

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München**
Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller

**Der lithiuminduzierte Hyperparathyreoidismus:
Eine Analyse der Calcium- und Parathormonkonzentration bipolarer Patienten
unter einer Therapie mit Lithium und Prüfung der Eignung etablierter
Screeningempfehlungen zur Früherkennung**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von
Michael Berger
aus
Rotthalmünster
2012

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. med. Michael Riedel

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Heike Künzel
PD Dr. med. Norbert Lotz

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Emanuel Severus

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 05.07.2012

1. Theoretischer Einführungsteil	6
1.1. Die bipolare Störung.....	6
1.1.1. Symptomatik und Klassifikation.....	6
1.1.2. Epidemiologie.....	8
1.1.3. Verlauf und Komorbidität.....	9
1.1.4. Therapie.....	10
1.1.4.1. Akutbehandlung manischer Episoden.....	10
1.1.4.2. Akutbehandlung depressiver Episoden.....	11
1.1.4.3. Langzeittherapie.....	12
1.2. Lithium.....	13
1.2.1. Anwendungsgebiete.....	13
1.2.2. Lithium in der Behandlung der bipolaren Störung.....	13
1.2.3. Pharmakokinetische Eigenschaften.....	15
1.2.4. Pharmakodynamische Eigenschaften.....	16
1.2.5. Nebenwirkungen von Lithium.....	17
1.2.5.1. Nicht endokrine Nebenwirkungen.....	17
1.2.5.2. Endokrine Nebenwirkungen.....	18
1.2.5.3. Unerwünschte Effekte auf den Parathormon- und Calciumstoffwechsel.....	18
1.3. Parathormon	20
1.3.1. Parathormon als Modulator des Mineralstoffwechsels.....	20
1.3.2. Hyperparathyreoidismus.....	23
1.3.2.1. Der primäre Hyperparathyreoidismus.....	23
1.3.2.2. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus.....	24
1.3.2.3. Der tertiäre Hyperparathyreoidismus.....	25
1.3.3. Der lithiuminduzierte Hyperparathyreoidismus.....	26
1.3.3.1. Hypothesen zur Genese.....	26
1.3.3.2. Pathologische Befunde bei lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus.....	29
1.3.3.3. Screeningempfehlungen.....	30
1.3.3.4. Bedeutung einer suffizienten Früherkennung.....	30
1.3.3.4.1. Neuropsychiatrische Konsequenzen.....	30
1.3.3.4.2. Kardiovaskuläre Konsequenzen.....	33
1.3.3.5. Die normocalcämische Verlaufsform.....	34
1.4. Fragestellung und Hypothesen.....	36

1.4.1. Fragestellung der vorliegenden Untersuchung.....	36
1.4.2. Hypothesen.....	36
2. Material und Methoden	39
2.1. Stichprobe.....	39
2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	39
2.1.2. Gewinnung der Stichprobe und Untersuchungsdurchführung.....	39
2.2. Testmaterial.....	40
2.2.1. Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV.....	40
2.2.2. Erhebung demographischer und klinischer Daten.....	41
2.2.3. Psychopathologische Skalen.....	41
2.2.3.1. Hamilton Depression Scale.....	41
2.2.3.2. Young Mania Rating Scale.....	42
2.2.3.3. Beck Depression Inventory.....	42
2.2.4. Laboranalysen.....	43
2.3. Datenerhebung und Statistik.....	44
2.3.1. Datenerhebung.....	44
2.3.2. Statistik.....	44
2.3.2.1. Poweranalyse.....	44
2.3.2.2. Statistische Auswertung.....	45
3. Ergebnisse.....	47
3.1. Demographische und klinische Variablen.....	47
3.2. Calcium- und Parathormonstoffwechsel.....	51
3.2.1. Parathormonkonzentration.....	51
3.2.1.1. Assoziation mit bekannten Einflussfaktoren auf die Parathormonkonzentration.....	52
3.2.1.2. Korrelation mit Variablen einer Lithiumeinnahme.....	54
3.2.1.3. Erklärungsmodell für die Höhe der Parathormonkonzentration.....	54
3.2.2. Korrigiertes Calcium.....	55
3.2.2.1. Erklärungsmodell für die Höhe der Calciumkonzentration.....	55
3.2.3. Korrelation von Calcium und Parathormon.....	56
4. Diskussion.....	57

4.1. Parathormonkonzentration.....	57
4.1.1. Parathormonkonzentration im Gruppenvergleich.....	58
4.1.2. Einfluss unabhängiger Prädiktoren auf die Parathormonkonzentration.....	61
4.1.3. Einfluss von Lithiumspiegel, Lithiumdosis und Dauer der Therapie.....	63
4.2. Korrigiertes Calcium	65
4.2.1. Korrigiertes Calcium im Gruppenvergleich.....	65
4.2.2. Zur Korrelation von Parathormon und Calcium.....	68
4.2.3. Zur Koinzidenz erhöhter Parathormon- und Calciumkonzentrationen.....	69
4.3. Stärken der vorliegenden Arbeit.....	70
4.4. Einschränkungen der vorliegenden Arbeit.....	72
4.5. Perspektiven für die zukünftige Forschung.....	74
4.6. Schlussfolgerung.....	74
5. Zusammenfassung.....	79
6. Literaturliste.....	81
7. Abkürzungsverzeichnis.....	114
8. Danksagung.....	117

1. Theoretischer Einführungsteil

1.1. Die bipolare Störung

1.1.1. Symptomatik und Klassifikation

Affektive Störungen aus dem bipolaren Spektrum sind chronische psychiatrische Erkrankungen mit wiederkehrenden Episoden von Manie, Hypomanie, gemischten Episoden und Depression. Die üblichen Klassifikationssysteme für psychische Erkrankungen - DSM-IV (1, 2) und ICD-10 (3) - verlangen für eine Diagnose der genannten Episoden das Vorliegen bestimmter Kernsymptome im affektiven, kognitiven, behavioralen und physiologischen Bereich.

Bei manischen Episoden ist eine Störung der Affektivität ein fundamentales Charakteristikum. Eine situationsinadäquat gehobene Stimmungslage ist hierbei einer der wichtigsten Aspekte einer Manie. Nichtsdestotrotz kann ebenso eine gereizte Stimmung das klinische Bild einer manischen Episode ergänzen bzw. gänzlich prägen. Optional finden sich neben einer veränderten Affektlage oftmals auch ein vermehrter Antrieb, ein vermindertes Schlafbedürfnis, Logorrhö, Ideenflucht und Größenideen. Bei Manien schwerer Ausprägung kann es zusätzlich zu einer Manifestation psychotischer Symptome wie Halluzination und Wahn kommen. Um die Diagnose einer manischen Episode stellen zu können, müssen bestimmte Kriterien hinsichtlich Zeit und Schweregrad erfüllt sein. So werden einerseits eine Dauer von mindestens einer Woche, andererseits eine deutliche Beeinträchtigung der beruflichen Leistungsfähigkeit oder sozialer Aktivitäten oder die Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes als wesentliche Kriterien für die Diagnose einer manischen Episode nach DSM-IV definiert. Auch wenn eine Hypomanie als eigene diagnostische Kategorie in den gängigen Klassifikationssystemen aufgeführt ist, ist sie als eine quantitative Abschwächung einer Manie anzusehen. Entsprechend ist nach dem Kriterienkatalog der DSM-IV eine ernsthafte Beeinträchtigung in sozialen und beruflichen Funktionsbereichen, das Vorliegen psychotischer Symptome oder die Notwendigkeit einer Hospitalisierung unvereinbar mit der Diagnose einer Hypomanie. Die Patienten verspüren in der Regel keinen Leidensdruck, fühlen sich produktiv - und anders als bei einer Manie - werden die Symptome von Außenstehenden oftmals nicht derart explizit wahrgenommen.

Im Zentrum einer depressiven Episode stehen eine gedrückte Stimmungslage und der Verlust von Interesse und Freude. Patienten geben häufig auch ein als sehr quälend erlebtes Fehlen jeglichen Gefühls, das so genannte „Gefühl der Gefühllosigkeit“, an. Antriebs- und Energielosigkeit, eine Beeinträchtigung von Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen, Denkstörungen sowie vegetative und somatische Störungen können das klinische Bild

ergänzen. Ebenso wie bei einer Manie können auch hier Wahn und Halluzination hinzutreten. Für die Diagnose einer depressiven Episode ist nach DSM-IV eine Mindestdauer von 14 Tagen erforderlich.

Von einer gemischten Episode spricht man, wenn manische und depressive Symptome gemeinsam auftreten. Einzelne Aspekte eines Pols, beispielsweise Logorrhö, Agitiertheit, Aggression und Hyperkinesie als Zeichen einer manischen Symptomatik oder Weinen, Klagen, Grübelneigung als Kennzeichen eines depressiven Syndroms, können sich einer Episode gegensätzlicher Polarität auflagern. Nach DSM-IV müssen bei einer gemischten Episode sowohl die Kriterien für eine depressive Episode als auch eine manische Phase erfüllt sein.

DSM-IV unterteilt die bipolare Störung in vier Kategorien: Bipolar-I, Bipolar-II, zylothyme Störung und bipolare Störung nicht anderweitig spezifiziert. Bipolar-I entspricht im Wesentlichen der klassischen Definition der manisch-depressiven Erkrankung. Für die Diagnose wird eine manische oder gemischte Episode gefordert, wohingegen ein Nachweis depressiver Episoden nicht zwingend verlangt wird. Im Gegensatz dazu schreibt DSM-IV für die Diagnose von Bipolar-II wenigstens eine majore depressive Episode und eine hypomane Episode von mindestens vier Tagen Dauer vor. Jegliche positive Anamnese für manische oder gemischte Episoden schließt dabei das Vorliegen einer Bipolar-II-Störung aus.

Zyklothymie beschreibt fortlaufende Stimmungsschwankungen. Die Stimmung ist teils leicht gehoben, teils auch wieder gedrückt, ohne dass jedoch zu keiner Zeit die Kriterien für Schweregrad und Dauer einer depressiven Episode und einer Manie vollständig erfüllt werden. Die Stimmungsflektuationen sollten mindestens zwei Jahre andauern (ein Jahr bei Kindern und Adoleszenten) und sollten Ursache für eine signifikante funktionelle Beeinträchtigung sein.

Bipolare Erkrankung nicht anderweitig spezifiziert ist eine residuale Kategorie. Dabei handelt es sich um eine pathologische Abweichung der Affektlage, die zwar vom Psychiater als den bipolaren Erkrankungen zugehörig eingestuft wird, jedoch die Kriterien für die übrigen bipolaren Störungen, zum Beispiel aufgrund der Nichterfüllung von Zeitkriterien, nicht erfüllt.

Die Diagnose einer bipolaren affektiven Erkrankung nach ICD-10 erfordert mindestens zwei Episoden, die durch eine empfindliche Störung von Stimmung und Aktivitätsniveau gekennzeichnet sind. Mindestens eine Episode muss dabei diagnostisch einer Manie oder Hypomanie zuzuordnen sein. Erlebt ein Patient nur eine einzige manische oder hypomane Phase, ohne dass in der Vorgeschichte weitere affektive Episoden zu ermitteln sind, wird dies nach ICD-10 als unipolare Manie klassifiziert. ICD-10 führt Bipolar-II nicht als eigene diagnostische Kategorie, sondern unter „bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet“.

Die Differentialdiagnostik bei der bipolaren affektiven Krankheit ist umfangreich und komplex. Es kommen unter anderem eine unipolare Depression, eine schizoaffektive Störung, Schizophrenie, Persönlichkeitsstörungen Cluster B und bei Kindern ADHS infrage. Hilfreich hierbei kann eine positive Familienanamnese sein, die selbst bei psychotischen Symptomen an eine bipolare Störung denken lässt. Differentialdiagnostisch sollte außerdem sichergestellt werden, dass bipolare Symptome nicht auf einen medizinischen Krankheitsfaktor (z. B. metabolische oder neurologische Erkrankungen) oder auf direkte körperliche Effekte einer Substanz, beispielsweise im Rahmen eines Alkohol- oder Drogenabusus, zurückgehen.

Die richtige und frühzeitige Diagnose einer bipolaren affektiven Erkrankung mit ihren verschiedenen Ausprägungen und der umfangreichen Differentialdiagnostik stellt für den Psychiater bisweilen eine Herausforderung dar. Durchschnittlich wird die korrekte Diagnose erst nach acht Jahren gestellt (4, 5). Die Gründe hierfür sind mannigfaltig. Einerseits suchen laut einer Studie nur die Hälfte der Patienten nach ersten Symptomen innerhalb von fünf Jahren Hilfe auf, 36% nehmen für mehr als zehn Jahre keine medizinische Betreuung in Anspruch (4), andererseits wird die Latenz unter anderem auch dadurch begünstigt, dass insbesondere die Bipolar-II-Störung aufgrund ihrer eher subtilen klinischen Präsentation unterdiagnostiziert und oft als unipolare Depression fehlgedeutet wird. Untersuchungen haben ergeben, dass es sich bei bis zu 30% der Patienten mit der Diagnose einer unipolaren Depression um Patienten aus dem Bereich der bipolaren Erkrankungen handelt (6, 7).

1.1.2. Epidemiologie

Ein Review epidemiologischer Untersuchungen in sechs nicht europäischen Ländern berichtete von Lebenszeitraten der Bipolar-I-Störung zwischen 0,3% und 1,5% (8). In europäischen Studien zeigte sich diesbezüglich eine höhere Varianz. Die Lebenszeitprävalenz rangierte in diesen Arbeiten zwischen 0,1% und 2,4% (9-13). Die Ermittlung entsprechender Daten zur Bipolar-II-Störung gestaltet sich ungleich schwieriger. Eine retrospektive Erfassung hypomaner Episoden stellt sich aus anamnestischer Sicht aufgrund der mildereren klinischen Ausprägung und dem teilweise fehlenden Krankheitsgefühl der betroffenen Patienten als schwierig dar. Während in einer frühen amerikanischen Studie die Lebenszeitprävalenz der Bipolar-II-Erkrankung noch mit 0,6% angegeben wurde (14), berichten neuere Untersuchungen von Raten zwischen 5,5% und 10,9% (15, 16). Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig von der bipolaren affektiven Erkrankung betroffen. Das

Durchschnittsalter bei Erstmanifestation beträgt sowohl für die Bipolar-I - als auch für die Bipolar-II-Erkrankung ca. 21 Jahre (17).

1.1.3. Verlauf und Komorbidität

Die bipolare affektive Störung stellt eine hochgradig rezidivierende, lebenslange Erkrankung mit einem phasenhaften Verlauf dar (18, 19). Prospektive Studien haben ergeben, dass die kumulative Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls nach Erstmanifestation ca. 50% während des ersten Jahres, 70% Ende des vierten Jahres und 90% Ende des fünften Jahres beträgt (18, 20).

Wie oft Krankheitsphasen im Laufe eines Lebens wiederkehren ist dabei individuell sehr verschieden. Schätzungen zufolge beträgt die durchschnittliche Anzahl der im Verlauf der Erkrankung erlebten Episoden etwa zehn (21). Auch hinsichtlich der Dauer der einzelnen Episoden ist angesichts großer interindividueller Schwankungen keine verbindliche Aussage möglich. In der Regel kann davon ausgegangen werden, dass depressive Episoden länger anhalten als manische. Demnach ist bei einer unbehandelten Depression mit einer Dauer von sechs bis zwölf Monaten zu rechnen, während bei einer unbehandelten Manie diese mit vier bis sechs Monaten angegeben wird (19). Jedoch sind auch Phasenlängen von nur wenigen Tagen oder Wochen keine Seltenheit.

Bei der Mehrzahl der Patienten dominieren subsyndromale depressive Symptome und die diagnostischen Kriterien erfüllende depressive Episoden den Verlauf (22-24). Dies wiederum gilt insbesondere für die Bipolar-II-Erkrankung. Die Patienten erleben hier ca. 20 Mal häufiger depressive als hypomane Symptome (22, 23). Subsyndromale depressive Symptome und akute depressive Episoden scheinen zudem funktionell beeinträchtigender zu sein als entsprechende Ausprägungen hypomaner oder manischer Syndrome (25). Eine solche funktionelle Beeinträchtigung umfasst unter anderem Probleme bei der Alltagsbewältigung und eine Störung sozialer Funktionen.

Dabei ist anzumerken, dass Symptomremission keineswegs bedeutet, dass der Patient sein prämorbidem Funktionsniveau wieder vollständig erreicht. Neuere Studien haben gezeigt, dass viele Patienten mit bipolarer Störung nicht nur während einer depressiven oder manischen Episode, sondern auch bei euthymer Stimmungslage kognitive Einschränkungen erfahren (26). Diese kognitiven Defizite können zumindest teilweise für Spätfolgen der bipolaren Erkrankung, die die Patienten besonders im Sozial-, Familien- und Berufsleben zu tragen haben, verantwortlich gemacht werden. Die WHO hat kürzlich die bipolare Erkrankung als eine der zehn führenden Gründe für Arbeitsunfähigkeit gelistet (27). Zwei

große Studien sprechen von einer Arbeitslosigkeitsrate von 60% (28, 29). Schwierigkeiten am Arbeitsplatz wurden von 88% der befragten Patienten angegeben (28). Außerdem konnten auch Konsequenzen im Hinblick auf den zwischenmenschlichen Funktionsbereich nachgewiesen werden. 65% der Betroffenen hatten Probleme Langzeitbeziehungen aufrechtzuerhalten, 64% berichteten von einem problembehafteten Verhältnis zu ihren Kindern (28, 29).

Störungen aus dem bipolaren Spektrum gehen des Weiteren mit einem hohen Mortalitätsrisiko einher. Demnach unternehmen ca. 25% der Patienten während ihres Lebens einen Suizidversuch (30), Schätzungen zufolge versterben ca. 5% der Patienten an Suizid (31).

Ein akkurates Assessment von Komorbiditäten ist wichtig, weil diese den Verlauf und den Erfolg der Therapie negativ beeinflussen können (32). Epidemiologische Studien zeigen eine Häufung bestimmter psychiatrischer Krankheitsbilder bei bipolaren Patienten, wie zum Beispiel Substanzabusus bzw. -abhängigkeit, Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom, Panikstörung und Impulskontrollstörung (33-35). Hierbei ist der Substanzabusus als eine der wichtigsten Faktoren, die eine Non-Compliance und Suizidalität begünstigen, anzusehen (36-38).

1.1.4. Therapie

1.1.4.1. Akutbehandlung manischer Episoden

Das Hauptziel bei der Behandlung einer Manie, Hypomanie oder gemischten Episode ist eine rasche Symptomkontrolle. Dies ist im Hinblick auf ein nicht selten vorhandenes Hochrisikoverhalten der Patienten während einer manischen Episode von entscheidender Bedeutung.

Zugelassen für die Akutbehandlung manischer Episoden sind Aripiprazol, Lithium, Olanzapin, Quetiapin, Valproat, Risperidon und Ziprasidon. Risperidon und Ziprasidon sind im Gegensatz zu den weiteren genannten Medikamenten jedoch nicht für eine Langzeitbehandlung zugelassen. Lithium hat sich über viele Jahrzehnte hinweg als effektiv bei der Akutbehandlung einer klassischen Manie erwiesen (39). Hinsichtlich der Erkenntnis, dass die Wirkung von Lithium bei dysphorischen Manien und gemischten Episoden weniger suffizient ist (40), sollte eine solche Therapie jedoch vornehmlich bei euphorischer Manie erwogen werden. Bei dysphorischer Manie und bei Mischzuständen sind hingegen Valproat und atypische Neuroleptika wie Olanzapin und Quetiapin wirkungsvolle und sichere Alternativen (41-45). In der klinischen Praxis werden zudem auch hinsichtlich der

Notwendigkeit einer schnellen Symptomkontrolle oftmals Medikamente mit einer kürzeren Wirklatenz Lithium vorgezogen. Dies gilt insbesondere für Antikonvulsiva und atypische Neuroleptika, welche mittlerweile als Mood Stabilizer der ersten Wahl in den meisten Leitlinien eine prominente Rolle einnehmen (46-50). Valproat (51-53), Aripiprazol (54-56), Quetiapin (57, 58), Risperidon (59-61), Ziprasidon (62, 63) und Olanzapin (64-66) haben ihre Wirksamkeit sowohl als Monotherapie als auch im Rahmen einer Kombinationsbehandlung größtenteils unter Beweis stellen können.

1.1.4.2. Akutbehandlung depressiver Episoden

Patienten mit bipolarer affektiver Störung erleben erfahrungsgemäß mehr depressive als manische Episoden. Depressive Episoden korrelieren mehr noch als manische Phasen mit höherem Suizidrisiko und ausgeprägter funktioneller und sozialer Beeinträchtigung des Patienten (25).

Auf Basis der aktuellen Datenlage methodisch aussagekräftiger placebokontrollierter Studien kann davon ausgegangen werden, dass Antidepressiva bei der Akutbehandlung von sowohl unipolarer als auch bipolarer Depression eine vergleichbare Effektivität aufweisen (67-69). Insbesondere bei schwerer bipolarer Depression nimmt eine Behandlung mit Antidepressiva eine wichtige Rolle ein. Vorsicht ist jedoch bei der Behandlung von Mischzuständen (70, 71) und von schnellem Phasenwechsel, dem so genannten rapid cycling (72, 73), geboten. Um ein mögliches Switchrisiko zu minimieren, sollte die Akutbehandlung einer bipolaren depressiven Episode mit Antidepressiva ausschließlich in Form einer Kombinationstherapie mit prophylaktisch antimanisch wirksamen Substanzen erfolgen, vorzugsweise Lithium, Quetiapin und Olanzapin (73, 74). Besonders Lithium scheint sich dabei aufgrund von in Studien nachgewiesener Antidepressiva-augmentierender Effekte zu eignen (75). Eine Kombination bestehend aus Lithium und einem Antidepressivum zeigte sich gegenüber einer Monotherapie aus einem Antidepressivum in der Akutbehandlung einer depressiven Episode überlegen (76).

Es besteht allgemein Konsensus, dass selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) mit einem geringeren Switchrisiko einhergehen als trizyklische Antidepressiva (77). SSRI stellen somit die bevorzugte Substanzklasse dar, wenn bei der Behandlung einer bipolaren Depression der Einsatz von Antidepressiva erwogen wird. Zurückhaltung herrschen sollte grundsätzlich beim Einsatz von Antidepressiva mit einer potenten noradrenergen Wirkkomponente, die unter anderem bei Venlafaxin, Reboxetin und trizyklischen Antidepressiva zu finden ist. Neben einem höheren Switchrisiko konnte hinsichtlich dieser

Medikamente auch keine überlegene Wirksamkeit in der Akutbehandlung einer bipolaren Depression nachgewiesen werden (78-81).

Abgesehen von der Effektivität bestimmter Antidepressiva in der Akutbehandlung einer bipolaren Depression gibt es Evidenz für die Wirksamkeit der atypischen Neuroleptika Quetiapin (82) und Olanzapin (83). Quetiapin ist für diese Indikation zugelassen und man verfügt hinsichtlich der Effektivität in der Akutbehandlung einer bipolaren Depression, inklusive hinsichtlich der Kernsymptome des depressiven Erlebens, über eine umfangreiche Datenlage (83, 84). Olanzapin ist für diese Indikation nicht zugelassen und scheint weniger einen positiven Einfluss auf die Kernsymptome einer Depression als vielmehr auf Schlaf, Appetit und innere Anspannung zu haben (83). Kleinere Studien legen zudem die akute antidepressive Wirksamkeit klassischer Mood Stabilizer wie Valproat (85) nahe, im Fall von Lamotrigin (86) ist die Datenlage sehr heterogen. Eine Monotherapie mit diesen Substanzen kann jedoch nach aktueller Studienlage nicht uneingeschränkt empfohlen werden.

1.1.4.3. Langzeittherapie

Zugelassen für die Langzeittherapie (Erhaltungstherapie bzw. Phasenprophylaxe) sind Aripiprazol, Lamotrigin, Lithium, Olanzapin, Quetiapin (in den USA in Kombination mit Lithium oder Valproat) und Valproat.

Ziel der Langzeittherapie ist die Prävention von depressiven, gemischten, hypomanen und manischen Episoden. Grundsätzlich gilt, dass das Medikament mit dem eine Remission erreicht wurde auch als Langzeittherapeutikum fortgeführt werden sollte, unter der Voraussetzung, dass die Wirksamkeit als gegeben angesehen werden kann, welches sich oftmals auch im Zulassungsstatus niederschlägt. Die Langzeittherapie richtet sich aber unter anderem auch danach, welcher Pol der Erkrankung im individuellen Fall dominierend ist. Da die meisten Stimmungsstabilisatoren eine Präferenz in ihrer Wirkung bezüglich eines der beiden Pole haben, das heißt entweder bevorzugt antimanisch („from above“) oder bevorzugt antidepressiv („from below“) wirken, gilt es zu eruieren, ob depressive oder manische Episoden den klinischen Verlauf prägen, um ein adäquates Medikament für eine Langzeitbehandlung auswählen zu können.

Einen Schwerpunkt in der Stimmungsstabilisierung von oben haben unter anderem Aripiprazol (56, 87), Olanzapin (88) und Lithium (89). Lithium (89-91) und Olanzapin (92, 93) sind zudem im Rahmen einer Rezidivprophylaxe auch antidepressiv wirksam.

Zu den Mood Stabilizern „from below“ können Lamotrigin (94, 95), und im Kontext einer Langzeitbehandlung, auch Valproat (51, 96) gezählt werden.

Hinsichtlich einer Langzeittherapie mit Quetiapin kann aufgrund der aktuellen Datenlage ebenfalls von einer Effektivität als Monotherapie sowie in Kombination mit Valproat/Lithium hinsichtlich der Prävention sowohl depressiver als auch manischer Episoden ausgegangen werden (97).

1.2. Lithium

1.2.1. Anwendungsgebiete

Im Rahmen des jahrzehntelangen Einsatzes von Lithium zeigte sich die therapeutische Potenz dieser Substanz bei der Behandlung verschiedener psychiatrischer Krankheitsbilder. Gegenwärtig sind Lithiumsalze zugelassen zur Prophylaxe der bipolaren affektiven Störung, der schizoaffektiven Psychose und der unipolaren Depression, ebenso wie zur Behandlung manischer Episoden und bestimmter Formen von Depressionen. Auch das Bing-Horton Syndrom, ein anfallsweise auftretender oder chronischer Cluster-Kopfschmerz, stellt ein Anwendungsgebiet von Lithium dar.

1.2.2. Lithium in der Behandlung der bipolaren Störung

Auch heute noch wird Lithium von den meisten internationalen Leitlinien als Therapie der ersten Wahl bei der akuten Manie sowie in der Prophylaxe der bipolaren Störung aufgeführt, des Weiteren in der Augmentation von Antidepressiva bei bipolarer Depression (46-50). Es ist anzumerken, dass der Einsatz insbesondere in den westlichen Ländern deutlich rückläufig ist. Empirische Studien konnten dies unter anderem für die USA (98, 99) und Kanada (100) sowie für Deutschland, Schweiz und Österreich (101) nachweisen. In einer Analyse der gängigen Verschreibungspraxis bei akuter Manie in verschiedenen Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Lithium in den Jahren 2000-2004 im Vergleich zu den Jahren 1994-1999 um ein Fünftel zurückgegangen ist. Gleichzeitig ist die Verschreibung von Antikonvulsiva um ein Drittel angestiegen. Auch atypische Antipsychotika wurden in dem Zeitraum 2000-2004 signifikant häufiger verordnet (101).

Die Effektivität von Lithium bei der Behandlung einer akuten Manie ist aufgrund von placebokontrollierten Studien gut dokumentiert. Insbesondere bei typischen durch eine euphorische Stimmungslage geprägten manischen Episoden zeigt sich die Wirksamkeit mit Ansprechraten von 60-90% (102-106). Präsentiert sich eine manische Episode jedoch unter

dem Bild einer atypischen Manie, mit im Vordergrund stehender Gereiztheit, scheint der Therapieerfolg eher begrenzt zu sein. Nur 29-42% der Patienten profitieren in diesem Fall von einer solchen Therapie (102, 104-106). Trotz dieser Einschränkungen gilt Lithium, auch in den meisten aktuellen Leitlinien, als Monotherapie bei milderer Formen der akuten Manie, euphorischen Manie und in Kombination mit Antipsychotika bei schwerer Manie als Mittel der ersten Wahl (46-50). Eine Lithiumtherapie zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass sie sowohl antimanische als auch prophylaktische Effektivität in sich vereint, so dass eine in der akuten Manie begonnene Therapie in der Langzeitprophylaxe meist problemlos fortgeführt werden kann. Daneben mag Lithium, durch seine prophylaktische antidepressive Wirkkomponente, dem Risiko eines möglichen Switches in die Depression nach einer Manie vorbeugen.

Der Einsatz von Lithium in der Akutbehandlung einer bipolaren Depression ist insgesamt in der klinischen Praxis weniger gut etabliert, obwohl die Mehrzahl offener als auch kontrollierter Studien einen klaren antidepressiven Effekt demonstrieren konnte (107). Zum anderen konnte, entgegen der Ergebnisse früherer placebokontrollierter Untersuchungen (108-116) und Metaanalysen (117), in der Embolden I-Studie keine Überlegenheit von Lithium gegenüber einem Placebo in der Akutbehandlung der bipolaren Depression demonstriert werden (118). In jedem Fall gesichert sind die augmentativen Effekte von Lithium sowohl bei unipolarer als auch bipolarer Depression (76, 119). Diese wurden unter anderem in Kombination mit SSRI, MAO-Hemmern und trizyklischen Antidepressiva nachgewiesen (120, 121).

Seit der Veröffentlichung früher Forschungsergebnisse in den 60er- und 70er-Jahren gilt Lithium als Standard in der Langzeittherapie der bipolaren Erkrankung. In den Jahren 1963 und 1964 haben Hartigan et al. (122) und Baastrup et al. (123) als eine der ersten unabhängig voneinander die prophylaktischen Fähigkeiten von Lithium erkannt. Weiterführende Untersuchungen zeigten schließlich die Überlegenheit gegenüber einem Placebo in der Prävention manischer Episoden als auch depressiver Episoden, wobei die Wirksamkeit gegenüber letzterer möglicherweise weniger stark ausgeprägt zu sein scheint (51, 89, 90, 95, 124-126).

Im Rahmen einer Langzeittherapie scheint Lithium im Vergleich zu anderen psychotropen Substanzen zudem das einzige Medikament mit klinisch relevantem antisuizidalen Effekt, sowohl bei rezidivierender unipolarer Depression als auch bei der bipolaren Erkrankung zu sein. Übersichtsarbeiten randomisierter, kontrollierter Studien berichteten, dass eine Langzeittherapie mit Lithium das Suizidrisiko um bis zu 80% reduzieren kann (127, 128).

Die Charakteristika von Lithium-Respondern sowohl in der Langzeittherapie als auch in der Akutbehandlung wurden mittlerweile ausgiebig erforscht. Klassische manische Episoden

gefolgt von Euthymie und Depression haben eine gute Prognose im Hinblick auf die Effektivität einer Lithiumprophylaxe (52, 129, 130). Eine positive Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen aus dem affektiven Formenkreis scheint ebenfalls mit besserem Ansprechen assoziiert (131, 132). Eine hohe Frequenz vorangegangener Episoden (131, 133), komorbider Substanzabusus oder das Vorliegen einer Persönlichkeitsstörung (131, 132, 134-136) gelten hingegen als negative Prädiktoren. In der Akutbehandlung sind, wie bereits erwähnt wurde, Manien mit gemischten oder dysphorischen Eigenschaften, das Vorliegen von Rapid cycling sowie Manien organischer Genese als prognostisch ungünstig zu bewerten (20, 37, 105, 106).

1.2.3. Pharmakokinetische Eigenschaften

Lithium ist ein monovalentes Kation und gehört zur Gruppe der alkalischen Metalle. Aus pharmakokinetischer Sicht ist Lithium ein einfaches Medikament, da es nicht metabolisiert und auch nicht an Proteine gebunden wird. Lithium wird relativ rasch aus dem Gastrointestinaltrakt absorbiert und fast ausschließlich über die Nieren ausgeschieden, andere Ausscheidungswege wie Schweiß und Stuhl sind hingegen klinisch vernachlässigbar. Wenn Lithium oral verabreicht wird, wird es innerhalb von sechs bis acht Stunden komplett absorbiert (137). Die Absorption aus dem Gastrointestinaltrakt ist gewöhnlich sehr schnell, mit Spitzenwerten im Plasma innerhalb von 30 Minuten bis drei Stunden nach Aufnahme, abhängig von der Galenik (138).

Weil Lithium nicht an Proteine gebunden wird, ist seine Elimination primär abhängig von der glomerulären Filtrationsrate. Die durchschnittliche Halbwertszeit der Elimination bei gesunden Patienten beträgt 18 bis 24 Stunden, kann bei älteren Personen jedoch auf über 36 Stunden ansteigen (137). Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines sorgsamem Monitorings bei älteren Patienten, vor allem auch deshalb, weil diese oft Medikamente wie beispielsweise Thiazid-Diuretika, NSAR und ACE-Hemmer einnehmen, die mit der Lithiumelimination interferieren, aber auch wegen altersabhängigen Veränderungen im Membrantransport. Wegen des relativ kleinen therapeutischen Index sind engmaschige Kontrolluntersuchungen, insbesondere zu Zeiten von Dosisveränderungen bzw. Koadministration von oben genannten Medikamenten, indiziert, um früh Zeichen einer möglichen Intoxikation zu erkennen, wie etwa Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Muskelschwäche, Faszikulationen, Konfusion, Ataxie, Anfälle, Arrhythmien oder Dysarthrie.

1.2.4. Pharmakodynamische Eigenschaften

Aufgrund der Vielzahl der postulierten Eingriffe auf Ebene der Signaltransduktion soll im Rahmen dieser Arbeit lediglich eine Auswahl der gängigsten Hypothesen zum molekularen Mechanismus von Lithium dargestellt werden.

Der Begriff „Signaltransduktion“ umschreibt einen Prozess, welcher eine Information von den Rezeptoren an der Oberfläche in das Innere der Zelle überträgt. Besonders wichtige Komponenten einer Signaltransduktion sind die G-Proteine, eine Familie von guanylnukleotidbindenden membranassoziierten heterotrimetrischen Komplexen an der inneren Plasmamembran, welche eine Kopplung von hormonaktivierten Rezeptoren und von Effektorproteinen vermitteln (139). Solche Effektorproteine umfassen nicht nur Enzyme wie Adenylatzyklase und Phospholipasen, welche Second-Messenger-Moleküle synthetisieren, sondern auch Ionenkanäle. Second-Messenger sind kleine Moleküle, die entweder wasserlöslich sind und daher leicht ins Zytoplasma diffundieren wie beispielsweise cAMP und cGMP, oder lipophil sind und mit der Zellmembran assoziiert bleiben wie Arachidonsäure (AA) und Diacylglycerol (DAG) (140). Diese Second-Messenger führen unter anderem zu einer Aktivierung von Proteinkinasen, beispielsweise aktiviert cAMP die Proteinkinase A, während DAG zusammen mit Calcium die Proteinkinase C aktiviert (140). Ziele der nachfolgenden Phosphorylierung sind Ionenkanäle, Proteine des Zytoskeletts und Komponenten der Signaltransduktion wie G-Proteine oder auch Transkriptionsfaktoren (140). Lithium greift insbesondere in die phosphatidylinositolabhängige Signalkaskade ein, ein Umstand, der unter anderem auch mit der Entstehung eines lithiumassoziierten Hyperparathyreoidismus in Verbindung gebracht wird (141).

Inositolphospholipide spielen eine wichtige Rolle in den rezeptorvermittelten Signaltransduktionswegen und sie sind beteiligt an unterschiedlichen Prozessen im zentralen Nervensystem. Neurotransmitter wie Norepinephrin, Serotonin und Acetylcholin aktivieren über G-Proteine die Hydrolyse von Phosphatidylinositolbiphosphat (PIP₂) zu Diacylglycerol (DAG) und Inositoltriphosphat (IP₃) (142). DAG aktiviert die Proteinkinase C (PKC) und IP₃ fördert eine Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern (142). Myoinositol ist dabei limitierend für die Synthese von Phosphatidylinositolbiphosphat. Zum Zwecke des Myoinositol-Recyclings wird Inositoltriphosphat in der Folge Schritt für Schritt zu Myoinositol dephosphoryliert. Der letzte Schritt im Metabolismus von IP₃, die Hydrolyse von Inositolmonophosphat zu Myoinositol durch die Inositolmonophosphatase (IMPase), wird von Lithiumionen in therapeutischer Konzentration gehemmt (143-145). Die Inositol-Depletion-Hypothese postuliert, dass eine lithiuminduzierte Inhibition der IMPase zu einer Verminderung von Myoinositol in der Zelle führt und als Folge aufgrund einer reduzierten

Synthese von PIP₂ zu einer gestörten Bildung der phosphatidylinositolabhängigen Second-Messenger (146, 147). Gestützt wird diese Hypothese unter anderem auch durch Bildgebungsstudien, welche eine verminderte Inositolkonzentration in Gehirnen von Patienten unter einer Lithiumtherapie beobachten konnten (148, 149). Da es Hinweise gibt, dass der Phosphatidylinositolzyklus ätiologisch an der Genese der bipolaren Erkrankung beteiligt sein könnte (150), scheint dieses Modell erstmals eine Erklärung für die Wirkweise von Lithium auf eine pathologisch veränderte Stimmungslage im Rahmen einer affektiven Störung zu liefern.

Es herrscht außerdem Evidenz bezüglich der inhibierenden Wirkung von Lithium auf die Adenylatzyklase. Diese Hemmung findet distal des Rezeptors statt und scheint mit einer Kompetition mit Magnesium an der katalytischen Einheit der Adenylatzyklase vergesellschaftet zu sein (151-153). Eine Rolle der cAMP-Signaltransduktion in der Genese affektiver Störungen konnte in verschiedenen post mortem Gehirnstudien gezeigt werden (154).

1.2.5. Nebenwirkungen von Lithium

1.2.5.1. Nicht endokrine Nebenwirkungen

Polyurie, Polydipsie, Übelkeit und ein feinschlägiger Tremor sind, besonders zu Beginn einer Behandlung mit Lithiumsalzen, häufige Nebenwirkungen (155-157). Teilweise nehmen sie im Verlauf der Therapie, in jedem Fall nach Dosisreduktion, an Intensität ab bzw. verschwinden vollständig. Patienten beklagen außerdem vor allem in den Anfangsjahren einer Lithiumtherapie eine Gewichtszunahme (158-160). Des Weiteren können folgende Organsysteme von unerwünschten Nebenwirkungen bei therapeutischen Lithiumspiegel betroffen sein: Blut und Lymphsystem (z.B. Leukozytose), Nervensystem (z.B. Faszikulationen, Ataxie, choreoathetotische Bewegungen, Synkope, Krampfanfälle, Koordinationsstörungen, Kopfschmerzen, Schwindel, Nystagmus, Geschmacksstörungen), Herz- und Kreislaufsystem (z.B. Arrhythmien, EKG-Veränderungen, Ödeme, Hypotonie, Kreislaufversagen), Gastrointestinaltrakt (z.B. Erbrechen, Durchfall, Gastritis), Haut- und Unterhautzellgewebe (z.B. Alopezie, Psoriasis, Pruritus) sowie Muskulatur, Bindegewebe und Knochen (z.B. Muskelschwäche, Myalgie, Athralgie). Viele der oben genannten Nebenwirkungen treten insbesondere bei Lithiumkonzentrationen oberhalb des gängigen Referenzbereiches (ca. 0,5 – 1,0 mmol/l) auf.

1.2.5.2. Endokrine Nebenwirkungen

Es ist seit langer Zeit bekannt, dass mit einer Lithiumtherapie auch endokrine Veränderungen einhergehen. Ausgiebig dokumentiert ist unter anderem die Induktion einer Hypothyreose. Angegebene Prävalenzraten einer hypothyroiden Stoffwechsellage als Konsequenz einer Lithiumtherapie zeigen eine hohe Varianz. Einzelnen Berichten ist beinahe jeder zweite Patient hiervon betroffen, wobei Frauen schätzungsweise fünf Mal häufiger davon betroffen zu sein scheinen (161, 162). Lithium konzentriert sich in der Schilddrüse und greift in die normale Drüsenfunktion an verschiedenen Punkten ein. Es stört beispielsweise den Ionenuptake und die Thyreoglobulinstruktur und behindert die Kopplung von Jod-Thyrosin zu Jod-Thyronin (163, 164). Außerdem hemmt es die Sekretion und die zelluläre Wirkung des Schilddrüsenhormons und scheint zudem die Dejodierung von T4 zu T3 negativ zu beeinflussen (165). Lithium hat außerdem, vermutlich über eine erhöhte TSH-Sekretion infolge einer reduzierten Sekretion des Schilddrüsenhormons, eine strumatogene Wirkung (166).

Eine Lithiumtherapie ist zudem der häufigste Grund für medikamentös-induzierten nephrogenen Diabetes insipidus. Etwa 10% der Patienten, die über 15 Jahre mit Lithium behandelt wurden, sind hiervon betroffen (167). Studien haben gezeigt, dass bei einer Langzeitlithiumtherapie die Konzentrationsfähigkeit des Urins um bis zu 50% absinkt (168, 169). Klinisch präsentiert sich der nephrogene Diabetes insipidus in Form einer Polyurie und Polydipsie. Bei inadäquater Flüssigkeitszufuhr ergibt sich daraus die Gefahr einer hypernaträmischen Dehydratation, welche wiederum Ausgangspunkt für einen Circulus vitiosus sein kann, der schließlich in eine Lithiumintoxikation münden kann. Der für die Manifestation eines lithiumassoziierten Diabetes insipidus verantwortliche Mechanismus liegt vermutlich in einer Reduktion von Aquaporin 2, in renalen Tubuluszellen lokalisierter Proteine, die eine Wasserreabsorption aus dem glomerulären Filtrat sicherstellen (170). Weitere Modelle, die pathophysiologisch diese Störung erklären könnten, sind eine Down-Regulation von ADH-Rezeptoren (171) und eine Inhibierung des Adenylatzyklasesystems auf Ebene der G-Proteine (172).

Ein besonderes Augenmerk wird in dieser Arbeit auf einen weiteren endokrinen Effekt gelegt, der Induktion eines Hyperparathyreoidismus durch Lithium.

1.2.5.3. Unerwünschte Effekte auf den Parathormon- und Calciumstoffwechsel

Zahlreiche metabolische und endokrine Nebenwirkungen können sowohl bei suprathérapeutischer Dosierung als auch unter Langzeitexposition gegenüber

therapeutischen Dosen von Lithium auftreten. Einer dieser unerwünschten Effekte von Lithium ist die Dysregulation der Calciumhomöostase beziehungsweise die Induzierung einer hyperparathyreoiden Stoffwechsellaage.

Hypercalcämie und Hyperparathyreoidismus scheinen bei Patienten unter einer langfristigen Lithiumbehandlung nicht ungewöhnlich zu sein. Angegebene Inzidenzen variieren dabei beträchtlich von 6,3% bis zu 50% (173-175). Im Vergleich zur Prävalenz eines primären Hyperparathyreoidismus in der Allgemeinbevölkerung, scheint die Prävalenz bei Individuen unter einer Lithiumtherapie mit einer Dauer von mehr als 15 Jahren fast sechs Mal höher zu sein (174).

Erste Berichte über Abweichungen im Parathormon- und Calciumstoffwechsel unter einer Lithiumtherapie gehen auf das Jahr 1973 zurück. Garfinkel et al. (176) präsentierten den Fall einer 52-jährigen Patientin mit bipolarer affektiver Störung, bei welcher nach 5½-jähriger Therapie mit Lithium in einer routinemäßigen Laborkontrolle ein erhöhtes Serumcalcium aufgefallen war. Vor Beginn der Therapie hatte sich das Serumcalcium im Referenzbereich bewegt. In weiterführenden Untersuchungen wurde schließlich ein parathyreoides Adenom festgestellt und in der Folge ein primärer Hyperparathyreoidismus diagnostiziert. Vor allem in den Folgejahren nach Erstbeschreibung widmeten sich zahlreiche Autoren diesem endokrinen Phänomen. Weit mehr als 140 Fälle von Hyperparathyreoidismus, assoziiert mit einer Lithiumtherapie, sowie diverse Querschnitts- und Längsschnittsuntersuchungen wurden seither veröffentlicht. Gemäß eines Reviews von Livingstone et al. scheinen die biochemischen Veränderungen bei lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus sich ähnlich denen bei sporadischem primären Hyperparathyreoidismus zu verhalten (177). Demnach zeigt sich die Serumcalciumkonzentration erhöht und die Parathormonkonzentration hierfür inadäquat hoch. Zu erwähnen ist, dass sich dabei Parathormon nicht zwangsläufig oberhalb seines Referenzbereiches bewegen muss. Da während einer Hypercalcämie eine Parathormonkonzentration im unteren Bereich bzw. unterhalb der Norm zu erwarten ist, ist eine Parathormonkonzentration selbst im mittleren Referenzbereich bei begleitender Hypercalcämie daher schon als inadäquat hoch anzusehen und deutet auf das Vorliegen eines Hyperparathyreoidismus hin.

Ein lithiuminduzierter Hyperparathyreoidismus ist dabei jedoch nicht regelhaft mit Hypercalcämie vergesellschaftet. In einer Retrospektive der bisherigen Arbeiten wird offenkundig, dass im Hinblick auf die laborchemischen Parameter sich diese Form des Hyperparathyreoidismus in verschiedenen Varianten präsentieren kann. Es gibt Arbeiten, die einen signifikanten Effekt einer Lithiumtherapie sowohl auf die Calcium- und Parathormonkonzentration nachweisen konnten (178), andere wiederum berichten von

einem isolierten signifikanten Effekt auf die Parathormon- (179) oder Calciumkonzentration (180, 181).

Ehe in dieser Arbeit näher auf die potenzielle Genese dieser Stoffwechselveränderungen, aktuelle Screeningempfehlungen zur Früherkennung und mögliche Subtypen des lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus eingegangen wird, soll im Folgenden eine eingehende Darstellung der Rolle von Parathormon in der Regulation des Mineralstoffwechsels erfolgen. Des Weiteren soll eine Charakterisierung der verschiedenen Formen von Hyperparathyreoidismus zu einem besseren Verständnis von Ähnlichkeiten und Unterschieden zwischen den „konventionellen“ Formen des Hyperparathyreoidismus und lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus führen.

1.3. Parathormon

1.3.1. Parathormon als Modulator des Mineralstoffwechsels

Die hormonelle Steuerung der Calciumhomöostase wird vornehmlich durch Parathormon und Vitamin D, weniger durch Calcitonin realisiert.

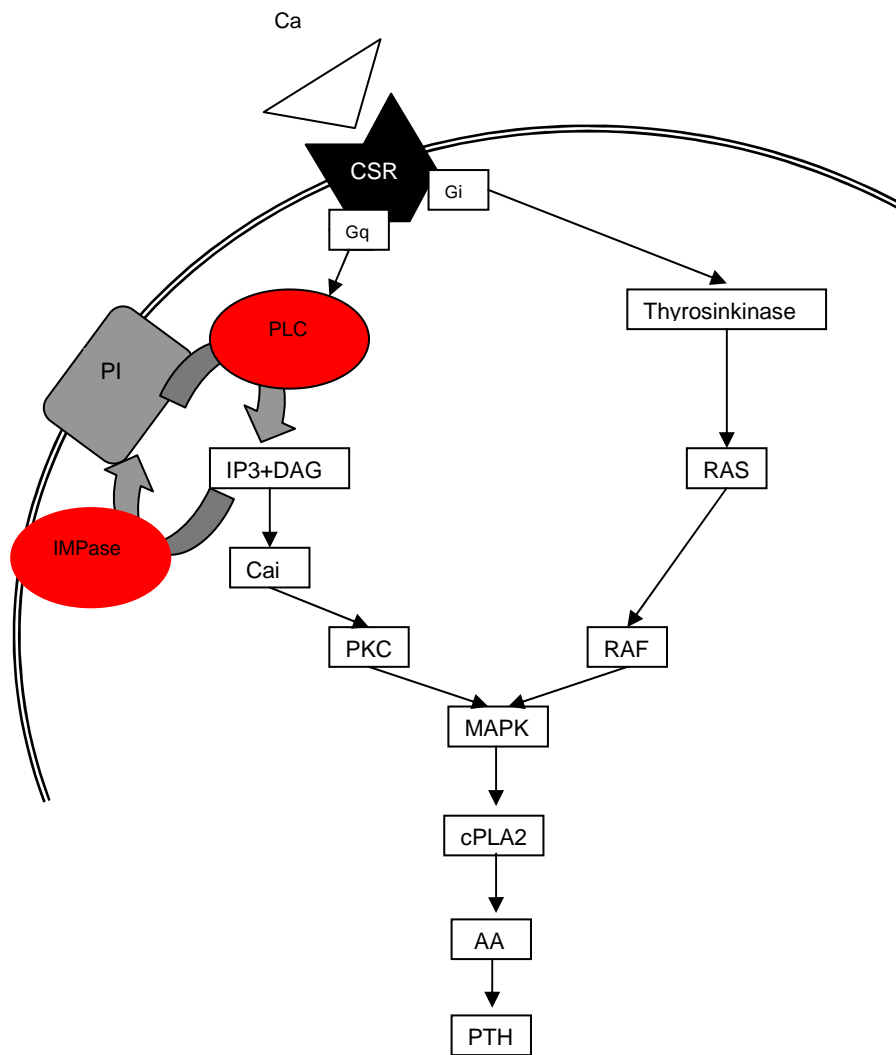
Parathormon (PTH) ist ein einkettiges Polypeptidhormon, bestehend aus 84 Aminosäuren, welches von einem Gen am kurzen Arm von Chromosom 11 kodiert wird (182) und von der Nebenschilddrüse als Antwort auf einen Abfall der extrazellulären Calciumkonzentration ausgeschüttet wird. Schon eine geringfügige Reduktion der extrazellulären Calciumkonzentration erhöht über einen negativen Rückkopplungsmechanismus rasch die Rate der PTH-Sekretion. Die initialen Veränderungen in der Rate der PTH-Sekretion in Antwort auf einen Abfall der Serumcalciumkonzentration finden innerhalb von Sekunden durch die Freisetzung von präformierten Hormonen aus Speichergranula statt. Innerhalb von 15-30 Minuten kommt es zusätzlich zu einem Anstieg der Nettorate der PTH-Synthese. Parathormon wird als Präparathormon, bestehend aus 115 Aminosäuren, synthetisiert. Daraufhin kommt es zu einer Reduktion zu Proparathormon (90 Aminosäuren) und schließlich zur Sekretion eines 84-Aminosäurepeptid. Lediglich das aminoternale 1-34 Peptid dieses 84-Aminosäurepeptids ist biologisch aktiv. PTH (1-34) fördert schließlich die Calciumreabsorption an den distalen renalen Tubuli und inhibiert gleichzeitig die renale Phosphatresorption. Da ca. 1000 mg Calcium pro Tag das distale Nephron passieren, ist der Effekt von PTH auf den distalen renalen Tubulus vom quantitativen Aspekt her entscheidend für die Regulation der Calciumkonzentration (183, 184). Zum anderen steigert PTH die Mobilisierung von Calcium und Phosphat aus dem Knochen. Die Effekte auf den Knochenstoffwechsel sind dabei sehr komplex. Nach dem heutigen Stand des Wissens

scheinen lediglich Osteoblasten über PTH-Rezeptoren zu verfügen (185), die Stimulation der Osteoklasten hingegen wird vermutlich über eine Zytokinfreisetzung aus Osteoblasten vermittelt (185, 186). Diese Effekte sowohl auf Osteoblasten als auch Osteoklasten stellen sicher, dass unter physiologischen Bedingungen nicht mit einem Verlust der Knochenmasse zu rechnen ist. Eine negative Skelettbilanz resultiert schließlich, wenn bei prolongierter PTH-Wirkung die Substrate für den Knochenaufbau wie Calcium, Phosphat und Eiweiß nicht mehr in ausreichendem Maße vorhanden sind.

PTH stimuliert außerdem die Aktivität der 1- α -Hydroxylase am proximalen renalen Tubulus. Dieses Enzym vermittelt die Konversion von 25-Hydroxycholecalciferol zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol, welches wiederum die intestinale Absorption von Calcium im Dünndarm steigert (183).

Die inverse Beziehung zwischen Serumcalcium und PTH-Sekretion ermöglicht einen sensitiven Erhalt der physiologischen Calciumkonzentration. Dieses wird durch den Calcium Sensing Rezeptor (CSR) ermöglicht (187). Der menschliche Calcium Sensing Rezeptor aus der Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren wird durch ein Gen auf Chromosom 3q13-21 kodiert. Das CSR-Protein hat einen großen extrazellulären Aminoterminus, einen zentralen Kern mit sieben membranumspannenden Helices und einen schätzungsweise 200 Aminosäuren umfassenden carboxyterminalen intrazytoplasmatischen Schwanz (187, 188). Calcium ist der omnipräsente Ligand dieses Rezeptors. Physiologische Konzentrationen an Serumcalcium aktivieren den CSR und reduzieren die PTH-Sekretion. Im Falle einer Hypocalcämie ist der CSR relaxiert und PTH wird sezerniert. Die parathyreoide Zelle ist somit so programmiert, kontinuierlich PTH zu synthetisieren und zu sezernieren. Eine Aktivierung des Calcium Sensing Rezeptors durch eine physiologische Serumcalciumkonzentration unterbindet schließlich diesen Prozess (189). Die Regulation der PTH-Sekretion auf molekularer Ebene ist näher in Abbildung 1 dargestellt.

Abb.1: Regulation der Parathormonsekretion (Modell modifiziert von Kifor et al. (190))



Der Calcium Sensing Rezeptor wird über einen Anstieg der extrazellulären Calciumkonzentration aktiviert. Es folgt eine über ein G-Protein vermittelte Aktivierung der Phospholipase C (PLC). PLC bewirkt eine Hydrolyse von membranständigem Phosphoinositid (PI). Es entstehen Inositoltriphosphat (IP3) und Diacylglycerol (DAG). IP3 vermittelt einen Anstieg von intrazellulärem Calcium (Cai). Über einen Anstieg von Cai und DAG wird die Proteinkinase C (PKC) aktiviert. PKC aktiviert die MAP-Kinase (MAPK), welche die Phospholipase A2 (cPLA2) phosphoryliert und aktiviert. In der Folge wird Arachidonsäure (AA) freigesetzt. AA wird in Leukotriene umgewandelt, welche die PTH-Sekretion hemmen. Eine Aktivierung der MAP-Kinase ist auch über eine Isoform des Gi-Proteins über einen thyrosinkinaseabhängigen Prozess unter Beteiligung von rapidly growing fibrosarcoma or rat fibrosarcoma (RAF) und rat sarcoma (RAS) möglich.

1.3.2. Hyperparathyreoidismus

1.3.2.1. Der primäre Hyperparathyreoidismus

Der primäre Hyperparathyreoidismus ist eine der häufigsten endokrinen Erkrankungen mit einer Prävalenz von 0,2% bis 0,4% (191). Frauen sind zwei bis drei Mal häufiger davon betroffen (192), in der Mehrzahl der Fälle wird die Diagnose nach dem 40. Lebensjahr gestellt (191).

Er kann sporadisch, in seltenen Fällen auch im Rahmen hereditärer Syndrome auftreten. Solitäre parathyreoide Adenome sind in 85% der Fälle bei sporadischem primären Hyperparathyreoidismus anzutreffen, eine Überfunktion in multiplen parathyreoiden Drüsen (Hyperplasie, multiple Adenome) tritt mehrheitlich in den übrigen 15% auf. Bei weniger als einem Prozent der Patienten lassen sich parathyreoide Karzinome nachweisen (193).

Der hereditäre primäre Hyperparathyreoidismus findet sich in der Mehrzahl der Fälle in Form einer autosomal-dominant vererbten multiplen endokrinen Neoplasie (MEN). MEN-1 (Wermer-Syndrom) ist ein Syndrom, das gekennzeichnet ist durch das kombinierte Auftreten von Hyperparathyreoidismus, Tumoren der Hypophyse und des Pankreas sowie Ulkusleiden auf Basis einer Mehrsekretion von Magensäure (Zollinger-Elison-Syndrom) (194). Charakteristika von MEN-2A (Sipple-Syndrom) sind Hyperparathyreoidismus, ein Phäochromozytom sowie ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (195).

Pathophysiologisches Korrelat für die Genese des primären Hyperparathyreoidismus ist der Verlust der normalen Rückkopplungsregulation der PTH-Sekretion durch extrazelluläres Calcium. Der führende Mechanismus hierfür scheint im Fall der Adenome ein Verlust der normalen Calciumsensitivität der parathyreoiden Zelle zu sein. Im Rahmen einer Hyperplasie ist vermutlich weniger eine veränderte Calciumsensitivität, als vielmehr der Anstieg der Zellzahl für die gesteigerte hormonelle Sekretion ausschlaggebend (196).

Der Verdacht auf primären Hyperparathyreoidismus wird gewöhnlich gestellt, wenn ein Patient in einem biochemischen Screening eine Hypercalcämie aufweist. Beweisend ist das gemeinsame Auftreten von erhöhtem Calcium und von erhöhtem bzw. hochnormalem intakten Parathormon. Da Parathormon im proximalen renalen Tubulus die Rückresorption von Phosphat hemmt, kann laborchemisch zusätzlich oftmals auch ein erniedrigtes Serumphosphat sowie eine Phosphaturie beobachtet werden. Ein Parameter, der heute primär differentialdiagnostisch zur Abgrenzung des primären Hyperparathyreoidismus von der familiären hypocalciurischen Hypercalcämie Anwendung findet, ist die Calciumausscheidung im Urin. Hierbei verhält es sich so, dass zu Beginn der Erkrankung aufgrund einer durch Parathormon vermittelten Förderung der tubulären Reabsorption von Calcium die Calciurie tendenziell vermindert ist, im weiteren Verlauf jedoch so viel Calcium

mit dem Primärharn anflutet, dass es zu einer vermehrten Calciumausscheidung kommt. Im Vergleich zur Bestimmung von Calcium und Parathormon nehmen zuletzt genannte Parameter für den Nachweis eines primären Hyperparathyreoidismus eine eher untergeordnete Rolle ein.

Die klassische Symptomtrias „Stein-, Bein- und Magenpein“ im Sinne einer Nephrolithiasis, Osteitis fibrosa cystica, Dyspepsie oder eines Ulcus ventriculi ist heute eher selten anzutreffen. Dabei bleibt anzumerken, dass „Magenpein“ im Rahmen eines primären Hyperparathyreoidismus eigentlich nur bei gleichzeitiger MEN-1 mit erhöhter Gastrinbildung (Zollinger-Ellison-Syndrom) vorkommt.

Eine verbesserte Labordiagnostik und damit frühere Diagnosestellung begünstigte, dass sich der primäre Hyperparathyreoidismus heutzutage in einer mildereren klinischen Ausprägung präsentiert als noch vor mehreren Jahren bis Jahrzehnten. Während beispielsweise bis Ende der 70-Jahre noch bei 50-60% der Patienten von einer renalen Manifestation in Form einer Nephrolithiasis oder Nephrokalzinose, einer Verkalkung des Nierenparenchyms, berichtet wurde (197-200), sind derartige Komplikationen heutzutage nur noch bei etwa 20% der Betroffenen zu erwarten (201). Derzeit sind die meisten Patienten, bei denen ein Hyperparathyreoidismus diagnostiziert wird, asymptomatisch (201), jedoch berichtet die Hälfte von ihnen von subtilen neurobehavioralen Symptomen wie Müdigkeit und Schwäche (202, 203). Auch neuropsychiatrische Auffälligkeiten in Form kognitiver Defizite und Depressionen finden sich häufig bei oligo- bzw. scheinbar asymptomatischen Patienten (204, 205).

Gelingt es jedoch nicht die entsprechende Diagnose frühzeitig zu stellen, drohen bei einer Progression der Erkrankung neben Organmanifestationen funktionelle Störungen in Form des so genannten Hypercalcämiesyndroms. Dieses äußert sich unter anderem in Form renaler Funktionsstörungen wie Polyurie, Polydipsie und Hypostenurie sowie in Form intestinaler Krankheitserscheinungen, wie beispielsweise Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust. Neuromuskuläre Symptome wie Adynamie und Reflexabschwächung und kardiovaskuläre Veränderungen wie Hypertonie, kardiale Kalzifikation und linksventrikuläre Hypertrophie können sich ebenso im Rahmen einer Hypercalcämie manifestieren (206).

1.3.2.2. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus

Bei einem sekundären Hyperparathyreoidismus handelt es sich um einen Versuch des Körpers, niedrige/erniedrigte Calciumkonzentrationen durch eine erhöhte Sekretion von PTH zu kompensieren. Die negative Rückkopplungsregulation der PTH-Sekretion durch die

Calciumkonzentration bleibt bei sekundärem Hyperparathyreoidismus zunächst bestehen. Eine chronische Niereninsuffizienz ist die häufigste Ursache für die Manifestation eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Bei frühem Nierenversagen ist eine defiziente Calcitriolsynthese hierbei ein wichtiger Faktor. Calcitriol, sprich 1,25-Dihydroxycholecalciferol, wird in der Niere durch die enzymatische Aktivität der 1- α Hydroxylase aus 25-Hydroxycholecalciferol synthetisiert. Eine Calcitrioldefizienz reduziert die intestinale Calciumresorption und begünstigt die Entwicklung einer Hypocalcämie. Auch eine Down-Regulation von Vitamin D-Rezeptoren (207-209) scheint im Rahmen eines chronischen Nierenversagens an der Entstehung eines Hyperparathyreoidismus beteiligt zu sein. Mit fortschreitendem Nierenversagen verschlechtert eine begleitende Hyperphosphatämie die Situation zusätzlich, da eine erhöhte Phosphatkonzentration direkt die Sekretion von PTH und dessen Synthese im parathyreoiden Gewebe zu stimulieren scheint (210-212). Des Weiteren vermag eine mit chronischem Nierenversagen einhergehende Urämie eine Resistenz gegenüber Parathormon auf ossärer Ebene zu induzieren (213).

Neben einer Niereninsuffizienz sind eine intestinale Malabsorption sowie Störungen des Vitamin D-Stoffwechsels weitere mögliche Ursachen für die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Verschiedene Situationen können einen Vitamin D-Mangel - und in der Folge eine sekundäre Mehrsekretion von Parathormon - begünstigen. So inhibiert mangelnde Exposition gegenüber ultravioletter Strahlung im Sonnenlicht den ersten Schritt in der Synthese von biologisch wirksamem Vitamin D, die photolytische Konversion von 7-Dehydrocholesterol zu Prävitamin D₃. Verschiedene Formen einer Malabsorption (z.B. zystische Fibrose, Morbus Crohn und Morbus Whipple) können die Bioverfügbarkeit von Vitamin D durch eine verminderte Absorption von Cholesterin reduzieren (214, 215). Durch eine erhöhte Sequestration von Vitamin D im Fettgewebe kann auch Adipositas die Bioverfügbarkeit vermindern (216). Des Weiteren kann ein gesteigerter Katabolismus durch Medikamente wie Antikonvulsiva, hier insbesondere das CYP450-Enzymsystem induzierende Antiepileptika wie beispielsweise Carbamazepin, und Glukokortikoide zu einem Vitamin D-Mangel führen (183, 217-219). Nicht selten können auch Leberfunktionsstörungen eine Vitamin D-Defizienz verursachen, da in diesem Fall die Hydroxylierung von Vitamin D₃ (Cholecalciferol) zu 25-Hydroxycholecalciferol gestört ist.

1.3.2.3. Der tertiäre Hyperparathyreoidismus

Wie bereits erwähnt wurde, bleibt im Rahmen eines sekundären Hyperparathyreoidismus initial der negative Rückkopplungsmechanismus zwischen Serumcalcium und Parathormon

bestehen. Dieser sekundäre Hyperparathyreoidismus kann jedoch nach Jahren in einen tertiären Hyperparathyreoidismus fortschreiten. Charakteristikum des tertiären Hyperparathyreoidismus ist die Entwicklung einer Nebenschilddrüsenautonomie. Somit greift hier die negative Feedbackregulation nicht länger. Der tertiäre Hyperparathyreoidismus findet sich vornehmlich nach langjähriger Niereninsuffizienz. Betroffen sind somit fast ausnahmslos dialysepflichtige Patienten (193).

1.3.3. Der lithiuminduzierte Hyperparathyreoidismus

Nach Darstellung der verschiedenen, nicht mit einer Lithiumtherapie assoziierten Formen des Hyperparathyreoidismus stellt sich nun die Frage, welcher Kategorie der lithiuminduzierte Hyperparathyreoidismus am ehesten zuzuordnen ist. Entfaltet Lithium direkte Effekte auf die Nebenschilddrüse und fördert auf diesem Wege die PTH-Sekretion im Sinne eines primären Hyperparathyreoidismus oder handelt es sich dabei um eine kompensatorische Erhöhung der PTH-Freisetzung aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion oder eines gestörten Vitamin D-Metabolismus entsprechend einem sekundären Hyperparathyreoidismus? Zur Klärung sollen im Folgenden die gängigen Überlegungen zur Genese des lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus dargestellt werden. Des Weiteren wird auf die laborchemischen Gemeinsamkeiten und Eigenheiten des lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus im Vergleich zu den klassischen Formen des Hyperparathyreoidismus eingegangen und es wird untersucht, inwiefern aktuelle Screeningempfehlungen eventuellen Besonderheiten Rechnung tragen.

1.3.3.1. Hypothesen zur Genese

Der exakte Mechanismus, über den Lithium die Nebenschilddrüse beeinflusst, ist noch nicht gänzlich verstanden. Im Verlauf der letzten Jahrzehnte wurden verschiedene Hypothesen zur Genese eines lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus formuliert.

Wie bereits an anderer Stelle dargelegt wurde, wird die PTH-Sekretion über so genannte Calcium Sensing Rezeptoren reguliert. Physiologische Serumcalciumkonzentrationen aktivieren diese Rezeptoren und setzen intrazelluläre Signaltransduktionswege in Gang, welche schließlich eine Hemmung der PTH-Sekretion vermitteln (220). Eine Hypocalcämie hingegen resultiert in einer Relaxation der Calcium Sensing Rezeptoren und in einer Stimulation der Parathormonfreisetzung. Die inverse Beziehung zwischen Calcium und Parathormon wird folglich entscheidend über die Sensitivität dieser Rezeptoren mitgestaltet.

Ergebnisse verschiedener Arbeiten stützen die Annahme, dass Lithium diese sensiblen regulatorischen Mechanismen beeinflusst und auf diesem Wege die Entwicklung einer hyperparathyreoiden Stoffwechsellage fördert. Fundament dieser Hypothese ist die Beobachtung, dass es unter einer Lithiumtherapie zu einer Sollwertverstellung für die PTH-Sekretion kommen kann. Dabei ist der Sollwert definiert als diejenige Calciumkonzentration, welche eine halbmaximale Hemmung der PTH-Freisetzung bewirkt. Lithium scheint die Schwelle hinsichtlich der Calciumkonzentration, welche eine potente Hemmung der PTH-Sekretion sicherstellt, zu erhöhen. Eine ausreichende Supprimierung der Parathormonfreisetzung wäre demnach bei physiologischen und selbst bei erhöhten Calciumkonzentrationen nicht mehr sichergestellt. Ein solcher Effekt konnte sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen werden. *In vitro*-Studien demonstrierten, dass Lithium die PTH-Freisetzung aus bovinen und menschlichen parathyreoiden Zellen stimuliert und den Sollwert für eine Freisetzung von PTH erhöht (221, 222). Später gelang es Shen und Mitarbeitern (223) als auch Haden et al. (224), eine solche Sollwertverstellung auch *in vivo* zu bestätigen.

Eine solche Desensibilisierung der parathyreoiden Zellen scheint jedoch nur in Anwesenheit von Calciumkonzentrationen, welche die transmembranöse Signalkaskade in Gang setzen können, gegeben (225, 226).

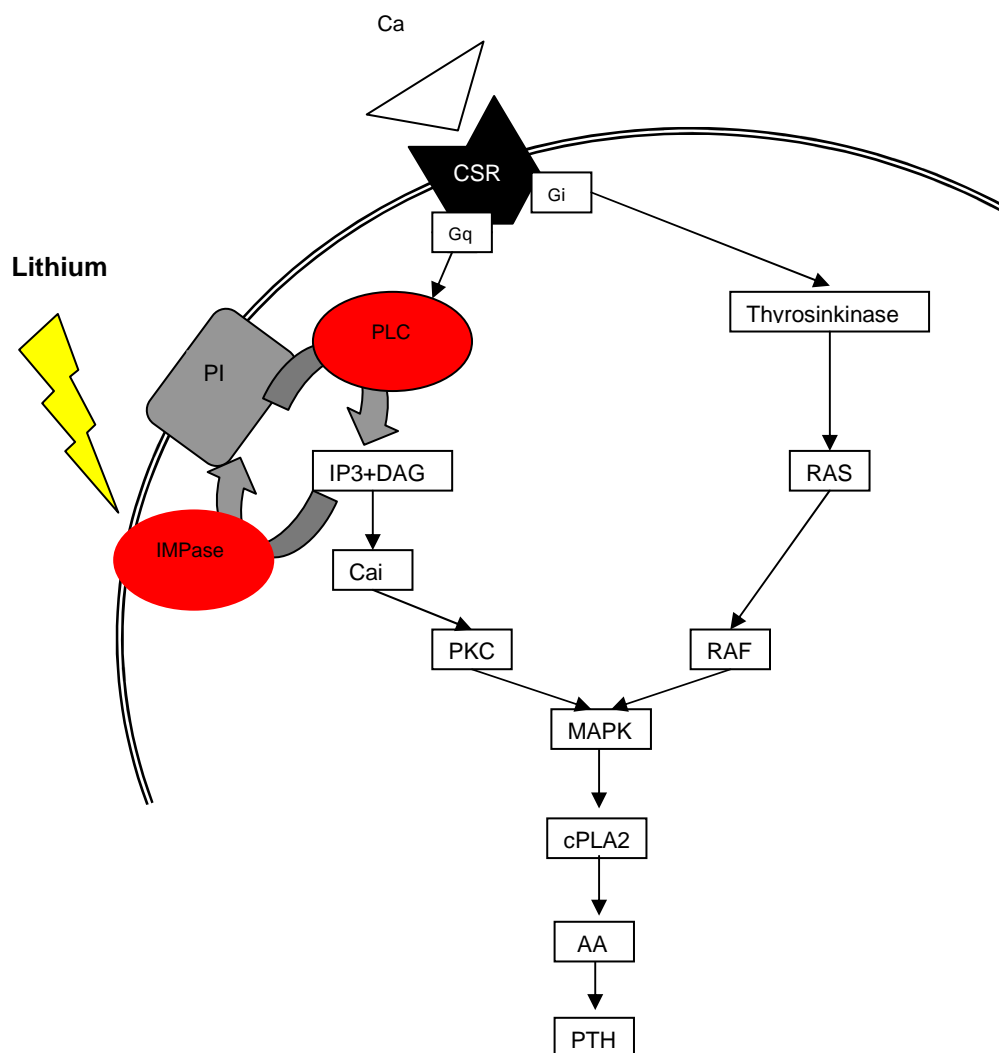
Der entscheidende Wirkort von Lithium liegt demnach vermutlich distal des Calcium Sensing Rezeptors respektive auf Ebene des Signaltransduktionssystems. Wie bereits im Abschnitt zum molekularen Wirkmechanismus von Lithium dargestellt wurde, hemmt Lithium die Inositolmonophosphatase (143, 144). Dieses wiederum bewirkt eine Depletion von Myoinositol. Durch die fehlende Formierung des Second-Messengers IP₃ infolge eines gestörten Inositolrecyclings sistiert schließlich die intrazelluläre Signalkaskade. Eine Hemmung der PTH-Sekretion bleibt aus (227). Das entsprechende Modell ist in Abbildung 2 grafisch dargestellt.

Diese Theorie, welche genanntem Rezeptor beziehungsweise der nachgeschalteten Signaltransduktion eine bedeutende Rolle in der Genese eines lithiumassoziierten Hyperparathyreoidismus zuspricht, wird auch durch die Tatsache validiert, dass viele Patienten mit lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus eine inadäquat niedrigere Calciumausscheidung über den Urin aufweisen (179, 180), wie es in Fällen einer Inhibition des CSR, welcher abgesehen von den parathyreoiden Hauptzellen auch in der Niere lokalisiert ist (228), zu erwarten ist.

Die für den lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus charakteristische Hypocalciurie kann auch bei der familiären hypocalciurischen Hypercalcämie (FHH) beobachtet werden (229, 230). Bei Patienten mit FHH liegt eine Mutation im CSR vor (230). Diese führt infolge einer

reduzierten Bindung von Calcium an den Rezeptor einerseits zu einer erhöhten PTH-Sekretion, andererseits auf renaler Ebene zu einer fortdauernden Calciumabsorption. Eine Hypocalciurie sowohl bei lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus als auch bei FHH ist ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal zu primärem Hyperparathyreoidismus, welcher in der Regel mit einer gesteigerten Calciumausscheidung einhergeht.

Abb. 2: möglicher Mechanismus einer lithiuminduzierten Steigerung der Parathormonsekretion (Modell modifiziert von Kifor et al. (190) und Szalat et al.(141))



Über eine Hemmung der Inositolmonophosphatase (IMPase) sistiert das Myo-Inositol-Recycling. Es kommt zu einer Depletion von Myo-Inositol. Durch fehlende Formierung der Second-Messenger IP3 und DAG wird die Signaltransduktion inhibiert. Die PTH-Sekretion wird in der Folge nicht mehr potent gehemmt.

1.3.3.2. Pathologische Befunde bei lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus

Im Vergleich zum sporadischen primären Hyperparathyreoidismus, der in 85% der Fälle durch ein singuläres Adenom verursacht ist, scheint sich bei lithiumassoziertem Hyperparathyreoidismus gehäuft eine 4-Drüsenhyperplasie zu finden. In der Zusammenschau von fünf operativen Fallserien zum lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus zeigte sich eine multiglanduläre Erkrankung bei 22 von 61 Patienten (36%) (231-235). Es sollte jedoch erwähnt werden, dass ein vergleichbarer prozentualer Anteil der 4-Drüsenhyperplasie in der Literatur nicht konsistent beobachtet werden konnte. Beispielsweise stellten Awad et al. (232) in einem Review von 15 Patienten mit operativer Intervention bei zugrunde liegendem lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus fest, dass 14 Patienten (93%) ein Adenom hatten und lediglich ein Patient (7%) eine Hyperplasie.

Die Hypothese, dass eine kurzzeitige Lithiumtherapie einen stillen primären Hyperparathyreoidismus auf der Grundlage eines präexistierenden Adenoms demaskieren kann, wohingegen eine länger andauernde Therapie tatsächlich einen Hyperparathyreoidismus durch Stimulation aller vier parathyreoider Drüsen verursachen kann, konnte durch ein Review von Nordenström et al. (236) gestützt werden. Es wurden hierfür die histopathologischen Ergebnisse von 26 Fallberichten ausgewertet. Acht Patienten mit der Diagnose eines Adenoms wurden im Durchschnitt zwei Jahre lang mit Lithium therapiert. Sechs Patienten mit Hyperplasie erhielten Lithium für durchschnittlich zwölf Jahre. Diese Beobachtungen bestätigten die Überlegung, dass Lithium bei Patienten mit früher Manifestation eines Hyperparathyreoidismus weniger eine kausale Rolle einnimmt als vielmehr einen stillen Hyperparathyreoidismus demaskiert. Diese Patienten könnten folglich auch ohne eine Lithiumtherapie im späteren Leben einen primären adenomatösen Hyperparathyreoidismus entwickeln, Lithium scheint hierbei lediglich eine beschleunigende Funktion zuzukommen. Die Befunde einer Hyperplasie bei Patienten mit später Manifestation von Hyperparathyreoidismus deuten hingegen nach Ansicht der Autoren darauf hin, dass diese Patienten keine präexistierende parathyreoider Abnormalität aufwiesen, sondern dass die Lithiumbehandlung über einen chronischen Stimulus die Entwicklung einer Hyperplasie zu verantworten hatte.

Diese Überlegungen wiederum stehen in Widerspruch zu den Ergebnissen der Arbeiten von Abdullah und Mitarbeitern (231). Hier bestand kein offensichtlicher Unterschied im Hinblick auf die Dauer der Lithiumtherapie zwischen Patienten mit einem Adenom und solchen mit einer Hyperplasie.

1.3.3.3. Screeningempfehlungen

Es wurden von diversen Autoren Empfehlungen zum biochemischen Monitoring zur Frühdetektion eines lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus dargelegt. Auf der Basis eines Reviews früher Studien formulierten Mallette et al. (237) im Jahre 1986 als erste Empfehlungen zu Screening und Monitoring des Calciummetabolismus während einer Therapie mit Lithiumcarbonat. Basis eines suffizienten Screeningschemas war nach Ansicht der Autoren eine Messung von ionisiertem Serumcalcium oder die Bestimmung von eiweißkorrigiertem Calcium. Eine Messung von Parathormon war unter anderem aufgrund der Kosten einer solchen Bestimmung erst nach Bestätigung einer Hypercalcämie vorgesehen. Gemäß dieser Empfehlungen sollte Serumcalcium vor dem Beginn einer Lithiumtherapie sowie zwei bis sechs Wochen nach Beginn bestimmt werden. Mit zuletzt genanntem Intervall galt es, den akuten Typ des lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus, welcher sich bei diversen Patienten in der Zusammenschau der ersten Studienergebnisse gezeigt hatte, zu erkennen. Im weiteren Verlauf einer Behandlung mit Lithium raten die Autoren zu einer Bestimmung von Serumcalcium alle ein bis zwei Jahre. Überraschenderweise ist auch mehr als zwei Jahrzehnte später kein essenzieller Unterschied zu den damaligen Empfehlungen auszumachen. Livingstone und Kollegen (177) empfehlen eine Messung des totalen Serumcalciums vor Beginn einer Lithiumtherapie und in der Folge halbjährlich. Lediglich wenn sich bei diesen Kontrollen eine Erhöhung der Serumcalciumkonzentration zeigt, soll auch Parathormon bestimmt werden. Auch Saunders et al. (238) sprechen sich für eine routinemäßige Messung von Calcium bei Patienten unter einer Lithiumtherapie aus. Dieses biochemische Screening soll zwischen alle sechs Monate bis alle zwei Jahre erfolgen. Nach Meinung auch dieser Autoren ist eine Bestimmung von intaktem Parathormon nur bei einer Erhöhung von Calcium indiziert. Die International Group for the Study of Lithium Treated Patients (IGSLI) (239) rät zum Zwecke einer Erkennung eines lithiumassoziierten Hyperparathyreoidismus ebenfalls zu einer obligatorischen Messung von Calcium vor Beginn einer Lithiumtherapie und während einer Lithiumtherapie. Eine Messung von PTH ist auch hier routinemäßig nicht vorgesehen.

1.3.3.4. Bedeutung einer suffizienten Früherkennung

1.3.3.4.1. Neuropsychiatrische Konsequenzen

Die bipolare affektive Störung bedeutet für die betroffenen Patienten eine schwerwiegende Belastung in vielerlei Hinsicht. Eine hohe Rate an Komorbidität, ein hochgradig

rezidivierender Verlauf, ein hohes Suizidrisiko und schwerwiegende Probleme im Sozial-, Familien- und Berufsleben sind Aspekte dieser Erkrankung. Selbst im Falle einer Symptomremission sind kognitive Defizite beschrieben (26). Psychosoziale Interventionen sind wichtig, tragende Säule der Therapie bleibt jedoch eine medikamentöse Therapie. Selbst wenn sich ein Medikament als effektiv in der individuellen Therapie erwiesen hat, sollte dennoch der Blick auf eventuell zu erwartende bzw. vorliegende Nebenwirkungen gerichtet werden. Um zu verhindern, dass der Therapieerfolg nicht durch funktionelle Einschränkungen und anderweitige gesundheitliche Probleme, geschuldet dem Nebenwirkungsprofil eines Psychotherapeutikums, gefährdet wird, ist eine frühzeitige Erkennung dieser unerwünschten Begleiterscheinungen von Bedeutung.

Ein adäquates Screening für lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus ist aus verschiedenen Gründen von Relevanz. Dies wird vor allem aus der endokrinologischen Forschung ersichtlich.

Das Krankheitsbild des primären Hyperparathyreoidismus hat eine Änderung in der klinischen Präsentation erfahren, von einer seltenen Erkrankung mit schwerwiegenden Komplikationen zu einer häufigen Krankheit, die meist zufällig bei oligo- bzw. asymptomatischen Patienten entdeckt wird. Die klassische Symptomtrias „Stein-, Bein-, Magenpein“ findet man heute selten. Betroffene Patienten klagen mittlerweile vielmehr über Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Reizbarkeit sowie Mangel an sexuellem und emotionalem Interesse (240). Ursache für die Wandlung des Krankheitsbildes ist zum einen die routinemäßig durchgeführte Bestimmung der Serumelektrolyte in Praxis und Klinik, zum anderen der Fortschritt in der Diagnostik durch neue Messverfahren für intaktes Parathormon.

Subjektive neuropsychiatrische Symptome, wie depressive Verstimmung, Orientierungsschwierigkeiten und Gedächtnisprobleme, wurden im Rahmen eines primären Hyperparathyreoidismus schon in den vierziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts beschrieben. In den neunziger Jahren hat das steigende Interesse an der emotionalen und kognitiven Gesundheit von Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus zu einer Reihe von Studien geführt, die sich mit diesen Aspekten beschäftigten. Beispielsweise ermittelten Burney et al. (203) die gesundheitsbezogene Lebensqualität von 155 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus präoperativ vor Entfernung der Nebenschilddrüse und sechs Monate postoperativ anhand eines hierfür etablierten und gut validierten Messinstruments, des SF-36 Health Surveys. Gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst im Wesentlichen körperliche, psychische und soziale Aspekte von Funktionsfähigkeit und Wohlbefinden. Die Patienten verbesserten sich postoperativ in allen Domänen. Hinsichtlich dieser Verbesserung ließ sich jedoch keine Assoziation mit einer Veränderung der

Serumcalciumkonzentration ermitteln. Dotzenrath et al. (204) wiederum stellten eine postoperative Verbesserung von Depression und kognitiver Funktion fest, die jedoch nicht mit der Parathormon- oder Calciumkonzentration korrelierte. Diese Studie zeigte, dass 83% der Patienten, die sich als asymptomatisch erachteten, präoperativ kognitive Störungen in einer neuropsychologischen Testbatterie zeigten. Insgesamt fand sich vor der Parathyreoidektomie bei 84,6% der Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus eine depressive Symptomatik und bzw. oder eine kognitive Störung. Roman et al. (205) demonstrierten ebenfalls eine signifikante Häufung depressiver Symptome bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus. Zudem zeigten die Patienten eine Beeinträchtigung hinsichtlich des visuo-spatialen Gedächtnisses. Die Patienten verbesserten sich postoperativ, wobei die Verbesserung hinsichtlich der kognitiven Leistung mit den Veränderungen im PTH-Level assoziiert war. Hingegen fand man keine Korrelation mit dem Calciumspiegel.

Während neuropsychiatrische Auffälligkeiten beim primären Hyperparathyreoidismus, wie zuvor dargestellt, schon seit Längerem bekannt sind, hat sich während der letzten Jahre das Augenmerk vermehrt auch auf entsprechende Defizite im Rahmen eines sekundären Hyperparathyreoidismus gerichtet.

Bei dieser endokrinologischen Erkrankung ist, zumindest initial, nicht mit einer Hypercalcämie zu rechnen. Somit ist eine isolierte Betrachtung der Effekte einer PTH-Erhöhung möglich. Gleichzeitig könnte eine solche Analyse weitere Indizien bezüglich möglicher Konsequenzen einer fehlenden Früherkennung eines normocalcämischen lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus, welcher im Anschluss noch näher beleuchtet werden soll, liefern.

Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus findet sich insbesondere im Rahmen einer Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz können jedoch abgesehen von einer erhöhten Parathormonkonzentration verschiedene andere Faktoren die kognitive Leistung beeinflussen. Daher untersuchten Jorde et al. (241) Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus mit intakter Nierenfunktion, um diese möglichen Einflüsse auf die neuropsychologische Funktion weitgehend auszuschließen und die Rolle einer erhöhten Parathormonkonzentration zu bestimmen. Die Patientengruppe schnitt bei der Testung von Arbeitszeit-Gedächtnis-Kapazität, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung sowie sprachlichen Funktionen als auch bei Befindlichkeitsskalen (Beck Depression Inventory und General-Health-Questionnaire) signifikant schlechter ab.

Dass für Parathormon in der Tat eine Assoziation mit einer depressiven Symptomatik besteht, konnte vor kurzem von Hoogendijk und Kollegen bestätigt werden. In dieser Studie war der Schweregrad einer Depression signifikant assoziiert mit einer erhöhten PTH-

Konzentration und niedrigen 25-Hydroxycholecalciferol-Konzentration. Selbst nach Adjustierung für die 25-Hydroxycholecalciferol-Konzentration war die Höhe von PTH mit der Schwere der depressiven Symptomatik assoziiert (242).

Die Ergebnisse von Roman et al. (205), Jorde et al. (241) sowie Hoogendijk et al. (242) legen nahe, dass PTH per se eine Wirkung auf das zentrale Nervensystem hat. Hiermit übereinstimmend finden sich Rezeptoren für PTH nicht nur an den klassischen Zielorganen wie Knochen und Niere, sondern auch im ZNS (243). Zudem scheint PTH in der Lage, die Blut-Hirnschranke zu passieren und somit die Hirnfunktion zu beeinflussen (244). Es wird außerdem diskutiert, ob PTH zu einer Erhöhung der Calciumkonzentration in Nervenzellen führt, was wiederum eine Inhibierung von mitochondrialer Oxidation und ATP-Produktion zur Folge hätte (245, 246).

1.3.3.4.2. Kardiovaskuläre Konsequenzen

Verschiedene experimentelle (247-249) als auch klinische Studien (250, 251) legen nahe, dass PTH kausal in pathophysiologische Prozesse, welche die Entstehung einer kardiovaskulären Erkrankung begünstigen, involviert sein könnte. In einer aktuellen Studie (252) wurde in einem prospektiven Design die Assoziation zwischen zirkulierendem Parathormon und kardiovaskulären Erkrankungen untersucht. Nach Adjustierung für etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren (Alter, systolischer Blutdruck, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, BMI, Cholesterin, HDL, kardiovaskuläre Erkrankung in der Vorgeschichte) war eine erhöhte Plasmakonzentration an intaktem Parathormon mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Mortalität assoziiert. Selbst bei Individuen mit einer Parathormonkonzentration im Referenzbereich blieb eine solche Assoziation bestehen. Verschiedene Mechanismen könnten eine solche Beobachtung erklären. Auf der einen Seite wurde PTH in diversen Arbeiten mit Atherogenesis via vaskulärer Kalzifikation und vaskulären Umbauprozessen in Verbindung gebracht (248, 253, 254), auf der anderen Seite scheint PTH auch Effekte auf das Myokard über eine Induktion linksventrikulärer Hypertrophie, kardialer Kalzifikation und Fibrose zu haben (247, 251, 255-257). Linksventrikuläre Hypertrophie wurde bisher sowohl bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus als auch mit sekundärem Hyperparathyreoidismus beobachtet (206, 258, 259). Die Genese diesbezüglich konnte bisher nicht geklärt werden. Es wird vermutet, dass direkte Effekte auf myokardiale Myozyten und interstitielle Fibroblasten dafür verantwortlich sind. Eine mögliche kausale Rolle von Parathormon in der Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung wird weiterhin unterstützt durch Interventionsstudien, welche

zeigen konnten, dass eine Parathyreoidektomie (260, 261) und die Behandlung mit Calcimimetika, allosterische Aktivatoren des CSR, (262) die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus verringern können.

1.3.3.5. Die normocalcämische Verlaufsform

Zum Verständnis sollen hier nochmals die biochemischen Verhältnisse der verschiedenen Hyperparathyreoidismusformen summarisch dargestellt werden. Wesentliches Charakteristikum des primären Hyperparathyreoidismus ist der Verlust der physiologischen Rückkopplungskontrolle der PTH-Sekretion durch extrazelluläres Calcium. Eine Erhöhung von Parathormon führt letztlich zu Hypercalcämie. Im Allgemeinen wird der primäre Hyperparathyreoidismus durch die Koinzidenz einer Hypercalcämie und eines erhöhten Parathormons definiert. Der Verdacht auf einen autonomen, primären Hyperparathyreoidismus wird in der Regel erst nach Bestimmung von Calcium geäußert. Eine Bestimmung von Parathormon erfolgt im Falle erhöhter Calciumkonzentrationen in einem ersten laborchemischen Screening.

Beim sekundären Hyperparathyreoidismus handelt es sich um eine reaktive Mehrsekretion von Parathormon, verursacht durch eine Hypocalcämie. Laborchemisch ist eine Hypocalcämie mit begleitender PTH-Erhöhung wegweisend. Es ist jedoch auch eine Normocalcämie möglich. Nach Jahren kann sich aus dem sekundären Hyperparathyreoidismus ein tertiärer Hyperparathyreoidismus entwickeln. In diesem Falle entspricht die Laborconstellation der des primären Hyperparathyreoidismus.

Aufgrund der mittlerweile gut etablierten und anerkannten Hypothesen zur Genese des lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus sind biochemische Veränderungen hinsichtlich der Höhe von Parathormon und Calcium zu erwarten, die denen bei primärem und tertiärem Hyperparathyreoidismus weitgehend entsprechen. Man nimmt an, dass Lithium einen direkten Effekt auf die Nebenschilddrüse hat. Die vorherrschende Hypothese beinhaltet eine Alteration der parathyreoiden Calciumsensitivität durch Lithium und in der Folge eine Sollwertverstellung für die Parathormonsekretion. Demnach sind höhere Calciumkonzentrationen nötig, um die Freisetzung von Parathormon zu inhibieren. Lithium würde somit in den Mechanismus der negativen Feedbackkontrolle eingreifen, welche auch bei primärem Hyperparathyreoidismus gestört ist. In der Tat war insbesondere in den ersten Fallberichten Hypercalcämie bei Patienten unter einer Lithiumtherapie die wegweisende Beobachtung und nachfolgende Querschnitts- und Längsschnittsuntersuchungen lieferten

weitere Gewissheit, dass lithiuminduzierter Hyperparathyreoidismus analog zu primärem Hyperparathyreoidismus mit einer Erhöhung von Calcium regelhaft einhergeht (175, 176, 263). Auf diesen Befunden aufbauend wurden Screeningempfehlungen formuliert, welche eine primäre Messung von Calcium zum Ausschluss eines lithiumassoziierten Hyperparathyreoidismus vorsehen.

Bei einem näheren Blick auf die bisherige Literatur zeigt sich jedoch, dass ein Einfluss von Lithium auf die Höhe der Calciumkonzentration nicht konsistent reproduziert werden konnte. Exemplarisch soll hierfür unter anderem die Arbeit von Mak et al. dargestellt werden (179). In Form einer prospektiven Verlaufsbeobachtung konnte gezeigt werden, dass Parathormon im Laufe einer Lithiumtherapie über die ersten 24 Monate numerisch und ab dem sechsten Monat in statistisch signifikanter Weise anstieg. Statistisch signifikante Veränderungen hinsichtlich des eiweißkorrigierten Calciums konnten hingegen nicht demonstriert werden. Alle Studienteilnehmer, welche im Verlauf Parathormonkonzentrationen oberhalb des Referenzbereiches aufwiesen, hatten ein eiweißkorrigiertes Calcium im Normbereich. Die Autoren führten die gewonnenen Ergebnisse auf eine reduzierte Knochenresorption im Kontext einer Lithiumtherapie zurück. Dies würde sowohl die fehlende Hypercalcämie als auch die reduzierte 24 Stunden-Calciumausscheidung im Urin erklären. Auch Nielsen et al. und Davis et al. konnten keinen Einfluss von Lithium auf die Höhe der Calciumkonzentration nachweisen, wohingegen dies hinsichtlich der Parathormonkonzentration in beiden Arbeiten gelang (264, 265).

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass es Hinweise auf die Existenz eines normocalcämischen lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus gibt. Die bisherige Studienlage hierzu ist jedoch als widersprüchlich anzusehen, zudem beruht sie auf einer schmalen und methodisch qualitativ sehr unterschiedlichen Studienlage. Es ist nicht bekannt, ob diese Beobachtungen einer isolierten Parathormonerhöhung eine seltene Randerscheinung bei lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus oder eher die Regel als die Ausnahme darstellen - welches wiederum mit Hinblick auf die aktuellen Screeningempfehlungen, welche zur Detektion eines normocalcämischen Hyperparathyreoidismus nicht geeignet sind, von beachtlicher klinischer Relevanz wäre. Die endokrinologische Forschung hat gezeigt, dass eine Erhöhung der Parathormonkonzentration, unabhängig von der Höhe der Calciumkonzentration, mit abträglichen Konsequenzen für die Patienten vergesellschaftet sein kann. Diese umfassen unter anderem kognitive Defizite sowie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Eine mangelhafte Früherkennung könnte demzufolge die positiven Auswirkungen einer indizierten Lithiumtherapie teilweise konterkarieren und das psychosoziale Funktionsniveau der Patienten negativ beeinflussen.

1.4. Fragestellung und Hypothesen

1.4.1. Fragestellung der vorliegenden Untersuchung

Schon vor 30 Jahren wurde erstmals von einem lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus berichtet (176). Seither sind zwar diverse Studien in diesem Bereich durchgeführt worden, die Ergebnisse dieser Arbeiten liefern jedoch kein einheitliches Bild hinsichtlich der zu erwartenden laborchemischen Verhältnisse. Es war daher ein Anliegen, die Parathormon- und Calciumkonzentration bei einem lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus einer näheren Analyse zuzuführen, um auf dieser Grundlage insbesondere die Eignung derzeitiger Screeningempfehlungen im klinischen Alltag zu prüfen.

1.4.2. Hypothesen

Diese Arbeit hat zum Ziel, die folgenden Nullhypothesen zu testen:

Die Parathormonkonzentration von Patienten mit bipolarer Erkrankung unter einer Therapie mit Lithium unterscheidet sich nicht signifikant von der Parathormonkonzentration von bipolaren Patienten ohne eine Lithiumtherapie.

Wie bereits dargestellt wurde, berichten verschiedene Studien von einer signifikanten Erhöhung von Parathormon unter einer Behandlung mit Lithium (178, 264-266), andere Arbeiten haben eine solche Beobachtung jedoch nicht bestätigen können (180, 181). In den bisherigen Studien blieben des Weiteren verschiedene Einflussfaktoren auf die Höhe der Parathormonkonzentration, beispielsweise der Vitamin D-Status, in den entsprechenden Auswertungen unberücksichtigt. Außerdem wurden, insbesondere in frühen Untersuchungen, wie wir heute wissen, wenig valide Messmethoden für die Bestimmung von Parathormon verwendet. In Querschnittsstudien bestand zudem die Kontrollgruppe oftmals aus gesunden Probanden, welches wiederum Probleme bei der Interpretation der gewonnenen Ergebnisse mit sich bringt, da nicht selbstverständlicherweise vorausgesetzt werden kann, dass die Erkrankung, für deren Therapie Lithium indiziert ist und zum Einsatz kommt, nicht von sich aus einen wie auch immer gearteten Einfluss auf die Parathormonkonzentration haben kann. Zudem waren die Studien nicht immer ausreichend gepowert, so dass numerische Unterschiede realistischerweise nicht Signifikanzniveau erreichen konnten. Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist es daher, eine Gruppe bipolarer Patienten, welche mit Lithium behandelt werden, einer Gruppe bipolarer Patienten ohne eine

begleitende Therapie mit Lithium hinsichtlich der durchschnittlichen Konzentration an intaktem Parathormon unter weitgehender Vermeidung methodischer Schwächen zurückliegender Studien gegenüberzustellen, um einen möglicherweise vorhandenen Effekt einer Lithiumtherapie auf die Parathormonkonzentration zu reproduzieren. Zusätzlich sollte auch geklärt werden, ob die Parathormonkonzentration durch Variablen einer Lithiumbehandlung beeinflusst wird. Diese sind Lithiumspiegel, Lithiumdosis und Dauer der Lithiumtherapie. Diesbezüglich ist die Datenlage wenig umfangreich. Einzelne Autoren konnten eine signifikante Korrelation verschiedener dieser Variablen mit der Höhe der Parathormonkonzentration nachweisen (237), anderen gelang dies wiederum nicht (174, 180, 264).

Die Konzentration an korrigiertem Calcium von Patienten mit bipolarer Erkrankung unter einer Therapie mit Lithium unterscheidet sich signifikant von der Konzentration an korrigiertem Calcium von bipolaren Patienten ohne eine Lithiumtherapie.

Wie erwähnt, berichten verschiedene Arbeiten von einer signifikanten Erhöhung der durchschnittlichen Calciumkonzentration im Kontext eines lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus (178, 180, 181, 266). Diese Beobachtung konnte jedoch von anderen Autoren nicht bestätigt werden (179, 264, 265). Ein weiteres Anliegen war es daher zu prüfen, ob signifikante Unterschiede hinsichtlich der Konzentration an korrigiertem Calcium im Gruppenvergleich zu ermitteln sind. Eine solche Analyse soll einen ersten Schritt zur Klärung der Frage beitragen, ob die Calciumkonzentration ein geeignetes Screeninginstrument zur Früherkennung eines lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus gemäß aktueller Screeningempfehlungen darstellt.

Bei lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus ist eine erhöhte Parathormonsekretion die Ursache für eine erhöhte Calciumkonzentration.

Falls die Konzentration an korrigiertem Calcium bei Patienten unter einer Lithiumtherapie in der vorliegenden Arbeit signifikant höher als bei Patienten ohne eine Lithiumtherapie sein sollte, kann dies jedoch lediglich als Indiz und keineswegs als Beweis dafür angesehen werden, dass die derzeitige Screeningpraxis gerechtfertigt ist. Vielmehr muss sichergestellt sein, dass eine signifikant erhöhte Calciumkonzentration auch tatsächlich auf eine gesteigerte Parathormonsekretion zurückgeht und nicht durch anderweitige Ursachen, welche auch unabhängig von einer Parathormonerhöhung zu einem Anstieg der

Serumcalciumkonzentration führen können, begründet ist. In der Literatur finden sich verschiedene Hinweise darauf, dass eine Parathormonerhöhung im Rahmen einer Lithiumtherapie nicht in dem Maße Calcium mobilisieren kann, wie es bei klassischem primärem Hyperparathyreoidismus der Fall ist. So wurde unter anderem mehrfach von Normocalcämie bei Patienten mit lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus berichtet (179, 265). Nach Ansicht von Mak et al. ist eine fehlende Hypercalcämie auf eine verminderte Knochenresorption und damit eine gestörte ossäre Freisetzung von Calcium im Rahmen eines lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus zurückzuführen (179).

In der vorgelegten Untersuchung wurde nun versucht zu klären, ob die Parathormonkonzentration assoziiert ist mit der Höhe der Konzentration an korrigiertem Calcium. Hierzu wurde unter anderem ein lineares Regressionsmodell mit Calciumkonzentration als Zielvariable erstellt. Es wurde untersucht, ob die Parathormonkonzentration die Höhe der Calciumkonzentration erklären kann. Des Weiteren erfolgte eine Analyse der Korrelation der Höhe der Parathormonkonzentration mit der Höhe an eiweißkorrigiertem Calcium. Denn die Autoren der Screeningempfehlungen (177, 237, 238) gehen gemäß der Mechanismen bei primärem Hyperparathyreoidismus von einer positiven Korrelation aus. Konkret bedeutet dies, dass sich eine erhöhte Parathormonsekretion über bereits dargelegte biologische Effekte auch in einer erhöhten Calciumkonzentration niederschlägt.

Selbst wenn sich in dieser Arbeit eine signifikant erhöhte Calciumkonzentration in der Lithiumgruppe finden würde, ließe eine fehlende Assoziation der Parathormonkonzentration mit der Konzentration an korrigiertem Calcium berechnete Skepsis an der derzeitigen Screeningpraxis zu, da insbesondere in diesem Falle eine erhöhte Calciumkonzentration in der Lithiumgruppe PTH-unabhängigen Mechanismen zuzuschreiben wäre.

Erhöhte Parathormonkonzentrationen bei bipolaren Patienten unter einer Behandlung mit Lithium gehen mit erhöhten Konzentrationen an korrigiertem Calcium einher.
--

Schließlich sollte in der vorliegenden Untersuchung konkret geklärt werden, ob, falls in dieser Arbeit präsent, Parathormonkonzentrationen oberhalb des Referenzbereiches bei den jeweiligen Patienten auch mit Konzentrationen an korrigiertem Calcium oberhalb der Norm einhergehen. In der Literatur finden sich Arbeiten, welche demonstrieren konnten, dass sich Patienten auch mit einer isolierten Parathormonerhöhung ohne begleitende Hypercalcämie präsentieren können (179, 265).

2. Material und Methoden

2.1. Stichprobe

2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Ludwig-Maximilians-Universität München bewilligt und wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Die Einschlusskriterien für eine Teilnahme an der Studie lauteten wie folgt:

- Patienten mit bipolarer Erkrankung nach DSM-IV
- Schriftliche Einwilligungsfähigkeit
- Alter 18-65 Jahre
- Für einen Einschluss in die Lithiumgruppe: Lithiumtherapie seit mindestens sechs Monaten

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Patienten mit einem aktuellen Substanzabusus oder aktuellem Konsum bei Substanzabhängigkeit
- Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung oder dissozialer Persönlichkeitsstörung
- Signifikante somatische Komorbidität: Diabetes mellitus, maligne Erkrankungen, Lebererkrankungen, Nierenfunktionsstörungen, chronische Infektionskrankheiten sowie jegliche Störungen, welche die Entstehung einer Maldigestion und Malabsorption begünstigen
- Verdacht auf das Vorliegen eines sekundären Hyperparathyreoidismus (25-Hydroxycholecalciferol-Konzentration unterhalb des Referenzbereiches in Verbindung mit einer Parathormonkonzentration oberhalb des Referenzbereiches)

2.1.2. Gewinnung der Stichprobe und Untersuchungsdurchführung

Die Rekrutierung der teilnehmenden Patienten erfolgte sowohl in der Ambulanz als auch auf Stationen der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Patienten mit bipolarer Erkrankung im Alter von 18-65 Jahren wurden ausführlich über die wissenschaftliche Untersuchung aufgeklärt.

Falls bei interessierten Probanden die Einschlusskriterien erfüllt waren bzw. keine Bedingungen zu eruieren waren, die einen Ausschluss zur Folge hatten, unterschrieben die Patienten die schriftliche Einverständniserklärung. Sodann wurde ein Termin vereinbart, an dessen Beginn zunächst die Diagnose einer bipolaren Erkrankung mittels des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV verifiziert wurde. Im Anschluss daran folgte eine Blutentnahme zwölf Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme. Hierbei wurden die folgenden Parameter bestimmt:

Lithiumkonzentration, intaktes Parathormon (iPTH), Natrium, Kalium, Calcium, korrigiertes Calcium, Magnesium, Phosphat, alkalische Phosphatase, 25-Hydroxycholecalciferol, Eiweiß, CRP, TSH, T3, T4, Blutbild, Bilirubin gesamt, GOT, GPT, γ -GT, Cholinesterase, Lipase, LDH, Kreatinin, Harnstoff, HbA1c.

Schließlich wurden anhand verschiedener Fragebögen der Krankheitsverlauf, das aktuelle Befinden und eine Medikamentenanamnese erhoben. Des Weiteren wurden soziodemographische Daten ermittelt und der psychopathologische Befund wurde mithilfe standardisierter Ratingskalen dokumentiert. Insgesamt nahm eine Studiensitzung in etwa 90 Minuten in Anspruch.

2.2. Testmaterial

2.2.1. Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV

Das Strukturierte Klinische Interview ist ein Untersuchungsinstrument, das der Erfassung psychischer Störungen nach DSM-IV dient. Es finden sich zwei Fassungen. SKID I ermöglicht die Diagnose folgender Störungen der Achse I nach DSM-IV: Affektive Störungen, psychotische Störungen, Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Essstörungen und Anpassungsstörungen. Persönlichkeitsstörungen werden mithilfe des SKID II erfasst.

Das Testheft ist dreispaltig aufgebaut. Im Verlauf des Interviews durchläuft der Untersucher Sektionen mit entsprechend der DSM-IV-Diagnosen angeordneten Fragen zu verschiedenen psychiatrischen Störungen. Diese Fragen finden sich in der linken Spalte. Parallel dazu sind die jeweiligen diagnostischen Kriterien nach DSM-IV in einer mittleren Spalte aufgelistet. Der Interviewer beurteilt schließlich anhand der Antworten auf die Fragen, ob ein entsprechendes diagnostisches Kriterium erfüllt ist. Rechts befindet sich eine Kodierungsspalte. Die diagnostische Beurteilung der Antwort wird mithilfe folgender vier Kodierungsoptionen verschlüsselt: ?=unsicher/zu wenig Informationen; 1=nein/nicht vorhanden; 2=vorhanden,

aber nicht kriteriumsgemäß; 3=sicher vorhanden und kriteriumsgemäß. Aus den sicher vorhandenen Kriterien wird am Ende einer Sektion eine Diagnose nach DSM-IV gestellt. Das Strukturierte Klinische Interview wurde in dieser Arbeit in einer deutschsprachigen Version durchgeführt (267).

2.2.2. Erhebung demographischer und klinischer Daten

Demographische Daten und Informationen zur Krankheitsgeschichte wurden mit dem Network Enrollment Questionnaire (NEQ) erhoben (268, 269). Das NEQ besteht aus zwei Sektionen. Sektion 1 hat als Schwerpunkt die Ermittlung demographischer Informationen. Für die vorliegende Arbeit wurden Alter, Gewicht, Größe, Bildung, Grad der funktionellen Beeinträchtigung bei der derzeitigen Beschäftigung durch die bipolare Erkrankung sowie die Familienanamnese (Verwandte 1.Grades) hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen evaluiert. Sektion 2 dient der Ermittlung der bisherigen Krankheitsgeschichte, des Verlaufs, der Charakteristik und durchgeführter Behandlungen.

2.2.3. Psychopathologische Skalen

2.2.3.1. Hamilton Depression Scale

Bei der Hamilton Depression Scale (HAMD) (270) handelt es sich um eine Fremdbeurteilungsskala, die eine Einschätzung des Schweregrades einer diagnostizierten Depression ermöglicht. Anhand von 21 Items - im Einzelnen sind dies depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidalität, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Beeinträchtigung bei der Arbeit und sonstigen Tätigkeiten, depressive Hemmung, Erregung, psychische Angst, somatische Angst, gastrointestinale Symptome, allgemeine körperliche Symptome, Genitalsymptome, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation und Derealisation, paranoide Symptome und Zwangssymptome - beurteilt die durchführende Person im Rahmen eines Interviews mit dem Patienten die Ausprägung der genannten Symptome. Die Beurteilung wiederum erfolgt 3- bzw. 5-stufig. Je nach Ausprägung vergibt der Interviewer Punkte von 0-2 bzw. 0-4. Daraus wird später die Summe gebildet. Personen mit einem Gesamtwert bis 14 Punkten werden in der Regel als euthym eingestuft. Von einer leichten bis mittelschweren Depression spricht man bei einer Gesamtsumme von 15-20

Punkten. Bei einem Gesamtwert von über 20 werden Patienten in der Regel als schwer depressiv eingestuft.

2.2.3.2. Young Mania Rating Scale

Die Young Mania Rating Scale (YMRS) (271) ist eine Fremdbeurteilungsskala, um den Schweregrad einer manischen bzw. hypomanen Symptomatik bei bipolaren Patienten zu beurteilen. Im Rahmen eines Interviews bewertet die durchführende Person anhand von elf Items - im Einzelnen sind dieses gehobene Stimmung, gesteigerte motorische Aktivität/Energie, sexuelles Interesse, Schlaf, Reizbarkeit, Sprechweise (Geschwindigkeit und Qualität), Sprach-/Denkstörung, Inhalte, expansiv-aggressives Verhalten, äußere Erscheinung und Krankheitseinsicht - die Ausprägung genannter Symptome. Die Graduierung der Symptomschwere erfolgt durch die Vergabe von Punkten von 0-4 bzw. 0-8. Einheitliche Normwerte wurden bisher nicht formuliert und demnach wird in verschiedenen Studien eine Euthymie bzw. Remission unterschiedlich definiert. Während beispielsweise in einer Studie von Bauer und Kollegen Patienten bei einem Gesamtwert von < 5 als remittiert beurteilt wurden (272), wurde bei Tsai und Mitarbeitern eine Euthymie bei einer Summe von < 13 angenommen (273).

2.2.3.3. Beck Depression Inventory

Beim Beck Depression Inventory (BDI) (274) handelt es sich um eine Selbstbeurteilungsskala zur Erfassung der Schwere einer depressiven Symptomatik. Der BDI beinhaltet 21 Fragen bzw. Items mit jeweils vier vorgegebenen Antwortoptionen, die verschiedenen Schweregraden eines spezifischen Symptoms einer Depression entsprechen. Der Patient kreuzt dabei jene Antwortmöglichkeit an, die seiner Stimmung in den letzten sieben Tagen am ehesten entsprach. Die Fragen beziehen sich im Einzelnen auf soziale Isolation, Pessimismus, Entschlussunfähigkeit, Versagen, negatives Körperbild, Unzufriedenheit, Arbeitsunfähigkeit, Schuldgefühle, Schlafstörungen, Strafwünsche, Ermüdbarkeit, Selbsthass, Appetitverlust, Selbstanklagen, Gewichtsverlust, Suizidimpulse, Hypochondrie, Weinen, Libidoverlust und Reizbarkeit. Die Itemstufen sind mit 0 bis 3 gekennzeichnet. Schließlich wird die Summe aus den Items gebildet, welche dann die Schwere einer Depression abbildet.

2.2.4. Laboranalysen

Nach erfolgter Einverständniserklärung wurde den Probanden drei EDTA-Röhrchen, ein Lithium-Heparin-Röhrchen, zwei Serumröhrchen und zusätzlich zur Bestimmung des Medikamentenspiegels ein Serumröhrchen Blut abgenommen.

Die interessierenden Parameter wurden dann im hausinternen Labor unter der Leitung von PD Dr.med Schwarz bestimmt.

Die Parathormonbestimmung wurde mittels eines Elektrochemilumineszenzimmunoassays (ECLIA) am Roche Immunoassay Analyseautomaten Elecsys[®] 2010 (Roche Diagnostics, Deutschland) durchgeführt. Der Elecsys-Test zur Bestimmung des intakten Parathormons verwendet ein Sandwichtestprinzip. Hierbei erfolgt zunächst eine Inkubation mit einem biotinylierten monoklonalen Antikörper, welcher gegen das N-terminale Fragment (1-37) des 84-Polypeptidhormons gerichtet ist. Anschließend erfolgt eine Inkubation mit einem Rutheniumkomplex-markierten monoklonalen Antikörper, der mit dem C-terminalen Fragment (38-84) reagiert. Diese Antikörper bilden einen Sandwichkomplex.

Im nächsten Schritt wird die Probe in streptavidinbeschichteten Mikropartikeln inkubiert. Der Komplex wird über eine Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an die Festphase gebunden. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf der Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden mit ProCell die ungebundenen Substanzen entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen. Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert. Die Bestimmung der Proben kann aus Serum und K3-EDTA-Plasma erfolgen. Aufgrund der besseren Probenhaltbarkeit wird die Verwendung von K3-EDTA-Plasma empfohlen. Für die Bestimmung von intaktem Parathormon wurden in der vorgelegten Arbeit in allen Versuchsreihen K3-EDTA-Plasma-Proben analysiert. Der Normbereich des mit dem Elecsys-ECLIA gemessenen intakten Parathormons liegt zwischen 15–65 pg/ml bzw. 1,6–6,9 pmol/l. Die Bestimmung von intaktem Parathormon mit einem Elektrochemilumineszenzimmunoassay am Roche Immunoassay Analysenautomaten Elecsys[®] 2010 gilt als verlässliches und gut validiertes Messverfahren für intaktes Parathormon (275, 276).

Die quantitative Bestimmung von 25-Hydroxycholecalciferol erfolgte mittels eines immunologischen in vitro-Tests. Der Elektrochemilumineszenzimmunoassay (ECLIA) wurde an Elecsys-Systemen (Roche Diagnostics, Deutschland) durchgeführt. Im Elecsys-Vitamin D3-Test werden gegen Vitamin D3 gerichtete, polyklonale Antikörper eingesetzt. In einer

ersten Inkubation konkurriert Vitamin D₃ aus einer 35 µL Probe mit dem mit Biotin markierten Vitamin D, welches am Vorläuferkomplex aus Biotin-Vitamin D und polyklonalen Vitamin D₃-spezifischen Antikörpern wiederum mit einem Rutheniumkomplex markiert ist. Die verbleibende Menge an Immunkomplex, bestehend aus Biotin-Vitamin D/polyklonaler Vitamin D₃-spezifischer, mit Ruthenium markierter Antikörper, ist abhängig von der Analytkonzentration in der Probe. In Entsprechung zur Bestimmung von intaktem Parathormon wird der Komplex über eine Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden und nach Überführung in die Messzelle wird schließlich durch Anlegen einer Spannung die Chemilumineszenzemission induziert. Das Probenmaterial wurde mit einem Serumröhrchen gewonnen. Es gibt derzeit keine Standarddefinition für den optimalen Vitamin D-Status. Breite Anwendung findet ein Referenzbereich zwischen 20-100 ng/ml. Calcium und Eiweiß wurden mit einem automatischen Analysegerät (Hitachi 917, Boehringer, Mannheim, Deutschland) bestimmt. Das Probenmaterial wurde mit einem Lithium-Heparin-Röhrchen gewonnen. Referenzbereich für Eiweiß gesamt war hierbei 6,0-8,5 g/dl, für Calcium 2,15-2,60 mmol/l und für korrigiertes Calcium 2,15-2,60 mmol/l.

2.3. Datenerhebung und Statistik

2.3.1. Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von Mai 2008 bis Februar 2009 in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Die Blutentnahme erfolgte in der Ambulanz der Psychiatrischen Klinik bzw. im Rahmen morgendlicher Blutentnahmen auf verschiedenen Stationen der Klinik. Alle Untersuchungen wurden vom Verfasser dieser Arbeit selbstständig durchgeführt.

2.3.2. Statistik

2.3.2.1. Poweranalyse

Aus der Arbeit von Mak et al. (179) erhielten wir durch eine Varianzanalyse bezüglich der Unterschiede in der PTH-Konzentration nach Gabe von Lithium einen p-Wert von < 0,005 bei 53 vs. 32 Patienten. Daraus errechnete sich bei 83 Freiheitsgraden ein t-Wert von mindestens 3,62, aus welchem sich wiederum die Effektstärke "Cohen's d" berechnen ließ:

$$d = \frac{2t}{\sqrt{df}} = \frac{2 \cdot 3,62}{\sqrt{83}} = 0,80$$

Somit wird ein starker Effekt angenommen. Für die Bewertung des Unterschieds zwischen den beiden Gruppen in dieser Arbeit schien ein einseitiger t-Test mit der Nullhypothese $H_0 = \mu_{\text{Lit}} \leq \mu_{\text{contr}}$ geeignet. Als weitere Parameter für die Poweranalyse wurden $\alpha = 0,05$ und $\beta = 0,8$ festgelegt. Mit all diesen Vorgaben errechnete sich eine angestrebte Patientenanzahl von 20 je Gruppe. War man etwas vorsichtiger bezüglich der Nullhypothese und visierte einen zweiseitigen t-Test ($H_0 = \mu_{\text{Lit}} = \mu_{\text{contr}}$) an, so erhielt man eine Gruppenstärke von je 26 Patienten. Da jedoch in jeder Gruppe mit Ausschlüssen zu rechnen war, wurden sowohl für die Lithiumgruppe als auch für die Nicht-Lithiumgruppe je 30 Patienten gescreent, um im finalen Modell eine ausreichende Gruppenstärke zu erreichen.

2.3.2.2. Statistische Auswertung

Die Datenauswertung erfolgte mithilfe des Statistik-Programms R-2.9.0 (277).

Zunächst wurden unter Zuhilfenahme von t-Test und exaktem Fisher-Test klinische und demographische Charakteristika beider Gruppen gegenübergestellt: Alter, Geschlecht, Bipolar-I/II, Anzahl manischer/hypomaner Episoden, Anzahl depressiver Episoden, Ersterkrankungsalter, Anzahl der Patienten mit rapid cycling, Anzahl der Medikamente. Für die metrischen Variablen wurden t-Tests verwendet. Für kategoriale Größen wie Geschlecht, Bipolar-I/II, rapid cycling (ja/nein) wurde ein exakter Test nach Fisher durchgeführt.

Im Fokus dieser Arbeit stand insbesondere, ob und inwiefern die Parathormonkonzentration davon abhängt, ob überhaupt Lithium gegeben wird, jedoch auch, ob die Parathormonkonzentration mit dem Lithiumspiegel, der Lithiumdosis und der Dauer einer Lithiumtherapie assoziiert ist. Außerdem sollte ermittelt werden, inwiefern der Calciumstoffwechsel unter einer Therapie mit Lithium verändert ist. Anhand eines t-Tests erfolgte zur Klärung dieser Fragestellungen ein Vergleich beider Gruppen hinsichtlich interessierender laborchemischer Parameter wie intaktem Parathormon, 25-Hydroxycholecalciferol und korrigiertem Calcium.

Im Anschluss wurde für korrigiertes Calcium, Alter, 25-Hydroxycholecalciferol, Lithiumspiegel, Lithiumdosis und Dauer der Lithiumtherapie die Korrelation mit der Parathormonkonzentration anhand des Pearson-Korrelationstests berechnet.

Schließlich wurden mit ausgewählten Variablen, unter Zuhilfenahme von Modell-Selektionsverfahren nach dem Akaike's Information Criterion (AIC), zwei lineare Regressionsmodelle erstellt, die die Parathormonkonzentration und die Konzentration an

korrigiertem Calcium bestmöglich erklären. Für die Zielvariable „Parathormonkonzentration“ wurden Gruppenzugehörigkeit, korrigiertes Calcium, Vitamin D, Alter und Geschlecht als unabhängige Variablen in das Modell aufgenommen. Für die Zielvariable „Konzentration an korrigiertem Calcium“ wurden die unabhängigen Variablen Parathormon, Gruppenzugehörigkeit, Vitamin D, Alter und Geschlecht getestet.

Die Güte der Anpassung wurde anhand des adjustierten R^2 sowie der Wurzel des mittleren quadratischen Fehlers (root mean square error: RMSE) einer leave-one-out-Kreuzvalidierung bewertet.

Durchschnittswerte metrischer Variablen werden im Folgenden als mean \pm sd angegeben.

Für alle statistischen Berechnungen wurde das Signifikanzniveau auf 5% ($p < 0,05$) festgelegt.

3. Ergebnisse

Für die vorliegende Studie wurden 30 Patienten mit bipolarer affektiver Störung unter einer Lithiumtherapie und 30 bipolare Patienten ohne eine Lithiumtherapie gescreent. In der Lithiumgruppe wurde nach dem Vorliegen der Laborergebnisse ein Patient mit Verdacht auf Niereninsuffizienz ausgeschlossen. In der Nicht-Lithiumgruppe wurde ebenfalls ein Patient mit einer manifesten Niereninsuffizienz ausgeschlossen. Bei allen übrigen Patienten war Kreatinin nicht erhöht. In der Lithiumgruppe wurden zusätzlich zwei Patienten mit V.a. sekundären Hyperparathyreoidismus (Parathormonkonzentration oberhalb des Referenzwertes in Verbindung mit einem 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel unterhalb des Referenzbereiches) bei der Auswertung nicht berücksichtigt. In der Auswertung fand weiterhin in der Nicht-Lithiumgruppe ein Patient mit selbiger Konstellation keine Beachtung. Des Weiteren wurden vier Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, die, wie sich im Nachhinein herausstellte, weniger als sechs Monate kontinuierlich mit Lithium behandelt worden waren. In der statistischen Auswertung wurden letztlich 23 Lithiumpatienten und 28 Patienten ohne Lithiumbehandlung berücksichtigt.

3.1. Demographische und klinische Variablen

Das durchschnittliche Alter der Patienten in der Lithiumgruppe betrug $48,48 \pm 8,98$ Jahre (Spannweite: 35-65 Jahre), in der Nicht-Lithiumgruppe $45 \pm 9,26$ Jahre (Spannweite: 27-65 Jahre). Der Anteil der männlichen Patienten war in der Lithiumgruppe 61%, in der Kontrollgruppe ebenfalls 61%. Die Lithiumgruppe und die Nicht-Lithiumgruppe unterschieden sich nicht signifikant im Hinblick auf Alter und Geschlecht.

52% der Patienten in der Lithiumgruppe litten an einer Bipolar-I-Störung, 48% an einer Bipolar-II-Erkrankung. In der Nicht-Lithiumgruppe war der Anteil der Bipolar-I-Erkrankten 75%, der Anteil der Bipolar-II-Erkrankten 25%. Das durchschnittliche Alter bei Ersterkrankung in der Lithiumgruppe betrug $24,43 \pm 10,86$ Jahre, in der Nicht-Lithiumgruppe $25,71 \pm 11,71$ Jahre. In der Lithiumgruppe waren pro Patient im Durchschnitt $10,55 \pm 11,69$ depressive Episoden und $6,62 \pm 9,11$ hypomane/manische Episoden anamnestisch zu eruieren. Die Patienten in der Nicht-Lithiumgruppe gaben durchschnittlich $15,04 \pm 18,56$ depressive Episoden und $10,76 \pm 13,53$ hypomane/manische Episoden an. Diese Zahlen spiegeln relativ schwere und chronifizierte Krankheitsverläufe in der Patientenstichprobe wider. In Tabelle 1 finden sich alle Angaben zu demographischen und klinischen Charakteristika in der Stichprobe.

In der Lithiumgruppe waren fünf Patienten auf eine Monotherapie mit Lithium eingestellt, sechs Patienten nahmen eine Doppelprophylaxe ein. Dabei erhielten drei Patienten zusätzlich zu Lithium ein Antidepressivum, zwei Patienten Lithium plus ein Antikonvulsivum und ein Patient Lithium in Verbindung mit einem atypischen Neuroleptikum.

Acht Patienten benötigten zur Langzeittherapie drei Medikamente, davon drei Patienten Lithium plus ein Antikonvulsivum plus ein atypisches Neuroleptikum, zwei Patienten Lithium plus ein Antikonvulsivum plus ein Antidepressivum, zwei Patienten zusätzlich zu Lithium ein Neuroleptikum und ein Antidepressivum und ein Patient Lithium plus zwei Antikonvulsiva.

Drei Patienten erhielten eine Vierfachprophylaxe aus Lithium, einem atypischen Neuroleptikum, einem Antidepressivum und einem Antikonvulsivum.

Ein Patient erhielt zur Prophylaxe fünf Medikamente, nämlich zwei atypische Neuroleptika, Lithium, ein Antidepressivum und ein Antikonvulsivum.

Die Patienten in der Lithiumgruppe erhielten im Durchschnitt $2,57 \pm 1,20$ Medikamente zur Phasenprophylaxe. Die durchschnittliche Dosierung von Lithium in dieser Gruppe war $926,96 \pm 336,57$ mg/d. Die Patienten wurden im Durchschnitt seit $157,70 \pm 114,64$ Monaten mit Lithium therapiert.

In der Nicht-Lithiumgruppe erhielten vier Patienten eine Monotherapie, davon drei mit einem atypischen Neuroleptikum und ein Patient mit einem Antikonvulsivum.

Elf Patienten nahmen eine Doppelprophylaxe ein. Sieben erhielten eine Kombination aus einem atypischen Neuroleptikum und einem Antikonvulsivum, drei Patienten ein atypisches Neuroleptikum plus ein Antidepressivum und ein Patient ein Antikonvulsivum in Verbindung mit einem Antidepressivum.

Eine Dreifachprophylaxe erhielten sieben Patienten, drei Patienten in der Kombination Antikonvulsivum plus zwei atypische Neuroleptika, ein Patient in der Kombination Antidepressivum plus zwei Antikonvulsiva, zwei Mal in der Kombination Antikonvulsivum plus ein atypisches Neuroleptikum plus ein Antidepressivum und ein Patient in der Kombination Antikonvulsivum plus zwei Antidepressiva.

Vier Patienten nahmen zur Prophylaxe vier Medikamente ein. Ein Patient erhielt sechs Medikamente.

Ein Patient aus der Nicht-Lithiumgruppe nahm kein psychotropes Medikament ein.

In der Nicht-Lithiumgruppe bestand die Phasenprophylaxe aus durchschnittlich $2,29 \pm 1,24$ Medikamente.

Eine ausführliche Darstellung der psychopharmakologischen Therapie in der Lithiumgruppe und in der Nicht-Lithiumgruppe erfolgt in Tabelle 2.

Tabelle 1: Demographische und klinische Variablen

	Gesamt (n=51)	Lithium (n=23)	Nicht-Lithium (n=28)	p-Wert
Alter (Jahre) mean ± sd	46,57 ± 9,21	48,48 ± 8,98	45 ± 9,26	0,18°
Geschlecht (m/w)	31/20	14/9	17/11	1
Bipolar (I/II)	33/18	12/11	21/7	0,14
Ersterkrankungsalter (Jahre) mean ± sd	25,14 ± 11,24	24,43 ± 10,86	25,71 ± 11,71	0,69°
Anzahl depressiver Episoden mean ± sd	12,98 ± 15,79	10,55 ± 11,69	15,04 ± 18,56	0,31°
Anzahl Manie/Hypomanie mean ± sd	8,87 ± 11,78	6,62 ± 9,11	10,76 ± 13,53	0,22°
Anzahl Medikamente mean ± sd	2,41 ± 1,22	2,57 ± 1,20	2,29 ± 1,24	0,42°
Rapid cycling (nein/ja)	46/5	22/1	24/4	0,35
HAMD-Punktescore mean ± sd	6,39 ± 5,05	4,61 ± 3,13	7,86 ± 5,86	0,02°
BDI-Punktescore mean ± sd	32 ± 8,84*	29,39 ± 5,66	33,50 ± 10,93*	0,09°
YMRS-Punktescore mean ± sd	2,10 ± 2,56	2,04 ± 2,01	2,14 ± 2,98	0,88°

‡-Test, sonst exakter Fisher-Test

* 1 Fehlwert

Tabelle 2: Detaillierte Darstellung der Medikation im Gruppenvergleich

Medikation	Lithium-Gruppe (n=23)	Nicht-Lithiumgruppe (n=28)
Valproat	n=2	n=8
Lamotrigin	n=9	n=16
Carbamazepin	n=1	n=0
Levetiracetam	n=1	n=0
Quetiapin	n=4	n=16
Olanzapin	n=4	n=5
Aripiprazol	n=1	n=5
Risperidon	n=0	n=2
Clozapin	n=1	n=0
Paliperidon	n=0	n=1
Perazin	n=1	n=0
Buspiron	n=1	n=0
Citalopram	n=1	n=2
Escitalopram	n=0	n=2
Fluoxetin	n=1	n=0
Paroxetin	n=2	n=1
Reboxetin	n=0	n=1
Venlafaxin	n=3	n=2
Tranlycypromin	n=0	n=2
Moclobemid	n=1	n=0
Amitryptilin	n=2	n=1
Doxepin	n=0	n=1
Clomipramin	n=0	n=1
Mirtazapin	n=1	n=1
Bupropion	n=0	n=2

3.2. Calcium- und Parathormonstoffwechsel

In Tabelle 3 sind die für die Analyse des Calcium- und Parathormonstoffwechsels relevanten Laborbefunde im Gruppenvergleich dargestellt.

Tabelle 3: Interessierende Laborparameter im Gruppenvergleich

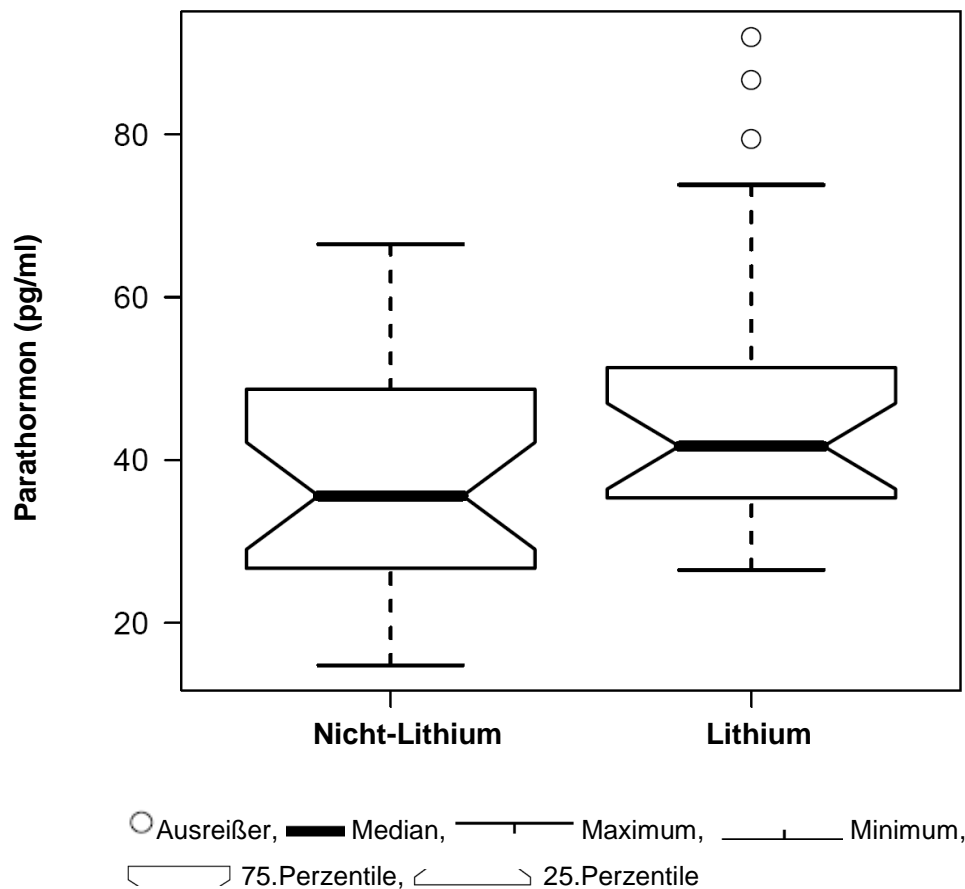
	Lithium (n=23)	Nicht-Lithium (n=28)	p-Wert
Intaktes Parathormon mean ± sd (Referenzwert: 15-65 pg/ml)	47,67 pg/ml ± 18,27 range: 26,50-92	37,38 pg/ml ± 14,20 range: 14,80-66,50	0,03
Eiweißkorrigiertes Calcium mean ± sd (Referenzwert: 2,15-2,60 mmol/l)	2,35 mmol/l ± 0,10 range: 2,18-2,62	2,29 mmol/l ± 0,10 range: 2,14-2,57	0,045
25-Hydroxycholecalciferol mean ± sd (Referenzwert: 20-100 ng/ml)	23,65 ng/ml ± 9,20 range: 6,40-45,80	24,56 ng/ml ± 7,85 range: 13,20-43,70	0,71

3.2.1. Parathormonkonzentration

Der Parathormonspiegel konnte bei allen Teilnehmern der Studie bestimmt werden. Die durchschnittliche Parathormonkonzentration aller 51 bipolaren Patienten war $42,02 \pm 16,81$ pg/ml. Die durchschnittliche Parathormonkonzentration in der Lithiumgruppe betrug $47,67 \pm 18,27$ pg/ml, in der Nicht-Lithiumgruppe $37,38 \pm 14,20$ pg/ml. In einer Gegenüberstellung beider Patientenkollektive zeigte eine univariate Testung unter Zuhilfenahme des t-Tests eine signifikant höhere durchschnittliche Parathormonkonzentration in der Lithiumgruppe im Vergleich zur Nicht-Lithiumgruppe (p-Wert=0,03). Vier von 23 Patienten (17,39%) in der Lithiumgruppe hatten eine Parathormonkonzentration oberhalb des Referenzwertes, während zwei von 28 Patienten (7,14%) in der Nicht-Lithiumgruppe gemäß des Referenzbereiches für intaktes Parathormon von 15-65 pg/ml erhöhte Werte zeigten.

Die mediane Konzentration an intaktem Parathormon für bipolare Patienten im Gruppenvergleich ist in folgender Abbildung dargestellt.

Abb. 3: Boxplot: Konzentration an intaktem Parathormon bei Patienten ohne Lithiumtherapie (n=28) und Patienten mit Lithiumtherapie (n=23)



3.2.1.1. Assoziation mit bekannten Einflussfaktoren auf die Parathormonkonzentration

Es interessierte insbesondere, ob bekannte Einflussfaktoren den signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Parathormonkonzentration zwischen den Gruppen erklären können. Es ist bekannt, dass ein Mangel an Vitamin D die Entstehung eines sekundären Hyperparathyreoidismus begünstigen kann. In seiner biologisch aktiven Form 1,25-Dihydroxycholecalciferol fördert es die intestinale Calciumreabsorption. Zur Einschätzung des Vitamin D-Status in der klinischen Praxis wird die Konzentration an 25-Hydroxycholecalciferol bestimmt. Die durchschnittliche Höhe des Spiegels an 25-Hydroxycholecalciferol in der Lithiumgruppe lag bei $23,65 \pm 9,20$ ng/ml, in der Nicht-Lithiumgruppe bei $24,56 \pm 7,85$ ng/ml. Zwischen den beiden Gruppen bestand hinsichtlich des 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegels kein signifikanter Unterschied (p-Wert=0,71). Sechs Patienten im Lithiumarm hatten einen 25-Hydroxycholecalciferol-Spiegel unterhalb des Referenzbereiches, acht Patienten in der Nicht-Lithiumgruppe lagen diesbezüglich unterhalb

des Referenzbereiches. Kein Patient hatte gleichzeitig einen erhöhten Parathormonspiegel. In der Lithiumgruppe zeigte 25-Hydroxycholecalciferol keine signifikante Korrelation mit der Höhe der Parathormonkonzentration (p-Wert=0,84).

Da für ältere Patienten und Frauen das Risiko für die Entwicklung eines Hyperparathyreoidismus erhöht ist, wurden auch Alter und Geschlecht hinsichtlich einer möglichen Assoziation mit der Höhe der Parathormonkonzentration untersucht.

Das durchschnittliche Alter in der Lithiumgruppe lag bei $48,48 \pm 8,98$ Jahre, in der Nicht-Lithiumgruppe $45 \pm 9,26$ Jahre. Es bestand hinsichtlich des Alters kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p-Wert=0,18). Keine signifikante Korrelation konnte hinsichtlich der Parathormonkonzentration mit dem Alter der Patienten unter einer Therapie mit Lithium gefunden werden (p-Wert=0,59).

Insgesamt nahmen 31 Männer und 20 Frauen an dieser Studie teil. Die Lithiumgruppe setzte sich aus 14 Männern und neun Frauen zusammen, die Nicht-Lithiumgruppe bestand aus 17 Männern und elf Frauen. Hinsichtlich des Geschlechts bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p-Wert=1). Hinsichtlich der durchschnittlichen Parathormonkonzentration war in einer Betrachtung aller 51 Probanden kein geschlechtsspezifischer signifikanter Unterschied zu ermitteln (p-Wert=0,62). Die durchschnittliche Konzentration an intaktem Parathormon bei den 31 Männern betrug $42,97 \pm 16,51$ pg/ml, bei den 20 Frauen $40,54 \pm 17,57$ pg/ml. Ein Vergleich der durchschnittlichen Parathormonkonzentration von weiblichen und männlichen Patienten der Lithiumgruppe zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied (p-Wert=0,89). Die Frauen zeigten hierbei eine durchschnittliche Konzentration an Parathormon von $48,37 \pm 17,56$ pg/ml, die Männer eine Konzentration von $47,23 \pm 19,35$ pg/ml.

Die Korrelationskoeffizienten und p-Werte für die Parathormonkonzentration und bekannten Einflussfaktoren für eine sekundäre Parathormonerhöhung sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Korrelationskoeffizienten (Pearson`s r) und p-Werte für Parathormonkonzentration und Einflussfaktoren auf die Parathormonkonzentration in der Lithiumgruppe

Variablen	r	p-Wert
Alter	0,12	0,59
25-Hydroxycholecalciferol	0,04	0,84

3.2.1.2. Korrelation mit Variablen einer Lithiumeinnahme

Unter anderem sollte auch geprüft werden, ob die Höhe der Parathormonkonzentration mit der Dauer der Lithiumeinnahme korreliert. Die durchschnittliche Dauer der Lithiumeinnahme war $157,70 \pm 114,64$ Monate. Es zeigte sich diesbezüglich keine signifikante Korrelation mit der Höhe der Parathormonkonzentration (p -Wert=0,11). Die durchschnittliche Dosierung von Lithium war $826,96 \pm 336,57$ mg. Auch hier konnte keine signifikante Korrelation mit der Höhe von Parathormon demonstriert werden (p -Wert=0,09). Der durchschnittliche Lithiumspiegel war $0,65 \pm 0,23$ mg/dl. Auch der Lithiumspiegel im Blut korrelierte nicht signifikant mit der Konzentration an intaktem Parathormon (p -Wert=0,89).

Die Korrelationskoeffizienten und p -Werte für die Parathormonkonzentration und Variablen einer Lithiumtherapie sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Korrelationkoeffizienten (Pearson`s r) und p-Werte für Parathormonkonzentration und Variablen einer Lithiumtherapie

Variablen	r	p-Wert
Lithiumspiegel	0,03	0,89
Lithiumdosis	0,36	0,09
Dauer Lithiumtherapie	0,34	0,11

3.2.1.3. Erklärungsmodell für die Höhe der Parathormonkonzentration

Es wurde schließlich ein lineares Regressionsmodell erstellt. Die Zielvariable „Parathormonkonzentration“ sollte durch eine Linearkombination aus folgenden unabhängigen Variablen erklärt werden: Gruppenzugehörigkeit, Alter, Geschlecht, 25-Hydroxycholecalciferol-Konzentration und Konzentration an korrigiertem Calcium.

Eine vorwärts-rückwärts Variablenselektion nach dem AIC ergab dabei folgendes Modell mit der Variable „Gruppenzugehörigkeit“ als einziger signifikanter Einflussgröße (p -Wert=0,03).

Die Güte der Anpassung (adjustiertes R^2) war hierbei 0,08.

*Tabelle 6: Regressionskoeffizient, standard error, t-Wert und p-Wert
in einer schrittweisen Regression mit PTH-Konzentration als Zielvariable*

Unabhängige Variable	β^*	SE [°]	t-Wert	p-Wert
Gruppe	0,25	0,11	2,26	0,03

* β = Regressionskoeffizient

°SE= standard error

3.2.2. Korrigiertes Calcium

Korrigiertes Calcium konnte bei 50 von 51 Patienten bestimmt werden. Bei einem Patienten wurde Eiweiß nicht mitbestimmt, welches zur Berechnung von eiweißkorrigiertem Calcium erforderlich gewesen wäre.

Die durchschnittliche Höhe an korrigiertem Calcium in der Lithium-Gruppe war $2,29 \pm 0,10$ mmol/l, in der Nicht-Lithiumgruppe $2,35 \pm 0,10$ mmol/l. Die beiden Gruppen unterschieden sich diesbezüglich signifikant (p-Wert=0,045).

Korrigiertes Calcium war bei einem Patienten der Lithiumgruppe oberhalb des Referenzbereiches (2,15-2,60 mmol/l) ohne begleitende Erhöhung von Parathormon. In der Nicht-Lithiumgruppe zeigte kein Patient ein korrigiertes Calcium außerhalb des Referenzbereiches.

3.2.2.1. Erklärungsmodell für die Höhe der Calciumkonzentration

Die Höhe der Konzentration an korrigiertem Calcium sollte zusätzlich durch ein lineares Regressionsmodell erklärt werden. Als unabhängige Variablen wurden Parathormon, Gruppenzugehörigkeit, Vitamin D, Alter und Geschlecht in das Modell aufgenommen.

Eine vorwärts-rückwärts Variablenselektion nach dem AIC ergab dabei folgendes Modell mit der Variable „Gruppenzugehörigkeit“ als einzige signifikante Einflussgröße (p-Wert=0,0231). Parathormon konnte hingegen die Höhe der Calciumkonzentration nicht erklären (p-Wert=0,1546).

Die Güte der Anpassung (adjustiertes R²) war hierbei 0,08.

Tabelle 7: Regressionskoeffizient, standard error, t-Wert und p-Wert in einer schrittweisen Regression mit Calciumkonzentration als Zielvariable

Unabhängige Variable	β^*	SE $^\circ$	t-Wert	p-Wert
Gruppe	0,0646	0,0275	2,35	0,0231
PTH	-0,0012	0,0008	-1,45	0,1546

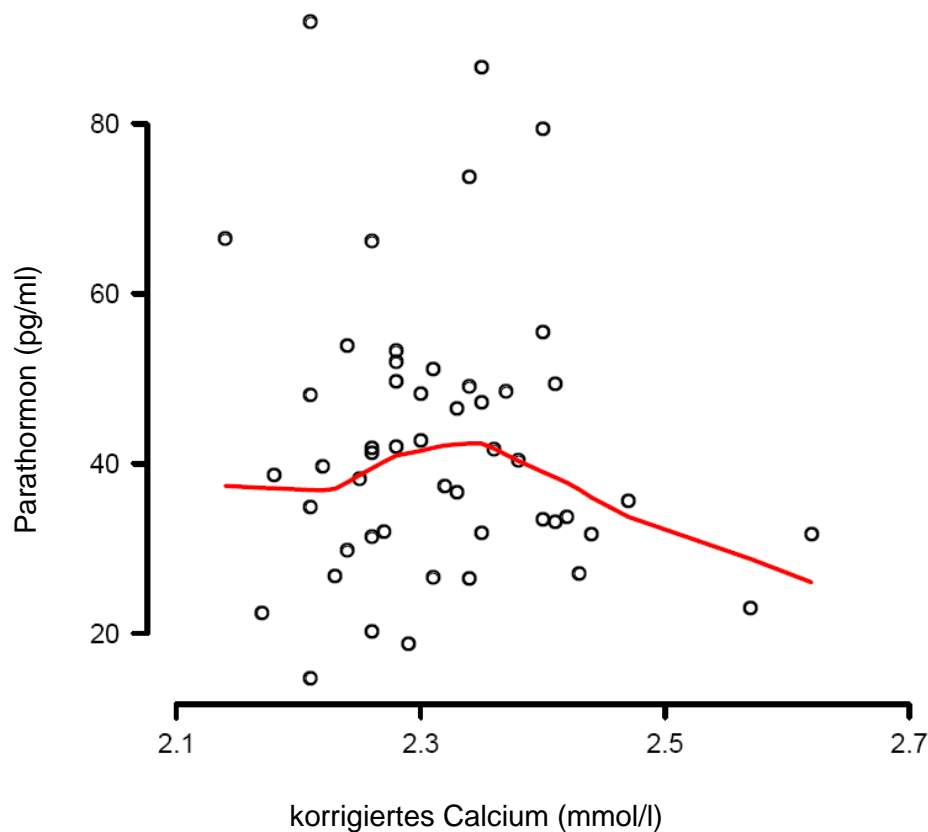
3.2.3. Korrelation von Calcium und Parathormon

Zwischen der Höhe von Parathormon und der Höhe an korrigiertem Calcium bestand eine negative, jedoch nicht signifikante Korrelation (Korrelationskoeffizient= -0,16, p-Wert=0,48).

Auch in der Nicht-Lithiumgruppe war die Korrelation zwischen den beiden Parametern nicht signifikant (Korrelationskoeffizient=0,27, p-Wert=0,16).

Der Zusammenhang zwischen Parathormon und korrigiertem Calcium wird anhand eines Streudiagramms in Abbildung 4 dargestellt.

Abb. 4: Streudiagramm PTH-korrigiertes Calcium



4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zunächst die Parathormonkonzentration bipolarer Patienten unter einer Lithiumtherapie mit solchen ohne bestehende Lithiumtherapie zu vergleichen. Auch die Frage, ob die Höhe der Parathormonkonzentration mit der Dauer der Lithiumeinnahme, der Lithiumdosis und dem Lithiumspiegel assoziiert ist, sollte analysiert werden.

Insbesondere war es auch ein Anliegen zu klären, ob eiweißkorrigiertes Calcium einen geeigneten Screeningparameter für die Erkennung eines lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus darstellt. Die Prüfung der Eignung von Calcium als primäres Screeninginstrument erfolgte über eine systematische Analyse des Calciumstoffwechsels unter einer Lithiumtherapie. Hierbei wurde unter anderem ermittelt, ob signifikante Unterschiede hinsichtlich der durchschnittlichen Konzentration an korrigiertem Calcium im Gruppenvergleich bestehen und, ob im Einzelfall bei Patienten unter einer Lithiumtherapie eine erhöhte Parathormonkonzentration mit einer erhöhten Konzentration an eiweißkorrigiertem Calcium einhergeht. Außerdem galt es zu klären, ob, wie bei klassischem primärem Hyperparathyreoidismus zu erwarten wäre, die Höhe der Calciumkonzentration assoziiert ist mit der Parathormonkonzentration.

Es zeigte sich, dass bipolare Patienten unter einer Lithiumtherapie eine signifikant höhere Parathormonkonzentration als solche ohne eine Lithiumtherapie aufwiesen. Lithiumdosis, Lithiumspiegel und auch die Dauer der Lithiumeinnahme hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Parathormonkonzentration. Bekannte Einflussfaktoren auf die Parathormonkonzentration wie Alter, Geschlecht und Vitamin D-Konzentration konnten die Höhe der Parathormonkonzentration nicht erklären. Alle Patienten der Lithiumgruppe mit erhöhter Parathormonkonzentration waren normocalcämisch. Bipolare Patienten der Lithiumgruppe hatten eine signifikant höhere Konzentration an korrigiertem Calcium, wobei nicht Parathormon, sondern alleine die Gruppenzugehörigkeit die Höhe Calciumkonzentration erklären konnte.

Im Folgenden werden die gewonnenen Ergebnisse vor dem Hintergrund der a priori aufgestellten Hypothesen interpretiert und den Befunden anderer Studien gegenübergestellt.

4.1. Parathormonkonzentration

Zunächst soll erwähnt werden, dass alle Messungen der Konzentration an intaktem Parathormon mit einem Assay der zweiten Generation durchgeführt wurden. Insbesondere in frühen Arbeiten, welche die Parathormonkonzentration unter einer Therapie mit Lithium

untersuchten, wurden vom heutigen Stand des Wissens veraltete, da unpräzise Messmethoden verwendet. Ergebnisse entsprechender Studien sind daher im Hinblick auf die damals etablierten Messverfahren vorsichtig zu interpretieren und nur unter Vorbehalt für einen Vergleich mit der vorliegenden Arbeit geeignet. Die PTH-Messung erfolgte zu dieser Zeit mit Radioimmunoassays der ersten Generation. Diese Verfahren wurden in den 60er- und 70er-Jahren entwickelt (278, 279). Die verwendeten multivalenten Antikörper waren gegen Epitope der mittleren oder C-terminalen Region des Hormons gerichtet. Folge war, dass neben intaktem Parathormon (iPTH), einer einzigen Polypeptidkette bestehend aus 84 Aminosäuren, zusätzlich eine Vielzahl inaktiver C-terminaler PTH-Fragmente detektiert wurde. Etwa 20% der Immunreaktivität in diesen Assays entsprach dem iPTH, wohingegen 80% die Immunreaktivität kleinerer C-terminaler PTH-Fragmente widerspiegelte (280). Aufgrund dieser methodischen Schwächen wurden die Assays der ersten Generation Ende der 80er-Jahre zunehmend durch immunoradiometrische Messmethoden der zweiten Generation, welche in einem Sandwichverfahren zwei Antikörper zur Erkennung längerer Peptide verwenden, abgelöst (281, 282). Ein Antikörper ist gerichtet gegen ein Epitop, welches an der C-terminalen Region lokalisiert ist. Ein weiterer Antikörper reagiert mit der N-terminalen Region. Nur Peptide mit einer suffizienten Länge werden mit diesem Verfahren gemessen, kleinere Fragmente hingegen, an denen nur ein Antikörper bindet, bleiben unberücksichtigt. Eine Messung mit PTH-Assays der zweiten Generation liefert im Vergleich zu früheren Assays sowohl bei Patienten mit normaler Nierenfunktion als auch bei solchen mit chronischem Nierenversagen 40-50% niedrigere PTH-Konzentrationen (283-286).

4.1.1. Parathormonkonzentration im Gruppenvergleich

Abgesehen von zahlreichen Fallberichten zu lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus finden sich Querschnitts- und Längsschnittsuntersuchungen in sehr überschaubarer Zahl. Bei der Einordnung der Ergebnisse vieler dieser Arbeiten sollte man sich jedoch der jeweiligen methodischen Schwachpunkte bewusst sein. Einerseits wurden oftmals PTH-Assays der ersten Generation verwendet und damit falsch hohe Parathormonkonzentrationen zwangsläufig in Kauf genommen, andererseits wurde teilweise möglichen potenziellen Einflussfaktoren auf den Calcium- und Parathormonstoffwechsel nicht genügend Beachtung geschenkt. Insbesondere die Sicherstellung einer normalen renalen Funktion und eines suffizienten Vitamin D-Status wurde oftmals vernachlässigt. Durch die Verwendung eines laut Studienlage gut validierten und zuverlässigen PTH-Assays der zweiten Generation (275, 276) und durch Berücksichtigung bzw. Ausschluss sämtlicher

neben einer Lithiumtherapie möglichen Einflussfaktoren (siehe auch 4.1.2.) auf den Parathormonspiegel sollten in dieser Arbeit derartige Limitationen weitgehend vermieden werden.

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich, dass Patienten mit einer bipolaren Erkrankung unter einer Behandlung mit Lithium eine signifikant höhere durchschnittliche Parathormonkonzentration im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, bestehend aus Patienten mit einer bipolaren Erkrankung ohne eine Therapie mit Lithium, aufweisen. Der Mittelwert der Parathormonkonzentration rangierte dabei noch im Referenzbereich. Die erste Nullhypothese dieser Arbeit, wonach sich Patienten unter einer Lithiumtherapie nicht signifikant in ihrer Parathormonkonzentration von Patienten ohne Lithiumtherapie (Kontrollgruppe) unterscheiden, konnte somit verworfen werden.

Dieses Ergebnis zeigt Übereinstimmung mit verschiedenen Studien der letzten Jahrzehnte. 1981 berichteten Davis und Mitarbeiter (265), dass die durchschnittliche Parathormonkonzentration in einer Gruppe, bestehend aus 19 Patienten mit bipolarer affektiver Erkrankung unter einer Lithiumtherapie, signifikant höher war als bei 150 gesunden Kontrollpersonen. In dieser Studie wurde jedoch keine Aussage zum Alter der Probanden gemacht. Alter per se kann jedoch die Entstehung eines Hyperparathyreoidismus begünstigen (287-289). Ebenso fehlen Angaben, ob hinsichtlich der Geschlechterverteilung ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand. Eine solche Information wäre insbesondere daher von Relevanz, weil das weibliche Geschlecht in höherem Maße Abweichungen im Calcium- und Parathormonstoffwechsel unterliegt (290). Zudem machten die Autoren keine Aussage zu Vitamin D-Konzentrationen der teilnehmenden Probanden beziehungsweise dazu, ob ein suffizienter Vitamin D-Status ein Einschlusskriterium für eine Teilnahme an der Studie darstellte.

Auch frühe Longitudinalstudien konnten einen signifikanten Effekt einer Lithiumtherapie auf die Parathormonkonzentration bestätigen. Beispielsweise berichteten Christiansen et al. (266) von einem signifikantem Anstieg der durchschnittlichen PTH-Konzentration nach Initiation einer Lithiumtherapie. Es erfolgte jedoch keine Erhebung des Vitamin D-Status, was zum Zwecke des Ausschlusses einer sekundären PTH-Erhöhung hilfreich gewesen wäre. Zudem wurde in dieser Arbeit nicht angegeben, ob in der Lithiumgruppe eine suffiziente Nierenfunktion ein Einschlusskriterium darstellte. Aufgrund der Möglichkeit einer regulativen PTH-Erhöhung bei eingeschränkter Nierenfunktion und aufgrund der Verwendung eines PTH-Messsystems, welches vornehmlich die C-terminalen PTH-Fragmente bestimmt, welche sich bei eingeschränkter Nierenfunktion anreichern (291), kann nicht beurteilt werden, ob tatsächlich eine Lithiumtherapie ursächlich für einen Anstieg der Parathormonkonzentration war. Dieses Problem findet sich jedoch nicht nur in der Arbeit von

Christiansen et al., sondern bei einem Großteil der Studien zu lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus in den 70er- und 80er-Jahren. Erstmals explizit wurde dieser Schwachpunkt auch als solcher in einem Review von Mallette und Mitarbeitern (237) aus dem Jahre 1986 erkannt. Hier zeigte sich, dass die Parathormonkonzentration innerhalb der ersten vier Wochen einer Lithiumtherapie bei 80% der Patienten im Rahmen des Referenzbereiches und nach Langzeitlithiumtherapie bei 10% der Studienteilnehmer auf Werte oberhalb der Norm anstieg. Die Autoren wiesen jedoch darauf hin, dass dieser Anstieg von Parathormon nicht zwangsläufig auf eine erhöhte PTH-Sekretion, sondern ebenso bei Verwendung von PTH-Messverfahren der ersten Generation auf die Mitbestimmung inaktiver PTH-Fragmente zurückzuführen sein könnte. Letzteres schien unter anderem auch daher eine plausible Erklärung für einen PTH-Anstieg zu sein, weil in frühen Studien oftmals keine Testung der renalen Funktion erfolgte und inaktive Fragmente bei eingeschränkter Nierenfunktion einer Retention unterliegen (291, 292). Diese Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft früherer Arbeiten veranlasste Mallette et al. (293) schließlich drei Jahre später zu einer Studie, die einen direkten Einfluss von Lithium auf die Sekretion von biologisch aktivem PTH nachweisen sollte. Diesmal wurde ein PTH-Assay der zweiten Generation verwendet und eine Niereninsuffizienz wurde bei allen Studienteilnehmern ausgeschlossen. Hier wurde unter anderem festgestellt, dass die Konzentration an intaktem Parathormon unter einer Langzeittherapie mit Lithium (> 3 Jahre) signifikant höher war als in einer Patientenpopulation unter einer Kurzzeittherapie (< 6 Monate) und einer gesunden Kontrollgruppe. Zudem zeigte sich ein ungefähr dreifach erhöhtes parathyreoides Volumen in der Langzeittherapiegruppe im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen. Die Hypothese, dass Lithium die parathyreoiden Funktion und das Wachstum der Nebenschilddrüse stimuliert, konnte mit dieser Arbeit weitgehend bestätigt werden. Damit konnte auch von der Überlegung Abstand genommen werden, dass der berichtete PTH-Anstieg in früheren Studien artifizieller Natur war aufgrund einer verzögerten renalen Clearance von inaktiven PTH-Fragmenten. Die Arbeit von Mallette et al. gab Anstoß für weitere Untersuchungen, welche gezielt den Parathormonstoffwechsel unter einer Lithiumtherapie analysierten. Insbesondere sei an dieser Stelle die Studie von Mak et al. (179) erwähnt. In einer der größten Untersuchungen zu lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus wurden 53 Patienten mit der Diagnose einer bipolaren affektiven bzw. einer depressiven Störung prospektiv über zwei Jahre beobachtet. Es wurden unter anderem intaktes Parathormon, Serumcalcium sowie die 24 Stunden-Ausscheidung von Calcium im Urin bestimmt. Die Erhebung dieser Laborwerte wurde einen Monat sowie 6, 12 und 24 Monate nach Beginn einer Lithiumbehandlung wiederholt. Die durchschnittliche PTH-Konzentration war nach 6, 12 und 24 Monaten signifikant höher als die Konzentration vor Beginn der Therapie.

Andere Autoren wiederum konnten keinen signifikanten Einfluss einer Therapie mit Lithium auf die Parathormonkonzentration nachweisen. In einer Arbeit von Nordenström et al. (175) mit 26 bipolaren Patienten, welche mindestens zehn Jahre mit Lithium behandelt wurden, ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der PTH-Konzentration im Vergleich zu 23 normalen Kontrollen. Weitgehend übereinstimmende Ergebnisse konnten Komatsu et al. (180) gewinnen. Es wurden hierbei 13 bipolare Patienten unter Lithium mit 19 gesunden Kontrollen verglichen. Bezüglich der Parathormonkonzentration ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Auch El Khoury und Kollegen (181) gelang es nicht, in einer Studie, bestehend aus 13 Frauen mit bipolarer Erkrankung, die mit Lithium stabilisiert wurden, und zwölf gesunden Kontrollen, einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der durchschnittlichen Parathormonkonzentration zu ermitteln. Bei letzteren beiden Studien ist jedoch auch auf die unzureichende Power aufmerksam zu machen, die die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Fehlers 2. Art erhöht.

4.1.2. Einfluss unabhängiger Prädiktoren auf die Parathormonkonzentration

Wie bereits im theoretischen Einführungsteil dargestellt wurde, gibt es Einflussgrößen, welche die Höhe der Parathormonkonzentration unabhängig von einer begleitenden Therapie mit Lithium beeinflussen können. So galt es in der vorliegenden Untersuchung zu klären, ob bekannte Ursachen für einen sekundären Hyperparathyreoidismus den signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Parathormonkonzentration zwischen den Gruppen erklären können. Der gemeinsame Faktor in der Genese von sekundärem Hyperparathyreoidismus ist eine Hypocalcämie. Sekundärer Hyperparathyreoidismus ist eine bei Patienten mit chronischem Nierenversagen häufig zu beobachtende Komplikation. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus entwickelt sich hier insbesondere als Konsequenz einer Hyperphosphatämie und einer reduzierten Synthese von 1,25-Dihydroxycholecalciferol. In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten mit einer möglicherweise eingeschränkten Nierenfunktion ausgeschlossen. Dieses galt dann als gegeben, wenn eine solche eigen- und/oder fremdanamnestisch zu eruieren war oder wenn die Patienten im Labor eine erhöhte Kreatininkonzentration zeigten. In der Lithiumgruppe wurde ein Patient mit Verdacht auf das Vorliegen einer Niereninsuffizienz ausgeschlossen. In der Nicht-Lithiumgruppe wurde ebenfalls ein Patient mit einer solchen Laborkonstellation nicht bei der Auswertung berücksichtigt.

Auch Vitamin D spielt eine wichtige Rolle im Rahmen der Calciumhomöostase. Ultraviolette B-Strahlung im Sonnenlicht wandelt 7-Dehydrocholesterol in der Haut in Prävitamin D₃ um,

welches wiederum rasch in Vitamin D3 (Cholecalciferol) umgewandelt wird (294, 295). Vitamin D wird anschließend in der Leber zu 25-Hydroxycholecalciferol, dem zirkulierenden Metabolit von Vitamin D, metabolisiert (296). 25-Hydroxycholecalciferol, welches sowohl die Vitamin D-Zufuhr als auch die endogene Produktion reflektiert, sollte zur Bestimmung des Vitamin D-Status verwendet werden (216). In der Niere wird 25-Hydroxycholecalciferol durch die 1 α -Hydroxylase in 1,25-Dihydroxycholecalciferol umgewandelt (297). Obwohl es sich bei 1,25-Dihydroxycholecalciferol um die aktive Form handelt, korreliert die Serumkonzentration nicht mit dem Vitamin D-Status und ist daher für klinische Messungen nicht geeignet (216, 298). Die renale Produktion von 1,25-Dihydroxycholecalciferol wird streng reguliert durch PTH über eine Induktion der 1 α -Hydroxylase. Die Effektivität der renalen und intestinalen Calcium- und Phosphatabsorption ist in Anwesenheit von 1,25-Dihydroxycholecalciferol gesteigert. Eine Vitamin D-Defizienz wiederum reduziert die intestinale Calciumabsorption um mehr als 50% (216). Der folgende Abfall der Calciumkonzentration triggert schließlich eine PTH-Freisetzung.

Patienten mit einer Vitamin D-Defizienz und einer begleitenden Parathormonerhöhung wurden aus der Analyse unter der Annahme ausgeschlossen, dass es sich hierbei um einen sekundären Hyperparathyreoidismus handeln könnte. In der Lithiumgruppe gab es zwei Patienten mit einer Parathormonkonzentration oberhalb des Referenzwertes in Verbindung mit einer 25-Hydroxycholecalciferol-Konzentration unterhalb des Normbereiches. In der Nicht-Lithiumgruppe war eine solche Laborconstellation in einem Fall zu beobachten. In der statistischen Auswertung zeigte sich hinsichtlich der Vitamin D-Konzentration kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, und es ließ sich auch keine signifikante Korrelation zwischen Vitamin D und der Höhe von Parathormon ermitteln.

Viele Studien haben über eine Erhöhung der PTH-Konzentrationen mit steigendem Alter berichtet (287-289). Ähnliche Resultate wurden auch aus tierexperimentellen Studien mit Hunden und Ratten gewonnen (299, 300). Entscheidend für eine solche Beobachtung sind verschiedene Faktoren: eine reduzierte renale Funktion (301), eine weniger effiziente intestinale Absorption von Calcium (302), eine Resistenz gegenüber der calcämischen Wirkung von PTH (303), eine höhere Prävalenz an Vitamin D-Insuffizienz (304, 305) und eventuell eine azidotische Tendenz im höheren Alter (306, 307). In der vorliegenden Arbeit bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des Alters. Auch konnte keine signifikante Korrelation zwischen Parathormon und dem Alter der Probanden ermittelt werden.

Frauen scheinen in etwa vier Mal häufiger als Männer einen lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus zu entwickeln. Dies ist konsistent mit der höheren Prävalenz von Hyperparathyreoidismus bei Frauen mit einer Rate von schätzungsweise 3,4% (290).

Interessanterweise gibt es keine geschlechtsbezogene Risikoerhöhung für das Auftreten der bipolaren affektiven Störung und es scheint auch keine Geschlechtsunterschiede bezüglich der pharmakologischen Therapie zu geben (308). Hinsichtlich der Geschlechterverteilung bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Ein Vergleich der Geschlechter hinsichtlich der durchschnittlichen Parathormonkonzentration zeigte keinen signifikanten Unterschied weder für die Gesamtheit der Studienteilnehmer noch für bipolare Patienten unter einer Lithiumtherapie.

Da neben Lithium auch andere Psychopharmaka zu einer sekundären Erhöhung der Parathormonkonzentration führen können (309, 310), wurden die Gruppen auch hinsichtlich der Anzahl der verordneten Psychopharmaka verglichen. Diesbezüglich bestand kein signifikanter Unterschied.

Zusammenfassend stellte eine Zugehörigkeit zu der Lithiumgruppe die einzige erklärende Variable für die Höhe der Parathormonkonzentration dar. Variablen wie Alter, Geschlecht und Vitamin D konnten hingegen die PTH-Konzentration nicht erklären. Somit ist der beobachtete signifikante Unterschied aller Wahrscheinlichkeit nach alleine auf eine Therapie mit Lithium zurückzuführen.

4.1.3. Einfluss von Lithiumspiegel, Lithiumdosis und Dauer der Therapie

Sowohl für die durchschnittliche Dauer der Lithiumeinnahme, die durchschnittliche Dosierung von Lithium sowie den durchschnittlichen Lithiumspiegel konnte keine signifikante Korrelation mit der Höhe der Parathormonkonzentration nachgewiesen werden. Hinsichtlich einer möglichen Korrelation der Höhe der Parathormonkonzentration mit der Lithiumdosis und dem Lithiumspiegel finden sich in der Literatur kaum Angaben. Die Assoziation der Dauer einer Lithiumtherapie mit der Parathormonkonzentration war hingegen Gegenstand verschiedener Forschungsarbeiten.

In Übereinstimmung mit den gewonnenen Ergebnissen der vorliegenden Arbeit gelang es auch Komatsu et al. (180) und Bendz et al. (174) nicht, eine Korrelation von Dauer der Lithiumtherapie mit der Höhe von PTH nachzuweisen.

Seely et al. (311) konnten sogar zeigen, dass selbst eine einmalige Gabe von Lithium Auswirkungen auf den Parathormonstoffwechsel hat. Nach Gabe einer einzigen Dosis Lithiumcarbonat (600 mg) stieg die PTH-Konzentration zwei Stunden nach Lithiumgabe signifikant an und fiel nach 14 Stunden wieder auf den Ausgangswert zurück.

Demgegenüber stehen Arbeiten, welche demonstrieren konnten, dass die Dauer einer Lithiumtherapie Einfluss auf die Parathormonkonzentration haben kann. Mallette et al. (237)

wollten bestimmen, ob der Anstieg von PTH im Serum Folge einer gesteigerten renalen Retention von inaktiven PTH-Fragmenten oder Folge einer Stimulation der parathyreoiden Drüsen ist. Zu diesem Zweck wurde PTH im Plasma gemessen und die parathyreoiden Größe durch Ultraschall abgeschätzt. Das untersuchte Kollektiv bestand aus Patienten, die entweder kurzzeitig (kürzer als sechs Monate) oder längerfristig (länger als drei Jahre) mit Lithium therapiert wurden. Die Kontrollgruppe setzte sich aus gesunden Probanden zusammen. Eine Gegenüberstellung von Patienten unter Lithiumkurzzeittherapie und Studienteilnehmern der gesunden Kontrollgruppe zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Parathormonkonzentration. Bei Patienten unter Lithiumlangzeittherapie war im Vergleich zu den beiden übrigen Gruppen hingegen PTH höher und das geschätzte parathyreoiden Volumen in etwa drei Mal größer.

Die vorliegende Arbeit orientierte sich bei der Definition der Mindestdauer einer Lithiumtherapie von sechs Monaten als Einschlusskriterium an der Studie von Mak et al. (179), welche zeigen konnte, dass sich die PTH-Konzentration nach 6, 12 und 24 Monaten signifikant von den Baselinelevel von PTH unterschied. Nach einem Monat ließ sich ein signifikanter PTH-Anstieg noch nicht ermitteln. Vor diesem Hintergrund sind die gewonnenen Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, die keinen Zusammenhang zwischen der Dauer der Lithiumeinnahme und der Höhe der Parathormonkonzentration zeigen konnten durchaus mit den Arbeiten von Mak et al. sowie Mallette et al. vereinbar, da in diesen Arbeiten entweder ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der PTH-Konzentration zwischen einer Lithiumeinnahme von mindestens sechs Monaten und z.B. einer von mindestens 24 Monaten nicht untersucht wurde (Mallette et al.) oder aber ein solcher signifikanter Unterschied nicht gezeigt werden konnte (Mak et al.). Zudem sollte festgehalten werden, dass in der vorgelegten Arbeit die durchschnittliche Dauer der Lithiumeinnahme $157,7 \pm 114,64$ Monate betrug - und die aktuelle Literatur keine systematischen prospektiven Daten hinsichtlich des Verlaufs der Parathormonkonzentration unter einer langjährigen Lithiumeinnahme kennt.

4.2. Korrigiertes Calcium

Zweck dieser Arbeit ist es, unter anderem die derzeitigen Screeningempfehlungen auf ihre Eignung im klinischen Alltag zu testen. Diese sehen zur Früherkennung eines lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus eine Bestimmung von Calcium vor. Nur im Falle einer Calciumerhöhung soll intaktes Parathormon bestimmt werden. Diese Empfehlungen entsprechen weitgehend denen bei primärem Hyperparathyreoidismus. Auch im Rahmen dieser endokrinologischen Erkrankung wird eine Hypercalcämie als wesentliches Charakteristikum definiert und eine Calciumbestimmung stellt hier ebenso die tragende Säule der Diagnostik dar. Offenkundig gehen die Autoren davon aus, dass der lithiuminduzierte Hyperparathyreoidismus ein Äquivalent zu einem primären Hyperparathyreoidismus darstellt, sprich dass eine lithiuminduzierte erhöhte Parathormonsekretion ebenso wie bei primärem Hyperparathyreoidismus zu einer Erhöhung von Calcium führt. Zentrales Anliegen war es nun zu prüfen, ob die Annahme, dass Parathormon im Rahmen eines lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus ähnlich wie bei primärem Hyperparathyreoidismus den Calciumstoffwechsel zu beeinflussen vermag, gerechtfertigt ist.

4.2.1. Korrigiertes Calcium im Gruppenvergleich

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine in der Lithiumgruppe signifikant erhöhte durchschnittliche Konzentration an korrigiertem Calcium im Vergleich zu bipolaren Patienten ohne eine Therapie mit Lithium. Grundsätzlich gibt es drei Szenarien, die einen solchen Unterschied erklären können. Erstens könnte eine erhöhte Parathormonsekretion in der Lithiumgruppe zu einer Erhöhung des Serumcalciums geführt haben. Zweitens könnte die signifikant niedrigere Calciumkonzentration der Kontrollgruppe auf Erkrankungen, die mit einem Abfall des Serumcalciums vergesellschaftet sind, zurückzuführen sein. Drittens wäre denkbar, dass Lithium zu einer signifikanten Erhöhung in der Lithiumgruppe über PTH-unabhängige Mechanismen geführt hat. Um zu klären, auf welches dieser drei Szenarien der signifikante Unterschied hinsichtlich der Konzentration an korrigiertem Calcium in der vorgelegten Arbeit zurückzuführen ist, wurde ein lineares Regressionsmodell mit Calciumkonzentration als Zielvariable und Parathormon, Alter, Geschlecht, Gruppenzugehörigkeit und Vitamin D als unabhängige Variablen erstellt.

Lediglich die Zugehörigkeit zur Lithiumgruppe war die einzige erklärende Variable. Die Parathormonkonzentration hingegen schien auf die Höhe der Konzentration an korrigiertem Calcium keinen Einfluss zu haben. Dieses Ergebnis ist als Hinweis dafür zu werten, dass -

anders als beim primären Hyperparathyreoidismus - im Rahmen eines lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus nicht PTH, sondern Effekte von Lithium zu einer Calciumerhöhung führen.

Richtet man einen näheren Blick auf die bisherige Forschung zu lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus wird ersichtlich, dass der Nachweis eines solchen signifikanten Effektes auf die Calciumkonzentration auch anderen Autoren gelungen ist. Jedoch führten Limitationen in einigen dieser Arbeiten, wie im Folgenden dargelegt werden soll, zu anderweitigen Interpretationen des oben dargestellten Sachverhaltes. Es sei zudem erwähnt, dass alle im Folgenden dargestellten Arbeiten davon ausgegangen sind, dass eine gesteigerte Sekretion von Parathormon und nicht PTH-unabhängige Effekte von Lithium ursächlich für eine Calciumerhöhung war.

Im Jahre 1978 konnte durch die Arbeit von Christiansen et al. (263) ein signifikant erhöhtes durchschnittliches korrigiertes Calcium in einer Gruppe, bestehend aus 96 bipolaren Patienten unter einer Lithiumtherapie, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe demonstriert werden. Wegweisend für eine Beurteilung dieser Beobachtung ist ein Blick auf die Ausschlusskriterien, welche für die Kontrollprobanden geltend waren. Voraussetzung zur Aufnahme in die Kontrollgruppe war unter anderem der Ausschluss einer renalen sowie einer gastrointestinalen Erkrankung. Die Serumkreatininwerte waren bei allen Probanden dieser Gruppe im Referenzbereich. Wie bereits im theoretischen Einführungsteil dargelegt wurde, können sowohl eine Einschränkung der Nierenfunktion als auch ein Malabsorptionssyndrom erniedrigte Calciumkonzentrationen begünstigen. Somit konnte in dieser Studie weitgehend gesichert werden, dass ein signifikanter Unterschied nicht durch Bedingungen in der Kontrollgruppe verursacht war, welche zu einer Reduktion der Calciumkonzentration führen. Angaben zum Vitamin D-Status sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Lithiumgruppe fehlten jedoch. Diese wären zur Beurteilung der Ergebnisse ebenso von Interesse gewesen. Franks et al. (178) zeigten eine signifikant höhere Konzentration an totalem und ionisiertem Serumcalcium bei zwölf Patienten, welche Lithium über einen Zeitraum von 2-13 Jahren einnahmen, verglichen mit zwölf gesunden Kontrollprobanden entsprechenden Geschlechts und Alters. Eine abschließende Beurteilung der Ergebnisse wird jedoch erschwert durch das Fehlen wichtiger Angaben zu Kriterien für Ein- und Ausschluss in der Kontrollgruppe. Zwar ist aus der Arbeit ersichtlich, dass normale Kreatininwerte in der Lithiumgruppe Voraussetzung für eine Teilnahme waren, diesbezüglich wurden jedoch für die Kontrollgruppe keine Angaben gemacht. Auch ist nicht bekannt, ob gastrointestinale Erkrankungen oder ein Vitamin D-Mangel ausgeschlossen wurden. Ein signifikanter

Unterschied könnte somit auch auf solche Bedingungen, die eine Hypocalcämie verursachen können, zurückzuführen sein.

In der bereits an anderer Stelle angesprochenen Studie von El Khoury et al. (181) war in einer Lithiumgruppe sowohl ein erhöhtes totales als auch ionisiertes Serumcalcium im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu beobachten. Kreatinin wurde bei allen Probanden bestimmt und war stets im Normbereich. Inwiefern in der Kontrollgruppe weitere Situationen, die zu einer Erniedrigung der Calciumkonzentration beitragen können, wie beispielsweise ein Malabsorptionssyndrom oder eine Vitamin D-Defizienz berücksichtigt wurden, ist nicht bekannt.

Statistische Signifikanz konnten Komatsu et al. (180) lediglich in Bezug auf die durchschnittliche Serumcalciumkonzentration feststellen. Diese war in einer Lithiumgruppe, bestehend aus 13 bipolaren Patienten, signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Eine Bestimmung von Kreatinin wurde bei allen Studienteilnehmern durchgeführt, eine Messung von Vitamin D ist hingegen nicht ersichtlich.

Mallette et al. (293) demonstrierten einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Konzentration an ionisiertem Calcium bei Patienten unter Lithiumlangzeittherapie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Eine solche Beobachtung konnte jedoch im Hinblick auf totales und korrigiertes Calcium nicht gemacht werden. Sowohl in der Lithiumgruppe als auch in der Kontrollgruppe wurden eine Einschränkung der Nierenfunktion sowie jegliche organische Erkrankung, die in der Lage ist, den Calciummetabolismus zu beeinflussen, ausgeschlossen.

Im Folgenden sollen Studien dargestellt werden, die unterstreichen, dass Calcium unter einer Lithiumtherapie jedoch nicht zwangsläufig Veränderungen unterworfen ist und sich eine Therapie mit Lithium entgegen der vorgelegten Ergebnisse auch in Form einer isolierten signifikanten Veränderung der durchschnittlichen PTH-Konzentration zeigen kann. In der bereits zitierten Arbeit von Davis et al. aus dem Jahre 1981 (265) fand sich trotz einer signifikanten Erhöhung der durchschnittlichen Parathormonkonzentration in der Lithiumgruppe hinsichtlich der Calciumkonzentration kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Nielsen et al. (264) untersuchten zehn Patienten mit bipolarer affektiver Störung vor der Initiation von Lithium und bestimmten unter anderem Serumcalcium und PTH während einer Periode von 90 Tagen. Im Vergleich zu den Baselinewerten stieg der mediane PTH-Level um 53% an. Es wurden jedoch keine statistisch signifikanten Veränderungen bezüglich des totalen Serumcalciums festgestellt. Da in der Studie von Nielsen et al. mit lediglich zehn Studienteilnehmern eine ausreichende Power nicht gewährleistet war, erscheint zudem in diesem Zusammenhang wichtig zu erwähnen, dass

sich hinsichtlich der totalen Calciumkonzentration numerisch keinerlei Veränderungen im Verlauf der Lithiumtherapie zeigten und somit die Signifikanz auch nicht knapp verpasst wurde.

4.2.2. Zur Korrelation von Parathormon und Calcium

Bei primärem Hyperparathyreoidismus führt eine Erhöhung von Parathormon über bereits in der Einleitung angesprochene Mechanismen zu einer Erhöhung des Serumcalciums. Entscheidend dafür sind die Steigerung der renalen Calciumreabsorption einerseits und ossäre Umbauprozesse mit Freisetzung von Calcium andererseits. Parathormon hat keine direkten Effekte auf die gastrointestinale Absorption von Calcium. Diese wird indirekt über die Synthese von 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Niere vermittelt. Aufgrund der biologischen Effekte von PTH ist bei klassischem primärem Hyperparathyreoidismus mit einer signifikant positiven Korrelation zwischen Parathormon und Calcium zu rechnen (312-316). Bei primärem Hyperparathyreoidismus scheint eine positive Beziehung zwischen Calcium und Parathormon nicht nur bei hypercalcämischen, sondern auch bei normocalcämischen Patienten zu bestehen (317), weshalb der normocalcämische primäre Hyperparathyreoidismus oftmals auch als Vorstufe einer hypercalcämischen Exazerbation angesehen wird.

Derzeitige Screeningempfehlungen setzen eine solche positive Korrelation zwischen PTH und Calcium auch bei lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus voraus. Man geht folglich davon aus, dass sich der lithiuminduzierte Hyperparathyreoidismus analog zum primären Hyperparathyreoidismus verhält und auch hier eine signifikante Erhöhung von Calcium als unmittelbare Folge einer gesteigerten Parathormonsekretion über renale, ossäre und intestinale Mechanismen zu erwarten ist. Eine positive Korrelation konnte jedoch in der vorliegenden Untersuchung nicht beobachtet werden. Zudem konnte, wie bereits in Kapitel 4.2.1. angesprochen wurde, Parathormon in einer linearen Regressionsanalyse die Höhe der Calciumkonzentration nicht erklären. Demnach könnte die PTH-Dynamik bei lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus nicht der bei primärem Hyperparathyreoidismus entsprechen.

In der Literatur waren lediglich zwei Arbeiten zu finden, welche Angaben zur Korrelation von Parathormon und Calcium bei lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus machen. In der Arbeit von Davis et al. (265) deutete schon die Beobachtung einer signifikant erhöhten durchschnittlichen Parathormonkonzentration ohne begleitende Veränderung der Calciumkonzentration darauf hin, dass hier nicht die bei primärem Hyperparathyreoidismus

zu erwartende Beziehung zwischen Parathormon und Calcium präsent war. Schließlich war dies auch in einer weiteren Analyse ersichtlich, welche keine signifikante positive Korrelation dieser beiden Laborparameter nachweisen konnte.

Obgleich in Entsprechung zur vorliegenden Arbeit in einer Untersuchung von Christiansen et al. (263) sowohl die durchschnittliche Parathormonkonzentration als auch die durchschnittliche Calciumkonzentration im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant erhöht war, korrelierte die Parathormonkonzentration auch hier nicht signifikant mit der Calciumkonzentration.

4.2.3. Zur Koinzidenz erhöhter Parathormon- und Calciumkonzentrationen

Abschließend soll nun nach der Darstellung der Ergebnisse zur durchschnittlichen Calciumkonzentration und zur Korrelation von Parathormon und Calcium im konkreten Fall geklärt werden, inwiefern die derzeitigen Screeningempfehlungen in der vorliegenden Arbeit geeignet gewesen wären, den lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus zu erkennen. Gemäß dieser Empfehlungen ist das Vorliegen einer Hypercalcämie Voraussetzung dafür, dass ein sich infolge einer Lithiumtherapie entwickelnder Hyperparathyreoidismus überhaupt erfasst wird. In veröffentlichten Querschnittsstudien variierte jedoch die Prävalenz einer Hypercalcämie bei Patienten unter einer Lithiumtherapie beträchtlich zwischen 15% und 60% (318).

In der vorgelegten Arbeit war korrigiertes Calcium bei einem Patienten der Lithiumgruppe oberhalb des Referenzbereiches ohne begleitende Erhöhung von Parathormon. Vier Patienten in der Lithiumgruppe zeigten eine Parathormonkonzentration oberhalb des Referenzbereiches. Dies entspricht 17,39% der Lithiumpatienten. Demnach wären unter Anwendung eines primären Calciumscreenings sämtliche Patienten mit erhöhtem Parathormon nicht erfasst worden.

Im Folgenden soll ergänzend dargestellt werden, inwiefern sich in anderen Arbeiten eine kombinierte Calcium- und Parathormonerhöhung bzw. eine isolierte Erhöhung hinsichtlich der Calcium- oder Parathormonkonzentration im Patientengut zeigte. Zunächst folgt eine Beschreibung jener Arbeiten, die die Beobachtungen der vorgelegten Untersuchung bestätigen konnten. Die Arbeitsgruppe um Davis (265) zeigte, dass sich bei keinem der 19 Patienten unter einer Lithiumtherapie eine Hypercalcämie nachweisen ließ, jedoch hatten vier Patienten eine Parathormonkonzentration oberhalb des Referenzbereiches. Auch in einer prospektiven Verlaufsbeobachtung von Mak et al. (179) waren sämtliche Messungen von eiweißkorrigiertem Calcium zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten innerhalb

des Referenzbereiches. Lediglich ein Patient hatte ein korrigiertes Calcium oberhalb der Norm. Bei diesem Patienten war zudem Parathormon im Referenzbereich. Keiner der 13 Patienten, die im Verlauf der Studie erhöhte Parathormonkonzentrationen zeigten, wies folglich begleitend eine Erhöhung der Konzentration an korrigiertem Calcium auf.

Im Gegensatz zu diesen Studien, bei denen primär eine Veränderung der PTH-Konzentration unter einer Lithiumtherapie im Vordergrund stand, gibt es auch Arbeiten, welche eine Hypercalcämie mit oder ohne begleitende PTH-Erhöhung beobachten konnten.

In einer Untersuchung von Christiansen et al. (263) zeigten sich bei zwölf Patienten unter einer Lithiumtherapie Calciumkonzentrationen oberhalb des Referenzbereiches. Parathormon war bei 14 Patienten oberhalb der Norm. Die Autoren machten keine Angaben dazu, inwiefern eine Parathormonerhöhung bei den einzelnen Patienten mit einer Calciumerhöhung vergesellschaftet war beziehungsweise inwiefern sich eine isolierte Parathormon- oder Calciumerhöhung zeigte. In einer Arbeit von Nordenström et al. (175) war ionisiertes Calcium bei elf Patienten erhöht und PTH war bei fünf Patienten erhöht. Insgesamt hatten 54% der Patienten ein ionisiertes Calcium und/oder PTH oberhalb des Referenzbereiches. Zwei Patienten zeigten gleichzeitig eine Erhöhung von PTH und ionisiertem Calcium. Es lohnt sich zusätzlich ein näherer Blick auf die Ergebnisse hinsichtlich der totalen Calciumkonzentration. Kein Patient zeigte eine Erhöhung von totalem Calcium. Folglich hatten fünf Patienten ein erhöhtes PTH, ohne dass begleitend eine Erhöhung des totalen Calciums zu sehen war. Eine vergleichbare Diskrepanz im Hinblick auf ionisiertes und totales Calcium konnten auch El Khoury et al. (181) zeigen. Hier war die Konzentration an ionisiertem Calcium bei acht Patienten, jedoch die totale Calciumkonzentration nur bei einem Patienten erhöht. Hyperparathyreoidismus wurde in dieser Arbeit nicht gefunden.

4.3. Stärken der vorliegenden Arbeit

Dies ist die erste Arbeit, welche gezielt und systematisch den Calciumstoffwechsel bei lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus im Hinblick auf die in der klinischen Praxis etablierten Screeningmethoden näher untersucht. Den Besonderheiten, Gemeinsamkeiten und Unterschieden eines Eingriffes in den Calciummetabolismus durch Lithium im Vergleich zum klassischen primären Hyperparathyreoidismus wurde bisher in nur eingeschränktem Maße wissenschaftliche Aufmerksamkeit zuteil. Insbesondere der normocalcämische lithiuminduzierte Hyperparathyreoidismus fand kaum Beachtung und spielte somit auch keine entscheidende Rolle in der Etablierung der aktuellen Screeningempfehlungen.

Außerdem ist bis dato in der Literatur keine Arbeit zu finden, welche im Querschnitt Patienten mit einer bipolaren affektiven Erkrankung mit und ohne begleitende Lithiumtherapie bezüglich der Parathormon- und Calciumkonzentration miteinander vergleicht. In bisherigen Querschnittsstudien wurden vornehmlich gesunde Kontrollen verwendet. Eine Kontrollgruppe bestehend aus bipolaren Patienten ohne Lithiumtherapie erschien aus verschiedenen Gründen sinnvoll. So kann nicht ohne weiteres davon ausgegangen werden, dass sich gesunde Kontrollen entsprechend bipolaren Patienten in Bezug auf den Parathormon- und Calciumstoffwechsel verhalten. Demnach gibt es auch keine Gewissheit, dass eine Gegenüberstellung bipolar affektiv Erkrankter und gesunder Kontrollen auch unabhängig von einer Lithiumtherapie keinerlei Unterschiede in den für diese Arbeit interessierenden Laborparametern zeigt. Hinsichtlich der Bedeutung von Veränderungen der extrazellulären Calciumhomöostase bei affektiven Erkrankungen, finden sich in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse. Es konnte beispielsweise in einer Studie von Levine et al. gezeigt werden, dass das Ca/Mg-Verhältnis bei Patienten mit bipolarer und unipolarer Depression im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht ist (319). Demgegenüber war in einer Arbeit von Bowden et al. die Plasmacalciumkonzentration bei Patienten mit unipolarer Depression und manischen Patienten niedriger als die Calciumkonzentration in der Kontrollgruppe (320). Es gibt jedoch auch Untersuchungen, welche einen Zusammenhang zwischen einem Anstieg der Calciumkonzentration im Serum und der Manifestation manischer Episoden feststellen konnten (321, 322). Obgleich die Beobachtungen zu Abweichungen der extrazellulären Calciumkonzentration bei affektiven Erkrankungen uneinheitlich sind, herrscht zunehmend Evidenz, dass eine Alteration der intrazellulären Calciumhomöostase pathophysiologisch einen Anteil an der Entstehung der Bipolar-I-Erkrankung hat. Entsprechend gibt es Berichte von erhöhtem intrazellulären Calcium in den B-lymphoblastischen Zelllinien von Bipolar-I-Patienten. Hypothesiert wurde daraus abgeleitet, dass dieses einen zellulären Endophenotyp dieser Störung widerspiegeln könnte (323). Schon im Jahre 1983 formulierten Dubovsky et al. (324) die Hypothese, dass eine Abweichung im Calciummetabolismus mit der Manifestation von Manie und Depression assoziiert sein könnte.

Bipolare Erkrankungen sind durch ein hohes Rückfallrisiko gekennzeichnet. Je nach Schweregrad der jeweiligen Episoden ist eine stationäre Behandlung zuweilen indiziert. Hospitalisierung wiederum kann einen Vitamin D-Mangel infolge einer unzureichenden Exposition gegenüber ultravioletter Strahlung begünstigen. Da Vitamin D in seiner biologisch aktiven Form 1,25-Dihydroxycholecalciferol die intestinale Calciumresorption fördert, kann eine Vitamin D-Defizienz über eine Hypocalcämie zu einer sekundären Erhöhung von PTH führen. Vergleicht man nun in Studien Patienten mit einer psychiatrischen Diagnose mit

normalen Kontrollen, insbesondere wenn keine begleitende Vitamin D-Bestimmung erfolgt, geht man das Risiko ein, dass eine PTH-Erhöhung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe der klinischen Präsentation der Erkrankung geschuldet ist.

Weiterhin ist auch der Einfluss einer psychopharmakologischen Therapie zu erwähnen. Psychopharmaka, insbesondere Antikonvulsiva, sind in der Lage, den Calciumstoffwechsel zu beeinflussen. Es konnte unter anderem gezeigt werden, dass bestimmte Antikonvulsiva vermutlich über eine hepatische Enzyminduktion den Vitamin D-Katabolismus steigern und dadurch eine Hypocalcämie begünstigen können (309, 310). Auch eine Induktion einer Resistenz gegenüber der Parathormonwirkung am Knochen wird diskutiert (325). Schon deshalb kann bei psychiatrisch Erkrankten das Risiko für Veränderungen im Calciumstoffwechsel erhöht sein im Vergleich zu einer gesunden Kontrollpopulation, welcher keine psychopharmakologische Therapie zuteil wird.

Um diese potenziellen Fehlerquellen zu minimieren und um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Verwendung einer gesunden Kontrollgruppe in der vorliegenden Querschnittsstudie auszuschließen, war auch für die Kontrollprobanden das Vorliegen einer bipolaren affektiven Erkrankung Voraussetzung für eine Studienteilnahme.

4.4. Einschränkungen der vorliegenden Arbeit

Die Serumkonzentration von 25-Hydroxycholecalciferol gilt als zuverlässiger Indikator für den Vitamin D-Status des menschlichen Organismus. Es gibt derzeit jedoch keinen allgemein gültigen Konsensus bezüglich der optimalen Serumkonzentration von 25-Hydroxycholecalciferol und damit der Definition einer Vitamin D-Defizienz und -Insuffizienz. Die in der heutigen Labordiagnostik etablierten 25-Hydroxycholecalciferol-Referenzwerte, in der vorliegenden Arbeit 20-100 ng/ml, werden von einigen Autoren als zu niedrig erachtet, weil damit vermutlich Vitamin D-insuffiziente Individuen nicht erfasst werden.

Gemäß der Standarddefinition wird diejenige 25-Hydroxycholecalciferol-Konzentration als optimal erachtet, oberhalb welcher die PTH-Konzentration nicht weiter supprimiert werden kann und unterhalb welcher der PTH-Spiegel beginnt anzusteigen. Die größte Studie, die bisher in der gesunden Population durchgeführt wurde, spricht von einer optimalen 25-Hydroxycholecalciferol-Serumkonzentration von 30 ng/ml (326). Manche Experten definieren entsprechend dieser Beobachtung eine Vitamin D-Defizienz bei 25-Hydroxycholecalciferol-Konzentrationen von <20 ng/ml und eine Vitamin D-Insuffizienz bei Konzentrationen im Bereich von 21-29 ng/ml (216, 218, 327, 328).

Dieser fehlende Konsensus hinsichtlich eines optimalen Vitamin D-Referenzbereiches stellt für die vorliegende Untersuchung diesbezüglich eine Einschränkung dar, weil das Risiko besteht, dass mit der Verwendung eines Referenzbereiches für 25-Hydroxycholecalciferol von mindestens 20 ng/ml Patienten mit insuffizientem Vitamin D-Status eingeschlossen wurden. Da jedoch einige Arbeiten davon ausgehen, dass die PTH-Konzentration erst ab Werten von 30 ng/ml nicht mehr ansteigt, hätte dies zur Folge, dass die ermittelten PTH-Konzentrationen in der vorgelegten Untersuchung noch dem Einfluss von Vitamin D unterliegen könnten. Jedoch zeigte sich in der vorliegenden Arbeit keine Korrelation zwischen 25-Hydroxycholecalciferol und Parathormon, zudem stellte 25-Hydroxycholecalciferol keinen Prädiktor für die Parathormonkonzentration dar.

Obwohl in der vorliegenden Arbeit alle Patienten mit erhöhter Kreatininkonzentration nicht bei der statistischen Auswertung berücksichtigt wurden, könnte dennoch eine milde bis moderate Einschränkung der Kreatininclearance präsent gewesen sein. Eine verminderte Nierenfunktion, welche noch keine Serumkreatininerhöhung zur Folge hat, ist nach Studienlage dennoch in der Lage, PTH zu erhöhen (329). Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei den teilnehmenden Patienten eine moderate Einschränkung der Nierenfunktion gegeben war, die obgleich laborchemisch nicht offenkundig einen Anstieg der PTH-Konzentration induzieren konnte.

Auch wenn der hier benutzte PTH-Assay ein aktuelles etabliertes Standardverfahren zur Bestimmung von intaktem Parathormon darstellt, gibt es Daten, die darauf hindeuten, dass das hier verwandte Assay zusätzlich zu intaktem Parathormon (1-84) auch ein langes PTH-Fragment (7-84) mitbestimmt (330, 331). Es ist bekannt, dass diese 7-84 Fragmente die PTH-Wirkung antagonisieren, sprich dem Anstieg von Calcium entgegenwirken können (285, 332).

Da es mit dem verwendeten Verfahren nicht möglich ist, die PTH (1-84) / PTH (7-84)-Ratio zu ermitteln, besteht somit die Möglichkeit, dass auch die Effekte von PTH (7-84) einen Anteil an den gewonnenen Ergebnissen hinsichtlich der Calciumkonzentration hatten.

Um nahezu unverfälscht den Einfluss einer Lithiumbehandlung auf die Calcium- und Parathormonkonzentration darzustellen, hätte in dieser Arbeit idealerweise eine Monotherapie mit Lithium ein Einschlusskriterium für die Teilnahme darstellen sollen. Für die Aufnahme in die Kontrollgruppe wiederum wären bipolare Patienten ohne psychopharmakologische Therapie besonders geeignet gewesen. Nicht nur unter einer Lithiumtherapie ist die Möglichkeit einer veränderten Calciumhomöostase gegeben, insbesondere für eine Behandlung mit Antikonvulsiva ist ein solcher Eingriff in den Mineralstoffwechsel belegt (309, 310, 325). Sowohl in der Lithiumgruppe als auch in der Kontrollgruppe gab es Patienten, die mit Antikonvulsiva behandelt wurden. Allerdings hatten

diese, soweit bei der kleinen Fallzahl beurteilbar, keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse. Trotzdem ist somit ein Effekt entsprechender Psychopharmakologika auf die Ergebnisse dieser Arbeit nicht gänzlich auszuschließen.

4.5. Perspektiven für die zukünftige Forschung

Auch wenn diese Querschnittsstudie zu den größeren dieser Art zählt, adäquat gepowert war und die erzielten Ergebnisse eine hohe Konsistenz in wesentlichen Punkten mit früheren Studien zeigten, so bedürfen die hier gewonnenen Ergebnisse dennoch einer Replikation in einem unabhängigen größeren Sample, bevor sie die Grundlage für Änderungen aktueller Screeningempfehlungen bilden.

Des Weiteren bedarf es Untersuchungen hinsichtlich der potenziellen Mechanismen, welche für die Besonderheiten bezüglich des Effektes von Lithium auf den Calciummetabolismus im Rahmen eines lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus verantwortlich zeichnen. Insbesondere der Knochenstoffwechsel während einer Lithiumtherapie scheint hierfür angesichts der Ergebnisse von Mak et al. (179) ein viel versprechender Ansatz für weiterführende Studien zu sein.

Patienten berichten unter einer Lithiumtherapie oft von einer subjektiven mentalen Verlangsamung. Diese subjektiv erlebten Beeinträchtigungen werden zusätzlich gestützt durch Befunde verschiedener Arbeiten, welche bei Patienten unter einer Lithiumtherapie kognitive Defizite wie Aufmerksamkeitsstörungen, Konzentrationsschwierigkeiten, Gedächtnisprobleme, Minderung von Kreativität, Wortflüssigkeit und psychomotorischer Geschwindigkeit beobachten konnten (333-336).

Betrachtet man isoliert einerseits die Berichte über kognitive Defizite unter einer Lithiumbehandlung und andererseits die Berichte über neuropsychiatrischen Auffälligkeiten, assoziiert mit einer PTH-Erhöhung, stellt sich die Frage, ob die Eingriffe in den Parathormonstoffwechsel durch Lithium einen Beitrag zur Genese von kognitiven Defiziten unter Lithium liefern könnten. Daher erscheint es in einem ersten Schritt sinnvoll, Studien durchzuführen, die untersuchen, inwiefern kognitive Defizite unter Lithium bei affektiven Erkrankungen mit der Konzentration von Parathormon korrelieren.

4.6. Schlussfolgerung

Die oben dargestellten Untersuchungen erbrachten verschiedene Ergebnisse. Zunächst konnte bestätigt werden, dass es im Zusammenhang mit einer mindestens 6-monatigen

Lithiumtherapie bei Patienten mit einer bipolaren Erkrankung zu einer signifikanten Erhöhung der durchschnittlichen Konzentration an intaktem Parathormon in der Lithiumgruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, bestehend aus bipolaren Patienten ohne eine Lithiumtherapie, kam. Weiterhin galt es zu klären, ob die Konzentration an korrigiertem Calcium bei einem lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus in vergleichbarer Weise verändert ist wie bei primärem Hyperparathyreoidismus .

In der vorliegenden Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Lithiumgruppe neben einer höheren durchschnittlichen PTH-Konzentration auch eine höhere durchschnittliche Calciumkonzentration aufwies. Im Gegensatz zum nicht lithiuminduzierten primären Hyperparathyreoidismus zeigte sich jedoch, unter Verwendung eines linearen Regressionsmodells, dass nicht die Parathormonkonzentration, sondern lediglich die Gruppenzugehörigkeit (Lithium - Nicht-Lithium) für die Höhe der Calciumkonzentration maßgeblich war. Darüberhinaus war auch keine signifikant positive Korrelation zwischen Parathormon und Calcium, wie es im Falle eines primären Hyperparathyreoidismus zu beobachten ist, zu ermitteln.

Ein weiteres Indiz, dass eine erhöhte Parathormonsekretion unter einer Lithiumtherapie nicht in entsprechender Weise wie bei primärem Hyperparathyreoidismus in den Calciummetabolismus eingreift, ist die Beobachtung einer Normocalcämie bei sämtlichen Patienten mit erhöhter Parathormonkonzentration, die in dieser Arbeit erfasst wurden.

Auch im Kontext eines von einer Lithiumtherapie unabhängigen primären Hyperparathyreoidismus ist die Erkenntnis hinsichtlich der Existenz eines normocalcämischen Hyperparathyreoidismus nicht neu. Diverse Autoren berichteten von primärem Hyperparathyreoidismus, welcher keine Erhöhung hinsichtlich der Serumcalciumkonzentration zeigt (317, 337, 338). Man vermutet, dass diese Beobachtung durch einen biphasischen Verlauf der Erkrankung erklärbar ist. Demnach ist ein Progress der Erkrankung von einem normocalcämischen zu einem hypercalcämischen primären Hyperparathyreoidismus im Verlauf möglich (317, 339). Silverberg et al. (317) zeigten, dass bei primärem Hyperparathyreoidismus eine positive Beziehung zwischen PTH und Serumcalcium nicht nur bei hypercalcämischen, sondern auch bei normocalcämischen Patienten besteht. Die PTH-Dynamik dieser beiden Formen eines primären Hyperparathyreoidismus scheint somit übereinzustimmen.

Die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit, welche darauf hindeuten, dass PTH im Rahmen einer Lithiumtherapie keinen signifikanten Einfluss auf die Calciumkonzentration zu haben scheint, legen jedoch nahe, dass zumindest zusätzliche modulierende Faktoren neben Parathormon einen signifikanten Einfluss auf die Calciumkonzentration beim normocalcämischen Subtypus des lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus besitzen. Ob dieses für die

hypercalcämische Form in gleicher Weise gilt, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht eindeutig beantwortet werden.

Es stellt sich nun die Frage, wie es zu erklären ist, dass nicht die Parathormonkonzentration, sondern vielmehr die Zugehörigkeit zur Lithiumgruppe für die Höhe der Calciumkonzentration in dieser Arbeit entscheidend war.

Lithium ist in der Lage, die Calciumkonzentration über PTH-unabhängige Effekte zu beeinflussen. Es ist bekannt, dass Lithium in die Signaltransduktion der Calcium Sensing Rezeptoren eingreift (145). Diese Rezeptoren finden sich nicht nur in der Nebenschilddrüse, sondern sind insbesondere auch in der Niere nachweisbar. Erhöhtes Calcium aktiviert die Calcium Sensing Rezeptoren in der aufsteigenden Henle-Schleife. Eine solche Aktivierung führt schließlich zu einer reduzierten Reabsorption und zu einer gesteigerten Ausscheidung von Calcium. Durch eine Inhibition der Signaltransduktion könnte Lithium die Calciumreabsorption fördern und gleichzeitig die Calciumausscheidung verringern und schließlich in der Folge die Calciumkonzentration im Serum steigern (340).

Warum hingegen PTH nicht mit der Calciumkonzentration assoziiert war, kann abschließend nicht eindeutig geklärt werden. Es gibt Hinweise, dass Parathormon im Rahmen eines lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus nicht in dem Maße wie bei primärem Hyperparathyreoidismus in der Lage ist, die Calciumkonzentration zu steigern. Mak et al. (179) vermuteten, dass bei lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus die Knochenresorption und damit die PTH-vermittelte ossäre Freisetzung von Calcium vermindert ist. Die tubuläre Calciumresorption war in der genannten Arbeit im Vergleich zu den Baselinewerten zu allen Untersuchungszeitpunkten nach Beginn der Therapie erhöht, die Nüchtern-Calciumausscheidung im Urin, welche unter physiologischen Bedingungen über eine PTH-induzierte erhöhte Knochenresorption gesteigert wird (341), sowie die 24 Stunden-Ausscheidung von Calcium im Urin dagegen vermindert. Eine erhöhte Calciumreabsorption in der Niere war vereinbar mit einem erhöhten PTH-Level. Anders als durch eine Erhöhung von PTH zu erwarten wäre, fiel jedoch die Ausscheidung von Calcium im Urin signifikant ab. Es wurden keine Veränderungen hinsichtlich der alkalischen Leukozytenphosphatase gefunden, eines Markers für den Knochenumbau. Diese Beobachtungen veranlassten die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass ein lithiumassoziiertes Hyperparathyreoidismus mit einer reduzierten Knochenresorption einhergeht. Eine signifikant negative Korrelation der Lithiumkonzentration und der 24 Stunden-Ausscheidung im Urin deutete darauf hin, dass Lithium die Ursache für eine reduzierte ossäre Calciumresorption sein könnte. Somit würden teilweise antagonisierende Effekte für die Calciumkonzentration beim lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus

verantwortlich sein: zum einen PTH-Effekte, vergleichbar denen beim primären, nicht lithiumassoziierten Hyperparathyreoidismus, zum anderen lithiumspezifische Effekte an Knochen und Nieren, welche zu einer erhöhten renalen Calciumreabsorption, jedoch verminderten Freisetzung aus dem Knochen führen.

Welche Schlüsse können aus den dargelegten Befunden im Hinblick auf die Eignung aktueller Screeningempfehlungen zur Früherkennung eines lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus gezogen werden?

Die Screeningempfehlungen gehen davon aus, dass eine durch Lithium induzierte erhöhte PTH-Sekretion zuverlässig zu einer Hypercalcämie führt und damit für die Erkennung eines lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus eine Bestimmung des korrigierten Calciums ausreicht.

Angesichts der gewonnenen Ergebnisse besteht jedoch durchaus die Möglichkeit, dass ein primäres Calciumscreening lediglich parathormonunabhängige Veränderungen der Calciumkonzentration erfassen könnte. Es gibt Hinweise, dass die Calciummobilisierung durch Parathormon bei lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus in oben dargestellter Weise verändert ist und demnach eine Hypercalcämie auch nicht die unausweichliche Folge einer Parathormonerhöhung infolge einer Lithiumbehandlung zu sein scheint, wie es aktuelle Screeningempfehlungen nahe legen. Die in verschiedenen Arbeiten beschriebene Erhöhung der Calciumkonzentration könnte vielmehr das Ergebnis eines komplexen Geschehens aus voneinander unabhängigen und sich teilweise antagonisierenden Eigenschaften von PTH und Lithium darstellen.

Ein scheinbar verminderter Effekt von PTH auf die Calciumkonzentration deckt sich auch mit der Beobachtung einer Normocalcämie bei allen Patienten mit lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus, definiert über eine Erhöhung von PTH, in der vorgelegten Untersuchung. Unter Anwendung derzeitiger Screeningempfehlungen wären folglich sämtliche Patienten mit lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus nicht erkannt worden. Die aktuelle Studienlage deutet jedoch daraufhin, dass ein hochnormales bzw. erhöhtes PTH per se negative Konsequenzen in neuropsychiatrischer Hinsicht und im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko mit sich bringen kann. Bei mangelhafter Früherkennung eines lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus drohen daher bipolaren Patienten, die ohnehin dem mitunter sehr komplikationsreichen Verlauf der Erkrankung insbesondere in sozialer Hinsicht unterworfen sind, möglicherweise manifeste organische Probleme und eine weitere neuropsychiatrische Exazerbation der vorbestehenden Problematik.

Dass auch eine isolierte Parathormonerhöhung den Verlauf der bipolaren affektiven Störung in negativer Weise zu beeinflussen vermag, wird in den bestehenden

Screeningempfehlungen keine Beachtung geschenkt, sollte aber angesichts der in dieser Studie erhobenen Befunde diskutiert werden. Die hier erhobenen Daten würden dafür sprechen, simultan korrigiertes Calcium als auch Parathormon bei Patienten im Rahmen einer Lithiumtherapie vor Initiation von Lithium und im Verlauf einer Therapie zu messen.

5. Zusammenfassung

Die Grundlage aktueller Screeningempfehlungen zur Früherkennung eines lithiumassoziierten Hyperparathyreoidismus beruht auf der Annahme, dass der lithiuminduzierte Hyperparathyreoidismus hinsichtlich der zu erwartenden Veränderungen der Calcium- und Parathormonkonzentration sich vergleichbar dem primären Hyperparathyreoidismus verhält - und somit auch hier eine Hypercalcämie ein wesentliches Charakteristikum darstellt. Pathophysiologisch kommt es durch Lithium zu einer Störung der negativen Rückkopplungsregulation der Parathormonfreisetzung über die extrazelluläre Calciumkonzentration infolge einer Desensibilisierung der parathyreoiden Zellen (221-224). Hinsichtlich des konkreten praktischen Vorgehens im klinischen Alltag wird empfohlen, vor Beginn einer Lithiumbehandlung und dann alle sechs Monate eiweißkorrigiertes Calcium zu messen und nur, wenn dieses erhöht ist, die Parathormonkonzentration im Serum ebenfalls bestimmen zu lassen (177). In den letzten Jahren konnte jedoch wiederholt gezeigt werden, dass die Calciumkonzentration im Rahmen eines lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus nicht in jedem Fall signifikant erhöht ist (179) und ein isolierter Effekt auf die Parathormonkonzentration nicht selten zu sein scheint. Ein normocalcämischer Hyperparathyreoidismus bliebe jedoch unter Anwendung derzeitiger Screeningempfehlungen unerkannt. In der vorliegenden Arbeit sollte daher insbesondere untersucht werden, ob die aktuellen Screeningempfehlungen geeignet sind, den lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus zu erkennen.

Zu diesem Zweck wurden in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität Patienten mit einer bipolaren affektiven Störung rekrutiert und je nach bestehender Medikation einem Lithiumarm und einem Nicht-Lithiumarm zugeteilt (Fall-Kontroll-Design). Voraussetzung für Teilnehmer der Lithiumgruppe war eine bestehende Therapie mit Lithium seit mindestens sechs Monaten. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte schließlich in der statistischen Auswertung eine Gegenüberstellung 23 bipolarer Patienten unter einer Lithiumtherapie und 28 bipolarer Patienten ohne eine Lithiumtherapie.

Es konnten hierbei folgende Ergebnisse gewonnen werden:

- 1) Patienten unter einer Lithiumtherapie hatten eine signifikant höhere Parathormonkonzentration.
- 2) Vier von 23 Patienten im Lithiumarm hatten eine Parathormonkonzentration oberhalb des Referenzbereiches. Keiner dieser vier Patienten wies eine begleitende Hypercalcämie auf.
- 3) In der Lithiumgruppe war eine signifikant höhere Konzentration an korrigiertem Calcium zu beobachten.

- 4) Parathormon konnte in einem linearen Regressionsmodell die Calciumkonzentration nicht erklären. Es zeigte sich auch keine signifikante Korrelation zwischen Calcium und Parathormon.

Zusammenfassend unterstützen die Ergebnisse Resultate früherer Arbeiten, die darauf hin deuteten, dass die derzeitigen Screeningempfehlungen nicht geeignet sind, den lithiuminduzierten Hyperparathyreoidismus zuverlässig zu erkennen. Erhöhte Calciumkonzentrationen scheinen nicht zwangsläufig Konsequenz einer erhöhten PTH-Sekretion im Zuge einer Lithiumtherapie zu sein. Die unter einer Behandlung mit Lithium beobachtete Calciumerhöhung kann nach Studienlage auch parathormonunabhängigen Effekten von Lithium, beispielsweise auf renaler Ebene, zugeschrieben werden. So ist bekannt, dass eine Lithiumtherapie auch unabhängig davon, ob ein Hyperparathyreoidismus besteht, die Calciumkonzentration im Serum steigern kann. Ursache hierfür ist nach heutigem Wissen eine über eine Inhibition der Signaltransduktion der renalen Calcium Sensing Rezeptoren vermittelte verminderte Calciumausscheidung sowie eine gesteigerte Calciumresorption. Eine mögliche Erklärung dafür, warum hingegen Parathormon in der vorliegenden Untersuchung nicht in dem Maße, wie bei einem klassischen primären Hyperparathyreoidismus, seine Wirkung auf die Calciumkonzentration entfalten konnte, liefert eine Arbeit von Mak et al. (179), in der sich Hinweise fanden, dass unter einer Lithiumtherapie die parathormonvermittelte ossäre Freisetzung von Calcium vermindert ist. Die Hypothese, dass die PTH-Dynamik bei lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus nicht gleichzusetzen ist mit der bei primärem Hyperparathyreoidismus, wird zusätzlich gestützt durch die Beobachtung einer Normocalcämie bei sämtlichen Patienten mit erhöhter PTH-Konzentration in der vorliegenden Arbeit. Bei einer isolierten Calciumkonzentrationsbestimmung besteht somit die Gefahr, dass ein normocalcämischer Hyperparathyreoidismus unerkannt bleibt. Da auch eine isolierte PTH-Erhöhung sensible Auswirkungen auf Kognition, Affekt und das kardiovaskuläre Risiko haben kann (241, 242, 252), könnte eine fehlende Früherkennung von lithiuminduziertem Hyperparathyreoidismus den klinischen Verlauf bipolarer Patienten unter einer Lithiumtherapie zusätzlich in negativer Weise beeinflussen. Vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage wäre somit zu erwägen, ein primäres Parathormon- und Calciumscreening in der klinischen Praxis als Screeningverfahren zur Früherkennung eines lithiumassoziierten Hyperparathyreoidismus einzusetzen.

6. Literaturliste

1. Saß H, Wittchen H-U, Zaudig M: Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Hogrefe, 1996
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. Washington DC: American Psychiatric Association. 1994
3. WHO: Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD 10, Kapitel V, Klinisch-diagnostische Leitlinien, 4.durchgesehene und ergänzte Auflage ed. Bern, Göttingen, Toronto: Hans Huber. 2000
4. National survey of NDMDA members finds long delay in diagnosis of manic-depressive illness. *Hosp Community Psychiatry* 1993; 44(8):800-1
5. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J: Treatment delays in bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 1999; 156(5):811-2
6. Cassano GB, Akiskal HS, Savino M, Musetti L, Perugi G: Proposed subtypes of bipolar II and related disorders: with hypomanic episodes (or cyclothymia) and with hyperthymic temperament. *J Affect Disord* 1992; 26(2):127-40
7. Rao AV, Nammalvar N: The course and outcome in depressive illness. A follow-up study of 122 cases in Madurai, India. *Br J Psychiatry* 1977; 130:392-6
8. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-Stipec M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK: Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama* 1996; 276(4):293-9
9. Faravelli C, Guerrini Degl'Innocenti B, Aiazzi L, Incerpi G, Pallanti S: Epidemiology of mood disorders: a community survey in Florence. *J Affect Disord* 1990; 20(2):135-41
10. Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, Wittchen HU: Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(4):425-34
11. Szadoczky E, Papp Z, Vitrai J, Rihmer Z, Furedi J: The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord* 1998; 50(2-3):153-62

12. ten Have M, Vollebergh W, Bijl R, Nolen WA: Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord* 2002; 68(2-3):203-13
13. Regeer EJ, ten Have M, Rosso ML, Hakkaart-van Roijen L, Vollebergh W, Nolen WA: Prevalence of bipolar disorder in the general population: a Reappraisal Study of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110(5):374-82
14. Weissman MM, Myers JK: Affective disorders in a US urban community: the use of research diagnostic criteria in an epidemiological survey. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35(11):1304-11
15. Angst J: The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *J Affect Disord* 1998; 50(2-3):143-51
16. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W: Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord* 2003; 73(1-2):133-46
17. Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, Blazer DG, Karno M, Bruce ML, Florio LP: Affective disorders in five United States communities. *Psychol Med* 1988; 18(1):141-53
18. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT: Outcome in Mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(12):1106-11
19. Goodwin FK, Jamison K.R.: *Manic-Depressive Illness*. New York, NY: Oxford University Press 1990
20. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI: Bipolar I: a five-year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181(4):238-45
21. Mackin PY, A.H.: Bipolar disorders, in *In Core Psychiatry*. Edited by P. Wright JS, M. Phelan. Edinburgh, Elsevier Saunders, 2005
22. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Keller MB: A prospective investigation of the natural history of the long-term

- weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(3):261-9
23. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB: The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(6):530-7
 24. Judd LL, Akiskal HS: Depressive episodes and symptoms dominate the longitudinal course of bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2003; 5(6):417-8
 25. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, Coryell W, Maser JD, Keller MB: Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(12):1322-30
 26. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D, Mitchell PB, Vieta E, Sachdev P: Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007; 9(1-2):114-25
 27. Ruggero CJ, Chelminski I, Young D, Zimmerman M: Psychosocial impairment associated with bipolar II disorder. *J Affect Disord* 2007; 104(1-3):53-60
 28. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA: Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(2):161-74
 29. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA: Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(2):120-5
 30. Prien RF, Potter WZ: NIMH workshop report on treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26(4):409-27
 31. Goodwin FK, Jamison KR: Manic-depressive illness. *Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. 2nd ed. Oxford, New York: Oxford University Press 2007
 32. Keitner GI, Ryan CE, Miller IW, Kohn R, Epstein NB: 12-month outcome of patients with major depression and comorbid psychiatric or medical illness (compound depression). *Am J Psychiatry* 1991; 148(3):345-50

33. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK: Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Jama* 1990; 264(19):2511-8
34. Chen YW, Dilsaver SC: Comorbidity of panic disorder in bipolar illness: evidence from the Epidemiologic Catchment Area Survey. *Am J Psychiatry* 1995; 152(2):280-2
35. Chen YW, Dilsaver SC: Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders. *Psychiatry Res* 1995; 59(1-2):57-64
36. Strakowski SM, Tohen M, Stoll AL, Faedda GL, Mayer PV, Kolbrener ML, Goodwin DC: Comorbidity in psychosis at first hospitalization. *Am J Psychiatry* 1993; 150(5):752-7
37. McElroy SL, Keck PE, Jr., Pope HG, Jr., Hudson JI, Faedda GL, Swann AC: Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992; 149(12):1633-44
38. Comtois KA, Russo JE, Roy-Byrne P, Ries RK: Clinicians' assessments of bipolar disorder and substance abuse as predictors of suicidal behavior in acutely hospitalized psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 2004; 56(10):757-63
39. Hirschfeld RM, Clayton PJ, Cohen I, et al. e: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 1994; 151(12 Suppl):1-36
40. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, Dilsaver SC, Davis JM: Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(1):37-42
41. McElroy SL, Keck PE, Jr., Pope HG, Jr., Hudson JI: Valproate in the treatment of bipolar disorder: literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12(1 Suppl):42S-52S
42. Vieta E: Bipolar mixed states and their treatment. *Expert Rev Neurother* 2005; 5(1):63-8
43. Kruger S, Trevor Young L, Braunig P: Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar Disord* 2005; 7(3):205-15

44. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT: Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Res* 1987; 21(1):71-83
45. Ballenger JC: The use of anticonvulsants in manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1988; 49 Suppl:21-5
46. Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altshuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, Crismon ML, Ketter TA, Sachs GS, Swann AC: The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(7):870-86
47. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Young AH, Alda M, Milev R, Vieta E, Calabrese JR, Berk M, Ha K, Kapczinski F: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009; 11(3):225-55
48. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159(4 Suppl):1-50
49. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2004; 38(5):280-305
50. National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE clinical guideline 38: Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. 2006
51. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, Pope HG, Jr., Chou JC, Keck PE, Jr., Rhodes LJ, Swann AC, Hirschfeld RM, Wozniak PJ: A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(5):481-9
52. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, Dilsaver SC, Davis JM, Rush AJ, Small JG, et al.: Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *Jama* 1994; 271(12):918-24

53. Pope HG, Jr., McElroy SL, Keck PE, Jr., Hudson JI: Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(1):62-8
54. Keck PE, Jr., Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, Ingenito G: A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160(9):1651-8
55. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, Abou-Gharbia N, Impellizzeri C, Kaplita S, Rollin L, Iwamoto T: Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2006; 20(4):536-46
56. Keck PE, Jr., Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, Marcus RN, Sanchez R: A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(4):626-37
57. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, Vagero M, Svensson K: A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(1):111-21
58. Dando TM, Keating GM: Quetiapine: a review of its use in acute mania and depression associated with bipolar disorder. *Drugs* 2005; 65(17):2533-51
59. Hirschfeld RM, Keck PE, Jr., Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdeken M, Grossman F: Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2004; 161(6):1057-65
60. Smulevich AB, Khanna S, Eerdeken M, Karcher K, Kramer M, Grossman F: Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15(1):75-84
61. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdeken M, Kramer M: Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2005; 187:229-34

62. Keck PE, Jr., Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K: Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160(4):741-8
63. Potkin SG, Keck PE, Jr., Segal S, Ice K, English P: Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(4):301-10
64. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, Petty F, Centorrino F, Wang R, Grundy SL, Greaney MG, Jacobs TG, David SR, Toma V: Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 1999; 156(5):702-9
65. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, Sanger T, Risser R, Zhang F, Toma V, Francis J, Tollefson GD, Breier A: Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(9):841-9
66. Rendell JM, Gijssman HJ, Keck P, Goodwin GM, Geddes JR: Olanzapine alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3):CD004040
67. Bottlender R, Rudolf D, Jager M, Strauss A, Moller HJ: Are bipolar I depressive patients less responsive to treatment with antidepressants than unipolar depressive patients? Results from a case control study. *Eur Psychiatry* 2002; 17(4):200-5
68. Moller HJ, Bottlender R, Grunze H, Strauss A, Wittmann J: Are antidepressants less effective in the acute treatment of bipolar I compared to unipolar depression? *J Affect Disord* 2001; 67(1-3):141-6
69. Moller HJ, Grunze H, Broich K: Do recent efficacy data on the drug treatment of acute bipolar depression support the position that drugs other than antidepressants are the treatment of choice? A conceptual review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256(1):1-16
70. Bottlender R, Sato T, Kleindienst N, Strauss A, Moller HJ: Mixed depressive features predict maniform switch during treatment of depression in bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2004; 78(2):149-52

71. Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, Calabrese JR, Bowden CL, Wisniewski S, Miklowitz DJ, Sachs GS, Thase ME: Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2007; 164(9):1348-55
72. Kramlinger KG, Post RM: Ultra-rapid and ultradian cycling in bipolar affective illness. *Br J Psychiatry* 1996; 168(3):314-23
73. Licht RW, Gijsman H, Nolen WA, Angst J: Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118(5):337-46
74. Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, Moller HJ: Mood-stabilisers reduce the risk of developing antidepressant-induced manic states in acute treatment of bipolar I depressed patients. *J Affect Disord* 2001; 63(1-3):79-83
75. Rybakowski J, Matkowski K: Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation. *Eur Neuropsychopharmacol* 1992; 2(2):161-5
76. Ebert D, Jaspert A, Murata H, Kaschka WP: Initial lithium augmentation improves the antidepressant effects of standard TCA treatment in non-resistant depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 118(2):223-5
77. Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Shelton MD: Controlled trials in bipolar I depression: focus on switch rates and efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 Suppl 4:S109-12
78. Wehr TA, Goodwin FK: Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36(5):555-9
79. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM: Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161(9):1537-47
80. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, Suppes T, McElroy S, Keck PE, Denicoff KD, Grunze H, Walden J, Kitchen CM, Mintz J: Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006; 189:124-31

81. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, Jr., Kupka RW, Denicoff KD, Nolen WA, Grunze H, Martinez MI, Post RM: Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006; 163(2):232-9
82. Calabrese JR, Keck PE, Jr., Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162(7):1351-60
83. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A: Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(11):1079-88
84. Weisler RH, Calabrese JR, Thase ME, Arvekvist R, Stening G, Paulsson B, Suppes T: Efficacy of quetiapine monotherapy for the treatment of depressive episodes in bipolar I disorder: a post hoc analysis of combined results from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(5):769-82
85. Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF, Zablotsky B, Kemp DE, Kelley ME, Bauer AD, Fleck J, Filkowski MM, Stan VA, Dunn RT: Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(12):1840-4
86. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD: A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(2):79-88
87. Keck PE, Jr., Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, Carlson BX, Marcus RN, Sanchez R: Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(10):1480-91
88. Krüger S: Olanzapin in der Behandlung bipolarer affektiver Erkrankungen. *Psychiatr Prax* 2006; 33 Suppl 1:S18–26

89. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM: Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161(2):217-22
90. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH: Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2007; 9(4):394-412
91. Severus WE, Kleindienst N, Seemuller F, Frangou S, Moller HJ, Greil W: What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder--a review? *Bipolar Disord* 2008; 10(2):231-7
92. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, Baker RW, Chou JC, Bowden CL: Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163(2):247-56
93. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, Koukopoulos A, Cassano GB, Grunze H, Licht RW, Dell'Osso L, Evans AR, Risser R, Baker RW, Crane H, Dossenbach MR, Bowden CL: Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162(7):1281-90
94. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, Montgomery P, Ascher J, Paska W, Earl N, DeVeaugh-Geiss J: A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(9):1013-24
95. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, Montgomery P, Earl N, Smoot TM, DeVeaugh-Geiss J: A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(4):392-400
96. Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, Calabrese JR, Petty F, Swann AC, Chou JC, Wassef A, Risch CS, Hirschfeld RM, Nemeroff CB, Keck PE, Jr., Evans DL, Wozniak PJ: Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28(7):1374-82

97. Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M: Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008; 109(3):251-63
98. Fenn HH, Robinson D, Luby V, Dangel C, Buxton E, Beattie M, Kraemer H, Yesavage JA: Trends in pharmacotherapy of Schizoaffective and bipolar affective disorders: a 5-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 1996; 153(5):711-3
99. Blanco C, Laje G, Olfson M, Marcus SC, Pincus HA: Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists. *Am J Psychiatry* 2002; 159(6):1005-10
100. Shulman KI, Rochon P, Sykora K, Anderson G, Mamdani M, Bronskill S, Tran CT: Changing prescription patterns for lithium and valproic acid in old age: shifting practice without evidence. *Bmj* 2003; 326(7396):960-1
101. Wolfspenger M, Greil W, Rössler W, Grohmann R: Pharmacological treatment of acute mania in psychiatric in-patients between 1994 and 2004. *J Affect Disord* 2007; 99(1-3):9-17
102. Himmelhoch JM, Mulla D, Neil JF, Detre TP, Kupfer DJ: Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33(9):1062-6
103. Secunda SK, Katz MM, Swann A, Koslow SH, Maas JW, Chuang S, Croughan J: Mania. Diagnosis, state measurement and prediction of treatment response. *J Affect Disord* 1985; 8(2):113-21
104. Swann AC, Secunda SK, Katz MM, Koslow SH, Maas JW, Chang S, Robins E: Lithium treatment of mania: clinical characteristics, specificity of symptom change, and outcome. *Psychiatry Res* 1986; 18(2):127-41
105. Prien RF, Himmelhoch JM, Kupfer DJ: Treatment of mixed mania. *J Affect Disord* 1988; 15(1):9-15
106. Dilsaver SC, Swann AC, Shoaib AM, Bowers TC, Halle MT: Depressive mania associated with nonresponse to antimanic agents. *Am J Psychiatry* 1993; 150(10):1548-51
107. Carney SM, Goodwin GM: Lithium - a continuing story in the treatment of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2005(426):7-12

108. Donnelly EF, Goodwin FK, Waldman IN, Murphy DL: Prediction of antidepressant responses to lithium. *Am J Psychiatry* 1978; 135(5):552-6
109. Fieve RR, Platman SR, Plutchik RR: The use of lithium in affective disorders. II. Prophylaxis of depression in chronic recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1968; 125(4):492-8
110. Goodwin FK, Murphy DL, Bunney WE, Jr.: Lithium-carbonate treatment in depression and mania. A longitudinal double-blind study. *Arch Gen Psychiatry* 1969; 21(4):486-96
111. Goodwin FK, Murphy DL, Dunner DL, Bunney WE, Jr.: Lithium response in unipolar versus bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1972; 129(1):44-7
112. Greenspan K, Schildkraut JJ, Gordon EK, Baer L, Aronoff MS, Durell J: Catecholamine metabolism in affective disorders. 3. MHPG and other catecholamine metabolites in patients treated with lithium carbonate. *J Psychiatr Res* 1970; 7(3):171-83
113. Stokes PE, Shamoian CA, Stoll PM, Patton MJ: Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness. *Lancet* 1971; 1(7713):1319-25
114. Noyes R, Jr., Dempsey GM: Lithium treatment of depression. *Dis Nerv Syst* 1974; 35(12):573-6
115. Mendels J: Lithium in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 1976; 133(4):373-8
116. Baron M, Gershon ES, Rudy V, Jonas WZ, Buchsbaum M: Lithium carbonate response in depression. Prediction by unipolar/bipolar illness, average-evoked response, catechol-O-methyl transferase, and family history. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32(9):1107-11
117. Souza FG, Goodwin GM: Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1991; 158:666-75
118. Young AH, Carlsson A, Olausson B, Paulsson B, Brecher M: A double-blind, placebo-controlled study with acute and continuation phase of Quetiapine and Lithium in adults with bipolar depression (Embolden I). *Eur Psychiatry* 2008; 23:S239

119. Heit S, Nemeroff CB: Lithium augmentation of antidepressants in treatment-refractory depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 6:28-33; discussion 34
120. Bschor T, Bauer M: Efficacy and mechanisms of action of lithium augmentation in refractory major depression. *Curr Pharm Des* 2006; 12(23):2985-92
121. Bauer M, Forsthoef A, Baethge C, Adli M, Berghofer A, Dopfmer S, Bschor T: Lithium augmentation therapy in refractory depression-update 2002. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003; 253(3):132-9
122. Hartigan GP: The Use of Lithium Salts in Affective Disorders. *Br J Psychiatry* 1963; 109:810-4
123. Baastrup PC: The Use of Lithium in Manic-Depressive Psychosis. *Compr Psychiatry* 1964; 10:396-408
124. Bowden CL, Lecrubier Y, Bauer M, Goodwin G, Greil W, Sachs G, von Knorring L: Maintenance therapies for classic and other forms of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000; 59 Suppl 1:S57-S67
125. Goodwin GM, Geddes JR: Latest maintenance data on lithium in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13 Suppl 2:S51-5
126. Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DD, Howard A: Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39(9):1065-9
127. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J: Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006; 8(5 Pt 2):625-39
128. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR: Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005; 162(10):1805-19
129. Maj M, Pirozzi R, Starace F: Previous pattern of course of the illness as a predictor of response to lithium prophylaxis in bipolar patients. *J Affect Disord* 1989; 17(3):237-41

130. Faedda GL, Baldessarini RJ, Tohen M, Strakowski SM, Waternaux C: Episode sequence in bipolar disorder and response to lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1991; 148(9):1237-9
131. Abou-Saleh MT, Coppen A: Who responds to prophylactic lithium? *J Affect Disord* 1986; 10(2):115-25
132. Maj M: Effectiveness of lithium prophylaxis in schizoaffective psychoses: application of a polydiagnostic approach. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 70(3):228-34
133. Sarantidis D, Waters B: Predictors of lithium prophylaxis effectiveness. *Prog Neuropsychopharmacol* 1981; 5(5-6):507-10
134. Abou-Saleh MT: Platelet MAO, personality and response to lithium prophylaxis. *J Affect Disord* 1983; 5(1):55-65
135. Gaviria M, Flaherty J, Val E: A comparison of bipolar patients with and without a borderline personality disorder. *Psychiatr J Univ Ott* 1982; 7(3):190-5
136. Kutcher SP, Marton P, Korenblum M: Adolescent bipolar illness and personality disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29(3):355-8
137. Alda M: Pharmacokinetics of lithium, in *Lithium in neuropsychiatry-The comprehensive guide*, vol 1. Edited by Bauer M, Grof P, Mueller-Oerlinghausen B. Abingdon, informa healthcare, 2006, pp 321-28
138. Ward ME, Musa MN, Bailey L: Clinical pharmacokinetics of lithium. *J Clin Pharmacol* 1994; 34(4):280-5
139. Birnbaumer L: G proteins in signal transduction. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990; 30:675-705
140. van Calker D: Lithium and cellular signal transduction pathways, in *Lithium in neuropsychiatry-The comprehensive guide*, vol 1. Edited by Bauer M, Grof P, Mueller-Oerlinghausen B. Abingdon, informa healthcare, 2006, pp 341-63
141. Szalat A, Mazeh H, Freund HR: Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(2):317-23

142. Poccia D, Larijani B: Phosphatidylinositol metabolism and membrane fusion. *Biochem J* 2009; 418(2):233-46
143. Allison JH, Stewart MA: Reduced brain inositol in lithium-treated rats. *Nat New Biol* 1971; 233(43):267-8
144. Hallcher LM, Sherman WR: The effects of lithium ion and other agents on the activity of myo-inositol-1-phosphatase from bovine brain. *J Biol Chem* 1980; 255(22):10896-901
145. Lenox RH, McNamara RK, Papke RL, Manji HK: Neurobiology of lithium: an update. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 6:37-47
146. Batty IH, Downes CP: The inhibition of phosphoinositide synthesis and muscarinic-receptor-mediated phospholipase C activity by Li⁺ as secondary, selective, consequences of inositol depletion in 1321N1 cells. *Biochem J* 1994; 297 (Pt 3):529-37
147. Berridge MJ: The Albert Lasker Medical Awards. Inositol trisphosphate, calcium, lithium, and cell signaling. *Jama* 1989; 262(13):1834-41
148. Davanzo P, Thomas MA, Yue K, Oshiro T, Belin T, Strober M, McCracken J: Decreased anterior cingulate myo-inositol/creatine spectroscopy resonance with lithium treatment in children with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24(4):359-69
149. Moore GJ, Bebchuk JM, Parrish JK, Faulk MW, Arfken CL, Strahl-Bevacqua J, Manji HK: Temporal dissociation between lithium-induced changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1999; 156(12):1902-8
150. Barkai AI, Dunner DL, Gross HA, Mayo P, Fieve RR: Reduced myo-inositol levels in cerebrospinal fluid from patients with affective disorder. *Biol Psychiatry* 1978; 13(1):65-72
151. Manji HK, Chen G, Shimon H, Hsiao JK, Potter WZ, Belmaker RH: Guanine nucleotide-binding proteins in bipolar affective disorder. Effects of long-term lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(2):135-44

152. Manji HK, Potter WZ, Lenox RH: Signal transduction pathways. Molecular targets for lithium's actions. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(7):531-43
153. Mork A, Geisler A, Hollund P: Effects of lithium on second messenger systems in the brain. *Pharmacol Toxicol* 1992; 71 Suppl 1:4-17
154. Chang A, Li PP, Warsh JJ: cAMP signal transduction abnormalities in the pathophysiology of mood disorders: contributions from postmortem brain studies, in *The postmortem Brain in Psychiatric Research*. Edited by Agam G, Everall IP, Belmaker RH. Boston, Academic Publishers, 2001, pp 342-62
155. Schou M: Effects of long-term lithium treatment on kidney function: an overview. *J Psychiatr Res* 1988; 22(4):287-96
156. Bech P, Thomsen J, Prytz S, Vendsborg PB, Zilstorff K, Rafaelsen OJ: The profile and severity of lithium-induced side effects in mentally healthy subjects. *Neuropsychobiology* 1979; 5(3):160-6
157. Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M: Prospective studies on a lithium cohort. 3. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 78(4):434-41
158. Chen Y, Silverstone T: Lithium and weight gain. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5(3):217-25
159. Muller-Oerlinghausen B, Passoth PM, Poser W, Schlecht W: [Effect of long-term treatment with neuroleptics or lithium salts on carbohydrate metabolism]. *Arzneimittelforschung* 1978; 28(9):1522-4
160. Schou M, Baastrup PC, Grof P, Weis P, Angst J: Pharmacological and clinical problems of lithium prophylaxis. *Br J Psychiatry* 1970; 116(535):615-9
161. Esposito S, Prange AJ, Jr., Golden RN: The thyroid axis and mood disorders: overview and future prospects. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33(2):205-17
162. Henry C: Lithium side-effects and predictors of hypothyroidism in patients with bipolar disorder: sex differences. *J Psychiatry Neurosci* 2002; 27(2):104-7
163. Burrow GN, Burke WR, Himmelhoch JM, Spencer RP, Hershman JM: Effect of lithium on thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32(5):647-52

164. Bhattacharyya B, Wolff J: Stabilization of microtubules by lithium ion. *Biochem Biophys Res Commun* 1976; 73(2):383-90
165. Terao T, Oga T, Nozaki S, Ohta A, Otsubo Y, Yamamoto S, Zamami M, Okada M: Possible inhibitory effect of lithium on peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine: a prospective study. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(2):103-5
166. Schiemann U, Hengst K: Thyroid echogenicity in manic-depressive patients receiving lithium therapy. *J Affect Disord* 2002; 70(1):85-90
167. Bendz H, Aurell M: Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21(6):449-56
168. Botton R, Gaviria M, Battle DC: Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1987; 10(5):329-45
169. Bendz H, Sjodin I, Aurell M: Renal function on and off lithium in patients treated with lithium for 15 years or more. A controlled, prospective lithium-withdrawal study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(3):457-60
170. Oksche A, Rosenthal W: The molecular basis of nephrogenic diabetes insipidus. *J Mol Med* 1998; 76(5):326-37
171. Hensen J, Haenelt M, Gross P: Lithium induced polyuria and renal vasopressin receptor density. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(4):622-7
172. Yamaki M, Kusano E, Tetsuka T, Takeda S, Homma S, Murayama N, Asano Y: Cellular mechanism of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in rats. *Am J Physiol* 1991; 261(3 Pt 2):F505-11
173. Heath H, 3rd, Hodgson SF, Kennedy MA: Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980; 302(4):189-93
174. Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K: Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy--a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996; 240(6):357-65

175. Nordenstrom J, Elvius M, Bagedahl-Strindlund M, Zhao B, Topping O: Biochemical hyperparathyroidism and bone mineral status in patients treated long-term with lithium. *Metabolism* 1994; 43(12):1563-7
176. Garfinkel PE, Ezrin C, Stancer HC: Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *Lancet* 1973; 2(7824):331-2
177. Livingstone C, Rampes H: Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol* 2006; 20(3):347-55
178. Franks RD, Dubovsky SL, Lifshitz M, Coen P, Subryan V, Walker SH: Long-term lithium carbonate therapy causes hyperparathyroidism. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39(9):1074-7
179. Mak TW, Shek CC, Chow CC, Wing YK, Lee S: Effects of lithium therapy on bone mineral metabolism: a two-year prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(11):3857-9
180. Komatsu M, Shimizu H, Tsuruta T, Kato M, Fushimi T, Inoue K, Kobayashi S, Kuroda T: Effect of lithium on serum calcium level and parathyroid function in manic-depressive patients. *Endocr J* 1995; 42(5):691-5
181. El Khoury A, Petterson U, Kallner G, Aberg-Wistedt A, Stain-Malmgren R: Calcium homeostasis in long-term lithium-treated women with bipolar affective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26(6):1063-9
182. Silver J, Moallem E, Kilav R, Sela A, Naveh-Many T: Regulation of the parathyroid hormone gene by calcium, phosphate and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 Suppl 1:40-4
183. Fitzpatrick LA: Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav* 2004; 5 Suppl 2:S3-15
184. Morel F, Imbert-Teboul M, Chabardes D: Distribution of hormone-dependent adenylate cyclase in the nephron and its physiological significance. *Annu Rev Physiol* 1981; 43:569-81
185. Christiansen P: The skeleton in primary hyperparathyroidism: a review focusing on bone remodeling, structure, mass, and fracture. *APMIS Suppl* 2001(102):1-52

186. Lee YM, Fujikado N, Manaka H, Yasuda H, Iwakura Y: IL-1 plays an important role in the bone metabolism under physiological conditions. *Int Immunol* 2010
187. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC: Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366(6455):575-80
188. Brown EM, Segre GV, Goldring SR: Serpentine receptors for parathyroid hormone, calcitonin and extracellular calcium ions. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996; 10(1):123-61
189. Silver J, Kilav R, Naveh-Many T: Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283(3):F367-76
190. Kifor O, MacLeod RJ, Diaz R, Bai M, Yamaguchi T, Yao T, Kifor I, Brown EM: Regulation of MAP kinase by calcium-sensing receptor in bovine parathyroid and CaR-transfected HEK293 cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280(2):F291-302
191. Miedlich S, Koch CA, Paschke R: Primärer Hyperparathyreoidismus-Heute ein meist asymptomatisches Krankheitsbild. *Dtsch Arzteblatt* 2002; 99(49):A 3340-46
192. Jorde R, Bonna KH, Sundsfjord J: Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Tromso study. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(11):1164-9
193. Marx SJ: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000; 343(25):1863-75
194. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA: Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med* 1998; 129(6):484-94
195. Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF: Multiple endocrine neoplasias. *Annu Rev Physiol* 2000; 62:377-411
196. Silverberg SJ, Bilezikian JP: The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(9):494-503
197. Hellstrom J, Ivemark BI: Primary hyperparathyroidism. Clinical and structural findings in 138 cases. *Acta Chir Scand Suppl* 1962; Suppl 294:1-113

198. Keating FR, Jr.: Diagnosis of primary hyperparathyroidism. Clinical and laboratory aspects. *Jama* 1961; 178:547-55
199. Romanus R, Heimann P, Nilsson O, Hansson G: Surgical treatment of hyperparathyroidism. *Prog Surg* 1973; 12:22-76
200. Rothmund M, Wagner PK: [Surgical treatment of adrenal diseases]. *Chirurg* 1983; 54(2):74-82
201. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP: A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; 341(17):1249-55
202. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH: Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Ann Surg* 1995; 222(3):402-12; discussion 412-4
203. Burney RE, Jones KR, Christy B, Thompson NW: Health status improvement after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative calcium levels. *Surgery* 1999; 125(6):608-14
204. Dotzenrath CM, Kaetsch AK, Pflingsten H, Cupisti K, Weyerbrock N, Vossough A, Verde PE, Ohmann C: Neuropsychiatric and cognitive changes after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2006; 30(5):680-5
205. Roman SA, Sosa JA, Mayes L, Desmond E, Boudourakis L, Lin R, Snyder PJ, Holt E, Udelsman R: Parathyroidectomy improves neurocognitive deficits in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2005; 138(6):1121-8; discussion 1128-9
206. Stefanelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, Niederle B: Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(1):106-12
207. Korkor AB: Reduced binding of [³H]1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl J Med* 1987; 316(25):1573-7
208. Brown AJ, Zhong M, Ritter C, Brown EM, Slatopolsky E: Loss of calcium responsiveness in cultured bovine parathyroid cells is associated with decreased calcium receptor expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 212(3):861-7

209. Shvil Y, Naveh-Many T, Barach P, Silver J: Regulation of parathyroid cell gene expression in experimental uremia. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1(1):99-104
210. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, Canalejo A, Sabate L, Fernandez Cruz L, Campistol JM, Torres A, Rodriguez M: High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(10):1845-52
211. Nielsen PK, Feldt-Rasmussen U, Olgaard K: A direct effect in vitro of phosphate on PTH release from bovine parathyroid tissue slices but not from dispersed parathyroid cells. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(9):1762-8
212. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, MacDonald PN, Brown AJ: Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996; 97(11):2534-40
213. Llach F: Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(5):663-79
214. Lo CW, Paris PW, Clemens TL, Nolan J, Holick MF: Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am J Clin Nutr* 1985; 42(4):644-9
215. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, Guise TA, Hardin DS, Haworth CS, Holick MF, Joseph PM, O'Brien K, Tullis E, Watts NB, White TB: Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3):1888-96
216. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3):266-81
217. Holick MF: Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116(8):2062-72
218. Holick MF: High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(3):353-73
219. Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, Thummel KE: Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 2006; 116(6):1703-12

220. Hofer AM, Brown EM: Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4(7):530-8
221. Birnbaum J, Klandorf H, Giuliano A, Van Herle A: Lithium stimulates the release of human parathyroid hormone in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66(6):1187-91
222. Brown EM: Lithium induces abnormal calcium-regulated PTH release in dispersed bovine parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52(5):1046-8
223. Shen FH, Sherrard DJ: Lithium-induced hyperparathyroidism: an alteration of the "set-point". *Ann Intern Med* 1982; 96(1):63-5
224. Haden ST, Stoll AL, McCormick S, Scott J, Fuleihan Ge-H: Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(9):2844-8
225. Racke F, McHenry CR, Wentworth D: Lithium-induced alterations in parathyroid cell function: insight into the pathogenesis of lithium-associated hyperparathyroidism. *Am J Surg* 1994; 168(5):462-5
226. McHenry CR, Racke F, Meister M, Warnaka P, Sarasua M, Nemeth EF, Malangoni MA: Lithium effects on dispersed bovine parathyroid cells grown in tissue culture. *Surgery* 1991; 110(6):1061-6
227. Lenox RH, Wang L: Molecular basis of lithium action: integration of lithium-responsive signaling and gene expression networks. *Mol Psychiatry* 2003; 8(2):135-44
228. Riccardi D, Gamba G: The many roles of the calcium-sensing receptor in health and disease. *Arch Med Res* 1999; 30(6):436-48
229. Brown EM: Familial hypocalciuric hypercalcemia and other disorders with resistance to extracellular calcium. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29(3):503-22
230. Pollak MR, Brown EM, Chou YH, Hebert SC, Marx SJ, Steinmann B, Levi T, Seidman CE, Seidman JG: Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1993; 75(7):1297-303
231. Abdullah H, Bliss R, Guinea AI, Delbridge L: Pathology and outcome of surgical treatment for lithium-associated hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1999; 86(1):91-3

232. Awad SS, Miskulin J, Thompson N: Parathyroid adenomas versus four-gland hyperplasia as the cause of primary hyperparathyroidism in patients with prolonged lithium therapy. *World J Surg* 2003; 27(4):486-8
233. Hundley JC, Woodrum DT, Saunders BD, Doherty GM, Gauger PG: Revisiting lithium-associated hyperparathyroidism in the era of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Surgery* 2005; 138(6):1027-31; discussion 1031-2
234. Carchman E, Ogilvie J, Holst J, Yim J, Carty S: Appropriate surgical treatment of lithium-associated hyperparathyroidism. *World J Surg* 2008; 32(10):2195-9
235. McHenry CR, Rosen IB, Rotstein LE, Forbath N, Walfish PG: Lithiumogenic disorders of the thyroid and parathyroid glands as surgical disease. *Surgery* 1990; 108(6):1001-5
236. Nordenstrom J, Strigard K, Perbeck L, Willems J, Bagedahl-Strindlund M, Linder J: Hyperparathyroidism associated with treatment of manic-depressive disorders by lithium. *Eur J Surg* 1992; 158(4):207-11
237. Mallette LE, Eichhorn E: Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. *Arch Intern Med* 1986; 146(4):770-6
238. Saunders BD, Saunders EF, Gauger PG: Lithium Therapy and Hyperparathyroidism: An Evidence-Based Assessment. *World J Surg* 2009
239. Schleicher J, Kampf D: Lithium-induced Endocrine Changes. <http://www.igsli.org/general.html#Anchor-7431>; Seite besucht am 08.01.2011.
240. Lundgren E, Ljunghall S, Akerstrom G, Hetta J, Mallmin H, Rastad J: Case-control study on symptoms and signs of "asymptomatic" primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1998; 124(6):980-5; discussion 985-6
241. Jorde R, Waterloo K, Saleh F, Haug E, Svartberg J: Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels. The Tromso study. *J Neurol* 2006; 253(4):464-70
242. Hoogendijk WJ, Lips P, Dik MG, Deeg DJ, Beekman AT, Penninx BW: Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65(5):508-12

243. Weaver DR, Deeds JD, Lee K, Segre GV: Localization of parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) and PTH/PTHrP receptor mRNAs in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1995; 28(2):296-310
244. Joborn C, Hetta J, Niklasson F, Rastad J, Wide L, Agren H, Akerstrom G, Ljunghall S: Cerebrospinal fluid calcium, parathyroid hormone, and monoamine and purine metabolites and the blood-brain barrier function in primary hyperparathyroidism. *Psychoneuroendocrinology* 1991; 16(4):311-22
245. Massry SG, Smogorzewski M: The mechanisms responsible for the PTH-induced rise in cytosolic calcium in various cells are not uniform. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21(1-3):13-28
246. Smogorzewski MJ: Central nervous dysfunction in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4 Suppl 1):S122-8
247. Bogin E, Massry SG, Harary I: Effect of parathyroid hormone on rat heart cells. *J Clin Invest* 1981; 67(4):1215-27
248. Perkovic V, Hewitson TD, Kelynack KJ, Martic M, Tait MG, Becker GJ: Parathyroid hormone has a pro-sclerotic effect on vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res* 2003; 26(1):27-33
249. Hulter HN, Melby JC, Peterson JC, Cooke CR: Chronic continuous PTH infusion results in hypertension in normal subjects. *J Clin Hypertens* 1986; 2(4):360-70
250. Jorde R, Svartberg J, Sundsfjord J: Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. *J Hypertens* 2005; 23(9):1639-44
251. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R: Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2003; 24(22):2054-60
252. Hagstrom E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundstrom J, Melhus H, Held C, Lind L, Michaelsson K, Arnlov J: Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009; 119(21):2765-71
253. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S: Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292(4):F1215-8

254. Amann K, Tornig J, Flechtenmacher C, Nabokov A, Mall G, Ritz E: Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uraemia: evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(11):2043-8
255. Schluter KD, Millar BC, McDermott BJ, Piper HM: Regulation of protein synthesis and degradation in adult ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1995; 269(6 Pt 1):C1347-55
256. Katoh Y, Klein KL, Kaplan RA, Sanborn WG, Kurokawa K: Parathyroid hormone has a positive inotropic action in the rat. *Endocrinology* 1981; 109(6):2252-4
257. Baczynski R, Massry SG, Kohan R, Magott M, Saglikes Y, Brautbar N: Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int* 1985; 27(5):718-25
258. Harnett JD, Parfrey PS, Griffiths SM, Gault MH, Barre P, Guttmann RD: Left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron* 1988; 48(2):107-15
259. Duprez D, Bauwens F, De Buyzere M, De Backer T, Kaufman JM, Van Hoecke J, Vermeulen A, Clement DL: Relationship between parathyroid hormone and left ventricular mass in moderate essential hypertension. *J Hypertens Suppl* 1991; 9(6):S116-7
260. Garcia de la Torre N, Wass JA, Turner HE: Parathyroid adenomas and cardiovascular risk. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10(2):309-22
261. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R: Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review. *Eur Heart J* 2004; 25(20):1776-87
262. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM: Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68(4):1793-800
263. Christiansen C, Bastrup PC, Lindgreen P, Transbol I: Endocrine effects of lithium: II. 'Primary' hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1978; 88(3):528-34
264. Nielsen JL, Christensen MS, Pedersen EB, Darling S, Amdisen A: Parathyroid hormone in serum during lithium therapy. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37(4):369-72

265. Davis BM, Pfefferbaum A, Krutzik S, Davis KL: Lithium's effect of parathyroid hormone. *Am J Psychiatry* 1981; 138(4):489-92
266. Christiansen C, Baastrup PC, Transbol I: Development of 'primary' hyperparathyroidism during lithium therapy: longitudinal study. *Neuropsychobiology* 1980; 6(5):280-3
267. Wittchen H-U, Zaudig M, Fydrich T: *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID-I und SKID-II)*. Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, 1997
268. Leverich GS, Nolen WA, Rush AJ, McElroy SL, Keck PE, Denicoff KD, Suppes T, Altshuler LL, Kupka R, Kramlinger KG, Post RM: The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. I. Longitudinal methodology. *J Affect Disord* 2001; 67(1-3):33-44
269. Suppes T, Leverich GS, Keck PE, Nolen WA, Denicoff KD, Altshuler LL, McElroy SL, Rush AJ, Kupka R, Frye MA, Bickel M, Post RM: The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients. *J Affect Disord* 2001; 67(1-3):45-59
270. Hamilton M: Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6(4):278-96
271. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA: A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133:429-35
272. Bauer MS, Crits-Christoph P, Ball WA, Dewees E, McAllister T, Alahi P, Cacciola J, Whybrow PC: Independent assessment of manic and depressive symptoms by self-rating. Scale characteristics and implications for the study of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(9):807-12
273. Tsai SY, Yang YY, Kuo CJ, Chen CC, Leu SJ: Effects of symptomatic severity on elevation of plasma soluble interleukin-2 receptor in bipolar mania. *J Affect Disord* 2001; 64(2-3):185-93
274. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4:561-71

275. Hermesen D, Franzson L, Hoffmann JP, Isaksson A, Kaufman JM, Leary E, Muller C, Nakatsuka K, Nishizawa Y, Reinauer H, Riesen W, Roth HJ, Steinmuller T, Troch T, Bergmann P: Multicenter evaluation of a new immunoassay for intact PTH measurement on the Elecsys System 2010 and 1010. Clin Lab 2002; 48(3-4):131-41
276. Suk JH, Cho EH, Lee SY, Kim JW: [Laboratory evaluation of bone metabolism index using elecsys 2010.]. Korean J Lab Med 2006; 26(3):146-52
277. Hornik K: The R FAQ. <http://CRAN.R-project.org/doc/FAQ/R-FAQ.html>; Seite besucht am: 08.01.2011.
278. Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, Potts JT: Immunoassay of Bovine and Human Parathyroid Hormone. Proc Natl Acad Sci U S A 1963; 49(5):613-7
279. Berson SA, Yalow RS: Immunochemical heterogeneity of parathyroid hormone in plasma. J Clin Endocrinol Metab 1968; 28(7):1037-47
280. Gao P, D'Amour P: Evolution of the parathyroid hormone (PTH) assay--importance of circulating PTH immunoheterogeneity and of its regulation. Clin Lab 2005; 51(1-2):21-9
281. Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, Brennan GL, Nozawa-Ung K, Kim LY, Keutmann HT, Wang CA, Potts JT, Jr., Segre GV: Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. Clin Chem 1987; 33(8):1364-7
282. Addison GM, Hales CN, Woodhead JS, O'Riordan JL: Immunoradiometric assay of parathyroid hormone. J Endocrinol 1971; 49(3):521-30
283. John MR, Goodman WG, Gao P, Cantor TL, Salusky IB, Juppner H: A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: implications for PTH measurements in renal failure. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(11):4287-90
284. Gao P, Scheibel S, D'Amour P, John MR, Rao SD, Schmidt-Gayk H, Cantor TL: Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. J Bone Miner Res 2001; 16(4):605-14

285. Slatopolsky E, Finch J, Clay P, Martin D, Sicard G, Singer G, Gao P, Cantor T, Dusso A: A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 2000; 58(2):753-61
286. Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, Friedler RM, Gao P, Cantor TL, Malluche HH: Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int* 2001; 60(4):1460-8
287. Prince RL, Dick I, Devine A, Price RI, Gutteridge DH, Kerr D, Criddle A, Garcia-Webb P, St John A: The effects of menopause and age on calcitropic hormones: a cross-sectional study of 655 healthy women aged 35 to 90. *J Bone Miner Res* 1995; 10(6):835-42
288. McKane WR, Khosla S, Egan KS, Robins SP, Burritt MF, Riggs BL: Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(5):1699-703
289. Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ, 3rd, Riggs BL: Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(5):1522-7
290. Sitges-Serra A, Bergenfelz A: Clinical update: sporadic primary hyperparathyroidism. *Lancet* 2007; 370(9586):468-70
291. D'Amour P, Brossard JH: Carboxyl-terminal parathyroid hormone fragments: role in parathyroid hormone physiopathology. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14(4):330-6
292. Goodman WG, Salusky IB, Juppner H: New lessons from old assays: parathyroid hormone (PTH), its receptors, and the potential biological relevance of PTH fragments. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(10):1731-6
293. Mallette LE, Khouri K, Zengotita H, Hollis BW, Malini S: Lithium treatment increases intact and midregion parathyroid hormone and parathyroid volume. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68(3):654-60
294. Holick MF, Frommer JE, McNeill SC, Richtand NM, Henley JW, Potts JT, Jr.: Photometabolism of 7-dehydrocholesterol to previtamin D3 in skin. *Biochem Biophys Res Commun* 1977; 76(1):107-14

295. Okano T, Yasumura M, Mizuno K, Kobayashi T: Photochemical conversion of 7-dehydrocholesterol into vitamin D₃ in rat skins. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1977; 23(2):165-8
296. Ponchon G, DeLuca HF: The role of the liver in the metabolism of vitamin D. *J Clin Invest* 1969; 48(7):1273-9
297. Fraser DR, Kodicek E: Unique biosynthesis by kidney of a biological active vitamin D metabolite. *Nature* 1970; 228(5273):764-6
298. Cooke NE, Haddad JG: Vitamin D binding protein (Gc-globulin). *Endocr Rev* 1989; 10(3):294-307
299. Fox J: Regulation of parathyroid hormone secretion by plasma calcium in aging rats. *Am J Physiol* 1991; 260(2 Pt 1):E220-5
300. Aguilera-Tejero E, Lopez I, Estepa JC, Mayer-Valor R, Almaden Y, Concepcion MT, Felsenfeld AJ, Rodriguez M: Mineral metabolism in healthy geriatric dogs. *Res Vet Sci* 1998; 64(3):191-4
301. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW: Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33(4):278-85
302. Ireland P, Fordtran JS: Effect of dietary calcium and age on jejunal calcium absorption in humans studied by intestinal perfusion. *J Clin Invest* 1973; 52(11):2672-81
303. Portale AA, Lonergan ET, Tanney DM, Halloran BP: Aging alters calcium regulation of serum concentration of parathyroid hormone in healthy men. *Am J Physiol* 1997; 272(1 Pt 1):E139-46
304. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE: Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6):3215-24
305. Gloth FM, 3rd, Tobin JD: Vitamin D deficiency in older people. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43(7):822-8

306. Frassetto L, Sebastian A: Age and systemic acid-base equilibrium: analysis of published data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51(1):B91-9
307. Frassetto LA, Morris RC, Jr., Sebastian A: Effect of age on blood acid-base composition in adult humans: role of age-related renal functional decline. *Am J Physiol* 1996; 271(6 Pt 2):F1114-22
308. Kawa I, Carter JD, Joyce PR, Doughty CJ, Frampton CM, Wells JE, Walsh AE, Olds RJ: Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. *Bipolar Disord* 2005; 7(2):119-25
309. Stamp TC, Round JM, Rowe DJ, Haddad JG: Plasma levels and therapeutic effect of 25-hydroxycholecalciferol in epileptic patients taking anticonvulsant drugs. *Br Med J* 1972; 4(5831):9-12
310. Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR, Haddad JG, Jr.: Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. *N Engl J Med* 1972; 287(18):900-4
311. Seely EW, Moore TJ, LeBoff MS, Brown EM: A single dose of lithium carbonate acutely elevates intact parathyroid hormone levels in humans. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121(2):174-6
312. Lundgren E, Rastad J, Thruvfjell E, Akerstrom G, Ljunghall S: Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997; 121(3):287-94
313. Ljunghall S, Larsson K, Lindh E, Lindqvist U, Rastad J, Akerstrom G, Wide L: Disturbance of basal and stimulated serum levels of intact parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1991; 110(1):47-53
314. Mollerup CL, Bollerslev J, Blichert-Toft M: Primary hyperparathyroidism: incidence and clinical and biochemical characteristics. A demographic study. *Eur J Surg* 1994; 160(9):485-9
315. Haddock L, Aguilo F, Jr., Vazquez Quintana E, Vazquez MC, Rabell V, Allende M: Clinical profile of 128 subjects operated for primary hyperparathyroidism. *P R Health Sci J* 1998; 17(4):309-16

316. Lips P, Netelenbos JC, van Doorn L, Hackeng WH, Lips CJ: Stimulation and suppression of intact parathyroid hormone (PTH1-84) in normal subjects and hyperparathyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35(1):35-40
317. Silverberg SJ, Bilezikian JP: "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11):5348-52
318. Khandwala HM, Van Uum S: Reversible hypercalcemia and hyperparathyroidism associated with lithium therapy: case report and review of literature. *Endocr Pract* 2006; 12(1):54-8
319. Levine J, Stein D, Rapoport A, Kurtzman L: High serum and cerebrospinal fluid Ca/Mg ratio in recently hospitalized acutely depressed patients. *Neuropsychobiology* 1999; 39(2):63-70
320. Bowden CL, Huang LG, Javors MA, Johnson JM, Seleshi E, McIntyre K, Contreras S, Maas JW: Calcium function in affective disorders and healthy controls. *Biol Psychiatry* 1988; 23(4):367-76
321. Carman JS, Post RM, Runkle DC, Bunney WE, Jr., Wyatt RJ: Increased serum calcium and phosphorus with the 'switch' into manic or excited psychotic state. *Br J Psychiatry* 1979; 135:55-61
322. Carman JS, Wyatt RJ: Calcium: bivalent cation in the bivalent psychoses. *Biol Psychiatry* 1979; 14(2):295-336
323. Yoon IS, Li PP, Siu KP, Kennedy JL, Cooke RG, Parikh SV, Warsh JJ: Altered IMPA2 gene expression and calcium homeostasis in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2001; 6(6):678-83
324. Dubovsky SL, Franks RD: Intracellular calcium ions in affective disorders: a review and an hypothesis. *Biol Psychiatry* 1983; 18(7):781-97
325. Auszmann JM, Vernillo AT, Fine AS, Rifkin BR: The effect of phenytoin on parathyroid hormone stimulated cAMP activity in cultured murine osteoblasts. *Life Sci* 1990; 46(5):351-7
326. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ: Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997; 7(5):439-43

327. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B: Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84(1):18-28
328. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF: Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998; 351(9105):805-6
329. Llach F, Massry SG, Singer FR, Kurokawa K, Kaye JH, Coburn JW: Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. A possible cause for secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41(2):339-45
330. Juppner H, Potts JT, Jr.: Immunoassays for the detection of parathyroid hormone. *J Bone Miner Res* 2002; 17 Suppl 2:N81-6
331. Lepage R, Roy L, Brossard JH, Rousseau L, Dorais C, Lazure C, D'Amour P: A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chem* 1998; 44(4):805-9
332. Nguyen-Yamamoto L, Rousseau L, Brossard JH, Lepage R, D'Amour P: Synthetic carboxyl-terminal fragments of parathyroid hormone (PTH) decrease ionized calcium concentration in rats by acting on a receptor different from the PTH/PTH-related peptide receptor. *Endocrinology* 2001; 142(4):1386-92
333. Shaw ED, Stokes PE, Mann JJ, Manevitz AZ: Effects of lithium carbonate on the memory and motor speed of bipolar outpatients. *J Abnorm Psychol* 1987; 96(1):64-9
334. Christodoulou GN, Kokkevi A, Lykouras EP, Stefanis CN, Papadimitriou GN: Effects of lithium on memory. *Am J Psychiatry* 1981; 138(6):847-8
335. Judd LL: Effect of lithium on mood, cognition, and personality function in normal subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36(8 Spec No):860-6
336. Kocsis JH, Shaw ED, Stokes PE, Wilner P, Elliot AS, Sikes C, Myers B, Manevitz A, Parides M: Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13(4):268-75
337. Glendenning P, Gutteridge DH, Retallack RW, Stuckey BG, Kermod DG, Kent GN: High prevalence of normal total calcium and intact PTH in 60 patients with proven

- primary hyperparathyroidism: a challenge to current diagnostic criteria. *Aust N Z J Med* 1998; 28(2):173-8
338. Silverberg SJ, Bilezikian JP: Primary hyperparathyroidism, in *Endocrinology*. Edited by DeGroot LJ, Jameson JL. Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 1075–93
339. Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, Parfitt AM: Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(6):1294-8
340. Hebert SC, Brown EM, Harris HW: Role of the Ca(2+)-sensing receptor in divalent mineral ion homeostasis. *J Exp Biol* 1997; 200(Pt 2):295-302
341. Peacock M: *Renal excretion of calcium*. New York, Springer-Verlag, 1988

7. Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachnidonsäure
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom
AIC	Akaike's Information Criterion
BDI	Beck Depression Inventory
BMI	Body Mass Index
Ca	Calcium
Ca _i	Intrazelluläres Calcium
Ca _{korr}	Korrigiertes Calcium
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
cPLA2	Phospholipase A2
CRP	C-reaktives Protein
CSR	Calcium Sensing Rezeptor
DAG	Diaglycerol
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECLIA	Elektrochemilumineszenzimmunoassay
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EPMS	Extrapyramidalmotorische Störungen
FHH	Familiäre hypocalciurische Hypercalcämie
GDP	Guanosindiphosphat
GSK	Glykogen Synthase Kinase
GTPase	Guanosintriphosphat
HAMD	Hamilton Depression Scale
HDL	High Density Lipoprotein

iCa	Ionisiertes Calcium
ICD	International Classification of Diseases
IGSLI	International Group for the Study of Lithium Treated Patients
IMPase	Inositolmonophosphatase
IP3	Inositoltriphosphat
iPTH	Intaktes Parathormon
LDH	Laktatdehydrogenase
Li	Lithium
Mao	Monoaminoxidase
MAPK	Mitogen-activated protein
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
NEQ	Network Enrollment Questionnaire
NSAID	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PIP2	Phosphatidylinositolbiphosphat
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
PTH	Parathormon
RAF	Rapidly growing fibrosarcoma or rat fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma
SD	Standardabweichung
SF-36	Short-Form-36 Health Survey
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM
SSRI	Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor
T3	Trijodthyronin
T4	Tetrajodthyronin
TSH	Thyroideastimulierendes Hormon
USA	United States of America

WHO	World Health Organization
YMRS	Young Mania Rating Scale
ZNS	Zentrales Nervensystem

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Möller danke ich für die Möglichkeit, meine Promotion an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie durchzuführen.

Herrn PD Dr. med. Riedel danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Severus, der die Idee zu dieser Arbeit hatte, immer ein „offenes Ohr“ für meine Probleme hatte und mit unendlicher Geduld und mit stets hilfreichen Vorschlägen zur Fertigstellung dieser Arbeit wesentlich beigetragen hat.

Weiterhin möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Ambulanz sowie der Stationen C2 und B3 der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie für die freundliche Atmosphäre und ihr hilfreiches Entgegenkommen bedanken.

Für die Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung möchte ich mich bei Herrn Michael Obermaier bedanken.

Großer Dank gilt darüberhinaus Ekin, meinen Eltern und meinem Bruder, die mich stets unterstützt haben.