

Lithium

Chemische Formel:

Li

Beschaffenheit:

Lithium ist das erste Element in der Gruppe der Alkalimetalle und damit chemisch dem Natrium und Kalium sehr verwandt. Das einwertige Kation ist stark elektropositiv, sehr reaktiv und kommt daher in der Natur nur in monovalenter (Ionen-) Bindung vor (SCHMIDT-COLINET, 1980).

Das reine Metall ist silbrig glänzend; die frische Schnittfläche läuft zunächst gelblich, dann grau an; es ist in vollständig trockener Luft stabil, in feuchter Luft wandelt es sich in das Hydroxid (LiOH) um; Schmelzpunkt 181 °C; Siedepunkt 1336 °C; es verbrennt, wie seine Verbindungen mit heißer karminroter Flamme zu Li₂O; das reine Metall kommt in der Natur nicht vor, seine Salze Li₂SO₄, LiF und LiCl werden in verschiedenen Mineralien gefunden.

Physikalische Daten: Atomgewicht 6,939; Ordnungszahl 3, streng einwertig.

Lithiumcarbonat, das in der Medizin meist verwendete Lithiumsalz löst sich nur schlecht in Wasser (1 g auf 100 ml H₂O).

Vorkommen/Verwendung:

Im Jahre 1817 entdeckte ARFVEDSON (Zit. nach LJUNGBERG, 1969) im Laboratorium von Berzelius das Element Lithium, so benannt, da es in vielen Gesteinen (gr. Lithos) enthalten ist. Mit seinem spezifischen Gewicht von 0,534 ist es das leichteste aller Metalle und findet sich weitverbreitet in der Natur. Schon Mitte des 19. Jahrhunderts gelangte es durch Alfred GARROD 1865 (nach NOYES, 1969) in der Medizin als Lithiumcarbonat und Lithiumzitrat in der Behandlung der Gicht und des Rheumatismus zur Anwendung (OTTOSEN, 1969). Dies allerdings nur solange, bis die Therapie als nutzlos erkannt wurde. In den 40er Jahren dieses Jahrhunderts verwendete man Lithiumchlorid in Amerika als Salzersatz bei Patienten mit Kochsalz armer Diät bei Hypertonie, Herz- und Niereninsuffizienz. Dies führte zu Vergiftungen mit zum Teil tödlichem Ausgang. Hierbei wurde tragisch belegt, daß ein Kochsalzmangel die Lithiumausscheidung senken und damit zu Intoxikationen führen kann. Obwohl Lithium eines der ältesten psychotropen Mittel ist und der eigentlichen Ära der Psychopharmaka vorausging, waren seine allgemeine Anwendung und Verbreitung zunächst wegen starker Nebenwirkungen oder tödlichen Komplikationen nur spärlich (SCHMIDT-COLINET, 1980).

Außer in der Kerntechnik, zu Legierungszwecken und bei organischen Synthesen werden Lithiumsalze heute in der Medizin verwendet zur Prophylaxe und Therapie von Manien, manisch-depressiven Zuständen und endogenen Depressionen, Unterstützung der Alkoholverwöhnung.

Tab. 1: Handelspräparate in Deutschland

Präparate	Trägersalz	Trägersalzmenge (mg)	Li-Gehalt	Hersteller
Lithium-Aspartat®	Aspartat	500	5,2 mval/£	Köhler
Quilonum®	Azetat	535	8,1 mval/£	Smith Kline
Quilonum retard®	Carbonat	450	12,2 mval/£	Smith Kline
Hypnorex®	Carbonat	400	10,8 mval/£	Delalande
Li.-Duriles®	Sulfat	330	6,0 mval/£	Astra Chemicals

Von diesen sind die Präparate 3–5 Retard-Tabletten. Die einzelnen mg-Angaben können leicht zu Mißverständnissen führen, da der Lithium-Gehalt und nicht der Salzgehalt in einer Tablette entscheidend ist.

Tab. 2: Lithium-Gehalt einiger Lithium-Trägersalze

1 g Lithiumcarbonat	27,0 mval Li
1 g Lithiumsulfat	15,6 mval Li
1 g Lithiumaspartat	6,4 mval Li

Auch für die Resorption spielt die Art des Salzes keine Rolle (SCHMIDT-COLINET, 1980).

Wirkungscharakter:

1949 schreibt J. CADE in Australien zum ersten Mal von Erfolgen beim Einsatz von Lithium als Beruhigungsmittel gegen psychotische Erregungszustände. Alle zehn manischen Patienten des Autors sprachen gut auf die Therapie mit Lithium an. 1954 führten der Däne SCHOU und Mitarbeiter die ersten kontrollierten Studien zur Therapie der Manie mit Lithiumsalzen durch. Das positive Ergebnis, eine gute therapeutische Wirksamkeit gegen manische Phasen bei etwa 80 % der Patienten – wird 1963 in Doppelblindversuchen von MAGGS und desgleichen in den folgenden Jahren von verschiedenen anderen Autoren bestätigt. Ebenfalls im Jahre 1963 setzten SCHOU und HARTIGAN Lithium erfolgreich in der Behandlung der manisch-depressiven Psychose und der remittierenden Depressionen ein.

Seit dieser Zeit ist die segensreiche Wirkung des Lithium immer bekannter und sein Einsatz in der Psychiatrie immer häufiger geworden. Dabei stieg allerdings neben Vergiftungserscheinungen bei normalen Lithium-Scrumkonzentrationen auch die Gefahr von möglichen Lithiumintoxikationen (s. nachstehende Tabelle nach SCHMIDT-COLINET, 1980).

Im Gehirn steigert Lithium den Umsatz und beschleunigt intraneural die Desaminierung von Noradrenalin. Gleichzeitig hemmt es die Tyroxinhydroxylase, das Enzym, das den geschwindigkeitsbegrenzenden Schritt beim Aufbau von Noradrenalin katalysiert. Diese Mechanismen können die Katecholaminhypothese der Psychopharmakawirkung unterstützen, nach der NA (und 5 Hydroxytryptamin) mit der Geistestätigkeit und möglicherweise auch mit dem manisch depressiven Zustandsbild zusammenhängen, und das derart, daß ein Mangel an Katecholaminen antimanisch und ein Überschuß antidepressiv wirken. Nach Lithium-Therapiebeginn steigt die Natrium- und Kaliumausscheidung zunächst signifikant an; etwa ab dem 3. Tag fällt sie ab und bleibt dann im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant niedriger. Die Serumwerte von Kalzium und Magnesium sind unter Lithium-Therapie etwas erhöht. Möglicherweise kommt die Hauptwirkung von Lithium durch Elektrolytverschiebungen und nicht durch die Beeinflussung von Katecholaminen zustande. Durch diese Elektrolytverschiebungen wird auch das Ruhepotential der Zellen verändert, was wiederum für die kardialen Nebenwirkungen (Abflachung der T-Welle) verantwortlich sein kann.

Indikationen:

Die wichtigste Indikation für Lithium ist die Prophylaxe bei manisch depressiven Psychosen (Synonyma: Zyklolythymie, Affektpsychosen, bipolare endogene Affektionen (ICD = 296,3)). In der BRD gibt es ca. 2–300 000 zyklolythyme Patienten. Zahlreiche Autoren haben in Doppelblindstudien, die statistisch hochsignifikante Wirksamkeit von Lithium – eine Reduktion der Phasenfrequenzdauer und -stärke bei bipolaren endogenen Störungen nachgewiesen.

Die zweite wichtige Indikation ist die therapeutische Dämpfung akuter Manien. Unabhängig von Alter, Geschlecht und Dauer der Erkrankung sprechen 20 % der manischen Patienten nicht auf die Lithium-Therapie an. Allerdings reagieren diese auch auf andere Medikamente nicht. Lithium wirkt hier wie Chlorpromazin, ohne jedoch eine Schläfrigkeit bei den Patienten hervorzurufen.

Erfolgsversprechend wird Lithium auch bei rezidivierenden schizo-affektiven Misch-Psychosen (ICD = 295,7) eingesetzt.

Eine ganz andere Indikation für Lithium ist die thyrcotoxische Krise, die in vielen Fällen eine überraschende Besserung zeigt.

Der Einsatz von Lithium bei der Therapie der endogenen Depression hat genauso gute Erfolge wie Imipramin. Einzelne Autoren geben hier allerdings den trizyklischen Antidepressiva den Vorzug. Bei depressiven Alkoholikern stellten MERRY und Mitarbeiter (West Park Hospital, Epsom) mit Lithium-Therapie eine signifikante Abnahme des Alkoholismus fest.

Tab. 3: Lithiumintoxikationen mit Serumkonzentration über 2 mval/l

Verfasser	Jahr	Fallzahl	letal	höchster Li-Spiegel	Erste Symptome	Besonderheiten
CORCORAN	1949	6	2	—	—	Lithium als Salzersatz bei Herzinsuffizienz
HANLON	1949	4	1	2,2-4,8	—	Lithium als Salzersatz bei Herinsuffizienz
STERN	1949	1	—	—	Appetitlosigkeit	Lithium als Salzersatz bei Herzinsuffizienz
ROBERTS	1950	1	1	—	Erbrechen	Tod nach epileptischen Anfällen am 9. Tag
GLESINGER	1954	4	1	—	—	Epileptische Anfälle
TRAUTNER	1955	1	1	über 5	Müdigkeit	Tod nach Kreislaufversagen
DAUMÉZON	1955	1	—	—	Übelkeit	Heilung nach 3 Monaten
SIVADON	1955	2	—	—	Muskelschwäche	Nach Absetzen Besserung
COATS	1957	6	—	2,3-4,2	Ataxie	Therapie mit Glukose, Insulin, NaCl und KCl
VERBOY	1965	1	—	4,5	Fieber	Ataxie nach 3 Wochen
SCHOU	1968	8	3	2-6	—	3× Tod durch pulmonale Komplikationen, einmal suizidal
BUHL	1968	3	1	—	Dysarthrie, Somnolenz	1× suizidal, 1× versehentlich Überdosis
AMDISÉN	1969	1	—	3	Somnolenz	Behandlung mit HD, 5 Tage Koma
HAWKINS	1969	1	1	3,5	—	Tod durch Rebound nach HD am 6. Tag
HOLMBERG	1969	1	—	2,7	—	Nach Alkoholabusus
ALLGÉEN	1969	4	—	2,6-3,6	Somnolenz	—
HORROWITZ	1969	1	—	8,2	Diarrhoe	Suizidversuch
GAIND	1970	1	—	3,2	Bewußtlosigkeit	Epileptische Anfälle
Mc KNEELY	1970	1	—	2,5	Müdigkeit	Herzinsuffizienz
ANGST	1970	1	—	über 2	Somnolenz	Vergiftung nach Fieber
WILBANKS	1970	1	—	4,4	Diarrhoe	Zwei Tage nach Entbindung
AOKI	1971	1	—	5,0	Diarrhoe	Zwei Tage nach Entbindung
CASTAING	1971	1	—	—	Somnolenz	Nach 6 Monaten noch cerebelläre Ataxie
WILSON	1971	1	—	4,6	Erbrechen	Behandlung mit PD
WOODY	1971	1	—	4,4	Stupor, Zyanose	Nach Entbindung
DIAS	1972	1	1	?	Somnolenz	Tod im Koma nach 6 Tagen, PD, Vergiftung durch Salzentzug
GAUTIER	1972	1	—	8-9	Koma	Anurie, Krämpfe
v. HARTITTSCH	1972	3	—	2,3-5	Somnolenz	2× Dauerschaden, PD, HD
KOUFEN	1972	6	—	2,1-4,7	—	—
FAVAREL	1972	1	—	über 4,2	Klonische Zuckungen	Transfusion von 2 l Blut
SHRADER	1972	1	—	4,0	Diarrhoe	Nach NaCl-armer Diät
MAGGS	1972	1	—	3,0	—	Zu Behandlungsbeginn
CHAPMAN	1972	1	1	4,6	Übelkeit	Bronchiopneumonie und Lungenödem

Vrfasser	Jahr	Fall- zahl	letal	höchster Li.-Spiegel	Erste Symptome	Besonderheiten
IBE	1972	1	—	3,75	—	Ödemausschwemmung nach Herzinsuffizienz
PITON	1973	1	—	3,57	Desorientiert	Ein Tag nach Entbindung
ALLAIN	1973	1	—	4,2	Tremor	Anurie, 2× PD, 2× HD
LAVENDER	1973	1	—	5,2	Diarrhoe	7 Tage Anurie, PD
JUUL-JENSEN	1973	2	—	2,9; 5,6	Somnolenz	1× suizidal mit Dauerschaden nach 5 Jahren
AMDISEN	1974	1	1	>6,8	Lethargie, Somnolenz	Anurie – Tod
HUMBERT	1974	1	—	3,8	Somnolenz	Externe Herzmassage, PD
JEPHCOTT	1974	1	—	3,4	Benommenheit	Nach Anästhesie
LANG	1974	2	—	> 2; > 4	Erbrechen	—
HURTIG	1974	1	—	3,0	Tremor Somnolenz	Doppelmedikation Durch Diuretika und salzarme Diät
LUTZ	1975	1	—	5,6	Desorientiert	Durch Diuretika
MACFIE	1975	1	—	2,4	Verwaschene Sprache	Durch Diuretika
MC CAWLEY	1975	1	—	4,0	Verwaschene Sprache	Während manischer Phase selbst überdosiert
THORNTON	1975	1	—	2,5	Tremor	Fieber, Leukozytose über 20 000
ACHONG	1975	1	1	14	Erbrechen	Suizidal, Magenspülung, PD, HD, Atemstillstand am 5. Tag
GABRIEL	1975	2	—	6,9; 5,9	Diarrhoe, Somnolenz	2× suizidal
JOHANSEN	1975	1	1	> 3,3	Diarrhoe	Nach Fieber
ZINGRAFF	1975	1	—	3,0	Verwaschene Sprache	Chronische Urämie
JENSEN	1975	1	—	6,9	—	Suizidal, PD, Magenspülung, HD
RACLE	1976	1	—	3,3	Somnolenz	Überdosierung aus Unkenntnis
JOHNSON	1976	2	—	2,5; 3,0	Somnolenz, Tremor	Dauerschaden nach 2 Jahren
GOLDWATER	1976	1	—	4,8	Somnolenz	Dauerschaden nach ½ Jahr

Mit nur wenig Erfolg wurde Lithium auch in der Behandlung von Katatonie, Schizophrenie, Neurosen, Angstzuständen, Delirium, Epilepsie und prämenstruellem Syndrom angewendet.

Da die therapeutische Breite des Lithiums besonders eng und der optimale Lithium-Spiegel individuell verschieden ist, bedarf es zu Beginn der Therapie einiger Mühe, die jeweils günstigste Dosis mit möglichst wenig Nebenwirkungen und einer trotzdem guten prophylaktischen oder therapeutischen Wirkung herauszufinden. Dies bedeutet eine zunächst wöchentliche Blutkontrolle, mit der auch geprüft werden kann, ob der Patient sein Medikament regelmäßig einnimmt. Die prophylaktisch bzw. therapeutisch günstigste Serumkonzentration liegt je nach Indikation und Patient zwischen 0,4–0,8 mval/l (ZAHN 0,3–0,8 mval/l) und 1,2–1,6 mval/l (BROWN – 2,2 mval/l). Sie sollte 8 bis 12 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme gemessen werden, da sonst zu hohe Serumwerte auftreten.

Nebenwirkungen:

Die Beziehung zwischen erhöhter Lithium-Serumkonzentration und auftretenden Nebenwirkungen ist nicht direkt proportional. Diese manifestieren sich wohl eher parallel zur intrazellulären Lithium-Konzentration oder zu der im Liquor.

Unter Lithiumaspartat werden hohe intrazelluläre und sehr niedrige Lithium-Serumkonzentrationen gemessen.

Reversible, ungefährliche Nebenwirkungen, die bei Behandlungsbeginn auftreten:

Als initiale Nebenwirkungen treten häufig Übelkeit, Diarrhoe, Polyurie, Polydipsie, Muskelschwere und (seltener) Benommenheit auf. Charakteristisch und störend ist ein feinschlägiger (10/sec.) Tremor der Hände. Diese reversiblen Nebenwirkungen stehen mit der Höhe des Lithium-Serumspiegels und mit dem Ansteigen der Lithium-Konzentration in Zusammenhang.

Um ein steiles Ansteigen des Lithium-Serumspiegels zu vermeiden, könnte die gesamte Tagesdosis abends vor dem Einschlafen verabfolgt werden, damit der Patient die Nebenwirkungen im Schlaf nicht wahrnimmt. Die Nebenwirkungen lassen sich generell auch durch eine Dosisreduzierung mildern, wobei der therapeutische Effekt allerdings erhalten bleiben muß.

Reversible, ungefährliche Nebenwirkungen, die bei Dauertherapie auftreten:

Die Nebenwirkungen, die in späteren Behandlungsphasen auftreten, treten oft nur kürzere Zeit (Tage-Monate) auf, um danach wieder zu verschwinden. Ihre Stärke und Häufigkeit sind oft mit einem überhöhten Lithium-Serumspiegel in Zusammenhang zu bringen.

Der Handtremor, unter dem etwa 1/3 der Patienten unter Lithiumcarbonat, -acetat oder -sulfat dauernd zu leiden hat, ist vor allem für die Patienten störend, die zur Ausübung ihres Berufes eine ruhige Hand brauchen. Aber schon, wenn der Patient seine Tasse nur schwappend zum Mund führen kann, ist diese unangenehme Situation für ihn nicht unterzubewerten.

Bei vielen Patienten kommt es unter der Lithium-Therapie zu einer Gewichtszunahme (in seltenen Fällen bis zu 20 kg). Wenn die Lithium-Dosis nicht verringert werden kann, wird hier eine tägliche Gabe von T 3

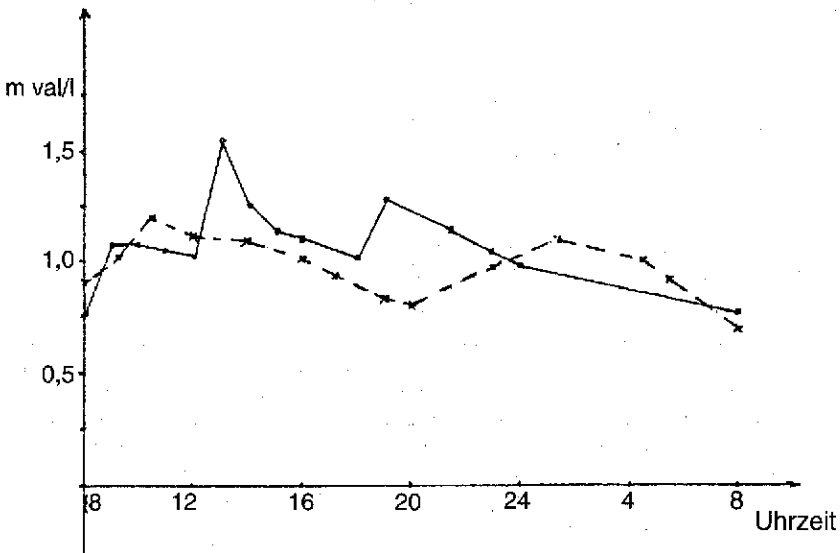


Abb. 1: Lithium-Serumkonzentration über 24 Std. bei einer Person unter Lithium-Dauertherapie mit einfachen Lithiumkarbonat-tabletten (ununterbrochene Linie) und mit Retard-Tabletten (unterbrochene Linie). Einfache Lithium-Tabletten wurden in drei täglichen Dosen von je 12 mval zu den Mahlzeiten verabreicht. Retard-Tabletten wurden in zwei täglichen Dosen von je 18 mval um 8.00 Uhr und um 20.00 Uhr verabreicht.

(Trijodthyronin 25–50 µg) begleitet von einer sinnvollen Diät empfohlen. Dabei muß eine ausreichende Natrium-Zufuhr gewährleistet sein. Bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten weist Lithium auch einen thyreostatischen Effekt auf. Es hemmt Bildung und Freisetzung von T 3 und Thyroxin (T 4) vor allem bei Hyperthyreosen, was eine erhöhte TSH-Produktion und damit die Ausbildung einer benignen Struma zur Folge haben kann. Diese kann allerdings leicht mit der Gabe von T 4 (0,1 mg/die) behoben werden.

Ödeme lassen sich am besten mit Spironolacton (50 mg/die) in Kombination mit einer geringen Lithium-Dosisreduzierung beheben. Ebenfalls eine Lithium-Dosisreduktion in Verbindung mit Chlorthiazidbehandlung wird als Therapie des Lithium-induzierten Diabetes insipidus empfohlen. Wegen Durst und Polyurie als Nebenwirkung der Lithium-Therapie mußten manche Patienten bis zu 8 l Flüssigkeit/die zu sich nehmen bzw. ausscheiden. Dies ist mit der geringeren Ansprechbarkeit des Organismus auf ADH (Vasopressin) oder der Hemmung von ADH zu erklären.

Möglichkeiten, diesen Nebenwirkungen zu begegnen, bestehen darin, die Lithium-Dosis herabzusetzen oder (noch umstritten) die Behandlung mit einem Vasopressin-analogen Medikament durchzuführen.

Seltene Nebenwirkungen sind Psoriasis, allgemeines Aufflackern von Hautkrankheiten, Akne vulgaris, allergische Reaktionen, Verminderung des Muskeltonus, Sehstörungen, eine verminderte Glukosetoleranz, Leukozytose von 14–16 000, eine T-Zacken-Senkung im EKG, Hypoproteinämie (bis 1,7 g%) und Eiweiß im Urin (bis 0,2%).

Da von 118 Neugeborenen, deren Mütter in der gesamten Schwangerschaft Lithium eingenommen haben, 9 Kinder Mißbildungen, vor allem des Herzens, aufweisen, wird empfohlen, Lithium wenigstens im ersten Trimenon der Schwangerschaft abzusetzen, wenn es der Gesundheitszustand der Patientin irgendwie ermöglicht. Es konnte nämlich noch nicht eindeutig geklärt werden, ob Lithium beim Menschen teratogen wirkt oder nicht. Da Lithium auch in die Muttermilch übertritt ($\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ der Serumkonzentration), sollen diese Kinder mit der Flasche ernährt werden. Die Lithium-Clearance steigt in der Schwangerschaft geringfügig an und fällt danach steil ab.

Gefährliche Nebenwirkungen durch Vergiftungen:

Ursachen:

1. Eine Lithium-Überdosierung durch:
 - a) mangelnde Lithium-Serumkontrollen, zu Beginn einer Therapie,
 - b) in der abklingenden manischen Phase,
 - c) suizidal
2. Eine erniedrigte Lithium-Clearance:
 - a) durch Nierenerkrankung (GN, Pyelonephritis),
 - b) durch kochsalzarme Diät,
 - c) durch Einnahme von bestimmten Diuretika,
 - d) Narkose
 - e) Entbindung
3. Ein erhöhter Lithium-Spiegel bei normaler Clearance:
 - a) durch Fieber oder Hitze (Fieber und Hitze mobilisieren Lithium aus dem Gewebe).

Es ergibt sich als wichtigste Kontraindikation für eine Lithium-Therapie die Niereninsuffizienz. Hier kann Lithium nicht genügend ausgeschieden werden und es kommt unwillkürlich zur Vergiftung. Ein weiterer Grund, eine Lithium-Therapie nicht zu beginnen, sind Herz- und Kreislaufleiden, wenn dazu Diuretika und eine kochsalzarme Diät nötig sind. Auch in den ersten drei Monaten einer Schwangerschaft, vor Einsetzen der ersten Wehen (Lithium-Clearance sinkt nach der Entbindung rapide) und vor Narkosen und Operationen sollte Lithium abgesetzt werden. Am besten sollte Frauen im gebärfähigen Alter zu Lithium zusätzlich ein Antikonzeptivum verordnet werden. Schließlich muß auch noch eine fehlende laborchemische Kontrollmöglichkeit als Kontraindikation für eine Lithium-Therapie angesehen werden.

Für die Behandlung der Lithium-Vergiftung ist ihre möglichst frühzeitige Diagnosestellung wichtig. Dies ist umso schwieriger, da als erste Intoxikationszeichen so uncharakteristische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Müdigkeit, Schwindel, dysarthrische Störungen, Ataxie und ein grobschlägiger Tremor auftreten. Sobald sich eines dieser Zeichen zeigt, sollte der Patient sofort den Arzt aufsuchen, um eine Lithium-Serumkontrolle durchführen zu lassen. Möglicherweise kann auch ein EEG frühzeitig eine Vergiftung aufdecken (SCHMIDT-COLINET, 1980).

Interaktionen:

Antirheumatika wie Indometacin oder Diclofenac führen zu einem Abfall der Lithium-Clearance und zu einem Anstieg der Lithium-Plasmakonzentration.

Lithium steigert die Aufnahme von Tryptophan, das Substrat für die Serotoninbildung, wodurch mehr Serotonin freigesetzt wird (ALDENHOFF, KNAPP). STEFANO fand an serotogenen Synapsen einen präsynaptischen Antagonismus zwischen Lithium und Kalzium. ENGELMANN fand einen verlangsamen Effekt von Lithium auf die Aktivitätsperiodik: zirkadiane Rhythmen von Prolaktin, PTH, Kortikosteron und Aldosteron sind unter Lithium stark verlangsamt. Lithium fördert den Glukagonabbau in der Leber und die Glukagonspeicherung im Gehirn (PLENGE, REISBERG). Lithium wirkt am Herzmuskel positiv inotrop über eine Erhöhung der Kalziumkonzentration in der Muskelzelle (HORGAN, JEFFERSON). Auch an anderen Organen wie Niere und Pankreas findet sich eine Interaktion mit Kalzium (BROMSTON, SINGER) mit Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration (RASMUSSEN; BELMAKER). Lithium hob bis auf die Koordinationsstörung die unerwünschten Wirkungen von Alkohol auf (LIMOLLA).

Schon CADE entdeckte 1949 die Wirkung von Lithium auf affektive Psychosen, die später über die Hypothese der Störungen der Transmittersysteme Noradrenalin (BURNS; MATUSSEK; SCHLICKRAUT), Serotonin, GABA (EMRICH) oder der biologischen Rhythmen (MENNINGER-LERCHENTHAL) erklärt wurde.

Lithium blockiert die Kalium-Natrium-Pumpe, die bei chronischem Alkoholismus aktiviert ist (SELLERS; ISRAEL).

Beim Alkoholenzug ist wie bei der Manie die Konzentration der Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Metanephrin) im Serum und Urin erhöht (CARLSSON; ANTON; DAVIES; GIACOBINI; OGATA; PERMAN; SMITH). Lithium kann die Blutdrucksteigerung von Noradrenalin aufheben (FANN) und wohl auch die catecholaminbedingte Hypertonie beheben (SELLERS).

KLINE et al. fanden, daß die Dauer der Alkoholenziehung wesentlich kürzer ist, wenn Lithium dazu gegeben wird. SINCLAIR empfahl schon 1974 regelmäßig die zusätzliche Lithiumgabe zum Alkoholenzug. Noch nicht gesichert ist, ob Lithium die Endorphine erhöht und somit beim Drogenentzug wirkungsvoll ist.

Tab. 4: Interaktionen

Diuretika	Erhöhung der Lithiumkonzentration
Neuroleptika	gesteigerter Tremor
Haloperidol	schwere neuromuskuläre Symptome
	Gedächtnisstörungen
	Hyperthermie
Antidepressiva	extrapyramidale Symptome, Tremor
Diazepam	Hypothermie
Anästhesie	Lithiumakkumulation
Methyldopa	Ataxie
nicht-steroidale Antiphlogistika	Lithiumakkumulation

Schilddrüsenfunktion:

Eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion durch Lithiumsalze ist schon seit langem bekannt. In der Inneren Medizin wird die thyreostatische Wirkung von Lithium bei der Behandlung der thyreotoxischen Krise ausgenutzt. Am häufigsten, in 3 bis 5 % der Fälle, entsteht unter Lithium-Therapie eine blande Struma, wobei sich die thyreostatische Wirkung von Lithium laborchemisch durch einen leichten Anstieg des basalen TSH-Spiegels und leicht pathologischen TRH-Test nachweisen läßt. Wenn die Struma nicht spontan zurückgeht, läßt sie sich, wie auch im beschriebenen Fall, durch L-Thyroxin supprimieren.

Weitere Schilddrüsenveränderungen unter Lithium-Therapie wie Hypothyreose und Hyperthyreose wurden mitgeteilt. Lithium-bedingte Rhythmusstörungen am Herzen wie sinusatriale Blockbilder, Sinusbradykardie und Ersatzrhythmus werden seltener beobachtet. Häufiger dagegen sind unspezifische Veränderungen der Repolarisation von T-Abflachung und T-Negativierung. Bei unserem Patienten bestand lediglich eine Sinusbradykardie ohne subjektive Beschwerden. Auch weitere kardiale Nebenwirkungen unter Lithium-Therapie sind bekannt geworden.

Polyurie:

Polyurie und Polydipsie sind die am häufigsten zu beobachtenden renalen Nebenwirkungen, die sowohl bei einem im therapeutischen als auch im toxischen Bereich liegenden Lithiumspiegel auftreten können. In einer prospektiven Studie zeigte sich eine Polyurie in 12 % der Fälle.

Mögliche Ursachen der Lithium-induzierten Polyurie

1. Stimulation des Durstzentrums
2. Unterdrückung der ADH-Sekretion
3. Verhinderung des ADH-induzierten Anstieges des zyklischen AMP
4. Inhibierung der Adenylzyklase
5. Verminderung der Flüssigkeitsreabsorption im proximalen Tubulus und in der Henleschen Schleife
6. Verminderung der medullären Osmolarität

Die Ursache der Lithium-induzierten Polyurie ist komplex. Einmal soll Lithium das Durstzentrum stimulieren können. Diese Hypothese ist jedoch durch verschiedene Untersuchungen, in denen ein Wasserentzug die Polyurie nicht vermindert, in Frage gestellt worden. Besonders bei psychiatrischen Patienten muß daneben eine psychogene Polydipsie gegen einen renalen Diabetes insipidus abgegrenzt werden. Durch die Bestimmung der Serumosmolarität kann die Differentialdiagnose erleichtert werden.

Sowohl bei der Stimulation des Durstzentrums als auch bei der psychogenen Polydipsie wird Wasser über den Bedarf hinaus dem Körper zugeführt. Folge ist bei größeren Trinkmengen ein Abfall der Serumosmolarität in den niedrig-normalen Bereich. Beim renalen Diabetes insipidus geht dem Körper vermehrt Wasser verloren. Hierdurch wird durch Steigerung der Serumosmolarität das Durstzentrum stimuliert.

Eine weitere Erklärung der Lithium-induzierten Polyurie wäre eine Unterdrückung der ADH-Sekretion, also ein zentraler Diabetes insipidus. Dies scheint jedoch sehr selten zu sein. Bisher sind 4 Patienten beschrieben worden, bei denen sich der Konzentrationsdefekt nach Verabreichung von ADH besserte. Darüber hinaus wurde lediglich bei einem Patienten ein abnorm niedriger ADH-Spiegel gefunden. In den meisten Fällen handelt es sich bei der Lithium-induzierten Polyurie um eine renale Resistenz der Wirkung des antidiuretischen Hormons, wobei der primäre Wirkungsmechanismus in einer Verhinderung des Vasopressin-vermittelten Anstieges des zyklischen AMP liegt oder in einer Inhibierung der Adenylzyklase. Neuere Mikropunktionsstudien und Clearance-Bestimmungen, die an Lithium-behandelten Ratten mit Polyurie durchgeführt wurden, lassen zusätzliche Mechanismen vermuten: Die Flüssigkeitsreabsorption im oberflächlichen proximalen Tubulus und in der Henleschen Schleife war vermindert, wobei die Wasserrückresorption im distalen Tubulus und in den Sammelrohren gesteigert war. Aufgrund dieser Untersuchungen wird vermutet, daß der Lithium-induzierte Konzentrationsdefekt eher Folge einer Unterdrückung der Funktion des proximalen Tubulus und der Henleschen Schleife ist als eine Beeinträchtigung der ADH-Wirkung. Nach Absetzen der Lithium-Therapie geht die Polyurie allmählich zurück. In seltenen Fällen bleibt sie jedoch bestehen, möglicherweise als Ausdruck eines irreversiblen Tubulusschadens (FLASBECK, 1987). Bei Lithiumaspartat treten diese Nebenwirkungen nicht auf, da hier wesentlich niedrigere Serumkonzentrationen (max. 0,6 mval/l) zur Therapie ausreichen (intrazelluläre Schlepperfunktion der Aspartate).

Stoffwechselverhalten:

Lithium wird bei oraler Gabe schnell und (innerhalb 8 h) vollständig aus dem Verdauungstrakt resorbiert. Der maximale Plasmaspiegel wird 2–4 h nach Aufnahme erreicht.

Die Lithium-Ionen werden anfänglich im Extrazellulärraum verteilt; in die einzelnen Gewebe dringen sie unterschiedlich schnell ein. Die Blut-Hirn-Schranke wird nur langsam durchdrungen. Nach Einstellung des Gleichgewichts enthält der Liquor 40 % der Plasma-Konzentration. In Muskulatur und Knochen liegt eine höhere Konzentration vor als in der Extrazellulärflüssigkeit.

Lithium ist nicht an Plasmaproteine gebunden.

Etwa 95 % der Einzeldosis werden mit dem Urin ausgeschieden. Ein bis zwei Drittel der Dosis werden während einer Anfangsphase von 6–12 h ausgeschieden. Darauf folgt eine langsame Ausscheidungsphase von 10–14 Tagen.

Die renale Lithium-Clearance beträgt 20 % der Kreatinin-Clearance (= 10–30 ml/min). Weniger als 1 % der aufgenommenen Dosis werden in den Faeces und 4–5 % mit dem Schweiß ausgeschieden. Da Lithium auch in der Muttermilch erscheint, dürfen Patientinnen unter Lithium-Therapie nicht stillen.

80 % des glomerulär filtrierten Lithiums werden tubulär rückresorbiert. Dabei konkurriert es mit

Natrium. Bei salzreicher Kost wird also proportional mehr Lithium rückresorbiert, wodurch die Lithium-Konzentration im Serum ansteigt. Somit kann es leicht zur gefährlichen Kumulation kommen, da Lithium ohnehin nur eine sehr geringe therapeutische Breite besitzt.

Lithium ist hinsichtlich seiner Wechselwirkungen mit erregbaren Membranen und den elektrophysiologischen Konsequenzen mehr dem Natrium als dem Kalium ähnlich. Es kann Natrium im Suspensionsmedium eines Nerven ersetzen, ohne daß sich Ruhepotential und Depolarisationsvorgang ändern.

Ist Lithium durch die Zellmembran in den Intrazellulärraum gelangt, dann wird es nur mit 1/10–1/25 der für Natrium gemessenen Geschwindigkeit wieder aus der Zelle entfernt. Gleichzeitig wird der Kalium-Rücktransport in die Zelle behindert, so daß nach einiger Zeit auch ein Teil des intrazellulären Kaliums durch Lithium ersetzt wird. Daraus folgt eine Abnahme des Ruhepotentials mit Beeinträchtigung der Erregungsleitung.

Trotz der schnellen Resorption aus dem Magen-Darm-Trakt, (höchster Lithium-Serumspiegel etwa nach 2–4 Stunden, totale Lithium-Absorption nach 6–8 Stunden) tritt ein relativ gleichmäßiger Serumspiegel erst nach ungefähr 7 Tagen ein. Erst nach dieser Zeit und in manchen Fällen erst nach 3–6 Monaten beginnt der therapeutische Effekt. Lithium wird nicht an Plasmaproteine gebunden und nicht metabolisiert. Es passiert passiv nur langsam die Zellmembran und gelangt – bis zu einem Gleichgewichtsgradienten von bis zu 4:1 in den intrazellulären Raum. Dabei verdrängt das Lithium-Ion Natrium⁺ aus der Zelle. Es wird aus Erythrozyten nicht aktiv rücktransportiert. Es verdrängt Natrium aus der Zelle, wobei Natrium aber durch aktiven Transport 10–25 mal schneller als Lithium aus der Zelle gepumpt werden kann. Die Gewebekonzentrationen können aus der folgenden Tabelle ersehen werden, die SCHOU anhand von Autopsien von mit Lithium behandelten Patienten erstellt hat.

Tab. 5: Lithium-Konzentrationen in verschiedenen Geweben (in mval/kg)

Fett:	0,0	Darm:	1,5	Muskel:	2,0
Leber:	1,0	Lunge:	1,6	Myokard:	2,1
Haut:	1,3	Pankreas:	1,6	Knochen:	4,1
Milz:	1,3	Aorta:	1,7	Liquor:	ca. ½ Serumkonz.
Gehirn:	1,4	Nierenrinde:	1,8		

Man sieht daraus, daß Lithium in keinem Gewebe, ausgenommen im Knochen (und Schilddrüse), besonders angereichert wird. Einmal wurden bei der chemischen Analyse des Herzmuskels einer an Myokarditis verstorbenen Patientin (unter Lithium-Therapie) 214 mval Lithium/kg vorgefunden; hier erhebt sich allerdings die Frage, ob die Analyse richtig war, denn die Ergebnisse der oben angeführten Tabelle wurden mehrfach bestätigt.

Bei der Untersuchung der Lithium-Konzentration im Gehirn fand SCHOU die niedrigste in Rückenmark und Brücke, die höchste in den Spinalganglien. Hierbei entsprachen die Lithium-Konzentrationen allerdings nur etwa denen der Extrazellulärflüssigkeit. Nach einer Untersuchung von FRANCIS (1970), der die Obduktion zweier Patienten mit normaler Lithiumdosierung zugrunde liegt, ist die niedrigste Lithium-Konzentration des Gehirns in der grauen Substanz und die höchste in der Brücke zu finden. Die erhöhte Konzentration in Brücke (und Kleinhirn) ist eine Erklärung für Tremor und Ataxie als Vergiftungszeichen.

Tab. 6: Lithium-Konzentration (mval/l) im Gehirn zweier Patienten, die unter normaler Lithium-Dosierung (900 mg/die) starben

	Pat. 1	Pat. 2
Serum (post mortem)	0,25	0,35
Graue Substanz	0,15	0,24
Weißer Substanz	0,18	0,34
Cerebellum	0,17	0,35
Pons	0,35	0,65

Ausscheidung:

Zu 96 % wird Lithium unverändert renal ausgeschieden. 70 % bis 80 % des Glomerulumfiltrats werden wie Natrium im proximalen Tubulus rückresorbiert, so daß die Lithium-Clearance nur ungefähr 20 % der

des Kreatinins entspricht. Hieraus folgt, daß nur Diuretika, die am proximalen Tubulus angreifen, eine Steigerung der Lithium-Clearance bewirken können. Die Tatsache, daß Lithium und Natrium im proximalen Tubulus wahrscheinlich um denselben Träger konkurrieren, erklärt, daß bei einem Natrium-Mangel mehr Lithium rückresorbiert werden kann. Die verbleibenden 4% werden hauptsächlich über Faeces und Haut, aber auch mit Sputum, Speichel und Spermaflüssigkeit ausgeschieden. Die normale glomeruläre Filtrationsrate von Lithium (etwa 15–30 ml/min) ist weitgehend unabhängig vom Lithium-Serumspiegel. Sie sinkt im Alter auf ca. 10–15 ml/min., was für die Dosierung eine wesentliche Rolle spielt.

Tab. 7: Halbwertszeit von Lithium bei verschiedenen Altersstufen

Jugendliche	ca. 18 Std.
Erwachsene	ca. 24 Std.
Ältere	ca. 30–36 Std.

Es ist zu beachten, daß manische Patienten Lithium signifikant länger im Körper zurückhalten. Dabei vertragen sie höhere Serumspiegel besser. Erst beim Abklingen der manischen Phase sinken Lithium-Bedarf und -Toleranz. Damit steigt die Intoxikationsgefahr.

Toxizität:

Toxische Wirkungen können bereits bei Serumkonzentrationen auftreten, die nur gering über der oberen Grenze des Normbereiches (0,8–1,2 mval/l) liegen; bei Werten über 2 mval/l muß mit sehr ernstesten toxischen Symptomen gerechnet werden.

Symptome und klinische Befunde:

ZNS, Muskulatur

- Benommenheit
 - Müdigkeit
 - Antriebsminderung
 - Apathie
 - Somnolenz
 - Schwindel
 - Tinnitus
 - Augenflimmern
 - Reflexsteigerung
 - Muskelfaszikulieren
 - Hypertonus der Muskulatur
 - Dysarthrie
 - Ataxie
 - Athetose
 - Streckkrämpfe
 - Grand-mal-Epilepsie
 - Gefühllosigkeit der Haut
 - Urin- und Kotinkontinenz
 - Verwaschene Sprache
 - Verschwommenes Sehen
 - EEG-Veränderungen
 - Koma
- Herz, Kreislauf
- Herzrhythmusstörungen
 - Blutdruckabfall
 - starke Verminderung des Serum-Kaliums
 - Herzstillstand

Gastrointestinaltrakt

- Appetitlosigkeit
- Völlegefühl
- Übelkeit
- Erbrechen
- Leibschmerzen
- Mundtrockenheit
- Durstgefühl
- Diarrhoen
- Verstopfung
- Metallischer Geschmack

Urogenitaltrakt

- Polyuric; bei starker Intoxikation: Oligouric/Anurie
- akutes Nierenversagen
- Parenchymschäden der Niere
- Albuminurie, ADH-refraktärer Diabetes insipidus
- Unterdrückung der Spermio-genese und der Spermienbeweglichkeit

Teratogenität

- bei Anwendung im 1. Trimenon der Gravidität: Herz- und Gefäßmißbildungen, ZNS- und Ohrmißbildungen, Entwicklung nur einer Nabelarterie

Sonstige Symptome

- Strumaentwicklung (durch Hemmung des intrathyreoidalen Jodumsatzes und folgender TSH-Ausschüttung, reversibel)
- Knochenmarksdepressionen: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie

Bei vorbestehenden Elektrolytstörungen können viele der obengenannten Symptome schneller auftreten. Es ist noch nicht endgültig geklärt, warum diese Wirkungen nach Absetzen des Präparates so lange andauern. Es gibt allerdings Erklärungsversuche, wonach die Lithium-Konzentration im Gehirn, Liquor oder im intrazellulären Raum dafür verantwortlich ist, denn der Austritt von Lithium aus Gewebe oder Zellen erfolgt nur sehr langsam.

Nachweis:

Tab. 8: Nachweis und Grenzwerte für Lithium

Probenmaterial		Methode	Nachweisgrenze	Grenzwerte
Serum	2 ml	ICP-MS	0,5 µg/l	< 4,8 µg/l
Harn	10 ml		0,5 µg/l	
Lebensmittel	0,5 g		25 µg/kg	Schweinefleisch-NW: 3–4 mg/kg
Hausstaub	0,5 g		25 µg/kg	< 2,2 mg/kg
Boden	1 g		25 µg/kg	DEK: 50–65 mg/kg

Der Nachweis des Lithiums erfolgt flammenphotometrisch (bei 670,8 nm) oder mit der Atom-Absorption-Spektralphotometrie.

Therapie:

1. Blutentnahme – Labor.
 2. Magenspülung, Medizinalkohle (10 g), Natriumsulfat (2 Eßl.).
 3. Infusion von 2 l physiologischer Kochsalzlösung mit 300 mval NaCl in 6 Stunden. – Kein Furosemid!!!
– oder $6 \times 1 \text{ g NaCl oral}$.
 4. Frühzeitig Herzschrittmacher zur Therapie bradykarder Herzrhythmusstörungen.
 5. HD und PD bei Lithium-Konzentration von mehr als 4 mval/l oder bei Lithium-Konzentration von 2–4 mval/l und schlechtem Allgemeinzustand (z. B. Pneumonie, Niereninsuffizienz).
- Bei allen anderen Patienten Kontrolle der Entgiftung durch Aufzeichnung des Serum-Lithiums alle 3 Std. auf semilogarithmischem Bogen. Nach 6 Std. soll eine Linie durch den 3- und 6-Stunden-Wert bis zum Schnittpunkt mit der Abszisse gezogen werden, die einer Serum-Lithium-Konzentration von 0,6 mval/l entspricht.

Wird der 0,6 mval/l-Wert schneller, als in 36 Std. erreicht. Fortführung der unterstützenden Maßnahmen (nachfolgende Diuretika ZVD-Kontrolle, Flüssigkeits- und Na-Bilanz) bis unter 0,6 mval/l.

Wird der 0,6 mval/l-Wert später, als in 36 Std. erreicht, oder verschiebt er sich über diesen Wert, soll mit einer Dialyse begonnen werden.

Forcierte Diurese:

Wirksamkeit von Diuretika gegen erhöhte Lithium-Konzentration im Serum (fallend):

1. Theophyllin: Lithium-Clearance: 24,8
2. Harnstoff
3. Acetazolamid (Diamox®): Lithium-Clearance: 11,2
4. Mannit: Lithium-Clearance 11,4 bei langsamer Infusion (9,9 rasch)
5. Na-bicarbonat: Lithium-Clearance 9,2
6. Spironolacton
7. Ammoniumchlorid: Lithium-Clearance: +2
8. Etacrynsäure: Lithium-Clearance: +2
9. Thiazide: Lithium-Clearance: –2
10. Furosemid: Lithium-Clearance: –11. Also nie Furosemid bei Lithium-Intoxikation.

Eine Konzeption unter Lithium-Therapie kann eine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch darstellen.

Pneumonien (s. Kasuistiken unten) stellen häufig die letale Komplikation, daher sind neben der Egiftung in jedem Fall allgemeine Maßnahmen der Intensivpflege wie Infektionsprophylaxe, evtl. Digitalisierung, kontrollierte Flüssigkeitsbilanz, Lungenphysiotherapie, Sauerstoffzufuhr, evtl. Intubation mit Beatmung und laufende Kontrolle von ZVD, Blutdruck, Puls und Temperatur erforderlich.

Theophyllin wirkt an der Niere durch einen direkten Niereneffekt (Angriff auf den tubulären Rücktrans-

port und eine Steigerung der GFR). Außerdem wird die Niere stärker durchblutet und es wird ein Natrium⁺- bzw. Lithium⁺-reicher Harn ausgeschieden. Dabei ist es besonders wichtig, für eine ausgewogene Natriumbilanz zu sorgen, da die Natrium-Ausscheidung ca. siebenmal höher ist, als die in einer Vergleichsgruppe ohne Theophyllin.

Von allen Medikamenten wirkt Theophyllin mit Abstand am besten bei der Steigerung der Lithium-Clearance.

Tab. 9: Lithium- und Natrium-Clearance und Reabsorption von Lithium bei Anwendung verschiedener Diuretika.

	Lithium	Natrium	Reabsorption von Lithium
Kontrollgruppe	5,2	0,6	355,1
Mannit langsam	11,4	0,8	115,0
schnell	0,0	0,7	113,5
NaHCO ₃	9,2	0,5	182,0
Theophyllin	24,8	4,5	79,0
Acetazolamid	11,2	1,2	140,0

Zur Indikationsstellung der Dialyse bei der Behandlung einer Lithium-Vergiftung schlägt SCHOU folgendes Vorgehen vor:

1. Bei einer Lithium-Konzentration von mehr als 4 mval/l Beginn mit einer Dialyse (HD oder PD).
2. Bei einer Lithium-Konzentration von 2–4 mval/l und schlechtem Allgemeinzustand des Patienten Beginn mit einer Dialyse.
3. Bei allen anderen Patienten genaue Kontrolle des Lithium-Serumspiegels, ob eine ausreichend schnelle Elimination aus dem Organismus erfolgt. Aufzeichnung des Serum-Lithiums alle drei Stunden auf einem semilogarithmischen Bogen. Nach sechs Stunden soll eine Linie durch den 3 Stunden- und den 6-Stunden-Wert bis zum Schnittpunkt mit der Abszisse gezogen werden, die einer Lithium-Serumkonzentration von 0,6 mval/l entspricht. Analog soll jeder folgende 3 Stunden-Wert mit dem letzten Serum-Lithium-Wert verbunden werden.

Wird der 0,6 mval/l-Wert schneller, als in 36 Stunden erreicht, soll die Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen (unter Kontrolle des zentralen Venendruckes, der Serumelektrolyte, Flüssigkeitszufuhr und -abfuhr sowie der Natrium-Ausscheidung im Urin) bis zum Absinken des Lithium-Serumwertes unter 0,6 mval/l und Erreichen eines guten Zustandes des Patienten fortgeführt werden. Wird der 0,6 mval/l-Wert später als in 36 Stunden erreicht, oder verschiebt er sich zu irgendeiner Zeit über diesen Wert hinaus, soll mit der Dialyse begonnen werden.

Spironolacton ist zur Behandlung der Lithium-Vergiftung ungeeignet (s. Fall 1).

Furosemid hat auf die Lithium-Clearance keinen bzw. sogar einen negativen Effekt. Es werden vermehrt Natrium⁺-, Kalium⁺- und H⁺-Ionen ausgeschieden (Hemmung der Reabsorption im proximalen Tubulus), wobei Lithium⁺ deshalb leichter rückresorbiert werden kann, weil es im proximalen Tubulus wahrscheinlich mit Natrium⁺ um ein Transportsystem konkurriert.

Die Gruppe der Thiazid-Diuretika wirkt ebenfalls am distalen Tubulus und hat daher keinen positiven Einfluß auf die Lithium-Ausscheidung. Wie aus den Tabellen ersichtlich ist, ist der Carboanhydrasehemmer Acetazolamid (Diamox®) sehr gut zur Lithium-Elimination geeignet. Durch Hemmung der Carboanhydrase werden vermehrt HCO₃⁻- und Na⁺ in die Tubuli sezerniert, wodurch Lithium in erhöhtem Maße an das Bikarbonat-Anion gebunden ausgeschieden werden kann. Möglicherweise blockiert Acetazolamid zusätzlich die Lithium-Rückresorption im proximalen Tubulus.

Der Vorteil der Peritonealdialyse gegenüber der Hämodialyse besteht darin, daß sie einfacher und sparsamer in der Anwendung ist und die Gefahr eines Rebound-Effekts wegen der langen Laufzeit niedriger gehalten wird. Da Lithium nur langsam aus den Zellen herausdiffundiert, ist ein Wiederanstieg der Lithium-Konzentration im Serum nach kurzer Hämodialyse leicht möglich. Die Geschwindigkeit, in der Lithium aus dem Serum in die Peritoneal- oder Hämodialyseflüssigkeit übertritt, ist umso größer, je höher die Lithium-Konzentration im Serum ist. Eine Indikation zur PD (im Gegensatz zur HD) besteht im Falle einer Fremdblutkompatibilität, einer allgemeinen Blutungsgefahr oder bei kardial dekompensierten Patienten. Allerdings entfernt die Hämodialyse harnpflichtige Substanzen ca. 6 mal schneller als die PD

und bewirkt daher eine raschere Korrektur des »Millieu interne«. Will man der Gefahr eines Wiederanstiegs der Lithium-Konzentration im Serum entgegen, muß die Hämodialyse in kurzen Abständen wiederholt bzw. mit der PD abgewechselt werden.

HANSEN empfiehlt den Einsatz der Dialyse, wenn die Lithium-Serumkonzentration weniger als 20 % in 6 Stunden abfällt.

Kasuistiken: (SCHMIDT-COLINET, 1980)

1. Fall:

Die 61jährige Oberlehrerin L. K. war seit 25 Jahren mit einer in Remissionen verlaufenden endogenen Depression mit 3 bis 5monatigen depressionsfreien Phasen behaftet. Zuletzt litt sie 14 Monate lang bis Dezember 1974 an einer inkurablen schweren Depression. Dabei stand sie laufend unter Antidepressiva (Noveril 240[®] 2-1-0; Norkotral[®] 0-0-1; 1 × 20 Tropfen Neurocil[®]). Mehrfach wurde versucht, mit einer Lithium-Therapie die Rezidivbereitschaft abzufangen (letzte Lithium-Serumkontrolle: 31.3.1975: 0,6 mval/l).

Als zusätzliche Belastung für die Patientin bestanden bereits ein Bluthochdruck und eine Niereninsuffizienz mit erhöhten Kreatinin- (1,5–1,8 mg%) und Harnstoffwerten (55–86 mg%). Wegen einer Pneumonie (Fieber, Husten, bronchiopneumonischer Befund in beiden Lungenunterlappen) bekam sie ab dem 13.2.1975 Demebron[®] (4 × 1 Tablette). Am Tag darauf wurde sie benommen und verwirrt. Ihre Sprache war verwaschen und sie mußte erbrechen. Am 16. und 17.2. bekam sie je 1 × 100 mg Doxycyclin i. v. Bis zum 17.2. nahm sie 400 mg Lithiumcarbonat 2 mal täglich ein (= 21,6 mval Lithium/die). Als die Patientin am 18.2. in die toxikologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München aufgenommen wurde, zeigte sie eine traurige Verstimmung, Sprachstörungen, einen mittelgroßen Tremor, Gesichts- und Fingernagelzyanose und in der Lunge links basal Rasselgeräusche (sonst o. B.). Die Lithium-Serumkonzentration betrug an diesem Tag 2,0 mval/l (Urin: 4,9 mval/l).

Eine Röntgenaufnahme der Lunge zeigte einen Pleuraerguß an der lateralen Thoraxwand links (rechte Lunge frei). Wegen der Niereninsuffizienz wurden zur Verbesserung der Ausscheidung Furosemid und Mannit gegeben. Am 19.2. war die Patientin derart somnolent, daß dem Konsiliararzt für Psychiatrie die Kontaktaufnahme mit der Patientin nicht möglich war. Die Temperatur stieg von 37,8 °C auf 39,6 °C. Ein EKG vom 22.2. zeigte große Pulsfrequenzschwankungen (60–150 Schl./min). Der Blutdruck blieb bei 160/90 mmHg relativ konstant. Röntgen: Thorax o. B. Aus der Magensonde kam kaffeessatzartiges Sekret, worauf eine Eiswasserspülung vorgenommen wurde. Bei der neurologischen Untersuchung zeigte die Patientin bei Schmerzreizen lediglich ungezielte Abwehrbewegungen. Außerdem: Tremor, Unruhe, Grimassieren, starrer Blick bei nach hinten überstrecktem Hals; erheblicher Rigor bei Kopfeigung nach vorn. Am 23.2. zeigte das EKG einen AV-Block 2. Grades mit vereinzelt Extrasystolen. Wegen der Tachykardie (bis 150 Schl./min) wurde Practolol verabreicht. Eine Lumbalpunktion war bis auf reichlich Erythrozyten im Liquor unauffällig. Am 24.2. wurde wieder ein arrhythmisches EKG abgeleitet. Der Allgemeinzustand der Patientin verschlechterte sich: sie lag mit weit aufgerissenen Augen und überstreckter Gliederhaltung im Bett. Der Blutzucker betrug 320 mg%. Das EEG zeigte ein pathologisches Hirnstrombild mit mittel- bis hochgradigen Funktionsstörungen: vorwiegend Θ - (2–3/sec.) und Δ -Wellen niedriger Amplitude. Häufig kurzcs isoelektrisches Strecken. Nur spärlich α -Wellen.

Am 25.2. erbrach die Patientin gallige Flüssigkeit und mußte beatmet werden. Ein EKG (mit 5 ml Xylocain) zeigte eine Vorhoftachykardie, AV-Block und ventrikuläre Extrasystolen. Die Pulsfrequenz schwankte zwischen 84 und 160 Schl./min. Wegen ihres schlechten Allgemeinzustandes mußte die Patientin am 26.2. intubiert und vorübergehend mit einem Assistor beatmet werden. In der Nacht fiel der Blutdruck auf 80/60 mmHg und stieg unter Infusionen langsam wieder auf 165/90 mmHg und am 27.2. bis auf 190/100 mmHg. Die Pulsfrequenz schwankte weiter zwischen 80 nach 168 Schl./min. Ein Trachealabstrich ergab am 1.3. reichlich Pseudomonas aeruginosa. Der Blutzucker lag bei 250 mg%. Am 28.2. ging es der Patientin unverändert schlecht. Es traten Ödeme an Händen und Beinen auf. Das EEG zeigte gegenüber vorhergehenden Befund eine Verschlechterung, niedrige Spontanaktivität mit vorwiegend Θ - und Δ -Wellen. Nur vereinzelt α -Wellen. Wiederholt flachere Zwischenstrecken. Insgesamt mittel- bis hochgradige Allgemeinveränderungen.

Am 1.3. ging es der Patientin zusehends schlechter (Nachmittagstemperatur 39,2 °C). Noch einmal mußte sie mit Assistor kontrolliert beatmet werden. Ein EKG zeigte polytope, ventrikuläre Extrasystolen und

Tab. 10: Osmolalität (mosm/kg Serum- bzw. Urin)

	24.2.	26.2.	27.2	28.2.
im Serum:	381	347	347	354
im Urin:	462	462	441	420

wechselnde zunächst noch frequente Kammerkomplexe. Der Blutdruck schwankte um 160/90 mmHg und fiel am späten Nachmittag plötzlich auf 60/30 mmHg; es trat ein Herzstillstand auf. Trotz sofortiger externer Herzmassage und der Gabe von Orciprenalin und Ca^{++} intrakardial verstarb die Patientin um 22.25 Uhr an sekundärem Herz-Kreislaufversagen bei Pneumonic und hyperosmolarem Koma. – Aus rechtlichen Gründen konnte keine Obduktion vorgenommen werden.

Die Mannitinfusion zu Beginn hatte wahrscheinlich einen guten Effekt, d. h. eine Erhöhung der Lithium-Ausscheidung zur Folge, was aus den ersten Lithium-Serumkonzentrationen hervorgeht (2,0/1,75 mval/l). Das osmotische Diuretikum Mannit ist in der Niere dadurch wirksam, daß es glomerulär filtriert aber praktisch nicht rückresorbiert wird und dazu noch den intrarenalen Gefäßwiderstand herabsetzt. Dazu hindert es auch die Rückresorption von Lithium und steigert damit dessen Clearance. Hier wurde das Diuretikum gleichzeitig gegen die Niereninsuffizienz bzw. ein eventuell drohendes Nierenversagen eingesetzt.

Im weiteren Verlauf bis zum 24.2. ist kaum festzustellen, welche Faktoren die gegenüber den Anfangswerten erniedrigte Lithium-Ausscheidung bewirkten. Einer dieser Faktoren war wahrscheinlich die Gabe von Furosemid, das entweder gegen eine drohende Oliguric oder Anuric oder zur forcierten Diurese mit Mannit gegeben wurden.

In dieser Zeit, am 21.2., wurde auch eine Kochsalzinfusion (300 mval NaCl) durchgeführt. Es ist wichtig, daß bei der Lithium-Therapie für eine ausreichende Kochsalzzufuhr gesorgt wird. Eine verminderte NaCl-Zufuhr führt wie beschrieben, in der Niere zu vermehrter Lithium-Rückresorption und damit zur Vergiftungsgefahr. NaCl steigert die Lithium-Clearance allerdings nur in Grenzen: bei einer salzfreien Diät (2 mval NaCl/die) beträgt die Lithium-Reabsorption in der Niere ca. 90%. Bei einer Normaldiät (200 mval NaCl/die = 10–12 g) sinkt sie auf ca. 80% und bei Gabe von 600 mval/die nur auf ca. 75%. Als alleinige Therapie kann die Kochsalzinfusion mit 150–300 mval NaCl/6 Std. kaum empfohlen werden, da die Höhe der Salzzufuhr mit der Gefahr der Ausbildung eines Hirn- oder Lungenödems und der Erfolg in keinem angemessenen Verhältnis stehen. Außerdem tritt die erhöhte Lithium-Ausscheidung zu langsam ein, um dem schwerkranken Patienten zu helfen.

Ab dem 22.2. wurde noch das Diuretikum Spironolacton verabreicht. Es wirkt hauptsächlich im distalen Tubulus der Niere. Da Lithium aber im proximalen Tubulus rückresorbiert wird, fördern der Aldosteron-Antagonist und alle anderen Diuretika, die am distalen Tubulus angreifen, die Lithium-Ausscheidung nur wenig (nicht signifikant). Dabei steigt der Lithium-Spiegel manchmal sogar an.

Spironolacton ist also zur Therapie der Lithium-Vergiftung ungeeignet.

Ebenfalls ab dem 22.2. wurde Aminophyllin ($3 \times 0,24$ g) zur Lithium-Eliminierung eingesetzt. Da aber erst am 24.2. die nächste Lithium-Serumbestimmung durchgeführt wurde, können wir an diesem Beispiel nicht die gute Wirkung dieses Diuretikums sehen.

Am 24.2. und 25.2. wurde zur Entgiftung in diesem Fall noch Kaliumlactat eingesetzt. Gleichzeitig wurde aber auch Furosemid an diesen Tagen weggelassen. Sonst wäre die Kurve der Lithium-Serumkonzentrationen ein schöner Beleg für die Brauchbarkeit von Lactat bei der Behandlung einer Lithium-Intoxikation. Lactat wird als Puffersubstanz zur Therapie metabolischer Azidosen eingesetzt. Vor einer erfolgreichen Therapie der Lithium-Vergiftung, speziell der dabei auftretenden Grand mal-Anfälle, mit $1/6$ mol Lactat, berichtet GAIND: Schon 15 Minuten nach Infusionsbeginn sind Intensität und Häufigkeit der Anfälle zurückgegangen, um nach 30 Minuten völlig zu verschwinden. Der Erfolg kann hierbei nicht durch eine erhöhte Lithium-Clearance erklärt werden, da er schon 15 Minuten nach Behandlungsbeginn eintrat. Als Erklärungsmöglichkeit bietet sich an, daß $1/6$ molares Lactat die Anfallschwelle erhöht, oder aber ein relativ schnelles Verschwinden von Lithium aus dem Liquor bewirkt.

Ebenfalls am 24.2. wurden einmal 125 ml Natrium-Bicarbonat infundiert. Es wird im allgemeinen zur schnellen Therapie (schneller wirksam als Lactat) einer azidotischen Stoffwechsellaage und zum Alkalisieren des Harns verwendet und wirkt zunächst nur extrazellulär einer Hyponatriämie und Hyperkaliämie entgegen. Das nicht reabsorbierte Bicarbonat-Anion eliminiert dabei das Kalium⁺-Ion. Natrium wird

hierbei also gegen Kalium⁺ bzw. Lithium⁺ ausgetauscht. Natrium-Bikarbonat führt bei der Therapie der Lithium-Vergiftung zusätzlich zu guten Erfolgen, da es der Ansäuerung des Urins durch Lithium entgegenwirkt. Ähnlich wie Natrium-Bikarbonat wirken auch Natriumthiosulfat (Na₂S₂O₃) und Natriumsulfat (NaSO₄) als Kationenausscheider.

Die Kurve der Lithium-Serumwerte im vorliegenden Fall spricht gegen die Anwendung von Furosemid und für den Einsatz von Mannit (10%), Kaliumlaktat und Natrium-Bicarbonat bei einer Lithium-Intoxikation. Da Spironolacton und Aminophyllin ab dem 22.2. durchgehend gegeben wurden, läßt sich die Wirksamkeit dieser Substanzen aus den Serumwerten nur insoweit bestätigen, als die Lithium-Serumkonzentration in der Zeit vom 24.2. bis 1.3. schneller fiel, als in der Zeit vom 18.2. bis 24.2.

In diesem Fall handelt es sich sicherlich um eine chronische Lithium-Vergiftung. Trotz der niedrigen Dosierung konnte es wegen der Niereninsuffizienz, in Verbindung mit Fieber, zu einer Intoxikation kommen. Bemerkenswert ist, daß die Patientin ein halbes Jahr vorher eine ganz ähnliche Lithium-Vergiftung durchgemacht hatte (Übelkeit, Benommenheit, Verwirrtheit, verwaschene Sprache, grober Tremor), die nach Absetzen von Lithium in kurzer Zeit völlig abgeklungen waren. Es stellt sich daher die Frage, weshalb bei den ersten Vergiftungsanzeichen nicht gleich die Tabletteneinnahme reduziert oder abgesetzt wurde. Im Vordergrund der Therapie dieser chronischen Lithium-Vergiftung stand hier die Besserung des Allgemeinzustandes (Bluthochdruck, Niereninsuffizienz, Pneumonie) der Patientin. Es wurde mit Intubation, Beatmung, Digitalisierung, Antiarrhythmika, Antihypertensiva, Diuretika, Altinsulin, Antibiotika und Infusionen behandelt. Dazu kamen symptomatische Maßnahmen, einschließlich Kontrolle von ZVD, RR, Elek-

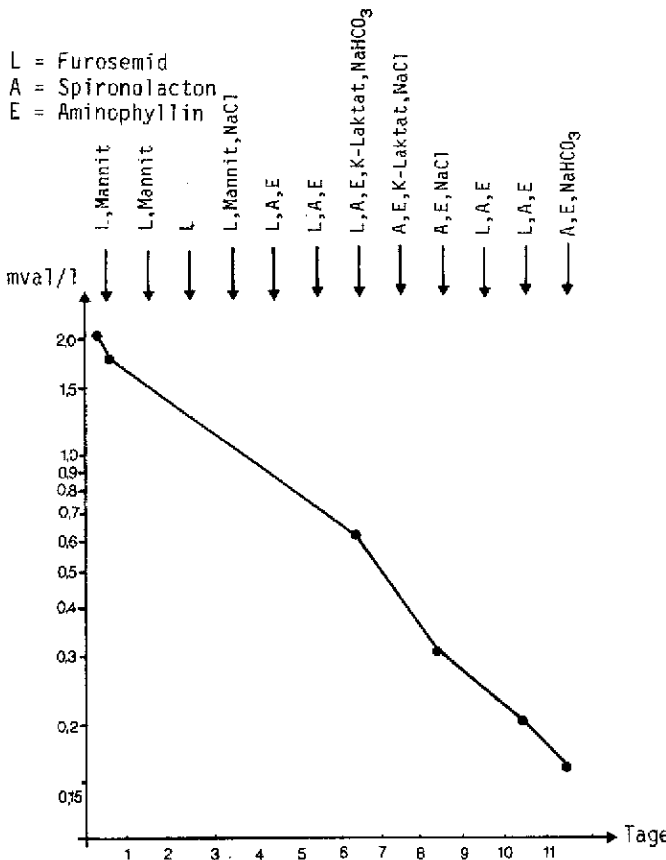


Abb. 2: Lithium-Serumkonzentration im Fall 1

trolyte, Flüssigkeitsbilanz, Physiotherapie. Die Pneumonie konnte wegen der Resistenz der Bakterien gegen Ampicillin und Oxacillin nicht aufgehoben werden. Das Antibiotogramm wurde erst zum 1.3. fertiggestellt. Die häufigste Todesursache bei Lithium-Vergiftung ist auch in der Literatur eine bronchopneumonische Komplikation. Die Vergiftung an sich behandelte man mit forcierter Diurese, Mannit, Kalium-Lactat 10%, Natrium-Bikarbonat, Spironolacton und Theophyllin.

2. Fall:

Die 54-jährige Hausfrau A. S. litt seit 8 Jahren an einer Zylothymie mit häufigen depressiven Phasen. Seit Anfang 1976 war sie in psychiatrischer Behandlung und seit dieser Zeit hatten sich die depressiven Symptome weitgehend gebessert. Nach vorheriger internistischer Untersuchung (Nierenfunktion, Herz, Kreislauf) wurde die Patientin Mitte Juni 1976 auf 535 mg Lithiumacetat (Quilonum®) 3 mal täglich (= 24,3 mval Lithium/die) eingestellt. Dazu bekam sie Tofranil® (1 × 50 mg), Tavor® (2 × 1 mg) und Truxal® (2 × 1 mg). Diese Verordnungen vertrug sie eine Woche lang recht gut. Danach seien allerdings Übelkeit, Erbrechen und ein Zittern der Hände aufgetreten, berichtete sie am 28.6.1976. Eine Lithium-Serumkontrolle an diesem Tag ergab 1,54 mval/l. Am 29.6. abends wurde die Lithium-Therapie abgebrochen und 2 Tage später wurde die Patientin unter dem Verdacht einer Lithium-Vergiftung in die toxikologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München aufgenommen, da sich Übelkeit, Erbrechen und Schwindel nicht besserten. Hier wurde eine Leberparenchymschädigung festgestellt (GOT; GPT erhöht, außerdem γ -GT und BKS). Die Lithium-Konzentration im Serum betrug nur 0,6 mval/l. Die Antidepressiva wurden abgesetzt. Der zugezogene Konsiliararzt für Psychiatrie stellte am 2.7. die Diagnose Involutionsdepression und schlug vor, die Therapie ohne Lithium, eventuell wieder mit Einsatz eines Antidepressivums fortzusetzen. Die gastrointestinale Symptomatik besserte sich rasch unter Paspertin. Am 3.7. konnte die Patientin in gutem Allgemeinzustand entlassen werden.

Im zweiten Fall handelt es sich um eine milde chronische Lithiumvergiftung. Möglicherweise trug die Vielzahl der Medikamente oder die Leberparenchymschädigung zu dieser Unverträglichkeit bei. Andererseits wird an verschiedenen Stellen berichtet, daß bei normalen Lithium-Serumwerten Vergiftungen auftreten, was die Vermutung nahelegt, daß einige, vor allem ältere Patienten, die Lithium-Therapie nicht vertragen. Wegen des niedrigen Lithium-Serumwertes (0,6 mval/l) und dem relativ guten Allgemeinzustand der Patientin wurde in diesem Fall keine spezielle Therapie durchgeführt.

3. Fall:

Wegen einer akuten Lithium-Vergiftung kam der 33-jährige Patient am 30.8.1976 um 17.30 Uhr im Rahmen einer Notfallaufnahme in die toxikologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München. Möglicherweise hatte er in suizidaler Absicht 250 Tabletten Quilonum retard® eingenommen. Im Blut fanden sich außerdem Reste von Acecarbromal und Bromureid-Metaboliten, was für die Einnahme von Schlafmitteln spricht. Zur Zeit der Aufnahme entsprach seine Bewußtlosigkeit einer Schlafmittelvergiftung der Stufe 2-3 (nach REED). Dabei waren eine klosige Sprache und ein Zucken der Gesichtsmuskulatur als erste Vergiftungszeichen aufgefallen.

Anamnese nach der Vergiftung:

Da der Patient seit 1 1/2 Jahren nicht mehr depressiv gewesen war, bekam er Klinikpackungen mit 300 Tabletten Quilonum retard®. Er gab jetzt an, 3 × 1 Tablette pro Tag verordnet bekommen zu haben. Allerdings dürfe er auf 3 × 2 Tabletten pro Tag erhöhen, falls er sich schlechter fühle. Nun könne er sich noch erinnern, daß er seit November 1975 diese erhöhte Dosis zu sich genommen habe (?).

Etwa 3 Wochen vor Aufnahme in die Klinik habe er sich zusehends unsicherer und benommener gefühlt, optische und akustische Halluzinationen seien aufgetreten, die er früher mehr gehabt habe. Er habe das Quilonum retard® sicher nicht in suizidaler Absicht genommen. Seitdem er auf Quilonum retard® eingestellt gewesen sei, habe er keine manische oder depressiven Phasen mehr gehabt.

Bei der ersten Untersuchung des Patienten (30.8.76) wurden sehr lebhaftes Eigenreflexe (TSR, BRS, RPR, PSR, ASR), allgemeine Muskelzuckungen, eine Lippenzyanose und eine Bradyarrhythmie (50/min.) festgestellt. Der Notarzt applizierte zunächst Plasmasteril (500 ml) und Mannit 20% sowie 20 mg Furosemid i. v. Als weitere Sofortmaßnahme wurde kurz danach eine Magenspülung mit Carbo medicinalis und Glaubersalz vorgenommen. Die Lithium-Konzentration im Magenspülwasser betrug 0,15 mval/l, die im Serum 5,8 mval/l (18.00 Uhr).

Medikamentöse Therapie: Anlegen eines Herzkatheters über die Vena anonyma. Der ZVD war wohl wegen einer Herzinsuffizienz auf 20 cm H₂O erhöht. Das EKG zeigte Repolarisationsstörungen, einen

Schenkelblock und eine Bradyarrhythmie mit Pausen bis zu 4 sec. bei fehlender Vorhofstimulation. Eine Thorax-Übersichtsaufnahme erbrachte keinen pathologischen Befund. Um 20.00 Uhr wurde zur Giftelimination mit einer Peritonealdialyse begonnen. Als Dialyseflüssigkeit wurde Peritofundin I K4 verwendet (140 mval Na; 4 mval K; 10,5 mval Na-Lactat).

Zu dieser Zeit hatte der Patient 38,4 °C Fieber. Bei den Laborwerten fielen zunächst vor allem Kreatinin mit 3,5 mg/100 ml, Harnstoff-N mit 40 mg/100 ml, Harnsäure mit 22,5 mg/100 ml und GPT mit 47 mU/ml auf. Da der Patient in der Nacht zusehends unruhiger wurde, bekam er noch 5×1 ml Phenobarbital. Am nächsten Tag (31.8.) krampfte er stark und erhielt 1 ml Phenobarbital, sowie 4×5 mg Diazepam. Drei EKG's zeigten immer noch Pausen bis zu $3\frac{1}{2}$ Sekunden; außerdem Extrasystolen, Überleitungsstörungen und einen AV-Block. Der Puls fiel auf 35 Schl./min. Danach wurde ein externer Herzschrittmacher mit einer Frequenz von 90/min. gelegt. Zur kardialen Unterstützung wurden 2,5 mg Orciprenalin sowie 1 Amp. Strophantin verabreicht. Der Blutdruck schwankte zwischen 90–140 mmHg syst. und 60–70 mmHg diastol. Das Sensorium des Patienten trübte sich zusehends ein. Es wurde eine Magensonde gelegt, durch welche ein zweites Mal Kohle und Natriumsulfat instilliert wurde. Das EEG zeigte eine gesteigerte Anfallsbereitschaft, langsame Θ -Wellen; insgesamt mittel- bis hochgradig verändert. Die Untersuchung des Augenkonsiliararztes ergab einen Verdacht auf ein geringes Makulaödem (Hirnödem). Bei der neurologischen Untersuchung war der Patient nicht ansprechbar und reagierte auf Berührungsreize mit myoklonischen Zuckungen im Gesicht und in den oberen Extremitäten. Der Ziliospinalreflex fehlte. Lichtreflex und Muskeltonus waren o. B. Die Muskeleigenreflexe waren seitengleich und lebhaft. Schnauz- und Palmomentarreflex waren nicht auslösbar. Gesamtbeurteilung: toxische Hirnschädigung mit erhöhter Krampfbereitschaft; keine Halbseitenzeichen.

Der Patient reagierte am 1.9. wieder auf Ansprache; er wurde zur Atem erleichterung intubiert. Am 3.9. wurde der externe Herzschrittmacher entfernt, nachdem das EKG wieder einen Sinus-Eigenrhythmus zeigte, außerdem wurde die Peritonealdialyse beendet. Insgesamt waren 190 l Peritofundin I K4 verbraucht worden, was einem Wechsel von 2 l Dialyseflüssigkeit/Stunde entspricht. Bis zum 6.9. besserte sich die Bewußtseinslage des Patienten nur unwesentlich; dann stieg der Blutzucker bis auf Werte über 240 mg%. Ein am 6.9. abgeleitetes EEG zeigte schwere Allgemeinveränderungen mit einer erhöhten Anfallsbereitschaft, aber keinen Herdhinweis; insgesamt eine deutliche Verschlechterung gegenüber dem Vorbefund. Bei einer neurologischen Untersuchung reagierte der Patient mit gerichteter Blickzuwendung und zeigte nach Aufforderung auch die Zunge. Er bewegte die Extremitäten nicht und zeigte auch bei Schmerzreizen keine Fluchtbewegungen. Der Muskeltonus der Extremitäten war erniedrigt. Die Muskeleigenreflexe der oberen Extremitäten waren auslösbar (+) und seitengleich. Die der unteren Extremitäten, wie auch der BHR waren nicht auslösbar. Der Neurologe diagnostizierte ein schweres organisches Psychosyndrom bei toxisch-anoxischer Hirnschädigung.

Am 8.9. verschlechterte sich der Zustand des Patienten wieder etwas. Die Temperatur stieg auf 38,4 °C und der Blutzuckerwert auf 300 mg%. Am 10.9. wurde die Bewußtseinslage wieder klarer; der Patient versuchte, Worte zu formulieren, war dabei aber kaum verständlich. Am 14.9. stellte der Konsiliar-Neurologe fest, daß die Sprachstörung der Rest einer zentralen Koordinationsstörung sei. Er fand keinen Anhalt für eine Aphasie oder periphere Hirnnervenausfälle. Wegen des Verdachtes auf Pneumonie bekam der Patient 10 g Carbenicillin i. v. Am 15.9. und an den folgenden Tagen wurden 3×10 g Carbenicillin + 2×80 mg Gentamycin verabreicht; außerdem physikalische Kühlung (Temperatur 38,0 °C). Ein erneut abgeleitetes EEG zeigte eine erhebliche Besserung mit noch geringgradigen Allgemeinveränderungen (verlangsamter Grundrhythmus). Am 19.9. sank das Fieber auf 36,5 °C. Es empfahl der HNO-Konsiliararzt eine logopädische Behandlung. Ein psychiatrischer Konsiliararzt sprach den Verdacht auf Borderline-Strukturen aus und erhärtete die Annahme, daß die hohe Dosis des Medikaments wohl in suizidaler Absicht eingenommen worden war. Dazu die Fremdanamnese der Mutter: Sie gibt an, ihr Sohn habe sich in seinen depressiven Phasen an sie geklammert und sie in seinen manischen Phasen abgewehrt. Vor Jahren habe er schon einmal einen Selbstmordversuch unternommen. Damals sei er in den Inn gesprungen. Die Mutter ist überzeugt, daß dies jetzt auch ein Selbstmordversuch war. Er sei nur gefunden worden, weil die Zimmerdecke der Luce, die unter ihm wohnten, feucht wurde. Man sei in seine Wohnung eingedrungen und er sei bewußtlos dagelegen. Der Wasserhahn habe offengestanden.

Am 23.9. wurde mit einer forcierten Harnstoffdiurese begonnen (3000 ml D + 200 ml Harnstoff, Harnstoff-N im Serum 144 mg/100 ml). Der Patient hatte an den zwei vorhergehenden Tagen keinen Urin ausgeschieden. Psychiatrische Stellungnahme am 30.9.: Kontaktaufnahme gelingt nicht; ausgesprochener Autismus mit depressiven verzweifelten Gedanken; Ambivalenz. Jetzt: toxische Hirnschädigung und

Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis (keine manisch-depressive Erkrankung). Zur weiteren Behandlung und differentialdiagnostischen Abklärung wurde der Patient am 8.10. in die psychiatrische Universitätsklinik verlegt. Hier wurden die Diagnosen organisches Psychosyndrom und cerebelläre Störung nach Lithium-Intoxikation bestätigt und auch hier fand sich kein Anhalt für eine manische oder depressive Phase. Bei der Erhebung des neurologischen Status fanden sich folgende Auffälligkeiten: linke Pupille etwas vergrößert, Endstellungsnystagmus bei Blick nach links und rechts, Gaumensegel wird beiderseits wenig angehoben, cerebelläre Gangstörung (etwas spastisch). Reflexe rechts sehr lebhaft, links normal; BHR nur links auslösbar. Knie-Hackenversuch beiderseits pathologisch, Finger-Finger-Versuch: geringe Dysmetrie, Dysdiadochokinese beiderseits, Dysarthrie, Sensibilität o. B.

Psychiatrischer Befund: Der Patient ist sauber und gepflegt. Er hat eine deutliche organische Wesensänderung. Meist ist er in der Stimmungslage euphorisch. Er wirkt häufig flach, heiter, etwas läppisch und distanzlos, affektiv inadäquat. Plötzlicher Umschlag in ein dysphorisches, gereiztes Bild. Die Kritikfähigkeit und die Intelligenz sind bei klinischer Beurteilung erhalten.

Am 3.11. wurde der Patient in ein neurologisches Krankenhaus verlegt. Die Laborwerte lagen bis auf eine geringe Anämie im Normbereich. Der Patient wehrte sich hier allerdings gegen die physikalische und die Sprachheilbehandlung. Statt dessen machte er ausgedehnte Läufe im Klinikgarten. Im weiteren Verlauf hielt er sich vorwiegend im Bett, lesend oder umfangreiche Briefe und Texte verfassend, auf. Er war schlampig und völlig uneinsichtig. In einem HAWIE-Test am 8.11. zeigte er einen IQ von 106. Auffällig war eine hohe Diskrepanz zwischen Verbal- und Handlungsteil. Der Benton-Test (hirnorganische Störungen) fiel schlechter aus, als erwartet werden konnte. Arbeitstempo und -qualität waren sehr gut. Es konnte lediglich eine rasche Ermüdbarkeit festgestellt werden. Die visuelle Merkfähigkeit, sowie die praktisch, handlungsbezogene Leistungsfähigkeit waren gestört. Da die Möglichkeiten, den Patienten ausreichend zu beaufsichtigen und ihn eventuell durch verstärkte Zuwendung zur Therapie zu motivieren, in dieser Klinik nicht ausreichten, wurde er zu einem erneuten Rehabilitationsversuch am 4.3.77 in das Bezirkskrankenhaus verlegt. Zu diesem Zeitpunkt – ca. 7 Monate nach der Vergiftung bestanden immer noch:

1. die cerebelläre Bewegungs- und Gangstörung,
2. das organische Psychosyndrom sowie
3. die dysarthrische Sprachstörung.

In diesem dritten Fall handelt es sich um eine schwere Lithium-Intoxikation (höchste Lithium-Serumkonzentration 5,8 mval/l). Trotz intensiver Bemühungen hatte der Patient noch über ein halbes Jahr nach der Vergiftung neurologische Folgeschäden (cerebelläre Ataxie, Bewegungs- und Sprachstörung und ein organisches Psycho-Syndrom). Selten sind Folgeschäden nach einer Lithium-Intoxikation beschrieben worden, dann aber betrafen sie meist das Kleinhirn. Allerdings kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob die Dauerschäden in diesem Fall primär durch die Lithium-Vergiftung oder nicht auch sekundär durch die langen bradyarrhythmischen Phasen mit bis zu 4 Sekunden Pause im EKG in den ersten Tagen kurz nach der stationären Aufnahme bedingt sind. Möglicherweise hätte ein noch früher angelegter externer Schrittmacher diese Symptomatik verhindern können, denn durch die erwähnte Bradykardie hat das Gehirn wahrscheinlich Schaden genommen. Neben der Giftelimination wurde auch hier auf den Allgemeinzustand des Patienten geachtet. Zur Unterstützung des Herzens wurden Digitalis und Sympathomimetika, zur Infektionsprophylaxe Antibiotika und Lungenphysiotherapie, zur Aufrechterhaltung der Nierenfunktion Diuretika und gegen die erniedrigte Glukosetoleranz Insulinpräparate gegeben. Blutdruck-, EKG-, Röntgen- und EEG-Kontrollen unterstützten die Therapie. Zur Lithium-Elimination wurden zunächst Mannit 20% und Furosemid gegeben. Dabei hat Furosemid die positive Wirkung des Mannits bei der Erhöhung der Lithium-Clearance gehemmt. Allerdings war die Kombination zur forcierten Diuresis durchaus wegen eines drohenden schockbedingten Nierenversagens indiziert. Direkt nach Aufnahme des Patienten am 30.8. um 17.00 Uhr wurde eine Magenspülung mit Carbo medicinalis und Glaubersalz durchgeführt. Wegen der raschen Resorption (total 6–8 Stunden) von Lithium hat dies nur kurze Zeit nach Ingestion noch einen Sinn. In diesem Fall wurde noch eine Lithium-Konzentration von 0,15 mval/l Magenspülflüssigkeit vorgefunden. Im Anschluß an die Magenspülung wurden NaCl und Natrium-Bicarbonat infundiert. Da die nächste Lithium-Serumbestimmung aber erst ca. 35 Stunden später durchgeführt wurde, ist deren Wirkung hier nicht abzuschätzen.

Lithium ist als kleinstes Alkalimetall sehr gut dialysierbar. In diesem Fall wurde eine am 30.8., 20.00 Uhr, begonnene Peritonealdialyse bis zum 3.9., 17.00 Uhr, fortgeführt (ca. 100 Stunden). Die Lithium-Serumkonzentration fiel dabei von 5,8 auf 1,0 mval/l. Bei einem Verbrauch von insgesamt 190 l Peritofundin

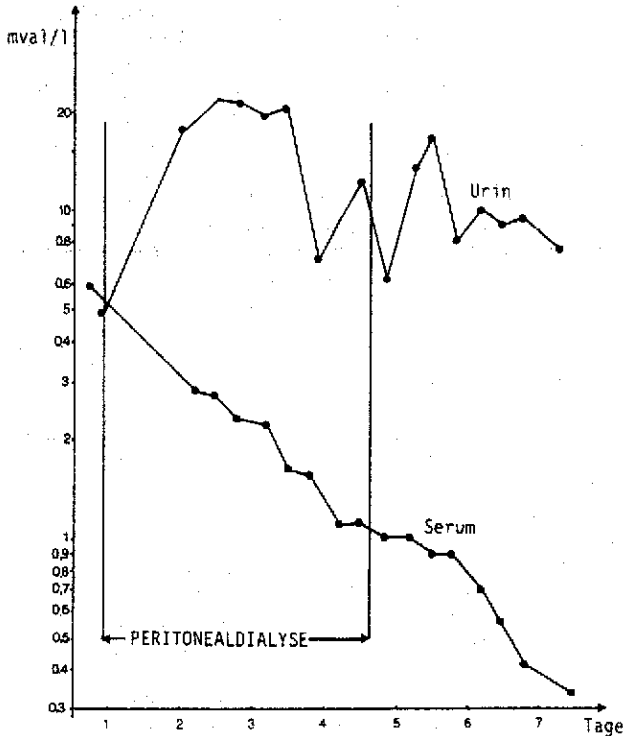


Abb. 3: Lithium-Konzentrationen in Serum und Urin

IK 4 bedeutet das einen Austausch von etwa 2 l/ Stunde. In diesem Fall muß allerdings bei Berücksichtigung der Lithium-Serumkonzentrationen festgehalten werden, daß die Peritonealdialyse nur unwesentlich mehr bewirkt hat, als die Maßnahmen von 4.9. bis 5.9. es vermochten (siehe Abb. 3).

Möglicherweise hängt dies wiederum mit der wiederholten Gabe von Furosemid in der Zeit der Peritonealdialyse zusammen. Wir vermuten, daß für die schnellere Senkung der Lithium-Spiegel während der Peritonealdialyse eher NaCl-Infusionen verantwortlich waren.

Am 3.9. nachmittags wurde das Diuretikum Etacrynsäure gegeben. In der Kurve der Lithium-Serumwerte tritt daraufhin ein relativer Anstieg auf. Diese Reaktion ist verständlich, da sich Etacrynsäure pharmakodynamisch wie Furosemid verhält. Für eine sehr gute Senkung der Lithium-Serumkonzentration sorgte am 5.9. eine Mannit-Infusion (10%).

Die Frage, ob diese Vergiftung akut und in suizidaler Absicht geschehen ist, oder eher chronisch durch Unkenntnis oder ein Mißverständnis (auswärtiges Krankenhaus: 2 × 2 Tbl./die; Patient: 3 × 1 oder 3 × 2 Tbl./die) zutage kam, muß offenbleiben. Die Tatsache, daß der Patient seit der Einnahme dieses Medikaments frei von manischen oder depressiven Phasen war, spricht eigentlich gegen einen Selbstmordversuch. Andererseits besteht die Möglichkeit, daß er aus Angst vor seinem bevorstehenden Staatsexamen eine solche Tat durchgeführt hätte. Auf alle Fälle sollten keine Klinikpackungen an Patienten gegeben werden, wie in diesem Falle geschehen. Da die meisten Suizide in einer depressiven Phase ausgeführt werden, kann durch Lithium das Suizidrisiko generell gesenkt werden.

4. Fall:

Die 58 Jahre alte Rentnerin U. H. war seit August 1964 wegen endogener Depressionen auf Lithiumcarbonat eingestellt worden (Quilonum retard® 2 × 1½ Tbl. = 1350 mg Lithiumcarbonat = 36,6 mval Lithium/die). Zusätzlich erhielt sie das Neuroleptikum Leponex-100® (2 × 1 Tablette). Bei der vorgealterten adipösen Patientin waren außerdem eine Hypertonie mit Werten um 200/100 mmHg und eine Erre-

gungsrückbildungsstörung am Herzen bekannt. Am 22.12.1976 wurde in einem Kreiskrankenhaus eine Nabelbruchoperation in Periduralanaesthetie mit Nembutal® und Thalamonal® durchgeführt, ohne, daß die Lithium-Medikation unterbrochen wurde. Am 1.1.1977 traten Krampfanfälle auf und seit dieser Zeit trübte sich das Sensorium der Patientin progressiv ein. Dazu kamen Durchfälle und dauernde Kaubewegungen, bis die Patientin am 7.1. nicht mehr ansprechbar war. Das Röntgenbild zeigte eine inhomogene Verschattung der linken Lunge als Ausdruck bronchiopneumonischer Infiltrationen. Die Reflexe waren am 9.1. sehr lebhaft auslösbar. Eine Lithium-Serumkontrolle an diesem Tag ergab einen Wert von 2,9 mval/l. Da mit einer Kochsalzinfusion keine Besserung erzielt werden konnte, wurde die Patientin am 10.1.1977 in die toxikologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München verlegt. Im Aufnahmebefund wurden unter anderem allgemeinmotorische Unruhe, Abwehrbewegungen auf Fragen, zeitlich und örtliche Desorientiertheit, Ödeme in beiden Händen und eine stark exsikierte Mundschleimhaut festgestellt. Um 18.15 Uhr betrug die Lithium-Serumkonzentration noch 1,59 mval/l. RR: 180/100; Temperatur: 38,0 °C. Es wurden eine Magensonde und ein Venenkatheter gelegt. Antibiotisch wurde die Patientin prophylaktisch mit Ampicillin und Cloxacillin abgedeckt (3 × 5 g). Sofort wurde eine Infusionstherapie mit NaCl (500 ml), 250 ml Natrium-Bicarbonat und 1 Amp. Euphyllin (0,24), 500 ml Mannit und schließlich 1000 ml Dextrose mit 150 ml Harnstoff begonnen. Die Harnstoffdiurese wurde auch am folgenden Tag fortgeführt. Im EKG waren keine Vorhof-erregung und eine abgeflachte T-Welle zu finden. Gegen Blutdruckspitzen bis zu 250/120 mmHg bekam die Patientin 2 × 0,075 mg Clonidin und 4 × 12 mg Dihydralazin.

Am 11.1. wurde der Verdacht auf eine maligne Hypertonie, eine latente Niereninsuffizienz sowie eine Magenblutung oder eine Blutgerinnungsstörung ausgesprochen. Bei einer Eiswasserspülung entleerte sich aus der Magensonde kaffeesatzartiges Sekret und beim Punktieren der Leistenvenen bildeten sich dort große Hämatome (Labor: Hb: 5,0 g/100 ml; HK: 18 %; Ery: 3,4 Mill., Quick: 16 %, BZ: 328 mg%). Aufgrund der schlechten Blutwerte bekam die Patientin in der Nacht noch vier Vollblutkonserven (à 500 ml) transfundiert. Am 12.1. stieg der Quickwert wieder auf 56 %. Der Blutdruck bleibt trotz Clonidin auf Werten um 180/80 mmHg. Nach weiteren vier Magenspülungen mit Phosphalugel® fand man kein Blut mehr. Obwohl die Lithium-Serumkonzentration am 13.1. bereits auf 0,22 mval/l abgesunken war, war die Patientin kaum ansprechbar. Allerdings wurde zu dieser Zeit im Liquor auch noch eine Lithium-Konzentration von 0,21 mval/l gemessen. Im EKG fanden sich ventrikuläre Extrasystolen und eine Bradyarrhythmie. Bei der Untersuchung der Augen konnte ein Fundus hypertonicus et arterioscleroticus festgestellt werden.

Neurologischer Befund: Patientin befolgt keine Aufforderung, Grunzen nach Schmerzreizen, Muskeldehnungsreflexe beiderseits gesteigert, kein Hinweis auf intrazerebrales Geschehen.

Am 18.1. war die Patientin wieder voll ansprechbar und wach. Sie konnte nach nochmaliger Transfusion von 2 Vollblutkonserven am 22.2. entlassen werden.

Maßnahmen einschließlich Intubation und Atemhilfe.

Gegen den erhöhten Lithium-Spiegel wurden in den ersten 4 Stunden eine NaCl-, eine NaHCO₃- (mit Aminophyllin) und eine Mannit-Infusion in kurzen Abständen hintereinander verabreicht. Es ist daher nicht möglich, die unterschiedliche Wirkung der einzelnen Substanzen in diesem Fall zu beurteilen. Mit den Lithium-Serumwerten kann aber gezeigt werden, daß die nachfolgende Harnstoffdiurese (Dextrose-Infusion mit Harnstoff) diese um 19 % schneller senkte, als die vorangehende Therapie. Die Harnstoffdiurese unterscheidet sich von der mit Mannit darin, daß vom Harnstoff bis zu ca. 60 % renal rückresorbiert wird (Mannit wird nicht rückresorbiert). Die Hauptdomänen sind dabei das Frühstadium der akuten Anurie und der hypovolämische Schock (ABRAMS schlägt für eine Harnstoffmenge von 1,5 g/kg KG 30 %ig in isosmot. Traubzuckerlösung vor). In einer Vergleichsstudie von THOMSON ist die Harnstoffdiurese nach der Gabe von Aminophyllin die zweitbeste Methode, die Lithium-Clearance zu erhöhen. Aus der Kurve der Lithium-Serumkonzentration ist in diesem Fall die positive Wirkung von Aminophyllin zu erschen (am 10.1., 20.00 Uhr und am 11.1., 7.30 Uhr, je 1 Amp. à 0,24 g) (siehe Abb. 4).

Trotz der relativ großen Giftaufnahme (60 Tbl. Lithium-Duriles® = 360 mval Lithium) verlief diese Intoxikation blande, weil das erste Symptom der Vergiftung Übelkeit mit Erbrechen auftrat. Es kann daher nicht eindeutig geklärt werden, ob die Magenspülung die entscheidende Giftelimination herbeigeführt hat oder das Erbrechen vorher. Der gute Erfolg der Gabe von insgesamt 6 g Kochsalz zur Steigerung der Lithium-Clearance kann in diesem Fall mit der hohen Lithium-Konzentration im Urin (20,0 mval/l) belegt werden.

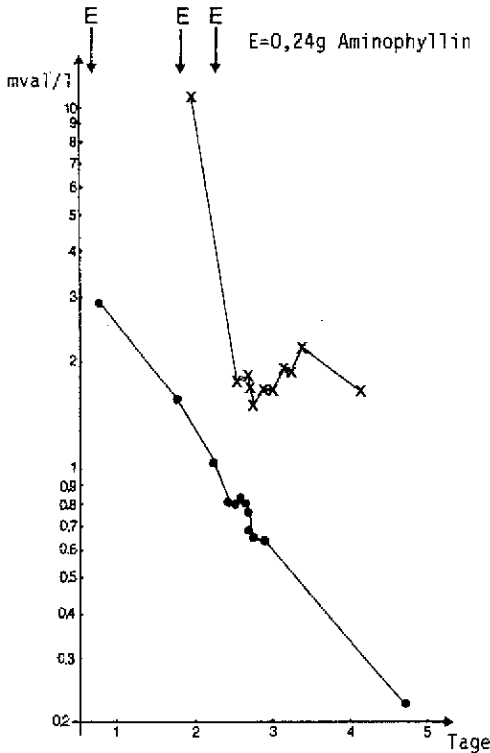


Abb. 4: Lithium-Konzentration in Serum (●) und Urin (x) in Fall 4.

Besonders zu beachten:

Prophylaxe einer Lithium-Vergiftung:

1. Klare psychiatrische Indikationsstellung (allerdings müssen Risiko und Unbequemlichkeiten der Behandlung auch gegen das Suizidrisiko und die persönlichen wie Familientragödien manisch depressiver Kranker abgewogen werden).
2. Internistische Untersuchung (Herz, Kreislauf, Nieren).
3. Regelmäßige Serumkontrollen:
 - a) zu Beginn der Therapie und nach Dosisänderung,
 - b) beim Ausklingen einer manischen Phase,
 - c) während Schwangerschaft bis nach Entbindung,
 - d) nach Operation und Narkose,
 - e) bei fiebrigen Infekten,
 - f) bei sonstigen Erkrankungen (Nieren),
 - g) bei Einnahme von Diuretika und salzarter Diät.
4. Über die Punkte 3 a–g und Alarmsymptome einer Lithium-Vergiftung (Erbrechen, Durchfall, Müdigkeit, Benommenheit, grober Tremor, verwaschene Sprache) aufgeklärte Patienten und Ärzte.
5. Kein Verschreiben von Klinikpackungen an Patienten.
6. Zusätzliche psychotherapeutische Betreuung bzw. Kontakt zum Patienten mit Einschätzungsvermögen eines Suizidrisikos.
7. Verordnung von Lithiumaspartat anstelle von Lithiumchlorid, da hier Serumkonzentrationen um 0,5 mval/l ausreichen. (Größere therapeutische Breite durch Schlepperfunktion der Aspartate).

Literatur:

- ABRAMS, W., HITZENBERGER, G., SMAHEL, O.: Die Pharmakotherapie des kardiovaskulär-renal Systems, aus: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien (1973)
- ACHONG, M. R., FERNANDEZ, P. G., MCLEOD, P. J.: Fatal self-poisoning with lithium carbonate. *Can. Med. Assoc. J.* 112, 868-70 (1975)
- AGULNIK, P. L., DIMASCIO, A., MOORE, P.: Acute brain syndrome associated with lithium therapy. *Am. J. Psychiatry* 129, 621-3 (1972)
- ALLAIN, P., ALQUER, P., FRESNEAU, D., HACHET, P.: Etude de l'élimination du lithium au cours d'une intoxication avec anurie. *Thérapie* 28, 1135-42 (1973)
- ALLGÖEN, L. G.: Laboratory experience of lithium toxicity in man. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 207, 98-104 (1969)
- ALMY, G. L., TAYLOR, M. A.: Lithium retention in mania. *Arch. Gen. Psychiatry* 29, 232-4 (1973)
- ANGST, J., DITTRICH, A., GROF, P.: Der Verlauf affektiver Psychosen und seine Modifikation durch prophylaktische Anwendung von Imipramin und Lithium. *Int. Pharmacopsychiatry* 2, 1-11 (1969)
- ANGST, J.: Die Lithiumprophylaxe affektiver Psychosen. *Ars. medici* 60, 29-40 (1970)
- AMDISEN, A.: Serum lithium determination for clinical use. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 20, 104-8 (1967)
- AMDISEN, A., GOTTFRIES, C. G., JACOBSSON, L., WINBLAD, B.: Grave lithium intoxication with fatal outcome. *Acta Psych. Scand. Suppl.* 255, 25-33 (1974)
- AMDISEN, A., SCHOU, M.: Biochemistry of depression. *Lancet* I, 507 (1967)
- AMDISEN, A., SKJØLDBORG, H.: Haemodialysis for lithium poisoning. *Lancet* II, 213 (1969)
- AOKI, F. Y., RUEDY, J.: Severe lithium intoxication: Management without dialysis and report of a possible teratogenic effect of lithium. *Can. Med. Assoc. J.* 105, 847-8 (1971)
- Report of the APA task force: The current status of lithium therapy. *Am. J. Psychiatry* 132, 977-1001 (1975)
- BAASTRUP, P. C., SCHOU, M.: Lithium as a prophylactic agent; its effects against recurrent depressions and manic depressive psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 16, 162-72 (1967)
- BAASTRUP, P. C., POULSEN, J. C., SCHOU, M., THOMSEN, K., AMDISEN, A.: Prophylactic lithium; double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent depressive disorders. *Lancet* II, 326-30 (1970)
- BAER, L., PLATMAN, S. R., KASSIR, S., FIEVE, R. R.: Mechanisms of renal lithium handling and their relationship to mineralocorticoids. *J. Psychiatr. Res.* 8, 91-105 (1971)
- BAER, L., GLASSMAN, A. H., KASSIR, S.: Negative sodium balance in lithium carbonate toxicity; evidence of mineralocorticoid blockade. *Arch. Gen. Psychiatry* 29, 823-7 (1973)
- BALDESSARINI, R. J., STEPHENS, J. H.: Lithium carbonate for affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 22, 72-7 (1970)
- BALDESSARINI, R. J., LIPINSKI, J. F.: Lithium salts 1970-1975. *Ann. Intern. Med.* 83, 527-33 (1975)
- BEST, K., KASTNER, M.: Die Lithium-Therapie der Zyklothymie. *Pharmakopsychiatr. Neuropsychopharmakol.* 7, 237-47 (1974)
- BIRCH, N. J.: Biological effect of lithium salts. *Lancet* II, 46 (1973)
- BIRCH, N. J.: Lithium accumulation in bone after oral administration in rat and man. *Clin. Sci. Mol. Med.* 46, 409-13 (1974)
- BROWN, W. T.: The use of lithium carbonate in the treatment of mood disorders. *Can. Med. Assoc. J.* 108, 742-51 (1973)
- BROWN, W. T.: Side effects of lithium therapy and their treatment. *Can. Med. Assoc. J.* 21, 13-21 (1976)
- BUHL, J., HANSEN, O. E.: Lithium forgifning. *Ugeskr. Laeger* 130, 1525-6 (1968)
- BUNNEY, W. E., Jr.: Acute behavioral effects of lithium carbonate. *Neurosci. Res. Programm Bull.* 14, 124-31 (1976)
- BUSCH, H.: Die Lithiumtherapie der affektiven Psychosen. *Med. Klin.* 73, 1129-34 (1978)
- CADE, J. F. J.: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust.* 36, 349-52 (1949)
- CASTANG, R., BONY, D., PAVAREL-GARRIQUES, J. C., CARDINAUD, J. P.: Intoxication aigue par le carbonate de lithium. *Eur. J. Toxicol.* 4, 412-5 (1971)
- MCCAWLEY, A., SHACHNOW, N. K., MENDELL, S.: Survival in lithium intoxication; status epilepticus and prolonged coma. *NY State J. Med.* 75, 407-9 (1975)
- CHAPMAN, A. J., LEWIS, G.: Iatrogenic lithium poisoning; a case report with necropsy findings. *J. Okla. State Med. Assoc.* 65, 491-4 (1972)
- CHRISTENSEN, S.: Lithium and the Kidney. *Lithium Therapie Monographs*, Vol. 3, Copenhagen (1989)
- COATS, D. A., TRAUTNER, E. H., GERSHON, S.: The treatment of lithium poisoning. *Australas. Adv. Med.* 6, 11-5 (1957)
- Suppl. CONSRUCH, U., ORTH, M., DEGKWITZ, R.: Zur klinischen Anwendung von Lithium-Aspartat. *Arzneim. Forsch.* 24, 1077 (1974)
- COHEN, W. J. et N. H.: Lithium carbonate, haloperidol and irreversible brain damage. *JAMA* 230, 1283-7 (1974)
- COPPEN, A., NOGUERA, R., BAILEY, J., BURNS, B. H., SWANI, M. S., HARE, E. H., GARDNER, R., MAGGS, R.: Prophylactic lithium in affective disorders: a controlled trial. *Lancet* II, 275-9 (1971)
- CORCORAN, A. C., TAYLOR, R. D., PAGE, L.: Lithium poisoning from the use of salt substitutes. *JAMA* 139, 685-8 (1949)
- CORRODI, H., FUXE, K., HÖKFELT, T., SCHOU, M.: The effect of lithium on cerebral monoamine neurons. *Psychopharmacologia (Berl.)* 11, 345-53 (1967)

- CUNDALL, R. L., BROOKE, P. W., MURRAY, L. G.: Controlled evaluation of lithium prophylaxis in affective disorders. *Psychol. Med.* 2, 308-11 (1972)
- DAUMEZON, G., GUIBERT, M., CHANOIT, P.: Un cas d'intoxication grave par le lithium. *Ann. Méd. Psychol.* 113, 673-9 (1955)
- DAVIS, J. M., BARLETT, E., TERMINI, B. A.: Overdosage of psychotropic drugs. *Dis. Nerv. Syst.* 29, 246-56 (1968)
- DEMERS, R. G., HENNINGER, G. R.: Pretibial edema and sodium retention during lithium carbonate treatment. *JAMA* 214, 1845-8 (1970)
- DEMERS, R. G., HENNINGER, G. R.: Electrocardiographic T-wave-changes during lithium carbonate treatment. *JAMA* 218, 381-6 (1971)
- DEMERS, R. G., HARRIS, R. L.: Die Wirkung von Natrium in der Diät auf die renale Lithiumausscheidung bei manisch depressiver Erkrankung. *Dis. Nerv. Syst.* 31, 372-5 (1972)
- DIAS, N., HOCKEN, A. G.: Oliguric renal failure complicating lithium carbonate therapy. *Nephron* 10, 246-9 (1972)
- DOBRER, P., STAMM, D.: Flammenphotometrische Lithiumbestimmung im Serum. *Clin. Chemie* 6, 178-82 (1968)
- DOUSA, T., HECHTER, O.: The effect of NaCl and LiCl on vasopressinsensitive adenylylase. *Life Sci.* (1) 9, 765 (1970)
- DYSON, W. L., MENDELSON, M.: Recurrent depression and lithium ion. *Am. J. Psychiatry* 125, 544-8 (1968)
- EGLI, H.: Erfahrungen mit der Lithium-Phosphylaxe in einer psychiatrischen Poliklinik. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 101, 157-67 (1971)
- ELIZUR, A., SHOPSIN, B., GERSHON, S., EHLENBERGER, A.: Intra-extracellular lithium ratios and clinical course in affective states. *Clin. Pharmacol. Ther.* 13, 947-52 (1972)
- ERWIN, C. W., GERBER, C. J., MORRISON, S. D., JAMES, J. F.: Lithium carbonate and convulsive disorders. *Arch. Gen. Psychiat.* 28, 646-48 (1973)
- FAVAREL-GARRIGUES, B. et J. C., BOURGEOIS, M.: Deux cas d'intoxication grave par le carbonate de lithium. *Ann. Méd. Psychol.* 130, 253-7 (1972)
- FEUERSTEIN, V.: *Anaesthetie und Nierenfunktion*. Springer Berlin, Heidelberg, New York (1969)
- FIEVE, R. R., PLATMAN, S., PLUTCHIK, R.: The use of lithium in affective disorders: I. Acute endogenous depression. *Am. J. Psychiatry* 125, 487-91 (1968)
- FIEVE, R. R., PLATMAN, S.: Lithium and thyroid function in manic depressive psychosis. *Am. J. Psychiatry* 125, 527-30 (1968)
- FLEMMENBAUM, A.: Lithium carbonate toxicity. *JAMA* 227, 941-2 (1974)
- FLASBECK, R.: Lithium-induzierte Nebenwirkungen. *MMW* 129/7, 94-96 (1987)
- FLORU, L.: Klinische Behandlungsversuche des Lithiumbedingten Tremors durch einen Betarezeptoren-Antagonisten. *Int. Pharmacopsychiatry* 6, 197-222 (1971)
- FRANCIS, R. I., TRAILL, M. A.: Lithium distribution in the brains of two manic patients. *Lancet* II, 523-4 (1970)
- FRY, D. E., MARKS, V.: Value of plasma lithium monitoring. *Lancet* I, 886-8 (1971)
- GABRIEL, E., HOFMANN, G., LENZ, G., SCHUSTER, P.: Zwei Fälle von suizidaler Lithiumintoxikation. *Wien. Med. Wochenschr.* 125, 520-2 (1975)
- GAIND, R., SARAN, B. M.: Treatment of acute lithium intoxication. *Lancet* I, 197-9 (1970)
- GAIND, R., SARAN, B. M.: Acute lithium poisoning. *Postgrad. Med. J.* 46, 629-31 (1970)
- GAUTIER, J., BRETEAU, M., LAMISSE, F., BIENVENU, P., GINES, G.: L'intoxication aigue par le carbonate de lithium. *Eur. J. Toxicol.* 5, 125-31 (1972)
- GAUTIER, J., BRETEAU, M., LAMISSE, F., BIENVENU, P., GINES, G.: L'intoxication aigue par le carbonate de lithium. *Sem. Hop. Paris* 48, 3117-22 (1972)
- GERSHON, S., YUWILER, A.: Lithium ion: a specific psychopharmacological approach to the treatment of mania. *J. Neuropsychiatry* 1, 229-41 (1960)
- GERSHON, S.: Psychopharmacology of the lithium ion. *Dis. Nerv. Syst.* 31, 333-5 (1970)
- GLESINGER, B.: Evaluation of lithium in treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust.* 41, 277-83 (1954)
- GOLDWATER, L., POLLOCK, M.: Neurological sequels after lithium intoxication. *NZ. Med. J.* 84, 356-8 (1976)
- GONICK, H. C.: Trace metals and the kidney. *Mineral Electrolyte Metab.* 1, 107-20 (1978)
- GONZALES, R., LAUTER, H.: Zur Therapie manisch depressiver Psychosen mit Lithium-Salzen. *Nervenarzt* 39, 11-6 (1968)
- GOODMAN, L. S., GILMAN, A.: *The pharmacological basis of therapeutics*. Macmillan publishing Co., New York, 5. ed., 821-2 (1971)
- GREENSPAN, K., GREEN, R., DURELL, J.: Retention and distribution patterns of lithium; a pharmacological tool in studying the pathophysiology of manic depressive psychosis. *Dis. Nerv. Syst.* 125, 512-9 (1968)
- GREIL, W.: Lithium-Phosphylaxe. *Med. Welt* 27, 517-22 (1976)
- HANLON, L. W., ROMAINE, M., GILROY, F. J., DEFTRICK, J. E.: Lithiumchlorid as a substitute for sodiumchlorid in the diet. *JAMA* 139, 688-92 (1949)
- HANSEN, H. E., AMDISEN, A.: Lithium intoxication. *Quarterly J. of Med. New Series XLVII* 186, 123-44 (1978)
- HANSEN, J. L.: The measurement of serum and urine lithium by atomic absorption spectrophotometry. *Am. J. Med. Technol.* 34, 625-33 (1968)
- HARRIS, C. A., JENNER, F. A.: The inhibition of the action of vasopressin by lithium ions. *J. Physiol. Lond.* 200, 59 (1969)

- HARRIS, C. A., JENNER, F. A.: Some aspects of the inhibition of the action of antidiuretic hormone by lithium ions in the rat kidney and bladder of the toad. *Br. J. Pharmacol.* 44, 223-32 (1972)
- HARTIGAN, G. P.: The use of lithium salts in affective disorders. *Br. J. Psychiatry* 109, 810-4 (1963)
- VON HARTITZSCH, B., HOENICH, N. A., LEIGH, R. J., WILKINSON, R., FROST, T. H., WEDDEL, A., POSEN, G. A.: Permanent neurological sequelae despite hemodialysis for lithium intoxication. *Br. Med. J.* 4, 757-9 (1972)
- HASROVEK, K., RYSANEK, K.: Die Wirkung von Lithium auf den Metabolismus der Katecholamine und Indolalkylamine beim Menschen. *Arzneim.-Forsch.* 19, 426-9 (1969)
- HAWKINS, J. B., DORKEN, P. R.: Lithium. *Lancet* I, 839-40 (1969)
- HERREGO, F. A.: Lithium carbonate toxicity. *JAMA* 226, 1109-10 (1973)
- HISAYASU, G. H., COHEN, J. L., NELSON, R. W.: Determination of plasma and erythrocyte lithium concentrations by atomic absorption spectrophotometry. *Clin. Chem.* 23, 41-5 (1977)
- HOLL, G.: Zur Lithium-Prophylaxe der Depressionen. *Med. Monatsschr.* 24, 523-5 (1970)
- HOLMBERG, M. B.: (ohne Titel). *Acta. Psychiatr. Scand. Suppl.* 207, 58 (1969)
- HORROWITZ, L. C., FISHER, G. U.: Acute lithium toxicity. *N. Engl. J. Med.* 281, 1369 (1969)
- HULLIN, R. P., Mc DONALD, R., ALLSOPP, M. N. E.: Prophylactic lithium in recurrent affective disorders. *Lancet* I, 1044-6 (1972)
- HUMBERT, G., FILLASTRE, J. P., LEROY, J.: Intoxication par le lithium. *Sem. Hop. Paris* 50, 509-14 (1974)
- HURTIG, H. I., DYSON, W. L.: Lithium toxicity enhanced by diuresis. *N. Engl. J. Med.* 290, 748-9 (1974)
- HUSSEY, H. H.: Lithium retention. *JAMA* 226, 1115 (1973)
- IBE, K., KANOWSKI, S.: Über die Gefahr der Lithiumintoxikation und ihre Behandlung. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* 204, 125 (1972)
- JENSEN, H., LADEPOED, J.: Delayed absorption of lithium in intoxication. *Euro. J. Clin. Pharmacol.* 8, 285 (1975)
- JEPHCOTT, G., KERRY, R. J.: Lithium: an anaesthetic risk. *Br. J. Anaesth.* 46, 389-90 (1974)
- JOHANSEN, S., GJOLDBERG, T.: Lithiumintoksikasjon; et fatal tilfelle. *Tidsskr. Nor. Laegeforen* 95, 160-2 (1975)
- JOHNSON, G. F., MACCARIO, M., GERSHON, S., KORBIN, J.: The effects of lithium on the electroencephalogram; behaviour and serum electrolytes. *J. Nerv. Ment. Dis.* 151, 273-89 (1970)
- JOHNSON, G. F.: Lithium neurotoxicity. *Aust. NZ. J. Psychiatry* 10, 33-8 (1976)
- JUUL-JENSEN, P., SCHOU, M.: Permanent brain damage after lithium intoxication. *Br. Med. J.* 4, 673 (1973)
- KATZ, R., CHASE, T. N., KOPIN, I. J.: Evoked release of Norepinephrine and Serotonin from brain slices; inhibition by lithium. *Science* 162, 446-7 (1968)
- KEYNES, R. D., SWAND, R. C.: The permeability of frog muscle fibres of lithium ions. *J. Physiol. (Lond.)* 147, 626-38 (1959)
- KING, L. J., CARL, J. L., ARCHER, E. G., CASTELLANET, M.: Effects of lithium on brain energy reserves and cations in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 168, 163-70 (1969)
- McKNELLY, W. V. Jr., TUPIN, J. P., DUNN, M.: Lithium in hazardous circumstances with one case of lithium toxicity. *Compr. Psychiatry* 11, 279-86 (1970)
- KOUFEN, H., CONSRUCH, U.: Die Lithiumintoxikation: Beobachtungen an 6 Fällen. *Nervenarzt* 43, 145-52 (1972)
- KOUFEN, H.: Fortschritte in der psychiatrischen Therapie durch die Lithiumbehandlung. *Med. Klin.* 73, 563-9 (1978)
- LANG, E., KOLNIG, L.: Lithiumintoxikationen. *Act. Nerv. Super.* 16, 197-8 (1974)
- LAUTER, H.: Die Lithiumtherapie; Behandlungstechnik und Ergebnisse. *Med. Welt* 24, 90-94 (1973)
- LAVENDER, S., BROWN, J. N., BERLI, W. T.: Acute renal failure and lithium intoxication. *Postgrad. Med. J.* 49, 277-9 (1973)
- LEE, C. R., HILL, S. E., DINNITRAKOU, M., JENNER, F. A., POLLITT, R. J.: The relationship of plasma to erythrocyte lithium levels in patients taking lithium carbonate. *Br. J. Psychiatry* 127, 596-8 (1975)
- LEONHARDT, K. F.: Pharmakodynamische Aspekte der Lithiumtherapie. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 99, 715-7 (1974)
- LEU TSENG, H.: Interstitial myocarditis probably related to lithium carbonate intoxication. *Arch. Pathol.* 92, 444-8 (1971)
- LEUNG, A. S. H.: Lithium carbonate. *Can. Psychiatr. Assoc. J.* 15, 189-99 (1970)
- LEVY, S. T., FORREST, J. N., HENNINGER, G. R.: Chlorthiazidbehandlung des Lithium-induzierten Diabetes insipidus. *Am. J. Psychiatry* 130, 1014-8 (1973)
- LINDKAER-JENSEN, S., NELLEMANN-SØRENSEN, P.: Inhibition of salicylate and lithium absorption in the human intestine by Copper sulfate. *Arch. Toxicol. (Berl.)* 35, 175-9 (1976)
- LJUNGBERG, S., PAALZOW, L.: Some pharmacological properties of lithium. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 207, 68-82 (1969)
- LUBY, E. D., SCHWARTZ, D., ROSENBAUM, H.: Lithium carbonate induced myxedema. *JAMA* 218, 1298-9 (1971)
- LUTZ, E. G.: Lithium toxicity precipitated by diuretics. *J. Med. Soc. NJ.* 72, 439-49 (1975)
- MACHE, A. C.: Lithium poisoning precipitated by diuretics. *Br. Med. J.* 1, 516 (1975)
- MAGGS, R.: Treatment of manic illness with lithium carbonate. *Br. J. Psychiatry* 109, 56-65 (1963)
- MAGGS, R.: Lithium intoxication. *Br. Med. J.* 1, 416 (1973)
- MAIZELS, M.: Active cation transport in erythrocytes; active transport and secretion. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 8, 202-27 (1954)

- MARINI, J. L.: On the significance of the erythrocyte lithium to plasma lithium ratio. *Br. J. Psychiatry* 130, 139-43 (1977)
- MELIA, P. I.: Prophylactic lithium; a double blind trial in recurrent affective disorders. *Br. J. Psychiatry* 116, 621-4 (1970)
- MENDELS, J., SECUNDA, S. K., DYSON, L.: Antidepressive Wirkung von Lithiumkarbonat im kontrollierten Versuch. *Arch. Can. Psychiatry* 26, 154-7 (1972)
- MESSINI, M.: Lithium toxicity and sodium intake. *Lancet* II, 266 (1971)
- MURPHY, D. L., GOODWIN, F. K., BUNNEY, W. E., JR.: Aldosterone and sodium response to lithium administration in man. *Lancet* II, 45-61 (1969)
- MURPHY, D. L., GOODWIN, F. K., BUNNEY, W. E., JR.: Leukozytosis during lithium treatment. *Am. J. Psychiatry* 127, 1559-61 (1971)
- NIELSEN, J.: Magnesium-lithium studies. *Acta Psychiatr. Scand.* 40, 19-6 (1964)
- NOYES, R., jr.: Lithium carbonate. *Dis. Nerv. Syst.* 30, 318-21 (1969)
- ÖBECK, A.: Mannitolinfusion and lithium excretion. *Br. Med. J.* 4, 550 (1972)
- OH, T. E.: Furosemide and lithium toxicity. *Anaesth. Intensive Care* 5, 60-2 (1977)
- OTTOSSEN, J. O.: Lithium in psychiatry; introduction. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 207, 9-11 (1969)
- PEREZ, G. O., OSTER, J. R., VAAMONDE, G. A.: Incomplete syndrom of renal tubular acidosis induced by lithium carbonate. *J. Lab. clin. Med.* 86, 386-94 (1975)
- PTON, M., BARTHE, M. L., LALOUM, D., DAVY, J., POILFRÉ, E., VENEZIA, R.: Intoxication aiguë par le lithium à propos de deux cas. *Thérapie* 28, 1123-33 (1973)
- PLATMAN, S. R., HILTON, J. G.: Kortikosteroidkonzentration in Plasma und Harn während der Lithiumbehandlung. *Dis. Nerv. Syst.* 32, 542-4 (1971)
- PRIEN, R. F., CAFFEY, E., M., JR., KLETT, C. J.: Lithium carbonate. *Dis. Nerv. Syst.* 32, 521-31 (1971)
- PRIEN, R. F., CAFFEY, E., M., JR., KLETT, C. J.: Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic depressive illness. *Arch. Gen. Psychiatry* 28, 337-41 (1973)
- PRIEN, R. F., CAFFEY, E., M., JR., KLETT, C. J.: Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. *Arch. Gen. Psychiatry* 29, 420-5 (1973)
- PRIEN, R. F., CAFFEY, E., M., JR., KLETT, C. J.: Lithium prophylaxis in recurrent affective illness. *Am. J. Psychiatry* 131, 198-203 (1974)
- RACLE, J. P., CHAUSSET, R.: Traitement par diurèse forcée au furosémide de l'intoxication aiguë par le lithium. *Eur. J. Toxicol. Environ. Hyg.* 9, 251-6 (1976)
- RADOMSKI, J. L., FUYAT, H. N., NELSON, A. A., SMITH, P. K.: Toxic effects, excretion and distribution of lithium chloride. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 100, 429-44 (1950)
- ROBERTS, F. L.: A case of chronic mania treated with lithium citrate and terminating fatally. *Med. J. Aust.* II, 261-2 (1950)
- SANDIFER, M. G.: Lithium and diuretics. *J. Ky. Med. Assoc.* 75, 119-20 (1977)
- SARAN, B. M., GAIND, R.: Prophylactic lithium? *Lancet* II, 284-5 (1968)
- SARAN, B. M., GAIND, R.: Lithium. *Clin. Toxicol.* 6, 257-69 (1973)
- SCHILDKRAUT, J. J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supporting evidence. *Am. J. Psychiatry* 122, 509-22 (1965)
- SCHILDKRAUT, J. J., SCHAUBERG, S. M., KOPIN, I. J.: The effects of lithium ion on H³-norepinephrine metabolism in brain. *Life Sci.* 5, 1479-83 (1966)
- SCHILDKRAUT, J. J., LOGUE, M. A., DODGE, G. A.: The effects of lithium salts on the turnover and metabolism of norepinephrine in rat brain. *Psychopharmacologica* 14, 135-41 (1969)
- SCHLANGENHAUF, G., TUPIN, J., WHITE, R. B.: The use of lithium carbonate in the treatment of manic psychosis. *Am. J. Psychiatry* 123, 201-7 (1966)
- SCHMIDT-COLNET, S.: Die Therapie der Lithiumvergiftung. *Diss. Uni München*, 1980
- SCHOU, M., JUEL-NIELSEN, N., STROMGREN, E., VOLDBY, H.: The treatment of manic psychosis by the administration of lithium salts. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 17, 250-60 (1954)
- SCHOU, M.: Lithium studies I, II, III. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 15, 70-84, 85-98, 115-124 (1958)
- SCHOU, M., BAASTRUP, P. C.: Li-treatment of manic depressive disorders. *JAMA* 201, 696-8 (1967)
- SCHOU, M., AMDISEN, A., JENSEN, S. E., OLSEN, T.: Occurrence of goitre during lithium treatment. *Br. Med. J.* 3, 710-3 (1968)
- SCHOU, M.: Lithium in psychiatric therapy and prophylaxis. *J. Psychiatr. Res.* 6, 67-95 (1968)
- SCHOU, M., AMDISEN, A., TRAP-JENSEN, J.: Lithium poisoning. *Am. J. Psychiatry* 125, 520-7 (1968)
- SCHOU, M., AMDISEN, A., THOMSEN, K.: Clinical and experimental observations concerning the absorption and elimination of lithium and on lithium poisoning. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 203, 153-5 (1968)
- SCHOU, M.: Lithium: Elimination rate, dosage, control, poisoning, goitre, mode of action. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 207, 49-53 (1969)
- SCHOU, M., BAASTRUP, P. C., GROF, P., WEIS, P., ANGST, J.: Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis. *Br. J. Psychiatry* 116, 615-9 (1970)
- SCHOU, M.: Lithium in heart muscle. *Arch. Pathol.* 94, 277 (1972)

- SCHOU, M.: Heutiger Stand der Lithium Rezidivprophylaxe bei endogenen affektiven Erkrankungen. *Nervenarzt* 45, 397-418 (1974)
- SCHOU, M.: Clinical behavioral effects of lithium. Clinical prophylactic effects and clinical pharmacology of lithium. *Neurosci. Res. Program. Bull.* 14, 117-24 (1976)
- SCHOU, M.: Pharmacology and toxicology of lithium. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 16, 231-43 (1976)
- SCHOU, M.: Advances in lithium therapy. *Curr. Psychiatr. Ther.* 16, 13-53 (1976)
- SCHOU, M., GOLDFELD, M. D., WEINSTEIN, M. R., VILLENEUVE, A.: Lithium and pregnancy I: Report from the registered lithium babies. *Br. Med. J.* 2, 135-6 (1973)
- SCHOU, M., AMDISEN, A., STEENSTRUP, O. R.: Lithium and pregnancy II: Hazards to women given lithium during pregnancy and delivery. *Br. Med. J.* 2, 137-8 (1973)
- SCHOU, M., AMDISEN, A.: Lithium and pregnancy III: Lithium ingestion by children breast fed by women on lithium treatment. *Br. Med. J.* 2, 138 (1973)
- SEDEVALL, G., JONSSON, B., PETTERSSON, U., LEVIN, K.: Effects of lithium salts on plasma protein bound iodine and uptake of J 131 in thyroid gland of man and rat. *Life Sci.* 7, 1257-64 (1968)
- SEDEVALL, G., PETTERSSON, U., FYRÖ, B.: Beziehungen zwischen renaler Lithiumclearance und Körpergewicht. *Pharmacologica Clinica* 2, 231-5 (1970)
- SHOPSIN, B.: Effects of lithium on thyroid function. A review. *Dis. Nerv. Syst.* 31, 237-44 (1970)
- SHOPSIN, B., FRIEDMANN, R., GERSHON, S.: Lithium and leucozytosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 12, 923-8 (1971)
- SHRADER, D. A.: The physiology and toxicology of lithium. *J. Kans. Med. Soc.* 73, 24-30 (1972)
- SIKES, J. C. et S. C.: Lithium carbonate treatment in psychiatry. *Dis. Nerv. Syst.* 31, 52-5 (1970)
- SINGER, K., CHENG, R., SCHOU, M.: A controlled evaluation of lithium in the premenstrual tension syndrome. *Brit. J. Psychiatr.* 124, 50-1 (1974)
- SIVADON, P., CHANOT, P.: L'emploi du lithium dans l'agitation psychomotrice à propos d'une expérience clinique. *Ann. Méd. Psychol.* 113, 790-6 (1955)
- SLETTON, I. W., GERSHON, S.: The premenstrual syndrome: a discussion of its pathophysiology and treatment with lithium ion. *Comprehens. Psychiatr.* 7, 197-206 (1966)
- SORENSEN, R., JENSEN, J., MULDER, J., SCHOU, M.: Polyuric, Polydipsie. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 243, 39 (1973)
- SPRING, G., SCHWED, D., GRAY, C., STEINBERG, J., HORROWITZ, M.: A double blind comparison of lithium and chlorpromazine in treatment of manic states. *Am. J. Psychiatry* 126, 1306-10 (1970)
- STALLONE, F., SEBALLEY, E., MENDLEWICZ, J., FIEVE, R. R.: The use of lithium in affective disorders III. *Am. J. Psychiatry* 130, 1006-10 (1973)
- STERN, D. M., FIEVE, R., NEFF, N., COSTA, E.: The effect of lithium on the turnover of brain and heart catecholamines. *Pharmacologist* 9, 210 (1967)
- STRAN, R. L.: Severe lithium chlorid poisoning with complete recovery. *JAMA* 139, 710-1 (1949)
- STRAKER, M.: Clinical experience with lithium carbonate. *Can. Psychiatr. Assoc. J.* 15, 21-7 (1970)
- STRAYHORN, J. M., Jr., NASH, J. AL.: Severe neurotoxicity despite 'therapeutic' serum lithium levels. *Dis. Nerv. Syst.* 38, 107-11 (1977)
- TANGEDAHL, T. N., GERALD, T. G.: Myocardial irritability associated with lithium carbonate therapy. *N. Engl. J. Med.* 187, 867-9 (1972)
- THOMSEN, K.: Renal lithium elimination in man and active treatment of lithium poisoning. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 207, 83-4 (1969)
- THOMSEN, K.: Renal elimination of lithium in rats with lithium intoxication. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 199, 483-9 (1976)
- THOMSEN, K., SCHOU, M.: Renal lithium excretion in man. *Amer. J. Physiol.* 215, 823-27 (1968)
- THOMSEN, K., SCHOU, M.: The effect of prolonged administration of hydrochlorothiazide on renal lithium clearance and the urin flow of ordinary rats and rats with diabetes insipidus. *Pharmacopsychiatr.* 4, 264-9 (1973)
- THOMSEN, K., SCHOU, M.: The treatment of lithium poisoning in lithium research and therapy. Johnson, F. N., (ed), New York, 227-35 (1975)
- THORNTON, W. E., PRAY, B. J.: Lithium intoxication; a report of two cases. *Can. Psychiatr. Assoc. J.* 20, 281-2 (1975)
- TRAUTNER, E. M., MORRIS, R., NOACK, C. H., GERSHON, S.: The excretion and retention of ingested lithium and its effects on the ionic balance of man. *Med. J. Aust.* 42, 280-91 (1955)
- TSUANG, M.: Lithium therapy: practical aspects. *Dis. Nerv. Syst.* 37, 282-5 (1976)
- TUPIN, J. P., SCHLANGENHAUF, G. K., CRESON, D. L.: Lithium effects on electrolyte excretion. *Am. J. Psychiatry* 125, 536-43 (1968)
- ULMAR, G., DEGWITZ, R.: Lithium-Therapie und Schwangerschaft. *Dtsch. Ärztebl.* 33, 2097 (1979)
- VAN DER VELDEN, C. D.: Toxicity of lithium carbonate in elderly patients. *Am. J. Psychiatry* 127, 1075-7 (1971)
- VERBOV, J. L., PHILLIPS, J. D., FIFE, D. G.: A case of lithium intoxication. *Postgrad. Med. J.* 41, 190-2 (1965)
- WEINSTEIN, M., GOLDFELD, M. D.: Lithium ion toxicity and pregnancy. *JAMA* 214, 1325-6 (1970)
- WILBANKS, G. D., BRESSLER, B., PEETE, C. H., Jr., CHERNY, W. B., LONDON, W. L.: Toxic effects of lithium carbonate in a mother and newborn infant. *JAMA* 213, 865-7 (1970)
- WILLIAMSON, B.: Psychiatry since lithium. *Dis. Nerv. Syst.* 27, 775-82 (1966)

- WILSON, J. H., DONKER, A. J., VANDER HEM, G. K., WIJNTJE, J.: Peritoneal dialysis for lithium poisoning. *Br. Med. J.* 2, 749-50 (1971)
- WOODY, J. N., LONDON, W. L., WILBANKS, G. D., Jr.: Lithium toxicity in a newborn. *Pediatrics* 47, 94-6 (1971)
- WREN, J. C.: Lithium carbonate: Dosage, serum levels and toxicity. *J. Maine Med. Assoc.* 63, 146-8 (1972)
- WREN, J. C., KLINE, N. S., COOPER, T. D., VARGA, E., CANA, O.: Evaluation of lithium therapy in chronic alcoholism. *Clin. Med.* 81, 33-7 (1974)
- ZALL, H., THERMAN, G., MYERS, J.: Lithium carbonate: A clinical study. *Am. J. Psychiatry* 125, 549-55 (1968)
- ZENGRAFF, J., JUNGERS, P., DÜREKE, T., MAN, N. K., CROSNIER, J.: Intoxication accidentelle par le lithium chez un hémodialysé chronique. *Nouv. Presse Med.* 4, 3183-5 (1975)