

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

DISSERTATION

Lithiumtherapie und Nierenfunktion bei Patienten
mit Bipolarer Störung:
Einfluss der Therapiedauer auf die glomeruläre Filtrationsrate
im Kontext von somatischer Komorbidität
und Therapie-Response

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

David Saiger

aus Weingarten

Datum der Promotion: 22.09.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	7
1	Abstract.....	9
2	Einleitung.....	11
2.1	Bipolare Störung.....	11
2.1.1	Epidemiologie und Klinik	12
2.1.2	Psychosoziales Funktionsniveau	12
2.1.3	Somatische Komorbidität.....	12
2.1.4	Suizidalität und Mortalität.....	13
2.1.5	Therapie.....	13
2.2	Lithiumtherapie bei Bipolarer Störung.....	14
2.2.1	Entdeckung.....	14
2.2.2	Behandlung der akuten Manie.....	14
2.2.3	Phasenprophylaktische Therapie.....	14
2.2.4	Antisuizidale Wirkung	15
2.2.5	Response.....	15
2.3	Chronische Niereninsuffizienz	16
2.3.1	Ätiologie und Epidemiologie	16
2.3.2	Klassifizierung	17
2.3.3	Prognose	17
2.4	Nierenfunktion unter Lithiumtherapie.....	18
2.4.1	Histopathologie	18
2.4.2	Tubuläre Funktion	19
2.4.3	Glomeruläre Funktion	19
2.4.3.1	Terminale Niereninsuffizienz	21
2.4.3.2	Einflussfaktoren auf die glomeruläre Funktion unter Lithiumtherapie	21

2.4.3.2.1	Serum-Lithiumspiegel.....	22
2.4.3.2.2	Dauer der Lithiumtherapie.....	22
2.4.3.2.3	Komedikation.....	23
2.4.3.2.4	Hyperparathyreoidismus	23
2.4.3.2.5	Komorbidity	24
2.4.3.2.6	Lithium-Response	24
3	Fragestellung.....	26
3.1	Primärhypothese: Lithiumtherapiedauer und eGFR.....	26
3.2	Sekundärhypothesen	26
3.2.1	Erniedrigte GFR und chronische Niereninsuffizienz	26
3.2.2	Lithiumtherapiedauer und Serum-Kreatinin	27
3.2.3	Response und Funktionsniveau unter prophylaktischer Therapie.....	27
3.2.4	Therapie-Response und GFR	28
3.3	Explorative Datenanalyse	28
4	Methodik.....	29
4.1	Studiendesign und Studienzeitraum	29
4.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	29
4.3	Endpunkte.....	29
4.4	Patienteninformation, Datenschutz, ethische Aspekte	30
4.5	Datenerhebung.....	30
4.6	Labormethoden.....	31
4.7	Messinstrumente.....	32
4.7.1	Bestimmung der eGFR.....	32
4.7.2	Functioning Assessment Short Test	32
4.7.3	Alda Scale	33
4.7.4	Score für renale Risikofaktoren.....	33
4.8	Definition der chronischen Niereninsuffizienz.....	34

4.9	Statistische Auswertung	34
4.9.1	Deskriptive Statistik	34
4.9.2	Prüfung der Primärhypothese	35
4.9.3	Prüfung von Sekundärhypothesen.....	36
4.9.3.1	Erniedrigte GFR und chronische Niereninsuffizienz.....	36
4.9.3.2	Lithiumtherapiedauer und Serum-Kreatinin	37
4.9.3.3	Response und Funktionsniveau unter prophylaktischer Therapie	37
4.9.3.3.1	Alda-Scale	37
4.9.3.3.2	Functioning Assessment Short Test (FAST)	38
4.9.3.4	Therapie-Response und GFR.....	38
4.9.4	Explorative Datenanalyse.....	38
5	Ergebnisse.....	40
5.1	Beschreibung der Stichprobe	40
5.2	Primärhypothese: Lithiumtherapiedauer und eGFR.....	43
5.3	Sekundärhypothesen	46
5.3.1	Erniedrigte GFR und chronische Niereninsuffizienz	46
5.3.2	Lithiumtherapiedauer und Serum-Kreatinin	50
5.3.3	Response und Funktionsniveau unter prophylaktischer Therapie.....	51
5.3.3.1	Alda Scale	51
5.3.3.2	Functioning Assessment Short Test (FAST)	52
5.3.4	Therapie-Response und GFR	53
5.4	Explorative Datenanalyse	54
6	Diskussion.....	56
6.1	Synopsis.....	56
6.2	Diskussion der Methoden	57
6.2.1	Studiendesign	57
6.2.2	Messmethoden.....	58

6.3	Diskussion der Ergebnisse.....	59
6.3.1	Stichprobe, klinische und demografische Merkmale	59
6.3.2	Primärhypothese: Dauer der Lithiumtherapie	62
6.3.3	Sekundärhypothesen.....	64
6.3.3.1	Erniedrigte GFR und chronische Niereninsuffizienz.....	64
6.3.3.2	Lithiumtherapiedauer und Kreatinin.....	67
6.3.3.3	Response und Funktionsniveau unter prophylaktischer Therapie	68
6.3.3.3.1	Alda Scale	68
6.3.3.3.2	Functioning Assessment Short Test.....	68
6.3.4	Therapie-Response und GFR	69
6.3.5	Explorative Datenanalyse.....	69
6.4	Limitationen.....	70
6.5	Schlussfolgerung/ Ausblick.....	72
7	Literaturverzeichnis	75
8	Eidesstattliche Versicherung.....	84
9	Lebenslauf.....	85
10	Publikationsliste.....	86
11	Danksagung	87

1 Zusammenfassung

Einleitung

Lithium gilt als wichtigstes Medikament zur phasenprophylaktischen Therapie Bipolarer Störungen. Sein nephrotoxisches Potential wurde lange Zeit als unbedenklich eingestuft. Berichte über eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mit vereinzelt Fällen von terminaler Niereninsuffizienz unter Langzeit-Lithiumtherapie stellen diese Einschätzung in den letzten Jahren allerdings zunehmend in Frage. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Einflussfaktoren zu identifizieren, die die Abnahme der GFR erklären können, und das Ausmaß der Einschränkungen in der Nierenfunktion dem Nutzen einer Lithiumtherapie gegenüberzustellen.

Methoden

95 Patienten mit der Diagnose einer Bipolaren Störung wurden rekrutiert: 74 Patienten mit aktueller oder früherer Lithiumtherapie und 21 Patienten, die noch nie Lithium erhalten hatten. Aus klinischen Dokumentationsbögen und in einem Interview wurden klinische und demografische Daten erhoben, zudem erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung laborchemischer Marker der Nierenfunktion. Eine multiple Regressionsanalyse mit der abhängigen Variablen eGFR (bestimmt nach der CKD-EPI-Formel) wurde durchgeführt. Prädiktorvariablen waren Alter, Geschlecht, Lithiumtherapiedauer, renale Risikofaktoren, erhöhte Serum-Lithium-Spiegel und Krankheitsdauer. Für Patienten mit und ohne Lithiumtherapie wurden zudem die Häufigkeit einer chronischen Niereninsuffizienz, die Therapie-Response – gemessen mit der Alda Scale – und das psychosoziale Funktionsniveau – gemessen mit dem Functioning Assessment Short Test (FAST) – bestimmt und zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Ergebnisse

Die Regressionsanalyse zeigte einen signifikanten Einfluss von Alter, Lithiumtherapiedauer und renalen Risikofaktoren auf die eGFR. Pro Jahr der Lithiumtherapie nahm die eGFR um 0.72 ml/min ab. Die eGFR war unter Patienten mit Lithiumtherapie signifikant niedriger als unter Patienten, die noch nie Lithium erhalten hatten. 7 Lithium-Patienten erfüllten die Diagnosekriterien für eine chronische Niereninsuffizienz. Gleichzeitig zeigten Patienten mit

Lithiumtherapie deutlich häufiger ein gutes Ansprechen als Patienten mit anderen phasenprophylaktischen Medikamenten, und ein deutlich höheres psychosoziales Funktionsniveau, gemessen im FAST.

Diskussion

Die Dauer der Lithiumtherapie ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz und zeigt einen Effekt in der Größenordnung der altersbedingten jährlichen Abnahme der GFR. Moderate Einschränkungen der glomerulären Funktion sind nach über 20 Jahren Lithiumtherapie häufig, eine schwere Niereninsuffizienz kann auftreten, ist jedoch ungewöhnlich. Andererseits zeigt sich Lithium in der Phasenprophylaxe Bipolarer Störungen anderen Medikamenten klar überlegen, sowohl im Ansprechen als auch im resultierenden psychosozialen Funktionsniveau. Eine mögliche Therapieumstellung aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion sollte daher nie ohne Berücksichtigung der Response und des erreichten Funktionsniveaus und immer interdisziplinär und unter Einbeziehung des Patienten diskutiert werden.

1 Abstract

Background

Lithium is the most effective long-term medication in the treatment of bipolar disorder. Lithium nephrotoxicity had been considered negligible for a long time. However, reports on reduced glomerular filtration rate (GFR) have recently challenged this opinion. The aim of this study was to identify parameters explaining the decline in glomerular function and to assess both the extent of renal impairment and the benefits of lithium treatment.

Methods

95 patients with bipolar disorder were included in the study - 74 patients with current or former lithium treatment and 21 patients never exposed to lithium. Clinical and demographic data was extracted from clinical charts and complemented by interviews. Blood samples were taken to evaluate renal function. A multiple regression analysis was applied, with estimated GFR (using the CKD-EPI equation) as the dependent variable. Age, gender, duration of lithium treatment, renal risk factors, elevated lithium levels and duration of illness were included as independent variables. The frequency of chronic kidney disease was assessed in lithium patients and lithium-naïve patients. Treatment response, using the Alda Scale, and psychosocial functioning, using the Functioning Assessment Short Test (FAST), were assessed.

Results

Regression analysis showed a significant influence of age, duration of lithium treatment and renal risk factors on eGFR. For each year on lithium, eGFR decreased by 0.72 ml/min. Patients with a history of lithium treatment showed significantly lower eGFR values compared to lithium-naïve patients. 7 lithium patients met diagnostic criteria for chronic kidney disease. On the other hand, patients on lithium showed substantially higher response rates and their level of psychosocial functioning was considerably higher.

Conclusions

The duration of lithium treatment has to be added to the risk factors for glomerular failure. Its effects can be compared to the annual reduction of GFR due to advancing age. Moderate impairment of glomerular function is common among patients with lithium treatment of 20 years

or more. End-stage renal disease may occur but is uncommon. The therapeutic effects of lithium treatment were clearly superior to those of other mood stabilizers. Both response and psychosocial functioning were much better in lithium patients. The decision on discontinuation of lithium in patients with marked renal impairment should never be taken without reference to clinical response and level of functioning. It should be discussed multidisciplinary and in dialogue with the patient.

2 Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage der Nephrotoxizität einer prophylaktischen Lithiumtherapie bei Patienten mit Bipolarer Störung. Ziel der Arbeit war es, Faktoren zu identifizieren, die die Entwicklung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) im Zusammenhang mit einer Lithiumtherapie erklären können. Dazu wurden Patienten mit aktueller oder zurückliegender Lithiumtherapie rekrutiert sowie Patienten, die noch nie Lithium eingenommen hatten. Allen 95 Patienten gemeinsam war die Diagnose einer Bipolaren Störung. Neben ausführlichen Informationen zu Krankheitsverlauf, Lithiumtherapie und Risikofaktoren für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz wurden auch das Ansprechen auf die phasenprophylaktische Medikation sowie das psychosoziale Funktionsniveau beurteilt, um Nutzen und Risiken einer Lithiumtherapie einander gegenüberstellen zu können.

Es konnte gezeigt werden, dass die Dauer der Lithiumtherapie ein wesentlicher erklärender Faktor für die Abnahme der GFR und die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz ist. Bipolare Patienten mit Lithium wiesen im Vergleich mit Bipolaren Patienten ohne Lithiumtherapie eine erniedrigte GFR auf; die Abnahme trat insbesondere nach langjähriger Lithiumtherapie auf.

Gleichzeitig fanden sich deutliche Hinweise für eine therapeutische Überlegenheit von Lithium gegenüber anderen Medikamenten, die zur Phasenprophylaxe Bipolarer Störungen eingesetzt werden.

2.1 Bipolare Störung

Im ersten Teil der Einleitung soll die Bipolare Störung als gemeinsame Diagnose aller in der vorliegenden Studie eingeschlossener Patienten kurz charakterisiert werden. Neben allgemeinen klinischen und epidemiologischen Merkmalen wird kurz auf Morbidität und Mortalität sowie auf das psychosoziale Funktionsniveau eingegangen. Nach einem kurzen Überblick über allgemeine Therapieoptionen wird im zweiten Teil die Lithiumtherapie näher betrachtet.

2.1.1 Epidemiologie und Klinik

Die Bipolare Störung zählt zu den Affektiven Störungen und ist durch das Auftreten einer Kombination aus depressiven und manischen oder hypomanen Episoden gekennzeichnet. Ihre Lebenszeitprävalenz wird weltweit auf ca. 1,3% geschätzt. [1] Anhand des klinischen Verlaufs kann die Erkrankung in Bipolar-I- und Bipolar-II-Störung unterteilt werden; die Bipolar-I-Störung ist charakterisiert durch das Auftreten mindestens einer manischen oder gemischten Episode sowie in der Regel einer oder mehrerer depressiver Episoden. Eine Bipolar-II-Störung liegt vor, wenn neben rezidivierenden depressiven Episoden mindestens eine hypomane Episode auftritt. [2]

Der Beginn der Erkrankung liegt meist im zweiten oder dritten Lebensjahrzehnt, die Diagnose wird allerdings häufig erst fünf bis zehn Jahre nach Erkrankungsbeginn gestellt. [2] Depressive Episoden sind sowohl bei der Bipolar-I-Störung als auch bei der Bipolar-II-Störung deutlich häufiger als manische oder hypomane Episoden. [3]

2.1.2 Psychosoziales Funktionsniveau

Den Diagnosekriterien der Bipolaren Störung liegt also ein Krankheitsmodell zugrunde, dessen Verlauf durch affektive Episoden und Remission von diesen Episoden gekennzeichnet ist. In Remissionsphasen bleiben allerdings häufig Einschränkungen des psychosozialen Funktionsniveaus bestehen. Besonders betroffen sind soziale Beziehungen, die berufliche Funktion und der Bereich des Familienlebens. [4] Tohen et al. fanden unter Patienten mit der Diagnose einer affektiven Störung mit psychotischer Symptomatik – in der großen Mehrheit Patienten mit Bipolarer Störung - zwei Jahre nach Erstmanifestation eine syndromale Remissionsrate von 97,5%, aber weiter bestehende funktionelle Einschränkungen in fast zwei Dritteln der Fälle. Knapp die Hälfte der Patienten erhielt nach zwei Jahren eine Pharmakotherapie. [5]

2.1.3 Somatische Komorbidität

Neben Einschränkungen des psychosozialen Funktionsniveaus geht die Bipolare Störung auch im somatischen Bereich mit einer erheblichen Komorbidität einher. Prävalenzen für arterielle Hypertonie [6], metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus sind unter Patienten mit Bipolarer Störung höher als in der Allgemeinbevölkerung - auch nach Kontrolle für Lebensstil, sozioökonomischen Status und Medikation. [7] Ebenso treten Arthritis, Rückenschmerzen und

Kopfschmerzerkrankungen häufiger auf. [8] An erster Stelle der Todesursachen für Patienten mit Bipolarer Störung stehen kardiovaskuläre Ereignisse; das Risiko für einen Tod durch ein solches ist in etwa doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung. [9] Es wurde beobachtet, dass sich dieses Risiko unter Lithiumtherapie dem Risiko in der Normalbevölkerung angleicht. [10, 11]

Aufgrund der erhöhten somatischen Komorbidität und in Zusammenhang mit zahlreichen Befunden über erhöhte proinflammatorische Marker bei Patienten mit Bipolarer Störung [8] wurde ein Krankheitsmodell der Bipolaren Störung postuliert, das von einer Multisystem-Erkrankung mit gemeinsamer entzündlicher Grundlage ausgeht. [7]

2.1.4 Suizidalität und Mortalität

Die Exzess-Mortalität von Patienten mit Bipolarer Störung ist jedoch nicht nur durch die somatische Komorbidität bedingt, sondern insbesondere durch das deutlich erhöhte Suizidrisiko: Die Bipolare Störung geht mit einem stark erhöhten Risiko für Suizidgedanken, -versuche und Suizide einher. Das jährliche Risiko für einen Suizidversuch ist mit knapp 1% 30-60 Mal so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung. Im Laufe des Lebens begeht ein Drittel bis die Hälfte aller Patienten einen Suizidversuch und 15-20% versterben durch Suizid. [12] Suizidrisiko und somatische Komorbidität führen zu einer zwei- bis dreifach erhöhten Mortalitätsrate im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung. [2]

2.1.5 Therapie

Zur Therapie der Bipolaren Störung kommen Pharmakotherapie, psychotherapeutische Verfahren, nicht-medikamentöse somatische Therapieverfahren sowie unterstützende Therapieverfahren zum Einsatz. Bei der Pharmakotherapie unterscheidet man die Akutbehandlung einer Episode von der phasenprophylaktischen Behandlung, die zum Ziel hat, weitere Episoden zu verhindern bzw. die Frequenz und Schwere von Episoden zu mindern. [13] Als ältestes Medikament zur Phasenprophylaxe Bipolarer Störungen werden Lithiumsalze eingesetzt; darüber hinaus sind auch verschiedene Substanzen aus der Gruppe der Antikonvulsiva und Neuroleptika zur Phasenprophylaxe zugelassen. [13] Im Folgenden wird näher auf die prophylaktische Therapie mit Lithium eingegangen.

2.2 Lithiumtherapie bei Bipolarer Störung

Die folgenden Unterkapitel sollen einen Überblick über den Einsatz von Lithiumsalzen in der Therapie Bipolarer Störungen geben. Neben der akut antimanischen und der phasenprophylaktischen Wirkung wird kurz auf die antisuizidale Wirkung sowie die Therapie-Response eingegangen. Eine Sammlung von ausführlichen Informationen zur Lithiumtherapie bei Bipolaren Störungen findet sich bei Bauer, Grof und Müller-Oerlinghausen (2006). [14]

2.2.1 Entdeckung

Der Einsatz von Lithium in der Behandlung Bipolarer Störungen ist der Beobachtungsgabe John Cades zu verdanken: Er führte in den 1940er Jahren Versuche zur Toxizität von Harnsäure durch und bemerkte im Rahmen dieser Versuche, dass Meerschweinchen nach intraperitonealer Injektion von Lithium-Carbonat (das zur Löslichkeitssteigerung der Harnsäure in seinen Versuchen eingesetzt wurde) für einige Stunden lethargisch wurden und kaum auf Reize reagierten. Er kam durch diese Beobachtung auf die Idee, Lithium-Salze zur Behandlung akut manischer Zustände einzusetzen. [15]

2.2.2 Behandlung der akuten Manie

Lithium ist das älteste Medikament zur Behandlung manischer Zustände, und die antimanische Wirkung von Lithium wurde systematisch eingesetzt, noch ehe die Bedeutung der phasenprophylaktischen Wirkung bekannt war. Bereits 1954 zeigte eine Doppelblindstudie einen signifikanten antimanischen Effekt gegenüber Placebo. [16] Aktuellere randomisierte kontrollierte Studien bestätigten diesen Befund. [17, 18] Lithium wird in der aktuellen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen als eine mögliche Substanz zur Behandlung akuter Manien empfohlen. [13]

2.2.3 Phasenprophylaktische Therapie

Größere Bedeutung als der Akutbehandlung kommt jedoch der phasenprophylaktischen Lithiumtherapie zu. Eine erste Sammlung von Fallberichten zur phasenprophylaktischen Wirkung von Lithium findet sich bei Baastrup und Schou. Unter Lithiumtherapie konnte die Anzahl der Episoden pro Jahr von 1.55 auf 0.20 gesenkt werden. [19] Randomisierte kontrollierte Studien zur Rezidivprophylaxe folgten. Eine Meta-Analyse von 7 randomisierten Placebo-kontrollierten Studien bestätigte bei Patienten mit Bipolarer Störung die Reduktion von

manischen und depressiven Rezidiven unter Lithiumtherapie. [20] Im Vergleich mit anderen Substanzen, die zur prophylaktischen Therapie Bipolarer Störungen eingesetzt werden (Valproat, Lamotrigin, Carbamazepin, Olanzapin und andere), liegt für die Lithiumtherapie die breiteste Evidenz vor. [21] Lithium zeigte sich einer phasenprophylaktischen Therapie mit Carbamazepin gleichwertig im Bezug auf Hospitalisierungsrate und Rückfälle, war jedoch überlegen, wenn zusätzlich eine erforderliche Komedikation und das Auftreten schwerer Nebenwirkungen berücksichtigt wurden. [22] Im Vergleich mit Lamotrigin war das Risiko für manische und hypomane Rezidive unter einer Lithiumtherapie geringer, obwohl im Studiendesign ein Ansprechen auf Lamotrigin zu den Einschlusskriterien zählte. [23] Für die Prophylaxe depressiver Episoden war Lamotrigin effektiver, allerdings war auch in dieser Studie das Ansprechen auf Lamotrigin als Einschlusskriterium definiert. [24] Lithium als Monotherapie und in Kombination mit Valproat zeigte sich einer Monotherapie mit Valproat in der Rezidivprophylaxe affektiver Episoden überlegen; ein Vorteil der Kombinationstherapie gegenüber einer Lithium-Monotherapie konnte nicht gezeigt werden. [25] Lithium gilt vor dem Hintergrund dieser Studienergebnisse als Gold-Standard und wird in vielen unabhängig erstellten Leitlinien als Mittel der ersten Wahl für die prophylaktische Pharmakotherapie Bipolarer Störungen empfohlen (Vgl. z.B. [13]).

2.2.4 Antisuizidale Wirkung

Neben dem akut-antimanischen und dem phasenprophylaktischen Effekt ist zudem ein darüber hinausgehender antisuizidaler Effekt von Lithium in zahlreichen Studien belegt. [26, 27] Das Risiko für Suizide und Suizidversuche unter Lithiumtherapie ist fünf mal geringer verglichen mit Patienten ohne Lithiumtherapie. Auch die Mortalität von Suizidversuchen ist unter Lithiumtherapie geringer. [28] Die antisuizidale Wirkung scheint unabhängig davon zu sein, ob eine Episoden-Reduktion durch die Lithiumtherapie erreicht werden kann und gilt als spezifisch für Lithium. [29]

2.2.5 Response

Das Ansprechen auf Lithium ist interindividuell sehr variabel und reicht vom Fehlen einer merklichen Änderung des Krankheitsverlaufs bis zur kompletten Remission ohne Residualsymptome. Als Indikatoren, die den Erfolg einer Lithiumtherapie wahrscheinlich machen, gelten ein Krankheitsverlauf mit voller Remission zwischen den einzelnen Episoden, eine Familienanamnese für episodisch verlaufende Bipolare Störungen sowie das Fehlen von

psychiatrischer Komorbidität. [30] Neben diesen klinisch-anamnestischen Prädiktoren sind derzeit insbesondere genetische Marker, die mit der Lithium-Response zusammenhängen, Gegenstand intensiver aktueller Forschung. [31]

2.3 Chronische Niereninsuffizienz

Ziel dieser Arbeit war es, Einflussfaktoren auf die glomeruläre Nierenfunktion und die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz unter einer prophylaktischen Lithium-Langzeitmedikation zu identifizieren. Das nun folgende Unterkapitel gibt einen Überblick über Ätiologie und Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz, erläutert Hintergründe zur laborchemischen Diagnostik, stellt das derzeit gültige Klassifikationsmodell und die in dieser Arbeit verwendeten Diagnosekriterien vor und geht kurz auf die Prognose einer chronischen Niereninsuffizienz ein.

2.3.1 Ätiologie und Epidemiologie

Als chronische Niereninsuffizienz bezeichnet man eine progrediente Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter einen definierten Referenzwert in Folge einer verminderten Anzahl funktionierender Nephrone. Unterschiedliche Erkrankungen, die mit einer Nierenschädigung einhergehen, können zur chronischen Niereninsuffizienz führen. Der vollständige Funktionsverlust wird als terminale Niereninsuffizienz bezeichnet und führt ohne adäquates Nierenersatzverfahren zum Tod. [32] Zu den häufigsten Ursachen einer chronischen Niereninsuffizienz zählen in Deutschland Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, chronische Glomerulonephritiden und eine interstitielle Nephropathie. Letztere kann durch eine regelmäßige Einnahme von nichtsteroidalen antiinflammatorischen Medikamenten verursacht werden. [33] Für acht Prozent der Fälle von dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist die Ursache unbekannt. [34]

Die Prävalenz einer chronischen Niereninsuffizienz mit verminderter GFR wurde für die Allgemeinbevölkerung mit ca. acht Prozent angegeben, basierend auf großen Bevölkerungsstudien in den USA. [35] Aktuelle Studien gehen von einer deutlich geringeren Prävalenz von 2.3 bis 5.9 Prozent in Deutschland aus, [36, 37] mit wesentlich höheren Werten unter älteren Patienten. [38]

2.3.2 Klassifizierung

Die chronische Niereninsuffizienz wird anhand der GFR in sechs Kategorien eingeteilt (siehe Tabelle 1). Für die Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz wird gefordert, dass eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate (GFR < 60 ml/min) über mindestens drei Monate besteht. Zusätzlich zur verminderten GFR sollte ein Hinweis für eine strukturelle Nierenschädigung vorliegen, beispielsweise bildgebende oder histologische Auffälligkeiten, ein pathologisches Urinsediment oder eine Albuminurie. Liegen keine Hinweise auf eine strukturelle Nierenschädigung vor, sollten weitere Untersuchungen erfolgen, bevor die Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz gestellt werden kann (beispielsweise eine Cystatin-C-gestützte eGFR-Bestimmung). Ab einem Stadium G3b spricht man auch ohne Hinweise auf strukturelle Schädigungen von einer chronischen Niereninsuffizienz. [39]

Als zusätzlicher Marker zur Beurteilung einer chronischen Niereninsuffizienz wird die Bestimmung des Albumin-Kreatinin-Quotienten im Urin (UACR) empfohlen. Die UACR gilt als Prädiktor für das Fortschreiten einer Niereninsuffizienz [40] und kann Hinweise auf eine strukturelle Nierenschädigung liefern, insbesondere bei nur leicht verminderter GFR (Kategorie G2, G3a). [39]

Tabelle 1: Klassifikation der chronischen Niereninsuffizienz nach KDIGO 2012 [39]

Kategorie	GFR ml/min pro 1.73m ² KÖF	Klinische Bewertung der Nierenfunktion
G1	≥90	Normal bis hoch
G2	60-89	Leichtgradig vermindert
G3a	45-59	Leicht- bis mittelgradig vermindert
G3b	30-44	Mittelgradig bis schwer vermindert
G4	15-29	Schwer vermindert
G5	<15	Terminale Niereninsuffizienz

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate
KÖF: Körperoberfläche

2.3.3 Prognose

Mit dem Grad der Niereninsuffizienz steigen sowohl Morbidität als auch Mortalität. Eine (häufig klinisch noch asymptomatische) Niereninsuffizienz G3a geht bereits mit einer 1.2-fach erhöhten

Mortalität und einem 1.5-fach erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einher; bei Vorliegen einer terminalen Niereninsuffizienz ist die Mortalität etwa sechsfach erhöht. [41]

2.4 Nierenfunktion unter Lithiumtherapie

Die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz stellt also ein äußerst relevantes gesundheitliches Problem dar. Seit vielen Jahren wird sie auch im Zusammenhang mit einer Lithiumtherapie diskutiert. Das folgende Unterkapitel gibt einen Überblick über Veränderungen der Nierenfunktion, die unter einer Therapie mit Lithium diskutiert werden und stellt mögliche Einflussfaktoren vor, die insbesondere zur Erklärung der Veränderungen der glomerulären Funktion herangezogen werden. Da die Frage der Nephrotoxizität von Lithium erstmals durch auffällige Nierenbiopsie-Befunde aufgeworfen wurde, ist ein Kapitel zu renalen histopathologischen Veränderungen unter Langzeit-Lithiumtherapie vorangestellt.

2.4.1 Histopathologie

Erste Hinweise auf ein nephrotoxisches Potential von Lithium ergaben sich 1977 aus Nierenbiopsien von 14 Patienten mit Langzeit-Lithiumtherapie, die mehrheitlich zur Abklärung einer akuten Lithium-Intoxikation aufgenommen worden waren. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen zeigten 13 der Biopsien chronische pathologische Veränderungen wie Nephron-Atrophie, interstitielle Fibrose, Glomerulosklerose und Mikrozysten, die nicht durch die akute Intoxikation erklärt werden konnten. [42] Die Publikation warf die Frage auf, wie sich eine langjährige Lithiumtherapie auf die Entwicklung der Nierenfunktion auswirkt und hatte zahlreiche klinische und epidemiologische Studien zur Nierenfunktion unter Lithiumtherapie zur Folge, auf die im Anschluss näher eingegangen wird.

Der Arbeit von Heestbech et al. folgten aber auch weitere histopathologische Untersuchungen. Ausgehend von 24 Nierenbiopsien von Bipolaren Patienten mit einer durchschnittlichen Lithiumtherapiedauer von 13.6 Jahren wurde in einer 2000 publizierten Arbeit als vorherrschender Befund eine chronische tubulointerstitielle Nephropathie mit tubulärer Atrophie und interstitieller Fibrose beschrieben, in knapp zwei Dritteln der Fälle begleitet von tubulären Mikrozysten, die von den distalen Tubuli und den Sammelrohren ausgingen. In allen Fällen wurde eine globale Glomerulosklerose beschrieben, in der Hälfte der Fälle fanden sich zudem Bereiche mit einer fokal segmentalen Glomerulosklerose. [43]

Wie spezifisch die einzelnen Befunde für die Lithiumtherapie sind, ist fraglich. Walker et al. fanden in Nierenbiopsien von Bipolaren Patienten ohne Lithiumtherapie ebenfalls häufiger eine fokale interstitielle Nephropathie als in Kontrollbiopsien gesunder Spendernieren und konnten bezüglich dieses Befundes keinen signifikanten Unterschied zwischen bipolaren Lithium- und Nicht-Lithium-Patienten feststellen. Die tubulären Veränderungen und besonders die Mikrozysten gelten dagegen als spezifisch für eine Lithium-induzierte Nephropathie. [44]

2.4.2 Tubuläre Funktion

Auf die histopathologische Arbeit von Heestbech et al. folgten klinisch-epidemiologische Arbeiten, die sich mit dem Auftreten sowohl glomerulärer als auch tubulärer Funktionsstörungen unter einer prophylaktischen Therapie mit Lithium beschäftigten. Auf die tubuläre Funktion soll hier nur kurz eingegangen werden, da der Fokus der Arbeit auf glomerulären Funktionsstörungen liegt.

Tubuläre Funktionsstörungen in Form eines Diabetes insipidus renalis gelten als häufigste renale Auswirkung einer Lithiumtherapie. In ca. einem Drittel der Patienten macht sich dies mit Polydipsie und –urie bemerkbar. [45] Damit ist eine medikamentöse Lithiumtherapie umgekehrt die häufigste Ursache für einen Diabetes insipidus renalis. [46] Im Mittel sinkt die maximale Urin-Konzentrationsfähigkeit unter Lithiumtherapie um 15%. [47]

2.4.3 Glomeruläre Funktion

Tubuläre Funktionsstörungen gelten als gut belegte Nebenwirkung einer Lithiumtherapie. Die Entwicklung der glomerulären Funktion unter Lithium wird dagegen seit vielen Jahren kontrovers diskutiert.

Zwischen 1979 und 1985 wurden mehrere große naturalistische Studien veröffentlicht, die von einer weitestgehend erhaltenen glomerulären Funktion unter einer Langzeit-Therapie mit Lithium berichteten. [48-52] Eine Metaanalyse von 1987 berücksichtigte diese und neun weitere Studien, die mithilfe von Clearing-Verfahren die glomeruläre Filtrationsrate von insgesamt 1 172 Lithium-Patienten bestimmt hatten. 15% zeigten eine erniedrigte GFR. Das Ausmaß der Erniedrigung wurde als sehr moderat beschrieben, der Effekt konnte nicht sicher auf Lithium zurückgeführt werden, da Kontrollgruppen fehlten und einige Patienten renale Vorerkrankungen aufwiesen. Der Großteil der Studien zeigte außerdem keine Korrelation zwischen der Dauer der

Lithiumtherapie und der erniedrigten GFR. Insgesamt wurde ein relevanter Effekt von Lithium auf die GFR als unwahrscheinlich erachtet. [53] 1994 berichtete eine Querschnitts-Studie, die Patienten mit mindestens 15 Jahren Lithiumtherapie eingeschlossen hatte, über eine erniedrigte GFR in einem Fünftel der Fälle – allerdings ebenfalls ohne Kontrollgruppe. [54] Mogens Schou schloss 1997: „*Ausführlichen Reviews [...] zufolge führt eine Lithium-Behandlung, auch wenn sie über viele Jahre erfolgt, nicht zu Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate oder zu Niereninsuffizienz.*“ [55] 1999 kam ein weiterer Review zu dem Schluss, dass nur selten eine klinisch bedeutsame Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate auftrete und dass diese keinen Zusammenhang zur Dauer der Lithiumtherapie aufweise. [56]

Während also zunächst von vorwiegend tubulären Funktionseinschränkungen ohne relevante Beeinträchtigung der glomerulären Funktion ausgegangen wurde, mehrten sich in den letzten 15 Jahren Befunde, die darauf hinweisen, dass Bipolare Patienten mit Langzeit-Lithiumtherapie neben tubulären Funktionsstörungen auch eine erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate entwickeln. Dies konnte zunächst für Vergleiche mit der Allgemeinbevölkerung [57], mit gesunden Kontrollen [58] und mit Kontroll-Patienten mit anderen psychiatrischen Diagnosen [59, 60] gezeigt werden. Die Häufigkeit einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium 3 (definiert über die eGFR) wurde in diesen Arbeiten mit 34,4% [59] und, abhängig von der Altersgruppe, 36-77% [57] angegeben, Lepkifker et al. fanden in 21% der Fälle eine chronische Niereninsuffizienz, definiert über zwei konsekutive Serum-Kreatinin-Messungen ≥ 1.5 mg/dl [58]; erhöhte Kreatinin-Werte unter Lithiumtherapie sind ebenfalls bekannt. [61]

Durch Kontrollgruppen ohne psychiatrische Erkrankung oder mit anderen Diagnosen als der einer Bipolaren Störung kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate – zumindest teilweise – auf der Bipolaren Störung selbst beruht. Vor dem Hintergrund einer erhöhten somatischen Komorbidität der Erkrankung (siehe ‚*Somatische Komorbidität*‘) kommt somit einem Vergleich von Bipolaren Patienten mit und ohne Lithiumtherapie eine besondere Bedeutung zu.

Die Rekrutierung einer Kontrollgruppe von vergleichbaren Patienten mit Bipolarer Störung, aber ohne aktuelle oder frühere Lithiumtherapie gestaltet sich aufgrund der großen Bedeutung von Lithium in der prophylaktischen Therapie schwierig. [59] Eine Studie aus dem Kreis der internationalen Lithium-Forschungsgruppe IGSLI (www.igsli.org) verglich 139 Lithium-Patienten mit 70 Patienten ohne Lithiumtherapie; dabei stellte die Bipolare Störung in beiden Gruppen zumindest die überwiegende Mehrheit der Diagnosen dar. In der Lithium-Gruppe trat

eine eGFR < 60 ml/min in 27.3% der Fälle auf und war damit signifikant häufiger als in der Vergleichsgruppe (5,7%) – die allerdings auch signifikant jünger war. [62] In einer ebenfalls 2013 veröffentlichten Querschnitts-Studie aus der IGSLI-Gruppe fand sich unter 120 Patienten mit Bipolarer Störung in der Lithium-Gruppe (n=90) eine niedrigere eGFR als in der Vergleichsgruppe von 30 Patienten, die noch nie Lithium erhalten hatten. Die Häufigkeit einer chronischen Niereninsuffizienz mit einer eGFR < 60 ml/min wurde nicht angegeben. Serum-Kreatinin-Werte unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Auch hier war die Vergleichsgruppe jünger und wies eine kürzere Krankheitsdauer auf. [63] Eine Studie mit 20 Bipolaren Lithium-Patienten und 10 Kontrollpatienten mit Bipolarer Störung, aber ohne Lithiumtherapie kam zu einem ähnlichen Ergebnis. [64] Eine retrospektive Registeranalyse von 6 360 Patienten mit der Diagnose einer Bipolaren Störung in Großbritannien fand unter Lithium-Patienten signifikant häufiger eine eGFR < 60 ml/min als unter Patienten, die noch nie Lithium erhalten hatten. [65]

2.4.3.1 Terminale Niereninsuffizienz

Während sich Hinweise auf eine reduzierte GFR bei Patienten mit Langzeit-Lithiumtherapie verdichteten, lagen Berichte über Fälle von terminaler Niereninsuffizienz zunächst nur vereinzelt vor [55, 66] und wurden als extrem seltene Komplikationen mit möglicherweise anderen Ursachen als der Lithiumtherapie betrachtet. [56] Neuere, registerbasierte Arbeiten geben die Häufigkeit einer Lithium-induzierten dialysepflichtigen Niereninsuffizienz mit 1.5% der Lithium-Patienten an. [67] Der Anteil der Lithium-Nephropathie an allen Fällen von Nierenersatztherapie wird in verschiedenen Arbeiten mit 0.2% [68], 0.7% [69] bzw. knapp 2% [67] angegeben.

2.4.3.2 Einflussfaktoren auf die glomeruläre Funktion unter Lithiumtherapie

Fraglich ist, über welche Faktoren sich die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate unter einer Langzeit-Therapie mit Lithium erklären lässt. In der Literatur werden verschiedene Einflussfaktoren vorgeschlagen und kontrovers diskutiert. Im Folgenden sollen diese kurz vorgestellt werden.

2.4.3.2.1 Serum-Lithiumspiegel

Zum Einfluss des Lithiumspiegels auf die glomeruläre Funktion zeigt die Literatur widersprüchliche Ergebnisse. Einen signifikanten Zusammenhang berichteten Vestergaard et al., verbunden mit der vorsichtigen Empfehlung, niedrigere Lithiumspiegel anzustreben als die durchschnittlichen 0,85 mmol/l in der von ihnen untersuchten Stichprobe. [50] Unter Patienten, die eine terminale Niereninsuffizienz entwickelt hatten, zeigte sich ein moderater Zusammenhang zwischen der Kreatinin-Clearance und dem mittleren Serum-Lithiumspiegel. [68] Eine Registerstudie fand in einer großen Gruppe von Lithium-Patienten ein erhöhtes Risiko für glomeruläre Funktionsstörungen in der Subgruppe mit höheren Serum-Lithiumspiegeln. [70] Andere Arbeiten konnten keinen Unterschied zwischen Patienten mit und ohne verminderte GFR bezüglich der mittleren Serum-Lithiumspiegel finden. [58, 71]

Der Lithium-Zielspiegel lag in den 1960er und 1970er Jahren zwischen 0.8 und 1.2 mmol/l. Als sich Hinweise auf ein nephrotoxisches Potential von Lithium mehrten, wurde dieser nach einer Empfehlung von M. Schou zumindest in europäischen Ländern auf 0.5-0.8 mmol/l gesenkt und regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion wurden zunehmend Teil der klinischen Routine (auch wenn eine französische Arbeit von 2008 zeigte, dass eine systematische Kontrolle der Nierenparameter bei vielen Patienten unter Lithium-Langzeittherapie offenbar nicht erfolgt [57]). Da der Einfluss der Höhe des Serum-Lithiumspiegels umstritten ist, wird ebenfalls kontrovers diskutiert, ob die niedrigeren Zielspiegel seit Beginn der 1980er Jahre das Risiko für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz deutlich gesenkt oder gar eliminiert haben könnten. [72, 73]

Überdosierungen und Intoxikationen mit Lithium werden als Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz angenommen, [58] obwohl klare Belege für diese Annahme fehlen. [56]

2.4.3.2.2 Dauer der Lithiumtherapie

Ein Zusammenhang zwischen der Therapiedauer mit Lithium und der Reduktion in der GFR wurde 1979 an 218 Lithium-Patienten untersucht. Es zeigte sich ein Trend, der allerdings keine Signifikanz erreichte. [50] 2001 konnte in einer kleinen Gruppe von 29 Patienten ohne Berücksichtigung renaler Risikofaktoren ein inverser Zusammenhang zwischen der Dauer der Lithiumtherapie und der Kreatinin-Clearance gezeigt werden. [74] Ein solcher Zusammenhang

zeigte sich auch bei Patienten, die unter Lithiumtherapie eine histologisch gesicherte chronische Niereninsuffizienz entwickelt hatten. [68] Ebenfalls wurde über einen positiven Zusammenhang zwischen der Dauer der Lithiumtherapie und der Höhe der Serum-Kreatininwerte berichtet. [75] Eine 2013 veröffentlichte Querschnitts-Studie zeigte unter Berücksichtigung von Alter und renalen Risikofaktoren eine signifikante Aufklärung der Varianz in der eGFR durch die Dauer der Lithiumtherapie. [62] Dies konnte 2015 an einer größeren Stichprobe italienischer Patienten – allerdings ohne Berücksichtigung von Risikofaktoren – bestätigt werden. [76] Im Kontrast dazu berichteten Shine et al. eine negative Assoziation zwischen der Lithiumtherapiedauer und einer chronischen Niereninsuffizienz. [70] Trotz dieser teils widersprüchlichen Befunde gilt wohl derzeit die Therapiedauer als am besten gesicherter Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz unter Lithium. [77]

2.4.3.2.3 Komedikation

Unter einer Komedikation mit Neuroleptika wurde eine stärker ausgeprägte tubuläre Dysfunktion beschrieben, für die glomeruläre Funktion ist kein solcher Zusammenhang bekannt. [56] Eine registerbasierte Arbeit fand unter mehr als 10 000 Patienten mit Bipolarer Störung eine Korrelation zwischen der Verschreibung von Antikonvulsiva und der Prävalenz einer Niereninsuffizienz. Das Risiko war vergleichbar erhöht wie für Patienten unter Lithiumtherapie. [78] Die Komedikation findet in Arbeiten zur glomerulären Funktion unter Lithiumtherapie allerdings häufig keine Berücksichtigung.

2.4.3.2.4 Hyperparathyreoidismus

Unter einer Therapie mit Lithium kann sich ein primärer Hyperparathyreoidismus entwickeln, die Prävalenz wird in einer Studie mit rund 3% angegeben. [79] Eine weitere Studie fand erhöhte Gesamt-Kalzium-Werte bei 6% der Patienten mit Lithiumtherapie und erhöhtes Parathormon bei knapp einem Viertel der Patienten. [80] Eine Meta-Analyse zur Toxizität von Lithium berichtete über im Mittel um 10% höhere Kalzium- und Parathormon-Werte unter Patienten mit Lithiumtherapie, verglichen mit gesunden Kontrollgruppen. ([47], vgl. auch den Kommentar dazu: [81]). Ein primärer Hyperparathyreoidismus mit konsekutiver Hyperkalziämie kann zur Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz beitragen. [82] Unter 46 Patienten mit Lithiumtherapie und terminaler Niereninsuffizienz zeigte ein Drittel erhöhte Kalzium-Werte, teils mit ebenfalls erhöhtem Parathormon. [68] In Arbeiten zur Nierenfunktion unter Lithiumtherapie wird dieser Mechanismus bislang sonst kaum berücksichtigt. Methodische

Schwierigkeiten bereitet dabei insbesondere die Tatsache, dass sich ein Hyperparathyreoidismus weitaus häufiger sekundär als Folge einer Niereninsuffizienz entwickelt – dann jedoch einhergehend mit erniedrigten bis normalen Serum-Kalziumwerten. [82] Welche Rolle ein Hyperparathyreoidismus an der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz unter Lithiumtherapie spielt, ist unklar.

2.4.3.2.5 Komorbidität

Unter Bipolaren Patienten findet sich eine erhöhte Prävalenz von Erkrankungen, die die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz begünstigen können (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen, außerdem Arthritis, Rückenschmerzen und Kopfschmerzerkrankungen und die damit verbundene Einnahme nichtsteroidaler antiinflammatorischer Medikamente, vgl. *Bipolare Störung - Komorbidität*). [8] Die Komorbidität der Bipolaren Störung an sich bietet also eine weitere mögliche Erklärung für glomeruläre Funktionseinschränkungen und stellt besonders in Vergleichen zwischen Lithium-Patienten mit gesunden Kontrollen oder Patienten mit anderen Diagnosen einen potentiellen Confounder dar.

Häufig finden sich in Studien zur Nierenfunktion unter Lithiumtherapie keine Informationen zu Komorbidität und renalen Risikofaktoren. [59, 68, 76, 83]. Bocchetta et al. berücksichtigten Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie (die Einnahme von NSAID wurde nicht erfasst). Zwischen der Lithium-Gruppe und der Kontrollgruppe ohne Lithium fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich dieser Merkmale und keiner der Risikofaktoren zeigte einen signifikanten Einfluss auf die eGFR im Regressionsmodell. [62] Andere Arbeiten berichten über eine höhere Prävalenz von arterieller Hypertonie unter Lithium-Patienten [65] bzw. erhöhter Komorbidität bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. [58].

2.4.3.2.6 Lithium-Response

Wenn postuliert wird, dass Nierenfunktionsstörungen unter Lithiumtherapie auch als Teil bzw. Folge der somatischen Komorbidität der Bipolaren Störung selbst auftreten, dann wäre anzunehmen, dass Patienten, die erfolgreich behandelt werden, weniger stark betroffen sind. Für die kardiovaskuläre Mortalität der Bipolaren Störung ist eine Normalisierung unter Lithiumtherapie beschrieben. [10] Vergleicht man behandelte und nicht behandelte Patienten mit

Bipolarer Störung, so findet sich unter den nicht behandelten eine höhere kardiovaskuläre Komorbidität. [84] Die Werte diverser pro-inflammatorischer Marker, die im Zusammenhang mit einer Bipolaren Störung erhöht sind, nehmen unter einer Therapie mit Lithium ab. [8, 85] Inwiefern diese Befunde vom klinischen Ansprechen auf Lithium abhängig sind, ist unklar. Es könnte angenommen werden, dass ein gutes Ansprechen auf eine Lithiumtherapie zu einer Normalisierung des inflammatorischen Milieus führt und darüber die niedrigere Komorbidität erklärt. Analog könnte postuliert werden, dass Patienten mit schlechtem Ansprechen auf Lithium als Zeichen der erhöhten somatischen Komorbidität deutlichere Einschränkungen in der Nierenfunktion zeigen als solche mit guter Response. Ein Zusammenhang zwischen Lithium-Response und Nierenfunktionsstörungen ist bislang nicht untersucht und Teil dieser Arbeit.

3 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Beitrag zur Diskussion um das nephrotoxische Potential einer prophylaktischen Lithiumtherapie in der Behandlung der Bipolaren Störung zu leisten. Im Folgenden sind die aus der Literatur abgeleiteten Hypothesen aufgeführt, die dazu geprüft wurden.

3.1 Primärhypothese: Lithiumtherapiedauer und eGFR

Aus der Literatur leitet sich die Frage ab, welche Faktoren der Lithiumtherapie die Abnahme der glomerulären Funktion erklären können. Dabei wird bislang wenig berücksichtigt, inwieweit die Bipolare Störung selbst und die damit einhergehende somatische Komorbidität zu einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate beitragen könnten. Um relevante Einflussfaktoren zu identifizieren, schien es erforderlich, möglichst umfassende Informationen zu Krankheits- und Lithiumtherapiedauer, Lithium-Dosierung, Serum-Lithiumspiegeln, Komedikation, somatischen Begleiterkrankungen und renalen Risikofaktoren zu erhalten. Die Absicht war, unter Berücksichtigung dieser Informationen insbesondere einen Einfluss der Lithiumtherapiedauer auf die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate zu prüfen. Entsprechend wurde die Primärhypothese formuliert:

Die Dauer der Lithiumtherapie erklärt einen Teil der Varianz in der eGFR – unter weiterer Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, renalen Risikofaktoren, erhöhten Serum-Lithiumspiegeln und Krankheitsdauer.

3.2 Sekundärhypothesen

3.2.1 Erniedrigte GFR und chronische Niereninsuffizienz

Darüber hinaus stellt sich die Frage, wie groß das Ausmaß einer Lithium-induzierten Nierenschädigung ist. Zur Häufigkeit einer chronischen Niereninsuffizienz unter einer Langzeit-Therapie mit Lithium finden sich in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben und oftmals ist nicht klar, ob die Lithiumtherapie der einzige Faktor ist, der zur Entwicklung einer Niereninsuffizienz geführt hat. Besonders problematisch erscheint in diesem Zusammenhang,

dass Kontrollgruppen häufig aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert werden oder aus Patienten mit anderen Diagnosen als der einer Bipolaren Störung bestehen. Es schien daher essentiell, neben Bipolaren Patienten mit Lithiumtherapie eine geeignete, altersentsprechende Kontrollgruppe von Patienten zu rekrutieren, die ebenfalls an einer Bipolaren Störung erkrankt waren, aber noch nie Lithium erhalten hatten. Im Vergleich mit einer solchen Kontrollgruppe sollte gezeigt werden, dass eine Lithiumtherapie mit einer erniedrigten glomerulären Filtrationsrate einhergeht und eine chronische Niereninsuffizienz häufiger unter Lithiumtherapie auftritt. Sekundärhypothesen dazu lauteten:

1. Bipolare Patienten mit aktueller oder früherer Lithiumtherapie weisen niedrigere Werte in der eGFR auf als Bipolare Patienten, die noch nie Lithium eingenommen haben.
2. Eine chronische Niereninsuffizienz tritt häufiger in der Gruppe der Patienten mit aktueller oder früherer Lithiumtherapie auf als in der Vergleichsgruppe von Patienten ohne Lithiumtherapie.

3.2.2 Lithiumtherapiedauer und Serum-Kreatinin

Neben dem Einfluss der Lithiumtherapiedauer auf die eGFR sollte zusätzlich untersucht werden, welchen Einfluss die Lithiumtherapiedauer auf den Serum-Kreatinin-Wert als altersunabhängiges Maß für die glomeruläre Nierenfunktion hat. Analog zur Primärhypothese wurde eine weitere Sekundärhypothese formuliert.

3. Die Dauer der Lithiumtherapie erklärt einen Teil der Varianz in den Serum-Kreatininwerten – unter weiterer Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, renalen Risikofaktoren, erhöhten Serum-Lithium-Spiegeln und Krankheitsdauer.

3.2.3 Response und Funktionsniveau unter prophylaktischer Therapie

Eine Intention der Arbeit war es, den Therapieerfolg für die eingesetzte phasenprophylaktische Medikation (Lithium oder andere) zu messen sowie Einschränkungen durch die Erkrankung in unterschiedlichen Lebensbereichen zu erfassen. Dadurch sollte ermöglicht werden, die Beeinträchtigungen durch eine mögliche Nierenfunktionsstörung dem Benefit einer Lithiumtherapie gegenüberzustellen und beide gegeneinander abzuwägen. Es wurde postuliert, dass durch Lithium ein besseres Ansprechen erreicht werden kann als durch andere

phasenprophylaktische Medikation und dass sich dies auch messbar in Einschränkungen durch die Erkrankung niederschlägt. Entsprechende Sekundärhypothesen lauteten:

4. Eine Therapie-Response (definiert als Alda-Scale-Gesamtwert ≥ 7) ist in der Gruppe der Patienten mit Lithiumtherapie häufiger als in der Gruppe der Patienten mit anderer phasenprophylaktischer Medikation.
5. Patienten mit aktueller Lithiumtherapie weisen ein höheres psychosoziales Funktionsniveau auf als Patienten ohne Lithiumtherapie (gemessen im Functioning Assessment Short Test, FAST).

3.2.4 Therapie-Response und GFR

Die Lithium-Response wurde zudem im Zusammenhang mit der glomerulären Funktion betrachtet. Dies findet in der Literatur bislang keine Berücksichtigung. Vor dem Hintergrund einer erhöhten Komorbidität der Bipolaren Störung und Berichten über eine Normalisierung der kardiovaskulären Mortalität unter Lithiumtherapie wurde postuliert, dass Patienten, die nur unzureichend auf Lithium ansprechen, größere Einschränkungen in der Nierenfunktion zeigen als Patienten mit guter Lithium-Response.

6. In der Gruppe der Lithium-Patienten findet sich eine positive Korrelation zwischen dem Gesamtscore der Alda-Scale (als Maß für die Lithium-Response) und der glomerulären Filtrationsrate (eGFR).

3.3 Explorative Datenanalyse

In einem Vergleich zwischen der Gruppe der Lithium-Patienten mit eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR < 60 ml/min) und der Gruppe der Lithium-Patienten mit erhaltener Nierenfunktion wurden explorativ weitere Merkmale auf Unterschiede untersucht. Von Interesse waren die mittleren Serum-Lithium-Spiegel, die Anzahl erhöhter Serum-Lithium-Spiegel (> 1.0 mmol/l), der Quotient aus erhöhten Serum-Lithium-Spiegeln und Zeitraum der dokumentierten Lithiumtherapie, die Häufigkeit renaler Risikofaktoren, die Häufigkeit einer Komedikation sowie die Häufigkeit von Anzeichen für einen primären Hyperparathyreoidismus.

4 Methodik

4.1 Studiendesign und Studienzeitraum

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinische, nicht-interventionelle Querschnitts-Studie, ergänzt um retrospektiv erhobene Daten. Die Studie wurde mit Beginn im Februar 2014 an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt; der Studieneinschluss, die Interviews, die Blutentnahmen und die Bestimmung der Laborparameter erfolgten zwischen Februar und Juni 2014. Die retrospektiven Daten wurden von Februar 2014 bis Januar 2016 erhoben.

4.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden gewählt:

- Alter über 18 Jahre
- Einwilligungsfähigkeit
- Vorliegen einer schriftlichen Einwilligung
- Diagnose einer Bipolaren Störung entsprechend den Kriterien des DSM IV-TR

Ausschlusskriterien waren:

- Rücknahme der Einwilligung
- fehlende Einwilligungsfähigkeit
- Diagnose einer rheumatischen Erkrankung mit möglicher renaler Beteiligung
- Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Studie
- Chemotherapie zum Zeitpunkt der Studie

4.3 Endpunkte

Primärer Endpunkt war die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), bestimmt nach der CKD-EPI-Formel. [86] Grundlage zur Berechnung der eGFR sind die Größen Alter, Geschlecht und Serum-Kreatinin. Sekundäre Endpunkte waren der Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin

(UACR), Kreatinin, Kalzium, Parathormon und Lithium-Spiegel im Serum, die Lithium-Response, quantifiziert mithilfe der sogenannten Alda Scale - einem Instrument zur retrospektiven Bewertung des Ansprechens auf Lithium [87] - sowie ein Punktwert im FAST (Functioning Assessment Short Test) zur Bewertung des Funktionsniveaus in unterschiedlichen Lebensbereichen. [88] Die einzelnen Skalen und Tests werden unter *Messinstrumente* genauer beschrieben.

4.4 Patienteninformation, Datenschutz, ethische Aspekte

Alle teilnehmenden Patienten wurden durch den Studienarzt ausführlich über die Studie und den damit verbundenen Aufwand informiert, sowohl in einem persönlichen Gespräch als auch schriftlich durch eine detaillierte Probandeninformation.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Deklaration von Helsinki zu ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen durchgeführt. Geltende Datenschutzbedingungen wurden beachtet. Alle Daten wurden pseudonymisiert erhoben, so dass keine Rückschlüsse auf die Person möglich waren. Dazu wurde jedem Patienten eine zufällige dreistellige Studiennummer zugeteilt. Personenbezogene Daten (Verschlüsselungsliste, Einverständniserklärung) wurden örtlich getrennt in einem verschlossenen Schrank aufbewahrt. Elektronische Daten wurden auf einem passwortgeschützten Server abgelegt.

Durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin erfolgte nach ausführlicher Schilderung des Vorhabens ein positives Votum (Sitzung vom 23. Januar 2014, Antragsnummer EA1/010/14).

4.5 Datenerhebung

Die Patientenrekrutierung erfolgte ab Februar 2014 in der Psychiatrischen Institutsambulanz der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Nach schriftlicher Einwilligung wurden eine Blutprobe zur Bestimmung von Kreatinin, Kalzium, Parathormon und Lithium-Spiegel sowie eine Urinprobe zur Bestimmung der Albumin-Kreatinin-Ratio gewonnen.

In einem persönlichen Gespräch und unter Zuhilfenahme der klinischen Dokumentation wurden sowohl demographische Daten als auch Informationen zu Krankheitsdauer, Krankheitsverlauf

und Episodenzahl erhoben. Die zurückliegende und aktuelle psychiatrische und somatische Medikation wurde ausführlich und mit Angabe der jeweiligen Dosis dokumentiert. Für Patienten mit Lithiumtherapie wurden für den Zeitraum der Therapie alle erhältlichen Serum-Lithium-Spiegel dokumentiert. Dazu wurden nach Einverständnis der Patienten und Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht Arztbriefe von klinischen Aufenthalten sowie Dokumentationen aus dem ambulanten Bereich angefordert, um die Daten aus den klinischen Dokumentationsbögen der psychiatrischen Institutsambulanz zu vervollständigen.

Es erfolgte eine Befragung zu Risikofaktoren für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz: In einem Fragebogen, der wiederum mit Informationen aus der Patientenakte abgeglichen wurde, wurden Fälle von Diabetes mellitus, arterieller Hypertonie, wiederholter Einnahme von nichtsteroidalen antiinflammatorischen Medikamenten (NSAID), Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Erkrankungen (koronarer Herzerkrankung, pAVK und Schlaganfall) erfasst. Zudem wurde der Nikotinkonsum in Packyears erhoben (1 Packyear entspricht dem Konsum von 20 Zigaretten täglich über ein Jahr).

Unter Zuhilfenahme der Dokumentationen zum Krankheitsverlauf aus der Klinikakte und den Studiendokumenten wurde vom behandelnden Psychiater ein Wert auf der Alda-Scale (siehe *Messinstrumente*) zur Messung der Lithium-Response bestimmt. Die Durchführung des Functioning Assessment Short Test (FAST, siehe *Messinstrumente*) erfolgte ebenfalls durch den behandelnden Psychiater; es handelt sich um einen Fremdrating-Fragebogen.

4.6 Labormethoden

Nachfolgend sind die Methoden aufgeführt, die zur Bestimmung der laborchemischen Parameter eingesetzt wurden:

- Kreatinin (im Serum und im Urin): Standardisiertes Verfahren mit der Methode nach Jaffé
- Albumin (im Urin, zur Berechnung der Albumin-Kreatinin-Ratio): Turbidimetrie
- Kalzium (im Serum): Photometrie
- Intaktes Parathormon (im Serum): Elektro-Chemilumineszenz-Assay

Die Analyse der Blut- und Urinproben erfolgte zwischen Februar und Juni 2014 durch das Labor Berlin (Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Sylter Straße 2, 13353 Berlin). Details zu den verwendeten Methoden finden sich im Leistungsverzeichnis des Labors. [89]

4.7 Messinstrumente

4.7.1 Bestimmung der eGFR

Die exakte Messung der glomerulären Filtrationsrate über die Bestimmung der Clearance eines exogenen oder endogenen Markers ist aufwändig und erfordert die Analyse einer Urinprobe, die über eine exakte Zeit gesammelt wird. [90] Im klinischen Alltag kommen meist Formeln zum Einsatz, die aus Laborparametern und demographischen Daten eine näherungsweise Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (estimated GFR, eGFR) erlauben. In die 2009 veröffentlichte CKD-EPI-Formel fließen Alter, Geschlecht und ein Serum-Kreatininwert ein. [86] Die CKD-EPI-Formel ist insbesondere für Werte über 60ml/min – und damit bei Nierengesunden – präziser als die ebenfalls weit verbreitete MDRD-Formel (welche sich auf die gleichen Parameter stützt) [91, 92] und wurde in dieser Arbeit zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate verwendet.

4.7.2 Functioning Assessment Short Test

Der Functioning Assessment Short Test (FAST) ist ein Fremdrating-Fragebogen, der für Patienten mit Bipolarer Störung entwickelt wurde, um das psychosoziale Funktionsniveau zu beurteilen. In 24 Items, die sich auf sechs verschiedene Lebensbereiche beziehen (Unabhängigkeit, berufliche Funktion, kognitive Funktion, finanzielle Angelegenheiten, zwischenmenschliche Beziehungen, Freizeit) werden Einschränkungen durch die Erkrankung mit einem Punktwert von 0 (keine Schwierigkeiten) bis 3 (starke Schwierigkeiten) bewertet. So wird ein Gesamtwert zwischen 0 und 72 gebildet; je höher der Wert, desto größer sind die Einschränkungen. [88] Der FAST wurde im euthymen Zustand bestimmt. Für Patienten, die zum Zeitpunkt der Studienteilnahme nicht euthym waren, erfolgte die Bestimmung möglichst zeitnah nach Remission.

4.7.3 Alda Scale

Für die Patienten mit Lithiumtherapie wurde ein Wert auf der sogenannten Alda-Scale (Retrospective Criteria of Lithium Response in Research Subjects) bestimmt, einem Instrument, um retrospektiv die Lithium-Response zu bewerten. Dabei werden zunächst Krankheitsaktivität und die Änderung der Episodenhäufigkeit unter der Lithiumtherapie mit einem Wert von 0 bis 10 quantifiziert (sog. A-Kriterium), wobei 0 einem fehlenden Ansprechen und 10 einer kompletten Remission entsprechen. Anschließend wird beurteilt, wie wahrscheinlich die beobachteten Veränderungen auf die Lithiumtherapie zurückzuführen sind (sog. B-Kriterium). Dazu werden vom A-Kriterium jeweils Punkte für Faktoren abgezogen, die einen kausalen Zusammenhang zwischen Lithium und einer Verbesserung im Krankheitsverlauf unwahrscheinlicher machen (B1 - B5, jeweils 0 bis 2 Punkte): Ein niedriges Rezidivrisiko (B1: wenige Episoden oder B2: niedrige Episodenfrequenz vor der Therapie), eine kurze Lithiumtherapiedauer (B3), eine niedrige Compliance (B4) sowie zusätzliche antidepressive, antipsychotische oder antikonvulsive Medikation (B5). Auf diese Weise erhält man einen Gesamtwert von minimal 0 und maximal 10 Punkten (ergeben sich in der Subtraktion des B-Kriteriums vom A-Kriterium negative Werte, werden diese wie 0 behandelt). Als gute Response ist ein Wert von 7 und höher definiert. [87, 93]

Analog wurde die Alda-Scale für Patienten, die eine andere phasenprophylaktische Therapie als Lithium erhielten (Antikonvulsivum, Neuroleptikum, Antidepressivum) zur Beurteilung der Response eingesetzt.

4.7.4 Score für renale Risikofaktoren

Um unterschiedliche renale Risikofaktoren zusammenzufassen, wurde ein Score bestimmt, der sich folgendermaßen zusammensetzt: Für das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus, der wiederholten Einnahme von NSAID, einer Herzinsuffizienz sowie vaskulären Erkrankungen (pAVK, KHK, Schlaganfall) wurde jeweils ein Punkt vergeben, so dass sich ein Gesamtwert von 0 bis 5 ergibt. Der Nikotinkonsum wurde in Packyears als zusätzliche Variable in den Analysen berücksichtigt und wurde daher nicht in den Score mit aufgenommen.

4.8 Definition der chronischen Niereninsuffizienz

Als erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate wurde eine $eGFR \leq 60$ ml/min festgelegt. [39] Wird in dieser Arbeit von einer erniedrigten oder eingeschränkten eGFR oder von Einschränkungen in der Nierenfunktion gesprochen, so bezieht sich dies auf die einmalige Kreatinin-gestützte Berechnung zum Zeitpunkt der Querschnitts-Untersuchung.

Um die Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz stellen zu können, werden allerdings zusätzlich ein Zeitkriterium sowie bei leichtgradig eingeschränkter GFR Hinweise auf strukturelle Schädigungen der Nieren gefordert. Eine chronische Niereninsuffizienz wurde entsprechend dieser KDIGO-Kriterien definiert als eine $eGFR < 60$ ml/min, die über mindestens 3 Monate besteht. Dazu erfolgte zusätzlich zur Querschnittsuntersuchung eine zweite eGFR-Bestimmung in einem zeitlichen Abstand von mindestens 3 Monaten. Als Marker für eine strukturelle Schädigung wurde zusätzlich die Albumin-Kreatinin-Konzentration im Urin berücksichtigt: Für Patienten der Kategorie G3a ($eGFR$ 45-59 ml/min) wurde als zweites Kriterium neben der wiederholt erniedrigten GFR eine UACR von ≥ 30 gefordert. Ab einem Stadium G3b ($eGFR$ unter 45 ml/min) galt die Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz auch ohne erhöhte UACR als erfüllt. [39]

4.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit IBM SPSS Statistics Version 22.0 durchgeführt. Am Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin erfolgte eine statistische Beratung in mehreren Sitzungen durch Herrn Dipl.-Math. Klaus Lenz.

4.9.1 Deskriptive Statistik

Mit Methoden der deskriptiven Statistik wurde zunächst die Stichprobe genauer beschrieben. Es wurden 2 Gruppen gebildet: In die Lithium-Gruppe wurden alle Patienten aufgenommen, die zum Zeitpunkt des Einschlusses oder in der Vergangenheit eine Phasenprophylaxe mit Lithium erhielten; die übrigen bildeten die Nicht-Lithium-Gruppe. Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen für Alter, Krankheitsdauer, Episodenzahl und Nikotinkonsum in Packyears sowie die Häufigkeiten weiterer renaler Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, regelmäßige NSAID-Einnahme, vaskuläre Erkrankungen) bestimmt. Mithilfe des t-Tests (für die metrischen Variablen Alter und Erkrankungsdauer in Jahren, Episodenzahl

sowie Nikotinkonsum in Packyears) bzw. des exakten Tests nach Fisher (für die kategorialen Variablen Geschlecht, Diagnose sowie die Häufigkeiten renaler Risikofaktoren) wurden Unterschiede in diesen Merkmalen zwischen der Lithium- und Nicht-Lithium-Gruppe auf eine mögliche Signifikanz hin untersucht.

Für die Lithium-Gruppe wurde die Dauer der Lithiumtherapie geschlechtergetrennt grafisch dargestellt. Die Dauer der dokumentierten Lithiumtherapie (definiert als Jahre, in denen mindestens 2 Serum-Lithium-Spiegel vorlagen) wurde bestimmt. Für den dokumentierten Zeitraum wurde außerdem die mittlere Anzahl der vorliegenden Serum-Lithium-Spiegel pro Jahr angegeben.

4.9.2 Prüfung der Primärhypothese

Die Primärhypothese lautete, dass die Dauer der Lithiumtherapie einen Teil der Varianz in der eGFR erklärt (siehe *Fragestellung*). Um gleichzeitig für den möglichen Einfluss von Drittvariablen auf die Filtrationsleistung der Niere korrigieren zu können, wurde zur Prüfung der Primärhypothese eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt. [94] Kriteriumsvariable war die eGFR (bestimmt nach der CKD-EPI-Formel). Als Prädiktorvariablen wurden Alter, Geschlecht, die Dauer der Lithiumtherapie (in Jahren), ein Score für renale Risikofaktoren (siehe *Messinstrumente*), der Nikotinkonsum (in Packyears) als weiterer renaler Risikofaktor, die Anzahl der dokumentierten erhöhten Serum-Lithium-Spiegel ($> 1,0$ mmol/l) sowie die Krankheitsdauer in die Analyse aufgenommen. Nach Rücksprache mit dem beratenden Statistiker wurden Patienten, die noch nie Lithium eingenommen hatten, von der Regressionsanalyse ausgeschlossen, da sie in der zentralen Variablen ‚Dauer der Lithiumtherapie‘ mit 0 Jahren alle einen identischen Wert liefern würden und dadurch das Modell verzerren könnten.

Als Rechenverfahren wurde eine hierarchische Prüfung der Variablen gewählt. Im Gegensatz zu schrittweisen Verfahren, die für explorative Analysen empfohlen werden, wird dabei zunächst diejenige Variable berücksichtigt, deren Einfluss anhand der verfügbaren Literatur für am relevantesten gehalten wird. Für jede weitere Variable wird der darüber hinausgehende Beitrag zur Varianzaufklärung bestimmt. In einem zweiten Schritt werden Variablen entfernt, die keinen signifikanten Einfluss zeigen. Abschließend erfolgt eine erneute Regressionsrechnung. [95]

Die einzelnen Stufen des hierarchischen Einschlussverfahrens waren:

Modell 1: Alter

Modell 2: Alter, Geschlecht

Modell 3: Alter, Geschlecht, Dauer der Lithiumtherapie

Modell 4: Alter, Geschlecht, Dauer der Lithiumtherapie, Score für Risikofaktoren, Nikotinkonsum

Modell 5: Alter, Geschlecht, Dauer der Lithiumtherapie, Score für Risikofaktoren, Nikotinkonsum, Anzahl der erhöhten Serum-Lithium-Spiegel, Krankheitsdauer

Zur Berechnung der Samplegröße gilt für die multiple Regression der Grundsatz, dass pro Prädiktorvariable mindestens 10 Fälle vorliegen sollten. [95] Bei 7 Prädiktorvariablen ergab sich somit eine mindestens erforderliche Samplegröße von 70.

Der Einfluss einer Prädiktorvariablen galt als signifikant, wenn $p \leq 0.05$ war. Nach Ausschluss von Variablen mit $p > 0.05$ wurde mit den verbleibenden Variablen eine abschließende Regression gerechnet.

Voraussetzungen, um von dem Regressionsmodell auf die Population schließen zu können, aus der die Stichprobe stammt, wurden geprüft und werden im Ergebnisteil berichtet. Zur Prüfung auf Ausreißer, die das Modell verzerren können, wurden die Standardresiduen in der Stichprobe betrachtet. [95]

4.9.3 Prüfung von Sekundärhypothesen

4.9.3.1 Erniedrigte GFR und chronische Niereninsuffizienz

Zur Prüfung der ersten Sekundärhypothese wurden die Mittelwerte der eGFR in den beiden Gruppen mithilfe eines t-Tests für unverbundene Stichproben auf signifikante Unterschiede geprüft. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von 5% gewählt.

Die für einen t-Test erforderliche Voraussetzung der Varianzgleichheit wurde mit einem Test nach Levene geprüft. Von einer Normalverteilung wurde ausgegangen, wenn die Schiefe zwischen -1 und +1 lag, wenn der Quotient aus Mittelwert und Median Werte zwischen 0,9 und

1,1 annahm und wenn in der grafischen Darstellung (Histogramm) keine Auffälligkeiten zu sehen waren, die gegen eine Normalverteilung sprechen (z.B. Zweigipfligkeit). [96]

Die Häufigkeit einer chronischen Niereninsuffizienz nach der oben genannten Definition wurde in den beiden Gruppen bestimmt und auf einen signifikanten Unterschied geprüft (zweite Sekundärhypothese).

Da es sich um ein kategoriales Merkmal handelte, kam zur Prüfung ein χ^2 -Test nach Pearson in Frage. [97] Als Voraussetzung dieses Tests gilt jedoch, dass die gemessenen Häufigkeiten nicht kleiner als 5 sein sollten. Für kleinere Stichproben liefert der exakte Test nach Fisher als Variante des χ^2 -Tests genauere Ergebnisse. Er kann insbesondere auch dann eingesetzt werden, wenn einzelne der gemessenen Häufigkeiten kleiner als 5 sind [98] und wurde daher zur Prüfung der zweiten Sekundärhypothese verwendet.

Für beide Gruppen wurde zudem die Häufigkeit der unterschiedlichen Grade der Nierenfunktion (G1 bis G5) unter Berücksichtigung von eGFR und UACR dargestellt. [39]

4.9.3.2 Lithiumtherapiedauer und Serum-Kreatinin

Zur Prüfung der dritten Sekundärhypothese kam eine multiple Regressionsanalyse zum Einsatz. Als Kriteriumsvariable wurde Serum-Kreatinin gewählt, als Prädiktorvariablen wurden entsprechend der Primärhypothese Alter, Geschlecht, Dauer der Lithiumtherapie, Risikofaktor-Score, Packyears, Anzahl der dokumentierten erhöhten Serum-Lithium-Werte (>1.00 mmol/l) und Krankheitsdauer berücksichtigt. Im Gegensatz zur Primärhypothese erfolgte die Regression hierbei in einem schrittweisen Verfahren, da es sich um einen eher explorativen Ansatz handelte.[95]

4.9.3.3 Response und Funktionsniveau unter prophylaktischer Therapie

4.9.3.3.1 Alda-Scale

Als Maß für die Lithium-Response wurden die Häufigkeiten der einzelnen Alda Scale-Gesamtwerte für die Gruppe der Patienten mit aktueller Lithiumtherapie im Vergleich mit der Gruppe der Patienten mit anderer Medikation grafisch dargestellt. Die Häufigkeit einer Therapie-Response (definiert als Alda-Score ≥ 7) wurde für die beiden Gruppen bestimmt und auf einen

signifikanten Unterschied geprüft (vierte Sekundärhypothese). Als Testverfahren wurde ein χ^2 -Test nach Pearson verwendet.

4.9.3.3.2 Functioning Assessment Short Test (FAST)

Die Ergebnisse im FAST wurden ebenfalls getrennt für die Gruppe der Patienten mit aktueller Lithiumtherapie und die Gruppe der Patienten mit anderer phasenprophylaktischer Therapie dargestellt. Zur Prüfung der fünften Sekundärhypothese wurde das Ergebnis im FAST zwischen Lithium- und Nicht-Lithium-Patienten verglichen. Da das Kriterium der Normalverteilung nicht erfüllt war (vgl. *Ergebnisse*), kam als nicht-parametrisches Testverfahren ein U-Test nach Mann und Whitney zum Einsatz. [99] Dieser Test bildet zunächst eine gemeinsame Rangfolge aller Werte der beiden Gruppen und prüft anschließend, ob sich die Rangplätze zwischen den beiden Gruppen signifikant unterscheiden. [96]

4.9.3.4 Therapie-Response und GFR

Für die Gruppe der Patienten, die zum Zeitpunkt der Studie eine Lithiumtherapie erhielten, wurde eine Korrelation zwischen den Alda-Gesamtscores und der ermittelten eGFR geprüft (sechste Sekundärhypothese). Da die Alda-Scale-Werte eine näherungsweise zweigipflige Verteilung zeigten und damit die Voraussetzung der Normalverteilung nicht erfüllt war (siehe *Ergebnisse*), wurde als Verfahren ein Test nach Spearman gewählt.

4.9.4 Explorative Datenanalyse

Für Patienten mit regelmäßig vorliegenden Serum-Lithium-Spiegeln wurde der mittlere Serum-Lithium-Spiegel berechnet, indem die Summe durch die Anzahl der Messwerte geteilt wurde. Auf das Vorliegen eines primären Hyperparathyreoidismus wurde geschlossen, wenn sowohl Serum-Kalzium als auch das intakte Parathormon im Serum auf Werte außerhalb des Referenzbereichs (Kalzium: > 2.5 mmol/l für Patienten bis 60 Jahre, > 2.55 mmol/l für Patienten über 60 Jahre; intaktes Parathormon: > 65 pmol/l) erhöht waren. Eine klinische oder chirurgische Diagnosesicherung erfolgte nicht.

In einem explorativen Ansatz wurden diese und weitere Merkmale getrennt für die Gruppe der Lithium-Patienten mit reduzierter GFR und die Gruppe der Lithium-Patienten mit erhaltener Nierenfunktion betrachtet. Häufigkeiten wurden dabei mithilfe eines exakten Tests nach Fisher

auf signifikante Unterschiede geprüft. Für metrische Variablen wurden die Mittelwerte berechnet, zur Unterschiedsprüfung kam ein t-Test für unverbundene Stichproben zum Einsatz.

5 Ergebnisse

5.1 Beschreibung der Stichprobe

95 Patienten wurden zwischen Februar und Juni 2014 in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten erfüllten die DSM-IV-Kriterien für die Diagnose einer Bipolaren Störung. [100] 74 Patienten hatten im Laufe ihres Lebens bereits eine prophylaktische Therapie mit Lithium erhalten; 21 Patienten hatten noch nie Lithium eingenommen.

Demografische und klinische Daten sowie Häufigkeiten renaler Risikofaktoren sind in Tabelle 2 für Patienten mit und ohne Lithiumtherapie getrennt dargestellt. Arterielle Hypertonie und wiederholte Einnahme nichtsteroidaler antiinflammatorischer Medikamente waren in der Lithium-Gruppe signifikant häufiger als in der Nicht-Lithium-Gruppe. Zudem zeigte sich zwischen den Gruppen der Trend einer unterschiedlichen Verteilung der Diagnosen: Die Diagnose einer Bipolar-I-Störung war in der Lithium-Gruppe mit über 50% häufiger als in der Nicht-Lithium-Gruppe, wo sie knapp ein Drittel der Diagnosen ausmachte; bei der Größe der beiden Gruppen erreichte dieser Befund das Signifikanzniveau von 5% jedoch nicht. Auch in den weiteren Merkmalen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die medikamentöse Therapie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ist in Tabelle 3 dargestellt. Abbildung 1 gibt Aufschluss über die Anzahl der eingesetzten Medikamente, getrennt dargestellt für die beiden Gruppen von Patienten mit und ohne aktuelle Lithiumtherapie. Es zeigte sich, dass eine Monotherapie häufiger mit Lithiumpräparaten erreicht werden konnte als mit anderen phasenprophylaktischen Medikamenten. Ein Patient erhielt zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine medikamentöse Therapie.

17 der 74 Lithium-Patienten hatten eine ehemals bestehende prophylaktische Lithiumtherapie wieder abgebrochen. Gründe für das Absetzen von Lithium waren: Gewichtszunahme (5), nicht näher bekannter Patientenwunsch (3), Angst vor Nebenwirkungen (2), Entwicklung einer Nephropathie (2), Tremor (1), Geschmacksveränderungen und Tremor (1) und sexuelle Funktionsstörungen (1). Für zwei Patienten konnte der Grund für das Absetzen von Lithium nicht ermittelt werden.

Tabelle 2: Klinische und demografische Merkmale sowie Häufigkeiten renaler Risikofaktoren zwischen Lithium- und Nicht-Lithium-Patienten im Vergleich

Merkmal	Lithium –Gruppe n=74	Nicht-Lithium-Gruppe n=21	p
demografische und klinische Daten			
männlich: Anzahl (%)	34 (45,9%)	8 (38,1%)	n.s.
mittleres Alter in Jahren (SD)	49,61 (15,85)	48,10 (14,23)	n.s.
Diagnose Bipolar-I-Störung: Anzahl (%)	39 (52,7%)	6 (28,6%)	0,082
mit psychotischen Symptomen: Anzahl (%)	21 (29,2%) n=72	4 (19%)	n.s.
mittlere Krankheitsdauer in Jahren (SD)	23,63 (11,90) n=67	25,38 (12,49) n=20	n.s.
mittlere Episodenzahl (SD)	15,61 (15,33) n=51	22,88 (18,66) n=17	n.s.
mittlere Dauer der Lithiumtherapie (SD)	9,73 (8,21)	-	-
renale Risikofaktoren			
arterielle Hypertonie: Anzahl (%)	26 (36,3%) n=71	2 (9,5%)	0,029
Diabetes mellitus: Anzahl (%)	3 (4,2%) n=71	1 (4,8%)	n.s.
wiederholte Einnahme von NSAID: Anzahl (%)	14 (19,7%) n=71	0 (0%)	0,034
Gefäßerkrankung: Anzahl (%)	4 (5,6%) n=71	0 (0%)	n.s.
Nikotinkonsum: mittlere Packyears (SD)	9,15 (12,89) n=67	12,52 (14,65)	n.s.
p-Wert für t-Test bzw. exakten Test nach Fisher. SD: Standardabweichung. n.s.: nicht signifikant. NSAID: nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente			

Tabelle 3: Medikation zum Zeitpunkt der Studie

Substanzklasse	N (gesamt=95)	%
Lithium	57	60,0
Antikonvulsivum	42	44,2
Neuroleptikum	31	32,6
Antidepressivum	29	30,5

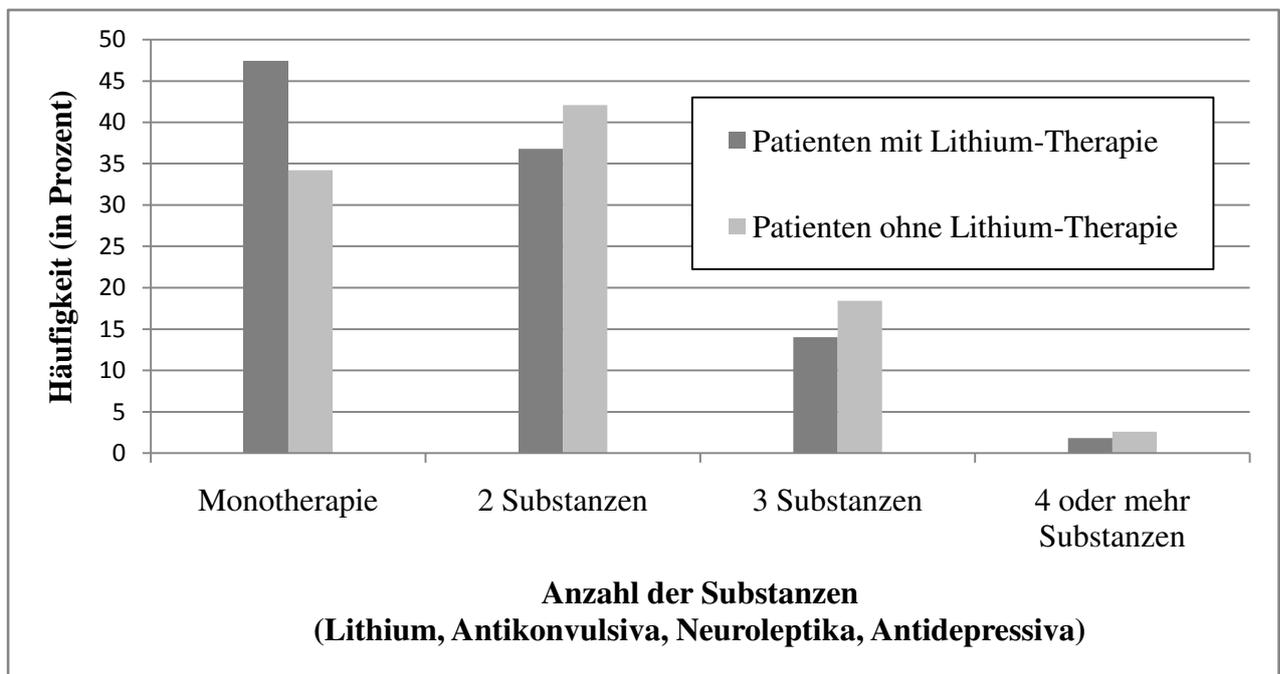


Abbildung 1: Anzahl der eingesetzten Substanzen

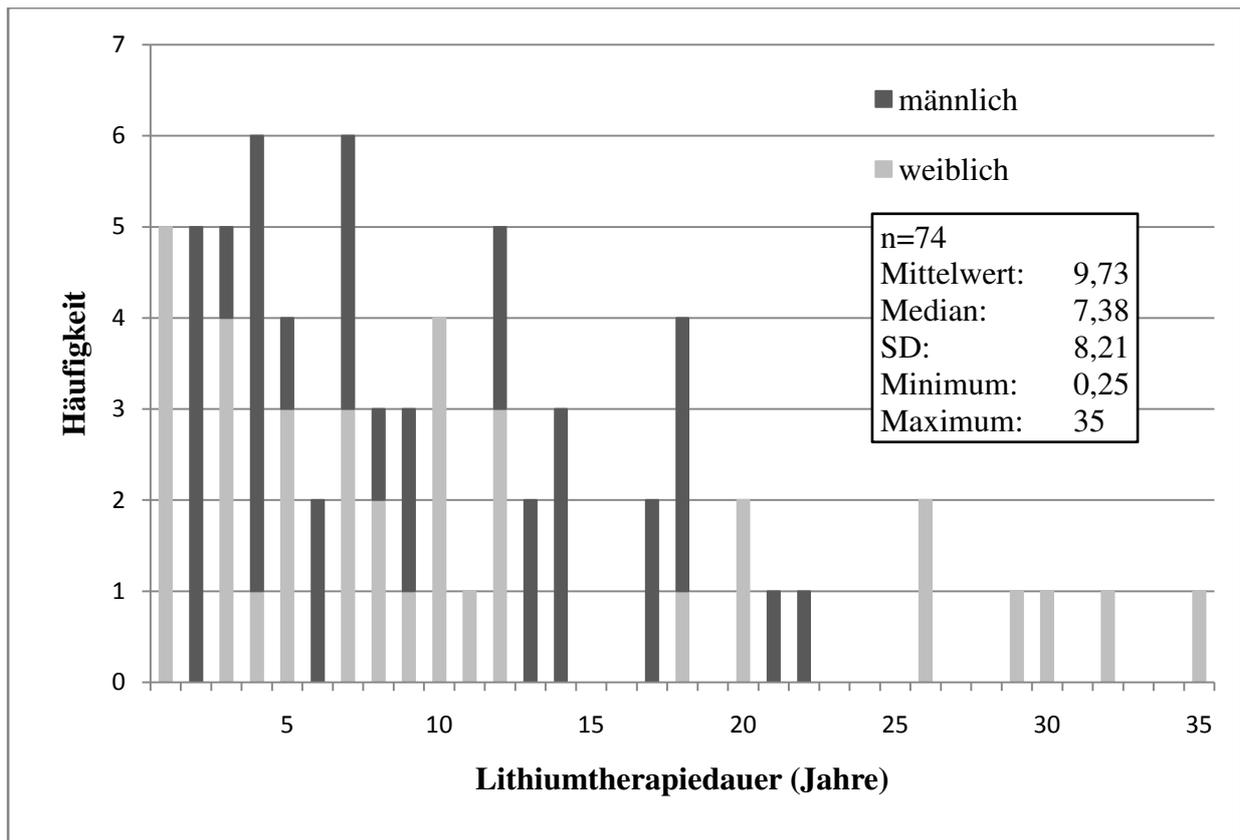


Abbildung 2: Darstellung der Lithiumtherapiedauer

Für die Lithium-Gruppe wurde die Lithiumtherapiedauer grafisch dargestellt. Eine Häufigkeitsverteilung der Therapiedauer getrennt nach Geschlechtern sowie Mittelwert, Median, Minimum und Maximum zeigt Abbildung 2.

Für 12 der 74 Lithium-Patienten – davon 8 Patienten mit früherer Lithiumtherapie - lagen keine regelmäßigen Spiegel vor. Der dokumentierte Zeitraum der Lithiumtherapie der übrigen 62 Patienten (definiert als Jahre, in denen mindestens 2 Lithium-Spiegel vorlagen) betrug im Mittel 7,09 Jahre (SD 5,64, Median 5,5, Minimum 0,5, Maximum 26,25). Im Mittel lagen pro dokumentiertem Jahr 3,64 Serum-Lithiumspiegel vor (SD 1,12, Median 3,36, Minimum 2,22 Maximum 7,76).

5.2 Primärhypothese: Lithiumtherapiedauer und eGFR

Zur Prüfung der Primärhypothese wurde eine multiple Regressionsanalyse mit der eGFR als Kriteriumsvariable und den Prädiktorvariablen Alter, Geschlecht, Dauer der Lithiumtherapie,

Risikofaktor-Score, Packyears, Anzahl der dokumentierten erhöhten Serum-Lithium-Spiegel und Krankheitsdauer durchgeführt (vgl. *Methodik*).

Zunächst wurde der Beitrag zur Varianzaufklärung der einzelnen ins Modell aufgenommenen Prädiktorvariablen auf Signifikanz geprüft. Die Variablen Geschlecht, Nikotinkonsum, Anzahl der erhöhten Serum-Lithium-Spiegel und Krankheitsdauer leisteten bei einem Signifikanzniveau von 5% keinen signifikanten Beitrag zur Varianzaufklärung. Diese Variablen wurden daher vom Modell ausgeschlossen. Anschließend erfolgte eine erneute Regressionsrechnung unter Berücksichtigung der verbleibenden Variablen.

Die Dauer der Lithiumtherapie zeigte bei einem gewählten Signifikanzniveau von 5% einen signifikanten Beitrag zur Aufklärung der Varianz in der eGFR. Damit konnte die Primärhypothese bestätigt werden. Als weitere Variablen mit signifikantem Beitrag erwiesen sich das Alter und der Score für renale Risikofaktoren. Diese drei Variablen konnten im Regressionsmodell knapp zwei Drittel der Varianz in der eGFR aufklären, wobei der größte Beitrag durch das Alter zustande kam. Die Abnahme der eGFR pro Jahr der Lithiumtherapie war mit 0,72 ml vergleichbar der altersbedingten jährlichen Abnahme von 0,76 ml. Pro Punkt im Risikofaktor-Score reduzierte sich die eGFR um weitere 4,76 ml.

Somit ergab sich folgendes Modell zur Vorhersage der eGFR aus den Variablen Alter, Risikofaktor-Score und Dauer der Lithiumtherapie:

$$\begin{aligned} \text{eGFR} = & 130,98 \\ & -0,76 \times [\text{Alter}] \\ & -0,72 \times [\text{Dauer der Lithiumtherapie}] \\ & -4,76 \times [\text{Risikofaktor-Score}] \end{aligned}$$

Tabelle 4 zeigt multiple Korrelation R , Varianzaufklärung R^2 und Änderung der Varianzaufklärung für die 3 Modelle nach hierarchischem Einschluss der Variablen Alter (Modell 1), Alter und Lithiumtherapiedauer (Modell 2) sowie Alter, Lithiumtherapiedauer und Risikofaktor-Score (Modell 3) sowie die Signifikanz des Modells bzw. der Änderung zum vorhergehenden Modell. Die einzelnen Variablen des abschließenden Modells sind in Tabelle 5 mit Koeffizienten, Konfidenzintervallen und p-Werten charakterisiert. Koeffizienten sowie t- und p-Werte für die ausgeschlossenen Variablen sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 4: Modellübersicht Regression mit Kriteriumsvariable eGFR

Modell	R	R ²	Änderung R ²	Sign. Änderung
1	0,74	0,55	-	0,000
2	0,78	0,62	0,06	0,001
3	0,80	0,64	0,03	0,026

Modell 1: Alter
Modell 2: Alter, Lithiumtherapiedauer
Modell 3: Alter, Lithiumtherapiedauer, Risikofaktor-Score

R: multiple Korrelation
R²: Determinationskoeffizient

Tabelle 5: Koeffizienten des Regressionsmodells mit Kriteriumsvariable eGFR

	Nichtstandardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	Konfidenzintervall für B (95%)	
	B	Standardfehler	Beta	Untergrenze	Obergrenze
(Konstante)	130,98	5,25		120,50	141,45
Alter (Jahre)	-0,76	0,12	-.55 ^{***}	-1,00	-0,53
Lithiumtherapie dauer	-0,72	0,22	-.27 ^{**}	-1,15	-0,29
Risikofaktor-Score	-4,76	2,09	-.18 [*]	-8,92	-0,60

* p = .026; ** p = .001; *** p < .001

Tabelle 6: Ausgeschlossene Variablen

	Nichtstandardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	t-Wert	Sig.
	B	Standardfehler	Beta		
Geschlecht	0,19	3,33	0,00	0,06	0,956
Nikotinkonsum	0,21	0,14	0,12	1,52	0,134
Anzahl der Intoxikationen	0,18	0,30	0,05	0,61	0,545
Krankheitsdauer	0,10	0,22	0,05	0,46	0,645

Zur Überprüfung des Modells wurde analysiert, ob Voraussetzungen verletzt wurden. [95] Die größte Korrelation unter den Prädiktorvariablen zeigte sich zwischen dem Alter und der Lithiumtherapiedauer; diese betrug 0,46. Varianzinflationsfaktoren zeigten Werte zwischen 1,20 und 1,44, die Toleranz nahm Werte zwischen 0,84 und 0,70 an. Damit lag kein Hinweis auf Multikollinearität vor. Das Ergebnis des Durbin-Watson-Tests lag mit 1,60 zwischen 1 und 3, womit angenommen werden konnte, dass Residualgrößen nicht untereinander korreliert waren. Die grafische Darstellung ließ eine Normalverteilung der standardisierten Residuen, Homoskedastizität (ähnliche Varianzverteilung der Residualgrößen über alle Bereiche der Variablen) sowie eine lineare Beziehung zwischen Prädiktor- und Kriteriumsvariablen vermuten.

Es wurden fünf Fälle gezählt, deren Standardresiduum kleiner als -2 oder größer als +2 war. Bei einer Stichprobengröße von 74 entspricht dies 6,7% der Fälle und damit etwas mehr als den erwarteten 5%. [95] Keines der Standardresiduen war kleiner als -2,5 oder größer als +2,5.

5.3 Sekundärhypothesen

5.3.1 Erniedrigte GFR und chronische Niereninsuffizienz

Zur Prüfung der ersten Sekundärhypothese wurden zunächst die Werte der eGFR für die beiden Gruppen näher betrachtet. Bei einer Schiefe von -0,81 und einem Quotient aus Mittelwert und Median von 0,94 wurde nach Prüfung der grafischen Darstellung der Werte von einer Normalverteilung in der Lithium-Gruppe ausgegangen. In der Nicht-Lithium-Gruppe waren die Kriterien für eine Normalverteilung ebenfalls erfüllt (Schiefe -0,40, Quotient aus Mittelwert und Median 0,97, keine Hinweise auf nichtnormalverteilte Werte im Histogramm). Der Levene-Test der Varianzgleichheit war für $p \leq 0,05$ nicht signifikant, womit zwischen den beiden Gruppen Varianzgleichheit angenommen werden konnte. Damit waren die Voraussetzungen für einen t-Test für unverbundene Stichproben erfüllt.

Die eGFR betrug im Mittel 83,0 ml/min (SD 22,0) in der Lithium-Gruppe und 94,2 ml/min (SD 15,2) in der Nicht-Lithium-Gruppe. Dies stellte bei einem Signifikanzniveau von 5% einen signifikanten Unterschied dar (t-Test für unverbundene Stichproben, $p = 0,032$, Mittelwertsdifferenz 11,15, Konfidenzintervall 0,957 bis 21,34). Somit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Lithiumtherapie eine niedrigere eGFR aufweisen als Patienten, die noch nie Lithium eingenommen haben.

In Abbildung 3 ist die eGFR für Patienten ohne Lithiumtherapie und für die drei Gruppen der Patienten mit bis zu 10 Jahren, mehr als 10 bis 20 Jahren und über 20 Jahren Lithiumtherapie dargestellt.

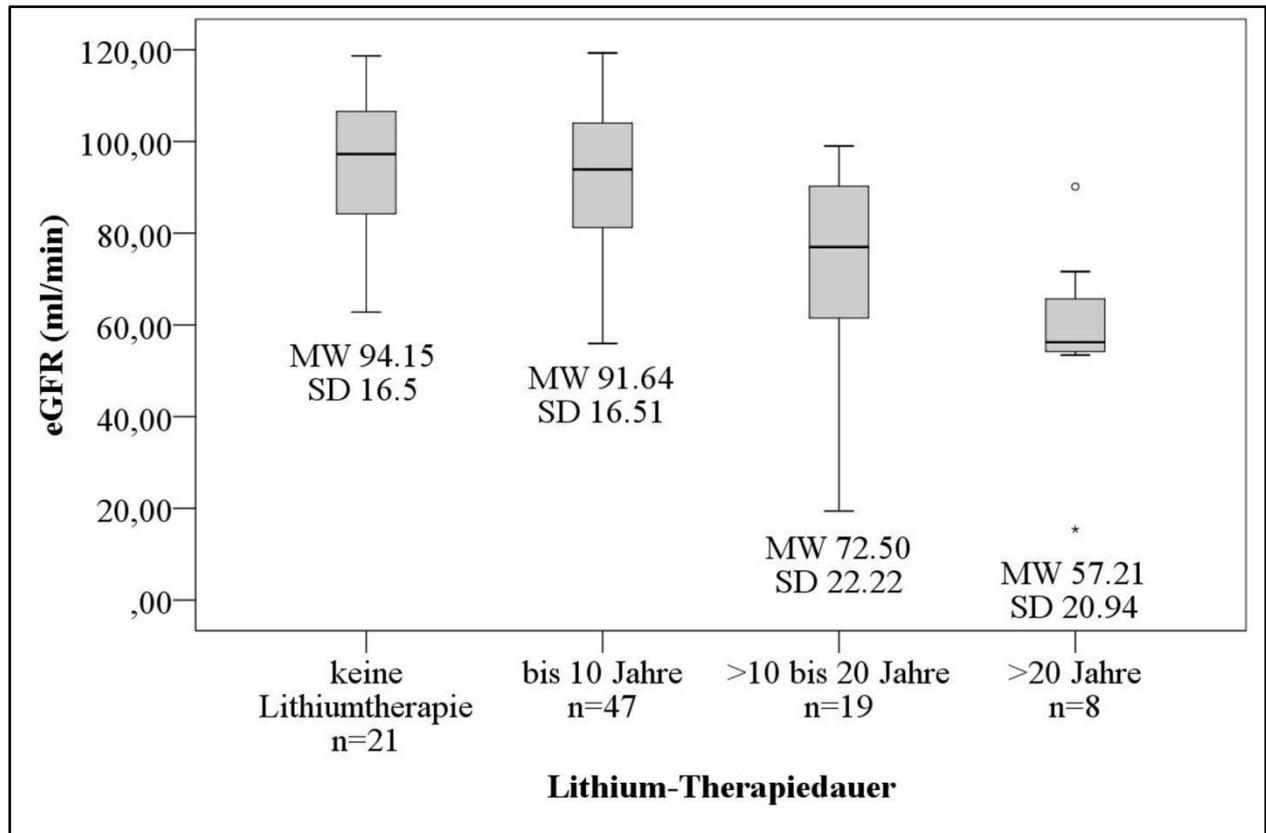


Abbildung 3: eGFR in Abhängigkeit von der Lithiumtherapiedauer

Tabelle 7 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen GFR-Kategorien G1 bis G5 (basierend auf einer einmaligen Messung) getrennt für die Lithium- und die Nicht-Lithium-Gruppe. Außerdem ist die Häufigkeit einer UACR ≥ 30 für die einzelnen Kategorien dargestellt.

Für 8 der 13 Patienten in der Lithium-Gruppe, die in der Querschnittsuntersuchung eine eingeschränkte GFR zeigten, bestätigte sich dieser Befund auch in einer zweiten Messung im Abstand von mindestens 3 Monaten. 3 dieser 8 Patienten wiesen eine UACR < 30 auf (nicht erhöht), davon eine Patientin der Kategorie G3a und 2 Patienten der Kategorie G3b. Für die Kategorie 3b (GFR < 45 ml/min) ist kein weiterer struktureller Hinweis auf eine Nierenschädigung erforderlich, um die Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz stellen zu können (vgl. *Definition der chronischen Niereninsuffizienz*). Somit erfüllten 7 Patienten die Diagnosekriterien einer chronischen Niereninsuffizienz, basierend auf einer zweiten eGFR-

Tabelle 7: Kategorien der eGFR und Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin [39]

		eGFR (ml/min) nach CKD-EPI-Formel (einmalige Messung)						
		KDIGO-Kategorie						
		eGFR ≥ 90	eGFR 60-90	eGFR 45-59	eGFR 30-44	eGFR 15-29	eGFR < 15	Gesamt
		G1	G2	G3a	G3b	G4	G5	
Lithium-Gruppe	N (%)	33 (44,6%)	28 (37,8%)	9 (12,2%)	2 (2,7%)	2 (2,7%)	0	74 (100%)
	UACR							
	< 30	29	21	3	2	0		55
	≥ 30*	2	3	6	0	2		13
	fehlend	2	4	0	0	0		6
Nicht-Lithium-Gruppe	N (%)	13 (61,9%)	8 (38,1%)	0	0	0	0	21 (100%)
	UACR							
	< 30	9	8					17
	≥ 30*	2	0					2
	fehlend	2	0					2

eGFR: estimated glomerular filtration rate
UACR: Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin
*Höchstwert 166

Bestimmung und unter Berücksichtigung der UACR; dies entspricht 9,5%. Davon waren 4 Patienten unter aktueller Lithiumtherapie, 3 hatten früher Lithium erhalten und bis zum Zeitpunkt der Studie abgesetzt.

Die Niereninsuffizienz war in zwei der drei Fälle der Grund für das Absetzen, die dritte Patientin hatte Lithium aus Angst vor Nebenwirkungen abgesetzt. 3 Patienten fielen unter die Kategorie G3a und jeweils zwei unter die Kategorien G3b und G4. In der Nicht-Lithium-Gruppe fanden sich keine Fälle von chronischer Niereninsuffizienz.

Die Dauer der Lithiumtherapie der 7 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz betrug im Mittel 20,94 Jahre (SD 10,19), unterschied sich jedoch deutlich im Bezug auf das Geschlecht: Für die 3 männlichen Patienten betrug sie im Mittel 12,42 (SD 5,01), für die 4 Patientinnen 26,19 (SD 10,44) Jahre. Die geringe Fallzahl erlaubte keine weitere statistische Auswertung dieses Befundes.

Zur Prüfung der zweiten Sekundärhypothese wurde als nicht-parametrisches Testverfahren ein exakter Test nach Fisher gewählt, da die Häufigkeit einer chronischen Niereninsuffizienz in der Nicht-Lithium-Gruppe 0 betrug. Dieser lieferte ein Ergebnis von $p=0,19$. Damit war das ausschließliche Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz in der Lithium-Gruppe nicht signifikant häufiger als in der Nicht-Lithium-Gruppe.

In Abbildung 4 sind die prozentualen Häufigkeiten einer chronischen Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit der Lithiumtherapiedauer dargestellt.

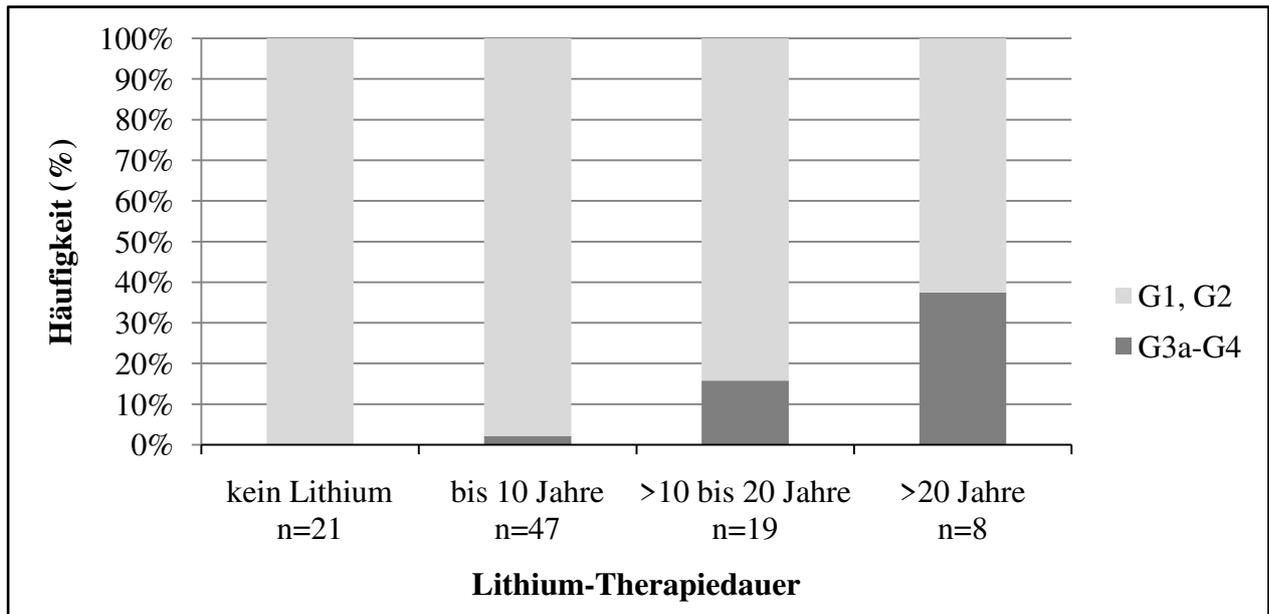


Abbildung 4: Lithiumtherapiedauer und Fälle von chronischer Niereninsuffizienz

5.3.2 Lithiumtherapiedauer und Serum-Kreatinin

Für eine multiple Regressionsanalyse mit der Kriteriumsvariablen Serum-Kreatinin wurden Prädiktorvariablen analog zur Primärhypothese geprüft. Als signifikant erwiesen sich die Variablen Lithiumtherapiedauer, Geschlecht und Risikofaktor-Score. Damit konnte die dritte Sekundärhypothese bei einem Signifikanzniveau von 5% bestätigt werden: Die Dauer der Lithiumtherapie zeigte einen signifikanten Beitrag zur Aufklärung der Varianz der Serum-Kreatinin-Werte. Pro Jahr der Lithiumtherapie ergab sich eine Zunahme um 0,018 mg/dl, mit höherem Risikofaktor-Score zeigten sich zudem höhere Kreatinin-Werte; weibliches Geschlecht ging mit niedrigeren Serum-Kreatininwerten einher. Insgesamt gelang mit diesen drei Variablen eine Varianzaufklärung von knapp einem Drittel, wobei die Lithiumtherapiedauer den größten Beitrag leistete. Die Variablen Alter, Nikotinkonsum, Anzahl der Intoxikationen und Krankheitsdauer zeigten keinen signifikanten Beitrag zur Varianzaufklärung.

Für die signifikanten Variablen sind in Tabelle 8 Koeffizienten, p-Werte und Konfidenzintervalle dargestellt. Multiple Korrelation R, Varianzaufklärung R^2 und Änderung der Varianzaufklärung für die 3 Modelle sowie Signifikanz der Änderung zeigt Tabelle 9.

Tabelle 8: Koeffizienten des Regressionsmodells mit Kriteriumsvariable Serum-Kreatinin

	Nichtstandardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	Konfidenzintervall für B (95%)	
	B	Standardfehler	Beta	Untergrenze	Obergrenze
(Konstante)	1,09	0,13	-	0,67	0,92
Lithiumtherapie dauer	0,02	0,01	.38***	0,01	0,03
weibliches Geschlecht	-0,23	0,08	-.30**	-0,38	-0,08
Risikofaktor-Score	0,11	0,05	.23*	0,01	0,20

* p = .027; ** p = .004; *** p < 0.001

Tabelle 9: Modellübersicht Regression mit Kriteriumsvariable Serum-Kreatinin

Modell	R	R ²	Änderung R ²	Sign. Änderung
1	0,42	0,18	-	< 0,001
2	0,52	0,27	0,10	0,003
3	0,57	0,32	0,05	0,027

Modell 1: Lithiumtherapiedauer
Modell 2: Lithiumtherapiedauer, Geschlecht
Modell 3: Lithiumtherapiedauer, Geschlecht, Risikofaktor-Score

R: multiple Korrelation
R²: Determinationskoeffizient

5.3.3 Response und Funktionsniveau unter prophylaktischer Therapie

5.3.3.1 Alda Scale

Abbildung 5 zeigt die prozentuale Verteilung der Alda-Scale-Werte getrennt für Patienten mit Lithiumtherapie und für Patienten mit anderer prophylaktischer Medikation. Für einen Patienten konnte kein Wert bestimmt werden, da er zum Zeitpunkt der Studie keine phasenprophylaktische Medikation erhielt.

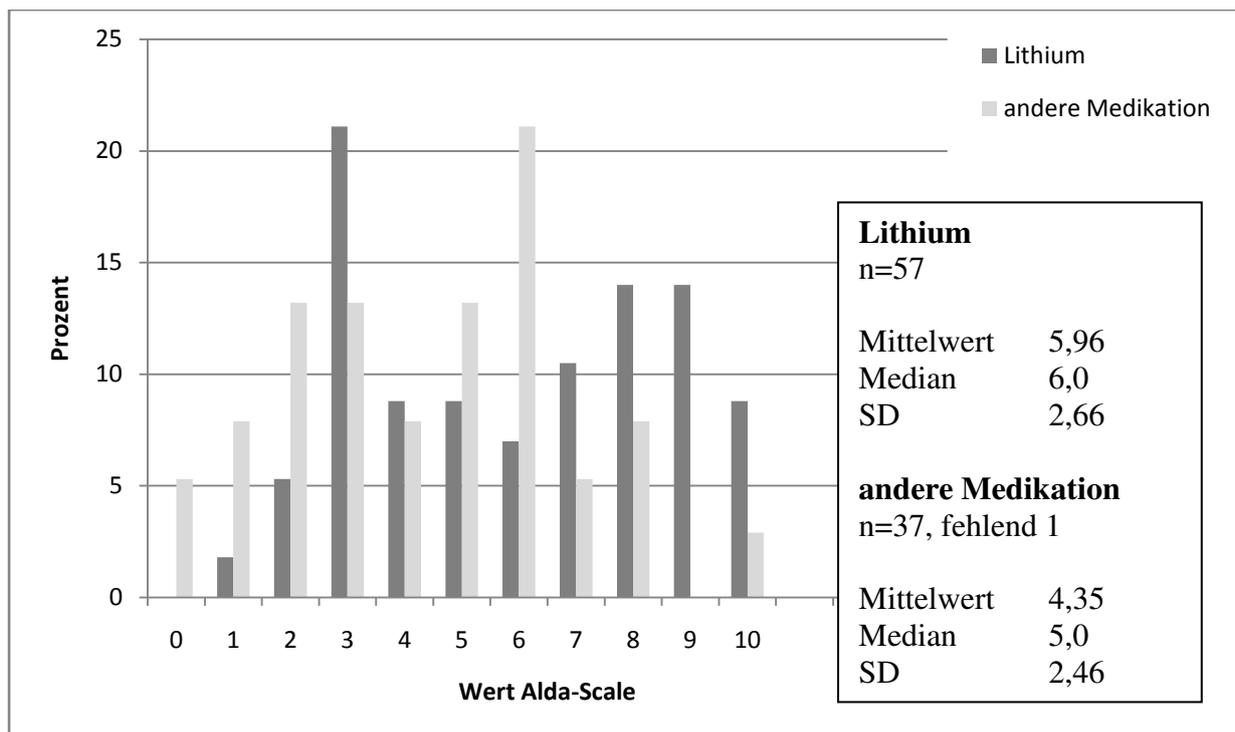


Abbildung 5: Alda-Scale für Patient_innen mit Lithiumtherapie und mit anderer Medikation (Prozentwerte)

Zur Prüfung der vierten Sekundärhypothese erfolgte ein χ^2 -Test nach Pearson. Ein Alda-Gesamtscore von 7 oder höher wurde bei 27 Patienten (47,7%) unter Lithiumtherapie und sechs Patienten (16,2%) mit anderer Therapie erreicht (drei Fälle mit Lamotrigin, zwei Fälle mit Carbamazepin, ein Fall mit einer kombinierten Therapie mit Lamotrigin und Valproat). Damit war eine Response unter Lithium signifikant häufiger als unter anderer Therapie ($p=0,002$, χ^2 -Test nach Pearson).

5.3.3.2 Functioning Assessment Short Test (FAST)

Ein Überblick über die Ergebnisse im Functioning Assessment Short Test (FAST) gibt Abbildung 6. Dargestellt ist die prozentuale Verteilung der Ergebnisse getrennt für Patienten mit und ohne aktuelle Lithiumtherapie. Für drei Patienten ohne Lithiumtherapie lagen keine FAST-Werte vor.

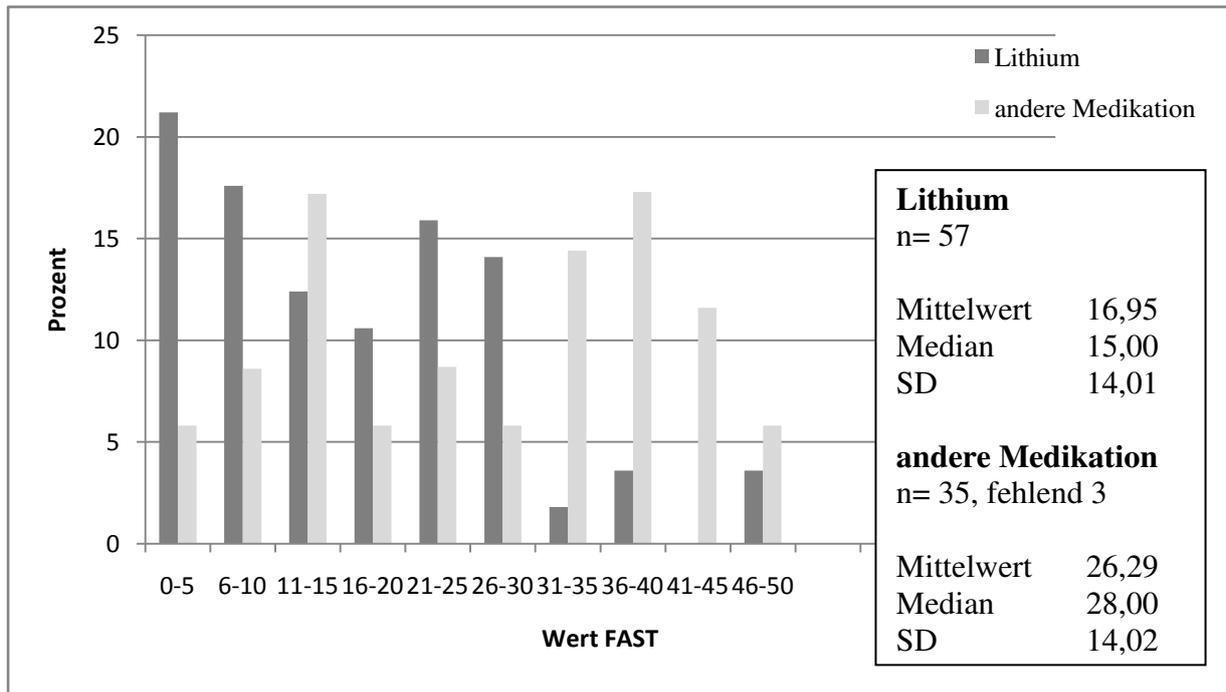


Abbildung 6: Ergebnisse des FAST, getrennt dargestellt nach Medikation (Lithium oder andere)

Zur Prüfung der fünften Sekundärhypothese wurde zunächst die Verteilung der FAST-Werte in den beiden Gruppen genauer analysiert, um ein geeignetes statistisches Testverfahren zur Unterschiedsprüfung auszuwählen. Die Schiefe in den beiden Gruppen sowie die Quotienten aus Mittelwert und Median waren mit der Annahme einer Normalverteilung vereinbar, die grafische Darstellung der Werte in der Nicht-Lithium-Gruppe wies jedoch auf eine bimodale Verteilung hin. Damit war das Kriterium der Normalverteilung nicht erfüllt. Zur Prüfung der Hypothese kam folglich ein U-Test nach Mann und Whitney zum Einsatz.

Die FAST-Werte der Patienten, die zum Zeitpunkt der Studie mit Lithium behandelt wurden (Median 16) waren signifikant niedriger als die FAST-Werte der Patienten ohne Lithiumtherapie (Median 28), $U=-3,15$, $p=0,002$.

5.3.4 Therapie-Response und GFR

Für die sechste Sekundärhypothese wurden ausschließlich Patienten mit Lithiumtherapie zum Zeitpunkt der Studie berücksichtigt, da nur für diese Patienten auch Alda-Scale-Werte für Lithium vorlagen.

Zunächst erfolgte eine Datenanalyse der Alda-Scale-Werte und der eGFR-Werte zur Auswahl eines geeigneten Testverfahrens. Schiefe und Quotient aus Mittelwert und Median lieferten jeweils keine Hinweise auf Nichtnormalverteilung. Allerdings wies die grafische Darstellung der Alda-Scale-Werte auf eine bimodale Verteilung hin. Daher konnte nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden; zur Prüfung auf eine Korrelation zwischen Alda-Score und eGFR wurde daher als nicht-parametrisches Verfahren ein Test nach Spearman durchgeführt.

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen den Alda-Scale-Werten und der ermittelten eGFR. Der Spearman-Korrelationskoeffizient betrug $-0,135$ bei einem p-Wert von $0,32$. Die Stichprobengröße betrug $n=57$. Damit konnte nicht gezeigt werden, dass besonders diejenigen Patienten Einschränkungen der Nierenfunktion entwickelten, die nur unzureichend auf Lithium ansprachen.

5.4 Explorative Datenanalyse

Tabelle 10 zeigt in einem explorativen Ansatz einen Vergleich klinischer und laborchemischer Merkmale zwischen Patienten mit eingeschränkter und erhaltener Nierenfunktion. Patienten, die noch nie eine phasenprophylaktische Lithiumtherapie erhalten hatten, wurden für den Vergleich nicht berücksichtigt. Kurz zusammengefasst hatten Patienten mit erniedrigter GFR mehr erhöhte Serum-Lithium-Spiegel, was sich allerdings mit der längeren Therapiedauer erklären ließ: Pro Jahr der Lithiumtherapie ergab sich zwischen Patienten mit erhaltener Nierenfunktion und Patienten mit erniedrigter GFR kein Unterschied in der Häufigkeit erhöhter Serum-Lithium-Spiegel. Patienten mit erniedrigter GFR zeigten auf der Skala für renale Risikofaktoren höhere Werte: Arterielle Hypertonie und Gefäßerkrankungen waren unter Patienten mit einer $GFR < 60$ ml/min häufiger als in der Gruppe der Patienten mit erhaltener Nierenfunktion.

Tabelle 10: Explorativer Vergleich zwischen Lithium-Patienten mit einer GFR größer und kleiner 60 ml/min

Merkmal	Lithium-Patienten mit reduzierter GFR (eGFR < 60 ml/min) n=13	Lithium-Patienten mit erhaltener GFR (eGFR ≥ 60 ml/min) n=61	p
mittlerer Serum-Lithium-Spiegel (SD)	0.66 (0.14) n=12	0.65 (0.10) n=52	n.s.
Serum-Lithium > 1.0 mmol/l: Mittlere Anzahl (SD)	8.82 (11.88) n=11	3.29 (3.72) n=51	0.007
Anzahl Serum-Lithium > 1.0 mmol/l pro Jahr (SD)	0.64 (0.67) n=11	0.60 (0.64) n=51	n.s.
Komedikation (AD,AK,NL): Anzahl (%)	6 (50.0%) n=12	30 (62.5%) n=48	n.s.
Erhöhtes Parathormon: Anzahl (%)	8 (61.5%)	8 (13.6%) n=59	0.001
Erhöhtes Parathormon und erhöhtes Ca: Anzahl (%)	1 (7.7%)	1 (1.7%) n=59	n.s.
Renale Risikofaktoren			
mittlerer Risikofaktor-Score (SD)	1.46 (1.05)	0.48 (0.68) n=58	<0.001
arterielle Hypertonie: Anzahl (%)	11 (84.6%)	15 (25.9%) n=58	<0.001
Diabetes mellitus: Anzahl (%)	2 (15,4%)	1 (1.7%) n=58	n.s.
wiederholte Einnahme von NSAID: Anzahl (%)	3 (23.1%)	11 (19.0%) n=58	n.s.
Gefäßerkrankung: Anzahl (%)	3 (23.1%)	1 (1.7%) n=58	0.018
Nikotinkonsum: mittlere Packyears (SD)	10.00 (17.64) n=10	9.00 (12.07) n=57	n.s.
p-Wert für t-Test bzw. exakten Test nach Fisher. SD: Standardabweichung. n.s.: nicht signifikant. GFR: glomeruläre Filtrationsrate. AD: Antidepressiva. AK: Antikonvulsiva. NL: Neuroleptika. NSAID. nichtsteroidale antiinflammatorische Medikamente.			

6 Diskussion

6.1 Synopsis

Zielsetzung dieser Arbeit war es, den Einfluss einer Lithiumtherapie auf die glomeruläre Nierenfunktion Bipolarer Patienten zu untersuchen. Für die eingeschlossenen Patienten lagen detaillierte Informationen in Bezug auf Erkrankung, Risikoprofil und Lithiumtherapie vor, zudem fand die Lithium-Response Berücksichtigung. Besonders erwähnenswert ist die Rekrutierung von 21 Patienten, die noch nie Lithium erhalten hatten, sich aber weder im Alter noch in der Erkrankungsdauer von den Lithium-Patienten unterschieden.

Es konnte gezeigt werden, dass die Dauer der Lithiumtherapie einen signifikanten Beitrag zur Aufklärung der Varianz in der glomerulären Filtrationsrate leistet. Als weitere relevante Einflussfaktoren zeigten sich das Alter und ein Score für renale Risikofaktoren. Dies ist die erste Arbeit, in der dabei die CKD-EPI-Formel zur Bestimmung der GFR eingesetzt wurde.

Bipolare Patienten mit Lithiumtherapie zeigten eine niedrigere glomeruläre Filtrationsrate als Patienten, die noch nie Lithium eingenommen hatten. Insgesamt traten 7 Fälle von chronischer Niereninsuffizienz auf – alle in der Lithium-Gruppe, und gehäuft unter Patienten mit längerer Lithiumtherapie. Ein Einfluss der Lithiumtherapiedauer zeigte sich auch auf die Serum-Kreatininwerte als weiteren, altersunabhängigen Parameter für die Nierenfunktion.

Gleichzeitig fanden sich klare Hinweise für die therapeutische Überlegenheit einer Phasenprophylaxe mit Lithium: Ein volles Ansprechen auf die Therapie wurde unter Lithium in knapp der Hälfte der Fälle erreicht, unter anderer phasenprophylaktischer Therapie in nur knapp einem Sechstel der Fälle. Lithium-Patienten zeigten außerdem ein deutlich besseres psychosoziales Funktionsniveau im Functioning Assessment Short Test.

Es fand sich ein unerwarteter Unterschied im renalen Risikoprofil zwischen Patienten mit und ohne Lithiumtherapie: Arterielle Hypertonie und Einnahme von NSAID waren in der Lithium-Gruppe signifikant häufiger. Zudem ergaben sich Hinweise auf eine möglicherweise erhöhte Vulnerabilität männlicher Patienten bezüglich der Entwicklung einer chronischen

Niereninsuffizienz. Diese Befunde liefern wertvolle Anhaltspunkte für weitere Forschungsarbeiten.

6.2 Diskussion der Methoden

6.2.1 Studiendesign

Das gewählte Studiendesign erklärt sich aus der Fragestellung: Da es sich bei der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate um ein Phänomen handelt, das besonders unter langjähriger Lithiumtherapie auftritt, wurde eine Querschnitts-Untersuchung durchgeführt, ergänzt um retrospektiv erhobene Daten. Prospektive Studien sind zu der Fragestellung nur unter großem Aufwand möglich, da sie einen Beobachtungszeitraum von vielen Jahren notwendig machen. Von besonderer Bedeutung ist die Rekrutierung einer Kontrollgruppe von 21 Patienten mit Bipolarer Störung, die noch nie Lithium eingenommen hatten. Diese ermöglichte, den Einfluss von Lithium auf die Nierenfunktion zu beurteilen und gleichzeitig auszuschließen, dass es sich um einen Einfluss der Bipolaren Störung selbst handelt.

Bei anderen Studien zur Nierenfunktion unter Lithiumtherapie handelt es sich meist um naturalistische Querschnitts-Untersuchungen oder retrospektive Studien. Kontrollgruppen fehlen in den ersten größer angelegten Untersuchungen zur glomerulären Funktion unter Lithiumtherapie meist ganz, zudem finden sich häufig Patienten mit unipolaren und bipolaren affektiven Störungen in den Stichproben. [48-51]. Wenn Kontrollgruppen vorhanden sind, unterscheiden diese sich außer in Bezug auf die Einnahme von Lithium auch in anderen Punkten von der Gruppe der Lithium-Patienten. Vergleiche mit der Allgemeinbevölkerung [57], mit gesunden Kontrollpersonen [58] oder mit Patienten mit anderen psychiatrischen Diagnosen [59] laufen Gefahr, einen möglichen Einfluss der Bipolaren Störung selbst auf die Nierenfunktion zu verkennen. Gleiches gilt für Arbeiten mit jüngeren, weniger lang erkrankten Kontrollgruppen. [62, 63] Hier ist eine wesentliche Stärke der vorliegenden Arbeit zu sehen: Durch den Einschluss einer altersentsprechenden Kontrollgruppe von Patienten mit Bipolarer Störung, die sich zudem auch in der Krankheitsdauer nicht von der Lithium-Gruppe unterscheiden, konnte ein Einfluss der Erkrankung selbst berücksichtigt werden. Damit liefert die Arbeit einen wertvollen Beitrag zur aktuellen Diskussion um die Nephrotoxizität einer Langzeit-Lithiumtherapie. Registerstudien [65, 70] liefern große Fallzahlen, allerdings sind Informationen zu Diagnosen, Komorbidität und

Einzelheiten der Lithiumtherapie (genaue Dauer, Serum-Lithium-Spiegel etc.) weniger verlässlich bzw. weniger detailliert.

Die ausführlichen klinischen Informationen der vorliegenden Arbeit (renale Risikofaktoren, Dauer der Lithiumtherapie, Lithium-Spiegel und Krankheitsdauer) unterliegen gewissen Einschränkungen, die durch die retrospektive Erhebung bedingt sind: Lithium-Spiegel waren nicht für die gesamte Zeit und nicht für alle Patienten vorhanden. Der Erhebung renaler Risikofaktoren lagen keine gesicherten Diagnosen zugrunde, sondern lediglich eine Befragung der Patienten und Vermerke in klinischen Dokumentationsbögen. Auch war eine chronologische Einordnung nicht möglich, da keine Informationen darüber vorlagen, wie lange die jeweiligen Risikofaktoren bestanden.

Im Vergleich mit anderen Arbeiten ermöglichen diese Informationen dennoch einen Erkenntnisgewinn. Somatische Komorbidität und renale Risikofaktoren werden häufig gar nicht [57, 59, 74, 76] oder nur teilweise [70, 75] berücksichtigt. Einige Arbeiten liefern vergleichbare Informationen. [58, 62, 65] Serum-Lithiumspiegel und Lithium-Intoxikationen sind ebenfalls nur in einigen Arbeiten berücksichtigt. [58, 68, 71]

Die Response findet bislang keine Berücksichtigung in Arbeiten zur Nierenfunktion unter Lithiumtherapie. Gleiches gilt für die Beurteilung der Einschränkungen durch die Erkrankung, wie sie beispielsweise der Functioning Assessment Short Test erlaubt. Sowohl für die Frage nach einem Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf eine Lithiumtherapie und der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz als auch für die Überlegung, ob in gewissen Fällen eine Therapieumstellung erfolgen sollte sind solche Informationen allerdings wichtig.

Eine Abwägung von Einschränkungen in der Nierenfunktion gegen den Benefit einer phasenprophylaktischen Lithiumtherapie findet sich bislang in einem Rechenmodell, das auf einem systematischen Literatur-Review basiert. [101]

6.2.2 Messmethoden

Die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate erfolgte mithilfe der Kreatinin-basierten CKD-EPI-Formel. Solche Schätzverfahren sind im klinischen Alltag weit verbreitet. Als präziser gelten Clearance-Messungen mit exogenen Markern, diese sind allerdings teuer, aufwändig und erfordern ein stationäres Setting, was für diese Arbeit nicht durchführbar war. Eine ambulante

Gewinnung von Sammelurin zur Clearance-Messung endogener Marker (z.B. Kreatinin) wurde erwogen, allerdings gilt diese als fehleranfällig und nicht präziser als die Bestimmung der eGFR, so dass kein zusätzlicher Nutzen ersichtlich war. [90]

Die CKD-EPI-Formel wurde verwendet, da sie akkurater ist als die MDRD-Formel, die sich auf die gleichen Parameter stützt. Besonders im Bereich über 60ml/min – in dem sich die meisten Patienten fanden – werden genauere Ergebnisse der glomerulären Filtrationsrate erreicht. Insgesamt führt die CKD-EPI-Formel im Vergleich mit der MDRD-Formel zu weniger hohen geschätzten Prävalenzen einer chronischen Niereninsuffizienz. [37, 102]

Die Methoden, die in anderen Arbeiten zur Bestimmung der GFR oder zur Definition einer chronischen Niereninsuffizienz zum Einsatz kommen, unterscheiden sich. In älteren Arbeiten, die ein Review von 1987 zusammenfasst, wurden meist endogene oder exogene Clearance-Bestimmungen zur Beurteilung der glomerulären Funktion durchgeführt. [53] Neuere Arbeiten verwendeten dagegen Serum-Kreatininwerte [58, 75] bzw. meistens ebenfalls Schätzverfahren zur Beurteilung der Nierenfunktion, wobei die eGFR mithilfe der MDRD-Formel bestimmt wurde. [57, 59, 62, 70, 76] Somit ist die vorliegende Arbeit die erste Untersuchung zur Nierenfunktion unter Lithiumtherapie, in der die CKD-EPI-Formel zum Einsatz kommt.

6.3 Diskussion der Ergebnisse

6.3.1 Stichprobe, klinische und demografische Merkmale

Die 74 Patienten mit aktueller oder früherer Lithiumtherapie und die 21 Patienten, die noch nie eine prophylaktische Lithiumtherapie erhalten hatten, unterschieden sich nicht signifikant in der Zusammensetzung bezüglich des Geschlechts; Männer und Frauen waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig vertreten, was der Epidemiologie der Bipolaren Störung entspricht. [2]

Die Bedeutung von Lithium in der phasenprophylaktischen Therapie der Bipolaren Störung spiegelt sich im Unterschied in der Größe der beiden Gruppen wider. Auf die Schwierigkeit, geeignete Kontrollgruppen ohne Lithium zu rekrutieren, wurde bereits weiter oben eingegangen. Vor diesem Hintergrund ist umso bedeutender, dass die Nicht-Lithium-Gruppe sich weder im Alter noch in der Krankheitsdauer von der Lithium-Gruppe unterschied.

Einen ersten Hinweis auf eine therapeutische Überlegenheit von Lithium gegenüber anderen Stimmungsstabilisatoren kann die Anzahl der eingesetzten Substanzen liefern: Eine Monotherapie wurde in der Lithium-Gruppe in knapp der Hälfte der Fälle erreicht, in der Nicht-Lithium-Gruppe in etwa einem Drittel der Fälle. Entsprechend war der Anteil der Patienten mit zwei, drei oder mehr Substanzen in der Nicht-Lithium-Gruppe jeweils höher als in der Lithium-Gruppe.

In der Gruppe der Patienten mit Lithiumtherapie war bezüglich der Therapiedauer ein breites Spektrum abgebildet. Es konnten sowohl Patienten in den ersten Jahren der Lithium-Prophylaxe als auch Patienten mit über 30 Jahren Lithiumtherapie eingeschlossen werden. Durch die Subgruppe der Patienten mit früher bestehender Lithiumtherapie waren zudem Patienten vertreten, deren Therapie bereits viele Jahre zurücklag. Die mittlere Therapiedauer von knapp 10 Jahren und das breite Spektrum erlaubten es, den Einfluss der Therapiedauer in den Fokus zu nehmen und über einen bloßen Vergleich zwischen den beiden Gruppen hinauszugehen. Nur wenige vergleichbare Arbeiten konnten Patientengruppen mit einer ähnlich langen Therapiedauer rekrutieren. [54, 62]

Als Trend zeigte sich ein unterschiedlich hoher Anteil von Patienten mit der Diagnose einer Bipolar-I-Störung zwischen den beiden Gruppen. Diese machte gut die Hälfte der Diagnosen in der Lithium-Gruppe aus, gegenüber knapp einem Drittel in der Nicht-Lithium-Gruppe. Eine mögliche Erklärung findet sich in der besonders zuverlässigen Verhinderung manischer Rezidive durch Lithium: [23] Es scheint relativ selten vorzukommen, dass Patienten, die eine oder mehrere manische Episoden erlebt haben, nicht zumindest zeitweise eine Phasenprophylaxe mit Lithium erhalten.

Auffallend waren Unterschiede im renalen Risikoprofil: Sowohl eine arterielle Hypertonie als auch eine wiederholte NSAID-Einnahme waren in der Lithium-Gruppe signifikant häufiger als in der Nicht-Lithium-Gruppe. Die somatische Komorbidität Bipolarer Patienten ist zwar bekanntermaßen höher als in der Normalbevölkerung. [6, 9] Vergleicht man allerdings behandelte und nicht behandelte Patienten, so findet sich eine somatische Komorbidität häufiger bei den nichtbehandelten. [84] Patienten unter Lithiumtherapie zeigen eine Normalisierung der kardiovaskulären Mortalität auf das Niveau der Allgemeinbevölkerung und die Gesamtmortalität ist niedriger als für Patienten mit Bipolarer Störung ohne Lithiumtherapie. [10] Insofern war der Befund einer erhöhten somatischen Komorbidität in der Lithium-Gruppe zunächst überraschend.

Eine mögliche Erklärung für die höhere Prävalenz der arteriellen Hypertonie könnte in der verminderten GFR der Lithium-Gruppe zu finden sein. Es ist bekannt, dass vier Fünftel aller Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz von einer arteriellen Hypertonie betroffen sind. [103] Möglicherweise ist die höhere Prävalenz einer arteriellen Hypertonie in der Lithium-Gruppe somit weniger Ursache als vielmehr Folge der teils eingeschränkten Nierenfunktion. Auch die explorative Analyse kann so gelesen werden: 11 von 13 Patienten mit Niereninsuffizienz hatten eine arterielle Hypertonie. Das Studiendesign ließ keine Rückschlüsse auf das zeitliche Auftreten von arterieller Hypertonie und eingeschränkter GFR zu. Daher konnte nicht differenziert werden, was als Ursache und was als Folge zu sehen ist. Im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung war die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie in der Lithium-Gruppe allerdings nicht erhöht, sondern vielmehr in der Nicht-Lithium-Gruppe überraschend niedrig. [37] Andere Arbeiten zur Nierenfunktion unter Lithiumtherapie, die renale Risikofaktoren berücksichtigten, zeigten unter Patienten, die mit Lithium behandelt wurden, ebenfalls ein gehäuftes Auftreten von arterieller Hypertonie als Trend [62] bzw. als signifikanten, wenn auch weniger deutlich ausgeprägten Unterschied. [65]

Für die häufigere Einnahme von nichtsteroidalen antiinflammatorischen Medikamenten (NSAID) in der Lithium-Gruppe konnte weder in der Literatur noch in der weitergehenden explorativen Datenanalyse eine endgültige Erklärung gefunden werden. Patienten mit wiederholter Einnahme von NSAID unterschieden sich in Alter, Geschlecht, Gewicht, Diagnose oder Episodenzahl nicht von den übrigen Patienten. Eine mögliche Erklärung könnte darin bestehen, dass in der phasenprophylaktischen Behandlung der Bipolaren Störung alternativ zu Lithium Medikamente eingesetzt werden, die auch als atypische Schmerzmedikamente Verwendung finden (Carbamazepin, Valproat). Diese könnten den Bedarf an NSAID in der Nicht-Lithium-Gruppe gesenkt haben. Besonders brisant ist der Befund einer erhöhten NSAID-Einnahme in der Lithium-Gruppe auch deswegen, weil diese Medikamentengruppe nur unter Vorbehalt mit Lithium-Salzen kombiniert werden sollte und der Einsatz gegebenenfalls eine Dosisanpassung erfordert. [104] In der Literatur zur Nierenfunktion unter Lithiumtherapie findet die Einnahme von NSAID meist keine Berücksichtigung, [59, 83] selbst in Arbeiten, die andere renale Risikofaktoren berichten. [62, 70] In der Register-Studie von Close et al. fand sich unter Lithium-Patienten eine geringfügig häufigere Verschreibung von Paracetamol, aber kein Unterschied in der längerfristigen Einnahme von NSAID: [65] Weitere Arbeiten, die die Einnahme von Schmerzmedikamenten berücksichtigen, sind notwendig, um zu klären, ob sich

der Befund reproduzieren lässt, was mögliche Erklärungen sein könnten und inwiefern ein Zusammenhang mit einer eingeschränkten GFR besteht.

6.3.2 Primärhypothese: Dauer der Lithiumtherapie

Die Dauer der Lithiumtherapie lieferte im Regressionsmodell einen signifikanten Beitrag zur Varianzaufklärung der eGFR. Der Effekt von Lithium entsprach mit einer Abnahme der GFR um 0.72 ml/min pro Jahr der Lithiumtherapie in etwa dem Einfluss des Alters: Pro Lebensjahr ergab sich im Modell eine Abnahme um 0.76 ml/min. Zusätzlich zeigte sich eine Verminderung der GFR um knapp 5 ml/min pro Punkt auf dem Score für renale Risikofaktoren.

Insgesamt gelang durch diese drei Variablen eine Aufklärung von knapp zwei Dritteln der Varianz in der GFR ($R^2=0.64$). Hierbei muss allerdings einschränkend berücksichtigt werden, dass der weitaus größte Beitrag durch das Alter zustande kam. Eine altersbedingte Abnahme der glomerulären Funktion unter Gesunden ist bekannt und wird mit 6.3 ml pro Jahrzehnt angegeben. [105] Das Alter ist aus diesem Grund eine von vier Variablen in der CKD-EPI-Formel zur der Bestimmung der eGFR. [86] Da im Regressionsmodell jedoch das Alter als Prädiktorvariable und die eGFR – zu deren Berechnung ebenfalls das Alter dient – als Kriteriumsvariable vertreten waren, verwundert der hohe Beitrag der Variable Alter zur Varianzaufklärung nicht. Er ist methodisch bedingt vermutlich höher als dies tatsächlich der Fall sein dürfte. Die zusätzliche Aufklärung in der Varianz war für die Variablen Lithiumtherapiedauer mit gut 6% und dem Score für renale Risikofaktoren mit knapp 3% dagegen moderat.

Die vorliegende Studie bestätigt Hinweise anderer Arbeiten auf einen negativen Zusammenhang zwischen der Dauer der Lithiumtherapie und der glomerulären Filtrationsrate [50, 62, 68, 74, 76] und steht damit im Kontrast zu dem zuletzt von Shine et al. vertretenen Standpunkt, eine chronische Niereninsuffizienz trete besonders in den ersten Jahren einer Lithiumtherapie auf. [70]

Das Ausmaß der jährlichen Lithium-bedingten Abnahme der eGFR war praktisch identisch mit der von Bocchetta et al. berichteten Abnahme der GFR pro Jahr der Lithiumtherapie (-0.73 ml/min) [76]

Einzelne Risikofaktoren, die in der Literatur für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz verantwortlich gemacht werden, hatten in einer vergleichbaren Arbeit jeweils keinen signifikanten Einfluss auf die GFR gezeigt. [62] Durch einen Gesamtscore, der unterschiedliche Risikofaktoren zusammenfasst – wie in der vorliegenden Arbeit geschehen – kann ein solcher Einfluss möglicherweise besser erfasst werden als durch die einzelnen Faktoren, besonders in Arbeiten mit kleinen bis mittleren Fallzahlen und damit nur wenigen Fällen der einzelnen Risikofaktoren. Nachteilig daran ist, dass nicht nachvollziehbar ist, wie groß der Einfluss der einzelnen Risikofaktoren auf eine Reduktion der GFR ist.

Ein Einfluss des Geschlechts auf die GFR [62, 76] konnte die vorliegende Arbeit nicht bestätigen; das Geschlecht lieferte keine signifikante Varianzaufklärung. Allerdings wiesen die drei männlichen Patienten, die die Diagnosekriterien einer chronischen Niereninsuffizienz erfüllten, eine deutlich kürzere Lithiumtherapiedauer auf als die vier Patientinnen mit chronischer Niereninsuffizienz. Dies könnte als Hinweis auf eine erhöhte Vulnerabilität männlicher Lithium-Patienten für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz gesehen werden, wie sie Rybakowski et al. postulierten [83]. Die kleine Fallzahl von insgesamt 7 Patienten ließ keine weitere statistische Analyse zu. Hinweise auf ein für Frauen erhöhtes Risiko von Lithium-induzierten Nierenfunktionsstörungen finden sich in der Literatur jedoch ebenfalls, [70] so dass weitere Arbeiten zur Fragestellung eines geschlechtsspezifischen Risikos erforderlich sind.

In der Überprüfung der Fälle auf Ausreißer zeigten sich mit 6.7% etwas mehr Fälle als erwartet, deren Standardresiduum kleiner als -2 oder größer als +2 war und die damit als potentielle Ausreißer zu betrachten sind. Diese könnten das Regressionsmodell verzerrt haben. [95] Eine explorative erneute Regressionsanalyse nach Ausschluss der beiden Fälle mit der größten Abweichung in den Standardresiduen führte allerdings zu keiner relevanten Änderung in der Regressionsgleichung. Starke Ausreißer mit einem Standardresiduum kleiner als -2.5 oder größer als +2.5 lagen zudem nicht vor. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die potentiellen Ausreißer nicht zu einer wesentlichen Verzerrung geführt haben und dass das Modell auf die Grundgesamtheit Bipolarer Patienten mit Lithiumtherapie übertragbar ist.

6.3.3 Sekundärhypothesen

6.3.3.1 Erniedrigte GFR und chronische Niereninsuffizienz

Die glomeruläre Filtrationsrate der Lithium-Patienten war deutlich niedriger als in der Vergleichsgruppe der Patienten ohne Lithiumtherapie. Die Differenz betrug etwa 10 ml/min. Von einem möglichen Bias durch Alter, Geschlecht oder Krankheitsdauer ist nicht auszugehen, da sich die Gruppen in diesen Merkmalen nicht unterschieden. Allerdings könnten die höhere Prävalenz von arterieller Hypertonie und die häufigere Einnahme von NSAID mit zu der Differenz beigetragen haben.

Die GFR war stärker erniedrigt als in anderen Studien. [49, 60, 64, 106, 107] Neben der bereits diskutierten ungleichen Verteilung renaler Risikofaktoren liegt eine mögliche Erklärung dafür in der mittleren Lithiumtherapiedauer. Diese war in der vorliegenden Arbeit mit knapp zehn Jahren länger als in vier der fünf zitierten Arbeiten. Da eine jährliche Lithium-bedingte Abnahme der GFR von weniger als 1 ml/min angenommen wird (vgl. Primärhypothese), ist erst nach einer Therapiedauer von vielen Jahren eine deutliche Reduktion der GFR zu erwarten. Daher kommt der vergleichsweise langen Lithiumtherapiedauer in der vorliegenden Arbeit eine besondere Bedeutung zu.

Obwohl die Reduktion deutlich ausfiel, war die GFR in beiden Gruppen im Mittel nicht relevant eingeschränkt. In der Betrachtung der Subgruppen von Patienten mit unterschiedlich langer Lithiumtherapiedauer zeigte sich jedoch, dass mit längerer Therapiedauer eine deutlichere Reduktion der GFR auftrat: Patienten mit einer Lithiumtherapiedauer von bis zu 10 Jahren unterschieden sich bezüglich der GFR nicht wesentlich von Patienten ohne Lithiumtherapie; beide Gruppen zeigten im Mittel Werte über 90 ml/min. Mit längerer Lithiumtherapiedauer fiel die GFR im Mittel allerdings auf 72.5 ml/min (10 bis 20 Jahre Therapiedauer) und unter 60 ml/min (über 20 Jahre Therapiedauer). Diese Befunde unterstützen die Primärhypothese und sprechen ebenfalls für einen negativen Einfluss der Lithiumtherapiedauer auf die GFR. Eine Reduktion scheint erst unter langjähriger Lithiumtherapie aufzutreten, im ersten Jahrzehnt der Therapie bleibt die glomeruläre Funktion noch weitestgehend erhalten. Als alternative Erklärung wäre prinzipiell denkbar, dass die Lithiumtherapie vor vielen Jahren noch unter anderen Bedingungen erfolgte als in den letzten Jahren und dass damit nicht die Therapiedauer, sondern vielmehr der Zeitraum, in dem die Therapie erfolgt war, ausschlaggebend für den Einfluss auf die GFR ist. Gegen ein solches Kohortenphänomen spricht, dass sich zumindest die empfohlenen

Lithium-Zielspiegel als ein möglicher erklärender Faktor seit Beginn der 80er-Jahre nicht mehr relevant geändert haben. Ein größeres Bewusstsein für renale Schädigungen unter Lithiumtherapie und damit zunehmend besseres Monitoring in den letzten Jahren könnte aber durchaus eine Rolle in diese Richtung spielen.

Alle 7 Fälle einer chronischen Niereninsuffizienz traten in der Lithium-Gruppe auf. Bei der Größe der Stichprobe verfehlte dieser Häufigkeitsunterschied zwischen der Lithium- und der Nicht-Lithium-Gruppe das Signifikanzniveau von 5%. Unter Berücksichtigung der Literatur [59, 62, 70] und im Kontext der übrigen Ergebnisse dieser Arbeit kann angenommen werden, dass der Unterschied nicht zufällig auftrat und sich in einer größeren Stichprobe ein signifikantes Ergebnis zeigen würde.

Die Prävalenz einer chronischen Niereninsuffizienz war mit 9,5% in der Lithium-Gruppe etwa zwei- bis vierfach erhöht gegenüber der Allgemeinbevölkerung, bei vergleichbarer Altersstruktur in den zugrunde liegenden Stichproben. [36, 37] Verglichen mit Arbeiten der letzten Jahre zur glomerulären Funktion unter Lithiumtherapie, die die Prävalenz einer chronischen Niereninsuffizienz unter Langzeit-Lithium-Patienten mit etwa 30% [59, 62] bzw. über 60% [57] angaben, zeigte sich in der vorliegenden Arbeit eine deutlich niedrigere Prävalenz.

Diese Diskrepanz lässt sich zum einen über die unterschiedliche zugrunde liegende Definition der chronischen Niereninsuffizienz erklären: Während die zitierten Arbeiten von einer einmaligen eGFR-Bestimmung auf das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz schließen, wurden in der vorliegenden Arbeit eine zweimalig erniedrigte eGFR im Abstand von mindestens 3 Monaten sowie für Patienten der Kategorie G3a eine zusätzlich erhöhte Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin gefordert, um die Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz zu stellen. Damit wurde den Empfehlungen klinischer Leitlinien entsprochen. [39] Diese strengere Definition ermöglicht es, zwischen Patienten mit manifester Niereninsuffizienz und Patienten mit leichtgradig erniedrigter glomerulärer Filtrationsrate zu unterscheiden und bildet die tatsächliche Prävalenz einer chronischen Niereninsuffizienz unter Patienten mit Lithiumtherapie vermutlich besser ab als eine Definition, die nur auf einer einmaligen eGFR-Bestimmung beruht. Es ist anzunehmen, dass Querschnitts-Untersuchungen, die die GFR basierend auf einer einzelnen Messung bestimmen, die Prävalenz einer chronischen Niereninsuffizienz überschätzen. Interessant ist, dass Close et al. die Häufigkeit einer chronischen Niereninsuffizienz unter Lithium-Patienten in einer vergleichbaren Größenordnung angeben (12,2 %). Die Diagnose in deren Register-basierter Arbeit beruht auf Diagnose-Codes in

elektronischen Datenbanken, die vermutlich ebenfalls erst bei wiederholt erniedrigter GFR vergeben wurden. [65]

Ein weiterer Unterschied in der vorliegenden Arbeit besteht im Einsatz der CKD-EPI-Formel zur Berechnung der eGFR. Dies ist die erste Arbeit zum Einfluss einer Lithiumtherapie auf die Nierenfunktion, in der diese Formel Verwendung findet. Es ist bekannt, dass die CKD-EPI-Formel die GFR präziser schätzt als die in anderen Arbeiten verwendete MDRD-Formel, welche insbesondere bei leichten Einschränkungen niedrigere Werte liefert. [92] Damit könnten Patienten mit einer eGFR von knapp unter 60 ml/min nach der MDRD-Formel unter Verwendung der neueren CKD-EPI-Formel über diesem Schwellenwert liegen. Ein solcher Effekt könnte insbesondere deshalb eine relevante Rolle spielen, weil sowohl in dieser als auch in den zitierten Arbeiten die meisten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der GFR-Kategorie von 45-60 ml/min zu finden waren. Tatsächlich zeigten in dieser Arbeit 10 Patienten eine wiederholte GFR unter 60 ml/min, wenn die MDRD-Formel zur Berechnung eingesetzt wurde – unter Verwendung der CKD-EPI-Formel traf dies nur für 8 Patienten zu. Es kann somit angenommen werden, dass der Einsatz der CKD-EPI-Formel auch in anderen Arbeiten zu einer etwas niedrigeren Prävalenz einer chronischen Niereninsuffizienz führen würde.

Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass die Patienten für die vorliegende Arbeit in einer Spezialsprechstunde für Bipolare Störungen rekrutiert wurden. Mit knapp vier Lithium-Spiegel-Bestimmungen pro Jahr und entsprechend häufigen eGFR-Messungen waren die Patienten sehr engmaschig bezüglich der renalen Funktionsparameter betreut und sind damit vermutlich nicht repräsentativ für die Gruppe aller Patienten mit Lithiumtherapie (vgl. Bassilios et al. [57])

Schließlich sind Angaben zur Prävalenz der chronischen Niereninsuffizienz unter Lithium-Patienten in Verbindung mit der Dauer der Lithiumtherapie in der jeweiligen untersuchten Stichprobe zu betrachten. Es ist stark anzunehmen, dass die längere Therapie-Dauer in der Stichprobe von Tredget et al. [59] zur vergleichsweise höheren Prävalenz beiträgt. Dass Angaben zur Lithiumtherapiedauer mitunter fehlen [57], erschwert Aussagen zur Vergleichbarkeit der unterschiedlich hohen Prävalenz.

Entsprechend der Reduktion in der GFR besonders unter langjähriger Lithiumtherapie stieg die Prävalenz einer chronischen Niereninsuffizienz mit der Dauer der Lithiumtherapie an. In den ersten zehn Jahren blieb die glomeruläre Funktion meist erhalten; ein Sechstel der Patienten mit 10 bis 20 Jahren Lithiumtherapie und mehr als ein Drittel der Patienten mit einer Therapiedauer

von über 20 Jahren wiesen aber eine chronische Niereninsuffizienz auf. Dies entspricht in der Größenordnung den Ergebnissen von Bocchetta et al. [76]

Die Hälfte der mit chronischer Niereninsuffizienz zeigte eine leicht- bis mittelgradige Verminderung der GFR, entsprechend der Kategorie G3a der KDIGO-Kriterien. [39] Kategorie 3b und Kategorie 4 erreichten jeweils zwei Patienten. Es fanden sich in der gesamten Stichprobe keine Fälle einer terminalen, dialysepflichtigen Niereninsuffizienz mit einer GFR < 15 ml/min. Dies ist bei der Größe der Stichprobe mit der berichteten Prävalenz einer terminalen Niereninsuffizienz unter Lithium-Patienten vereinbar. [67]

6.3.3.2 Lithiumtherapiedauer und Kreatinin

Der Einfluss der Lithiumtherapiedauer auf die glomeruläre Nierenfunktion zeigte sich auch in der Höhe der Kreatinin-Werte im Serum. Die ermittelte Regressionsgleichung lässt sich folgendermaßen zusammenfassen: Pro Jahrzehnt der Lithiumtherapie kommt es zu einem Anstieg des Kreatinin um knapp 0.2 mg/dl. Frauen zeigen um 0.23 mg/dl niedrigere Werte als Männer, und für das Vorliegen jedes renalen Risikofaktors erhöht sich der Wert um 0.11 mg/dl. Insgesamt konnten diese drei Variablen etwa ein Drittel der Varianz in den Kreatinin-Werten erklären, den größten Beitrag lieferte dabei die Dauer der Lithiumtherapie.

Im Gegensatz zur eGFR lag mit Serum-Kreatinin ein altersunabhängiges Maß für die glomeruläre Funktion vor. Das Alter zeigte entsprechend auch keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Kreatinin-Werte. Auf methodische Schwierigkeiten, die mit einer altersabhängigen Variablen wie der eGFR verbunden sind, wurde bereits in der Diskussion der Primärhypothese eingegangen. Das Regressionsmodell mit Kreatinin als Kriteriumsvariable erlaubte daher eine realistischere Einschätzung der Varianzaufklärung als dies durch das Regressionsmodell der Primärhypothese der Fall sein dürfte und kann als Ergänzung zu diesem gesehen werden. Zur Beurteilung der glomerulären Funktion ist die eGFR dennoch besser geeignet als Serum-Kreatininwerte allein. [92]

In der Literatur finden sich Bestätigungen für den Einfluss der Lithiumtherapiedauer auf Kreatinin-Werte. [58, 75] Eine Zunahme von knapp 0.2 mg/dl in zehn Jahren – wie sie sich aus dem Regressionsmodell ergibt – ist vergleichbar mit dem in einer Meta-Analyse berichteten Anstieg um 0.08 mg/dl über eine mittlere Beobachtungsdauer von fünf Jahren. [61]

6.3.3.3 Response und Funktionsniveau unter prophylaktischer Therapie

6.3.3.3.1 Alda Scale

In der vorliegenden Arbeit fanden sich deutliche Hinweise auf eine Überlegenheit von Lithium in der phasenprophylaktischen Therapie der Bipolaren Störung. Patienten unter Lithium erzielten signifikant höhere Werte auf der Alda-Scale als Patienten unter anderer phasenprophylaktischer Therapie. Besonders deutlich zeigte sich dies im Bereich von sieben oder mehr Punkten (definiert als gute Response [87]): Unter Lithium wurde eine gute Response in knapp der Hälfte der Fälle erreicht, gegenüber knapp einem Sechstel der Fälle für andere phasenprophylaktische Therapie.

Die Aufteilung von Patienten in Lithium-Responder und Lithium–Non-Responder spiegelte sich in der bimodalen Verteilung der Alda-Scale-Werte für Lithium, mit einem Gipfel bei drei und einem weiteren bei acht bis neun Punkten.

In der Literatur werden im Vergleich zur vorliegenden Arbeit niedrigere Alda-Scale-Ergebnisse und ein geringerer Anteil von Patienten mit guter Response berichtet. [31, 87] Zur Response unter anderer phasenprophylaktischer Medikation als Lithium finden sich keine vergleichbaren Daten, da die Alda-Scale als Messinstrument nur für eine phasenprophylaktische Therapie mit Lithium validiert ist.

6.3.3.3.2 Functioning Assessment Short Test

Die signifikant besseren Werte im Functioning Assessment Short Test (FAST) für Patienten unter Lithium betonen zusätzlich den Benefit einer Lithiumtherapie im Vergleich mit anderen phasenprophylaktischen Medikamenten. Schwere Einschränkungen im psychosozialen Funktionsniveau mit Werten über 30 im FAST fanden sich nur vereinzelt in der Gruppe der Patienten unter Lithiumtherapie, aber in knapp der Hälfte der Patienten mit anderer prophylaktischer Therapie (Median: 28).

Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass ein besonders niedriges Funktionsniveau bei manchen Patienten auch der Grund dafür sein könnte, dass eine Entscheidung gegen eine Phasenprophylaxe mit Lithium getroffen wurde. Eine geringe therapeutische Breite und die Gefahr der Lithium-Intoxikation bei mangelhafter Adhärenz stellen gewisse Anforderungen an Patienten, die möglicherweise bei sehr starken Einschränkungen im Funktionsniveau nicht erfüllt

sind. Gegen diese Annahme spricht allerdings, dass bei keinem der Patienten mit früherer Lithiumtherapie solche Gründe zum Absetzen geführt hatte und der FAST in dieser Gruppe dennoch signifikant höher war als unter Patienten mit aktueller Lithiumtherapie.

Eine Komedikation modulierte die Werte im FAST, erklärte aber nicht das bessere Funktionsniveau unter Lithiumtherapie. Patienten, die zusätzlich zur Lithiumtherapie eine systematische Komedikation mit Antidepressiva, Antikonvulsiva oder Neuroleptika erhielten, zeigten ein vergleichbares Funktionsniveau wie Patienten unter Monotherapie mit Carbamazepin, Lamotrigin oder Valproat. Das schlechteste Funktionsniveau zeigten Patienten unter einer Kombinationstherapie ohne Lithium.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse für einen deutlichen positiven Einfluss einer Lithiumtherapie auf das psychosoziale Funktionsniveau. Ein Hinweis darauf, dass dieser Effekt über die phasenprophylaktische Wirkung von Lithium hinausgeht, findet sich in der Literatur. [108] In dieser Arbeit ließ sich dies allerdings nicht differenzieren.

6.3.4 Therapie-Response und GFR

Die Hypothese, dass besonders Patienten mit unzureichender Lithium-Response Einschränkungen der glomerulären Funktion zeigen, musste verworfen werden. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen den Alda-Gesamtscores als Maß für die Lithium-Response und der eGFR. Es ergaben sich somit keine Hinweise darauf, dass ein möglicher negativer Einfluss der Bipolaren Störung selbst auf die Nierenfunktion besonders bei Patienten mit fehlendem Ansprechen auftritt oder durch ein gutes Ansprechen auf Lithium abgemildert werden könnte.

6.3.5 Explorative Datenanalyse

Lithium-Patienten mit einer eGFR < 60 ml/min zeigten im Vergleich zu Lithium-Patienten mit erhaltener Nierenfunktion eine erhöhte somatische Komorbidität. Arterielle Hypertonie und Gefäßerkrankungen führten zu einem höheren Risikofaktor-Score. Die Frage nach der Kausalität zwischen arterieller Hypertonie und eingeschränkter Nierenfunktion ist, wie bereits diskutiert, ohne Informationen zum zeitlichen Auftreten schwer zu beantworten. Gleiches gilt für einen Hyperparathyreoidismus, der primär als Nebenwirkung der Lithiumtherapie auftreten kann, aber ebenfalls sekundär Folge einer chronischen Niereninsuffizienz sein kann. Da nur ein Fall mit erhöhtem Calcium einherging, ließ das häufigere Auftreten eines erhöhten Parathormons unter

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eher an einen sekundären Hyperparathyreoidismus denken. Allerdings zeigte keiner der Patienten, die noch nie Lithium eingenommen hatten, ein erhöhtes Parathormon, gegenüber acht Patienten mit erhaltener Nierenfunktion in der Lithium-Gruppe. Arbeiten mit longitudinalem Design wären notwendig, um die Rolle des Parathormon- und Calcium-Haushalts in der Entwicklung von Nierenfunktionsstörungen unter Lithiumtherapie zu beleuchten.

Die höhere Anzahl dokumentierter Serum-Lithium-Spiegel > 1.0 mmol/l unter Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ließ sich durch die längere Therapiedauer erklären: Pro Jahr der Lithiumtherapie war die Anzahl nicht unterschiedlich.

Für einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Serum-Lithium-Spiegels und der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz lieferte die vorliegende Arbeit keine Hinweise, entsprechend den Ergebnissen anderer Arbeiten [58, 71] und im Widerspruch zu den 2015 veröffentlichten Ergebnissen einer großen Register-Studie. [70]

6.4 Limitationen

Die diskutierten Ergebnisse unterliegen einer Reihe von Limitationen, die sich zum Teil aus dem Studiendesign ergeben, teils mit den gewählten Messmethoden zusammenhängen.

Zunächst kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über eine Spezialsprechstunde für Bipolare Störungen. Patienten, die dort behandelt werden, weisen einen überdurchschnittlich hohen Bildungsgrad auf. Dies kann gerade im Bezug auf die Lithiumtherapie, die hohe Anforderungen an den Patienten stellt, von Bedeutung sein. Auch das laborchemische Monitoring (Lithium-Spiegel, Nierenfunktions-Parameter) erfolgte in kurzen zeitlichen Abständen und sehr regelmäßig. Es muss davon ausgegangen werden, dass die Patienten somit keinen repräsentativen Ausschnitt aller Patienten mit Bipolarer Störung darstellen und die Übertragbarkeit der Ergebnisse daher gewissen Einschränkungen unterliegt.

Aus dem Querschnitts-Ansatz, ergänzt um retrospektive Daten, ergeben sich weitere Einschränkungen. Retrospektiv erhobene Daten zu Dosierungen und Lithium-Spiegeln waren teils lückenhaft, insbesondere für lange zurückliegende Zeiträume, erhöhte Lithium-Spiegel oder Lithium-Intoxikationen waren nur teilweise dokumentiert. Die im Querschnitt erhobenen Daten ließen keine Rückschlüsse auf zeitliche Abfolgen zu. Dies bereitete insbesondere bei der Berücksichtigung somatischer Begleiterkrankungen bzw. Risikofaktoren für Nierenerkrankungen

methodische Schwierigkeiten, da nicht klar war, ob diese eher als Ursache oder eher als Folge einer chronischen Niereninsuffizienz zu deuten waren.

Es ist denkbar, dass die Entwicklung einer chronischen oder terminalen Niereninsuffizienz zu einer Behandlung in anderen Zentren oder zum Tod einzelner Patienten geführt haben könnte. Da keine prospektive Erhebung durchgeführt wurde, waren Rückschlüsse auf solche Fälle aber nicht möglich.

Die Erhebung von renalen Risikofaktoren stützte sich im Wesentlichen auf ein Anamnesegespräch und setzte damit eine zuvor erfolgte Diagnosestellung sowie die Kenntnis der Diagnose bei den Patienten voraus. Soweit möglich wurden Vermerke zu somatischen Diagnosen und somatischer Medikation in der klinischen Dokumentation berücksichtigt. Diese wiesen jedoch ebenfalls Lücken auf.

Bei der relativ geringen Größe der Stichprobe erreichten Unterschiede teilweise kein Signifikanzniveau, obwohl davon auszugehen war, dass es sich um tatsächliche Unterschiede handelte. Diesem Problem könnte mit einer größeren Stichprobe begegnet werden. Eine größere Stichprobe hätte es auch ermöglicht, bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz einzeln und nicht als Gesamtscore in den Analysen zu berücksichtigen.

Zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate sind genauere Verfahren bekannt als die Kreatinin-basierte Bestimmung mithilfe der CKD-EPI-Formel. Sowohl die Berücksichtigung weiterer Biomarker (insbesondere Cystatin C) als auch Clearance-Verfahren mit exogenen Markern erlauben eine exaktere Messung, [90] konnten jedoch aufgrund des größeren finanziellen und organisatorischen Aufwands nicht realisiert werden.

Die Erhebung der Fremdrating-Fragebögen (Alda-Scale und FAST) erfolgte durch den Studienarzt. Da für die Erhebung eines Wertes auf der Alda-Scale die Kenntnis des Krankheitsverlaufs, der Behandlungsdauer und der Medikation notwendig sind, war eine Verblindung nicht durchführbar. Die Erhebung des FAST erfolgte ebenfalls durch den Studienarzt, der gleichzeitig Kenntnis der Medikation hatte. Daher war nicht auszuschließen, dass die Ergebnisse in FAST und Alda-Scale von diesem Wissen beeinflusst wurden.

Andere Arbeiten zur Fragestellung der Nierenfunktion unter Langzeit-Lithiumtherapie unterliegen ähnlichen Limitationen. [57-59, 62, 65, 70, 75, 76, 83] Die vergleichsweise

detaillierten Informationen zu Komorbidität, Risikofaktoren, Lithiumtherapie, Response und psychosozialem Funktionsniveau, die im Vergleich mit anderen Arbeiten lange Lithiumtherapiedauer sowie insbesondere die Rekrutierung einer altersentsprechenden Kontrollgruppe Bipolarer Patienten ohne Lithiumtherapie, die sich auch in der Krankheitsdauer nicht von den Lithium-Patienten unterschieden, ermöglichen trotz der angesprochenen Limitationen wertvolle Schlüsse in der Abwägung von Nutzen und Risiken einer Langzeit-Lithiumtherapie. Damit kann die Arbeit einen wertvollen Beitrag zur Diskussion um die Nephrotoxizität einer Lithiumtherapie leisten.

6.5 Schlussfolgerung/ Ausblick

Unter den unterschiedlichen diskutierten Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion unter Lithiumtherapie zeigte sich in der vorliegenden Arbeit neben dem Alter die Therapiedauer als wesentlicher erklärender Faktor. Unter Lithiumtherapie kam es bei Bipolaren Patienten zu einer etwa doppelt so starken jährlichen Abnahme der GFR wie dies ohne Lithium der Fall war. Risikofaktoren für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz zeigten ebenfalls einen Effekt, der allerdings zusätzlich zum Einfluss der Lithiumtherapiedauer auftrat und diesen nicht erklärte. Die Reduktion der GFR war unabhängig von der Höhe der Serum-Lithium-Spiegel, unabhängig von einer Komedikation mit Neuroleptika, Antikonvulsiva oder Antidepressiva und ohne Zusammenhang mit der Lithium-Response.

Insgesamt zeigten Patienten mit aktueller oder früherer Lithiumtherapie im Vergleich mit der altersentsprechenden Gruppe Bipolarer Patienten ohne Lithiumtherapie signifikante Einschränkungen der Nierenfunktion. In der Ausprägung waren die Einschränkungen meist moderat. In den ersten zehn Jahren der Lithiumtherapie blieb die glomeruläre Nierenfunktion weitestgehend erhalten; Einschränkungen traten größtenteils nach einer Therapiedauer über Jahrzehnte auf, was einen weiteren Hinweis auf die Bedeutung der Therapiedauer darstellt. Nach einer Lithiumtherapiedauer von über 20 Jahren war eine leicht bis moderat verminderte GFR allerdings die Regel und nicht die Ausnahme.

Unter Berücksichtigung der Diagnosekriterien aktueller klinischer Leitlinien und unter Anwendung der inzwischen gut etablierten CKD-EPI-Formel zur Berechnung der eGFR ist die Prävalenz einer Lithium-induzierten chronischen Niereninsuffizienz möglicherweise geringer als in der Literatur bislang angenommen. Da die Angaben dazu sehr stark divergieren, sind weitere Arbeiten notwendig, die sich der Frage der Häufigkeit einer chronischen Niereninsuffizienz

unter Lithiumtherapie widmen. Eine Lithium-induzierte terminale Niereninsuffizienz gilt als ungewöhnlich, auch nach einer Therapiedauer von mehreren Jahrzehnten. [67] In der vorliegenden Arbeit fand sich kein Fall von terminaler Niereninsuffizienz.

Die Empfehlung eines regelmäßigen Monitoring renaler Funktionsparameter kann die vorliegende Arbeit stützen. Die Entwicklung der GFR ist insbesondere im Verlauf zu beurteilen, da einzelne Messungen fehlerbehaftet sind und die Werte Schwankungen unterliegen. Die Bestimmung der Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin kann dabei zusätzliche Hinweise auf eine strukturelle Nierenschädigung liefern. Zur Verlaufsbeurteilung der GFR liefert diese Arbeit Anhaltspunkte, die es ermöglichen, Patienten mit einem ungewöhnlich starken Abfall der GFR zu identifizieren.

Den Einschränkungen in der Nierenfunktion steht ein Therapieerfolg von Lithium gegenüber, den andere phasenprophylaktische Medikamente nicht erreichen. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich dies in einer deutlich besseren Responserate und einem deutlich höheren psychosozialen Funktionsniveau unter Patienten, die eine Lithiumtherapie erhielten. Zudem erhielten Lithium-Patienten weniger Komedikation zur Phasenprophylaxe. Die Literatur berichtet für Lithium über eine spezifische antisuizidale Wirkung, die über den phasenprophylaktischen Effekt hinausgeht und für kein anderes der prophylaktisch eingesetzten Medikamente bekannt ist. [26] Zudem wurde eine Normalisierung der durch die Bipolare Störung erhöhten Mortalität berichtet. [10] Dies gilt es zu bedenken, wenn sich bei Patienten mit relevanten Einschränkungen in der Nierenfunktion die Frage stellt, ob ein Absetzen von Lithium und eine Therapieumstellung erfolgen sollten.

Unter Berücksichtigung der verfügbaren Literatur zu Lithium versuchte ein Simulationsmodell, den Nutzen im Bezug auf den Krankheitsverlauf und die Risiken im Bezug auf die Nierenfunktion gegeneinander abzuwägen – mit dem Ergebnis, dass ein Fortführen der Lithiumtherapie in den meisten Fällen zu empfehlen ist, selbst wenn bereits eine chronische Niereninsuffizienz vorliegt. [101]

Im Einzelfall sollte eine Entscheidung über ein Fortführen einer Lithiumtherapie trotz relevanter Einschränkungen der Nierenfunktion gemeinsam zwischen Patient_in, Psychiater_in und Internist_in getroffen werden. Die Entscheidung sollte nie ohne Berücksichtigung der Lithium-Response erfolgen. Die Alda-Scale kann hierbei als gut erprobtes Mittel dienen, um das

Ansprechen auf Lithium zu beurteilen. Auch das psychosoziale Funktionsniveau, das unter der Lithiumtherapie erreicht wurde, sollte bei dieser Entscheidung berücksichtigt werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Bauer M, Pfennig A. Epidemiology of bipolar disorders. *Epilepsia* 2005. 46 Suppl 4:8-13.
2. Müller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet* 2002. 359(9302):241-7.
3. Forte A, Baldessarini R J, Tondo L, Vazquez G H, Pompili M, Girardi P. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders. *J Affect Disord* 2015. 178:71-8.
4. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabares-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos J L. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother Psychosom* 2009. 78(5):285-97.
5. Tohen M, Hennen J, Zarate C M, Jr., Baldessarini R J, Strakowski S M, Stoll A L, Faedda G L, Suppes T, Gebre-Medhin P, Cohen B M. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000. 157(2):220-8.
6. Goldstein B I, Fagiolini A, Houck P, Kupfer D J. Cardiovascular disease and hypertension among adults with bipolar I disorder in the United States. *Bipolar Disord* 2009. 11(6):657-62.
7. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, Kupfer D J. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord* 2012. 141(1):1-10.
8. Goldstein B I, Kemp D E, Soczynska J K, McIntyre R S. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2009. 70(8):1078-90.
9. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz J G. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2011. 23(1):40-7.
10. Ahrens B, Muller-Oerlinghausen B, Schou M, Wolf T, Alda M, Grof E, Grof P, Lenz G, Simhandl C, Thau K, et al. Excess cardiovascular and suicide mortality of affective disorders may be reduced by lithium prophylaxis. *J Affect Disord* 1995. 33(2):67-75.
11. Muller-Oerlinghausen B, Felber W, Berghofer A, Lauterbach E, Ahrens B. The impact of lithium long-term medication on suicidal behavior and mortality of bipolar patients. *Arch Suicide Res* 2005. 9(3):307-19.
12. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Montebovi F, Campi S, Dome P, Duleba T, Girardi P, Rihmer Z. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. *J Affect Disord* 2012. 143(1-3):16-26.

13. DGB e.V. und DGPPN e.V. S-3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion 1.0. 2012.
14. Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B. Lithium in Neuropsychiatry. 2006, London: Taylor and Francis.
15. Cade J F. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949. 2(10):349-52.
16. Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954. 17(4):250-60.
17. Keck P E, Orsulak P J, Cutler A J, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus R N, McQuade R D, Carson W H, Group C N S. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord* 2009. 112(1-3):36-49.
18. Bowden C L, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, Vagero M, Svensson K. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005. 66(1):111-21.
19. Baastrup P C, Schou M. Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1967. 16(2):162-72.
20. Severus E, Taylor M J, Sauer C, Pfennig A, Ritter P, Bauer M, Geddes J R. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord* 2014. 2:15.
21. Miura T, Noma H, Furukawa T A, Mitsuyasu H, Tanaka S, Stockton S, Salanti G, Motomura K, Shimano-Katsuki S, Leucht S, Cipriani A, Geddes J R, Kanba S. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2014. 1(5):351-9.
22. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Engel R R, Czernik A, Giedke H, Muller-Oerlinghausen B, Osterheider M, Rudolf G A, Sauer H, Tegeler J, Wetterling T. Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomised study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997. 247(1):42-50.
23. Bowden C L, Calabrese J R, Sachs G, Yatham L N, Asghar S A, Hompland M, Montgomery P, Earl N, Smoot T M, DeVeugh-Geiss J, Lamictal 606 Study G. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003. 60(4):392-400.
24. Calabrese J R, Bowden C L, Sachs G, Yatham L N, Behnke K, Mehtonen O P, Montgomery P, Ascher J, Paska W, Earl N, DeVeugh-Geiss J, Lamictal 605 Study G. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003. 64(9):1013-24.

25. Geddes J R, Goodwin G M, Rendell J, Azorin J M, Cipriani A, Ostacher M J, Morriss R, Alder N, Juszczak E. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010. 375(9712):385-95.
26. Lewitzka U, Bauer M, Felber W, Muller-Oerlinghausen B. [Anti-suicidal effect of lithium: current state of research and its clinical implications for the long-term treatment of affective disorders]. *Nervenarzt* 2013. 84(3):294-306.
27. Lewitzka U, Severus E, Bauer R, Ritter P, Muller-Oerlinghausen B, Bauer M. The suicide prevention effect of lithium: more than 20 years of evidence-a narrative review. *Int J Bipolar Disord* 2015. 3(1):32.
28. Baldessarini R J, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin F K, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006. 8(5 Pt 2):625-39.
29. Muller-Oerlinghausen B. Arguments for the specificity of the antisuicidal effect of lithium. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001. 251 Suppl 2:II72-5.
30. Grof P. Sixty years of lithium responders. *Neuropsychobiology* 2010. 62(1):8-16.
31. Hou L, Heilbronner U, Degenhardt F, Adli M, Akiyama K, Akula N, Arda R, Arias B, Backlund L, Banzato C E, Benabarre A, Bengesser S, Bhattacharjee A K, Biernacka J M, Birner A, Brichant-Petitjean C, Bui E T, Cervantes P, Chen G B, Chen H C, Chillotti C, Cichon S, Clark S R, Colom F, Cousins D A, Cruceanu C, Czerski P M, Dantas C R, Dayer A, Etain B, Falkai P, Forstner A J, Frisen L, Fullerton J M, Gard S, Garnham J S, Goes F S, Grof P, Gruber O, Hashimoto R, Hauser J, Herms S, Hoffmann P, Hofmann A, Jamain S, Jimenez E, Kahn J P, Kassem L, Kittel-Schneider S, Kliwicki S, Konig B, Kusumi I, Lackner N, Laje G, Landen M, Lavebratt C, Leboyer M, Leckband S G, Jaramillo C A, MacQueen G, Manchia M, Martinsson L, Mattheisen M, McCarthy M J, McElroy S L, Mitjans M, Mondimore F M, Monteleone P, Nievergelt C M, Nothen M M, Osby U, Ozaki N, Perlis R H, Pfennig A, Reich-Erkelenz D, Rouleau G A, Schofield P R, Schubert K O, Schweizer B W, Seemuller F, Severino G, Shekhtman T, Shilling P D, Shimoda K, Simhandl C, Slaney C M, Smoller J W, Squassina A, Stamm T, Stopkova P, Tighe S K, Tortorella A, Turecki G, Volkert J, Witt S, Wright A, Young L T, Zandi P P, Potash J B, DePaulo J R, Bauer M, Reininghaus E Z, Novak T, Aubry J M, Maj M, Baune B T, Mitchell P B, Vieta E, Frye M A, Rybakowski J K, Kuo P H, Kato T, Grigoriou-Serbanescu M, Reif A, Del Zompo M, Bellivier F, Schalling M, Wray N R, Kelsoe J R, Alda M, Rietschel M, McMahon F J, Schulze T G. Genetic variants associated with response to lithium treatment in bipolar disorder: a genome-wide association study. *Lancet* 2016.
32. Krautzig S. Niere. In: *Basislehrbuch Innere Medizin*. 2013, Elsevier: München.802-872.
33. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci* 2013. 16(5):821-47.
34. Frei U, Schober-Halstenberg H-J, *Nierenersatztherapie in Deutschland*. 2008, QuaSi-Niere GmbH: Berlin.

35. Coresh J, Selvin E, Stevens L A, Manzi J, Kusek J W, Eggers P, Van Lente F, Levey A S. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007. 298(17):2038-47.
36. Aumann N, Baumeister S E, Rettig R, Lieb W, Werner A, Doring A, Peters A, Koenig W, Hannemann A, Wallaschofski H, Nauck M, Stracke S, Volzke H, Meisinger C. Regional variation of chronic kidney disease in Germany: results from two population-based surveys. *Kidney Blood Press Res* 2015. 40(3):231-43.
37. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The Prevalence of Renal Failure. *Dtsch Arztebl Int* 2016. 113(6):85-91.
38. Zhang Q L, Koenig W, Raum E, Stegmaier C, Brenner H, Rothenbacher D. Epidemiology of chronic kidney disease: results from a population of older adults in Germany. *Prev Med* 2009. 48(2):122-7.
39. Stevens P E, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013. 158(11):825-30.
40. Hallan S I, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth S R. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2009. 20(5):1069-77.
41. Go A S, Chertow G M, Fan D, McCulloch C E, Hsu C Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004. 351(13):1296-305.
42. Hestbech J, Hansen H E, Amdisen A, Olsen S. Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium. *Kidney Int* 1977. 12(3):205-13.
43. Markowitz G S, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri A M, Hines W H, D'Agati V D. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000. 11(8):1439-48.
44. Walker R G, Davies B M, Holwill B J, Dowling J P, Kincaid-Smith P. A clinicopathological study of lithium nephrotoxicity. *J Chronic Dis* 1982. 35(8):685-95.
45. Stone K A. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Board Fam Pract* 1999. 12(1):43-7.
46. Sands J M, Bichet D G, American College of P, American Physiological S. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med* 2006. 144(3):186-94.
47. McKnight R F, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin G M, Geddes J R. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012. 379(9817):721-8.
48. Wallin L, Alling C, Aurell M. Impairment of renal function in patients on long-term lithium treatment. *Clin Nephrol* 1982. 18(1):23-8.

49. Hullin R P, Coley V P, Birch N J, Thomas T H, Morgan D B. Renal function after long-term treatment with lithium. *Br Med J* 1979. 1(6176):1457-9.
50. Vestergaard P, Amdisen A, Hansen H E, Schou M. Lithium treatment and kidney function. A survey of 237 patients in long-term treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1979. 60(5):504-20.
51. Lokkegaard H, Andersen N F, Henriksen E, Bartels P D, Brahm M, Bastrup P C, Jorgensen H E, Larsen M, Munck O, Rasmussen K, et al. Renal function in 153 manic-depressive patients treated with lithium for more than five years. *Acta Psychiatr Scand* 1985. 71(4):347-55.
52. Albrecht J, Kampf D, Muller-Oerlinghausen B. Renal function and biopsy in patients on lithium-therapy. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1980. 13(4):228-34.
53. Botton R, Gaviria M, Battle D C. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1987. 10(5):329-45.
54. Bendz H, Aurell M, Balldin J, Mathe A A, Sjodin I. Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrol Dial Transplant* 1994. 9(9):1250-4.
55. Schou M. Forty years of lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997. 54(1):9-13; discussion 14-5.
56. Gitlin M. Lithium and the kidney: an updated review. *Drug Saf* 1999. 20(3):231-43.
57. Bassilios N, Martel P, Godard V, Froissart M, Grunfeld J P, Stengel B, Reseau N. Monitoring of glomerular filtration rate in lithium-treated outpatients--an ambulatory laboratory database surveillance. *Nephrol Dial Transplant* 2008. 23(2):562-5.
58. Lepkifker E, Sverdlik A, Iancu I, Ziv R, Segev S, Kotler M. Renal insufficiency in long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2004. 65(6):850-6.
59. Tredget J, Kirov A, Kirov G. Effects of chronic lithium treatment on renal function. *J Affect Disord* 2010. 126(3):436-40.
60. Coskunol H, Vahip S, Mees E D, Basci A, Bayindir O, Tuglular I. Renal side-effects of long-term lithium treatment. *J Affect Disord* 1997. 43(1):5-10.
61. Paul R, Minay J, Cardwell C, Fogarty D, Kelly C. Meta-analysis of the effects of lithium usage on serum creatinine levels. *J Psychopharmacol* 2010. 24(10):1425-31.
62. Bocchetta A, Ardaur R, Carta P, Ligas F, Sardu C, Pani A, Del Zompo M. Duration of lithium treatment is a risk factor for reduced glomerular function: a cross-sectional study. *BMC Med* 2013. 11:33.
63. Rybakowski J K, Abramowicz M, Chlopocka-Wozniak M, Czekalski S. Novel markers of kidney injury in bipolar patients on long-term lithium treatment. *Hum Psychopharmacol* 2013. 28(6):615-8.

64. Turan T, Esel E, Tokgoz B, Aslan S, Sofuoglu S, Utas C, Kelestimur F. Effects of short- and long-term lithium treatment on kidney functioning in patients with bipolar mood disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002. 26(3):561-5.
65. Close H, Reilly J, Mason J M, Kripalani M, Wilson D, Main J, Hungin A P. Renal failure in lithium-treated bipolar disorder: a retrospective cohort study. *PLoS One* 2014. 9(3):e90169.
66. Gitlin M J. Lithium-induced renal insufficiency. *J Clin Psychopharmacol* 1993. 13(4):276-9.
67. Aiff H, Attman P O, Aurell M, Bendz H, Schon S, Svedlund J. End-stage renal disease associated with prophylactic lithium treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014. 24(4):540-4.
68. Presne C, Fakhouri F, Noel L H, Stengel B, Even C, Kreis H, Mignon F, Grunfeld J P. Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003. 64(2):585-92.
69. Roxanas M, Grace B S, George C R. Renal replacement therapy associated with lithium nephrotoxicity in Australia. *Med J Aust* 2014. 201(1):30-1.
70. Shine B, McKnight R F, Leaver L, Geddes J R. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet* 2015. 386(9992):461-8.
71. Bendz H, Schon S, Attman P O, Aurell M. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int* 2010. 77(3):219-24.
72. Aiff H, Attman P O, Aurell M, Bendz H, Schon S, Svedlund J. The impact of modern treatment principles may have eliminated lithium-induced renal failure. *J Psychopharmacol* 2014. 28(2):151-4.
73. Werneke U, Ott M. Response to "The impact of modern treatment principles may have eliminated lithium-induced renal failure" Aiff et al. 2014. *J Psychopharmacol* 2014. 28(12):1189-90.
74. Bendz H, Aurell M, Lanke J. A historical cohort study of kidney damage in long-term lithium patients: continued surveillance needed. *Eur Psychiatry* 2001. 16(4):199-206.
75. McCann S M, Daly J, Kelly C B. The impact of long-term lithium treatment on renal function in an outpatient population. *Ulster Med J* 2008. 77(2):102-5.
76. Bocchetta A, Ardau R, Fanni T, Sardu C, Piras D, Pani A, Del Zompo M. Renal function during long-term lithium treatment: a cross-sectional and longitudinal study. *BMC Med* 2015. 13:12.
77. Ibbeken C, Becker J U, Baumgartel M W. [Renal side effects of long-term lithium therapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 2012. 137(4):143-8.

78. Kessing L V, Gerds T A, Feldt-Rasmussen B, Andersen P K, Licht R W. Use of Lithium and Anticonvulsants and the Rate of Chronic Kidney Disease: A Nationwide Population-Based Study. *JAMA Psychiatry* 2015. 72(12):1182-91.
79. Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy--a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996. 240(6):357-65.
80. Kallner G, Petterson U. Renal, thyroid and parathyroid function during lithium treatment: laboratory tests in 207 people treated for 1-30 years. *Acta Psychiatr Scand* 1995. 91(1):48-51.
81. Muller-Oerlinghausen B, Bauer M, Grof P. Commentary on a recent review of lithium toxicity: what are its implications for clinical practice? *BMC Med* 2012. 10:132.
82. Fraser W D. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009. 374(9684):145-58.
83. Rybakowski J K, Abramowicz M, Drogowska J, Chlopocka-Wozniak M, Michalak M, Czekalski S. Screening for the markers of kidney damage in men and women on long-term lithium treatment. *Med Sci Monit* 2012. 18(11):CR656-60.
84. Angst F, Stassen H H, Clayton P J, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002. 68(2-3):167-81.
85. Uyanik V, Tuglu C, Gorgulu Y, Kunduracilar H, Uyanik M S. Assessment of cytokine levels and hs-CRP in bipolar I disorder before and after treatment. *Psychiatry Res* 2015. 228(3):386-92.
86. 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. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009. 150(9):604-12.
87. Grof P, Duffy A, Cavazzoni P, Grof E, Garnham J, MacDougall M, O'Donovan C, Alda M. Is response to prophylactic lithium a familial trait? *J Clin Psychiatry* 2002. 63(10):942-7.
88. Rosa A R, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salamero M, Torrent C, Reinares M, Comes M, Colom F, Van Riel W, Ayuso-Mateos J L, Kapczinski F, Vieta E. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007. 3:5.
89. Leistungsverzeichnis Labor Berlin. 2016 (abgerufen am 20.02.2016 unter: <http://www.laborberlin.com/service/leistungsverzeichnis.html>.)
90. Lamb E J, Stevens P E. Estimating and measuring glomerular filtration rate: methods of measurement and markers for estimation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014. 23(3):258-66.
91. Madero M, Sarnak M J. Creatinine-based formulae for estimating glomerular filtration rate: is it time to change to chronic kidney disease epidemiology collaboration equation? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011. 20(6):622-30.

92. Earley A, Miskulin D, Lamb E J, Levey A S, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012. 156(11):785-95, W-270, W-271, W-272, W-273, W-274, W-275, W-276, W-277, W-278.
93. Manchia M, Adli M, Akula N, Ardaur R, Aubry J M, Backlund L, Banzato C E, Baune B T, Bellivier F, Bengesser S, Biernacka J M, Brichant-Petitjean C, Bui E, Calkin C V, Cheng A T, Chillotti C, Cichon S, Clark S, Czernski P M, Dantas C, Zompo M D, Depaulo J R, Detera-Wadleigh S D, Etain B, Falkai P, Frisen L, Frye M A, Fullerton J, Gard S, Garnham J, Goes F S, Grof P, Gruber O, Hashimoto R, Hauser J, Heilbronner U, Hoban R, Hou L, Jamain S, Kahn J P, Kassem L, Kato T, Kelsoe J R, Kittel-Schneider S, Kliwicky S, Kuo P H, Kusumi I, Laje G, Lavebratt C, Leboyer M, Leckband S G, Lopez Jaramillo C A, Maj M, Malafosse A, Martinsson L, Masui T, Mitchell P B, Mondimore F, Monteleone P, Nallet A, Neuner M, Novak T, O'Donovan C, Osby U, Ozaki N, Perlis R H, Pfennig A, Potash J B, Reich-Erkelenz D, Reif A, Reininghaus E, Richardson S, Rouleau G A, Rybakowski J K, Schalling M, Schofield P R, Schubert O K, Schweizer B, Seemuller F, Grigoriu-Serbanescu M, Severino G, Seymour L R, Slaney C, Smoller J W, Squassina A, Stamm T, Steele J, Stopkova P, Tighe S K, Tortorella A, Turecki G, Wray N R, Wright A, Zandi P P, Zilles D, Bauer M, Rietschel M, McMahon F J, Schulze T G, Alda M. Assessment of Response to Lithium Maintenance Treatment in Bipolar Disorder: A Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen) Report. *PLoS One* 2013. 8(6):e65636.
94. Bortz J, Schuster C. *Multivariate Methoden*. In: *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 2010, Springer: Berlin [u.a.].338 - 523.
95. Field A. *Regression*. In: *Discovering Statistics Using SPSS*, D.B. Wright, Editor. 2005, SAGE Publications: London.143-217.
96. Bortz J, Schuster C. *Tests zur Überprüfung von Unterschiedshypothesen*. In: *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 2010, Springer: Berlin [u.a.].117-136.
97. Bortz J, Schuster C. *Analyse von Häufigkeiten*. In: *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 2010, Springer: Berlin [u.a.].137-153.
98. Field A. *Categorical Data*. In: *Discovering Statistics using SPSS*. 2013, SAGE Publications London.
99. Mann H B, Whitney D R. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of mathematical Statistics* 1947. 18:50-60.
100. Wittchen H U, Zaudig M, Fydrich T. *SKID-I*. In: *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. 1997, Hogrefe: Göttingen.
101. Werneke U, Ott M, Renberg E S, Taylor D, Stegmayr B. A decision analysis of long-term lithium treatment and the risk of renal failure. *Acta Psychiatr Scand* 2012. 126(3):186-97.
102. Levey A S, Stevens L A. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis* 2010. 55(4):622-7.

103. Gargiulo R, Suhail F, Lerma E V. Hypertension and chronic kidney disease. *Dis Mon* 2015. 61(9):387-95.
104. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 21 ed. 2013, Köln: Karow.
105. Denic A, Glassock R J, Rule A D. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016. 23(1):19-28.
106. Bendz H, Sjodin I, Aurell M. Renal function on and off lithium in patients treated with lithium for 15 years or more. A controlled, prospective lithium-withdrawal study. *Nephrol Dial Transplant* 1996. 11(3):457-60.
107. Hetmar O, Rafaelsen O J. Lithium: long-term effects on the kidney. IV. Renal lithium clearance. *Acta Psychiatr Scand* 1987. 76(2):193-8.
108. Solomon D A, Ristow W R, Keller M B, Kane J M, Gelenberg A J, Rosenbaum J F, Warshaw M G. Serum lithium levels and psychosocial function in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 1996. 153(10):1301-7.

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, David Saiger versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Lithiumtherapie und Nierenfunktion bei Patienten mit Bipolarer Störung: Einfluss der Therapiedauer auf die glomeruläre Filtrationsrate im Kontext von somatischer Komorbidität und Therapie-Response“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum 28.09.2016

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Bislang sind zur vorgelegten Monografie keine Publikationen erfolgt.

9 Lebenslauf

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

10 Publikationsliste

Bislang sind keine Publikationen erfolgt.

11 Danksagung

Herrn PD Dr. Mazda Adli danke ich für die Überlassung des Promotionsthemas und die Gelegenheit, unter seiner Leitung zu forschen.

Mein großer Dank gilt Thomas Stamm für die engmaschige und zuverlässige Betreuung von den ersten Überlegungen zu dieser Arbeit bis zum Abschluss; für einen intensiven Einblick in die Welt der Bipolaren Störung; für das immer gute Arbeitsklima; und für die Anrede mit „Herr Dr. Saiger“, lange bevor dies den Tatsachen entsprach.

Herrn Prof. Dr. Bruno Müller-Oerlinghausen danke ich sehr herzlich für die professionelle Begleitung durch den gesamten Arbeitsprozess, für wertvolle Kontakte, für die Präsentation erster Ergebnisse in der IGSLI-Arbeitsgruppe und für den historischen und inhaltlichen Weitblick.

Herrn Dr. Michael Zieschang danke ich für seine nephrologische Kompetenz, auf die ich immer ungebeten zurückgreifen durfte.

Ich möchte dem Team der Psychiatrischen Institutsambulanz Mitte für die Unterstützung beim Aktensuchen und –sichten, beim Kopieren, beim Blutentnehmen ganz herzlich danken. Ohne diese tägliche Präsenz wäre die Arbeit schleppender und freudloser gewesen.

Ein großes Dankeschön gilt der AG Bipolar: Den Psycholog_innen und Mitdoktorand_innen, die mich bei inhaltlichen, methodischen und statistischen Fragen beraten haben, die mich bei der Datenerhebung unterstützt haben, die Korrektur gelesen, den Süßigkeitenschrank aufgefüllt und Sommerfeste gefeiert haben.

Ich danke von Herzen meinen Eltern, die mich während der gesamten Zeit der Promotion und auch sonst immer vorbehaltlos unterstützt haben.

Schließlich danke ich Jonathan, der mir die schönste denkbare Deadline für das Schreiben dieser Promotion geliefert hat. Und ich danke Anne für offene Ohren, unterstützende Worte und für alles andere.