231209208> / 09. November 2023

\* geteilte Erstautorenschaft

# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>I</b>
<b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>Abstrakt</b> .....	<b>VII</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>IX</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Lithium.....	1
1.1.1 Indikationen von Lithium.....	1
1.1.2 Pharmakokinetik .....	1
1.1.3 Pharmakodynamik.....	2
1.1.3.1 Wirkmechanismen .....	2
1.1.3.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	3
1.1.4 Eindosierung und therapeutischer Serumspiegel .....	5
1.1.5 Kontraindikationen von Lithium.....	6
1.2 Lithiumintoxikation .....	8
1.2.1 Definition und Einteilung.....	8
1.2.2 Epidemiologie .....	8
1.2.3 Ursachen und Risikofaktoren .....	9
1.2.3.1 Ursachen akuter und akut-auf-chronischer Intoxikationen .....	9
1.2.3.2 Ursachen chronischer Lithiumintoxikationen .....	9
1.2.4 Klinische Charakteristika der Lithiumintoxikation.....	11
1.2.4.1 Symptomatik.....	11
1.2.4.2 Schwere Verläufe: Klassifikation und Häufigkeit.....	12
1.2.4.3 Schwere Verläufe: assoziierte Faktoren .....	13
1.2.4.4 Mortalität und irreversible Folgeschäden .....	15
1.2.5 Intoxikationssymptome bei hohen therapeutischen Lithiumspiegeln .....	17
1.2.6 Therapie der Lithiumintoxikation .....	17
1.3 Zielsetzung der Arbeit.....	20
1.3.1 Offene Fragen.....	20
1.3.2 Ziele dieser Arbeit.....	21
<b>2 Methodik</b> .....	<b>23</b>
2.1 Untersuchtes Kollektiv.....	23
2.1.1 Einschlusskriterien .....	23
2.1.2 Ausschlusskriterien .....	23
2.2 Erhebung der Daten .....	24
2.2.1 Verwendete Quellen.....	24

2.2.2	Erhobene Variablen.....	24
2.2.3	Definition der Lithiumintoxikation und Klassifikation einzelner Variablen.....	24
2.3	Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis.....	27
2.4	Statistische Auswertung.....	27
2.4.1	Verwendete Software.....	27
2.4.2	Deskriptive Statistik.....	27
2.4.3	Explorative Statistik.....	28
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>30</b>
3.1	Soziodemographische und klinische Daten.....	30
3.1.1	Eingeschlossene Fälle.....	30
3.1.2	Soziodemographische Daten.....	31
3.1.3	Psychische Störungen und psychiatrische Medikation.....	32
3.1.4	Internistische Vorerkrankungen und internistische Medikation.....	34
3.2	Klinische Charakteristika von Lithiumintoxikationen und hohen therapeutischen Lithiumspiegeln.....	37
3.2.1	Intoxikationsart und Ätiologie.....	37
3.2.1.1	Häufigkeit hoher therapeutischer Lithiumspiegel und Lithiumintoxikationen.....	37
3.2.1.2	Intoxikationsart und Mischintoxikationen.....	38
3.2.1.3	Ätiologie akuter und akut-auf-chronischer Intoxikationen.....	38
3.2.1.4	Ätiologie chronischer Intoxikationen.....	39
3.2.1.5	Unbekannte Ursachen.....	40
3.2.2	Laborparameter.....	40
3.2.3	Klinische Symptomatik.....	42
3.2.4	Schwere des Intoxikationssyndroms.....	44
3.3	Therapie und Outcome.....	48
3.3.1	Aufnahme- und Behandlungssetting.....	48
3.3.2	Akut- und Verlaufstherapie.....	50
3.3.3	Outcome.....	52
3.4	Charakteristika wiederholter Behandlungsfälle.....	54
3.5	Assoziierte Faktoren moderater und schwerer Intoxikationssyndrome.....	56
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>59</b>
4.1	Risikoprofil für Lithiumintoxikationen und hohe therapeutische Lithiumspiegel.....	59
4.2	Ätiologie und Vermeidbarkeit von Lithiumintoxikationen und hohen therapeutischen Lithiumspiegeln.....	62
4.3	Symptomatik bei hohen therapeutischen Lithiumspiegeln.....	65
4.4	Schwere Verläufe, Mortalität und persistierende Folgeschäden.....	66
4.5	Therapie der Lithiumintoxikation.....	70
4.6	Stärken und Limitationen.....	72
4.6.1	Stärken der Arbeit.....	72
4.6.2	Limitationen.....	72
4.7	Schlussfolgerungen.....	75

<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>77</b>
<b>6</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>87</b>
<b>7</b>	<b>Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen .....</b>	<b>88</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>90</b>
<b>9</b>	<b>Publikationsliste.....</b>	<b>91</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>92</b>
<b>11</b>	<b>Bescheinigung Statistik .....</b>	<b>94</b>

# Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

## Tabellen

Tabelle 1: Absolute und relative Kontraindikationen von Lithium.....	6
Tabelle 2: Symptomatik der Lithiumintoxikation.....	11
Tabelle 3: Soziodemographische Daten.....	32
Tabelle 4: Psychische Störungen und psychiatrische Medikation.....	33
Tabelle 5: Internistische Vorerkrankungen und internistische Medikation.....	35
Tabelle 6: Intoxikationsart und Kontext der Spiegelerrhöhung.....	37
Tabelle 7: Laborparameter.....	40
Tabelle 8: Klinische Symptomatik.....	42
Tabelle 9: Schwere des Intoxikationssyndroms nach Lithiumspiegel.....	45
Tabelle 10: Schwere des Intoxikationssyndroms nach Intoxikationsart.....	46
Tabelle 11: Aufnahme- und Behandlungssetting, psychiatrische Behandlung.....	48
Tabelle 12: Akut- und Verlaufstherapie.....	50
Tabelle 13: Verlaufstherapie und psychiatrische Behandlung.....	51
Tabelle 14: Outcome.....	52
Tabelle 15: Demographische und medizinische Daten bei wiederholter Intoxikation.....	54
Tabelle 16: Klinische Charakteristika wiederholter Intoxikationen.....	55
Tabelle 17: Schwere des Intoxikationssyndroms: assoziierte Faktoren.....	56
Tabelle 18: Schwere des Intoxikationssyndroms: assoziierte Faktoren (Regressionsmodell)....	58

## Abbildungen

Abbildung 1: Eingeschlossene Fälle.....	30
Abbildung 2: Ursachen v. Lithiumintoxikationen und hohen therapeutischen Lithiumspiegel..	39
Abbildung 3: Maximale Lithiumkonzentration.....	41
Abbildung 4: Korrelation zwischen GCS und der maximalen Lithiumkonzentration.....	43
Abbildung 5: Schwere des Intoxikationssyndroms nach Lithiumspiegel.....	44
Abbildung 6: Schwere des Intoxikationssyndroms nach Intoxikationsart.....	46

## Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
AT <sub>1</sub> -Antagonisten	Angiotensin 1-Rezeptorblocker
BMI	Body Mass Index
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EXTIRP	Extracorporeal Treatment in Poisoning (Arbeitsgruppe)
GCS	Glasgow Coma Scale
GSK-3 $\beta$	Glykogensynthasekinase-3 $\beta$
IMPase	Inositol-Monophosphatase
KI	Konfidenzintervall
M	Mittelwert
Mdn	Median
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PSS	Poisoning Severity Score
PTH	Parathormon
SD	Standardabweichung
SILENT	Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Abstrakt

*Hintergrund:* Lithium wird unter anderem zur Phasenprophylaxe bei bipolar affektiven Störungen und in der Augmentationstherapie unipolarer Depressionen eingesetzt. Aufgrund seiner geringen therapeutischen Breite besteht ein erhöhtes Intoxikationsrisiko. Zudem können Intoxikationssymptome bereits bei hohen therapeutischen Lithiumspiegeln eintreten. Welche Faktoren mit schweren Verläufen assoziiert sind ist nicht vollständig verstanden. Zudem liegen über die Ursachen und die Behandlungsrealität von Lithiumintoxikationen in Deutschland nur wenige Daten vor.

*Methoden:* Es wurden alle Fälle von hohen therapeutischen Lithiumspiegeln (1,1-1,2 mmol/l) und Lithiumintoxikationen (> 1,2 mmol/l) an der Charité zwischen März 2013 und Oktober 2020 analysiert. Die Intoxikationscharakteristika wurden aus Falldokumentationen extrahiert und deskriptiv ausgewertet. In einem zweiten Schritt wurde mit einer logistischen Regression nach Faktoren gesucht, die mit schweren Intoxikationssyndromen assoziiert sind.

*Ergebnisse:* Es wurden insgesamt 151 Fälle von Lithiumintoxikationen und hohen therapeutischen Lithiumspiegeln identifiziert, die auf ein Gesamtsample von 136 Patientinnen und Patienten entfielen (58,8 % Frauen, Durchschnittsalter 54,7 Jahre, *SD* 16,7). Chronische Intoxikationen, d. h. Spiegelerhöhungen aufgrund von reduzierter Lithium-Clearance, machten 66,9 % der Fälle aus. Akute und akut-auf-chronische Lithiumintoxikationen, d. h. Spiegelerhöhungen aufgrund einer Mehreinnahme von Lithium, machten 12,5 bzw. 19,9 % der Fälle aus. Medikamente, welche das Intoxikationsrisiko erhöhen, befanden sich bei 40,4 % der Patientinnen und Patienten in der Vor-medikation. 19,8 % der Patientinnen und Patienten entwickelten ein moderates oder schweres Intoxikationssyndrom, davon drei Patientinnen und Patienten unter hohen therapeutischen Lithiumspiegeln. Es gab zwei Todesfälle, welche jedoch nicht durch die Lithiumintoxikation bedingt waren, sowie zwei Fälle mit Residualsymptomatik. Ein höherer Lithiumspiegel (OR 2,81 (95% KI[1,547, 5,117]), sowie ein fiebriger Infekt als Intoxikationsursache (OR 17,985, 95% KI [4,045, 79,951]) waren signifikant mit moderaten und schweren Intoxikationssyndromen assoziiert. In 37,5 % der Fälle waren keine Psychiaterinnen oder Psychiater in die Therapie involviert; in diesen Fällen kam es nach der Akutbehandlung signifikant seltener zu einer Dosisanpassung ( $\chi^2(1)=9,683, p=0,002$ ).

*Schlussfolgerungen:* Die Ergebnisse zeigen, dass es auch unter hohen therapeutischen Lithiumspiegeln zu relevanter Intoxikationssymptomatik kommen kann. Durch regelmäßige Evaluation von Kontraindikationen und Risikofaktoren könnte einem Teil der Lithiumintoxikationen vorgebeugt werden. Es wurde ein Zusammenhang zwischen fiebrigen Infekten als Intoxikationsursache und klinisch relevanten Intoxikationssyndromen beobachtet. Bei fiebrigen Infekten sollten demnach eine besonders engmaschige Betreuung und ggf. präventive Maßnahmen, wie eine vorausschauende Dosisreduktion, erfolgen.

## Abstract

*Background:* Lithium is the first-line mood stabilizing treatment in bipolar affective disorders and is also used in the augmentation therapy of unipolar depression. Due to its narrow therapeutic range, there is an increased risk of intoxication. Furthermore, symptoms of intoxication can occur at high therapeutic lithium levels. It is not fully understood which factors are associated with severe intoxication syndromes. In addition, there are only few data available about the causes and treatment of lithium intoxication in Germany.

*Methods:* All cases of high therapeutic lithium levels (1.1-1.2 mmol/l) and lithium intoxication (> 1.2 mmol/l) at the Charité university hospital between March 2013 and October 2020 were analyzed. The intoxication characteristics were extracted from case documentation and descriptively analyzed. In a second step, logistic regression was used to identify factors associated with severe intoxication syndromes.

*Results:* A total of 151 cases of lithium intoxication and high therapeutic lithium levels were identified, accounted for by 136 patients (58.8 % women, average age 54.7 years, *SD* 16.7). Chronic intoxications, i. e. intoxications caused by a reduced clearance of lithium, accounted for 66.9 % of cases. Acute and acute-on-chronic lithium intoxications, i. e. intoxications due to increased lithium intake, accounted for 12.5 and 19.9 % of the cases, respectively. Medications that are associated with an increased risk of intoxication were present in the long-term medication of 40.4 % of the patients. 19.8 % of patients developed a moderate or severe intoxication syndrome, including three patients with high therapeutic lithium levels. There were two deaths, which were however not causally linked to the lithium intoxication, as well as two cases with residual symptoms. A higher lithium level (OR 2.81 (95% CI[1.547, 5.117])) and a feverish infection as the cause of the intoxication (OR 17.985, 95% CI [4.045, 79.951]) were significantly associated with moderate or severe intoxication syndromes. In 37.5 % of the cases, no psychiatrist was involved in the treatment. In these cases, dose adjustment after the acute treatment was significantly less common ( $\chi^2(1)=9.683$ ,  $p=0.002$ ).

*Conclusions:* High therapeutic lithium levels can cause moderate to severe intoxication syndromes. Some cases of lithium intoxication could be prevented through thorough evaluation of contraindications and risk factors, as well as through regular screening for potentially interacting medications. An association between feverish infections as a cause of intoxication and moderate

to severe intoxication syndromes was observed. In the case of feverish infections, close monitoring and, if necessary, preventative measures such as anticipatory dose reduction should be considered.

# 1 Einleitung

## 1.1 Lithium

### 1.1.1 Indikationen von Lithium

Lithium ist das Mittel der ersten Wahl zur Phasenprophylaxe bei bipolar affektiven Störungen, und wird zudem bei der Akutbehandlung von manischen Episoden eingesetzt (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, 2019b). Eine weitere Indikation von Lithium ist die Akutbehandlung unipolarer Depressionen im Rahmen der Lithiumaugmentation (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, 2022). Dabei wird Lithium, bei Nichtansprechen auf eine Monotherapie mit Antidepressiva, zusätzlich eidosiert. Bei Patientinnen und Patienten, die auf die Lithiumaugmentation ansprechen, wird eine Erhaltungstherapie mit Lithium über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, 2022). Zudem hat Lithium, sowohl bei unipolaren als auch bei bipolar affektiven Störungen, eine langfristig-antisuizidale Wirkung (Cipriani et al., 2013). Neben psychiatrischen Indikationen wird Lithium vor allem zur Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerzen eingesetzt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2015).

### 1.1.2 Pharmakokinetik

Lithium ist ein Alkalimetall, ebenso wie Natrium und Kalium. Therapeutisch wird Lithium in Form seiner Salze verabreicht, primär als Lithiumcarbonat. Es wird zwischen Präparaten mit sofortiger (nichtretardiert) und Präparaten mit verzögerter Freisetzung (retardiert) unterschieden. Lithium wird annähernd vollständig gastrointestinal absorbiert, und hat mit 80-100 % eine hohe orale Bioverfügbarkeit (Ward et al., 1994; Wen et al., 2019). Die Vollständigkeit und Geschwindigkeit der Absorption hängt maßgeblich von der Tablettenzusammensetzung ab: Bei nichtretardierten Lithiumpräparaten wird der maximale Lithiumspiegel etwa dreißig Minuten bis drei Stunden nach der Einnahme erreicht; Bei retardierten Präparaten stellt sich der maximale Lithiumspiegel nach etwa zwei bis sechs Stunden ein und beträgt etwa 50 % des maximalen Lithiumspiegels von nichtretardierten Präparaten (Ward et al., 1994).

Lithium liegt nicht proteingebunden vor, und verteilt sich nach der Absorption schnell und gleichmäßig im Blutkreislauf (Wen et al., 2019; Yuan et al., 2021). Die Distribution von Lithium in die

Organe ist demgegenüber verzögert und ungleichmäßig: Lithium diffundiert rasch in Leber und Nieren, während sich in Knochen, dem zentralen Nervensystem (ZNS) und Muskeln erst nach mehreren Tagen ein Diffusionsgleichgewicht einstellt (Jaeger et al., 1993; Ward et al., 1994). Die Lithium-Konzentration in den einzelnen Organen ist ebenfalls unterschiedlich, mit niedrigen Lithium-Konzentrationen in Leber und Milz und hohen Lithium-Konzentrationen in Knochen, Schilddrüse und dem ZNS (Horton et al., 2012; Thornhill, 1981).

Lithium wird nicht metabolisiert und nahezu vollständig über die Nieren eliminiert (Ward et al., 1994; Wen et al., 2019). Bei normaler Nierenfunktion werden etwa 80 % des filtrierte Lithiums in den distalen Tubuli der Nieren im Co-Transport mit Natrium reabsorbiert, während 20 % mit dem Harn ausgeschieden werden (Timmer & Sands, 1999). Die renale Lithium-Clearance beträgt bei Gesunden etwa 10-40 ml/min (Timmer & Sands, 1999; Wen et al., 2019). Bei normaler Nierenfunktion und einmaliger Gabe beträgt die Plasmahalbwertszeit von Lithium etwa 7-20 Stunden, bei reduzierter Nierenfunktion kann die Plasmahalbwertszeit jedoch deutlich höher liegen (Goodnick et al., 1981; Ward et al., 1994; Wen et al., 2019). Auch bei Patientinnen und Patienten in Langzeit-Lithiumtherapie ist die Plasmahalbwertszeit höher, da Lithium bereits intrazellulär akkumuliert vorliegt, und noch Stunden bis Tage nach der letzten Lithiumgabe nach extrazellulär diffundiert (Timmer & Sands, 1999).

### 1.1.3 Pharmakodynamik

#### 1.1.3.1 Wirkmechanismen

Die Wirkungen von Lithium auf den Organismus sind komplex und nicht vollständig verstanden (Pasquali et al., 2010; Phiel & Klein, 2001). Im Gegensatz zu anderen Psychopharmaka, die meist an extrazelluläre Rezeptoren neuronaler Zellen binden, diffundiert Lithium durch Ionenkanäle in die Zellen und wirkt hauptsächlich intrazellulär (Brown & Tracy, 2013). Dort entfaltet es seine Wirkung vermutlich durch die Inhibition von Enzymen, denen wiederum Signalwege der neuronalen Signaltransduktion nachgeschaltet sind (Stahl, 2021). Zwei Enzyme, deren Inhibition durch Lithium gut belegt ist und die Hinweise auf den Wirkmechanismus von Lithium geben könnten, sind die *Inositol-Monophosphatase* (IMPase) und die *Glykogensynthasekinase-3 $\beta$*  (GSK-3 $\beta$ ) (Berridge et al., 1989; Brown & Tracy, 2013; Ryves & Harwood, 2001).

Die Effekte der Hemmung von GSK-3 $\beta$  und der IMPase auf die neuronale Signaltransduktion sind aktuell noch hypothetisch (Brown & Tracy, 2013). Diskutierte Mechanismen betreffen

unterschiedliche zelluläre Prozesse wie Autophagozytose (Chiu & Chuang, 2010), Dopamin- und Serotonin-Freisetzung (Ferrie et al., 2006), intrazelluläre Calcium-Homöostase (Bauer et al., 2003), und circadiane Rhythmik (Mohawk et al., 2009). Da Lithium eine lange Latenzzeit und über die Therapie hinaus anhaltende klinische Effekte hat (Chiu & Chuang, 2010), wird jedoch davon ausgegangen, dass die Wirkung von Lithium durch langfristige Veränderungen der neuronalen Signaltransduktion sowie durch neurotrophe und neuroprotektive Effekte zustande kommt (Bauer et al., 2003; Hunsberger et al., 2009; Lenox & Hahn, 2000).

### 1.1.3.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Nebenwirkungen betreffen zwischen 67 und 90 % der Patientinnen und Patienten, die Lithium einnehmen (Gitlin, 2016), und sind in etwa 50-60 % der Fälle der Grund für einen Abbruch der Lithiumtherapie (Maarbjerg et al., 1988; Nilsson & Axelsson, 1989; Öhlund et al., 2018). Grundsätzlich kann zwischen 1) akuten oder chronischen Nebenwirkungen und 2) toxischen Langzeiteffekten auf Organsysteme unterschieden werden.

#### *Nebenwirkungen von Lithium*

Zwischen 20 und 70 % der Patientinnen und Patienten unter Lithiumtherapie sind von Lithium-induziertem Diabetes insipidus betroffen, der sich klinisch durch Polyurie und Polydipsie manifestiert (Botton et al., 1987; Gitlin et al., 1989; Li et al., 2006; Okusa & Crystal, 1994; Vestergaard et al., 1980). Lithium verringert durch seine Wirkung auf die Zellen der Sammelrohre den Effekt des antidiuretischen Hormons (ADH), und führt dadurch zu einer verringerten tubulären Rückresorption und verminderten Harnkonzentrierung (Gitlin, 1999; Li et al., 2006). Eine Meta-Analyse von McKnight et al. (2012) kam zu dem Schluss, dass Lithium die Fähigkeit zur Harnkonzentrierung um durchschnittlich 15 % reduziert. Polyurie und Polydipsie können akut auftreten, oder in Form eines chronischen nephrogenen Diabetes insipidus persistieren; nach Absetzen von Lithium ist die verminderte Harnkonzentrierung jedoch meist vollständig reversibel (Bedford et al., 2008; Bendz, 1985; Bendz et al., 1994; Gitlin, 1999; Timmer & Sands, 1999).

Ein Tremor kann als kurz- oder langfristige Nebenwirkung von Lithium auftreten (Gitlin, 2016; McKnight et al., 2012). Bei einigen Patientinnen und Patienten kommt es während der Lithiumtherapie zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Diarrhö (Bauer et al., 2003; Gitlin, 2016; McKnight et al., 2012; Schou et al., 1970). Lithium kann zudem zu Gewichtszunahme führen (Chengappa et al., 2002; McKnight et al., 2012; Vestergaard et al., 1980). Darüber

hinaus könnte Lithium zu kognitiver Beeinträchtigung führen (Gitlin, 2016). Wie bereits von Gitlin (2016) argumentiert, sind kognitive Beeinträchtigungen jedoch ebenfalls ein häufiges Symptom depressiver Störungen (Bourne et al., 2013; Malhi et al., 2007), sodass ein kausaler Zusammenhang zur Lithiumeinnahme nicht eindeutig etabliert ist.

### *Toxische Langzeiteffekte auf Organsysteme durch Lithium*

Die Effekte Lithiums auf die tubuläre Rückresorption in den Nieren wurde bereits dargestellt (Gitlin, 1999; Li et al., 2006; McKnight et al., 2012). Darüber hinaus wird diskutiert, ob Lithium zu irreversiblen Schäden der Glomeruli und zu terminalem Nierenversagen führen könnte. Die Datenlage dazu ist heterogen: Mehrere Studien beobachteten eine signifikante Reduktion der GFR bei Patientinnen und Patienten unter Langzeit-Lithiumtherapie (Bendz et al., 1994; Bocchetta et al., 2015; Boton et al., 1987; Clos et al., 2015; Fransson et al., 2022). Eine Studie kam zu dem Ergebnis, dass ein Viertel der Patientinnen und Patienten in Lithiumtherapie ein chronisches Nierenversagen entwickelt (Schoretsanitis et al., 2022). In einer Arbeit war die Prävalenz von Lithium-induziertem Nierenversagen um das Sechsfache gegenüber der Vergleichsgruppe erhöht (Bendz et al., 2010), während eine weitere Arbeit bei Lithiumpatientinnen und -patienten eine Erhöhung des Risikos für das Entwickeln eines terminalen Nierenversagens um das 7,8-fache beobachtete (Aiff et al., 2014).

Eine Metaanalyse von McKnight et al. (2012) mit 385 eingeschlossenen Studien zu den unerwünschten Arzneiwirkungen Lithiums konnte demgegenüber keine signifikante Reduktion der Glomerulären Filtrationsrate (GFR), und ein nur geringfügig erhöhtes Risiko für terminales Nierenversagen in Patientinnen und Patienten in Lithiumbehandlung feststellen. Zudem war die absolute Häufigkeit von Lithium-induziertem Nierenversagen niedrig (0,5 %). Die Autorinnen und Autoren der Studie wiesen auf die zahlreichen Störgrößen für das Entwickeln von Niereninsuffizienz und terminalem Nierenversagen hin; zum Beispiel seien Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen - beides bekannte Risikofaktoren für Nierenversagen - bei bipolaren Patientinnen und Patienten prävalenter als im Rest der Bevölkerung. Um das Risiko der Lithiumtherapie für irreversible Nierenschädigungen zu beurteilen, müsse laut den Autorinnen und Autoren in zukünftigen Studien für Faktoren wie Alter, Geschlecht, Medikation und Begleiterkrankungen kontrolliert werden.

Als gesichert gelten hingegen die thyreotoxischen Langzeiteffekte Lithiums (Bocchetta et al., 1991; McKnight et al., 2012; Saunders et al., 2009). Lithium erhöht das Risiko für das Entwickeln einer Hypothyreose um ungefähr das sechsfache, und führt bei etwa 20 % der Patientinnen und

Patienten zu einer manifesten Hypothyreose (Lazarus, 2009; McKnight et al., 2012). Nach Absetzen von Lithium kommt es jedoch in der Regel zu einer Normalisierung der Schilddrüsenfunktion (Lieber et al., 2020; Souza et al., 1991). Lithium erhöht zudem das Risiko für das Entwickeln eines Hyperparathyreoidismus (McKnight et al., 2012; Saunders et al., 2009); eine Langzeit-Lithiumbehandlung führt zu einer durchschnittlichen Erhöhung des Parathormon (PTH)- und Calcium-Spiegels um etwa 10 % (McKnight et al., 2012).

Laut einem systematischen Review basierend auf 56 Studien, kann Lithium zudem die kardiale Erregungsbildung und -leitung beeinflussen und zu elektrokardiographischen Veränderungen führen (Mehta & Vannozzi, 2017). Einflüsse auf die kardiale Erregungsbildung treten laut den Autorinnen und Autoren vor allem bei toxischen Lithiumspiegeln auf, können jedoch auch bei therapeutischen Lithiumspiegeln vorkommen. Unter therapeutischen Lithiumspiegeln könne es zu einer T-Wellen-Depression oder zum Sinusknotensyndrom kommen; dabei handele es sich in der Regel um harmlose und reversible EKG-Veränderungen, die keiner Dosisanpassung bedürfen.

Die Ebstein-Anomalie ist eine kongenitale Fehlbildung der Trikuspidalklappe, die sich häufig als Rechtsherzinsuffizienz manifestiert (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler, 2021). Eine Lithiumeinnahme während der Schwangerschaft kann das Risiko für kardiale Fehlbildungen beim Neugeborenen, insbesondere für die Ebstein-Anomalie, erhöhen (Fornaro et al., 2020; McKnight et al., 2012; Patorno et al., 2017). Insbesondere eine Lithiumeinnahme im ersten Trimester der Schwangerschaft sowie eine höhere Lithiumdosis gehen mit einem höheren Risiko für kardiale Fehlbildungen einher (Fornaro et al., 2020; McKnight et al., 2012).

#### 1.1.4 Eindosierung und therapeutischer Serumspiegel

Lithium hat eine geringe therapeutische Breite, denn bereits gering-supratherapeutische Spiegel können zu einer Lithiumintoxikation führen (Chen et al., 2004; Ganter et al., 2019; Haußmann et al., 2020; Ott et al., 2016). Die Eindosierung von Lithium sollte laut der aktuellen Leitlinie deswegen langsam und unter regelmäßiger Spiegelkontrolle erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, 2019b). Eine *steady-state*-Konzentration stellt sich nach etwa zwei bis sechs Tagen ein (Ward et al., 1994; Wen et al., 2019), weshalb eine Woche nach Eindosierung oder Dosiserhöhung eine Spiegelkontrolle erfolgen sollte;

im Anschluss sollte alle 3-6 Monate eine routinemäßige Spiegelkontrolle erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, 2019b). Aufgrund der bereits erläuterten toxischen Langzeiteffekte Lithiums sollte als Zielspiegel stets der niedrigste therapeutisch wirksame Lithiumspiegel angestrebt werden. Bei Anwendung als Phasenprophylaktikum entspricht das i. d. R. einem Lithiumspiegel von 0,6-0,8 mmol/l; bei der antimanischen Akutbehandlung können Serumspiegel von bis zu 1,2 mmol/l nötig sein, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, 2019b). Die Spiegelkontrolle sollte stets zwölf Stunden nach der letzten Einnahme erfolgen. Die aktuellen Leitlinien empfehlen aufgrund der potenziell toxischen Langzeiteffekte Lithiums eine Kontrolle der Schilddrüsen- und Nierenfunktion sowie des Körpergewichts sowohl zu Therapiebeginn, als auch im Verlauf alle sechs Monate (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, 2019b).

#### 1.1.5 Kontraindikationen von Lithium

Bei der Patientenselektion sollten absolute und relative Kontraindikationen berücksichtigt werden (vgl. Tabelle 1). Zu den absoluten Kontraindikationen gehören akutes Nierenversagen und akuter Myokardinfarkt (Bauer & Gitlin, 2016; Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, 2019b).

*Tabelle 1: Absolute und relative Kontraindikationen von Lithium (Modifiziert nach Bauer & Gitlin, 2016)*

Relative Kontraindikationen	Absolute Kontraindikationen	Rationale
Niereninsuffizienz	Akutes Nierenversagen	Erhöhtes Intoxikationsrisiko, Lithium-induzierte Nephropathie
Herzrhythmusstörungen	Akuter Myokardinfarkt	EKG-Veränderungen, Arrhythmien
Schwangerschaft und Stillzeit		Erhöhtes Risiko für kongenitale kardiale Fehlbildungen
Kochsalzarme Diät		Erhöhtes Intoxikationsrisiko

Zu den relativen Kontraindikationen von Lithium zählen Niereninsuffizienz aufgrund der bereits unter 1.1.3.2 diskutierten, potenziell toxischen Langzeiteffekte Lithiums auf die Nieren, sowie dem erhöhten Intoxikationsrisiko (vgl. Tabelle 1) (Bauer & Gitlin, 2016; Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, 2019b).

Herzrhythmusstörungen zählen ebenfalls zu den relativen Kontraindikationen aufgrund der unter 1.1.3.2 diskutierten, potenziell arrhythmogenen Effekte Lithiums (Bauer & Gitlin, 2016). Aufgrund des geringfügig erhöhten Risikos für kardiale Fehlbildungen bei Lithiumeinnahme während der Schwangerschaft, gelten Schwangerschaft und Stillzeit ebenfalls als relative Kontraindikationen (Bauer & Gitlin, 2016; Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, 2019b). Als relative Kontraindikationen gelten zudem Faktoren, die zu einer Reduktion der Lithium-Clearance führen, und somit das Risiko für eine chronische Lithiumintoxikation erhöhen (siehe 1.2.3.2); dazu gehört z. B. eine Kochsalzarme Diät (vgl. Tabelle 1) (Bauer & Gitlin, 2016).

## 1.2 Lithiumintoxikation

### 1.2.1 Definition und Einteilung

Die Definition der Lithiumintoxikation variiert in der Literatur zwischen Lithiumspiegeln von 1,0 mmol/l bis 1,5 mmol/l (Buckley et al., 2020; Ganter et al., 2019; Haußmann et al., 2020; Timmer & Sands, 1999). Die Lithiumintoxikation wird anhand des Expositionsmusters in drei Intoxikations-Typen eingeteilt, die sich in Pharmakokinetik, klinischem Bild und indizierter Therapie unterscheiden: Akut, akut-auf-chronisch und chronisch (Baird-Gunning et al., 2017; Waring et al., 2007). Als akut werden Intoxikationen bei Lithium-naiven Individuen bezeichnet, also Individuen, die vorher kein Lithium genommen haben, bzw. deren Lithiumspiegel vor der Intoxikation unterhalb der Nachweisgrenze lag; als akut-auf-chronisch gelten Intoxikationen durch erhöhte Lithiumeinnahme bei Patientinnen und Patienten, die bereits regelmäßig Lithium einnehmen; als chronisch gelten Intoxikationen bei unveränderter Lithiumeinnahme, also aufgrund von reduzierter Lithium-Clearance (Baird-Gunning et al., 2017; Oakley et al., 2001; Waring et al., 2007).

### 1.2.2 Epidemiologie

Laut einer retrospektiven Studie von Ott et al. (2016) mit 1340 Patientinnen und Patienten betroffen Lithiumintoxikationen etwa 1 % der Patientinnen und Patienten in Lithiumbehandlung innerhalb eines Jahres. Dies stimmt mit den Ergebnissen einer retrospektiven Studie von Burguera Vion et al. (2017) überein, laut welcher innerhalb eines Jahres 1,7 % der Patientinnen und Patienten, die Lithium einnehmen, eine Intoxikation entwickelten. In einer weiteren Studie von Heath et al. (2018) entwickelten 2,2 % der Lithiumpatienten eine Intoxikation, jedoch über einen Zeitraum von fünf Jahren.

Das Durchschnittsalter der Patientinnen und Patienten bei Lithiumintoxikation liegt zwischen 45 und 55 Jahren (Bretaudéau Deguigne et al., 2013; Hansen & Amdisen, 1978; Haußmann et al., 2020; Ott et al., 2016). Frauen machen in der Regel etwa zwei Drittel (65-68 %) der Betroffenen aus (de Haro et al., 2003; Haußmann et al., 2020; Krenova & Pelclova, 2006; Ott et al., 2016). Zudem sind ältere Patientinnen und Patienten, laut einer Studie von Oakley et al., eher von Lithium-Intoxikationen betroffen als jüngere (OR 6.20, CI [1.36–28.32]) (Oakley et al., 2001).

### 1.2.3 Ursachen und Risikofaktoren

#### 1.2.3.1 Ursachen akuter und akut-auf-chronischer Intoxikationen

Akute, ebenso wie akut-auf-chronische Lithiumintoxikationen, werden definitionsgemäß durch eine Lithium-Mehreinnahme ausgelöst. Akute Intoxikationen können zum Beispiel eintreten, wenn Kinder oder Menschen mit kognitiver Einschränkung versehentlich Lithium von anderen Haushaltsmitgliedern einnehmen. Auch Suizidversuche können akute Intoxikationen sein.

Zu den Ursachen für akut-auf-chronische Intoxikationen gehören u. a. Suizidversuche, Missverständnisse zwischen Patientin/Patient und Behandler, und Aufdosierungen, wobei Lithiumintoxikationen im Rahmen von Aufdosierungen in der Literatur teilweise als chronische Intoxikationen klassifiziert werden (Chen et al., 2004; Timmer & Sands, 1999). Suizidversuche sind mit 24-63 % der Gesamtintoxikationen die häufigste Ursache von akut-auf-chronischen Lithiumintoxikationen (de Haro et al., 2003; Haußmann et al., 2020). Aufdosierungen waren in einer von Haußmann et al. (2020) vorgelegten Studie für etwa 9 % aller Lithiumintoxikationen verantwortlich. Akut-auf-chronische Intoxikationen aufgrund von Missverständnissen waren in einer von de Haro et al. (2003) vorgelegten Studie für 14 % aller Intoxikationen verantwortlich.

#### 1.2.3.2 Ursachen chronischer Lithiumintoxikationen

##### *Medikamenteninteraktionen*

Einige Medikamente können die Lithium-Clearance beeinträchtigen, und somit eine Lithiumintoxikation verursachen; zu diesen Medikamenten zählen Thiazid- und Schleifendiuretika, Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer und Angiotensin 1-Rezeptorblocker (AT<sub>1</sub>-Antagonisten) (Juurlink et al., 2004; Nunes, 2018; Timmer & Sands, 1999; Ward et al., 1994).

Lithium wird in den Glomeruli der Niere frei filtriert und in den distalen Tubuli reabsorbiert (siehe 1.1.2). Thiaziddiuretika führen zu einer verringerten Natrium-Reabsorption im distalen Tubulus, was zu einer kompensatorisch erhöhten Natrium- und Lithium-Reabsorption im proximalen Tubulus, und somit zu einer verringerten Lithium-Clearance führt (Ward et al., 1994). Eine Studie beobachtete eine Abnahme Lithium-Clearance um 40 bis 68 % unter Gabe von Thiaziddiuretika (Himmelhoch et al., 1977).

Schleifendiuretika wie Furosemid oder Torasemid führen zu einer verringerten Natrium-Kalium- und Chlorid-Reabsorption in der Henle-Schleife. Obwohl der Effekt weniger ausgeprägt

ist als bei Thiaziddiuretika, können Schleifendiuretika ebenfalls zu einer Reduktion der Lithium-Clearance führen (Finley et al., 1995; Nunes, 2018; Okusa & Crystal, 1994), und sind mit einem erhöhten Risiko für Lithiumintoxikationen assoziiert (Oakley et al., 2001).

NSAR verringern die Lithium-Clearance um etwa 25 % (Oakley et al., 2001). Der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt, könnte jedoch auf eine Reduktion der GFR durch Inhibition der Prostaglandin-Aktivität in der Niere zurückgehen (Okusa & Crystal, 1994; Ward et al., 1994).

ACE-Hemmer führen ebenfalls zu einer Reduktion der Lithium-Clearance; eine klinische Studie beobachtete einen Abfall der Lithium-Clearance um 25,5 % bei Eindosierung eines ACE-Hemmers (Finley et al., 1996). Eine weitere Studie konnte ein signifikant erhöhtes Risiko für Lithiumintoxikationen im Zeitraum nach der Eindosierung eines ACE-Hemmers beobachten (Juurink et al., 2004). Aufgrund der Pharmakodynamischen Ähnlichkeiten von ACE-Hemmern und AT<sub>1</sub>-Antagonisten, welche beide zu einer reduzierten Bildung bzw. Wirkung von Angiotensin II führen, ist es naheliegend, dass auch AT<sub>1</sub>-Antagonisten zu einer Reduktion der Lithium-Clearance führen könnten. In mehreren Fallstudien wurde eine Lithiumintoxikation mit der Eindosierung eines AT<sub>1</sub>-Antagonisten in Zusammenhang gebracht (Aruna, 2009; Hayashi et al., 2016; Pandey et al., 2023). Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass keine größeren Beobachtungs- oder Interventionsstudien zum Intoxikationsrisiko durch AT<sub>1</sub>-Antagonisten vorliegen.

#### *Hypovolämie und fiebrige Infekte*

Hypovolämie, etwa durch verringerte Flüssigkeitsaufnahme oder vermehrtes Schwitzen, kann durch kompensatorisch erhöhte Natrium- und Lithium-Reabsorption zu einer Lithiumintoxikation führen (Baird-Gunning et al., 2017; Ward et al., 1994). Infekte können zu Dehydratation, und somit zu einer Hypovolämie mit verringerter Lithium-Clearance führen (Ward et al., 1994). Insbesondere fiebrige Infekte, die mit vermehrtem Schwitzen und verringerter Flüssigkeitsaufnahme einhergehen, und Infekte des Magen-Darm-Trakts, die häufig zu Durchfall und Erbrechen führen, können die Lithium-Clearance beeinträchtigen (Timmer & Sands, 1999; Ward et al., 1994).

#### *Hyponatriämie*

Eine Hyponatriämie stellt ein Risiko für Lithiumintoxikationen dar, da niedrige Natriumkonzentrationen im Serum zu einer erhöhten tubulären Natrium- und Lithium-Reabsorption und somit zu einer reduzierten Lithium-Clearance führen (Bennett, 1997; Dilmen Ö et al., 2016; Thomsen & Schou, 1968; Timmer & Sands, 1999).

### *Verschlechterung der Nierenfunktion*

Lithiumintoxikationen können durch eine Verschlechterung der Nierenfunktion, z. B. auf dem Boden einer exazerbierten chronischen Niereninsuffizienz oder bedingt z. B. durch nephrotoxische Medikamente, ausgelöst werden (de Haro et al., 2003; Haußmann et al., 2020; Ward et al., 1994). Weitere beschriebene Ursachen von Lithiumintoxikationen durch eine Verschlechterung der Nierenfunktion sind u. a. akute Pyelonephritis (Hansen & Amdisen, 1978), Hantavirus-Nephropathie (Ott et al., 2016) oder Nierenzellkarzinom (Zardawi et al., 2013). Chronische Niereninsuffizienz, ebenso wie die natürliche Abnahme der Nierenfunktion im Alter, stellt einen Risikofaktor für eine chronische Lithiumintoxikation dar (Oakley et al., 2001; Vodovar et al., 2016; Ward et al., 1994)

#### 1.2.4 Klinische Charakteristika der Lithiumintoxikation

##### 1.2.4.1 Symptomatik

Lithiumintoxikation können zu neurologischen, gastrointestinalen und kardiologischen Symptomen führen (vgl. Tabelle 2) (Baird-Gunning et al., 2017). Zu den neurologischen Symptomen gehören Tremor, quantitative Bewusstseinsstörungen (Somnolenz, Sopor, Koma,), zerebelläre Symptome (Ataxie, Dysarthrie), muskuläre Störungen (Myoklonien, Faszikulationen) sowie Delir und Krampfanfälle (Baird-Gunning et al., 2017; Haußmann et al., 2020). Neurologische Symptome sind die häufigste Manifestation der Lithiumintoxikation, insbesondere Tremor (22-51 %), Somnolenz/Desorientiertheit (24-45 %) und Ataxie (17-38 %) (Dennison et al., 2011; Haußmann et al., 2020; Krenova & Pelclova, 2006; Ott et al., 2016).

*Tabelle 2: Symptomatik der Lithiumintoxikation (Modifiziert nach Baird-Gunning et al., 2017)*

---

<u>Symptomatik der Lithiumintoxikation</u>	
Neurologische Symptomatik	Tremor, Delir, Somnolenz, Sopor, Koma, Ataxie, Dysarthrie, Myoklonien, Krampfanfälle, Faszikulationen, Desorientiertheit
Gastrointestinale Symptomatik	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe
Kardiale Symptomatik	Bradykardie, verlängertes QT-Intervall, ST-Strecken-Hebung/-Senkung, demaskiertes Brugada-Syndrom, verzögerte atrioventrikuläre oder interventrikuläre Fortleitung

---

Am zweithäufigsten äußern sich Lithiumintoxikationen durch gastrointestinale Symptome; hierzu zählen Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (Baird-Gunning et al., 2017). Gastrointestinale Symptome kommen bei etwa 10-15 % der Patientinnen und Patienten vor (Haußmann et al., 2020; Ott et al., 2016).

Einige Arbeiten haben postuliert, dass akute und akut-auf-chronische Intoxikationen eher mit gastrointestinaler Symptomatik, und chronische Intoxikationen eher mit neurologischer Symptomatik einhergehen (Timmer & Sands, 1999; Ward et al., 1994). Dies beruht sowohl auf klinischen Beobachtungen als auch auf pharmakokinetischen Überlegungen: Bei akuten und akut-auf-chronischen Intoxikationen dauert die Exposition zu toxischen Lithiumspiegeln in der Regel weniger lang an als bei chronischen Intoxikationen; da Lithium jedoch erst nach Tagen vollständig ins ZNS diffundiert, würden sich neurologische Symptome bei akuten/akut-auf-chronischen Intoxikationen seltener entwickeln (Decker et al., 2015; Timmer & Sands, 1999; Ward et al., 1994). Ott et al. (2016) konnten diesen Zusammenhang in einer klinisch-retrospektiven Studie jedoch nicht reproduzieren.

Lithiumintoxikationen können auch mit kardialer Symptomatik einhergehen. Unter toxischen Lithiumspiegeln kann es zu SA-Block, ST-Senkung oder Hebung, QT-Zeit Verlängerung, zur Demaskierung eines Brugada-Syndroms, oder zu verzögerter atrioventrikulärer- oder intraventrikulärer Fortleitung kommen; diese Veränderungen können wiederum zu kardialen Arrhythmien oder sogar zu Herzstillstand führen (Mehta & Vannozzi, 2017). Zu den arrhythmogenen Effekten Lithiums bei toxischen Lithiumspiegeln existieren jedoch überwiegend einzelne Fallstudien oder kleine Fallserien (Mehta & Vannozzi, 2017). Offerman et al. (2010) berichteten in ihrer Studie von kardialen Symptomen bei 6 % der 629 untersuchten Lithiumintoxikationen.

#### 1.2.4.2 Schwere Verläufe: Klassifikation und Häufigkeit

Es existieren verschiedene Systeme zur Klassifikation der Intoxikationsschwere. Eine mögliche Klassifikation für Lithiumintoxikationen ist die 1978 entwickelte Klassifikation nach Hansen und Amdisen, die Intoxikationen anhand ihrer Symptome in vier Schweregrade einteilt (Grad 0-III) (Hansen & Amdisen, 1978). Eine Limitation der Hansen und Amdisen Skala ist, dass sie hauptsächlich auf Beobachtungen einer kleinen Zahl ( $n=23$ ) chronischer Intoxikationen basiert; ihre Aussagekraft bezüglich akuter und akut-auf-chronischer Intoxikationen ist dementsprechend ggf. limitiert (Baird-Gunning et al., 2017).

Eine weitere verwendete Klassifikation ist der Poisoning Severity Score (PSS), ein unspezifisches Klassifikationssystem für Intoxikationssyndrome, das ein breites Spektrum an Symptomen, Laborparametern und Vitalparametern zur Schwereinteilung umfasst (Bretaudeau Deguigne et al., 2013; Persson et al., 1998). Der PSS enthält nahezu alle Lithium-spezifischen Intoxikationssymptome, die auch in der Hansen und Amdisen Klassifikation verwendet werden, sowie weitere kardiale Intoxikationssymptome (Hansen & Amdisen, 1978; Persson et al., 1998).

Angaben über die Häufigkeit von schweren Intoxikationssyndromen in der Literatur sind äußerst variabel; dies könnte zum einen an den unterschiedlichen Klassifikationssystemen liegen. Zum anderen unterscheiden sich die Beobachtungsstudien und Fallserien zur Lithiumintoxikation teilweise erheblich in Ein- und Ausschlusskriterien, Fallzahl, Datenqualität und Auswertungsmethoden (Bailey & McGuigan, 2000b; Chen et al., 2004; Oakley et al., 2001; Vodovar et al., 2016). In einer Studie mit 78 Patientinnen und Patienten entwickelte nur eine Person schwere Intoxikations-symptomatik, definiert nach einem Klassifikationssystem von Gadallah et al. (Chen et al., 2004; Gadallah et al., 1988). In einer Studie mit 205 Lithiumintoxikationen verliefen etwa 18 % der Intoxikationen moderat bis schwer, definiert als Grad II oder III nach Hansen und Amdisen (Bailey & McGuigan, 2000b). In einer Studie mit 98 Patientinnen und Patienten entwickelten etwa 28 % ein schweres Intoxikationssyndrom, definiert als Grad III nach Hansen und Amdisen (Oakley et al., 2001). In einer Studie mit denselben Kriterien, jedoch basierend auf Daten aus Intensivstationen, entwickelten 38 % der 128 Patientinnen und Patienten ein schweres Intoxikationssyndrom (Vodovar et al., 2016).

#### 1.2.4.3 Schwere Verläufe: assoziierte Faktoren

Pharmakokinetische Überlegungen legen nahe, dass die Intoxikationsschwere einerseits von der Höhe des toxischen Lithiumspiegels, andererseits von der Dauer der Exposition zu toxischen Lithiumspiegeln abhängig ist (Baird-Gunning et al., 2017). Demnach hätten 1) das Expositionsmuster (akut/akut-auf-chronisch/chronisch und retardiert/nicht-retardierte Präparate) 2) die Höhe des Lithiumspiegels und 3) die Lithium-Clearance Auswirkungen auf die Intoxikationsschwere.

#### *Intoxikationsschwere und Intoxikationsart*

Akute Lithiumintoxikationen können mitunter mit hohen Lithium-Spitzenkonzentrationen einhergehen; aufgrund der langsamen Distribution Lithiums in den intrazellulären Raum fällt der Lithiumspiegel jedoch meist wieder ab, bevor Lithium in den Organen akkumulieren, und dort seine toxischen

Wirkungen entfalten kann (Timmer & Sands, 1999). Akute Intoxikationen verlaufen demnach häufig asymptomatisch oder leicht: In einer Studie gab es unter 43 Fällen von akuter Lithiumintoxikationen keine schwer verlaufende, und lediglich eine moderat verlaufende Intoxikation (Chen et al., 2004). In einer weiteren Studie entwickelte keine/r von zehn akut intoxikierten Patientinnen und Patienten schwere neurologische oder kardiologische Symptome (Gadallah et al., 1988).

Akut-auf-chronische Intoxikationen verlaufen meist schwerer als akute Intoxikationen, da Lithium bereits vor der Intoxikation intrazellulär vorliegt (Baird-Gunning et al., 2017). Das führt dazu, dass geringere Lithiummengen ausreichen, um toxische Effekte in ZNS und anderen Organen auszulösen (Baird-Gunning et al., 2017). In einer Studie mit 172 Intoxikationsfällen verliefen etwa ein Viertel der akut-auf-chronischen Intoxikation moderat bis schwer (Waring et al., 2007). Eine weiteren Studie beobachtete bei etwa 13 % der akut-auf-chronischen Intoxikationen moderate oder schwere Verläufe (Bailey & McGuigan, 2000b). In einer weiteren Studie mit ausschließlich akut-auf-chronischen Lithiumintoxikationen entwickelten wiederum mehr als die Hälfte (51 %) der Patientinnen und Patienten moderate bis schwere Symptomatik (Bretaudeau Deguigne et al., 2013).

Bei akuten und akut-auf-chronischen Intoxikationen ist zudem die Freisetzungsgeschwindigkeit des Lithiums für die Intoxikationsschwere relevant. In zwei Studien waren retardierte Lithiumpräparate mit schweren Verläufen assoziiert (de Haro et al., 2003; Vodovar et al., 2016). Zudem wurde beobachtet, dass Mischintoxikationen mit weiteren Medikamenten bei akuten/akut-auf-chronischen Intoxikationen ebenfalls mit schwereren Verläufen assoziiert sind (Vodovar et al., 2016)

Chronische Intoxikationen gehen ebenso wie akut-auf-chronische Intoxikationen mit einem höheren Risiko für schwere Verläufe einher (Bailey & McGuigan, 2000b; Oakley et al., 2001). Aufgrund des langsamen Anstieges der Lithiumkonzentration, häufig über mehrere Wochen, kann Lithium im ZNS und anderen Organen akkumulieren und dort toxische Effekte auslösen (Baird-Gunning et al., 2017). In klinischen Studien verliefen 53 bis 96 % der chronischen Lithiumintoxikationen moderat oder schwer (Bailey & McGuigan, 2000b; Hansen & Amdisen, 1978; Waring et al., 2007).

#### *Intoxikationsschwere und Lithiumspiegel*

In mehreren Studien waren höhere Lithiumspiegel mit schwereren Intoxikationssyndromen assoziiert (Chan et al., 2020; Oakley et al., 2001; Vodovar et al., 2016). Bei chronischen Intoxikationen ist dieser Zusammenhang stärker ausgeprägt als bei akuten und akut-auf-chronischen

Intoxikationen, da letztere aufgrund ihres weniger gefährlichen Expositionsmusters trotz teilweise hoher Lithiumspiegel meist milder verlaufen (Baird-Gunning et al., 2017; Chen et al., 2004). In einer Studie von Heath et al. (2018) war zudem eine höhere tägliche Lithiumerhaltungsdosis mit der Notwendigkeit für akutmedizinische Behandlung einer Lithiumintoxikation assoziiert.

#### *Intoxikationsschwere und Lithium-Clearance*

Zwischen Lithium-Clearance und Intoxikationsschwere konnte in mehreren Studien ein geringer Zusammenhang festgestellt werden: Eine von Chan et al. vorgelegte Studie beobachtete eine Assoziation zwischen höherem Alter und Intoxikationsschwere, die von den Autorinnen und Autoren maßgeblich auf die verringerte Lithium-Clearance im Alter zurückgeführt wurde (Chan et al., 2020). In der bereits erwähnten Studie von Heath et al. (2018) waren die wichtigsten Risikofaktoren für eine akutmedizinische Behandlung einer Lithiumintoxikation (neben der Lithium-Erhaltungsdosis) interagierende Medikamente, höheres Alter und chronische Erkrankungen, also Faktoren, die u. a. mit einer Reduktion der Lithium-Clearance einhergehen können (Chan et al., 2020; Oakley et al., 2001; Ward et al., 1994).

#### *Weitere mit der Intoxikationsschwere assoziierte Faktoren*

Im Gegensatz zu dem naheliegenden Zusammenhang zwischen Schwere und Lithiumspiegel bzw. Lithium-Clearance gibt es wenige Daten darüber, welche klinischen Befunde schwere Verläufe prädictieren. In einer von Vodovar et al. vorgelegten Studie waren Schock, sowie ein niedriger Glasgow Coma Scale (GCS) bei Aufnahme mit schweren Verläufen assoziiert (Vodovar et al., 2016). Eine weitere Studie beobachtete Zusammenhänge zwischen der Ätiologie der Intoxikation und der Intoxikationsschwere: Bei chronischen Intoxikationen waren besonders Dehydratation und Nierenversagen mit schweren Verläufen assoziiert; bei akut-auf-chronischen Intoxikationen gingen Suizidversuche mit Einnahme von großen Mengen eines retardierten Lithiumpräparats mit dem höchsten Risiko für schwere Verläufe einher (de Haro et al., 2003).

#### 1.2.4.4 Mortalität und irreversible Folgeschäden

##### *Mortalität der Lithiumintoxikation*

Historisch ging man von einer hohen Mortalität bei Lithiumintoxikationen aus (Shorter, 2009). Hansen und Amdisen schätzten die Mortalität auf 9 % bei chronischen Lithiumintoxikationen, und auf 25 % bei akuten Lithiumintoxikationen (Hansen & Amdisen, 1978). Mittlerweile ist bekannt, dass Lithiumintoxikationen sehr viel seltener tödlich verlaufen als ursprünglich angenommen:

Neuere Schätzungen über die Mortalität bei Lithiumintoxikationen liegen zwischen 0 und 1 % (Bailey & McGuigan, 2000a; Oakley et al., 2001; Offerman et al., 2010; Ott et al., 2016).

Bei Todesfällen während einer Lithiumintoxikation stellt die Intoxikation zudem häufig nicht die unmittelbare Todesursache dar, sondern ist lediglich eine Begleiterscheinung einer schweren renalen oder kardialen Dekompensation: In einer von Offerman et al. vorgelegten, retrospektiven Studie hatten drei von vier erfassten Todesfällen nach Lithiumintoxikation keinen kausalen Bezug zur Intoxikation; ein vierter Todesfall ereignete sich aufgrund eines Herzstillstand bei einem kardial vorgeschädigten Patienten (Offerman et al., 2010). In einer weiteren Studie von Bailey & McGuigan (2000b) mit zwei erfassten Todesfällen nach Lithiumintoxikation, verstarb ein Patient an den Folgen eines Nierenversagens, ein weiterer aufgrund von pulmonaler Aspiration. In einer weiteren Studie von de Haro et al. (2003) mit vier Todesfällen waren mindestens zwei hauptsächlich mit dem Auftreten von Begleiterkrankungen assoziiert. Eine von Buckley et al. (2020) vorlegte Studie mit 361 Fällen von Lithiumintoxikation registrierte nur einen Todesfall, der ebenfalls in keinem kausalen Bezug zur Intoxikation stand.

### *Irreversible Folgeschäden*

Irreversible neurologische Folgeschäden, bezeichnet als *Syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity* (SILENT), stellen einen schwerwiegenden Ausgang der Lithiumintoxikation dar. Am häufigsten äußert sich SILENT durch persistierende zerebelläre Symptome, etwa durch Stand- oder Gangataxie und Dysmetrie (Nguyen, 2008). Weniger häufige Manifestationen von SILENT sind kognitive Defizite/Demenz, Choreoathetose, Parkinsonismus, Dyskinesie und periphere Neuropathie (Adityanjee et al., 2005; Verdoux et al., 2021).

SILENT tritt nur äußerst selten auf; eine systematische Übersichtsarbeit aus 2021 konnte über einen Zeitraum von 54 Jahren lediglich 123 publizierte Fälle von SILENT identifizieren. Laut den Autorinnen und Autoren dieser Studie sind die Risikofaktoren für das Entwickeln eines SILENT aufgrund seiner Seltenheit nicht vollständig verstanden. SILENT trete laut der Übersichtsarbeit fast ausschließlich infolge von akuten Lithiumintoxikationen auf, der Grund dafür sei bislang jedoch noch ungeklärt. Es seien keine charakteristischen Intoxikationssymptome bekannt, die die Entstehung eines SILENT prädisziplinieren. Ebenso bestehe kein Zusammenhang zwischen der Höhe des Lithiumspiegels während der Intoxikation und dem Risiko ein SILENT zu entwickeln; höhere Lithiumspiegel erhöhen laut den Autorinnen und Autoren jedoch die Wahrscheinlichkeit für eine zerebelläre Manifestation des SILENT. Bei SILENT-Fällen wurde zudem ein gehäuftes Auftreten von fiebrigen Infekten vor der Intoxikation beobachtet (Schou, 1984; Verdoux et al.,

2021). Ein Erklärungsansatz hierfür basiert auf der erhöhten Empfindlichkeit des zerebellären Kortex gegenüber Hitze und Hyperthermie; demnach könnte bei Fieber im Kleinhirn die Schwelle für irreversible Schäden durch Lithium herabgesetzt sein (Kores & Lader, 1997; Rossi et al., 2017; Verdoux et al., 2021).

### 1.2.5 Intoxikationssymptome bei hohen therapeutischen Lithiumspiegeln

Es ist bekannt, dass bereits bei Lithiumspiegeln im hohen therapeutischen Bereich Intoxikationssymptome auftreten können (Ganter et al., 2019; Haußmann et al., 2020; Strayhorn & Nash, 1977). Es existieren mehrere Fallserien und Fallstudien, welche „Neurotoxizität“ bzw. neurologische Intoxikationssymptome, bei Patientinnen und Patienten mit Lithiumspiegeln im therapeutischen Bereich beschreiben (Bell et al., 1993; Miao, 2002; Strayhorn & Nash, 1977).

Darüber hinaus existieren retrospektive Beobachtungsstudien, die Intoxikationssymptome im hohen therapeutischen Bereich erfassen: In einer Studie von Ganter et al., in welcher Patientinnen und Patienten mit einem Lithiumspiegel von  $> 1,0$  mmol/l eingeschlossen wurden, mussten 31,8 % der Fälle stationär behandelt werden; hierbei wurde jedoch nicht zwischen hohen therapeutischen Lithiumspiegeln und Lithiumspiegeln im toxischen Bereich unterschieden (Ganter et al., 2019). In einer weiteren Studie wurden Patientinnen und Patienten mit einem Lithiumspiegel von  $> 1,1$  mmol/l und Intoxikationssymptomatik eingeschlossen (Haußmann et al., 2020). Alle der 58 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten Intoxikationsspezifische Symptome; in dieser Studie wurde ebenfalls nicht zwischen hohen therapeutischen Lithiumspiegeln und Lithiumspiegeln im toxischen Bereich unterschieden (Haußmann et al., 2020).

### 1.2.6 Therapie der Lithiumintoxikation

In der Praxis werden 87-97 % der Lithiumintoxikationen durch aktives Zuwarten oder Hydrierungsmaßnahmen versorgt (Bailey & McGuigan, 2000b; Buckley et al., 2020; Haußmann et al., 2020; Offerman et al., 2010; Ott et al., 2016). Weitere Therapieprinzipien umfassen Maßnahmen zur Entgiftung/Magenspülung und extrakorporale Methoden wie Hämodialyse und Hämofiltration (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, 2019a).

Die Therapie der Lithiumintoxikation ist nur unzulänglich erforscht und kaum standardisiert (Hausmann et al., 2015; Wilting et al., 2009). Laut einer systematischen Evaluation von 19 Behandlungsleitlinien der Lithiumintoxikation durch Wilting et al. (2009) basieren die meisten

Empfehlungen noch auf pharmakokinetischen Studien, Tierstudien und kleinen Beobachtungsstudien. Die Studie ergab zudem, dass offizielle Therapieempfehlungen teilweise unvollständig sind und nicht dem aktuellen Stand der Forschung entsprechen.

### *Hydrierungsmaßnahmen*

Da Flüssigkeitsverlust eine häufige Ursache der Lithiumintoxikation darstellt und durch Dekontaminationsmaßnahmen noch verstärkt werden kann, sollte die ausreichende Hydrierung von Patientinnen und Patienten sichergestellt werden (Hausmann et al., 2015). Hydrierungsmaßnahmen sollten mit isotonischer Kochsalzlösung erfolgen, um die Entstehung einer Hyponatriämie zu vermeiden (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, 2019a). Forcierte Diurese, also Flüssigkeitszufuhr bei zusätzlicher Gabe von Diuretika, hat keinen nachgewiesenen Effekt auf die Lithium-Elimination (Eyer et al., 2006; Hausmann et al., 2015; Scharman, 1997; Zimmerman, 2003). Osmodiuretika und Carboanhydrasehemmer können zu einer Senkung des Lithiumspiegels führen; ihr Einsatz ist bei Lithiumintoxikationen jedoch nicht empfohlen (Nunes, 2018).

### *Magenspülung*

Bei akuten und akut-auf-chronischen Intoxikationen ist eine Magenspülung mit Polyethylen-Glykol ein effektives Mittel, um eine weitere Aufnahme von Lithium in den Blutkreislauf zu verhindern (Baird-Gunning et al., 2017; Okusa & Crystal, 1994; Scharman, 1997). Die Magenspülung sollte jedoch innerhalb von 1-4 Stunden erfolgen und ist in der Regel nur bei Intoxikationen mit retardierten Präparaten indiziert (Baird-Gunning et al., 2017). Anders als bei vielen anderen Intoxikationen ist Aktivkohle als Adsorbens bei Lithiumintoxikationen wirkungslos (Okusa & Crystal, 1994).

### *Extrakorporale Methoden*

Lithium ist aufgrund seiner geringen Größe und freien Löslichkeit sehr gut dialysierbar (Bayliss, 2010; Okusa & Crystal, 1994). Hämodialyse und Hämofiltration führen dementsprechend zu einer deutlich verbesserten Lithium-Clearance (Decker et al., 2015; Lavonas & Buchanan, 2015). Ob die erhöhte Lithium-Clearance durch extrakorporale Methoden jedoch zu einem besseren klinischen Outcome führt, ist nicht hinreichend durch randomisiert-kontrollierte Studien belegt (Lavonas & Buchanan, 2015). Pharmakokinetische Überlegungen sprechen jedoch für die Wirksamkeit von extrakorporalen Methoden, und in den meisten Behandlungsleitlinien wird ihre

Anwendung empfohlen (Baird-Gunning et al., 2017; Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, 2019a; Wilting et al., 2009).

Zum Zeitpunkt dieser Arbeit konnte lediglich eine Studie identifiziert werden, die die aktuelle Behandlungsrealität der Lithiumintoxikation in Deutschland untersucht (Haußmann et al., 2020). Die Ergebnisse der Studie bilden eine suboptimale und teilweise mit dem aktuellen Kenntnisstand unvereinbare Therapie der Lithiumintoxikation ab. So wurde in dieser Studie bei 11,3 % der Patientinnen und Patienten Forcierte Diurese eingesetzt, obwohl diese keinen erwiesenen therapeutischen Nutzen hat. Im Gegensatz dazu wurden lediglich bei 61,5 % der Patientinnen und Patienten Kochsalzinfusionen durchgeführt; auffallend ist außerdem, dass nur für knapp 42 % der Intoxikationsfälle ein psychiatrisches Konsil veranlasst wurde.

## 1.3 Zielsetzung der Arbeit

### 1.3.1 Offene Fragen

Wie bisher dargestellt, können Lithiumintoxikationen mit einer großen Belastung für Patientinnen und Patienten und mit hohen gesellschaftlichen Kosten einhergehen. Sie können schwer oder sogar tödlich verlaufen, und zudem zu irreversiblen Schäden führen (Baird-Gunning et al., 2017). Angst vor einer Intoxikation kann zudem ein Grund für den Abbruch einer Lithiumtherapie sein (Öhlund et al., 2018). Trotz der hohen Relevanz ist die Datenlage über Lithiumintoxikationen unvollständig.

#### *Ursachen der Lithiumintoxikation*

Über die Ursachen von Lithiumintoxikationen in Deutschland existieren nur wenige Daten. Dies ist insbesondere bei chronischen Lithiumintoxikationen relevant, da sie bei adäquater Patientenselektion, regelmäßiger Neubewertung der Kontraindikationen und umfangreicher Aufklärung eine teilweise vermeidbare Komplikation darstellen (Haußmann et al., 2020; Oakley et al., 2001). Eine offene Frage ist demnach, wieso es trotz ihrer Vermeidbarkeit nach wie vor zu chronischen Lithiumintoxikationen kommt. Ein besseres Verständnis der Ursachen von chronischen Lithiumintoxikationen könnte dabei helfen, zukünftige Intoxikationen zu verhindern. Mehr Daten über die Ursachen von Lithiumintoxikationen in Deutschland sind deswegen notwendig.

#### *Intoxikationssymptome bei hohen therapeutischen Lithiumspiegeln*

Zwar ist bekannt, dass Intoxikationssymptome bei hohen therapeutischen Lithiumspiegeln auftreten können (Ganter et al., 2019; Haußmann et al., 2020; Strayhorn & Nash, 1977), hierzu existieren jedoch wenige größere Studien. Es ist unzureichend untersucht, wie häufig Patientinnen und Patienten mit Lithiumspiegeln im Bereich von 1,1-1,2 mmol/l Intoxikationssymptome entwickeln. Ebenfalls wenig untersucht ist, wie häufig es bei ihnen zu schweren Intoxikationssyndromen kommt.

#### *Häufigkeit und Prädiktoren schwerer Verläufe*

Die Datenlage zur Häufigkeit schwerer Verläufen ist heterogen: Angaben über die Häufigkeit von schweren Verläufen variieren zwischen Werten im einstelligen Prozentbereich (Chen et al., 2004) und Angaben von 38 % (Vodovar et al., 2016). Es ist demnach unklar, wie groß das Risiko für eine schwer verlaufende Lithiumintoxikation tatsächlich ist. Zudem ist nur unzulänglich verstanden, welche Faktoren mit schweren Verläufen assoziiert sind. Ein besseres Verständnis darüber,

welche klinischen Charakteristika mit schweren Verläufen assoziiert sind, könnte zu einer gezielteren Therapie anfälliger Subgruppen beitragen. Demnach sind mehr Daten über die Häufigkeit von schweren Verläufen und über assoziierte Faktoren notwendig.

#### *Risikofaktoren für Mortalität und persistierende Schäden*

Persistierende Schäden und Tod durch Lithiumintoxikationen sind selten, die Risikofaktoren sind deshalb wenig verstanden (Verdoux et al., 2021). Existierende Studien basieren teilweise auf Daten aus pharmakologischen Registern oder Giftnotrufzentralen (z. B. Bailey & McGuigan, 2000b, Offerman et al. 2010) wodurch nur grobe Angaben über die klinischen Charakteristika der Intoxikation vorliegen. Studien mit detaillierten Angaben über die Intoxikation haben demgegenüber oft geringe Fallzahlen (z. B. Haußmann et al. 2020, Chen et al. 2004), sodass persistierende Schäden und Mortalität aufgrund ihrer Seltenheit nicht erfasst werden.

#### *Behandlungsrealität der Lithiumintoxikation*

Die Datenlage über die Therapie der Lithium-Intoxikation ist lückenhaft; es existieren kaum randomisiert-kontrollierte Studien zur Wirksamkeit der Therapiemaßnahmen, insbesondere nicht zu extrakorporalen Methoden. Zudem sind Behandlungsleitlinien zur Lithiumintoxikation oft unvollständig oder veraltet (Hausmann et al., 2015; Wilting et al., 2009). Dies spiegelt sich auch in der Behandlungsrealität der Lithiumintoxikation wider, die durch Uneinheitlichkeit gekennzeichnet ist (Haußmann et al., 2020). Es bestehen zudem aktuell nur wenige Daten zur Behandlungsrealität der Lithiumintoxikation in Deutschland. Mehr Daten über die aktuelle Behandlungsrealität der Lithiumintoxikation sind notwendig, um die Qualität der Versorgung einzuschätzen und mögliche Probleme zu identifizieren.

#### 1.3.2 Ziele dieser Arbeit

In dieser Arbeit sollen die klinischen Charakteristika aller behandelten Lithium-Intoxikationen an der Berliner Charité an allen drei Standorten (CBF, CCM, CVK) zwischen dem 19. März 2013 und dem 04. Oktober 2020 erhoben und untersucht werden. Dazu gehören umfassende medizinische und demographische Daten der Patientinnen und Patienten, sowie detaillierte Daten zu Ätiologie, Verlauf, Schwere, Therapie und Outcome der Intoxikation.

Die klinischen Charakteristika der Lithiumintoxikation sollen deskriptiv analysiert und dargestellt werden. Der Fokus liegt dabei vor allem auf 1) der Ätiologie von Lithiumintoxikationen, insbesondere chronischen Intoxikationen, sowie dem Risikoprofil der Patientinnen und Patienten

2) Symptomen bei hohen therapeutischen Lithiumspiegeln 3) der Häufigkeit von schweren Verläufen, Folgeschäden und Tod, sowie den damit assoziierten Faktoren und 4) der Behandlungsrealität der Lithiumintoxikation an der Charité.

Im Anschluss soll der generierte Datensatz in einer explorativen statistischen Analyse auf Faktoren untersucht werden, die mit schweren Verläufen und Mortalität assoziiert sind. Dadurch soll zu einem besseren Verständnis darüber beigetragen werden, welche Patientinnen und Patienten besonders gefährdet sind.

## 2 Methodik

### 2.1 Untersuchtes Kollektiv

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

Die Charité ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung in Berlin, mit Standorten in Berlin Mitte, Wedding und Steglitz. In Zusammenarbeit mit dem *Labor Berlin* wurden alle Messungen von Lithiumintoxikationen und hohen therapeutischen Lithiumspiegeln ( $\geq 1,1$  mmol/l) an der Charité zwischen dem 19.03.2013 und dem 04.10.2020 identifiziert. Berücksichtigt wurden die Messwerte von ambulant, teilstationär und stationär behandelten Patientinnen und Patienten aller drei Charité-Standorte, die mindestens 18 Jahre alt waren.

Jedem Fall wurde ein numerischer Code zugewiesen. Messwiederholungen derselben Person wurden zu einem Fall zusammengefasst, sofern sie demselben Behandlungsfall zugeordnet werden konnten. Erlitt eine Patientin oder ein Patient während eines stationären Aufenthaltes mehrere Lithiumintoxikationen oder hohe therapeutische Lithiumspiegel, wurden diese wie separate Fälle behandelt.

Bei wiederholten Lithiumintoxikationen und hohen therapeutischen Lithiumspiegeln derselben Person wurde per Zufall ein Fall ausgewählt; dies galt sowohl für wiederholte Spiegelerhöhungen während eines stationären Aufenthaltes als auch für wiederholte Spiegelerhöhungen bei unterschiedlichen Krankenhausaufenthalten. Alle weiteren Fälle wurden aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen. Hierdurch wurde gewährleistet, dass es sich bei dem Gesamtsample um eine unverbundene Stichprobe handelte. Die einzige Analyse, bei der die wiederholten Fälle eingeschlossen wurden, war die Analyse der wiederholten Behandlungsfälle (Abschnitt 3.4).

#### 2.1.2 Ausschlusskriterien

Messfehler wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Als Messfehler galt ein Lithiumspiegel, welcher weniger als zwölf Stunden nach der letzten Lithium-Einnahme erhoben wurde. Ob es sich um einen Messfehler handelte, konnte aus den Entlassungsbriefen oder Pflegedokumentationen geschlossen werden. Das Patientenkollektiv nach Ausschluss der Messwiederholungen, Mehrfachintoxikationen und Messfehler wird im Folgenden als Gesamtsample bezeichnet.

## 2.2 Erhebung der Daten

### 2.2.1 Verwendete Quellen

Zur möglichst vollständigen Erhebung der untersuchten Variablen wurden sowohl elektronische als auch physische Patientenakten verwendet. Der Zugriff auf die elektronischen Patientenakten erfolgte über das Programm SAP-Basiskomponente 2005 von SAP ERP 6.0. Herangezogen wurden Entlass- und Verlegungsbriefe, Rettungsstellenscheine, OP-Dokumentationen, Laborbefunde, Personendaten und Diagnoselisten. Die physischen Akten wurden durch das *Campus Facility Management* der Charité bereitgestellt. Die Akteneinsicht erfolgte im Altarchiv der Charité und in der psychiatrischen Ambulanz am Campus Benjamin Franklin (CBF). Herangezogen wurden Pflegedokumentationen sowie alle nicht-digitalisierten Dokumente des Behandlungsfalls.

### 2.2.2 Erhobene Variablen

Es wurden 255 Variablen zu den medizinischen Daten der Patientinnen und Patienten sowie den klinischen Charakteristika von Lithiumintoxikationen und hohen therapeutischen Lithiumspiegeln erhoben. Die Erfassung der Daten erfolgte in SPSS Version 27.0.0.0 von IBM. Zu den erhobenen demographischen und soziographischen Daten gehörten u. a. Alter, Geschlecht, Partnerschaft, Schulabschluss und Beschäftigungsverhältnis. Erhobene medizinische Daten waren u. a. Gewicht, Größe, psychiatrische und internistische Vorerkrankungen und Medikation und Daten zur Lithiumtherapie. Zur Beschreibung der klinischen Charakteristika der Lithiumintoxikation und hohen therapeutischen Lithiumspiegel wurden Daten über Ätiologie, Verlauf, Symptomatik, Therapie und Outcome, sowie relevante Vital- und Laborparameter erhoben. Fehlende Werte wurden angegeben, sofern möglich. Es wurde keine Imputation durchgeführt, um fehlende Werte zu vervollständigen.

### 2.2.3 Definition der Lithiumintoxikation und Klassifikation einzelner Variablen

Lithiumspiegel im Bereich von 1,1-1,2 mmol/l wurden als „hohe therapeutische Lithiumspiegel“ definiert. Analog zu Chen et al. (2004) und Ott et al. (2016) wurden Lithiumspiegel von mehr als 1,2 mmol/l als toxische Lithiumspiegel definiert. Spiegel im Bereich von > 1,2-1,5 mmol/l wurden als „leichte Intoxikation“ definiert, Spiegel im Bereich von > 1,5-2,5 mmol/l als „moderate Intoxikation“ und Spiegel von > 2,5 mmol/l als „schwere Intoxikation“. Diese Begriffe beziehen sich lediglich auf den gemessenen Lithiumspiegel; zur Beschreibung der klinischen Symptomatik

anhand des PSS (s. u.) wurde der Begriff leichtes/moderates/schweres Intoxikationssyndrom verwendet.

Zur Beurteilung von Körpergewicht in Bezug auf Körpergröße wurde der Body Mass Index (BMI) berechnet (Körpergewicht in kg/Körpergröße in m<sup>2</sup>), sofern nicht bereits in den Falldokumenten angegeben (Keys et al., 1972). Psychische Störungen und weitere Vorerkrankungen wurden den Arztbriefen und Falldokumenten der Patientinnen und Patienten entnommen. Die Klassifikation der Diagnosen erfolgte anhand des ICD-10 (World Health Organization, 2019). Die Klassifikation der Psychopharmaka erfolgte anhand vom „Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie“ (Benkert & Hippus, 2017). Als „akut manisch“ wurden Patientinnen und Patienten bezeichnet, welche zum Zeitpunkt der Intoxikation bzw. des hohen therapeutischen Lithiumspiegels die ICD-10 Diagnose F25.0, F30.-, F31.1 oder F31.2 hatten (World Health Organization, 2019). Die geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde vom Labor Berlin nach der von CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) entwickelten Formel aus dem Serumkreatinin berechnet (Levey et al., 2009). Zur Beurteilung des quantitativen Bewusstseins wurde die Punktzahl auf der Glasgow Coma Scale (GCS) ausgewertet, sofern diese zum Zeitpunkt der Intoxikation oder des hohen therapeutischen Lithiumspiegels erhoben wurde (Teasdale & Jennett, 1974).

Alle untersuchten Fälle, sowohl toxische als auch hohe therapeutische Lithiumspiegel, wurden entweder den akuten, akut-auf-chronischen oder chronischen Intoxikationen zugeordnet. Als chronische Intoxikation galt eine Spiegelerhöhung bei gleichbleibender Lithiumdosis; als akut-auf-chronisch galt eine Spiegelerhöhung durch Mehreinnahme von Lithium bei bestehender Lithiumtherapie, etwa bei Aufdosierung oder Suizidversuch; als akut galt eine Spiegelerhöhung ohne vorherige Lithiumeinnahme, etwa bei Eindosierung oder Suizidversuch. Wurde in der Falldokumentation die Ursache der Intoxikation nicht explizit benannt, aber ließ sich mit hoher Wahrscheinlichkeit rekonstruieren, z. B. bei einem akuten Nierenversagen oder der Eindosierung eines interagierenden Medikaments unmittelbar vor dem Ereignis, wurde dies als die Ursache klassifiziert. Lagen zu wenige Informationen vor, oder ließen sich die Spiegelerhöhung nicht auf eine eindeutige Ursache zurückführen (z. B. bei gleichzeitigem Vorliegen von fiebrigem Infekt und akutem Nierenversagen), wurde die Ursache als „unbekannt“ klassifiziert.

Als „Mischintoxikationen“ wurden Ereignisse bezeichnet, bei denen die Patientin oder der Patient zusätzlich zu Lithium mindestens ein weiteres Medikament oder eine Droge in höherer Dosis als therapeutisch vorgesehen eingenommen hat.

Zur Beurteilung der Intoxikationsschwere wurde der Poisoning Severity Score (PSS) verwendet (Persson et al., 1998). Der PSS klassifiziert Intoxikationen anhand von Symptomen, Befunden, Vitalparametern und Laborparametern in fünf Schweregrade: *none* (Grad 0), *minor* (Grad 1), *moderate* (Grad 2), *severe* (Grad 3) und *fatal* (Grad 4). Die Klassifikation nach dem PSS erfolgt stets anhand des schwersten berichteten Intoxikationscharakteristikums (Persson et al., 1998). Nicht alle Klassifikationskriterien, die in den PSS eingehen können, wurden im untersuchten Gesamt-sample erhoben; dazu zählen zum Beispiel eine Endoskopie des GI-Traktes oder eine Röntgenaufnahme des Thorax. Alle *verfügbaren* Klassifikationskriterien des PSS wurden jedoch berücksichtigt. Die Klassifikation erfolgte anhand folgender Parameter:

-Als Grad 0 (asymptomatisch) galten asymptomatische Fälle.

-Als Grad 1 (leicht) galten Fälle mit den Symptomen Erbrechen, Durchfall, Übelkeit, Dyspnoe, Benommenheit, Schwindel, Ataxie, psychomotorische Unruhe, Sehstörungen oder Tremor, sowie Fälle mit leichter Hypo- oder Hypertonie (Blutdruck < 100/60 bzw. > 140/90 mmHg), leichter Hypoglykämie (50-70 mg/dl), oder leichter Hypo- oder Hyperkaliämie (Kalium 3,0-3,4 oder 5,2-5,9 mmol/l).

-Als Grad 2 (moderat) galten Fälle mit Bewusstlosigkeit (definiert als „Stupor“ oder GCS < 12), Delir, unregelmäßigen Krampfanfällen, Sinusbradykardie (HR 40-50), Sinustachykardie (HR 140-180), Hypo- oder Hypertonie (Blutdruck < 90/50 oder > 160/100 mmHg), QT-Zeit-Verlängerung, Hypoglykämie (30-50 mg/dl), Hypo- oder Hyperkaliämie (Kalium 2,5-2,9 oder 6,0-6,9 mmol/l) oder einem Serumkreatinin von 2,26-5,65 mg/dl.

-Als Grad 3 (schwer) galten Fälle mit Koma (definiert als „Koma“ oder GCS < 9), ausgeprägter Sinusbradykardie oder Sinustachykardie (HR < 40 oder > 180), Schock oder ausgeprägter Hypertonie (systolischer Blutdruck > 180 mmHg), ausgeprägter Hypo- oder Hyperkaliämie (Kalium < 2,5 oder > 7) oder einem Serumkreatinin von mehr als 5,65 mg/dl.

-Als Grad 4 (tödlich) galten Fälle mit tödlichem Ausgang.

## 2.3 Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis

Der Ethikantrag zur Durchführung der Datenerhebung wurde vom Ethikausschuss am Campus Benjamin Franklin der Charité beraten. Die Zustimmung ohne Auflagen erfolgte am 07.05.2020. Die Pseudonymisierung der personenbezogenen Daten der Patientinnen und Patienten erfolgte durch Vergabe eines numerischen Codes für jeden Intoxikations-Fall. Die Beratung und Evaluation der statistischen Auswertung erfolgte durch Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des *Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie* (iBike) am 16.02.2021, 09.06.2021, 29.07.2021, 15.02.2022 und 18.11.2022.

## 2.4 Statistische Auswertung

### 2.4.1 Verwendete Software

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS, Version 27.0.0.0 von IBM durchgeführt. Abbildungen wurden mit Microsoft Excel für Mac, Version 16.50 erstellt.

### 2.4.2 Deskriptive Statistik

Der generierte Datensatz wurde zunächst deskriptiv analysiert. Für kategoriale Variablen wurden Häufigkeiten und Prozentwerte berechnet. Metrische Variablen wurden auf Grundlage der Schiefe, sowie durch die grafische Auswertung ihrer Histogramme auf ihre Verteilung untersucht. Bei symmetrischer Verteilung der Werte wurden als Lage- und Streuungsmaße Mittelwert und Standardabweichung angegeben; bei nicht-symmetrischer Verteilung wurden Median und Interquartilsabstand angegeben. Alle deskriptiven Analysen wurden am Gesamtsample durchgeführt. Variablen, welche Ätiologie, Behandlung, Symptomatik und Outcome beschreiben, wurden nach Intoxikationsart (akut, akut-auf-chronisch, chronisch) gruppiert und verglichen. Bei Variablen, welche die Intoxikationssymptome und die Schwere des Intoxikationssyndroms beschreiben, wurde in der Auswertung zudem zwischen hohen therapeutischen Lithiumspiegeln und toxischen Lithiumspiegeln unterschieden.

Unterschiede in den Häufigkeiten kategorialer Variablen, etwa zwischen den Intoxikationsarten, wurden mithilfe des Chi-Quadrat-Tests auf ihre Signifikanz untersucht. Unterschiede in metrischen Variablen zwischen zwei Gruppen wurden bei nicht-symmetrischer Verteilung mit dem Mann-Whitney-U-Test, sowie bei symmetrischer Verteilung mit dem T-Test für unverbundene

Stichproben auf ihre statistische Signifikanz untersucht. Als statistisch signifikant galt ein p-Wert von  $\leq 0,05$ . Um den Zusammenhang zwischen Lithiumspiegel und quantitativem Bewusstsein zu untersuchen, wurde außerdem eine Spearman-Korrelation zwischen dem GCS-Wert und der maximalen Lithiumkonzentration durchgeführt.

Für die Analyse der Charakteristika von wiederholten Lithiumintoxikationen und hohen therapeutischen Lithiumspiegeln wurden zunächst die demographischen und klinischen Daten (Vorerkrankungen, Alter, Risikomedikation) der Patientinnen und Patienten mit einmaligem bzw. wiederholtem Ereignis miteinander verglichen. Dadurch sollte festgestellt werden, ob sich das Risikoprofil von Patientinnen und Patienten mit mehrfachen Ereignissen von Patientinnen und Patienten mit einmaligen Ereignissen unterscheidet. Analog zum Rest der deskriptiven Analyse, entsprach hierbei ein Fall einem Patienten oder einer Patientin.

Anschließend wurden die klinischen Charakteristika (Ätiologie, Intoxikationsart, Symptomatik, Schwere) von einmaligen und wiederholten Intoxikationen oder hohen therapeutischen Lithiumspiegeln miteinander verglichen. Hierdurch sollte untersucht werden, ob sich die klinischen Verläufe von einmaligen oder wiederholten Ereignissen signifikant unterscheiden. Zudem sollte dadurch untersucht werden, ob der Ausschluss von wiederholten Fällen in der Hauptanalyse zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnte. Für diese Fragestellung wurden alle erfassten Fälle eingeschlossen.

### 2.4.3 Explorative Statistik

Ziel der explorativen statistischen Analyse war es zu untersuchen, welche Faktoren mit moderaten und schweren Intoxikationssyndromen assoziiert sind. Hierfür wurde der PSS-Score dichotomisiert: Unter leichtem Intoxikationssyndrom wurden Intoxikationen zusammengefasst, die asymptomatisch oder leicht waren (PSS 0 oder PSS 1); unter moderatem und schwerem Intoxikationssyndrom wurden Intoxikationen zusammengefasst, die moderat, schwer oder tödlich verliefen (PSS  $\geq 2$ ). Die Todesfälle (PSS 4) wurden zunächst ausgeschlossen, da sie nicht unmittelbar durch die Lithiumintoxikation bedingt waren (PSS 2-3). Im Sinne einer Sensitivitätsanalyse wurden die Todesfälle in einem zweiten Schritt in die Gruppe der moderaten und schweren Intoxikationssyndrome inkludiert (PSS 2-4).

Die explorative Datenanalyse erfolgte in zwei Schritten: Zunächst wurde eine Kreuztabelle angefertigt, in der die Häufigkeiten und Mittelwerte der Intoxikationscharakteristika beider Gruppen

verglichen wurden. Bei den verglichenen Variablen handelte es sich um klinische Daten, insbesondere Vorerkrankungen und andere Risikofaktoren, sowie um Intoxikationsart, Ätiologie, Akuttherapie und Verlaufstherapie. Nicht untersucht wurden Variablen, die bereits in der Klassifikation des PSS enthalten sind (z. B. Intoxikationssymptome oder Kreatinin), oder eng mit diesen assoziiert sind (z. B. die eGFR, die u. a. über das Kreatinin bestimmt wird).

Die Unterschiede in Häufigkeiten und Mittelwerten der untersuchten Variablen wurden bei kategorialen Variablen mittels Chi<sup>2</sup>-Test, bei metrischen Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test (bei nicht-symmetrischer Verteilung) bzw. T-Test für unverbundene Stichproben (bei symmetrischer Verteilung) univariat auf ihre statistische Signifikanz untersucht. Als statistisch signifikant galt ein p-Wert von  $\leq 0,05$ . Diese Auswertungen sind explorativ und wurden nicht für multiples Testen adjustiert.

Im zweiten Schritt wurde eine logistische Regression durchgeführt. Als Variablen für die logistische Regression wurden 1) eine unter klinischen Gesichtspunkten relevante Auswahl der statistisch signifikanten Variablen aus der Kreuztabelle und 2) aus der Literatur bekannte Risikofaktoren für schwere Intoxikationssyndrome aufgenommen. Für Letztere musste in mindestens zwei voneinander unabhängigen Studien eine Assoziation mit schweren Verläufen beobachtet worden sein. Dies galt für ein höheres Patientenalter sowie einen höheren Lithiumspiegel während der Intoxikation (Bretaudeau Deguigne et al., 2013; Chan et al., 2020; de Haro et al., 2003; Heath et al., 2018; Vodovar et al., 2016). Zudem wurde in zwei Studien ein Zusammenhang zwischen retardierten Lithiumpräparaten und schweren Verläufen bei akuten/akut-auf-chronischen Intoxikationen beobachtet (de Haro et al., 2003; Vodovar et al., 2016). Da jedoch alle in Deutschland eingesetzten Lithiumpräparate retardiert sind, wurde dieser Parameter nicht in die logistische Regression aufgenommen. Nicht inkludiert wurden zudem Variablen, bei denen nicht in beiden Gruppen eine Ausprägung vorhanden war.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Soziodemographische und klinische Daten

##### 3.1.1 Eingeschlossene Fälle

Dem Labor Berlin lagen zwischen dem 19.03.2013 und dem 04.10.2020 insgesamt 372 Einzelmessungen von Lithiumspiegeln  $\geq 1,1$  mmol/l vor (vgl. Abbildung 1). Anhand der Fallnummern und Aufenthaltsdokumentation ließen sich daraus 157 voneinander unabhängige Behandlungsfälle aggregieren. Bei sechs dieser Behandlungsfälle handelte es sich um Messfehler, d. h. der Lithiumspiegel wurde weniger als zwölf Stunden nach der letzten Lithiumeinnahme erhoben. Insgesamt gab es im Beobachtungszeitraum 151 Fälle von Lithiumintoxikation oder hohem therapeutischen Lithiumspiegel.

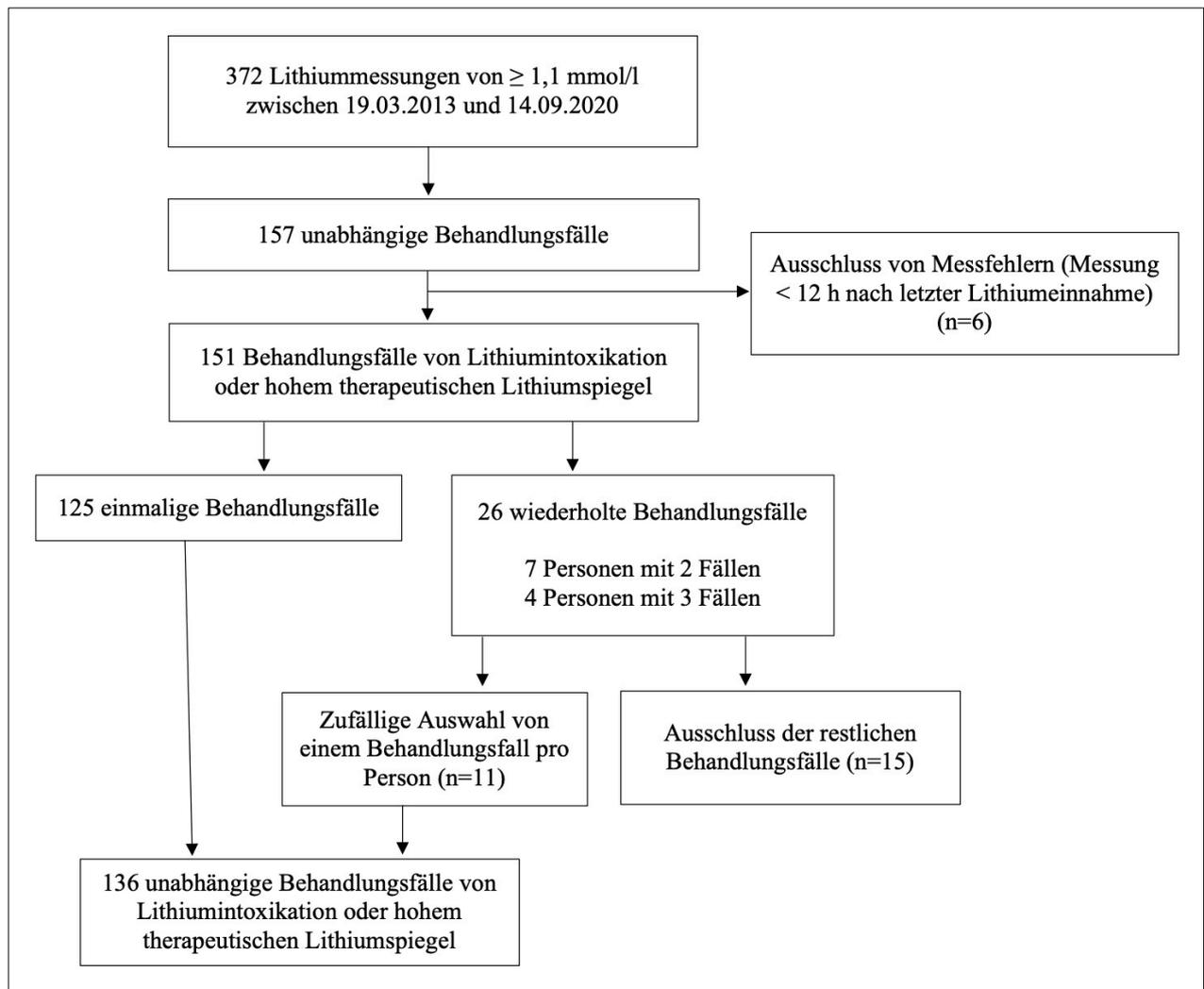


Abbildung 1: Eingeschlossene Fälle

Die 151 Fälle von Lithiumintoxikation oder hohem therapeutischen Lithiumspiegel entfielen auf ein Gesamtsample von 136 Patientinnen und Patienten. Davon waren 125 einmalige Fälle, d. h. im Beobachtungszeitraum kam es zu genau einem Fall von Lithiumintoxikation oder hohem therapeutischen Lithiumspiegel. Elf Patientinnen und Patienten hatten wiederholte Ereignisse, d. h. mindestens zwei Fälle von Lithiumintoxikation oder hohem therapeutischen Lithiumspiegel während des Beobachtungszeitraumes: Sieben Patientinnen und Patienten hatten zwei Ereignisse, vier Patientinnen und Patienten hatten drei Ereignisse. Insgesamt gab es demnach 26 wiederholte Lithiumintoxikationen oder hohe therapeutische Lithiumspiegel, was einem Anteil von 17,2 % aller Fälle entspricht. Nach der zufälligen Auswahl von jeweils einem Fall pro Patientin oder Patient ergab sich ein Gesamtsample von 136 voneinander unabhängigen Fällen von Lithiumintoxikation oder hohem therapeutischen Lithiumspiegel.

### 3.1.2 Soziodemographische Daten

Frauen machten 58,8 % des Gesamtsamples aus (vgl. Tabelle 3). Das Alter der Patientinnen und Patienten lag zwischen 20 und 90 Jahren und betrug im Durchschnitt 54,7 Jahre (vgl. Tabelle 3). Der Median des BMI der Patientinnen und Patienten betrug 28,1 kg/m<sup>2</sup> (vgl. Tabelle 3).

Patientinnen und Patienten hatten etwas häufiger keinen Lebenspartner, als dass sie sich in einer Partnerschaft befanden (vgl. Tabelle 3). Der häufigste Schulabschluss im Gesamtsample war das Abitur, gefolgt vom mittleren Schulabschluss; in gut einem Drittel der Fälle lagen jedoch keine Informationen über den Schulabschluss vor (vgl. Tabelle 3). Fast die Hälfte aller Patientinnen und Patienten (44,9 %) waren Rentnerinnen und Rentner (vgl. Tabelle 3); dies schließt sowohl Empfängerinnen und Empfänger einer Altersrente als auch Empfängerinnen und Empfänger einer Erwerbsminderungsrente aufgrund von gesundheitlichen Gründen ein. Lediglich 22,0 % der Patientinnen und Patienten waren entweder berufstätig oder befanden sich in einem Studium (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3: Soziodemographische Daten

			Gesamtsample (n=136)
Geschlecht	Frauen	<i>n (%)</i>	80 (58,8)
	Männer	<i>n (%)</i>	56 (41,2)
Alter	Jahre	<i>min, max</i>	20, 90
		<i>M (SD)</i>	54,7 (16,7)
BMI	(kg/m <sup>2</sup> )	<i>Mdn (IQR)</i>	28,1 (7,7)
Partnerschaft	Ja	<i>n (%)</i>	53 (39,0)
	Nein	<i>n (%)</i>	67 (49,3)
	Keine Angabe	<i>n (%)</i>	16 (11,8)
Schulabschluss	Abitur	<i>n (%)</i>	39 (28,7)
	Mittlerer Schulabschluss	<i>n (%)</i>	34 (25,0)
	Hauptschulabschluss	<i>n (%)</i>	14 (10,3)
	Keine Angabe	<i>n (%)</i>	49 (36,0)
Beschäftigungsstatus	Studentin/Student	<i>n (%)</i>	6 (4,4)
	Berufstätig	<i>n (%)</i>	24 (17,6)
	Arbeitssuchend	<i>n (%)</i>	30 (22,1)
	Rentnerin/Rentner	<i>n (%)</i>	61 (44,9)
	Keine Angabe	<i>n (%)</i>	15 (11,0)

### 3.1.3 Psychische Störungen und psychiatrische Medikation

Die häufigste Indikation für Lithium war eine bipolar affektive Störung: Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten (52,9 %) erhielt Lithium aufgrund einer Diagnose, die nach ICD-10 als F31 kodiert ist (vgl. Tabelle 4). Weitere 27,9 % der Patientinnen und Patienten erhielten Lithium aufgrund einer unipolaren Depression (vgl. Tabelle 4). Lediglich 15,4 % der Patientinnen und Patienten erhielten Lithium aufgrund einer schizoaffektiven Störung (vgl. Tabelle 4). Fünf Patientinnen und Patienten, was einem Anteil von 3,7 % entspricht, hatten keine dieser drei Diagnosen: Bei vier Patientinnen und Patienten war die Lithium-Indikation nicht dokumentiert; ein Patient erhielt Lithium aufgrund von Cluster-Kopfschmerzen (vgl. Tabelle 4). Lagen bei Patientinnen und Patienten Diagnosen aus mehreren Diagnosegruppen vor, wurde die zuletzt gestellte Diagnose gewählt.

Tabelle 4: Psychische Störungen und psychiatrische Medikation

			Gesamtsample (n=136)
Indikation von Lithium	Schizoaffektive Störung (F25)	<i>n (%)</i>	21 (15,4)
	Bipolar affektive Störung (F31)	<i>n (%)</i>	72 (52,9)
	Unipolare depressive Störung (F32, F33)	<i>n (%)</i>	38 (27,9)
	Andere/keine Angabe	<i>n (%)</i>	5 (3,7)
Weitere psych. Störungen	Min. eine weitere psychische Störung	<i>n (%)</i>	41 (27,2)
	Organische psych. Störungen (F00-F09)	<i>n (%)</i>	3 (2,2)
	Stör. durch psychotrope Substanzen (F10-F19)	<i>n (%)</i>	21 (15,4)
	Neurot., Belastungs- u. somatoforme Stör. (F40-F48)	<i>n (%)</i>	12 (8,8)
	Verhaltensauffäll. m. körp. Stör. (F50-F59)	<i>n (%)</i>	1 (0,7)
	Persönlichkeits- u. Verhaltensstörungen (F60-F69)	<i>n (%)</i>	12 (8,8)
	Intelligenzminderung (F70-F79)	<i>n (%)</i>	1 (0,7)
Lithiumdosis (mg/d)	Gesamtsample	<i>M (SD)</i>	959 (425)
	Frauen	<i>M (SD)</i>	891 (420)
	Männer	<i>M (SD)</i>	1057 (418)
	<65 Jahre	<i>M (SD)</i>	1058 (412)
	≥65 Jahre	<i>M (SD)</i>	727 (365)
Psych. Komedikation	Weitere psychiatrische Medikation (Allg.)	<i>n (%)</i>	115 (84,6)
	Antidepressiva	<i>n (%)</i>	55 (40,4)
	Wirkstoffe für bipolare Störungen	<i>n (%)</i>	19 (14,0)
	Antipsychotika	<i>n (%)</i>	81 (59,6)
	Anxiolytika	<i>n (%)</i>	20 (14,7)
	Wirkstoffe für Schlafstörungen	<i>n (%)</i>	14 (10,3)
Suizidversuch	Gesamt	<i>n (%)</i>	35 (25,7)
	Schizoaffektive Störung (F25)	<i>n (%)</i>	5 (23,8)
	Bipolar affektive Störung (F31)	<i>n (%)</i>	9 (12,5)
	Unipolare Depression (F32, F33)	<i>n (%)</i>	21 (55,3)

27,2 % der Patientinnen und Patienten hatten zusätzlich zur indikationsstellenden Diagnose mindestens eine weitere psychische Störung, die nicht zum Spektrum der affektiven oder schizoaffektiven Störungen gehörte (vgl. Tabelle 4). Am häufigsten waren Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F10-F19), die bei 15,4 % der Patientinnen und Patienten vorlagen (vgl. Tabelle 4). Ebenfalls häufig waren Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen (F40-F48), sowie Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen (F60-F69), die bei jeweils 8,8 % der Patientinnen und Patienten vorlagen (vgl. Tabelle 4).

Die durchschnittliche Lithiumdosis des Gesamtsamples lag bei 959 mg pro Tag mit einer Standardabweichung von 425 mg (vgl. Tabelle 4). Frauen und Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren erhielten signifikant niedrigere Lithiumdosen ( $U=1320,000$ ,  $Z=-2,422$ ,  $p=0,015$  bzw.  $U=746,500$ ,  $Z=-4,492$ ,  $p < 0,001$ ).

Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten (84,6 %) nahm zusätzlich zu Lithium weitere Psychopharmaka ein (vgl. Tabelle 4). Am häufigsten waren Medikamente aus der Gruppe der Antipsychotika, die von etwa 60 % der Patientinnen und Patienten eingenommen wurden (vgl. Tabelle 4). Ebenfalls häufig, wenngleich mit 40,4 % etwas seltener als Antipsychotika, waren Medikamente aus der Gruppe der Antidepressiva (vgl. Tabelle 4).

Etwa ein Viertel der Patientinnen und Patienten hatte in der Vergangenheit mindestens einen Suizidversuch begangen (vgl. Tabelle 4). Diesbezüglich bestanden deutliche Unterschiede zwischen den drei Lithium-Indikationen: Mehr als die Hälfte aller Patientinnen und Patienten mit einer unipolaren Depression hatte in der Vergangenheit einen Suizidversuch begangen (vgl. Tabelle 4). Im Gegensatz dazu war bei lediglich 12,5 % der Patientinnen und Patienten mit bipolar affektiver Störung ein Suizidversuch in der Vergangenheit bekannt (vgl. Tabelle 4).

#### 3.1.4 Internistische Vorerkrankungen und internistische Medikation

Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten (90,4 %) hatte mindestens eine internistische Vorerkrankung (vgl. Tabelle 5). Am häufigsten waren Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems: Die häufigste Vorerkrankung im Gesamtsample war arterielle Hypertonie, welche bei 40,4 % der Patientinnen und Patienten vorlag (vgl. Tabelle 5). Weitere häufige kardiale Erkrankungen waren Herzrhythmusstörungen (11,8 %) und Koronare Herzkrankheit (5,9 %) (vgl. Tabelle 5). Ebenfalls häufig war Hypothyreose, welche bei 31,6 % der Patientinnen und Patienten bestand (vgl. Tabelle 5); hierbei wurde nicht zwischen Lithium-induzierter Hypothyreose und anderen Ursachen unterschieden.

Tabelle 5: Internistische Vorerkrankungen und internistische Medikation

			Gesamtsample (n=136)
Internistische Vorerkrankungen	Internistische Diagnose (Allg.)	<i>n (%)</i>	123 (90,4)
	Hypertonie	<i>n (%)</i>	55 (40,4)
	Hypothyreose	<i>n (%)</i>	43 (31,6)
	Niereninsuffizienz	<i>n (%)</i>	23 (16,9)
	Herzrhythmusstörung	<i>n (%)</i>	16 (11,8)
	Diabetes Mellitus	<i>n (%)</i>	15 (11,0)
	COPD	<i>n (%)</i>	12 (8,8)
	Koronare Herzkrankheit	<i>n (%)</i>	8 (5,9)
	Herzinsuffizienz	<i>n (%)</i>	7 (5,1)
Nikotinkonsum	Nichtraucher	<i>n (%)</i>	79 (58,1)
	Raucher	<i>n (%)</i>	37 (27,2)
	Keine Angabe	<i>n (%)</i>	20 (14,7)
Internistische Medikation	Internistische Medikation (Allg.)	<i>n (%)</i>	95 (69,9)
	L-Thyroxin	<i>n (%)</i>	39 (28,7)
	Protonenpumpeninhibitoren	<i>n (%)</i>	31 (22,8)
	Betablocker	<i>n (%)</i>	25 (18,4)
	Thiazid- oder Schleifendiuretika	<i>n (%)</i>	24 (17,6)
	ACE Hemmer	<i>n (%)</i>	20 (14,7)
	AT <sub>1</sub> -Antagonisten	<i>n (%)</i>	19 (14,0)
	Statine	<i>n (%)</i>	15 (11,0)
	Calciumantagonisten	<i>n (%)</i>	11 (8,1)
	Statine	<i>n (%)</i>	9 (6,6)
	NSAR	<i>n (%)</i>	8 (5,9)
Risikomedikation*	Kein Risikomedikament	<i>n (%)</i>	81 (59,6)
	Min. 1 Risikomedikament	<i>n (%)</i>	55 (40,4)

\*Risikomedikation: Thiazid- und Schleifendiuretika, ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Antagonisten und NSAR

Diagnosen, die eine relative Kontraindikation für die Lithiumtherapie darstellen, waren häufig: 23 Patientinnen und Patienten hatten eine Niereninsuffizienz (16,9 %) und 16 Patientinnen und Patienten hatten eine Herzrhythmusstörung (11,8 %) (vgl. Tabelle 5). Fünf Patientinnen und Patienten hatten beide Diagnosen. Insgesamt hatten somit 34 Patientinnen und Patienten entweder eine Nieren- oder eine Herzinsuffizienz, was einem Anteil von 25,0 % des Gesamtsamples entspricht. Ein Viertel der Patientinnen und Patienten hatte demnach eine relative Kontraindikation für eine Lithiumtherapie.

Etwa ein Viertel des Gesamtsamples waren Raucher (vgl. Tabelle 5). Bei weiteren 14,7 % der Patientinnen und Patienten lagen zum Nikotinkonsum keine ausreichenden Angaben vor; mehrheitlich handelte es sich bei dem Gesamtsample um Nichtraucher (vgl. Tabelle 5).

Etwa 70 % der Patientinnen und Patienten nahmen mindestens ein internistisches Medikament ein (vgl. Tabelle 5). Der häufigste Wirkstoff war L-Thyroxin, welches von 28,7 % der Patientinnen und Patienten eingenommen wurde (vgl. Tabelle 5). Protonenpumpeninhibitoren waren mit 22,8 % das zweithäufigste Medikament, gefolgt von Medikamenten aus der Gruppe der kardiovaskulär wirksamen Medikamente (Betablocker 18,4 %, Thiazid- oder Schleifendiuretika 17,6 %, ACE-Hemmer 14,7 %, AT<sub>1</sub>-Antagonisten 14,0 %, Calciumantagonisten 8,1 %) (vgl. Tabelle 5).

Risikomedikamente, welche die Lithium-Clearance beeinträchtigen können, und deswegen nur äußerst vorsichtig in Kombination mit Lithium eingesetzt werden sollten, waren häufig: Thiazid- und Schleifendiuretika wurden von 24 Patientinnen und Patienten eingenommen (17,6 %), ACE-Hemmer von 20 Patientinnen und Patienten (14,7 %) AT<sub>1</sub>-Antagonisten von 19 Patientinnen und Patienten (14,0 %) und NSAR von acht Patientinnen und Patienten (5,9 %) (vgl. Tabelle 3). Insgesamt nahmen 40,4 % der Patientinnen und Patienten mindestens ein Risikomedikament ein (vgl. Tabelle 5).

## 3.2 Klinische Charakteristika von Lithiumintoxikationen und hohen therapeutischen Lithiumspiegeln

### 3.2.1 Intoxikationsart und Ätiologie

#### 3.2.1.1 Häufigkeit hoher therapeutischer Lithiumspiegel und Lithiumintoxikationen

Von den 136 untersuchten Behandlungsfällen handelte es sich bei 33 Fällen (24,3 %) um hohe therapeutische Lithiumspiegel (vgl. Tabelle 6). Jeweils etwa 30 % der Patientinnen und Patienten hatten eine leichte (31,6 %) bzw. moderate (30,9 %) Lithiumintoxikation. Lediglich 13,2 % der Patientinnen und Patienten hatten Lithiumspiegel von > 2,5 mmol/l, und somit eine schwere Lithiumintoxikation.

Von den Patientinnen und Patienten mit hohen therapeutischen Lithiumspiegeln waren drei zum Intoxikationszeitpunkt akut-manisch (Diagnose F25.0, F30.-, F31.1 oder F31.2 nach ICD-10), was einem Anteil von 9,1 % entsprach (vgl. Tabelle 6). Von den Patientinnen und Patienten mit toxischem Lithiumspiegel waren neun zum Intoxikationszeitpunkt akut-manisch, was einem Anteil von 8,7 % entsprach.

Tabelle 6: Intoxikationsart und Kontext der Spiegelerhöhung

			Gesamtsample (n=136)
Lithiumspiegel	Hoch-therapeutisch (1,1-1,2 mmol/l)	<i>n (%)</i>	33 (24,3)
	davon akut manisch*	<i>n (%)</i>	3 (9,1)**
	Leichte Intoxikation (> 1,2-1,5 mmol/l)	<i>n (%)</i>	43 (31,6)
	Moderate Intoxikation (> 1,5-2,5 mmol/l)	<i>n (%)</i>	42 (30,9)
	Schwere Intoxikation (> 2,5 mmol/l)	<i>n (%)</i>	18 (13,2)
Intoxikationsart	Akut	<i>n (%)</i>	17 (12,5)
	Akut-auf-chronisch	<i>n (%)</i>	27 (19,9)
	Chronisch	<i>n (%)</i>	91 (66,9)
	Unbekannt	<i>n (%)</i>	1 (0,7)
Mischintoxikation	Reine Lithiumerhöhung	<i>n (%)</i>	126 (92,6)
	Mischintoxikation	<i>n (%)</i>	10 (7,4)
Ort des Auftretens	Extrahospital	<i>n (%)</i>	78 (57,4)
	Intrahospital	<i>n (%)</i>	58 (42,6)

\* Definiert als Diagnose F25.0, F30.-, F31.1 oder F31.2 zum Messzeitpunkt

\*\* Prozent bezogen auf die Anzahl hoch-therapeutischer Lithiumspiegel

### 3.2.1.2 Intoxikationsart und Mischintoxikationen

Die häufigste Intoxikationsart war mit 66,9 % die chronische Lithiumintoxikation (vgl. Tabelle 6). Bei 27 Fällen (19,9 %) handelte es sich um akut-auf-chronische Intoxikationen, und bei lediglich 17 Fällen (12,5 %) um akute Intoxikationen (vgl. Tabelle 6). Bei einem Fall lagen zu wenige Informationen vor, um die Intoxikationsart zu bestimmen.

Bei der überwiegenden Mehrheit der Fälle (92,6 %) handelte es sich um reine Lithiumintoxikationen bzw. ausschließlich durch Lithium bedingte hohe therapeutische Lithiumspiegel. Demgegenüber hatten 10 Patientinnen und Patienten (7,4 %) zum Intoxikationszeitpunkt weitere Drogen oder Medikamente in erhöhter Dosis eingenommen. Lithiumintoxikationen und hohe therapeutische Lithiumspiegel traten häufiger extrahospital (57,4 %) als intrahospital (42,6 %) auf (vgl. Tabelle 6).

### 3.2.1.3 Ätiologie akuter und akut-auf-chronischer Intoxikationen

Für akute und akut-auf-chronische Intoxikationen gab es im Gesamtsample drei Ursachen: Überdosen in suizidaler Absicht, akzidentelle Überdosen, und Spiegel erhöhungen im Zuge der Ein- oder Aufdosierung von Lithium durch die Ärztin oder den Arzt (vgl. Abbildung 2). Die Ein- und Aufdosierung stellten die häufigste Ursache für akute und akut-auf-chronische Intoxikationen dar: Mehr als ein Fünftel (20,6 %) aller Fälle entstanden in diesem Zusammenhang (vgl. Abbildung 2). Bei Spiegel erhöhungen im Zuge der Eindosierung handelte es sich um akute Intoxikationen, bei Spiegel erhöhungen im Zuge der Aufdosierung um akut-auf-chronische Intoxikationen.

Überdosen in suizidaler Absicht waren mit insgesamt 9,6 % der Fälle die zweithäufigste Ursache für akute und akut-auf-chronische Intoxikationen (vgl. Abbildung 2). Bei 12 der 13 Suizidversuche handelte es sich um akut-auf-chronische Intoxikationen; lediglich ein Patient beging Lithium-naiv einen Suizidversuch (vgl. Abbildung 2). Akzidentelle Überdosen waren selten: Lediglich zwei Fälle (1,5 %) wurden im Beobachtungszeitraum registriert (vgl. Abbildung 2). Bei beiden Fällen handelte es sich um Patientinnen, die über mehrere Tage die doppelte bzw. 1,5-fache Lithiumdosis eingenommen hatten. Beide Fällen waren demnach akut-auf-chronische Intoxikationen.

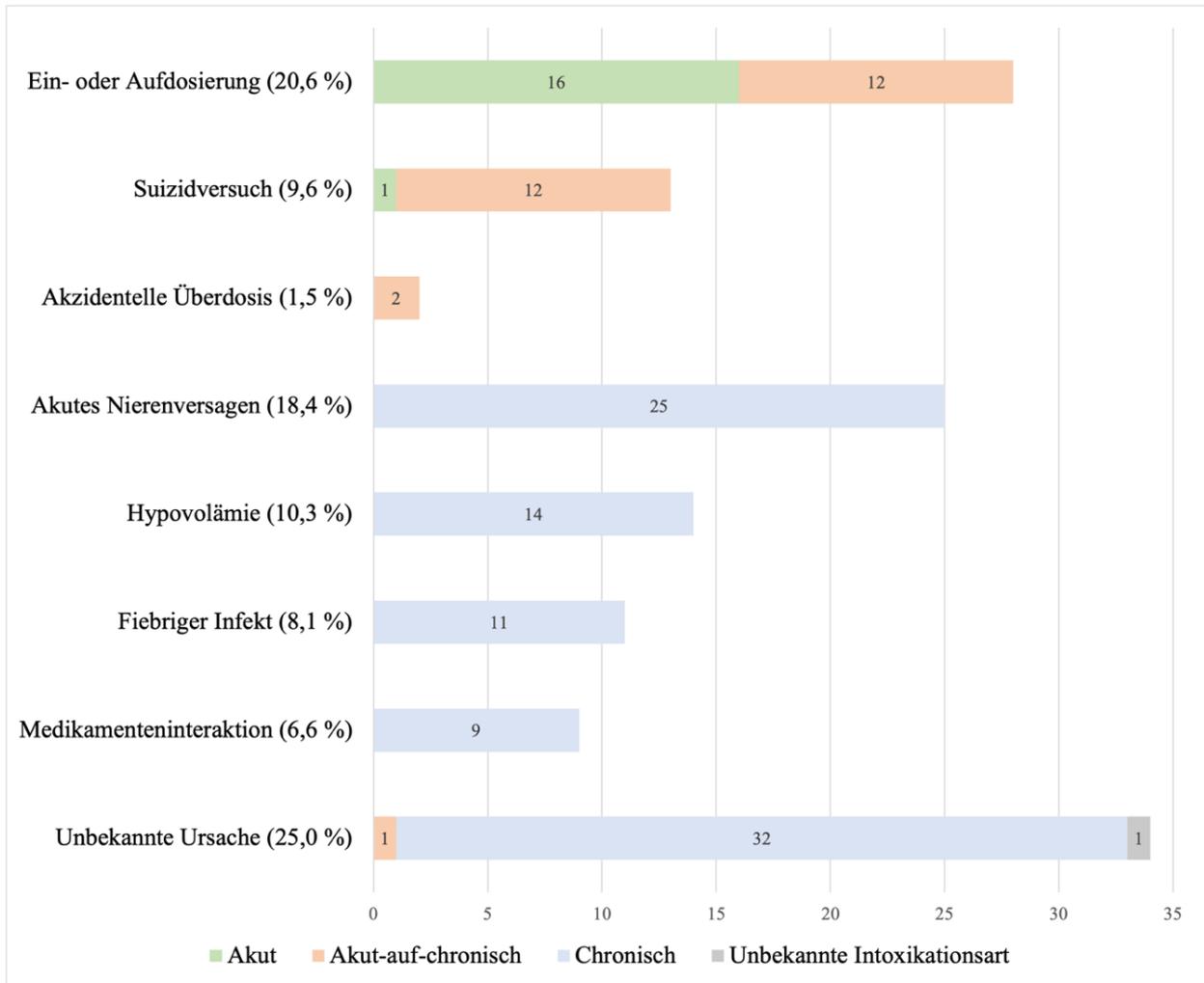


Abbildung 2: Ursachen von Lithiumintoxikationen und hohen therapeutischen Lithiumspiegel (nach Abbildung 1, Kaczmarczyk et al. 2023)

### 3.2.1.4 Ätiologie chronischer Intoxikationen

Im Gesamtsample gab es vier Ursachen für Chronische Lithiumintoxikationen: Nierenversagen, Hypovolämie, fiebrige Infekte und Medikamenteninteraktion (vgl. Abbildung 2). Die häufigste Ursache für chronische Intoxikationen war akutes Nierenversagen, welches für knapp ein Fünftel (18,4 %) aller Fälle verantwortlich war (vgl. Abbildung 2). Ursachen für akutes Nierenversagen waren zum Beispiel eine exazerbierte chronische Niereninsuffizienz, eine Herzinsuffizienz im Sinne eines kardioresalen Syndroms oder eine tubulo-interstitielle Nephritis. Akutes Nierenversagen als Ursache betraf vermehrt ältere Patientinnen und Patienten: das Patientendurchschnittsalter betrug 59,9 Jahre (SD 15,7) im Vergleich zu dem Durchschnittsalter von 54,7 Jahren (SD 16,7) im Gesamtsample (vgl. Tabelle 3).

Die zweithäufigste Ursache für chronische Intoxikationen stellte mit 10,3 % aller Fälle die Hypovolämie dar (vgl. Abbildung 2). Entstehungsursachen für Hypovolämie waren zum Beispiel eine reduzierte Flüssigkeitsaufnahme oder ein starker Wasserverlust bei hohen Temperaturen. Fiebrige Infekte stellten mit 8,1 % der Fälle die dritthäufigste Ursache für chronische Intoxikationen dar (vgl. Abbildung 2). Hierzu zählten insbesondere Pneumonien, sowie schwere COVID-Verläufe und gastrointestinale Infekte. Bei neun Patientinnen und Patienten (6,6 %) war die Ursache der Spiegelerhöhung eine unmittelbar vorher stattgefundenen Ein- oder Aufdosierung eines Risikomedikaments (Thiazid- oder Schleifendiuretika, NSAR, ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Antagonisten) (vgl. Abbildung 2).

### 3.2.1.5 Unbekannte Ursachen

Bei einem Viertel der Patientinnen und Patienten (25,0 %) war die Ursache der Lithiumintoxikation oder des hohen therapeutischen Lithiumspiegels unbekannt (vgl. Abbildung 2). Hierbei handelte es sich fast ausschließlich um chronische Intoxikationen, in lediglich einem Fall lag eine akut-auf-chronische Intoxikation vor (vgl. Abbildung 2). Bei diesem Fall handelte es sich um eine Verlegung aus einem anderen Krankenhaus, bei welcher die Ursache der akut-auf-chronischen Intoxikation nicht dokumentiert wurde.

### 3.2.2 Laborparameter

Die maximale Lithiumkonzentration, also der höchste gemessene Lithiumspiegel, lag im untersuchten Gesamtsample zwischen 1,1 mmol/l und 6,0 mmol/l. Im Median betrug die maximale Lithiumkonzentration 1,43 mmol/l (vgl. Tabelle 7). Zwischen den verschiedenen Intoxikationsarten bestanden deutliche Unterschiede: Die höchsten Lithium-Serumspiegel lagen bei akut-auf-chronischen Intoxikationen vor (*Mdn* 1,88, *IQR* 1,35); zudem waren die Werte bei akut-auf-chronischen Intoxikationen am stärksten gestreut (vgl. Tabelle 7, Abbildung 3). Bei akuten und chronischen Lithiumintoxikationen war die maximale Lithiumkonzentration, sowie die Streuung der

Tabelle 7: Laborparameter

		Gesamtsample (n=136)	Akut (n=17)	Akut-auf-chron. (n=27)	Chronisch (n=91)
Max. Lithiumkonzentration (mmol/l)	<i>min, max</i>	1,10 6,00	1,12 3,42	1,12 6,00	1,10 4,36
	<i>Mdn (IQR)</i>	1,43 (0,61)	1,32 (0,34)	1,88 (1,35)	1,38 (0,43)
Max. Kreatininkonzentration (mg/dl)	<i>min, max</i>	0,48 10,12	0,68 1,57	0,48 3,28	0,50 10,12
	<i>Mdn (IQR)</i>	1,13 (0,51)	0,93 (0,23)	0,91 (0,52)	1,22 (0,70)
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	<i>Mdn (IQR)</i>	68 (42)	86 (32)	83 (24)	62 (41)

Werte, geringer (*Mdn* 1,32, *IQR* 0,34 bzw. *Mdn* 1,38, *IQR* 0,43) (vgl. Tabelle 7, Abbildung 3). Die Unterschiede zwischen den Intoxikationsarten waren statistisch signifikant ( $\chi^2(2)=15,740$ ,  $p < 0,001$ ).

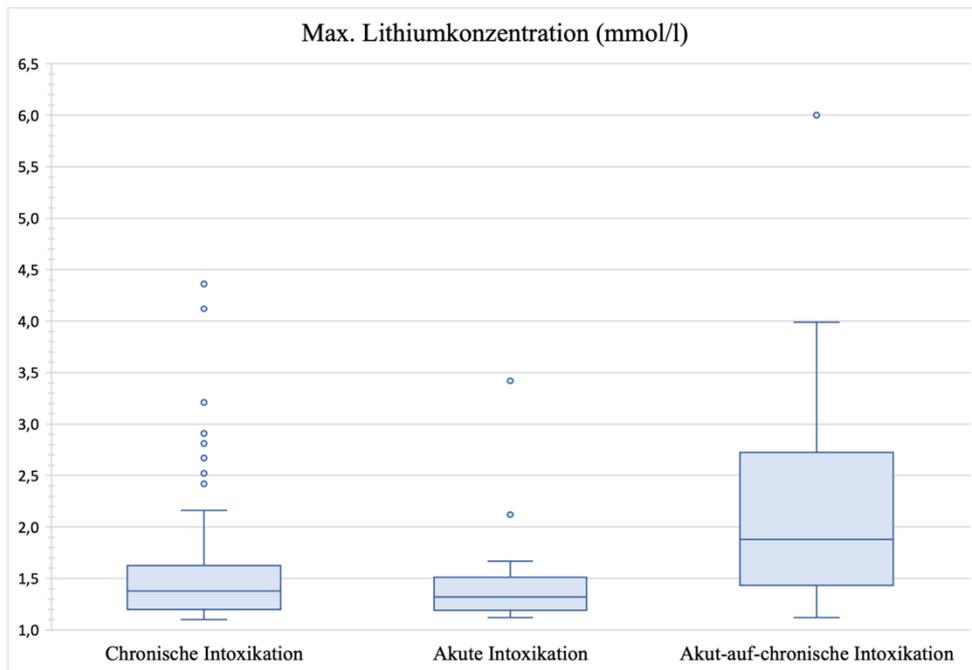


Abbildung 3: Maximale Lithiumkonzentration (mmol/l)

Bei 124 von 136 Patientinnen und Patienten lag eine Kreatinin-Messung während der Lithiumintoxikation oder dem hohen therapeutischen Lithiumspiegel vor. Die maximale Kreatininkonzentration lag zwischen 0,48 mg/dl und 10,12 mg/dl. Bei dem Maximalwert von 10,12 mg/dl handelte es sich um eine Patientin mit akutem Nierenversagen aufgrund einer Hantavirus-Infektion. Der Median der Kreatininkonzentration betrug 1,13 mg/dl (vgl. Tabelle 7). Chronische Intoxikationen gingen mit höheren Kreatininwerten als akute und akut-auf-chronische Intoxikationen einher (vgl. Tabelle 7). Die Unterschiede zwischen den Intoxikationsarten in Bezug auf die maximale Kreatininkonzentration waren statistisch signifikant ( $\chi^2(2)=19,383$ ,  $p < 0,001$ ).

Bei 106 Patientinnen und Patienten lag eine Messung der eGFR während der Intoxikation oder dem hohen therapeutischen Lithiumspiegel vor. Der Median der eGFR betrug 68 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (vgl. Tabelle 7). In den ausgewerteten Laborbefunden wurden Werte von  $\geq 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> nicht genauer beschrieben, sondern als  $\geq 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> klassifiziert, sodass von höheren Durchschnittswerten ausgegangen werden muss.

Zwischen den Intoxikationsarten bestanden signifikante Unterschiede ( $\chi^2(2)=14,931$ ,  $p < 0,001$ ): Chronische Intoxikationen gingen mit reduzierten eGFR-Werten einher (*Mdn* 62,

IQR 41);, während die eGFR bei akut und akut-auf-chronische Intoxikationen nur gering vom Normwert abwich (vgl. Tabelle 7).

### 3.2.3 Klinische Symptomatik

Etwa drei Viertel der Patientinnen und Patienten (73,5 %) entwickelten ein Intoxikationssyndrom mit charakteristischer Symptomatik (vgl. Tabelle 8). 54,5 % der Patientinnen und Patienten mit hohen therapeutischen Lithiumspiegeln (1,1-1,2 mmol/l) entwickelten ein symptomatisches Intoxikationssyndrom, gegenüber 79,6 % der Patientinnen und Patienten mit toxischen Lithiumspiegeln (> 1,2 mmol/l).

Tabelle 8: Klinische Symptomatik

		Gesamtsample (n=136)	Hohe therapeutische Spiegel* (n=33)	Toxische Spiegel* (n=103)
Symptomatisches Intoxikationssyndrom	<i>n (%)</i>	100 (73,5)	18 (54,5)	82 (79,6)
Neurologische Symptomatik	<i>n (%)</i>	84 (61,8)	14 (42,4)	70 (68,0)
Tremor	<i>n (%)</i>	39 (28,7)	6 (18,1)	33 (32,0)
Somnolenz	<i>n (%)</i>	26 (19,1)	1 (3,0)	25 (24,3)
Ataxie	<i>n (%)</i>	25 (18,4)	1 (3,0)	24 (23,3)
Delir	<i>n (%)</i>	23 (16,9)	2 (6,1)	21 (20,4)
Dysarthrie	<i>n (%)</i>	21 (15,4)	1 (3,0)	20 (19,4)
Sakkaden	<i>n (%)</i>	10 (7,4)	1 (3,0)	9 (8,7)
Myoklonie	<i>n (%)</i>	8 (5,9)	0 (0)	8 (7,8)
Dysdiadochokinese	<i>n (%)</i>	5 (3,7)	2 (6,1)	3 (2,9)
Sopor	<i>n (%)</i>	4 (2,9)	1 (3,0)	3 (2,9)
Krampfanfall	<i>n (%)</i>	2 (1,5)	1 (3,0)	1 (1,0)
Koma	<i>n (%)</i>	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,0)
Gastrointestinale Symptomatik	<i>n (%)</i>	27 (19,9)	3 (9,1)	24 (23,3)
Übelkeit	<i>n (%)</i>	19 (14,0)	2 (6,1)	17 (16,5)
Abdominalschmerz	<i>n (%)</i>	14 (10,3)	1 (3,0)	13 (12,6)
Diarrhoe	<i>n (%)</i>	13 (9,6)	1 (3,0)	12 (11,7)
Erbrechen	<i>n (%)</i>	12 (8,8)	2 (6,1)	10 (9,7)
Kardiale Symptomatik	<i>n (%)</i>	4 (2,9)	1 (3,0)	3 (2,9)
Bradykardie	<i>n (%)</i>	4 (2,9)	1 (3,0)	3 (2,9)
Glasgow Coma Scale**	<i>Mdn (min, max)</i>	15 (6, 15)	15 (11, 15)	15 (6, 15)
	<i>M (SD)</i>	14,3 (1,8)	14,9 (0,7)	14,1 (2,0)

\* Hohe therapeutische Spiegel: 1,1-1,2 mmol/l, toxische Spiegel: > 1,2 mmol/l

\*\* Fehlende Werte: Gesamtsample n=9, hohe therapeutische Lithiumspiegel n=4, Toxische Lithiumspiegel n=5

Neurologische Symptome betrafen insgesamt 61,8 % der Patientinnen und Patienten, und traten somit sowohl bei hohen therapeutischen als auch bei toxischen Lithiumspiegeln am häufigsten auf (vgl. Tabelle 8). Am häufigsten war Tremor, welcher bei insgesamt 28,7 % der Patientinnen und Patienten bestand (vgl. Tabelle 8). Ebenfalls häufig war Somnolenz, welche bei 19,1 % der Patientinnen und Patienten auftrat. Ataxie und Delir betrafen 18,4 bzw. 16,9 % der Patientinnen und Patienten (vgl. Tabelle 8). Schwere neurologische Symptome wie Krampfanfälle oder ausgeprägte quantitative Bewusstseinsstörungen (Sopor oder Koma) kamen demgegenüber selten vor (2,9 % bzw. 0,7 %) (vgl. Tabelle 8).

Gastrointestinale Symptome waren seltener als neurologische Symptome, und betrafen 19,9 % der Patientinnen und Patienten (vgl. Tabelle 8). Unter den Patientinnen und Patienten mit hohen therapeutischen Lithiumspiegeln erlitten lediglich 9,1 % gastrointestinale Symptome, gegenüber 23,3 % der Patientinnen und Patienten mit toxischen Lithiumspiegeln. Übelkeit trat bei insgesamt 14,0 % der Patientinnen und Patienten auf, während Abdominalschmerz, Diarrhoe, und Erbrechen bei 8,8-10,3 % der Patientinnen und Patienten auftraten (vgl. Tabelle 8).

Kardiale Symptome kamen selten vor: vier Patientinnen und Patienten (2,9 %) entwickelten eine Intoxikations-assoziierte Bradykardie.

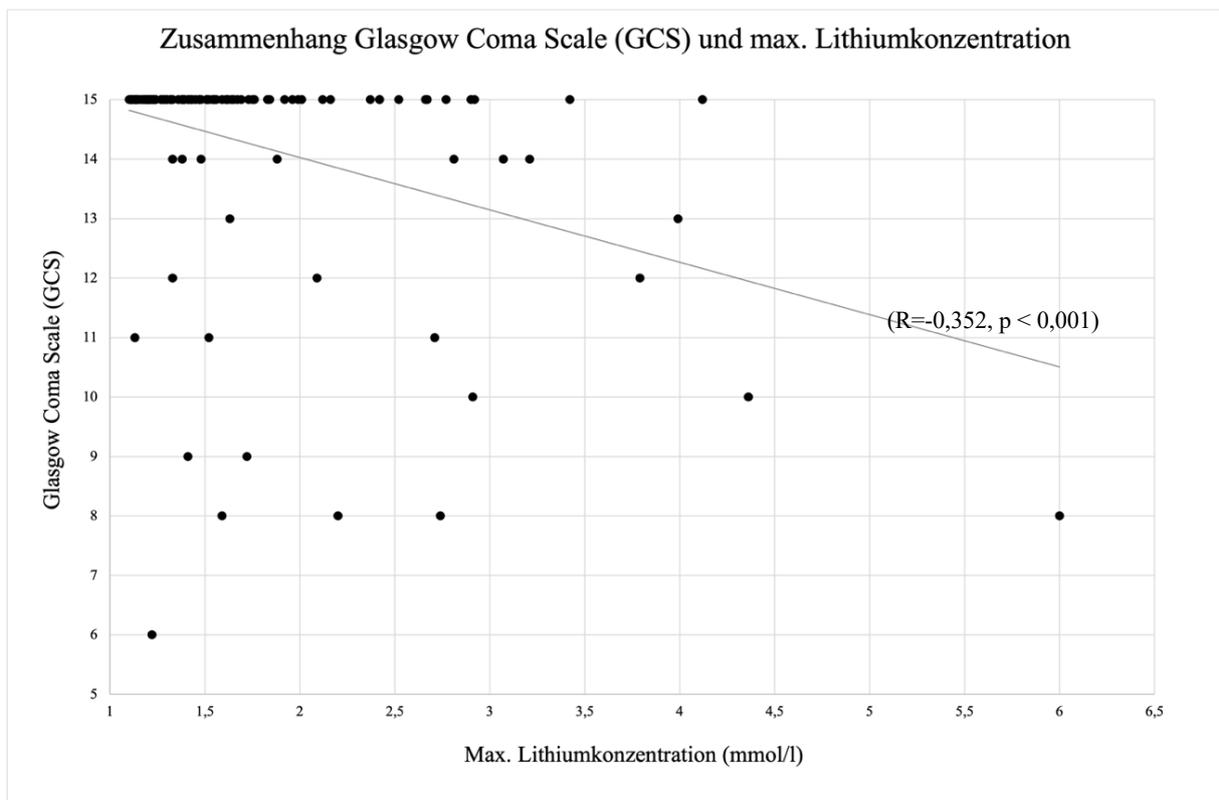
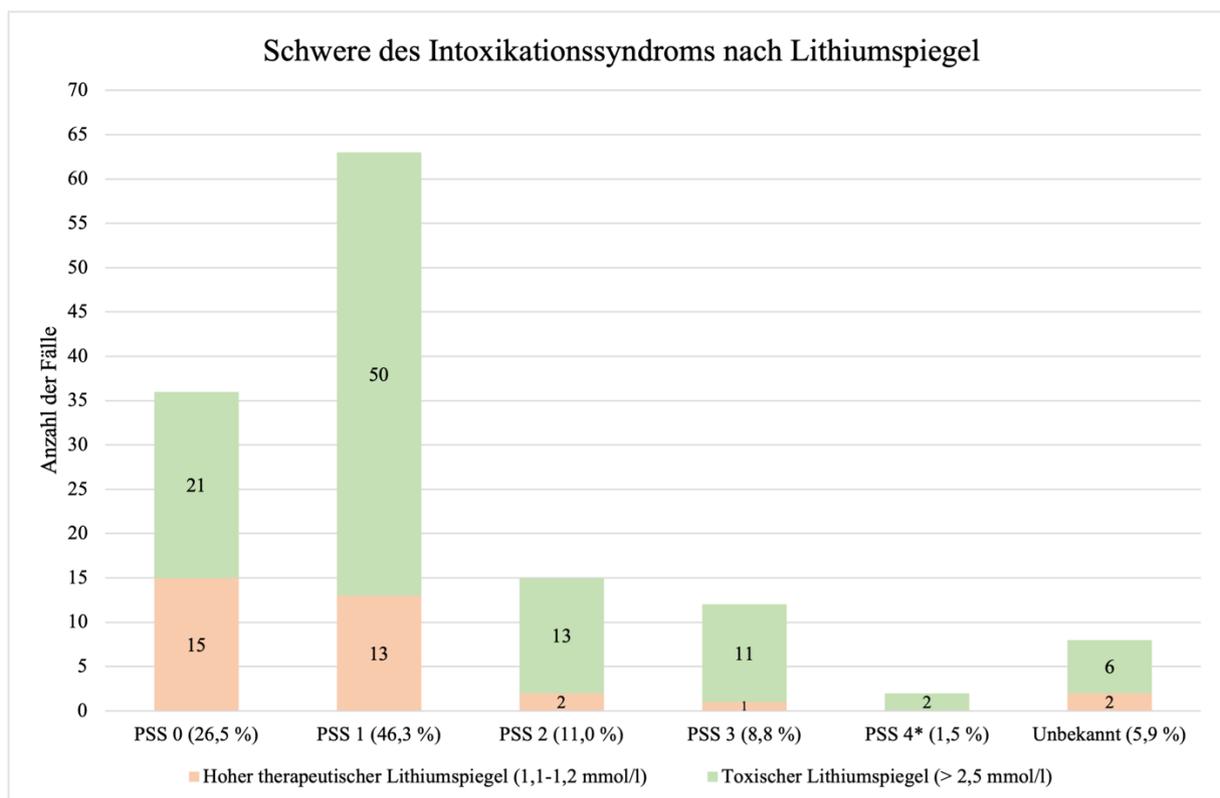


Abbildung 4: Korrelation zwischen Glasgow Coma Scale (GCS) und der maximalen Lithiumkonzentration

Der GCS (Glasgow Coma Scale) lag bei 127 Patientinnen und Patienten vor, und lag im Durchschnitt bei 14,3 ( $SD=1,8$ ); der niedrigste dokumentierte GCS war 6 (vgl. Tabelle 8). Patientinnen und Patienten mit hohen therapeutischen Lithiumspiegeln hatten im Durchschnitt einen GCS von 14,9, im Gegensatz zu einem Durchschnitt von 14,1 bei Patientinnen und Patienten mit Lithiumspiegeln im toxischen Bereich (vgl. Tabelle 8). Es bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen GCS und der maximalen Lithiumkonzentration ( $R=-0,352$ ,  $p < 0,001$ ) (vgl. Abbildung 4): Je höher der Lithiumspiegel, umso geringer der Bewusstseinsgrad.

### 3.2.4 Schwere des Intoxikationssyndroms

Etwa ein Viertel aller Patientinnen und Patienten (26,5 %,  $n=36$ ) blieb asymptomatisch (PSS 0), weitere 46,3 % ( $n=63$ ) der Patientinnen und Patienten entwickelten ein leichtes Intoxikationssyndrom (PSS 1) (vgl. Tabelle 9, Abbildung 5). Etwa ein Fünftel aller Patientinnen und Patienten entwickelte ein moderates oder schweres Intoxikationssyndrom: 11,0 % ( $n=15$ ) der Patientinnen und Patienten hatten ein moderates Intoxikationssyndrom (PSS 2), 8,8 % ( $n=12$ ) hatten ein



\* PSS 4: Die Patientinnen ( $n=2$ ) starben nicht an den Folgen der Lithiumintoxikation

Abbildung 5: Schwere des Intoxikationssyndroms nach Lithiumspiegel (nach Abbildung 2, Kaczmarczyk et al., 2023)

schweres Intoxikationssyndrom (PSS 3). Bei 5,9 % (n=8) der Patientinnen und Patienten lagen nicht genug klinische Informationen vor, um die Schwere des Intoxikationssyndroms zu bestimmen (vgl. Tabelle 9, Abbildung 5). In der Gesamtsample gab es zwei Patientinnen (1,5 %), die kurz nach der Lithiumintoxikation verstarben (PSS 4). Die Lithiumintoxikation stellte nicht die unmittelbare Todesursache dar; da der PSS jedoch stets das schwerste Symptom bzw. Outcome erfasst, wurden diese Fälle als PSS 4 klassifiziert.

#### *Unterschiede im Schweregrad abhängig vom Lithiumspiegel*

Patientinnen und Patienten mit hohen therapeutischen Lithiumspiegeln (1,1-1,2 mmol/l) hatten in 45,5 % der Fälle keine Intoxikationssymptome (PSS 0) (vgl. Tabelle 9, Abbildung 5). Demgegenüber trat bei 39,4 % der Patientinnen und Patienten mit hohen therapeutischen Lithiumspiegeln ein leichtes Intoxikationssyndrom (PSS 1) auf. Ein moderates Intoxikationssyndrom (PSS 2) trat bei zwei Patientinnen und Patienten auf (6,1 %), ein schweres Intoxikationssyndrom (PSS 3) bei einem Patienten (3,0 %). Insgesamt waren demnach symptomatische Verläufe etwas häufiger als asymptomatische Verläufe, auch bei hohen therapeutischen Lithiumspiegeln (PSS 0: 45,5 % vs. PSS 1-3: 48,5 %).

Bei Patientinnen und Patienten mit Lithiumspiegeln im toxischen Bereich (> 1,2 mmol/l) waren asymptomatische Verläufe (PSS 0) deutlich seltener, und machten lediglich 20,4 % der Fälle aus (vgl. Tabelle 9). Demgegenüber waren moderate und schwere Intoxikationssyndrome (PSS 2 und 3) häufiger (23,3 % der Fälle). Am häufigsten waren leichte Intoxikationssyndrome, welche bei etwa der Hälfte aller Patientinnen und Patienten (48,5 %) vorlagen.

*Tabelle 9: Schwere des Intoxikationssyndroms nach Lithiumspiegel*

		Gesamtsample (n=136)	Hohe therapeutische Spiegel* (n=33)	Toxische Spiegel* (n=103)
PSS 0	<i>n (%)</i>	36 (26,5)	15 (45,5)	21 (20,4)
PSS 1	<i>n (%)</i>	63 (46,3)	13 (39,4)	50 (48,5)
PSS 2	<i>n (%)</i>	15 (11,0)	2 (6,1)	13 (12,6)
PSS 3	<i>n (%)</i>	12 (8,8)	1 (3,0)	11 (10,7)
PSS 4**	<i>n (%)</i>	2 (1,5)	0 (0)	2 (1,9)
Unbekannt	<i>n (%)</i>	8 (5,9)	2 (6,1)	6 (5,8)

\* Hohe therapeutische Spiegel: 1,1-1,2 mmol/l, toxische Spiegel: > 1,2 mmol/l

\*\* PSS 4: Die Patientinnen (n=2) starben nicht an den Folgen der Lithiumintoxikation

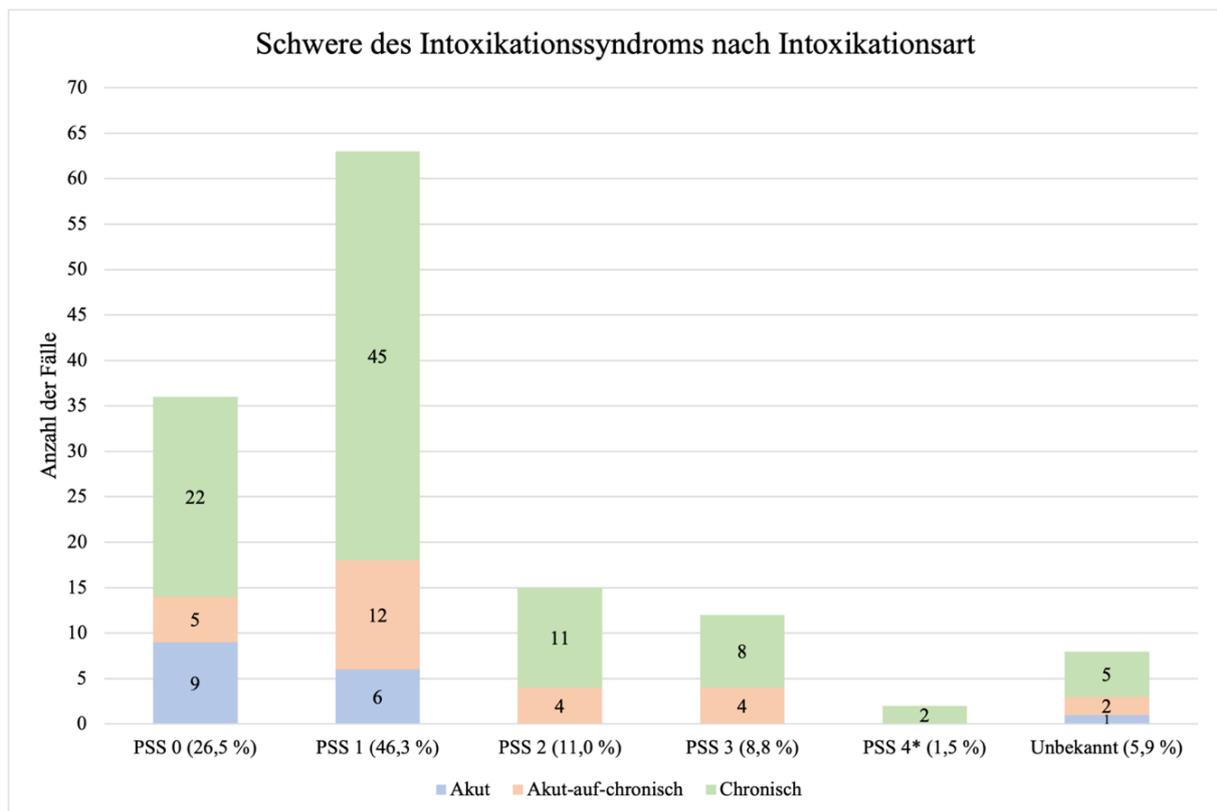
### Unterschiede im Schweregrad abhängig von der Intoxikationsart

Beim Vergleich der Symptomschwere zwischen den Intoxikationsarten zeigen sich deutliche Unterschiede: Bei den akut-intoxikierten Patientinnen und Patienten gab es keine moderaten oder schweren Intoxikationssyndrome, d. h. alle Patientinnen und Patienten hatten einen PSS von 0 oder 1 (vgl. Tabelle 10, Abbildung 6).

Tabelle 10: Schwere des Intoxikationssyndroms nach Intoxikationsart

		Gesamtsample (n=136)	Akut (n=17)	Akut-auf-chron. (n=27)	Chronisch (n=91)
PSS 0	n (%)	36 (26,5)	9 (52,9)	5 (18,5)	22 (24,2)
PSS 1	n (%)	63 (46,3)	7 (41,2)	12 (44,4)	44 (48,4)
PSS 2	n (%)	15 (11,0)	0 (0)	4 (14,8)	11 (12,1)
PSS 3	n (%)	12 (8,8)	0 (0)	4 (14,8)	8 (8,8)
PSS 4*	n (%)	2 (1,5)	0 (0)	0 (0)	2 (2,2)
Unbekannt	n (%)	8 (5,9)	1 (5,9)	2 (7,4)	5 (4,4)

\* PSS 4: Die Patientinnen (n=2) starben nicht an den Folgen der Lithiumintoxikation



\* PSS 4: Die Patientinnen (n=2) starben nicht an den Folgen der Lithiumintoxikation

Abbildung 6: Schwere des Intoxikationssyndroms nach Intoxikationsart (nach Abbildung 2, Kaczmarczyk et al., 2023)

Demgegenüber entwickelten acht Patientinnen und Patienten mit akut-auf-chronischer Intoxikation ein moderates oder schweres Intoxikationssyndrom (PSS 2 und 3) (vgl. Tabelle 10, Abbildung 6), was einem Anteil von 29,6 % der Fälle entspricht. Akut-auf-chronische Intoxikationen machten zudem den geringsten Anteil an asymptomatischen Intoxikationen aus, sowohl absolut (n=5 von 36) als auch relativ (18,5 % aller akut-auf-chronischen Intoxikationen, vs. 52,9 % aller akuten Intoxikationen bzw. 24,2 % aller chronischen Intoxikationen). Die absolute Mehrheit der moderaten, schweren und tödlichen Intoxikationssyndrome entwickelte sich jedoch auf Grundlage einer chronischen Intoxikation (21 von 29 Fällen mit PSS 2-4).

### 3.3 Therapie und Outcome

#### 3.3.1 Aufnahme- und Behandlungssetting

Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten (75,7 %) wurde über die Notaufnahme oder eine andere ambulante Abteilung aufgenommen (vgl. Tabelle 11). 10,3 % bzw. 7,4 % der Patientinnen und Patienten wurden zuerst auf eine internistische oder psychiatrische Station aufgenommen (vgl. Tabelle 11). Dies war zum Beispiel bei Verlegungen aus anderen Krankenhäusern oder elektiven stationären Aufenthalten der Fall. Am seltensten (6,6 %) wurden Patientinnen und Patienten zuerst auf eine Intensivstation aufgenommen (vgl. Tabelle 11). Dies war entweder bei Verlegung aus einem anderen Krankenhaus der Fall, oder bei Patientinnen und Patienten, die nach Vorstellung durch den Rettungsdienst unmittelbar auf eine Intensivstation verlegt wurden.

Tabelle 11: Aufnahme- und Behandlungssetting, psychiatrische Behandlung

Aufnahme- und Behandlungssetting			Gesamtsample (n=136)	Akut (n=17)	Akut-auf-chron. (n=27)	Chronisch (n=91)
Aufnahmesetting	Notaufnahme/Ambulanz	<i>n (%)</i>	103 (75,7)	11 (64,7)	20 (74,1)	71 (78,0)
	Intensivstation	<i>n (%)</i>	9 (6,6)	2 (11,8)	5 (18,5)	2 (2,2)
	Internistische Station	<i>n (%)</i>	14 (10,3)	2 (11,8)	0 (0)	12 (13,2)
	Psychiatrische Station	<i>n (%)</i>	10 (7,4)	2 (11,8)	2 (7,4)	6 (6,6)
Behandlungssetting	Notaufnahme/Ambulanz	<i>n (%)</i>	28 (20,6)	2 (11,8)	6 (22,2)	19 (20,9)
	Intensivstation	<i>n (%)</i>	31 (22,8)	3 (17,6)	11 (40,7)	17 (18,7)
	Internistische Station	<i>n (%)</i>	40 (19,4)	1 (5,9)	4 (14,8)	35 (38,5)
	Psychiatrische Station	<i>n (%)</i>	37 (27,2)	11 (64,7)	6 (22,2)	20 (22,0)
Psych. Behandlung	Keine psych. Behandlung	<i>n (%)</i>	51 (37,5)	2 (11,8)	8 (29,6)	40 (44,0)
	Psychiatrische Behandlung	<i>n (%)</i>	85 (62,5)	15 (88,2)	19 (70,4)	51 (56,0)
	Psychiatrisches Konsil	<i>n (%)</i>	26 (19,1)	1 (5,9)	5 (18,5)	20 (22,0)
	Behandlung auf psych. Station	<i>n (%)</i>	59 (43,4)	14 (82,4)	14 (51,9)	31 (34,1)

Etwa ein Fünftel der Patientinnen und Patienten (20,6 %) wurde nicht stationär aufgenommen, sondern ausschließlich in der Notaufnahme oder einer ambulanten Abteilung versorgt (vgl. Tabelle 11). Ein etwas höherer Anteil der Patientinnen und Patienten (22,8 %) wurde primär auf einer Intensivstation behandelt (vgl. Tabelle 11). Am höchsten war dieser Anteil bei den akut-auf-chronischen Intoxikationen: von diesen wurden 40,7 % der Patientinnen und Patienten im intensivmedizinischen Setting behandelt (vgl. Tabelle 11). Bei akuten und chronischen Intoxikationen entsprach der Anteil der intensivmedizinisch versorgten Patientinnen und Patienten in etwa dem des Gesamtsamples (vgl. Tabelle 11).

Auf internistischen Stationen wurden 19,4 % der Patientinnen und Patienten behandelt (vgl. Tabelle 11). Am größten war dieser Anteil bei den Patientinnen und Patienten mit chronischen Intoxikationen, von denen 38,5 % auf internistischen Stationen versorgt wurden (vgl. Tabelle 11). Demgegenüber wurde bei den akuten Intoxikationen lediglich eine Patientin auf einer internistischen Station behandelt (vgl. Tabelle 11).

Etwas häufiger als auf internistischen Stationen wurden Intoxikationen auf psychiatrischen Stationen versorgt (27,2 %) (vgl. Tabelle 11). Am höchsten war dieser Anteil bei den akuten Intoxikationen, von denen 82,4 % primär auf einer psychiatrischen Station versorgt wurden (vgl. Tabelle 10).

Insgesamt wurde die Mehrheit der akut- und chronisch-intoxikierten Patientinnen und Patienten im normalstationären Setting (psychiatrische oder internistische Station) behandelt (70,6 % bzw. 60,5 %). Von den akut-auf-chronischen Intoxikationen wurde der größte Anteil im intensivmedizinischen Setting behandelt (40,7), während lediglich 37,0 % der Fälle im normalstationären Setting versorgt wurden (vgl. Tabelle 11).

62,5 % der Patientinnen und Patienten wurden während ihres Krankenhausaufenthaltes durch eine Psychiaterin oder einen Psychiater behandelt: 43,4 % der Patientinnen und Patienten wurden während oder nach der Lithiumerhöhung auf einer psychiatrischen Station behandelt; besonders hoch war dieser Anteil bei den akuten Intoxikationen (82,4 %) (vgl. Tabelle 11). Weitere 19,1 % der Patientinnen und Patienten wurden zwar nicht auf einer psychiatrischen Station versorgt, erhielten jedoch ein psychiatrisches Konsil (vgl. Tabelle 11). Demgegenüber wurden 37,5 % der Patientinnen und Patienten während ihres Aufenthaltes zu keinem Zeitpunkt durch Psychiaterinnen und Psychiater behandelt. Bei chronischen Intoxikationen war dieser Anteil am größten (44,0 %) (vgl. Tabelle 11).

### 3.3.2 Akut- und Verlaufstherapie

Die Dokumentation der Akuttherapie war heterogen; nicht in jeder Falldokumentation lagen Angaben über die ergriffenen Akutmaßnahmen vor. Konservative Therapiemaßnahmen waren am häufigsten; dazu gehören aktives Zuwarten (53,7 %), Infusionen mit physiologischer Kochsalzlösung (16,9 %) und forcierte Diurese (2,2 %). Insgesamt 11,8 % der Patientinnen und Patienten wurden mit interventionellen Maßnahmen behandelt: Hämodialyse wurde bei 10,3 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt, Hämofiltration bei 1,5 % (vgl. Tabelle 12). Bei den extrakorporalen Methoden lagen deutliche Unterschiede zwischen den Intoxikationsarten vor: 29,6 % aller akut-auf-chronischen Intoxikationen wurden mit einer extrakorporalen Methode behandelt; im Gegensatz dazu erhielten lediglich 8,8 % der Patientinnen und Patienten mit chronischer Intoxikation eine Hämodialyse, während bei akuten Intoxikationen kein Fall mit einer extrakorporalen Methode behandelt wurde (vgl. Tabelle 12).

*Tabelle 12: Akut- und Verlaufstherapie*

			Gesamtsample (n=136)	Akut (n=17)	Akut-auf-chron. (n=27)	Chronisch (n=91)
<b>Akut- und Verlaufstherapie</b>						
Akuttherapie	Aktives Zuwarten	<i>n (%)</i>	73 (53,7)	12 (70,6)	11 (40,7)	49 (53,8)
	Kochsalzinfusion	<i>n (%)</i>	23 (16,9)	1 (5,9)	5 (18,5)	17 (18,7)
	Forcierte Diurese	<i>n (%)</i>	3 (2,2)	0 (0)	1 (3,7)	2 (2,2)
	Hämodialyse	<i>n (%)</i>	14 (10,3)	0 (0)	6 (22,2)	8 (8,8)
	Hämofiltration	<i>n (%)</i>	2 (1,5)	0 (0)	2 (7,4)	0 (0)
Verlaufstherapie	Keine Dosisanpassung	<i>n (%)</i>	62 (45,6)	6 (35,3)	11 (40,7)	44 (48,4)
	Anpassung der Lithiumdosis	<i>n (%)</i>	35 (25,7)	7 (41,2)	6 (22,2)	22 (24,2)
	Absetzen von Lithium	<i>n (%)</i>	39 (28,7)	4 (23,5)	10 (37,0)	25 (27,5)

Die Verlaufstherapie beschreibt, ob bzw. welche Modifikationen der Lithiumtherapie nach stattgefundenener Lithiumintoxikation oder hohem therapeutischen Lithiumspiegel vorgenommen wurden. In etwa einem Viertel der Fälle (25,7 %) wurde die Lithiumdosis angepasst (vgl. Tabelle 12). Am höchsten war dieser Anteil bei den akuten Intoxikationen (41,2 %); da es sich dabei meist um Intoxikationen im Zuge der Eindosierung handelte, ist dies naheliegend (vgl. Tabelle 12). In etwa 28,7 % der Fälle wurde Lithium vollständig abgesetzt; am höchsten war dieser Anteil bei den akut-auf-chronischen Intoxikationen (37,0 %) (vgl. Tabelle 12). Am häufigsten (45,6 %) wurde keine Anpassung der Lithiumdosis vorgenommen. Bei chronischen Intoxikationen ist dieser Anteil mit 48,4 % am größten (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 13: Verlaufstherapie und psychiatrische Behandlung

Verlaufstherapie und psychiatrische Behandlung			Psychiatrische Behandlung*	Keine psych. Behandlung
			(n=85)	(n=51)
Verlaufstherapie	Keine Dosisanpassung	<i>n (%)</i>	30 (35,3)	32 (62,5)
	Modifikation der Lithiumtherapie	<i>n (%)</i>	55 (64,7)	19 (37,5)
	Anpassung der Lithiumdosis	<i>n (%)</i>	26 (30,6)	9 (17,6)
	Beendigung der Lithiumtherapie	<i>n (%)</i>	29 (34,1)	10 (19,6)

\* Behandlung auf einer psychiatrischen Station oder psychiatrisches Konsil während oder nach dem Ereignis

Bei Patientinnen und Patienten, die keine psychiatrische Behandlung erhielten, wurde in der Mehrheit der Fälle (62,5 %) keine Modifikation der Lithiumtherapie vorgenommen (vgl. Tabelle 13). Demgegenüber wurde in 37,5 % der Fälle eine Modifikation der Therapie vorgenommen, ohne dass dies mit Psychiaterinnen und Psychiatern beraten wurde. Bei 10 Patientinnen und Patienten wurde Lithium ohne psychiatrische Involvierung abgesetzt.

Bei Patientinnen und Patienten, welche psychiatrisch behandelt wurden, wurde signifikant häufiger eine Modifikation der Lithiummedikation vorgenommen (64,7 % vs. 37,5 %;  $\chi^2(1)=9.683$ ,  $p=0,002$ ); sowohl der Anteil an Patientinnen und Patienten, die eine Dosisanpassung erhielten (30,6 vs. 17,6 %) als auch der Anteil an Patientinnen und Patienten, deren Lithiumtherapie nach der Intoxikation beendet wurde (34,1 % vs. 19,6 %) war in dieser Gruppe deutlich höher als in der Gruppe ohne psychiatrische Behandlung (vgl. Tabelle 13).

### 3.3.3 Outcome

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen und Patienten (97,1 %), bestanden zum Zeitpunkt der Entlassung keine persistierenden Intoxikationssymptome (vgl. Tabelle 14). Zwei Patientinnen (1,5 %) hatten zum Entlassungszeitpunkt Residualsymptomatik: Bei dem ersten Fall handelte es sich um eine Patientin mit moderater Lithiumintoxikation (maximaler Lithiumspiegel 1,71 mmol/l) nach akutem Nierenversagen. Während der Intoxikation hatte die Patientin leichte neurologischer Intoxikationssymptomatik entwickelt (PSS 1: Somnolenz, Tremor, Ataxie, sakka-dierte Augenbewegungen). Diese Patientin hatte zum Entlassungszeitpunkt persistierende sakka-dierte Augenfolgebewegungen.

Eine weitere Patientin hatte eine schwere (maximaler Lithiumspiegel 3,28 mmol/l) akut-auf-chronische Lithiumintoxikation nach Suizidversuch. Die Patientin erlitt ein schweres Intoxi-kationssyndrom mit ausgeprägter neurologischer Symptomatik (PSS 3: Sopor, Tremor, Ataxie). Bei diesem Fall handelte es sich um eine Mischintoxikation, bei dem von der Patientin unbekannte Mengen an Lithium, Risperidon, Promethazin und Escitalopram eingenommen wurden. Bei dieser Patientin bestanden zum Entlassungszeitpunkt kognitive Einschränkungen, Tremor und Ataxie.

Tabelle 14: Outcome

Outcome		Gesamtsample (n=136)	
Zustand bei Entlassung	Asymptomatisch	<i>n (%)</i>	132 (97,1)
	Residualsymptomatik	<i>n (%)</i>	2 (1,5)
	Exitus Letalis	<i>n (%)</i>	2 (1,5)

Zwei Patientinnen (1,5 %) mit leichter bzw. moderater Lithiumintoxikation verstarben während ihres Krankenhausaufenthaltes (vgl. Tabelle 14). In beiden Fällen war die Lithiumintoxikation jedoch nicht die primäre Todesursache.

Bei dem ersten Todesfall handelte es sich um eine 54-jährige Patientin mit u. a. Leberzirrhose, Hyponatriämie, Ösophagusvarizen und sekundärem Hyperaldosteronismus als Vorerkrankungen. Die Patientin entwickelte im Laufe ihres insgesamt 45-tägigen Krankenhausaufenthaltes ein Le-berversagen mit protrahierter Enzephalopathie. Diese Patientin entwickelte eine leichte chronische Intoxikation (maximale Lithiumkonzentration 1,21 mmol/l), deren Ursache nicht dokumentiert wurde oder retrospektiv sicher bestimmt werden konnte. Zum Intoxikationszeitpunkt bestanden bei der Patientin Bauchschmerzen und Somnolenz. Die Intoxikation wurde konservativ mit akti-vem Zuwarten und Pausieren der Lithiumintoxikation behandelt. Die Patientin verstarb drei Wo-chen nach der Lithiumintoxikation an Leberversagen.

Bei dem zweiten Todesfall handelte es sich um eine 60-jährige Patientin mit u. a. Akuter Myeloischer Leukämie, myelodysplastischem Syndrom, Adipositas und Steatosis Hepatis als Vor-erkrankungen. Die Patientin wurde initial wegen einer respiratorischen Insuffizienz im Rahmen einer Pneumonie auf eine Intensivstation aufgenommen. Im Rahmen des Infektes entwickelte sie eine akutes Nierenversagen, wodurch es zu einer moderaten chronischen Lithiumintoxikation kam (maximale Lithiumkonzentration 1,54 mmol/l). Die Patientin entwickelte leichte neurologische Intoxikationssymptome (Delir). Im weiteren Verlauf entwickelte die Patientin eine Sepsis und verstarb sieben Tage nach der Intoxikation.

### 3.4 Charakteristika wiederholter Behandlungsfälle

#### *Unterschiede in demographischen und medizinischen Daten*

Wie in 3.1 dargelegt, handelte es sich bei 26 der insgesamt 151 registrierten Ereignisse von Lithiumintoxikation und hohen therapeutischen Lithiumspiegeln um wiederholte Ereignisse. Diese verteilten sich auf elf mehrfach-intoxikierte Patientinnen und Patienten (vgl. Tabelle 15).

*Tabelle 15: Demographische und medizinische Daten bei wiederholter Intoxikation*

			Einfach-intoxikierte (n=125)	Mehrfach-intoxikierte (n=11)
Geschlecht	Frauen	<i>n (%)</i>	75 (60,0)	5 (45,5)
	Männer	<i>n (%)</i>	50 (40,0)	6 (54,5)
Alter	Jahre	<i>M (SD)</i>	54,9 (16,4)	52,8 (20,8)
Indikation von Lithium	Schizoaffective Störung (F25)	<i>n (%)</i>	20 (16,0)	1 (9,1)
	Bipolar affektive Störung (F31)	<i>n (%)</i>	66 (52,8)	6 (54,5)
	Unipolare depressive Störung (F32, F33)	<i>n (%)</i>	34 (27,2)	4 (36,4)
	Andere/keine Angabe	<i>n (%)</i>	5 (4,0)	0 (0)
Internistische Erkrankungen	Internistische Diagnose (Allg.)	<i>n (%)</i>	113 (90,4)	10 (90,9)
	Hypertonie	<i>n (%)</i>	50 (40,0)	5 (45,5)
	Hypothyreose	<i>n (%)</i>	42 (33,6)	1 (9,1)
	Niereninsuffizienz	<i>n (%)</i>	20 (16,0)	3 (27,3)
	Herzrhythmusstörung	<i>n (%)</i>	15 (12,0)	1 (9,1)
	Diabetes Mellitus (II)	<i>n (%)</i>	15 (12,0)	0 (0)
	COPD	<i>n (%)</i>	11 (8,8)	1 (9,1)
	Koronare Herzkrankheit	<i>n (%)</i>	7 (5,6)	1 (9,1)
	Herzinsuffizienz	<i>n (%)</i>	6 (4,8)	1 (9,1)
Risikomedikation*	Min. 1 Risikomedikament	<i>n (%)</i>	49 (39,2)	6 (54,5)

\* Risikomedikation: Thiazid- und Schleifendiuretika, ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Antagonisten und NSAR

Der Frauenanteil bei einfach-intoxikierten waren etwas höher als bei mehrfach-intoxikierten (60,0 % vs. 45,5 %), der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ( $\chi^2(1)=0,883$ ,  $p=0,360$ ) (vgl. Tabelle 15). In Bezug auf Alter und Lithium-Indikation bestanden keine relevanten Unterschiede zwischen einfach- und mehrfach-intoxikierten (vgl. Tabelle 15). Auch hinsichtlich internistischer Begleiterkrankungen unterscheiden sich die Gruppen nur geringfügig (vgl. Tabelle 15). Mehrfach-intoxikierte Patientinnen und Patienten hatten etwas häufiger Risikomedikamente in der Dauermedikation (54,5 % vs. 39,2 %); dieser Unterschied war jedoch aufgrund der ausgesprochen kleinen Stichprobe nicht statistisch signifikant ( $\chi^2(1)=0,988$ ,  $p=0,351$ ).

Zusammenfassend bestanden in Bezug auf das Alter die psychiatrische Grunderkrankung, die Vorerkrankungen und das Vorhandensein von Risikomedikation keine relevanten oder statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Einfach- und Mehrfach-intoxikierten.

### Unterschiede in der Intoxikationssymptomatik und -schwere

Wiederholte Intoxikationen oder hohe therapeutische Lithiumspiegel waren etwas seltener akut-auf-chronisch, und etwas häufiger chronisch als einmalige Ereignisse (11,5 % vs. 21,6 % bzw. 73,1 % vs. 65,6 %) (vgl. Tabelle 15). Beim Vergleich der Ursachen wurde deutlich, dass wiederholte Ereignisse häufiger eine unbekannte Ursache hatten (42,3 % vs. 21,6 %) (vgl. Tabelle 16).

Tabelle 16: Klinische Charakteristika wiederholter Intoxikationen

			Einmalige Intoxikation (n=125)	Wiederholte Intoxikation (n=26)
Intoxikationsart	Akut	<i>n (%)</i>	15 (12,0)	4 (15,4)
	Akut-auf-chronisch	<i>n (%)</i>	27 (21,6)	3 (11,5)
	Chronisch	<i>n (%)</i>	82 (65,6)	19 (73,1)
	Unbekannt	<i>n (%)</i>	1 (0,8)	0 (0)
Intoxikationsursache	Ein- oder Aufdosierung	<i>n (%)</i>	26 (20,8)	7 (26,9)
	Suizidversuch	<i>n (%)</i>	13 (10,4)	0 (0)
	Akzidentelle Überdosis	<i>n (%)</i>	2 (1,6)	0 (0)
	Nierenversagen	<i>n (%)</i>	24 (19,2)	5 (19,2)
	Hypovolämie	<i>n (%)</i>	14 (11,2)	0 (0)
	Fiebriger Infekt	<i>n (%)</i>	10 (8,0)	2 (7,7)
	Medikamenteninteraktion	<i>n (%)</i>	9 (7,2)	1 (3,8)
	Unbekannte Ursache	<i>n (%)</i>	27 (21,6)	11 (42,3)
PSS	0	<i>n (%)</i>	32 (25,6)	13 (50,0)
	1	<i>n (%)</i>	59 (47,2)	7 (26,9)
	2	<i>n (%)</i>	14 (11,2)	3 (11,5)
	3	<i>n (%)</i>	11 (8,8)	1 (3,8)
	4	<i>n (%)</i>	2 (1,6)	0 (0)
	Unbekannt	<i>n (%)</i>	7 (5,6)	2 (7,7)

Wiederholte Intoxikationen oder hohe therapeutische Lithiumspiegel verliefen außerdem häufiger asymptomatisch (PSS 0) (50,0 % vs. 25,6 %), und seltener leicht (PSS 1) (26,9 % vs. 47,2 %) (vgl. Tabelle 15). Gemeinsam betrachtet machten asymptomatische und leichte Verläufe in beiden Gruppen etwa denselben Anteil aus (72,8 % bei einmaligen Ereignissen, 76,9 % bei wiederholten Ereignissen). Moderate oder schwere Intoxikationssyndrome (PSS 2 oder 3), traten bei einmaligen Ereignissen etwas häufiger auf als bei wiederholten Ereignissen (20,0 % vs. 15,3 %) (vgl. Tabelle 16). Zusammenfassend zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen einmaligen und wiederholten Intoxikationen oder hohen therapeutischen Lithiumspiegeln.

### 3.5 Assoziierte Faktoren moderater und schwerer Intoxikationssyndrome

In Bezug auf Geschlecht, Alter und BMI bestanden keine relevanten oder statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten mit leichtem Intoxikationssyndrom und Patientinnen und Patienten mit moderatem oder schwerem Intoxikationssyndrom (vgl. Tabelle 17).

Tabelle 17: Schwere des Intoxikationssyndroms: assoziierte Faktoren

			PSS < 2 (n=99)	PSS 2-3 (n=27)
Geschlecht	Frauen	<i>n (%)</i>	56 (56,6)	18 (66,7)
	Männer			
Alter	Jahre	<i>M (SD)</i>	54,4 (17,5)	55,8 (15,1)
BMI	kg/m <sup>2</sup>	<i>Mdn (IQR)</i>	26,7 (7,8)	28 (10,2)
Begleiterkrankungen	Niereninsuffizienz	<i>n (%)</i>	15 (15,2)	5 (18,5)
	Diabetes Mellitus	<i>n (%)</i>	11 (11,1)	3 (11,1)
	Hypothyreose	<i>n (%)</i>	30 (30,3)	10 (37,0)
	Hypertonie	<i>n (%)</i>	39 (39,4)	14 (51,9)
	Koronare Herzkrankheit	<i>n (%)</i>	5 (5,1)	3 (11,1)
	Herzinsuffizienz	<i>n (%)</i>	4 (4,0)	2 (7,4)
	COPD	<i>n (%)</i>	9 (9,1)	3 (11,1)
Risikomedikation	Thiazid-/Schleifendiuretika	<i>n (%)</i>	19 (19,2)	4 (14,8)
	NSAR	<i>n (%)</i>	8 (8,1)	0 (0)
	ACE-Inhibitoren	<i>n (%)</i>	16 (16,2)	4 (14,8)
	AT <sub>1</sub> -Antagonisten	<i>n (%)</i>	14 (14,1)	4 (14,8)
Intoxikationsart	Akut	<i>n (%)</i>	<b>16 (16,2)*</b>	<b>0 (0)*</b>
	Akut-auf-chronisch	<i>n (%)</i>	17 (17,2)	8 (29,6)
	Chronisch	<i>n (%)</i>	66 (66,7)	19 (70,4)
	Unbekannt	<i>n (%)</i>	6 (6,1)	0 (0)
Ursache der Intoxikation	Ein- oder Aufdosierung	<i>n (%)</i>	23 (23,2)	2 (7,4)
	Suizidversuch	<i>n (%)</i>	8 (8,1)	5 (18,5)
	Akzidentelle Überdosis	<i>n (%)</i>	2 (2,0)	0 (0)
	Nierenversagen	<i>n (%)</i>	19 (19,2)	3 (11,1)
	Hypovolämie	<i>n (%)</i>	10 (10,1)	3 (11,1)
	Fiebriger Infekt	<i>n (%)</i>	<b>3 (3,0)*</b>	<b>8 (29,6)*</b>
	Medikamenteninteraktion	<i>n (%)</i>	7 (7,1)	2 (7,4)
	Unbekannte Ursache	<i>n (%)</i>	27 (27,3)	4 (14,8)
max. Lithiumkonzentration	mg/dl	<i>Mdn (IQR)</i>	<b>1,38 (0,44)*</b>	<b>1,72 (1,44)*</b>

\*  $p \leq 0,05$

Akuttherapie	Aktives Zuwarten	<i>n (%)</i>	<b>61 (61,6)*</b>	<b>5 (18,5)*</b>
	Kochsalzinfusion	<i>n (%)</i>	<b>14 (14,1)*</b>	<b>9 (33,3)*</b>
	Forcierte Diurese	<i>n (%)</i>	2 (2,0)	1 (3,7)
	Hämodialyse	<i>n (%)</i>	<b>6 (6,1)*</b>	<b>8 (29,6)*</b>
	Hämofiltration	<i>n (%)</i>	1 (1,0)	1 (3,7)
Verlaufstherapie	Keine Dosisanpassung	<i>n (%)</i>	47 (47,5)	10 (37,0)
	Anpassung d. Lithiumdosis	<i>n (%)</i>	<b>31 (31,3)*</b>	<b>3 (11,1)*</b>
	Absetzen von Lithium	<i>n (%)</i>	<b>21 (21,2)*</b>	<b>14 (51,9)*</b>

\*  $p \leq 0,05$

Auch in Bezug auf Begleiterkrankungen und Risikomedikamente bestanden zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Moderate und schwere Intoxikationssyndrome wurden häufiger als leichte Intoxikationssyndrome durch akut-auf-chronische Intoxikationen ausgelöst (29,6 % vs. 17,2 %), der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ( $\chi^2(1)=2,070$ ,  $p=0,176$ ) (vgl. Tabelle 17). Zudem wurden keine der moderaten oder schweren Intoxikationssyndrome durch akute Intoxikationen ausgelöst. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ( $\chi^2(1)=4,998$ ,  $p=0,025$ ).

Die häufigste Ursache für moderate oder schwere Intoxikationssyndrome war der fiebrige Infekt ( $n=8$ , 29,6%), hierbei unterschieden sich die Gruppen signifikant ( $\chi^2(1)=18,837$ ,  $p < 0,001$ ). Moderate oder schwere Intoxikationssyndrome wurden außerdem häufiger durch Suizidversuche ausgelöst als leichte Intoxikationssyndrome; dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ( $\chi^2(1)=2,498$ ,  $p=0,150$ ) (vgl. Tabelle 17). Moderate oder schwere Intoxikationssyndrome gingen zudem mit einer signifikant höheren maximale Lithiumkonzentration einher ( $U=819,000$ ,  $Z=-3,077$ ,  $p=0,002$ ) (vgl. Tabelle 17).

Unter Einschluss der beiden Todesfälle im Sinne einer Sensitivitätsanalyse blieben die beobachteten Zusammenhänge, insbesondere auch die statistische Signifikanz der Variablen Pneumonie, Fiebriger Infekt als Ursache und maximale Lithiumkonzentration, bestehen.

Patientinnen und Patienten mit moderatem und schwerem Intoxikationssyndrom erhielten signifikant häufiger eine Kochsalzinfusion (33,3 % vs. 14,1 %;  $\chi^2(1)=5,237$ ,  $p=0,022$ ) und signifikant häufiger eine Hämodialyse (29,6 % vs. 6,1 %;  $\chi^2(1)=11,932$ ,  $p < 0,001$ ) als Patientinnen und Patienten mit leichtem Intoxikationssyndrom. Zudem wurde Lithium bei dieser Gruppe nach der Intoxikation signifikant häufiger abgesetzt (51,9 % vs. 21,2 %;  $\chi^2(1)=9,927$ ,  $p=0,002$ ).

### Logistische Regression

Das logistische Regressionsmodell war statistisch signifikant,  $\chi^2(4)=32,922$ ,  $p < 0,001$ , bei einer Varianzaufklärung von  $R^2=0,315$ , und einer richtigen Klassifikation von 78,6 %. Von den drei eingeschlossenen Variablen waren ein fiebriger Infekt als Ursache und die maximale Lithiumintoxikation signifikant: Ein fiebriger Infekt als Ursache geht mit einem *Odds Ratio* von 17,984 (95%-KI[4,045, 79,951]) für das Entwickeln eines moderaten oder schweren Intoxikationssyndroms einher. Eine Erhöhung der Lithiumkonzentration um eine Standardabweichung, geht mit einem *Odds Ratio* von 2.814 (95%-KI[1,547, 5,117]) für eine moderate oder schwere Intoxikation einher (vgl. Tabelle 18). Das Alter war hingegen nicht signifikant mit moderaten oder schweren Intoxikationssyndromen assoziiert. Nach Einbeziehung der zwei Todesfälle blieb das Regressionsmodell statistisch signifikant ( $\chi^2(4)=29,686$ ,  $p < 0,001$ , nicht in der Tabelle abgebildet). Zusammenfassend war ein fiebriger Infekt als Ursache und eine höhere maximale Lithiumkonzentration mit moderaten und schweren Intoxikationssyndromen assoziiert.

Tabelle 18: Schwere des Intoxikationssyndroms: assoziierte Faktoren (Regressionsmodell)

	B	SE	Wald*	p	Odds Ratio	95 % KI für Odds Ratios	
						Unterer Wert	Oberer Wert
Alter (Jahre)	0,010	0,015	0,382	0,537	1,01	0,979	1,041
Ursache fiebriger Infekt	2,889	0,761	14,409	< <b>0,001</b>	17,984	4,045	79,951
Lithiumkonzentration (mmol/l)	1,035	0,305	11,495	< <b>0,001</b>	2,814	1,547	5,117
Konstante	-4,079	1,151	12,56	<0,001	0,017		

\* Freiheitsgrade für alle Wald-Statistiken: 1

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit bietet eine detaillierte Darstellung der klinischen Charakteristika von Lithiumintoxikationen und hohen therapeutischen Lithiumspiegeln, welche an einem Krankenhaus der Maximalversorgung in Berlin retrospektiv aus Patientenakten erhoben wurden. Die vorliegenden Daten ermöglichen eine eingehende Analyse von Ursachen, Verlauf, Therapie und Outcome von Lithiumintoxikationen und hohen therapeutischen Lithiumspiegeln. Im Folgenden sollen einige Aspekte der Arbeit genauer beleuchtet und kritisch diskutiert werden. Abschließend erfolgt eine Betrachtung der Stärken und Limitationen dieser Arbeit.

### 4.1 Risikoprofil für Lithiumintoxikationen und hohe therapeutische Lithiumspiegel

#### *Häufigkeit von Risikomedikamenten*

Etwa 40 % der Patientinnen und Patienten hatten mindestens ein potenziell interagierendes Medikament in der Vormedikation. Am häufigsten waren Thiazid- und Schleifendiuretika (17,6 %), gefolgt von ACE-Hemmer (14,7 %), AT<sub>1</sub>-Antagonisten (14,0 %) und NSAR (5,9 %). In einer vergleichbaren Studie bestanden ähnliche Häufigkeiten (Juurlink et al., 2004). In einer weiteren Studie waren Risikomedikamente sogar noch deutlich häufiger; allein ACE-Hemmer wurden von knapp 40 % der Patientinnen und Patienten eingenommen (Haußmann et al., 2020). Zudem waren Risikomedikamente, welche kurz vor dem Ereignis eindosiert wurden, für 6,6 % der Lithiumintoxikationen und hohen therapeutischen Lithiumspiegel verantwortlich. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Arbeiten: In zwei klinisch-retrospektiven Studien wurden 7 bzw. 12 % aller Lithiumintoxikationen durch vorher eindosierte Risikomedikamente ausgelöst (Haußmann et al., 2020; Ott et al., 2016).

Die Eigenschaft von Thiaziddiuretika, Schleifendiuretika, NSAR und ACE-Hemmern die Lithium-Clearance zu reduzieren, ist seit langem bekannt (Timmer & Sands, 1999; Ward et al., 1994). Alle drei Medikamentengruppen waren in klinisch-retrospektiven Beobachtungsstudien mit einem erhöhten Risiko für Lithiumintoxikationen assoziiert (Haußmann et al., 2020; Juurlink et al., 2004; Oakley et al., 2001; Ott et al., 2016). Eine Studie kam sogar zu dem Ergebnis, dass für Patientinnen und Patienten über 65 das Risiko für das Entwickeln einer Lithiumintoxikation unmittelbar nach Eindosierung eines Risikomedikaments am höchsten ist (Juurlink et al., 2004). Zum Intoxikationsrisiko von AT<sub>1</sub>-Antagonisten ist die Datenlage weniger eindeutig, jedoch wurden

AT<sub>1</sub>-Antagonisten in mehreren Fallstudien mit Lithiumintoxikationen in Verbindung gebracht (Aruna, 2009; Hayashi et al., 2016; Pandey et al., 2023).

In einer weiteren Studie waren neu-eindosierte Risikomedikamente zudem mit einem erhöhten Risiko für die akutmedizinische Behandlung einer Intoxikation assoziiert (Heath et al., 2018). Sofern eine akutmedizinische Behandlung als Stellvertreter für klinisch relevante Intoxikationssyndrome interpretiert werden kann, konnte dieser Zusammenhang in dieser Arbeit jedoch nicht reproduziert werden: Intoxikationen aufgrund von Medikamenteninteraktion waren in der Gruppe der asymptomatischen und leichten Intoxikationssyndrome ebenso häufig wie in der Gruppe der moderaten und schweren Intoxikationssyndrome. Zudem befanden sich Risikomedikamente, bis auf AT<sub>1</sub>-Antagonisten, sogar *häufiger* in der Vormedikation von Patientinnen und Patienten mit asymptomatischen oder leichten Intoxikationssyndromen. Auch bei wiederholten Behandlungsfällen befanden sich Risikomedikamente nur geringfügig häufiger in der Vormedikation als bei einmaligen Behandlungsfällen (54,5 % gegenüber 39,2 %).

Angesichts des gut dokumentierten erhöhten Intoxikationsrisikos erscheint das Vorliegen einer Risikomedikation bei 40,4 % der Patientinnen und Patienten hoch. Für die Interpretation dieser Beobachtung sind jedoch zwei weitere Aspekte zu berücksichtigen: Zunächst handelt es sich bei den Risikomedikamenten um einige der in Deutschland am häufigsten verschriebenen Medikamente: Laut Daten der größten deutschen Krankenkasse waren ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Antagonisten und NSAR im Jahr 2022 unter den zehn am häufigsten verschriebenen Medikamenten nach verordneter Tagesdosis (Techniker Krankenkasse, 2022). Dies ist angesichts der hohen Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen wie Hypertonie, koronarer Herzkrankheit und Herzinfarkten in der deutschen Bevölkerung naheliegend (Gößwald et al., 2013; Holstiege J, 2020). In Bezug auf das Patientensample kommt hinzu, dass Patientinnen und Patienten mit bipolarer und unipolarer Depression im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben (Hare et al., 2014; Weiner et al., 2011).

Darüber hinaus gibt es ggf. nicht immer eine geeignete und leitliniengerechte Alternative für Risikomedikamente. Nach einem Myokardinfarkt etwa soll nach der aktuellen Leitlinie eine Therapie mit ACE-Hemmern oder AT<sub>1</sub>-Antagonisten begonnen werden (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2017). Ebenso empfiehlt die aktuelle VersorgungsLeitlinie Hypertonie zur Behandlung der arteriellen Hypertonie als Mittel der ersten Wahl ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Antagonisten, Calciumkanalblocker oder Thiaziddiuretika (Bundesärztekammer (BÄK), 2023). Demnach wird nur ein Wirkstoff zur Erstlinientherapie empfohlen, welcher nicht potenziell mit Lithium interagiert.

Bei der Abwägung ist außerdem zu berücksichtigen, dass Patientinnen und Patienten mit affektiven Störungen in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen nicht nur eine erhöhte Morbidität, sondern auch eine erhöhte Mortalität haben (Biazus et al., 2023; Hare et al., 2014; Weiner et al., 2011).

Zusammenfassend ist schwer zu beurteilen, ob die untersuchten Patientinnen und Patienten übermäßig oft Risikomedikamente in der Vormedikation hatten. Zwar sollten Risikomedikamente und Lithium idealerweise nicht gleichzeitig verordnet werden; im Kontext der hohen Morbidität und Mortalität durch kardiovaskuläre Erkrankungen muss dies jedoch individuell abgewogen werden. Die Ergebnisse zeigen ebenfalls, dass ein signifikanter Teil der Patientinnen und Patienten aufgrund von neu eindosierten Risikomedikamenten eine Lithiumintoxikation oder einen hohen therapeutischen Lithiumspiegel entwickelte. Zwar waren Medikamenten-induzierte Intoxikationen nicht mit schwereren Verläufen oder wiederholten Intoxikationen assoziiert; dennoch stellen Medikamenteninteraktionen eine vermeidbare Ursache für Lithiumintoxikationen und hohe therapeutische Lithiumspiegel dar. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer sorgfältigen Indikationsprüfung, einer vorsichtigen Ein- und Aufdosierung sowie einer regelmäßigen Spiegelkontrolle von interagierenden Medikamenten.

#### *Häufigkeit von vorbestehender Niereninsuffizienz*

Im untersuchten Gesamtsample hatten 23 Patientinnen und Patienten eine vorbestehende Niereninsuffizienz, was einem Anteil von 16,9 % entspricht. Diese Prävalenz liegt etwas über den Ergebnissen einer vergleichbaren Studie, in welcher 12 von 128 Patientinnen und Patienten (9,38 %) eine vorbestehende Niereninsuffizienz hatten (Vodovar et al., 2016). Da die Prävalenz von Niereninsuffizienz jedoch stark altersabhängig ist (Girndt et al., 2016), und Studienpopulation der erwähnten Studie deutlich jünger als in dieser Arbeit war (Medianalter 46 Jahre) (Vodovar et al., 2016), sind die Prävalenzen annähernd vergleichbar.

Dies ist auffällig, da Niereninsuffizienz aufgrund des erhöhten Risikos für nephrogenen Diabetes insipidus und Lithium-induzierte Nephropathie eine relative Kontraindikation für Lithium darstellt (Bauer & Gitlin, 2016; Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, 2019b). Zudem gilt eine reduzierte Nierenfunktion als Risikofaktor für das Entwickeln einer chronischen Lithiumintoxikation (Oakley et al., 2001; Vodovar et al., 2016). Dies ist naheliegend, da Niereninsuffizienz einen der wichtigsten Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen darstellt (Finlay et al., 2013; Hsu et al., 2008), welches wiederum eine häufige Ursache für Lithiumintoxikationen darstellt (Hansen & Amdisen, 1978; Ott et al., 2016). Auch in

dieser Arbeit war akutes Nierenversagen die häufigste Ursache für chronische Lithiumintoxikationen und die zweithäufigste Ursache für Lithiumintoxikationen und hohe therapeutische Lithiumspiegel insgesamt. Zudem waren durch akutes Nierenversagen ausgelöste chronische Lithiumintoxikationen in einer Studie mit schwereren klinischen Verläufen assoziiert (de Haro et al., 2003). Dieser Zusammenhang konnte in dieser Arbeit jedoch nicht reproduziert werden: Asymptomatisch oder leicht verlaufende Intoxikationssyndrome wurden prozentual sogar häufiger durch akutes Nierenversagen ausgelöst als moderat oder schwer verlaufende Intoxikationssyndrome.

Der Risikofaktor Niereninsuffizienz sollte bei der Patientenselektion für eine Lithiumtherapie und bei der Verlaufskontrolle berücksichtigt werden. Zwar stellt Niereninsuffizienz keine absolute Kontraindikation für eine Lithiumtherapie dar (Bauer & Gitlin, 2016; Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, 2019b), und angesichts der hohen Wirksamkeit von Lithium und den möglichen Vorteilen gegenüber anderen Phasenprophylaktika (Cipriani et al., 2013; Kessing et al., 2018), kann Lithium auch für Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz die beste Therapieoption darstellen. Eine vorsichtige Indikationsprüfung und eine engmaschige Kontrolle des Lithiumspiegels sollten jedoch erfolgen.

## 4.2 Ätiologie und Vermeidbarkeit von Lithiumintoxikationen und hohen therapeutischen Lithiumspiegeln

### *Dominanz chronischer Intoxikationen*

Chronische Intoxikationen waren mit 66,9 % der Intoxikationen die dominierende Intoxikationsart. Dies entspricht den Ergebnissen vergleichbarer Studien aus Krankenhäusern oder Gesundheitsregistern, in denen chronische Intoxikationen zwischen 55 und 70 % der Fälle ausmachten (Buckley et al., 2020; Haußmann et al., 2020; Offerman et al., 2010; Ott et al., 2016). Bei Studien, die auf Daten von Giftnotzentralen oder Intensivstationen beruhen, waren hingegen akut-auf-chronische Intoxikationen meist die häufigste Intoxikationsart (Bailey & McGuigan, 2000b; Breteau Deguigne et al., 2013; Vodovar et al., 2016).

In Bezug auf die Intoxikationsart ist auffällig, dass in dieser Arbeit ein deutlich höherer Anteil an akuten Intoxikationen als in vorherigen Studien berichtet wurde: Hier waren 12,5 % der Intoxikationen akut, im Vergleich zu 1-6 % der Fälle in anderen Studien (Bailey & McGuigan, 2000b; Ott et al., 2016). Dies könnte daran liegen, dass in dieser Arbeit Lithiumintoxikationen und hohe therapeutische Lithiumspiegel im Zuge der Eindosierung als akute Intoxikation klassifiziert wurden. Tatsächlich ereignete sich lediglich ein Fall von akuter Intoxikation *nicht* im Zuge der

Eindosierung, sondern aufgrund eines Suizidversuches. Die Klassifikation von Spiegelerrhöhungen durch Eindosierung als akute Intoxikationen ist in der Literatur nicht üblich. Die Vergleichbarkeit mit der Literatur ist in diesem Aspekt deshalb sehr eingeschränkt. Es wurde sich bei der Konzeption dieser Arbeit jedoch für diese Einteilung entschieden, da eine zu schnelle Eindosierung von Lithium pharmakokinetisch a. e. einer akuten Intoxikation entspricht (Lithiumaufnahme bei Lithium-naiven Individuen, die zu hohen therapeutischen bzw. toxischen Serumspiegeln führt).

Mit 18,4 % der Gesamtintoxikationen war akutes Nierenversagen die häufigste Ursache für chronische Intoxikationen. Dies liegt deutlich unter den Ergebnissen einer Studie von Ott et al. (2016), in welcher 37 von 91 Patientinnen und Patienten (40,7 %) zum Intoxikationszeitpunkt ein akutes Nierenversagen hatten; laut den Autorinnen und Autoren war das akute Nierenversagen in mindestens 73 % dieser Fälle wahrscheinlich für die Lithiumintoxikation verantwortlich. In einer Studie von de Haro et al. waren demgegenüber nur 15 von 304 Intoxikationen (4,9 %) durch akutes Nierenversagen erklärbar; in dieser Studie machten chronische Intoxikationen jedoch einen deutlich geringeren Anteil an den Gesamtintoxikationen aus als in dieser Arbeit (33 % gegenüber 66,9 % in dieser Arbeit) (de Haro et al., 2003).

Hypovolämie war für 10,3 % aller Intoxikationen verantwortlich, und somit die zweithäufigste Ursache chronischer Lithiumintoxikationen. Die beobachtete Häufigkeit von Hypovolämie als Intoxikationsursache, entspricht annähernd den Ergebnissen anderer Studien (de Haro et al., 2003; Haußmann et al., 2020).

Selbiges gilt für fiebrige Infekte als Intoxikationsursache (8,1 % der Gesamtintoxikationen): In der klassischen Fallserie zu Lithiumintoxikationen von Hansen und Amdisen (1978) hatten 8 von 23 Lithium-Intoxikierten (35 %) einen fiebrigen Infekt. In jüngeren klinisch-retrospektiven Studien waren Infekte mit 10 bzw. 14 % der Lithiumintoxikationen assoziiert (Haußmann et al., 2020; Ott et al., 2016). Dies ähnelt demnach der hier beobachteten Häufigkeit. Die Häufigkeit von Medikamenteninteraktion (6,6 %) entspricht, wie bereits unter 4.1 diskutiert, den Beobachtungen aus der Literatur (Haußmann et al., 2020; Ott et al., 2016).

### *Vermeidbarkeit von Lithiumintoxikationen und hohen therapeutischen Lithiumspiegeln*

Chronische Intoxikationen entwickeln sich häufig über längere Zeiträume durch ein Ungleichgewicht von Lithiumaufnahme und Lithium-Clearance; die Ursachen dafür sind gut verstanden. Einige Autorinnen und Autoren haben deshalb argumentiert, dass ein relevanter Teil der chronischen Intoxikationen potenziell vermeidbar sei (Haußmann et al., 2020; Oakley et al., 2001). Oakley et al. (2001) weisen diesbezüglich vor allem auf vorbestehende Risikofaktoren für

Lithiumintoxikation wie Alter, Niereninsuffizienz, interagierende Medikamente und nephrogenen Diabetes insipidus hin. Die potenziell vermeidbaren bzw. mitigierbaren Risikofaktoren Niereninsuffizienz und Medikamenteninteraktion und ihre Rolle in der Vermeidung von Intoxikationen wurden bereits diskutiert. Haußmann et al. (2020) fokussieren sich in ihrer Argumentation zudem auf die Entstehungsursachen von Lithiumintoxikationen und den Ort des Auftretens der Intoxikation. Ein wichtiger Aspekt diesbezüglich ist die Häufigkeit intrahospitaler Lithiumintoxikationen und hoher therapeutischer Lithiumspiegel. In der erwähnten Studie entstanden 35 % der Intoxikationsfälle intrahospital (Haußmann et al., 2020). In dieser Arbeit war dieser Anteil mit 42,6 % der Fälle insgesamt, und 36,3 % der Chronischen Intoxikationen sogar noch höher. Über ein Drittel der chronischen Lithiumintoxikationen entstand demnach trotz engmaschiger medizinischer Überwachung.

Diesbezüglich könnte argumentiert werden, dass hohe therapeutische Lithiumspiegel im intrahospitalen Setting nichts Auffälliges seien, da sie zur Behandlung einer akuten Manie durchaus notwendig sein können (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde). Jedoch hatten lediglich drei Patientinnen und Patienten mit hohen therapeutischen Lithiumspiegeln zum Messzeitpunkt tatsächlich eine akute Manie. Es gab keinen erkennbaren Grund, wieso die Lithiumspiegel der anderen 30 Patientinnen und Patienten oberhalb des Langzeit-therapeutischen Zielspiegels lagen. Zudem machten Patientinnen und Patienten mit hohen therapeutischen Lithiumspiegeln lediglich 24,3 % der Fälle aus.

Ein weiterer Aspekt in Bezug auf Vermeidbarkeit sind iatrogen verursachte Lithiumintoxikationen und hohe therapeutische Lithiumspiegel: 20,6 % aller Intoxikationen und hohen therapeutischen Lithiumspiegel waren auf zu schnelle Ein- oder Aufdosierung von Lithium zurückzuführen. Hier sollte jedoch betont werden, dass Intoxikationen aufgrund von Ein- oder Aufdosierung in der Regel asymptomatisch oder mild verliefen und nur in zwei Fällen zu einem moderaten oder schweren Intoxikationssyndrom führten. Außerdem führten Intoxikationen aufgrund von Ein- oder Aufdosierung in keinem Fall zu persistierenden Schäden. Eine regelmäßige Spiegelkontrolle bei der Ein- und Aufdosierung von Lithium ist notwendig, um iatrogene Lithiumintoxikationen zu vermeiden; angesichts der relativen klinischen Harmlosigkeit von erhöhten Lithiumspiegeln durch Ein- oder Aufdosierung ist dies jedoch kein vordringlicher Aspekt in der Prävention von Lithiumintoxikationen.

Zusammenfassend beginnt die Prävention chronischer Lithiumintoxikationen mit einer adäquaten Patientinnen- und Patientenselektion unter Berücksichtigung von Vorerkrankungen und

interagierenden Medikamenten. Die bereits diskutierten Medikamenteninteraktionen stellen die offensichtlichste vermeidbare Ursache für Lithiumintoxikationen dar. Jedoch könnte auch anderen Ursachen für chronische Intoxikationen noch besser vorgebeugt werden: Die Risikofaktoren für chronische Lithiumintoxikationen, zum Beispiel neu aufgetretene fiebrige Infekte, Hypovolämie oder Verschlechterungen der Nierenfunktion sind gut bekannt. Grundsätzlich könnten chronischen Intoxikationen durch proaktives Reduzieren oder Pausieren der Lithiumdosis vorgebeugt werden. Dies gilt insbesondere, wenn sich Patientinnen und Patienten bereits in engmaschiger medizinischer Betreuung befinden.

### 4.3 Symptomatik bei hohen therapeutischen Lithiumspiegeln

Bei 24,3 % (n=33) der Patientinnen und Patienten lagen hohe therapeutische Lithiumspiegel vor. Drei dieser Patientinnen und Patienten hatten zum Messzeitpunkt eine akute Manie, sodass hier eine intentionale Spiegelerhöhung vermutet werden kann. Insgesamt 54,5 % (n=18) der Patientinnen und Patienten mit hohem therapeutischen Lithiumspiegel entwickelten ein symptomatisches Intoxikationssyndrom (PSS 1-3). Am häufigsten entwickelten diese Patientinnen und Patienten milde bis moderate neurologische Symptome wie Tremor (18,1 %), Delir (6,1 %) und Dysdiadochokinese (6,1 %). Bei jeweils einer Person mit hohem therapeutischen Lithiumspiegel kam es zu Sopor oder einem Krampfanfall. Insgesamt lagen bei 14 Patientinnen und Patienten (42,4 %) neurologische Symptome vor. Dies entspricht den Ergebnissen anderer Fallstudien und Fallserien, in denen Patientinnen und Patienten mit hohen therapeutischen Lithiumspiegeln primär neurologische Symptome entwickelten (Bell et al., 1993; Miao, 2002; Strayhorn & Nash, 1977). Gastrointestinale Symptome traten bei 3 (9,1 %) Patientinnen und Patienten auf, und waren somit deutlich seltener als neurologische Symptome.

Die meisten Intoxikationssyndrome bei hohen therapeutischen Lithiumspiegeln verliefen asymptomatisch (PSS 0, 45,5 %) oder leicht (PSS 1, 39,4 %). Zwei Patientinnen und Patienten mit hohem therapeutischen Lithiumspiegel entwickelten ein moderates Intoxikationssyndrom (PSS 2), eine Person entwickelte ein schweres Intoxikationssyndrom (PSS 3). Es konnten in der Literatur keine Studien identifiziert werden, welche systematisch die Schwere von Symptomen bei hohen therapeutischen Lithiumspiegeln untersuchen, wodurch eine Einordnung dieser Ergebnisse in die Literatur nicht möglich ist.

Die Konsequenz dieser Beobachtung sollte keinesfalls sein, hohe therapeutische Lithiumspiegel zu vermeiden. Ein Lithiumspiegel von bis zu 1,2 mmol/l kann notwendig sein, um eine akute Manie adäquat zu therapieren (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, 2019b). Zudem sollten zur Interpretation dieser Ergebnisse verschiedene Störgrößen berücksichtigt werden: Zum einen besteht eine Überschneidung zwischen Nebenwirkungen und Intoxikationssymptomen von Lithium: Tremor, Übelkeit und Erbrechen etwa können sowohl als Nebenwirkung von Lithium als auch Intoxikationssymptom auftreten (Baird-Gunning et al., 2017; Gitlin, 2016; McKnight et al., 2012). Aufgrund der heterogenen Datenqualität durch die retrospektive Datenerhebung war es nicht immer möglich, vorbestehende Nebenwirkungen von Intoxikationssymptomen zu unterscheiden. Eine weitere potenzielle Störgröße sind Komorbiditäten bzw. die ursprüngliche Ursache für die Spiegelerrhöhung. So kann ein Delir zum Beispiel neben einem erhöhten Lithiumspiegel auch durch fiebrige Infekte oder akutes Nierenversagen bedingt sein (Pang et al., 2022; Wilson et al., 2020). Die Ursache des erhöhten Lithiumspiegels könnte demnach in einigen Fällen ebenfalls für die klinische Symptomatik verantwortlich sein. Hier war es aufgrund der Datenqualität ebenfalls nicht möglich, die Ursache der einzelnen Symptome zu bestimmen. Zuletzt könnten Mischintoxikationen mit mehreren Medikamenten und Drogen eine Störgröße darstellen. Zwar machen sie im vorliegenden Sample nur 7,4 % (n=10) der Intoxikationen aus. Dennoch sollte berücksichtigt werden, dass die Kausalattribution von Symptomen bei Intoxikationen mit mehreren Medikamenten oder Drogen kaum möglich ist. Diese potenziellen Störgrößen gelten ebenso für den Rest der Analyse und werden im Zusammenhang mit dem PSS, sowie in den Limitationen diskutiert.

Zusammenfassend hatten etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit hohen therapeutischen Lithiumspiegeln klinische Symptomatik. Am häufigsten waren neurologische Symptome, was den Beobachtungen vorheriger Studien entspricht. Die sollte jedoch nicht bedeuten, dass hohe therapeutische Lithiumspiegel vermieden werden sollten: Zum einen sind hohe therapeutische Spiegel häufig notwendig. Zum anderen sollte berücksichtigt werden, dass verschiedene Störgrößen wie Nebenwirkungen, Komorbiditäten und Mischintoxikationen zu den beobachteten Symptomen beigetragen haben könnten.

#### 4.4 Schwere Verläufe, Mortalität und persistierende Folgeschäden

Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten blieb entweder asymptomatisch oder hatte leichte Intoxikationssymptome. Demgegenüber entwickelten 19,8 % der Patientinnen und

Patienten ein moderates oder schweres Intoxikationssyndrom. Neurologische Symptome waren am häufigsten, gefolgt von gastrointestinalen Symptomen. Die Dominanz neurologischer Symptome bei Lithiumintoxikationen ist aus anderen Studien bekannt (Baird-Gunning et al., 2017; Hansen & Amdisen, 1978; Haußmann et al., 2020). Kardiale Symptome traten lediglich in 2,9 % der Fälle auf, und waren demnach deutlich seltener als in vorherigen Studien (Krenova & Pelclova, 2006; Offerman et al., 2010).

Die beobachtete Häufigkeit von moderaten und schweren Intoxikationssyndromen entspricht den Ergebnissen von Bailey & McGuigan (17 % moderat oder schwer) und Waring et al. (18 % moderat oder schwer), während Oakley et al. (28 % schwere Neurotoxizität) und Vodovar et al. (38 % moderat oder schwer) ein deutlich häufigeres Auftreten schwerer Intoxikationssyndrome berichteten (Bailey & McGuigan, 2000b; Oakley et al., 2001; Vodovar et al., 2016; Waring et al., 2007). Die Vergleichbarkeit mit Vodovar et al. ist jedoch eingeschränkt, da die Ergebnisse ausschließlich auf Daten aus Intensivstationen basieren. Zu beachten ist außerdem, dass alle Studien bis auf Oakley et al., die Schwere auf Basis des Hansen und Amdisen Scores, statt auf Basis des PSS evaluieren (Hansen & Amdisen, 1978). Allgemein konnte bestätigt werden, dass Lithiumintoxikationen mehrheitlich leicht verlaufen.

In der univariaten Analyse bestanden signifikante Unterschiede zwischen asymptomatischen oder leichten (PSS 0-1) und moderaten oder schweren Intoxikationssyndromen (PSS 2-3) bezogen auf einen fiebrigen Infekt als Intoxikationsursache und die Höhe der Lithiumkonzentration. Auch nach Durchführung der logistischen Regression waren fiebriger Infekt als Ursache und die Höhe der Lithiumkonzentration signifikant mit moderaten oder schweren Intoxikationssyndromen assoziiert.

#### *Assoziation zwischen fiebrigen Infekten und schweren Intoxikationssyndromen*

Es konnten keine vorherigen Studien identifiziert werden, welche einen Zusammenhang zwischen fiebrigem Infekt als Intoxikationsursache und moderaten oder schweren Intoxikationssyndromen berichten. Bei der Interpretation dieses Zusammenhangs stellt sich die Frage, ob die Symptomlast tatsächlich auf das Intoxikationssyndrom zurückzuführen ist, oder ob die Lithiumintoxikation lediglich eine Begleiterscheinung des fiebrigen Infektes war, und die Symptomlast hauptsächlich auf den zugrundeliegenden Infekt zurückzuführen ist.

Die Interpretation wird dadurch erschwert, dass der PSS lediglich die Symptome zum Intoxikationszeitpunkt erfasst, und nicht zwischen Ursache und Konsequenz der Intoxikation

unterscheidet. Einige der Symptome und Parameter, die eine moderate oder schwere Intoxikation indizieren, treten ebenfalls bei schweren fiebrigen Infekten auf. Dazu gehören z. B. Delir und Tachykardie (Kirschen et al., 2020; Wilson et al., 2020). Es sollte deshalb in Erwägung gezogen werden, dass Patientinnen und Patienten auch aufgrund ihres fiebrigen Infekts schwere Symptomatik entwickelt haben könnten. Zudem ist aus der Literatur bekannt, dass Todesfälle im Rahmen von Lithiumintoxikationen häufig nicht durch die Intoxikation bedingt sind; vielmehr sind die Lithiumintoxikationen Konsequenzen einer mit den Todesumständen assoziierten renalen oder kardialen Dekompensation (Bailey & McGuigan, 2000b; Offerman et al., 2010; Ott et al., 2016). Es wäre demnach vorstellbar, dass schwere „Intoxikations“-Syndrome ebenfalls zu einem signifikanten Teil durch die Grunderkrankung bedingt sein könnten.

Es sollte jedoch ebenfalls die Möglichkeit berücksichtigt werden, dass die Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit fiebrigem Infekt als Intoxikationsursache primär auf die Lithiumintoxikation zurückzuführen ist. Interessanterweise wurde bereits eine Assoziation zwischen SILENT und vorausgehenden fiebrigen Infekten beobachtet (Schou, 1984; Verdoux et al., 2021). Möglicherweise bestehen Parallelen zwischen den Mechanismen, die den Organismus vulnerabler für persistierende Folgeschäden machen, und jenen, die zu schweren Intoxikationssyndromen führen.

Zusammenfassend lässt sich nicht eindeutig feststellen, ob die schweren Intoxikationssyndrome durch den fiebrigen Infekt oder durch eine dadurch ausgelöste Lithiumintoxikation bedingt waren. Hierzu wären weitere Studien unter Berücksichtigung der Störgrößen notwendig. In beiden Fällen ist bei fiebrigen Infekten jedoch eine engmaschige Betreuung, ein rechtzeitiges Pausieren oder Reduzieren von Lithium und die Therapie der Grunderkrankung wichtig.

#### *Assoziation zwischen hohen Lithiumspiegeln und schweren Intoxikationssyndromen*

Dass hohe Lithiumkonzentrationen häufiger mit schweren Intoxikationen einhergehen, wurde bereits mehrfach beobachtet (Bretaudeau Deguigne et al., 2013; Chan et al., 2020; Vodovar et al., 2016). Es ist zudem pharmakodynamisch naheliegend, dass höhere Lithiumspiegel zu einer schwereren Symptomausprägung führen: Intoxikationssymptome entwickeln sich aufgrund einer übermäßigen Akkumulation von Lithium in den Organen; eine höhere Lithiumkonzentration über einen längeren Zeitraum sollte demnach zu einer ausgeprägteren Intoxikationssymptomatik führen (Baird-Gunning et al., 2017; Timmer & Sands, 1999).

Auch bei diesem Zusammenhang sollten jedoch potenzielle Störgrößen in Erwägung gezogen werden. Bei chronischen Lithiumintoxikationen könnte sich die Symptomlast proportional

zur Schwere der Ursache der reduzierten Lithium-Clearance, statt zur Höhe des Lithiumspiegels per se verhalten: Eine besonders starke Beeinträchtigung der Lithium-Clearance, etwa durch ein schweres akutes Nierenversagen, könnte zu einem höheren toxischen Lithiumspiegel führen; gleichzeitig wäre ggf. die Symptomlast aufgrund des schweren Nierenversagens erhöht.

Im Gegensatz zu den Beobachtungen von Heath et al. und Chan et al., wurde kein Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der Intoxikationsschwere bzw. der Notwendigkeit für akutmedizinische Behandlung festgestellt (Chan et al., 2020; Heath et al., 2018). In Bezug auf die Intoxikationsart ließen sich zwischen den leichten und den moderaten oder schweren Intoxikationssyndromen keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen. Trotzdem ließen sich Zusammenhänge beobachten: In der Gruppe der akuten Intoxikationen gab es keine einzige moderat oder schwer verlaufenden Intoxikation. Dies entspricht den Beobachtungen anderer Studien, nach denen akute Intoxikationen äußerst selten zu schweren Verläufen führen (Chen et al., 2004; Gadallah et al., 1988). Von den akut-auf-chronischen Intoxikationen verliefen prozentual die meisten Fälle moderat oder schwer, entsprechend den Ergebnissen vorheriger Studien (Bretaudéau Deguigne et al., 2013; Waring et al., 2007).

#### *Persistierende Schäden und Mortalität*

Todesfälle nach der Lithiumintoxikation waren selten; lediglich zwei der 136 Patientinnen und Patienten (1,5 %) verstarben während ihres Krankenhausaufenthaltes. Zudem standen die Todesfälle nicht kausal mit der Intoxikation in Zusammenhang; der Todeszeitpunkt war jeweils ein bzw. drei Wochen nach der Intoxikation. Die Mortalität von 1,5 % entspricht annähernd der in der Literatur berichteten Mortalität von 0 bis 1 % (Bailey & McGuigan, 2000a; Oakley et al., 2001; Offerman et al., 2010; Ott et al., 2016; Wilting et al., 2009). Zudem haben zahlreiche Studien berichtet, dass Todesfälle nach Lithiumintoxikationen keinen kausalen Bezug zur Intoxikation hatten (Bailey & McGuigan, 2000b; Buckley et al., 2020; de Haro et al., 2003; Offerman et al., 2010; Ott et al., 2016).

Zwei Patientinnen (1,5 %) hatten Residualsymptomatik in Form von sakkadierten Augenfolgebewegungen bzw. kognitiven Einschränkungen, Tremor und Ataxie. Bei der Patientin mit persistierenden kognitiven Einschränkungen, Tremor und Ataxie ist eine Interpretation kaum möglich, da es sich bei der Intoxikation um eine Mischintoxikation mit Lithium, Risperidon, Promethazin und Escitalopram handelte. Die Residualsymptomatik könnte durch alle vier Psychopharmaka, oder durch eine Wechselwirkung zwischen den Wirkstoffen bedingt sein.

Eine Einordnung in den aktuellen Stand der Forschung zu SILENT (syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity) ist ebenfalls schwierig, da unklar ist, ob es sich bei den dokumentierten Fällen um SILENT handelte: Erstens, weil SILENT laut einer systematischen Übersichtsarbeit von Verdoux et al. (2021) mit nur 123 dokumentierten Fällen sehr selten ist. Zweitens weil die Intoxikationsarten der beiden Fälle nicht typisch für SILENT sind: Die bereits erwähnte Übersichtsarbeit kommt zu dem Ergebnis, dass SILENT meist durch akute Lithiumintoxikationen hervorgerufen wird. Bei den hier dokumentierten Fällen handelt es sich jedoch um eine chronische und eine akut-auf-chronische Intoxikation. Drittens weil die Symptome der Patientinnen, bis auf Ataxie und Tremor (sollte es sich um einen zerebellären Tremor handeln), keine typischen Symptome von SILENT sind (Verdoux et al., 2021). Die berichteten Symptome sind unspezifisch, und könnten andere Ursachen haben. Tremor ist z. B. eine häufige Nebenwirkung von Lithium (Gitlin, 2016; McKnight et al., 2012); kognitive Einschränkungen können durch verschiedene psychiatrische/neurologische Störungen verursacht werden.

Gleichzeitig könnte die Inzidenz von SILENT in dieser Arbeit unterschätzt werden. Zunächst wurden nach einer Lithiumintoxikation in der Regel keine systematischen Nachsorge-Untersuchungen betrieben, um SILENT zu detektieren. Zudem war die Dokumentation der Intoxikationsfälle sehr heterogen. Im Allgemeinen ist diese Arbeit nicht dazu geeignet, Aussagen über die Inzidenz von SILENT zu treffen.

Eine ursprüngliche Fragestellung dieser Arbeit war, welche Faktoren die Intoxikationsschwere und das Outcome von Lithiumintoxikation prädizieren. Die mit der Intoxikationsschwere assoziierten Faktoren konnten sowohl univariat als auch multivariat untersucht werden. Aufgrund der kleinen Fallzahlen von persistierenden Schäden und Tod war eine statistische Auswertung der mit dem Outcome assoziierten Faktoren dagegen nicht sinnvoll.

## 4.5 Therapie der Lithiumintoxikation

### *Therapiemaßnahmen*

Der mehrheitlich milde Verlauf der Lithiumintoxikationen spiegelt sich in den Therapiemaßnahmen wider: Lediglich 11,8 % der Patientinnen und Patienten erhielten eine interventionelle Therapiemaßnahme (Hämodialyse oder Hämofiltration), der Rest wurde konservativ versorgt. Dies entspricht den Ergebnissen ähnlicher Studien, nach denen 87-97 % der Lithiumintoxikationen konservativ versorgt werden konnten (Bailey & McGuigan, 2000b; Buckley et al., 2020; Haußmann et al., 2020; Offerman et al., 2010; Ott et al., 2016).

Drei Patientinnen und Patienten (2,2 %) erhielten eine forcierte Diurese. Dies ist weniger häufig als in vorherigen Studien, in denen die Häufigkeit von forcierter Diurese bei etwa 10 % lag (Haußmann et al., 2020; Ott et al., 2016). Die aktuelle Sk2-Leitlinie Notfallpsychiatrie empfiehlt die Gabe von kaliumsparenden Diuretika (Triamteren, Spironolacton) und Theophyllin bei Lithiumintoxikation (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, 2019a). Ob forcierte Diurese zu einer verbesserten Lithium-Clearance beiträgt und mit einem klinischen Nutzen für Patientinnen und Patienten einhergeht, ist jedoch unklar (Eyer et al., 2006; Haussmann et al., 2015; Scharman, 1997; Zimmerman, 2003).

Bei insgesamt 16 Patientinnen und Patienten (11,8 %) wurde eine Hämodialyse oder Hämofiltration durchgeführt. Dies entspricht in etwa den Beobachtungen vorangegangener Studien (Burguera Vion et al., 2017; Dennison et al., 2011; Haußmann et al., 2020; Ott et al., 2016). Alle Patientinnen und Patienten, die mit extrakorporalen Methoden behandelt wurden, hatten entweder eine akut-auf-chronische oder eine chronische Intoxikation. Dies ist naheliegend, da akute Intoxikationen in keinem Fall zu moderaten oder schweren Intoxikationssyndromen geführt haben.

Die Sk2-Leitlinie Notfallpsychiatrie empfiehlt eine Hämodialyse oder Hämofiltration „in Abhängigkeit von der Schwere [der Intoxikation]“, ohne spezifische Entscheidungskriterien für den Einsatz von extrakorporalen Methoden zu nennen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, 2019a). Aktuell existieren nur wenige evidenzbasierte Richtlinien für den Einsatz von extrakorporalen Methoden (Haussmann et al., 2015; Wilting et al., 2009). Einheitliche und empirisch belegte Entscheidungskriterien für den Einsatz von extrakorporalen Methoden wären notwendig, um eine optimale Versorgung von schweren Lithiumintoxikationen zu gewährleisten.

#### *Involvierung von Psychiaterinnen und Psychiatern*

Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten wurden entweder auf einer psychiatrischen Station behandelt oder durch einen psychiatrischen Konsiliaris gesehen. Mehr als jede/r dritte Patient/in kam während des Krankenhausaufenthaltes jedoch zu keinem Zeitpunkt mit Psychiaterinnen oder Psychiatern in Kontakt. Dies ist bemerkenswert, da Lithium im Gesamtsample fast ausschließlich aufgrund von psychiatrischen Indikationen verschrieben wurde. Zudem würde man annehmen, dass nach einer Lithiumintoxikation eine Re-evaluation der Dosis und (Kontra-)Indikationen der Lithiumtherapie stattfinden würde. Da es sich bei Lithium um ein hauptsächlich psychiatrisch eingesetztes Medikament handelt, wäre eine Involvierung von Psychiaterinnen und Psychiatern hierfür unbedingt wünschenswert.

Tatsächlich scheint der Einbezug von Psychiaterinnen und Psychiatern, bzw. das Fehlen von diesem, einen Einfluss auf die Therapie nach einer Intoxikation zu haben. Bei Patientinnen und Patienten, die nicht psychiatrisch behandelt wurden, fand in 62,1 % der Fälle keine Dosisanpassung statt. Dies ist deutlich häufiger als bei Patientinnen und Patienten, die auf psychiatrischen Stationen behandelt wurden (35,2 %), oder die ein psychiatrisches Konsil erhielten (28,0 %).

Ebenfalls auffällig ist, dass bei Patientinnen und Patienten, welche nicht psychiatrisch behandelt wurden, in 17,2 % ( $n=5$ ) der Fälle die Lithiumdosis reduziert wurde und in 20,7 % ( $n=6$ ) der Fälle Lithium vollständig abgesetzt wurde. Das ersatzlose Absetzen von Lithium kann zu einem Rezidiv einer manischen oder depressiven Episode führen (Cavanagh et al., 2004; Suppes et al., 1991). Deshalb sollte eine Beendigung der Lithiumtherapie unbedingt mit Psychiaterinnen und Psychiatern abgesprochen werden. Auch eine Änderung der Lithiumdosis erfordert Fachkenntnis und Nachuntersuchungen zur Sicherung der therapeutischen Wirksamkeit.

## 4.6 Stärken und Limitationen

### 4.6.1 Stärken der Arbeit

In dieser Arbeit wurden die klinischen Charakteristika von Lithiumintoxikation und hohen therapeutischen Lithiumspiegeln anhand eines Gesamtsamples von 136 Patientinnen und Patienten dargestellt. Eine Stärke dieser Arbeit ist die detaillierte Darstellung der Intoxikationscharakteristika bei gleichzeitig hoher Fallzahl. Die Studie setzt sich somit von vergleichbaren Studien ab, die häufig entweder hohe Fallzahlen mit geringer Informationsdichte (basierend auf Daten aus Registern oder Giftnotrufzentralen) oder geringe Fallzahlen mit hoher Informationsdichte (basierend auf Daten aus Krankenhäusern) haben.

Eine Stärke und ein Alleinstellungsmerkmal dieser Arbeit ist der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit hohen therapeutischen Lithiumspiegeln. Zwar sind Intoxikationssymptome bei hohen therapeutischen Lithiumspiegeln ein bekanntes Phänomen, ihre Ausprägung und Schwere wurde jedoch bislang kaum systematisch untersucht.

### 4.6.2 Limitationen

Die retrospektive Datenerhebung dieser Arbeit geht mit zahlreichen Limitationen einher. Die Daten wurden nicht systematisch erhoben, sodass die Objektivität der erhobenen Daten eingeschränkt ist: Die verwendeten Daten stammen zwar aus der klinischen Praxis, und basieren demnach auf standardisierten, von medizinischem Fachpersonal durchgeführten Untersuchungen. Dennoch

muss von Behandler/innen-abhängigen Unterschieden ausgegangen werden. Situation, verfügbare Zeit und Erfahrung des Behandlers oder der Behandlerin sind Dimensionen, die zu unterschiedlichen Beobachtungen sowie Unterschieden in der Qualität der Dokumentation führen könnten (Pourasghar et al., 2008; Suti Ismawati et al., 2021; Tsiga et al., 2013).

Die bereits in Bezug auf hohe therapeutische Lithiumspiegel diskutierten Störgrößen Nebenwirkungen und Komorbiditäten stellen ebenfalls eine Limitation dar. Ohne eine systematische Erhebung der Primärdaten lässt sich nicht mit Sicherheit sagen, welche Symptome durch den erhöhten Lithiumspiegel, und welche durch Begleitumstände ausgelöst wurden, bzw. welche Symptome bereits vorher bestanden. Eine weitere Limitation ist das Vorliegen von Mischintoxikationen bei 10 Patientinnen und Patienten. Aufgrund der gleichzeitigen Einnahme von mehreren Wirkstoffen ist es kaum möglich, die Symptome durch Lithium von den Symptomen durch andere Medikamente oder Drogen zu unterscheiden. Zwar betrifft dies nur 7,4 % der untersuchten Fälle, dennoch könnte es dadurch zu einer relevanten Verzerrung insb. der klinischen Symptomatik und der Schwere der Intoxikationssyndrome gekommen sein. Eine separate Analyse der Mischintoxikationen hätte über das Ausmaß der möglichen Verzerrung Aufschluss geben können.

Zudem war die Vollständigkeit der erhobenen Daten heterogen. So waren Alter und Lithiumspiegel bei allen Patientinnen und Patienten gegeben, die Ursache der Intoxikation jedoch nicht. Fehlende Daten wurden so weit wie möglich in den Ergebnissen berichtet. Fehlten bei einer Variable sehr viele Werte, wurde die Variable aus der Analyse ausgeklammert, so z. B. der TSH-Wert, welcher bei lediglich 75 von 136 Patientinnen und Patienten vorlag.

Trotz des möglichst transparenten Umgangs mit fehlenden Daten könnten diese zu einer Untererfassung wichtiger Intoxikationscharakteristika geführt haben. Fehlende Daten ließen sich retrospektiv nicht von fehlenden Intoxikationscharakteristika unterscheiden. Wenn z. B. keine Symptome in der Falldokumentation berichtet wurden, ließ sich nicht determinieren, ob die Patientin oder der Patient tatsächlich asymptomatisch war, oder ob die Symptome nicht untersucht bzw. dokumentiert wurden. Tendenziell könnte deshalb eine Untererfassung der Symptomatik und somit auch der Häufigkeit moderater und schwerer Intoxikationssyndrome vorliegen.

Bei einem Viertel aller Fälle war die Intoxikationsart unbekannt. Bei den unbekanntem Intoxikationsursachen handelte es sich fast ausschließlich um chronische Intoxikationen. Dies hängt unter anderem damit zusammen, dass sich die Ursachen für chronische Lithiumintoxikationen häufig überlappten, etwa beim gleichzeitigen Vorliegen von Hypovolämie, akutem Nierenversagen und fiebrigem Infekt. Um möglichst viel Objektivität zu gewährleisten, wurde bei Unklarheit nicht

interpretiert, sondern die Intoxikationsursache als „unbekannt“ klassifiziert. Ein anderer Grund ist, dass teilweise schlichtweg zu wenige Informationen vorlagen, um eine Intoxikationsursache abzuleiten. Eine weitere Limitation in diesem Kontext ist außerdem, dass der Zeitraum zwischen der Eindosierung eines Risikomedikaments und der Intoxikation bzw. dem hohem therapeutischen Lithiumspiegel, nicht vorab definiert wurde und aus der Falldokumentation nicht immer klar ersichtlich war.

Der Einschluss hoher therapeutischer Lithiumspiegel stellt zwar eine Stärke dieser Arbeit dar, geht jedoch auch mit Limitationen einher. In Bezug auf klinische Symptomatik und Schwere des Intoxikationssyndroms wurden hohe therapeutische Lithiumspiegel und toxische Lithiumspiegel getrennt untersucht. In anderen Untersuchungen wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit und Relevanz der Fragestellung jedoch auf eine getrennte Untersuchung verzichtet. So wurde z. B. in Bezug auf Ursachen keine Unterscheidung zwischen hohen therapeutischen- und toxischen Lithiumspiegeln vorgenommen. Dies beeinträchtigt die Genauigkeit sowie die Vergleichbarkeit mit anderen Studien.

Zudem hat der PSS als Instrument zur Beurteilung der Intoxikationsschwere mehrere Limitationen. Wie unter 4.4 diskutiert, ist der PSS ein unspezifisches Klassifikationssystem, das nicht zur Schweregraderfassung von Lithiumintoxikationen entwickelt wurde. So enthält der PSS beispielsweise nicht alle der aus der Literatur bekannten kardialen Symptome der Lithiumintoxikation. Andererseits enthält der PSS unspezifische Symptome, die nicht typischerweise durch Lithiumintoxikationen ausgelöst werden, etwa Tachykardie.

Dennoch hat der PSS Vorteile gegenüber dem von Hansen und Amdisen (1978) entwickelten Score. Zunächst basiert der PSS auf einer deutlich größeren Kohorte (371 Intoxikationen), und wurde von 14 unabhängigen Giftnotzentralen evaluiert (Persson et al., 1998). Der Hansen und Amdisen Score basiert demgegenüber auf lediglich 23 Fällen, außerdem wurde der Hansen und Amdisen Score fast ausschließlich auf Grundlage von chronischen Intoxikationen entwickelt (Hansen & Amdisen, 1978), so dass seine Aussagekraft zu akuten und akut-auf-chronischen Intoxikationen möglicherweise eingeschränkt ist. Der PSS wurde ebenfalls ausschließlich auf Grundlage akuter Intoxikationen entwickelt, enthält jedoch fast vollständig auch die Kriterien aus dem Hansen und Amdisen Score. Zudem kam eine vorherige Arbeit zu dem Schluss, dass der Hansen und Amdisen Score kein guter Prädiktor für das Outcome der Intoxikation ist, und nicht mit der Höhe des Lithiumspiegels korreliert (Bailey & McGuigan, 2000b). Aufgrund der Limitationen des Hansen und Amdisen Scores, und weil der PSS in der Literatur bereits auf Lithiumintoxikationen

angewendet wurde (Bretaudeau Deguigne et al., 2013), wurde sich trotz dieser Limitationen für den PSS entschieden.

Mit dem PSS als Klassifikationssystem konnten zudem Beobachtungen aus der Literatur reproduziert werden. So waren in der logistischen Regression höhere Lithiumspiegel mit moderaten und schweren Intoxikationen assoziiert. Dies reproduziert die Ergebnisse anderer Studien, die auf Grundlage des Hansen und Amdisen Score durchgeführt wurden (Chan et al., 2020; Oakley et al., 2001; Vodovar et al., 2016). Auch andere Beobachtungen aus der Literatur, wie der Zusammenhang zwischen Schweregrad und Intoxikationsart, konnten mit dem PSS als Klassifikationssystem reproduziert werden.

Zuletzt kann aus den Ergebnissen dieser Arbeit nicht auf andere Behandlungssettings geschlossen werden. Die Beobachtungen beziehen sich lediglich auf ein Krankenhaus der Maximalversorgung in Berlin, und erlauben keine Aussagen über die Behandlungsrealität in anderen Regionen oder auf anderen Ebenen der Gesundheitssysteme, etwa der ambulanten Versorgung. Die Ergebnisse dieser Arbeit implizieren jedoch, dass der Prävention von Lithiumintoxikationen *vor* der Hospitalisierung eine entscheidende Rolle zukommt. Wie die Versorgungsrealität der Lithiumintoxikation tatsächlich aussieht, und welche Rolle dabei ambulante Psychiaterinnen und Psychiater, Pflegeeinrichtungen und Hausärztinnen und Hausärzte spielen, ist nicht bekannt. Mehr Daten über die Versorgungsrealität von Lithiumintoxikationen im ambulanten Setting wären dafür notwendig.

#### 4.7 Schlussfolgerungen

In dieser Arbeit konnte anhand der Daten aus einem Krankenhaus der Maximalversorgung in Berlin gezeigt werden, dass Lithiumintoxikationen und hohe therapeutische Lithiumspiegel in der Regel mild verlaufen, meist vollständig reversibel sind, und äußerst selten zum Tod führen. Mit schweren Verläufen assoziiert waren fiebrige Infekte und hohe Lithiumspiegel.

Zudem wurde gezeigt, dass bei der Prävention von Lithiumintoxikationen noch Verbesserungspotenzial besteht: So waren chronische Niereninsuffizienz und Risikomedikamente für Lithiumintoxikationen in der Vormedikation häufig. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit von regelmäßiger Reevaluation der (Kontra-)indikationen und Überprüfung von Medikamenteninteraktionen. Außerdem handelte es sich bei den meisten Fällen um chronische Intoxikationen, von denen ein Teil möglicherweise durch proaktives Pausieren von Lithium vermeidbar gewesen wäre. Ein erheblicher Teil der chronischen Intoxikationen entstand sogar intrahospital, also unter

engmaschiger medizinischer Betreuung. Dies unterstreicht die Wichtigkeit von Fachwissen zur Lithiumintoxikation, und einem grundsätzlich Präventions-orientierten Behandlungsansatz.

Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit hohen therapeutischen Lithiumspiegeln hatte intoxikationstypische Symptomatik. Dies bedeutet jedoch nicht, dass hohe therapeutische Bereiche vermieden werden sollten. Diese können zur adäquaten antimanischen Therapie notwendig sein. Zudem sollten bei dieser Interpretation verschiedene Störgrößen berücksichtigt werden.

Auch in der Behandlung der Lithiumintoxikation wurde Verbesserungspotenzial identifiziert: Ein erheblicher Anteil der Patientinnen und Patienten wurde nicht durch Psychiaterinnen und Psychiater behandelt. Wurde während der Behandlung der Intoxikation kein Psychiater oder keine Psychiaterin involviert, hatte dies konkrete Auswirkungen auf die Verlaufstherapie. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit von interdisziplinärer Zusammenarbeit in der Behandlung der Lithiumintoxikation.

## 5 Literaturverzeichnis

- Adityanjee, Munshi, K. R., & Thampy, A. (2005). The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clinical Neuropharmacology*, 28(1), 38-49.  
<https://doi.org/10.1097/01.wnf.0000150871.52253.b7>
- Aiff, H., Attman, P. O., Aurell, M., Bendz, H., Schon, S., & Svedlund, J. (2014). End-stage renal disease associated with prophylactic lithium treatment. *European Neuropsychopharmacology*, 24(4), 540-544.  
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.01.002>
- Aruna, A. S. (2009). Lithium Toxicity Secondary to Lithium—Losartan Interaction. *Journal of Pharmacy Technology*, 25(2), 89-93. <https://doi.org/10.1177/875512250902500204>
- Bailey, B., & McGuigan, M. (2000a). Comparison of patients hemodialyzed for lithium poisoning and those for whom dialysis was recommended by PCC but not done: what lesson can we learn? *Clinical Nephrology*, 54(5), 388-392.
- Bailey, B., & McGuigan, M. (2000b). Lithium poisoning from a poison control center perspective. *Therapeutic Drug Monitoring*, 22(6), 650-655.  
<https://doi.org/10.1097/00007691-200012000-00002>
- Baird-Gunning, J., Lea-Henry, T., Hoegberg, L. C. G., Gosselin, S., & Roberts, D. M. (2017). Lithium Poisoning. *Journal of Intensive Care Medicine*, 32(4), 249-263.  
<https://doi.org/10.1177/0885066616651582>
- Bauer, M., Alda, M., Priller, J., Young, L. T., & International Group For The Study Of Lithium Treated, P. (2003). Implications of the neuroprotective effects of lithium for the treatment of bipolar and neurodegenerative disorders. *Pharmacopsychiatry*, 36 Suppl 3, S250-254.  
<https://doi.org/10.1055/s-2003-45138>
- Bauer, M., & Gitlin, M. (2016). *The Essential Guide to Lithium Treatment*. Springer International Publishing Switzerland. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-31214-9>
- Bayliss, G. (2010). Dialysis in the poisoned patient. *Hemodialysis International*, 14(2), 158-167.  
<https://doi.org/10.1111/j.1542-4758.2009.00427.x>
- Bedford, J. J., Weggery, S., Ellis, G., McDonald, F. J., Joyce, P. R., Leader, J. P., & Walker, R. J. (2008). Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(5), 1324-1331.  
<https://doi.org/10.2215/cjn.01640408>
- Bell, A. J., Cole, A., Eccleston, D., & Ferrier, I. N. (1993). Lithium Neurotoxicity at Normal Therapeutic Levels. *British Journal of Psychiatry*, 162(5), 689-692.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.162.5.689>
- Bendz, H. (1985). Kidney function in a selected lithium population. A prospective, controlled, lithium-withdrawal study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 72(5), 451-463.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1985.tb02639.x>
- Bendz, H., Aurell, M., Balldin, J., Mathé, A. A., & Sjödin, I. (1994). Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 9(9), 1250-1254.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ndt/9.9.1250>
- Bendz, H., Schön, S., Attman, P. O., & Aurell, M. (2010). Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney International*, 77(3), 219-224.  
<https://doi.org/10.1038/ki.2009.433>
- Benkert, O., & Hippus, H. (2017). *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Springer Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-50333-1>
- Bennett, W. M. (1997). Drug interactions and consequences of sodium restriction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 65(2 Suppl), 678s-681s.  
<https://doi.org/10.1093/ajcn/65.2.678S>

- Berridge, M. J., Downes, C. P., & Hanley, M. R. (1989). Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell*, *59*(3), 411-419. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(89\)90026-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(89)90026-3)
- Biazus, T. B., Beraldi, G. H., Tokeshi, L., Rotenberg, L. d. S., Dragioti, E., Carvalho, A. F., Solmi, M., & Lafer, B. (2023). All-cause and cause-specific mortality among people with bipolar disorder: a large-scale systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, *28*(6), 2508-2524. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02109-9>
- Bocchetta, A., Arda, R., Fanni, T., Sardu, C., Piras, D., Pani, A., & Del Zompo, M. (2015). Renal function during long-term lithium treatment: a cross-sectional and longitudinal study. *BMC Medicine*, *13*, 12. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0249-4>
- Bocchetta, A., Bernardi, F., Pedditzi, M., Loviselli, A., Velluzzi, F., Martino, E., & Del Zompo, M. (1991). Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *83*(3), 193-198. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1991.tb05523.x>
- Boton, R., Gaviria, M., & Batlle, D. C. (1987). Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *American Journal of Kidney Diseases*, *10*(5), 329-345. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(87\)80098-7](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(87)80098-7)
- Bourne, C., Aydemir, O., Balanza-Martinez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T., Clark, L., Cubukcuoglu, Z., Dias, V. V., Dittmann, S., Ferrier, I. N., Fleck, D. E., Frangou, S., Gallagher, P., Jones, L., Kieseppa, T., Martinez-Aran, A., Melle, I., Moore, P. B., Mur, M., Pfennig, A., Raust, A., Senturk, V., Simonsen, C., Smith, D. J., Bio, D. S., Soeiro-de-Souza, M. G., Stoddart, S. D., Sundet, K., Szoke, A., Thompson, J. M., Torrent, C., Zalla, T., Craddock, N., Andreassen, O. A., Leboyer, M., Vieta, E., Bauer, M., Worhunsky, P. D., Tzagarakis, C., Rogers, R. D., Geddes, J. R., & Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *128*(3), 149-162. <https://doi.org/10.1111/acps.12133>
- Brethaudou Deguigne, M., Hamel, J. F., Boels, D., & Harry, P. (2013). Lithium poisoning: the value of early digestive tract decontamination. *Clinical Toxicology*, *51*(4), 243-248. <https://doi.org/10.3109/15563650.2013.782409>
- Brown, K. M., & Tracy, D. K. (2013). Lithium: the pharmacodynamic actions of the amazing ion. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *3*(3), 163-176. <https://doi.org/10.1177/2045125312471963>
- Buckley, N. A., Cheng, S., Isoardi, K., Chiew, A. L., Siu, W., Vecellio, E., & Chan, B. S. (2020). Haemodialysis for lithium poisoning: Translating EXTRIP recommendations into practical guidelines. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *86*(5), 999-1006. <https://doi.org/10.1111/bcp.14212>
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2023). *Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie, Version 1.0*. Abgerufen am 31.01.2024 unter <https://www.leitlinien.de/themen/hypertonie/version-1>
- Burguera Vion, V., Montes, J. M., Del Rey, J. M., Rivera-Gorrín, M., Rodao, J. M., Tenorio, M., Saiz-Ruiz, J., & Liaño, F. (2017). Epidemiología, características clínicas y tratamiento de la intoxicación aguda por litio. [Acute lithium poisoning: epidemiology, clinical characteristics, and treatment]. *Emergencias*, *29*(1), 46-48.
- Cavanagh, J., Smyth, R., & Goodwin, G. M. (2004). Relapse into mania or depression following lithium discontinuation: a 7-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *109*(2), 91-95. <https://doi.org/10.1046/j.1600-0447.2003.00274.x>
- Chan, B. S., Cheng, S., Isoardi, K. Z., Chiew, A., Siu, W., Shulruf, B., Vecellio, E., & Buckley, N. A. (2020). Effect of age on the severity of chronic lithium poisoning. *Clinical Toxicology*, *58*(11), 1023-1027. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1726376>

- Chen, K. P., Shen, W. W., & Lu, M. L. (2004). Implication of serum concentration monitoring in patients with lithium intoxication. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 58(1), 25-29. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2004.01188.x>
- Chengappa, K. N., Chalasani, L., Brar, J. S., Parepally, H., Houck, P., & Levine, J. (2002). Changes in body weight and body mass index among psychiatric patients receiving lithium, valproate, or topiramate: an open-label, nonrandomized chart review. *Clinical Therapeutics*, 24(10), 1576-1584. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(02\)80061-3](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(02)80061-3)
- Chiu, C. T., & Chuang, D. M. (2010). Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, 128(2), 281-304. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.07.006>
- Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., & Geddes, J. R. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 346, f3646. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3646>
- Clos, S., Rauchhaus, P., Severn, A., Cochrane, L., & Donnan, P. T. (2015). Long-term effect of lithium maintenance therapy on estimated glomerular filtration rate in patients with affective disorders: a population-based cohort study. *The Lancet Psychiatry*, 2(12), 1075-1083. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00316-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00316-8)
- de Haro, L., Roelandt, J., Pommier, P., Prost, N., Arditti, J., Hayek-Lanthois, M., & Valli, M. (2003). Circonstances d'intoxication par sels de lithium: expérience du centre antipoison de Marseille sur 10 ans. [Aetiologies of lithium overdose: 10-year experience of Marseille poison centre]. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 22(6), 514-519. [https://doi.org/10.1016/s0750-7658\(03\)00138-2](https://doi.org/10.1016/s0750-7658(03)00138-2)
- Decker, B. S., Goldfarb, D. S., Dargan, P. I., Friesen, M., Gosselin, S., Hoffman, R. S., Lavergne, V., Nolin, T. D., Ghannoum, M., & Workgroup, E. (2015). Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(5), 875-887. <https://doi.org/10.2215/CJN.10021014>
- Dennison, U., Clarkson, M., O'Mullane, J., & Cassidy, E. M. (2011). The incidence and clinical correlates of lithium toxicity: a retrospective review. *Irish Journal of Medical Science*, 180(3), 661-665. <https://doi.org/10.1007/s11845-011-0712-6>
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. (2017). *Pocket-Leitlinie: Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit ST-Streckenhebung (STEMI), Version 2017*. Abgerufen am 31.01.2024 unter [https://leitlinien.dgk.org/files/2018\\_Pocket\\_Leitlinie\\_STEMI\\_Internetversion\\_Neu.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/2018_Pocket_Leitlinie_STEMI_Internetversion_Neu.pdf)
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie. (2015, 07.01.2024). *S1-Leitlinie Clusterkopfschmerz und trigeminoautonome Kopfschmerzen, Version 5.1*. Abgerufen am 31.01.2024 unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-0361\\_S1\\_Clusterkopfschmerz\\_trigeminoautonome\\_Kopfschmerzen\\_2015-06-abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-0361_S1_Clusterkopfschmerz_trigeminoautonome_Kopfschmerzen_2015-06-abgelaufen.pdf)
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler. (2021). *Sk2 Leitlinie Ebstein-Anomalie der Trikuspidalklappe*. Abgerufen am 11.02.2024 unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-0411\\_S2k\\_Ebstein-Anomalie-der-Trikuspidalklappe\\_2022-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-0411_S2k_Ebstein-Anomalie-der-Trikuspidalklappe_2022-01.pdf)
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde. (2019a, 07.01.2024). *S2k-Leitlinie Notfallpsychiatrie, Version 1.0*. Abgerufen am 31.01.2024 unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-0231\\_S2k\\_Notfallpsychiatrie\\_2019-05\\_1-verlaengert.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-0231_S2k_Notfallpsychiatrie_2019-05_1-verlaengert.pdf)
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde. (2019b, 07.01.2024). *S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen, Version*

- 2.1. Abgerufen am 31.01.2024 unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-019l\\_S3\\_Bipolare-Stoerungen-Diagnostik-Therapie\\_2020-05-verlaengert\\_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-019l_S3_Bipolare-Stoerungen-Diagnostik-Therapie_2020-05-verlaengert_01.pdf)  
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde. (2022, 07.01.2024). *S3-Leitlinie Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression*. Abgerufen am 31.01.2024 unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-005l\\_S3\\_Unipolare-Depression\\_2023-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-005l_S3_Unipolare-Depression_2023-07.pdf)
- Dilmen Ö, K., Hacı, İ., Ekinci, A., & Bahar, M. (2016). Lithium Intoxication Accompanied by Hyponatremia. *Turkish Journal Of Anaesthesiology And Reanimation*, 44(4), 219-221. <https://doi.org/10.5152/tjar.2016.74317>
- Eyer, F., Pfab, R., Felgenhauer, N., Lutz, J., Heemann, U., Steimer, W., Zondler, S., Fichtl, B., & Zilker, T. (2006). Lithium poisoning: pharmacokinetics and clearance during different therapeutic measures. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26(3), 325-330. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000218405.02738.b3>
- Ferrie, L., Young, A. H., & McQuade, R. (2006). Effect of lithium and lithium withdrawal on potassium-evoked dopamine release and tyrosine hydroxylase expression in the rat. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 9(6), 729-735. <https://doi.org/10.1017/S1461145705006243>
- Finlay, S., Bray, B., Lewington, A. J., Hunter-Rowe, C. T., Banerjee, A., Atkinson, J. M., & Jones, M. C. (2013). Identification of risk factors associated with acute kidney injury in patients admitted to acute medical units. *Clinical Medicine Journal*, 13(3), 233-238. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.13-3-233>
- Finley, P. R., O'Brien, J. G., & Coleman, R. W. (1996). Lithium and angiotensin-converting enzyme inhibitors: evaluation of a potential interaction. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16(1), 68-71. <https://doi.org/10.1097/00004714-199602000-00011>
- Finley, P. R., Warner, M. D., & Peabody, C. A. (1995). Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clinical Pharmacokinetics*, 29(3), 172-191. <https://doi.org/10.2165/00003088-199529030-00004>
- Fornaro, M., Maritan, E., Ferranti, R., Zaninotto, L., Miola, A., Anastasia, A., Murru, A., Sole, E., Stubbs, B., Carvalho, A. F., Serretti, A., Vieta, E., Fusar-Poli, P., McGuire, P., Young, A. H., Dazzan, P., Vigod, S. N., Correll, C. U., & Solmi, M. (2020). Lithium Exposure During Pregnancy and the Postpartum Period: A Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Efficacy Outcomes. *American Journal of Psychiatry*, 177(1), 76-92. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030228>
- Fransson, F., Werneke, U., Harju, V., Öhlund, L., de Man Lapidoth, J., Jonsson, P. A., Stegmayr, B., Renberg, E. S., & Ott, M. (2022). Kidney function in patients with bipolar disorder with and without lithium treatment compared with the general population in northern Sweden: results from the LiSIE and MONICA cohorts. *The Lancet Psychiatry*, 9(10), 804-814. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(22\)00265-6](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(22)00265-6)
- Gadallah, M. F., Feinstein, E. I., & Massry, S. G. (1988). Lithium intoxication: clinical course and therapeutic considerations. *Mineral and Electrolyte Metabolism*, 14(2-3), 146-149.
- Ganter, N. M., Tong, K., McDonald, C., & Doherty, A. M. (2019). The clinical characteristics and correlates of lithium toxicity in a tertiary referral centre. *Irish Journal of Medical Science*, 188(3), 1103-1109. <https://doi.org/10.1007/s11845-018-01963-9>
- Girndt, M., Trocchi, P., Scheidt-Nave, C., Markau, S., & Stang, A. (2016). The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Deutsches Ärzteblatt International*, 113(6), 85-91. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0085>
- Gitlin, M. (1999). Lithium and the kidney: an updated review. *Drug Safety*, 20(3), 231-243. <https://doi.org/10.2165/00002018-199920030-00004>

- Gitlin, M. (2016). Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *International Journal of Bipolar Disorders*, 4(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s40345-016-0068-y>
- Gitlin, M. J., Cochran, S. D., & Jamison, K. R. (1989). Maintenance lithium treatment: side effects and compliance. *Journal of Clinical Psychiatry*, 50(4), 127-131.
- Goodnick, P., Fieve, R., Meltzer, H., & Dunner, D. (1981). Lithium elimination half-life and duration of therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 29, 47-50. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.8>
- Gößwald, A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E., & Busch, M. A. (2013). Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56(5), 650-655. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1666-9>
- Hansen, H. E., & Amdisen, A. (1978). Lithium intoxication. (Report of 23 cases and review of 100 cases from the literature). *QJM*, 47(186), 123-144.
- Hare, D. L., Toukhsati, S. R., Johansson, P., & Jaarsma, T. (2014). Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *European Heart Journal*, 35(21), 1365-1372. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh462>
- Hausmann, R., Bauer, M., von Bonin, S., Grof, P., & Lewitzka, U. (2015). Treatment of lithium intoxication: facing the need for evidence. *International Journal of Bipolar Disorders*, 3(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s40345-015-0040-2>
- Haußmann, R., Mudra, T., Sauer, C., von Bonin, S., Donix, M., Bauer, M., & Lewitzka, U. (2020). Analyse zu Risikofaktoren, Ätiologie und Behandlungsstandard der Lithiumintoxikation. *Der Nervenarzt*, 91(1), 57-63. <https://doi.org/10.1007/s00115-019-0705-7>
- Hayashi, Y., Nishida, S., Takekoshi, A., Murakami, M., Yamada, M., Kimura, A., Suzuki, A., & Inuzuka, T. (2016). A case of lithium intoxication induced by an antihypertensive angiotensin 1 subtype-specific angiotensin II receptor blocker in an elderly patient with bipolar disorder and hypertension. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*, 53(3), 244-249. <https://doi.org/10.3143/geriatrics.53.244>
- Heath, L. J., Billups, S. J., Gaughan, K. M., Gardner, K. N., Dugan, D., & Botts, S. R. (2018). Risk Factors for Utilization of Acute Care Services for Lithium Toxicity. *Psychiatric Services*, 69(6), 671-676. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201700346>
- Himmelhoch, J. M., Poust, R. I., Mallinger, A. G., Hanin, I., & Neil, J. F. (1977). Adjustment of lithium dose during lithium-chlorothiazide therapy. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 22(2), 225-227. <https://doi.org/10.1002/cpt1977222225>
- Holstiege J, A. M., Steffen A, Bätzing J. (2020). *Diagnoseprävalenz der Hypertonie in der vertragsärztlichen Versorgung - aktuelle deutschlandweite Kennzahlen. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 20/01*. Abgerufen am 31.01.2024 unter <https://doi.org/10.20364/VA-20.01>
- Horton, S., Tuerk, A., Cook, D., Cook, J., & Dhurjati, P. (2012). Maximum Recommended Dosage of Lithium for Pregnant Women Based on a PBPK Model for Lithium Absorption. *Advances in Bioinformatics*, 2012, 352729. <https://doi.org/10.1155/2012/352729>
- Hsu, C. Y., Ordoñez, J. D., Chertow, G. M., Fan, D., McCulloch, C. E., & Go, A. S. (2008). The risk of acute renal failure in patients with chronic kidney disease. *Kidney International*, 74(1), 101-107. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.107>
- Hunsberger, J., Austin, D. R., Henter, I. D., & Chen, G. (2009). The neurotrophic and neuroprotective effects of psychotropic agents. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 11(3), 333-348. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2009.11.3/jhunsberger>

- Jaeger, A., Sauder, P., Kopferschmitt, J., Tritsch, L., & Flesch, F. (1993). When should dialysis be performed in lithium poisoning? A kinetic study in 14 cases of lithium poisoning. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 31(3), 429-447. <https://doi.org/10.3109/15563659309000411>
- Juurink, D. N., Mamdani, M. M., Kopp, A., Rochon, P. A., Shulman, K. I., & Redelmeier, D. A. (2004). Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. *Journal of the American Geriatric Society*, 52(5), 794-798. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2004.52221.x>
- Kaczmarczyk, M., Batke, M., Wingenfeld, K., Deuter, C. E., & Otte, C. (2023). Causes, clinical characteristics, and outcomes of high lithium levels and intoxications: Retrospective analysis of patient records. *Journal of Psychopharmacology*, 37(11), 1082-1090. <https://doi.org/10.1177/02698811231209208>
- Kessing, L. V., Bauer, M., Nolen, W. A., Severus, E., Goodwin, G. M., & Geddes, J. (2018). Effectiveness of maintenance therapy of lithium vs other mood stabilizers in monotherapy and in combinations: a systematic review of evidence from observational studies. *Bipolar Disorders*, 20(5), 419-431. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/bdi.12623>
- Keys, A., Fidanza, F., Karvonen, M. J., Kimura, N., & Taylor, H. L. (1972). Indices of relative weight and obesity. *Journal of Chronic Diseases*, 25(6), 329-343. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(72\)90027-6](https://doi.org/10.1016/0021-9681(72)90027-6)
- Kirschen, G. W., Singer, D. D., Thode, H. C., & Singer, A. J. (2020). Relationship between body temperature and heart rate in adults and children: A local and national study. *The American Journal of Emergency Medicine*, 38(5), 929-933. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.158355>
- Kores, B., & Lader, M. H. (1997). Irreversible lithium neurotoxicity: an overview. *Clinical Neuropharmacology*, 20(4), 283-299. <https://doi.org/10.1097/00002826-199708000-00001>
- Krenova, M., & Pelclova, D. (2006). A 4-year study of lithium intoxication reported to the Czech Toxicological Information Centre. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 28(5), 274-277. <https://doi.org/10.1007/s11096-006-9052-4>
- Lavonas, E. J., & Buchanan, J. (2015). Hemodialysis for lithium poisoning. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(9), CD007951. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007951.pub2>
- Lazarus, J. H. (2009). Lithium and thyroid. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23(6), 723-733. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.06.002>
- Lenox, R. H., & Hahn, C. G. (2000). Overview of the mechanism of action of lithium in the brain: fifty-year update. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61 Suppl 9, 5-15.
- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F., 3rd, Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., Coresh, J., & Ckd, E. P. I. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*, 150(9), 604-612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
- Li, Y., Shaw, S., Kamsteeg, E. J., Vandewalle, A., & Deen, P. M. (2006). Development of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is dissociated from adenylyl cyclase activity. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(4), 1063-1072. <https://doi.org/10.1681/asn.2005080884>
- Lieber, I., Ott, M., Öhlund, L., Lundqvist, R., Eliasson, M., Sandlund, M., & Werneke, U. (2020). Lithium-associated hypothyroidism and potential for reversibility after lithium discontinuation: Findings from the LiSIE retrospective cohort study. *Journal of Psychopharmacology*, 34(3), 293-303. <https://doi.org/10.1177/0269881119882858>

- Maarbjerg, K., Aagaard, J., & Vestergaard, P. (1988). Adherence to lithium prophylaxis: I. Clinical predictors and patient's reasons for nonadherence. *Pharmacopsychiatry*, *21*(3), 121-125. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1014662>
- Malhi, G. S., Ivanovski, B., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P. B., Vieta, E., & Sachdev, P. (2007). Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disorders*, *9*(1-2), 114-125. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00324.x>
- McKnight, R. F., Adida, M., Budge, K., Stockton, S., Goodwin, G. M., & Geddes, J. R. (2012). Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, *379*(9817), 721-728. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61516-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61516-X)
- Mehta, N., & Vannozzi, R. (2017). Lithium-induced electrocardiographic changes: A complete review. *Clinical Cardiology*, *40*(12), 1363-1367. <https://doi.org/10.1002/clc.22822>
- Miao, Y. K. (2002). Lithium neurotoxicity within the therapeutic serum range. *Hong Kong Journal of Psychiatry*, *12*, 19+. <https://link.gale.com/apps/doc/A169678956/HRCA?u=anon~9227573d&sid=googleScholar&xid=91e8c67e>
- Mohawk, J. A., Miranda-Anaya, M., Tataroglu, O., & Menaker, M. (2009). Lithium and genetic inhibition of GSK3beta enhance the effect of methamphetamine on circadian rhythms in the mouse. *Behavioural Pharmacology*, *20*(2), 174-183. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32832a8f43>
- Nguyen, L. (2008). Lithium II: irreversible neurotoxicity after lithium intoxication. *Journal of Emergency Nursing*, *34*(4), 378-379. <https://doi.org/10.1016/j.jen.2008.04.026>
- Nilsson, A., & Axelsson, R. (1989). Factors associated with discontinuation of long-term lithium treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *80*(3), 221-230. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1989.tb01331.x>
- Nunes, R. (2018). Lithium interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs and diuretics – A review. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, *45*, 38-40. <https://doi.org/10.1590/0101-60830000000153>
- Oakley, P. W., Whyte, I. M., & Carter, G. L. (2001). Lithium toxicity: an iatrogenic problem in susceptible individuals. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *35*(6), 833-840. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2001.00963.x>
- Offerman, S. R., Alsop, J. A., Lee, J., & Holmes, J. F. (2010). Hospitalized lithium overdose cases reported to the California Poison Control System. *Clinical Toxicology*, *48*(5), 443-448. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.482533>
- Öhlund, L., Ott, M., Oja, S., Bergqvist, M., Lundqvist, R., Sandlund, M., Salander Renberg, E., & Werneke, U. (2018). Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry*, *18*(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1622-1>
- Okusa, M. D., & Crystal, L. J. (1994). Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *American Journal of Medicine*, *97*(4), 383-389. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90308-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90308-5)
- Ott, M., Stegmayr, B., Salander Renberg, E., & Werneke, U. (2016). Lithium intoxication: Incidence, clinical course and renal function - a population-based retrospective cohort study. *Journal of Psychopharmacology*, *30*(10), 1008-1019. <https://doi.org/10.1177/0269881116652577>
- Pandey, A., Khanal, K., Jha, A., Basnet, P., & Bhattarai, D. (2023). Chronic Lithium Toxicity in Old Age Patients Taking Angiotensin Receptor Blocker: A Case Report. *Journal of Nepal Medical Association*, *61*, 901-903. <https://doi.org/10.31729/jnma.8346>

- Pang, H., Kumar, S., Ely, E. W., Gezalian, M. M., & Lahiri, S. (2022). Acute kidney injury-associated delirium: a review of clinical and pathophysiological mechanisms. *Critical Care*, 26(1), 258. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04131-9>
- Pasquali, L., Busceti, C. L., Fulceri, F., Paparelli, A., & Fornai, F. (2010). Intracellular pathways underlying the effects of lithium. *Behavioural Pharmacology*, 21(5-6), 473-492. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32833da5da>
- Paterno, E., Huybrechts, K. F., Bateman, B. T., Cohen, J. M., Desai, R. J., Mogun, H., Cohen, L. S., & Hernandez-Diaz, S. (2017). Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *The New England Journal of Medicine*, 376(23), 2245-2254. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612222>
- Persson, H. E., Sjoberg, G. K., Haines, J. A., & Pronczuk de Garbino, J. (1998). Poisoning severity score. Grading of acute poisoning. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 36(3), 205-213. <https://doi.org/10.3109/15563659809028940>
- Phiel, C. J., & Klein, P. S. (2001). Molecular targets of lithium action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 41, 789-813. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.789>
- Pourasghar, F., Malekafzali, H., Koch, S., & Fors, U. (2008). Factors influencing the quality of medical documentation when a paper-based medical records system is replaced with an electronic medical records system: an Iranian case study. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 24(4), 445-451. <https://doi.org/10.1017/s0266462308080586>
- Rossi, F. H., Rossi, E. M., Hoffmann, M., Liu, W., Cruz, R. R., Antonovich, N., Rezaei, A., Gonzalez, E., Franco, M. C., Estevez, A., & Thomas, F. (2017). Permanent Cerebellar Degeneration After Acute Hyperthermia with Non-toxic Lithium Levels: a Case Report and Review of Literature. *The Cerebellum*, 16(5-6), 973-978. <https://doi.org/10.1007/s12311-017-0868-3>
- Ryves, W. J., & Harwood, A. J. (2001). Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 280(3), 720-725. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.4169>
- Saunders, B. D., Saunders, E. F., & Gauger, P. G. (2009). Lithium therapy and hyperparathyroidism: an evidence-based assessment. *World Journal of Surgery*, 33(11), 2314-2323. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-9942-4>
- Scharman, E. J. (1997). Methods used to decrease lithium absorption or enhance elimination. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 35(6), 601-608. <https://doi.org/10.3109/15563659709001240>
- Schoretsanitis, G., de Filippis, R., Brady, B. M., Homan, P., Suppes, T., & Kane, J. M. (2022). Prevalence of impaired kidney function in patients with long-term lithium treatment: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorders*, 24(3), 264-274. <https://doi.org/10.1111/bdi.13154>
- Schou, M. (1984). Long-lasting neurological sequelae after lithium intoxication. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 70(6), 594-602. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1984.tb01254.x>
- Schou, M., Baastrup, P. C., Grof, P., Weis, P., & Angst, J. (1970). Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis. *The British Journal of Psychiatry*, 116(535), 615-619. <https://doi.org/10.1192/bjp.116.535.615>
- Shorter, E. (2009). The history of lithium therapy. *Bipolar Disorders*, 11 Suppl 2, 4-9. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00706.x>
- Souza, F. G., Mander, A. J., Foggo, M., Dick, H., Shearing, C. H., & Goodwin, G. M. (1991). The effects of lithium discontinuation and the non-effect of oral inositol upon thyroid

- hormones and cortisol in patients with bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 22(3), 165-170. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(91\)90050-3](https://doi.org/10.1016/0165-0327(91)90050-3)
- Stahl, S. M. (2021). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* (5 ed.). Cambridge University Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1017/9781108975292>
- Strayhorn, J. M., Jr., & Nash, J. L. (1977). Severe neurotoxicity despite "therapeutic" serum lithium levels. *Diseases of the Nervous System*, 38(2), 107-111.
- Suppes, T., Baldessarini, R. J., Faedda, G. L., & Tohen, M. (1991). Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 48(12), 1082-1088. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810360046007>
- Suti Ismawati, N. D., Supriyanto, S., Haksama, S., & Hadi, C. (2021). The influence of knowledge and perceptions of doctors on the quality of medical records. *Journal of Public Health Research*, 10(2). <https://doi.org/10.4081/jphr.2021.2228>
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *The Lancet*, 2(7872), 81-84. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91639-0)
- Techniker Krankenkasse. (2022). *Gesundheitsreport 2022 - Arzneiverordnungen*. Abgerufen am 31.01.2024 unter <https://www.tk.de/resource/blob/2131086/a24dfe1003f519e49b49febcd29e75af/gesundheitsreport-arzneimittelverordnungen-2022-data.pdf>
- Thomsen, K., & Schou, M. (1968). Renal lithium excretion in man. *American Journal of Physiology*, 215(4), 823-827. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1968.215.4.823>
- Thornhill, D. P. (1981). The biological disposition and kinetics of lithium. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 2(4), 305-322. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510020403>
- Timmer, R. T., & Sands, J. M. (1999). Lithium intoxication. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10(3), 666-674. <https://doi.org/10.1681/ASN.V103666>
- Tsiga, E., Panagopoulou, E., Sevdalis, N., Montgomery, A., & Benos, A. (2013). The influence of time pressure on adherence to guidelines in primary care: an experimental study. *BMJ Open*, 3(4). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002700>
- Verdoux, H., Debruyne, A. L., Queuille, E., & De Leon, J. (2021). A reappraisal of the role of fever in the occurrence of neurological sequelae following lithium intoxication: a systematic review. *Expert Opinion on Drug Safety*, 1-12. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1912011>
- Vestergaard, P., Amdisen, A., & Schou, M. (1980). Clinically significant side effects of lithium treatment. A survey of 237 patients in long-term treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 62(3), 193-200. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1980.tb00607.x>
- Vodovar, D., El Balkhi, S., Curis, E., Deye, N., & Megarbane, B. (2016). Lithium poisoning in the intensive care unit: predictive factors of severity and indications for extracorporeal toxin removal to improve outcome. *Clinical Toxicology*, 54(8), 615-623. <https://doi.org/10.1080/15563650.2016.1185110>
- Ward, M. E., Musa, M. N., & Bailey, L. (1994). Clinical pharmacokinetics of lithium. *Journal of Clinical Pharmacology*, 34(4), 280-285. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1994.tb01994.x>
- Waring, W. S., Laing, W. J., Good, A. M., & Bateman, D. N. (2007). Pattern of lithium exposure predicts poisoning severity: evaluation of referrals to a regional poisons unit. *QJM*, 100(5), 271-276. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm017>
- Weiner, M., Warren, L., & Fiedorowicz, J. G. (2011). Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Annals of Clinical Psychiatry*, 23(1), 40-47.
- Wen, J., Sawmiller, D., Wheeldon, B., & Tan, J. (2019). A Review for Lithium: Pharmacokinetics, Drug Design, and Toxicity. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 18(10), 769-778. <https://doi.org/10.2174/1871527318666191114095249>

- Wilson, J. E., Mart, M. F., Cunningham, C., Shehabi, Y., Girard, T. D., MacLulich, A. M. J., Slooter, A. J. C., & Ely, E. W. (2020). Delirium. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 90. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00223-4>
- Wilting, I., Egberts, A. C., Heerdink, E. R., Ververs, T. F., Meulenbelt, J., & Nolen, W. A. (2009). Evaluation of available treatment guidelines for the management of lithium intoxication. *Therapeutic Drug Monitoring*, 31(2), 247-260. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e318190cc26>
- World Health Organization. (2019). *ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision*. World Health Organization. Abgerufen am 02.02.2024 unter <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kode-suche/htmlamtl2019/>
- Yuan, J., Zhang, B., Xu, Y., Zhang, X., Song, J., Zhou, W., Hu, K., Zhu, D., Zhang, L., Shao, F., Zhang, S., Ding, J., & Zhu, C. (2021). Population Pharmacokinetics of Lithium in Young Pediatric Patients With Intellectual Disability. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 650298. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.650298>
- Zardawi, I., Nagonkar, S., & Patel, P. (2013). Renal cell carcinoma in a setting of chronic lithium toxicity. *American Journal of Case Reports*, 14, 300-303. <https://doi.org/10.12659/ajcr.889398>
- Zimmerman, J. L. (2003). Poisonings and overdoses in the intensive care unit: general and specific management issues. *Critical Care Medicine*, 31(12), 2794-2801. <https://doi.org/10.1097/01.Ccm.0000100123.50896.F0>

## 6 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Madeleine Clara Batke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Klinische Charakteristika von Lithiumintoxikationen und hohen therapeutischen Lithiumspiegeln/Clinical characteristics of lithium intoxication and high therapeutic lithium levels 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](http://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.

---

Datum

---

Unterschrift

## 7 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ich hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

*Kaczmarczyk, M., Batke, M., Wingenfeld, K., Deuter, C. E., & Otte, C., "Causes, clinical characteristics, and outcomes of high lithium levels and intoxications: Retrospective analysis of patient records", Journal of Psychopharmacology 2023*

Erhebung der Daten:

Ich habe die vollständige Extraktion der Daten aus den Patientinnen- und Patientenakten durchgeführt (255 Variablen bei insg. 157 Behandlungsfällen). Die Einarbeitung erfolgte durch Michael Kaczmarczyk. Offene Fragen und unklare Behandlungsfälle wurden mit Michael Kaczmarczyk besprochen.

Datenbereinigung:

Ich habe die vollständige Datenbereinigung durchgeführt. Dazu zählte u. a. die Kodierung aus Freitext von internistischen Vorerkrankungen, internistischen, neurologischen und psychiatrischen Medikamenten, neurologischen und internistischen Symptomen. Ebenfalls dazu zählte die Transformation in andere Variablen, etwa „Risikomedikation“, „PSS“ und „psychiatrische Behandlung“. Zudem habe ich die Prüfung auf Ausreißer, sowie auf fehlende und inkonsistente Daten durchgeführt.

Methodologie:

Ich war an der Erarbeitung der Methodologie aktiv beteiligt. Ich habe an mehreren Stellen Vorschläge für die deskriptive und explorative Auswertung der Daten gemacht, welche teilweise übernommen wurden. Ich habe zum Beispiel, basierend auf einer Literaturrecherche, den PSS als Indikator für die Intoxikationsschwere vorgeschlagen. Von mir stammt ebenfalls der Vorschlag, die Verlaufstherapie getrennt nach psychiatrischer Behandlung zu analysieren.

Statistische Auswertung:

Ich war aktiv an der Durchführung der statistischen Analyse beteiligt. Ich habe den überwiegenden Teil der Syntax für die Auswertung in SPSS geschrieben.

Abbildungen:

Ich war an der Konzeption von Abbildung 2 beteiligt.

Manuskript/Revisionen:

Ich habe im Review-Prozess einen Großteil der Änderungen am Manuskript verfasst. Zudem habe ich einen Großteil der Anpassungen an der statistischen Analyse durchgeführt.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## 8 Lebenslauf

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

## 9 Publikationsliste

Kaczmarczyk, M., Batke, M., Wingenfeld, K., Deuter, C. E., & Otte, C. (2023).

Causes, clinical characteristics, and outcomes of high lithium levels and intoxications: Retrospective analysis of patient records. *Journal of Psychopharmacology* 37(11), 1082-1090.

<https://doi.org/10.1177/02698811231209208> / 09. November 2023

## 10 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich in der Entstehung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Allen voran gilt mein Dank Prof. Dr. med. Christian Otte und Prof. Dr. rer. nat. Katja Wingenfeld, welche diese Arbeit betreut haben. Es war für mich persönlich ein großes Glück, von zwei so engagierten und erfahrenen Betreuern lernen zu dürfen. Besonders für ihre kritischen Fragen bin ich dankbar: Mit ihren Gedanken und Argumenten haben sie mich stets mit genau den richtigen Fragen konfrontiert, und mir geholfen die Schwachstellen der Arbeit zu verstehen. Nicht nur die Arbeit, sondern auch ich persönlich habe sehr von dieser engagierten und anspruchsvollen Betreuung profitiert.

Ganz besonders danke ich außerdem Dr. med. Michael Kaczmarczyk, der dieses Projekt über drei Jahre lang begleitet hat und ohne dessen unermüdliche Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Im Laufe der Arbeit habe ich es immer wieder zu schätzen gewusst jemanden als Ansprechpartner und Mentor zu haben, der nicht nur so forschungsversiert ist, sondern auch ein erfahrener Kliniker ist. Denn letztlich ist dieses Promotionsthema sehr nah an einem klinischen Alltag, der mir noch nicht vertraut ist. Seine klinische Perspektive hat mir enorm geholfen, die Realität hinter den Daten besser zu verstehen.

Außerdem danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Ambulanz der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Campus Benjamin Franklin, welche mir einige der archivierten Akten bereitgestellt haben. Dem Personal vom Logistikzentrum Wohlrabedamm, welche mir den Zugang zum Archiv der Charité ermöglicht haben, möchte ich an dieser Stelle ebenfalls danken.

Ich möchte auch meinen Kommilitoninnen und Kommilitonen ganz herzlich danken. Insbesondere danke ich Hannah und Anna, mit denen ich gemeinsam in das Projekt Doktorarbeit gestartet bin. Der Austausch mit ihnen und die gegenseitige Unterstützung und Motivierung waren sehr wertvoll für mich.

Zuletzt möchte ich meinen Freundinnen und Freunden und meiner Familie von ganzem Herzen danken. Allen voran meiner Mutter, welche nicht nur immer für mich da war, sondern auch wieder und wieder diese Arbeit korrekturgelesen hat. Meiner Schwester und besten Freundin, welche mich mit ihren verrückten Einfällen immer zum Lachen gebracht hat. Und natürlich meinen lieben Freundinnen und Freunden: Ich danke ihnen, dass sie immer ein offenes Ohr hatten, aber mir auch mal dabei geholfen haben, meine Probleme zu relativieren. Ich bin so dankbar, solche liebevollen, intelligenten und lustigen Menschen in meinem Leben zu haben. Als letztes möchte ich noch meinem Freund danken. Ich kann kaum in Worte fassen, wie sehr du mich bei dieser

Arbeit unterstützt hast. Ich weiß, dass du niemals Gegenleistungen erwartest für die Liebe, die du gibst. Trotzdem bin ich dir aus tiefstem Herzen dankbar, und hoffe ich kann in Zukunft genauso sehr für dich da sein wie du für mich.

# 11 Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
frank.konietschke@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



**Name, Vorname: Batke, Madeleine**  
**Emailadresse: madeleine.batke@charite.de**  
**Matrikelnummer: 225055**  
**PromotionsbetreuerIn: Dr. med. Michael Kaczmarczyk**  
**Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie CBF**

## Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Madeleine Batke* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 16.02.2021
- Termin 2: 07.06.2021
- Termin 3: 29.07.2021
- Termin 4: 15.02.2022
- Termin 5: 18.11.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Verwendung geeigneter statistischer Testverfahren: Chi-Quadrat Test für kategoriale Variablen, t-Test oder Mann-Whitney U Test für metrische Variablen abhängig von der vorliegenden Verteilungsfunktion.
- Durchführung von multivariabler logistischer Regression. Da die Anzahl an Events klein ist, musste eine Auswahl der relevanten Variablen für die Adjustierung erfolgen (max. 3-4 Variablen).
- Keine Adjustierung für multiples Testen aufgrund des explorativen Charakters der Studie.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 01.12.2022

Name des Beraters\ der Beraterin: Alice Schneider

**Alice  
Schneider**

Digital unterschrieben  
von Alice Schneider  
Datum: 2022.12.01  
11:42:37 +01'00'

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Institut für Biometrie und  
Klinische Epidemiologie  
Campus Charité Mitte  
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin  
Sitz: Reinhardtstr. 58