

Aus dem  
Institut für Rechtsmedizin  
Institut der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Matthias Graw

# Die Lithiumverteilung im menschlichen Körper – Lithium bei Suizidalität, Aggressivität und Sucht

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie an  
der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Andreas Elmar Stöver, geb. Bauer

aus

München

Jahr

2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Matthias Graw

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Michael Landgrebe  
Dr. Dominic Landgraf  
Prof. Dr. Andreas Menke

Mitbetreuung durch  
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. Jutta E. Schöpfer

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.03.2025

Widmung

Meiner Tochter Laura und meinem Bruder Michael

## B. Inhaltsverzeichnis:

|                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| A. Widmung.....                                                                                                                               | 03 |
| B. Inhaltsverzeichnis.....                                                                                                                    | 04 |
| C. Abbildungsverzeichnis.....                                                                                                                 | 07 |
| D. Tabellenverzeichnis.....                                                                                                                   | 09 |
| E. Abkürzungsverzeichnis.....                                                                                                                 | 11 |
| <br>                                                                                                                                          |    |
| 1. Einleitung                                                                                                                                 | 12 |
| Andere mit dieser Arbeit in Verbindung stehende wissenschaftliche Arbeiten:                                                                   | 13 |
| 2. Lithium: Grundlagen und Literaturübersicht                                                                                                 | 13 |
| 2.1. Lithium: historische Eckdaten                                                                                                            | 13 |
| 2.2. Lithium: chemisch physikalische Eigenschaften und natürliches Vorkommen                                                                  | 13 |
| 2.3. Lithiumverteilung in der Natur                                                                                                           | 14 |
| 2.4. Aufnahme, Resorption, Verteilung und Elimination                                                                                         | 14 |
| 2.5. Physiologische Wirkung von Lithium                                                                                                       | 15 |
| 2.6. Toxizität von Lithium                                                                                                                    | 16 |
| 3. Aktuelle Datenlage                                                                                                                         | 17 |
| 3.1. Lithium im Zusammenhang mit Suizidalität, Aggressivität und Sucht                                                                        | 17 |
| 3.2. Neuere Erkenntnisse bzgl. eines postulierter Zusammenhangs zwischen physiologischen Lithiumkonzentrationen und dementiellen Erkrankungen | 17 |
| 4. Fragestellung und Zielsetzung                                                                                                              | 18 |
| 5. Material und Methoden                                                                                                                      | 19 |
| 5.1. Gesamtkollektiv                                                                                                                          | 19 |
| 5.1.1 Kollektiv Lithiumstatus                                                                                                                 | 19 |
| 5.1.2. Kollektiv zur statistischen Auswertung Lithium und Suizidalität, Aggression und Sucht                                                  | 19 |
| 5.2. Arbeitsmaterial und Methodenparameter                                                                                                    | 21 |
| 5.2.1 Analytische Grundlagen                                                                                                                  | 21 |
| 5.2.1.1. Allgemeines zur Lithiumanalytik                                                                                                      | 21 |
| 5.2.1.2. Grundlagen der Atomabsorptionsspektroskopie                                                                                          | 21 |
| 5.2.1.3. Schematischer Aufbau und Messablauf                                                                                                  | 22 |
| 5.2.1.4. Probenvorbereitung zur Analytik mittels Graphitrohratomabsorptions-<br>spektroskopie                                                 | 23 |
| 5.2.2 Methodenentwicklung und Vorversuche                                                                                                     | 24 |
| 5.2.2.1 Anforderungen an die Analytik und damit verbundene Herausforderungen                                                                  | 24 |
| 5.2.2.2. Präanalytik                                                                                                                          | 25 |
| 5.2.2.3. Analytik mittels Graphitrohratomabsorptionsspektroskopie                                                                             | 27 |

|                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.2.3. Überblick Untersuchungsablauf und finale Methodenparameter                                                              | 30 |
| 5.2.3.1. Probenvorbereitung                                                                                                    | 30 |
| 5.2.3.2. Probenmessung mittels Graphitrohratomabsorptionsspektroskopie                                                         | 32 |
| 5.3. Darstellung / statistische Auswertung der erhobenen Messdaten                                                             | 36 |
| 5.3.1. Darstellung und statistische Auswertung der erhobenen Messdaten zum Lithiumstatus im menschlichen Körper                | 36 |
| 5.3.2. Statistische Auswertung der erhobenen Messdaten in unterschiedlicher Personengruppen                                    | 36 |
| 6. Ergebnisse                                                                                                                  | 38 |
| 6.1. Lithium Verteilung im Körper                                                                                              | 38 |
| 6.1.1. Graphische Darstellung aller Messerwerte nach Material                                                                  | 38 |
| 6.1.1.1. Oberschenkelvenenblut                                                                                                 | 38 |
| 6.1.1.2. Herzblut                                                                                                              | 39 |
| 6.1.1.3. Liquor                                                                                                                | 40 |
| 6.1.1.4. Herz(muskel)                                                                                                          | 41 |
| 6.1.1.5. Lunge                                                                                                                 | 42 |
| 6.1.1.6. Schilddrüse                                                                                                           | 43 |
| 6.1.1.7. Niere                                                                                                                 | 44 |
| 6.1.1.8. Leber                                                                                                                 | 45 |
| 6.1.1.9. Milz                                                                                                                  | 46 |
| 6.1.1.10. Großhirnrinde                                                                                                        | 47 |
| 6.1.1.11. Großhirnmark                                                                                                         | 48 |
| 6.1.1.12. Kleinhirn                                                                                                            | 49 |
| 6.1.2. Graphische Darstellung aller Messerwerte nach Sektionsfällen                                                            | 50 |
| 6.1.3. Statistische Darstellung der über die Kohorte erhobenen Messdaten bezogen auf das jeweilige Untersuchungsmaterial       | 73 |
| 6.1.3.1. Überblick über die Verteilung der Lithiumkonzentrationen in den untersuchten Materialien                              | 73 |
| 6.1.3.2. Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen denen in den unterschiedlichen Materialien gemessenen Lithiumkonzentrationen | 75 |
| 6.2. Lithiumkonzentrationen in unterschiedlichen Personengruppen                                                               | 80 |
| 6.2.1. Lithium in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht                                                                        | 80 |
| 6.2.1.1 Lithiumkonzentrationen in Abhängigkeit des Geschlechts                                                                 | 80 |
| 6.2.1.2 Lithiumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Alter / von Alter und Geschlecht                                            | 82 |
| 6.2.1.3 Lithiumkonzentrationen und Suizidalität                                                                                | 84 |
| 6.2.1.4 Lithiumkonzentrationen Aggressivität und Sucht                                                                         | 91 |
| 7. Zusammenfassung und Diskussion                                                                                              | 93 |

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| 8. Fazit                         | 96  |
| 9. Literaturverzeichnis:         | 97  |
| 10. Anhang                       | 100 |
| 11. Danksagung                   | 107 |
| 12. Eidesstattliche Versicherung | 108 |
| 13. Lebenslauf                   | 109 |

## C. Abbildungsverzeichnis:

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Lithium Concentrations in Fatal Cases (mmol/L or mmol/kg) (Baselt, 2017)..... | 17 |
| Abbildung 2: Schematischer Aufbau Graphitrohr AAS (Analytik_Jena, 2004) .....              | 22 |
| Abbildung 3: Graphitrohrvarianten (Analytik_Jena, 2019) .....                              | 22 |
| Abbildung 4: Lithiumkonzentrationen im Oberschenkelvenenblut.....                          | 38 |
| Abbildung 5: Lithiumkonzentrationen im Herzblut.....                                       | 39 |
| Abbildung 6: Lithiumkonzentrationen im Liquor .....                                        | 40 |
| Abbildung 7: Lithiumkonzentrationen im Herz(muskel) .....                                  | 41 |
| Abbildung 8: Lithiumkonzentrationen in der Lunge.....                                      | 42 |
| Abbildung 9: Lithiumkonzentrationen in der Schilddrüse.....                                | 43 |
| Abbildung 10: Lithiumkonzentrationen in der Niere .....                                    | 44 |
| Abbildung 11: Lithiumkonzentrationen in der Leber .....                                    | 45 |
| Abbildung 12: Lithiumkonzentrationen in der Milz .....                                     | 46 |
| Abbildung 13: Lithiumkonzentrationen in der Großhirnrinde .....                            | 47 |
| Abbildung 14: Lithiumkonzentrationen im Großhirnmark.....                                  | 48 |
| Abbildung 15: Lithiumkonzentrationen im Kleinhirn .....                                    | 49 |
| Abbildung 16: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 1) .....       | 50 |
| Abbildung 17: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 2) .....       | 50 |
| Abbildung 18: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 3) .....       | 51 |
| Abbildung 19: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 4) .....       | 51 |
| Abbildung 20: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 5) .....       | 52 |
| Abbildung 21: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 6) .....       | 52 |
| Abbildung 22: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 7) .....       | 53 |
| Abbildung 23: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 8) .....       | 53 |
| Abbildung 24: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 9) .....       | 54 |
| Abbildung 25: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 10) .....      | 54 |
| Abbildung 26: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 11) .....      | 55 |
| Abbildung 27: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 12) .....      | 55 |
| Abbildung 28: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 13) .....      | 56 |
| Abbildung 29: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 14) .....      | 56 |
| Abbildung 30: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 15) .....      | 57 |
| Abbildung 31: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 16) .....      | 57 |
| Abbildung 32: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 17) .....      | 58 |
| Abbildung 33: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 18) .....      | 58 |
| Abbildung 34: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 19) .....      | 59 |
| Abbildung 35: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 20) .....      | 59 |
| Abbildung 36: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 21) .....      | 60 |
| Abbildung 37: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 22) .....      | 60 |
| Abbildung 38: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 23) .....      | 61 |
| Abbildung 39: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 24) .....      | 61 |
| Abbildung 40: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 25) .....      | 62 |
| Abbildung 41: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 26) .....      | 62 |
| Abbildung 42: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 27) .....      | 63 |
| Abbildung 43: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 28) .....      | 63 |
| Abbildung 44: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 29) .....      | 64 |
| Abbildung 45: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 30) .....      | 64 |

|                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 46: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 31) .....                               | 65 |
| Abbildung 47: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 32) .....                               | 65 |
| Abbildung 48: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 33) .....                               | 66 |
| Abbildung 49: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 34) .....                               | 66 |
| Abbildung 50: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 35) .....                               | 67 |
| Abbildung 51: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 36) .....                               | 67 |
| Abbildung 52: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 37) .....                               | 68 |
| Abbildung 53: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 38) .....                               | 68 |
| Abbildung 54: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 39) .....                               | 69 |
| Abbildung 55: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 40) .....                               | 69 |
| Abbildung 56: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 41) .....                               | 70 |
| Abbildung 57: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 42) .....                               | 70 |
| Abbildung 58: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 43) .....                               | 71 |
| Abbildung 59: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 44) .....                               | 71 |
| Abbildung 60: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 45) .....                               | 72 |
| Abbildung 61: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 46) .....                               | 72 |
| Abbildung 62: Lithiumverteilung im menschlichen Körper (Übersicht) .....                                            | 73 |
| Abbildung 63: Lithiumverteilung im menschlichen Körper (unterer Konzentrationsbereich,<br>Detailausschnitt) .....   | 74 |
| Abbildung 64: Pearson-Korrelation in Bezug auf Lithiumkonzentrationen in den unterschiedlichen<br>Materialien ..... | 75 |
| Abbildung 65: Lithiumkonzentrationen nach Geschlecht .....                                                          | 81 |
| Abbildung 66: Mittelwert und Median nach Geschlecht .....                                                           | 81 |
| Abbildung 67: Lithiumkonzentrationen nach Altersgruppen .....                                                       | 82 |
| Abbildung 68: Lithiumkonzentrationen nach Alter und Geschlecht .....                                                | 83 |
| Abbildung 69: Paarweiser Vergleich von Alterskohorten mittels SPSS .....                                            | 84 |
| Abbildung 70: Lithiumkonzentrationen Vergleich Suizid / nicht Suizid in 4 Altersgruppen .....                       | 86 |
| Abbildung 71: Vergleich Median Suizid / kein Suizid in 4 Altersgruppen .....                                        | 86 |
| Abbildung 72: Lithiumkonzentrationen Vergleich Suizide / keine Suizide (bis 40 Jahre und > 40 Jahre)<br>.....       | 88 |
| Abbildung 73: Vergleich Median Suizide / keine Suizide in 2 Altersgruppen .....                                     | 88 |
| Abbildung 74: Lithiumkonzentrationen und Sucht .....                                                                | 92 |



#### D. Tabellenverzeichnis:

|                                                                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: Altersverteilung im Kollektiv (Organstatus).....                                                                                                   | 19 |
| Tabelle 2: Altersverteilung im Kollektiv (Statistik) .....                                                                                                    | 20 |
| Tabelle 3: Fallzahlen nach Vorgeschichte.....                                                                                                                 | 20 |
| Tabelle 4: Mikrowellenprogramm.....                                                                                                                           | 31 |
| Tabelle 5: Einstellungen Spektrometer flüssige Proben .....                                                                                                   | 32 |
| Tabelle 6: Ofeneinstellungen flüssige Proben.....                                                                                                             | 32 |
| Tabelle 7: Einstellungen Probengeber flüssige Proben.....                                                                                                     | 33 |
| Tabelle 8: Kalibrationsbedingungen flüssige Proben .....                                                                                                      | 33 |
| Tabelle 9: Einstellungen Spektrometer Gewebeproben .....                                                                                                      | 34 |
| Tabelle 10: Ofeneinstellungen Gewebeproben .....                                                                                                              | 34 |
| Tabelle 11: Einstellungen Probegeber Gewebeproben .....                                                                                                       | 34 |
| Tabelle 12: Kalibrationsbedingungen Gewebeproben.....                                                                                                         | 35 |
| Tabelle 13: Statistische Kennzahlen Oberschenkelvenenblut .....                                                                                               | 38 |
| Tabelle 14: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Oberschenkelvenenblut.....                                                                                   | 38 |
| Tabelle 15: Statistische Kennzahlen Herzblut .....                                                                                                            | 39 |
| Tabelle 16: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Herzblut.....                                                                                                | 39 |
| Tabelle 17: Statistische Kennzahlen Liquor.....                                                                                                               | 40 |
| Tabelle 18: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Liquor .....                                                                                                 | 40 |
| Tabelle 19: Statistische Kennzahlen Herz(muskell).....                                                                                                        | 41 |
| Tabelle 20: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Herz(muskel) .....                                                                                           | 41 |
| Tabelle 21: Statistische Kennzahlen Lunge .....                                                                                                               | 42 |
| Tabelle 22: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Lunge.....                                                                                                   | 42 |
| Tabelle 23: Statistische Kennzahlen Schilddrüse .....                                                                                                         | 43 |
| Tabelle 24: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Schilddrüse.....                                                                                             | 43 |
| Tabelle 25: Statistische Kennzahlen Niere .....                                                                                                               | 44 |
| Tabelle 26: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Niere.....                                                                                                   | 44 |
| Tabelle 27: Statistische Kennzahlen Leber .....                                                                                                               | 45 |
| Tabelle 28: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Leber .....                                                                                                  | 45 |
| Tabelle 29: Statistische Kennzahlen Milz .....                                                                                                                | 46 |
| Tabelle 30: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Milz.....                                                                                                    | 46 |
| Tabelle 31: Statistische Kennzahlen Großhirnrinde .....                                                                                                       | 47 |
| Tabelle 32: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Großhirnrinde .....                                                                                          | 47 |
| Tabelle 33: Statistische Kennzahlen Großhirnmark .....                                                                                                        | 48 |
| Tabelle 34: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Großhirnmark .....                                                                                           | 48 |
| Tabelle 35: Statistische Kennzahlen Kleinhirn.....                                                                                                            | 49 |
| Tabelle 36: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Kleinhirn .....                                                                                              | 49 |
| Tabelle 37: Verhältnis der im Oberschenkelvenenblut gemessen Lithiumkonzentrationen zu den<br>gemessen Lithiumkonzentrationen in den anderen Materialien..... | 77 |
| Tabelle 38: Statistische Kennzahlen zu den gemessenen Lithiumkonzentrationen bei Männern .....                                                                | 80 |
| Tabelle 39: Statistische Kennzahlen zu den gemessenen Lithiumkonzentrationen bei Frauen .....                                                                 | 80 |
| Tabelle 40: Kennzahlen zu den gemessenen Lithiumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Alter<br>(ohne Berücksichtigung des Geschlechts).....                     | 82 |
| Tabelle 41: Kennzahlen zu den gemessene Lithiumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Alter<br>(unter Berücksichtigung des Geschlechts) .....                    | 83 |
| Tabelle 42: Statistische Kennzahlen im Vergleich Suizid / kein Suizid über sechs Alterskohorten.....                                                          | 85 |
| Tabelle 43: Anzahl der Stichproben Suizid / kein Suizid nach Alterskohorten.....                                                                              | 85 |

|                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 44: Statistische Kennzahlen im Vergleich Suizid / kein Suizid über vier Alterskohorten .....                                                                                                                  | 85 |
| Tabelle 45: Auswertung bzgl. eines statistischen Zusammenhangs zwischen zu messenden<br>Lithiumkonzentrationen und einem erhöhten Suizidrisikos mittels Kendall-Tau-b und<br>Spearman-Rho (vier Alterskohorten) ..... | 87 |
| Tabelle 46: Statistische Kennzahlen im Vergleich Suizid / kein Suizid über zwei Alterskohorten .....                                                                                                                  | 87 |
| Tabelle 47: Auswertung bzgl. eines statistischen Zusammenhangs zwischen zu messenden<br>Lithiumkonzentrationen und einem erhöhten Suizidrisikos mittels Kendall-Tau-b und<br>Spearman-Rho (zwei Alterskohorten) ..... | 89 |
| Tabelle 48: Statistische Kennzahlen im Vergleich Suizid / kein Suizid über das Gesamtkollektiv .....                                                                                                                  | 89 |
| Tabelle 49: Auswertung bzgl. eines statistischen Zusammenhangs zwischen zu messenden<br>Lithiumkonzentrationen und einem erhöhten Suizidrisikos mittels Kendall-Tau-b und<br>Spearman-Rho (Gesamtkollektiv) .....     | 89 |
| Tabelle 50: Häufigkeitsverteilung der gemessenen Lithiumkonzentrationen im<br>Oberschenkelvenenblut kein Suizid / Suizid .....                                                                                        | 90 |
| Tabelle 51: Statistische Kennzahlen im Vergleich Suizid / kein Suizid über das Gesamtkollektiv<br>bereinigt um Daten in Zusammenhang mit einer möglichen Suchtproblematik.....                                        | 90 |
| Tabelle 52: Statistische Kennzahlen bzgl. eines möglichen Zusammenhangs zwischen zu messenden<br>Lithiumkonzentrationen und dem Risiko eine Suchtproblematik zu entwickeln .....                                      | 91 |

## E. Abkürzungsverzeichnis:

|              |                                                     |
|--------------|-----------------------------------------------------|
| 5-HT         | 5-Hydroxytryptamin (Serotonin)                      |
| AAS          | Atomabsorptionsspektroskopie                        |
| Anp. Sig.    | angepasste Signifikanz                              |
| AU           | Arbeitsunfall                                       |
| AZ           | Startzeitpunkt Nullabgleich (AZ*)                   |
| AZ*          | Nullabgleich                                        |
| DGBS         | Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen        |
| GABA         | Gammaaminobuttersäure                               |
| HKL          | Einelement-Hohlkathodenlampe                        |
| ICP-MS       | Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma |
| Injekt. Vol. | Injektionsvolumen                                   |
| Kalib.-      | Kalibrier-                                          |
| mA           | Milliampere                                         |
| Med.         | Medium                                              |
| nat          | natürlicher Tod                                     |
| NIS          | Natrium-Iodid-Symporter                             |
| nm           | Nanometer                                           |
| OSV          | Oberschenkelvenenblut                               |
| PMT          | photomultiplier tube                                |
| PTFE         | Polytetrafluorethylen (Teflon®)                     |
| rpm          | rounds per minute                                   |
| Sdp.         | Siedepunkt                                          |
| Sig.         | Signifikanz                                         |
| Std.-Fehler  | Standardfehler                                      |
| UV           | ultraviolett                                        |
| VIS          | visible (sichtbar)                                  |
| Vorbeh.      | Vorbehandlung                                       |
| VU           | Verkehrsunfall                                      |
| ZNS          | Zentralnervensystem                                 |

## 1. Einleitung

Auf unserem Planeten ist Lithium in erster Linie in der Erdkruste zu finden. Es ist eines der wenigen chemischen Elemente, das als anorganisches Salz in der Pharmakotherapie eingesetzt wird. Trotz der ständigen Weiterentwicklung gängiger Antidepressiva hat Lithium auch heute noch einen relevanten Stellenwert in der Therapie von manischen und depressiven Phasen im Rahmen von bipolaren Störungen.

Die statistische Wahrscheinlichkeit, an einer bipolaren Störung zu erkranken, liegt bei 1,5-5 % (DGBS, 2012). Die Behandlung bipolarer affektiver Störungen ist komplex und gliedert sich in fünf Symptomkonstellationen: Manie, Hypomanie, Depression, gemischte Episode und sog. Rapid Cycling (Benkert, 2013).

Der genaue Wirkmechanismus von Lithium ist unbekannt (Oberdisse, et al., 1999).

Aufgrund des elektrochemischen Potenzials des Lithiums ist am ehesten die Stabilisierung von Zellmembranen bzw. eine gedämpfte Reizweiterleitung durch die Stabilisierung des Zellpotentials über Ionenkanäle zu diskutieren. Klinisch wirkt Lithium in erster Linie stimmungsstabilisierend, hat jedoch auch einen spezifischen suizidprophylaktischen Effekt (Benkert, 2013).

Untersuchungen zur Suizidalität in Abhängigkeit des regionalen Lithiumgehalts im Trinkwasser weisen, neben dem bei therapeutischer Behandlung festzustellenden suizidprophylaktischen Effekt, auch auf einen suizidprophylaktischen Effekt bereits in Abhängigkeit der physiologisch aufgenommenen Lithiumkonzentrationen hin (Kapusta, et al., 2012).

Während die therapeutischen Lithiumplasmaspiegel im vergleichsweise hohen Konzentrationsbereich von 4000-8000 µg/L (Schulz, et al., 2020) liegen, bleiben die physiologisch im menschlichen Körper nachweisbaren Konzentrationen in einem um mehr als den Faktor 1000 niedrigeren Bereich einzuschätzen (vgl. auch 2.4.).

Die Datenlage zu physiologischen Lithiumkonzentrationen im menschlichen Körper ist in der Literatur rar und basiert in Teilen auf Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe. So konnten (Lichtinger, et al., 2013) erste Daten zu basalen Lithiumkonzentrationen im menschlichen Gehirn erheben. In einer weiterführenden Arbeit konnten (Schöpfer, et al., 2021) die Verteilung von Lithium im menschlichen Gehirn über insgesamt 12 untersuchte Areale beschreiben.

Statistisch genügende Untersuchungen zur Verteilung des Lithiums in den unterschiedlichen Organen und Geweben lagen bis dato nicht vor. Nur Baumann et al. (Baumann, et al., 1983) lieferten hierzu an einem fallzahlmäßig statistisch ungenügenden Kollektiv Daten zur Verteilung des Lithiums im menschlichen Körper, wobei die Untersuchungen jedoch an Trockensubstanz, d.h. nach trockener Veraschung bei 450 °C stattgefunden haben, was eine qualitative und quantitative Beurteilbarkeit hinsichtlich der physiologischen Lithiumkonzentrationen im menschlichen Körper allenfalls bedingt ermöglicht.

Ziel dieser Doktorarbeit ist, die vergleichsweise spärliche Datenlage in Bezug auf physiologische Lithiumkonzentrationen zu erweitern, Daten zur Verteilung des Lithiums im menschlichen Körper zu erheben sowie einen möglichen Zusammenhang auch physiologischer Lithiumkonzentrationen mit einem erhöhten Risiko für Suizidalität, Aggressivität und Sucht zu untersuchen.

Andere mit dieser Arbeit in Verbindung stehende wissenschaftliche Arbeiten:

„Substratanalytische und morphometrische Untersuchungen zur endogenen Lithiumdistribution - Studien zum Postulat einer physiologischen Bedeutung des endogenen Lithiumgehalts und daraus ableitbare Hypothesen zur Suizidprävalenz -“

Habilitationsschrift zum Erwerb der Venia Legendi im Fachbereich der Rechtsmedizin vorgelegt von Frau Dr. med. Jutta E. Schöpfer, 2016

## 2. Lithium: Grundlagen und Literaturübersicht

### 2.1. Lithium: historische Eckdaten

Das chemische Element Lithium wurde 1817 von dem schwedischen Chemiker Arfvedson in dem Mineral Petalit entdeckt (Merian, et al., 2004). Der Name Lithium leitet sich vom griechischen Wort „lithos“ ab, welches übersetzt so viel wie „Stein“ bedeutet. 1843 wurde Lithiumcarbonat in die „materia medica“ (Anm.: historische Textsammlung über in der Medizin anwendbare Substanzen) zur Anwendung bei Blasen- bzw. Nierensteinen aufgenommen (Merian, 1991).

Die „anti-manischen“ Effekte von Lithium wurden erstmals 1949 beobachtet (Cade, 1949), weswegen Lithium in der Folge zunehmend zur Behandlung manisch-depressiver Störungen Anwendung fand.

Erste Fälle von Lithium-Intoxikationen - in erster Linie in Folge von Überdosierungen - sowie toxischer Nebenwirkungen im Rahmen der Lithiumtherapie sind in der Literatur Ende der 1940-iger / Anfang der 1950-iger Jahre beschrieben (vgl. u.a. (Corcoran, 1949) und (Roberts, 1950)).

Mit zunehmender Erfahrung bzw. aufgrund zuwachsender Kenntnis bezüglich der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Lithium sowie der Möglichkeit des Monitorings von Plasmaspiegeln hat sich Lithium in der psychiatrischen Pharmakotherapie mehr und mehr etabliert (Merian, et al., 2004). Lithium gilt als der am besten geprüfte und seit langen Jahren bewährte Stimmungsstabilisierer (Benkert, 2013).

### 2.2. Lithium: chemisch physikalische Eigenschaften und natürliches Vorkommen

Lithium gehört als Element der ersten Hauptgruppe zur Gruppe der Alkalimetalle. Es hat eine molare Masse von 6,94 g/mol und besitzt die Ordnungszahl 3. Es ist in der 2. Periode des Periodensystems zu finden und seine Elektronenkonfiguration ist  $[\text{He}] 2s^1$ . Unter den Alkalimetallen ist es das Element mit dem geringsten Atom- und Ionenradius und der höchsten Elektronegativität. Sein Schmelzpunkt liegt bei 181°C, sein Siedepunkt bei 1342°C. Bei einer Dichte von 0,534 g/cm<sup>3</sup> stellt Lithium bei Raumtemperatur das leichteste feste chemische Element dar.

Lithium kommt in der Natur in zwei unterschiedlichen Isotopen vor (<sup>6</sup>Li und <sup>7</sup>Li), wobei das <sup>7</sup>Li-Isotop mehr als 90 % des Gesamtlithiumvorkommens ausmacht. Die natürlich vorkommenden Lithiumisotope sind nicht radioaktiv; radioaktive Lithium-isotope (u.a. <sup>5</sup>Li, <sup>8</sup>Li, <sup>9</sup>Li und <sup>11</sup>Li), deren Halbwertszeiten zwischen 8,5 ms und 0,85 ms liegen (Merian, et al., 2004), sind künstlich darstellbar.

Aufgrund einer chemischen und insbesondere physikalischen Ähnlichkeit zu denen im Periodensystem in unmittelbarer Nachbarschaft befindlichen Elementen Natrium, Calcium, Kalium und Magnesium - welche bei den im menschlichen Körper ablaufenden biochemischen Prozessen (insbesondere das elektrochemische Zellpotential betreffend) eine tragende Rolle spielen - erklärt, dass Lithium erheblich in physiologische Prozesse - u.a. im menschlichen Gehirn – eingreifen kann. Dies liefert auch einen Erklärungsansatz für den postulierten stabilisierenden Effekt von Lithium bei manisch-depressiven Verstimmungen.

Aufgrund seiner hohen Reaktivität (u.a. ausgeprägte exotherme Reaktion bereits bei Kontakt mit Wasser unter Hydroxidbildung;  $2 \text{Li} + 2 \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2 \text{LiOH} + \text{H}_2$ ) ist Lithium in elementarer Form in der

Natur nicht zu finden. Es liegt üblicherweise in Form von Silikaten vor, seine durchschnittliche Konzentration in der Lithosphäre beträgt 30 µg/g (Merian, 1991). Lithium kann - zumindest im Spurenbereich - in praktisch allen Mineralien gefunden werden. Etwa 25 Mineralien sind beschrieben, die einen Lithiumgehalt von 2% Lithiumoxid (als Li<sub>2</sub>O) erreichen und daher als sogenannte Lithium-Erze bezeichnet werden. Unter diesen treten lediglich vier (Spodumen, Pedalit, Lepidolith und Amblygonit) in einer Menge auf, dass sie für einen kommerziellen Abbau in Frage kommen (Merian, et al., 2004). Mit die größten Li<sub>2</sub>O-Vorkommen liegen in Nordamerika, die weltweit größte aktive Hartgestein-Lithium-Mine liegt derzeit (Stand Juni 2024) in Greenbushes Australien (MDO, 2024).

### 2.3. Lithiumverteilung in der Natur

Die Lithiumkonzentration im Meerwasser liegt in einer Größenordnung von 180 ppm (Bruland, 1983) (Merian, 1991). Konzentrationen von 10 bis 75 ppm sind für Erde beschrieben, in getrocknetem Pflanzenmaterial 1 ppm (Bowen, 1979). Über allgemeine Lithiumkonzentrationen bzw. über die Verteilung in Flora und Fauna ist wenig bekannt, diese hängt jedoch mutmaßlich in erster Linie vom Lithiumgehalt der Erde bzw. damit auch des Trinkwassers in den entsprechenden Gebieten ab. Es ist davon auszugehen, dass die oberen Erdschichten - u.a. aufgrund von Verdünnungseffekten z.B. durch Regen - niedrigere Konzentrationen an Lithium aufweisen als tiefere Erdschichten. Erden mit höherem Salzgehalt weisen in der Regel auch höhere Konzentrationen an Lithium auf; sie erreichen Konzentrationen von 200 mg Lithium pro Kilogramm Erde (Trockengewicht) (Anke, et al., 1984) (Merian, 1991). Hülsenfrüchte weisen eine Konzentration von 50 mg/kg auf, Pflanzen welche auf Vulkanerde wachsen 29 mg/kg, und solche, die auf heterogener Erde wachsen 12 mg/kg (Trockengewicht). In Pflanzen, wie sie auf Grasland vorkommen, variieren die feststellbaren Konzentrationen in einem Bereich von 0,7 mg/kg bis 3,6 mg/kg im Trockenmaterial (Merian, 1991).

### 2.4. Aufnahme, Resorption, Verteilung und Elimination

Lithium wird üblicherweise über die Nahrung bzw. das Trinkwasser aufgenommen. In Abhängigkeit von den lokalen Bedingungen, wie z.B. der Lithiumkonzentration im Grundwasser, nimmt jeder Mensch individuell unterschiedliche Mengen an Lithium auf. Die Lithiumkonzentrationen in Nahrungsmitteln sind höchst unterschiedlich und hängen mitunter auch von der Lithiumkonzentration im Grundwasser (welches üblicherweise auch zur Bewässerung eingesetzt wird) ab. Die feststellbaren Lithiumkonzentrationen im (Grund-)Wasser ergeben sich aus dem umliegenden Erd-/Gesteinsreich. In der Literatur werden unter anderem Kartoffeln als vergleichsweise lithiumreich beschrieben (Pfannhauser, 1988). Eigene, im Rahmen von Vorversuchen für diese Arbeit durchgeführte Untersuchungen zeigten, dass (zumindest geschälte) Kartoffeln keine besonders hohen Lithiumkonzentrationen enthalten, Kartoffelschalen hingegen vergleichsweise hohe bis sehr hohe Konzentrationen an Lithium, insbesondere bei ungewaschenen Kartoffeln und entsprechend noch anhaftender Erde. Dies zeigt zum einen, dass zu messenden Lithiumkonzentrationen in Nahrungsmittel wohl tatsächlich durch das Erdreich in die Pflanzen gelangen und legt zum anderen nahe, dass besonders hohe Lithiumkonzentrationen in Lebensmitteln zu erwarten wären, die direkt in der Erde wachsen. Da die meisten eben dieser Lebensmittel vor dem Verzehr jedoch in der Regel gewaschen und/oder geschält werden, dürfte die tatsächlich durch diese Nahrungsmittel aufgenommen Mengen an Lithium bzw. Lithiumsalzen u.U. insgesamt überschätzt werden.

Aufgrund der Tatsache, dass Lithium neben einer Aufnahme über die Nahrung auch therapeutisch eingesetzt und damit aufgenommen wird, ist die Pharmakokinetik von Lithium vergleichsweise gut untersucht.

Lithium(-carbonat) wird nach oraler Aufnahme schnell und nahezu vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert (Fachinformation Hypnorex® retard, 2015). Eine Bindung an Plasmaproteine findet nicht statt. Es geht zunächst in den Extrazellulärraum über und wird im Anschluss mit unterschiedlicher Ausprägung in die verschiedenen Gewebe sowie Organe umverteilt. Das Verteilungsvolumen von Lithium liegt bei 0,7 - 0,9 l/kg. Die Lithiumkonzentration in Erythrozyten und Liquor beträgt 50 % der Lithium-Serumkonzentration (Fachinformation Hypnorex® retard, 2015).

Üblicherweise liegen die beim Menschen zu erwartende physiologische Lithiumkonzentrationen im Serum in einem Bereich von 0,0001 – 0,0003 mmol/l (Baselt, 2017) (und damit entsprechend im Bereich von 0,70 µg/l - 2,0 µg/L). Therapeutische Lithiumkonzentrationen liegen in einem Bereich von 4000 - 8000 µg/L (Schulz, et al., 2020) (entsprechend 0,6 mmol/l - 1,2 mmol/L) bzw. 0,6 (0,4 bei älteren Personen) - 1,1 mmol/l (Benkert, 2013) (entsprechend 4000 (2800) - 7600 µg/l).

Lithium ist plazentagängig und geht zudem in die Muttermilch über.

Es wird im menschlichen Körper nicht verstoffwechselt und wird praktisch vollständig renal eliminiert. Allenfalls geringe Anteile werden über den Stuhl bzw. über den Speichel oder Schweiß ausgeschieden. Die renale Lithium-Clearance beträgt etwa 20 % bis 30 % der Kreatinin-Clearance. Sie kann u.a. bei interkurrenten Infektionen, Erbrechen, Durchfall oder Flüssigkeitsmangel reduziert sein und dadurch zu Vergiftungssymptomen führen (Fachinformation Hypnorex® retard, 2015).

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt, in Abhängigkeit von der Nierenfunktion, durchschnittlich 24 Stunden, bei Älteren 30-36 Stunden und bei Jugendlichen etwa 18 Stunden (Fachinformation Hypnorex® retard, 2015) bzw. 17-58 Stunden (Baselt, 2017).

Bei üblicher Dosierung werden therapeutische Plasma-/Serumspiegel nach 4 bis 7 Tagen erreicht.

## 2.5. Physiologische Wirkung von Lithium

Neben zu erwartenden Membraneffekten finden sich in der Literatur mehrere Hinweise auf einen Einfluss von Lithium auf den Inositol-Metabolismus.

Glucose-6-Phosphat,  $\alpha$ -Ketoglutarat-, 6-Phosphogluconat-, Glutamat-, Glycogen- und Serum-Magnesiumkonzentrationen im Gehirn steigen zu Beginn einer Lithiumtherapie an, kehren jedoch nach erfolgter Einstellung auf ihre ursprünglichen physiologischen Konzentrationen zurück (Merian, 1991). Lithium hat einen höheren Einfluss auf die Glykolyse als auf den Zitronensäurezyklus (Plenge, 1982) (Merian, 1991). Enzymatische Messungen des GABA Kreislaufes nach chronischer Behandlung mit Lithium zeigen eine Hemmung der GABA-Transaminase-Aktivität, jedoch keinen Einfluss auf das Verhalten von Succinat-Semi-Aldehyd-Dehydrogenase und die Glutamatdehydrogenase (Ribas, et al., 1980) (Merian, 1991). Ein daraus resultierender Anstieg der GABA-Konzentrationen im Gehirn scheint demnach geeignet, die zentrale Wirksamkeit von Lithium (zumindest anteilig) zu erklären.

Eine Langzeitbehandlung mit Lithium unterstützt bei Patienten mit affektiven Störungen die Regulation von Neurotransmittern. Lithium erleichtert die Rezeptorbindung von 5-Hydroxytryptamin (Serotonin, 5-HT) im Rattengehirn und steigert die 5-HT Freisetzung im Hippocampus, nicht jedoch im Cortex (Treiser et al. 1981) (Merian, 1991).

Unter einer Langzeitgabe von Lithium kann als Nebenwirkung eine Hypothyreose, einhergehend mit erniedrigten Konzentrationen der Schilddrüsenhormone L-Trijodthyronin und L-Thyroxin ( $T_3$  und  $T_4$ ) beobachtet werden (Merian, 1991).

## 2.6. Toxizität von Lithium

Auch wenn Lithium im Vergleich zu anderen chemischen Elementen wie Arsen, Thallium, Quecksilber oder Cadmium eine vergleichsweise geringe Toxizität aufweist, kann es nach einer Aufnahme von größeren Mengen an Lithium innerhalb von Stunden bis Tagen zu Intoxikationserscheinungen kommen. Als Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Schwindel, Schwächegefühl, Ataxie, verschwommenes Sehen, Tinnitus, vermehrte Urinausscheidung, Verwirrtheit, Stupor, Krämpfe und Koma beschrieben (Baselt, 2017). Ein spezielles Antidot zur Behandlung einer Lithium-Intoxikation steht nicht zur Verfügung, eine forcierte Diurese mit Alkalisierung des Urins bei gleichzeitiger Gabe von Theophyllin kann die renale Elimination von Lithium beschleunigen. Auch Interaktionen mit einer Vielzahl anderer Arzneistoffe sind in der Literatur beschrieben. Insbesondere Antidepressiva, Antipsychotika, Diuretika und nicht steroidale Entzündungshemmer können relevanten Einfluss sowohl auf die Pharmakokinetik, als auch auf die Pharmakodynamik von Lithium nehmen. Nach (Amdisen, 1978) wird bei Intoxikationen eine Messung der des Serum-Lithiumspiegels alle 3 Stunden empfohlen. Erreichen Serum-Lithiumspiegel einen Wert von 2,5 mmol/l, oder fallen die gemessenen Konzentrationen innerhalb von 30 Stunden nach Einsetzen der Symptome nicht unter einen Wert von 1,0 mmol/l, wird eine Hämodialyse empfohlen. Eine Hämodialyse kann die Eliminationshalbwertszeit bei einer akuten Lithiumintoxikation um 34 - 70 % verringern (Jacobsen, et al., 1987) (Baselt, 2017). Die klinische Symptomatik scheint bei akuten Intoxikationen milder ausgeprägt als bei chronischen Intoxikationen. In der Literatur ist sowohl für eine Überdosierung durch Akkumulation bei chronischer Aufnahme als auch für eine hochdosierte akute Aufnahme eine irreversible Neurotoxizität beschrieben.

Die therapeutische Breite von Lithium ist vergleichsweise gering. Laut Fachinformation Hypnorex® retard treten erste Symptome einer Intoxikation bei Serumkonzentrationen von über 1,5 bis 2,0 mmol/l auf. Bei Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität an Versuchstieren konnten Funktionsstörungen und Vergrößerungen der Schilddrüse sowie Schädigungen der Niere und des ZNS festgestellt werden.

In der Literatur sind mehrere Intoxikationen nach Aufnahme von Lithium beschrieben, dies sowohl nach chronischer als auch nach akuter hochdosierter Aufnahme.

Ein 59-jähriger Mann, der komatös wurde, entwickelte nach chronischer Aufnahme im Rahmen einer Lithiumtherapie durch Akkumulation eine Serum-Lithiumkonzentration von 1,76 mmol/l, auch nach Maßnahmen zur forcierten renalen Ausscheidung fielen die zu messenden Serumlithiumspiegel erst nach 8 Tagen auf die Hälfte der ursprünglich gemessenen Konzentration (Herrero, et al., 1973) (Baselt, 2017).

(Schou, 1968) beschreibt Serumhalbwertszeiten für Lithium von 30-100 Stunden, beobachtet bei 8 erwachsenen Patienten, die eine Lithiumintoxikation entwickelt haben (Baselt, 2017).

(Horowitz, et al., 1969) beschreiben einen Fall einer 58-jährigen Frau, die nach Aufnahme von 22,5 g Lithiumcarbonat eine Lithiumkonzentration im Serum von 8,2 mmol/l entwickelt hat (Baselt, 2017). Bei drei weiteren überlebten, durch Friedberg et al. (1991) sowie (Borrás-Blasco, et al., 2007) beschriebenen Intoxikationsfällen konnten maximale Lithiumserumspiegel von 5-6 mmol/l 33- 38 Stunden nach Aufnahme von 16-98 g Lithiumcarbonat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung festgestellt werden (Baselt, 2017).

Baselt et al. (2017) beschreibt in folgender Tabelle Lithiumgewebekonzentrationen von 5 tödlich verlaufenen Lithiumintoxikationen, welche initial Serumlithiumkonzentrationen im Bereich von 2,4 – 8,0 mmol/l entwickelt haben und 1 - 21 Tage nach Krankenhausaufnahme verstorben sind:



Abbildung 1: Lithium Concentrations in Fatal Cases (mmol/l or mmol/kg) (Baselt, 2017)

|                | Blood     | Brain     | Liver     | Kidney    | Urine |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|
| <b>Average</b> | 1.9       | 2.0       | 2.8       | 3.6       | 6.7   |
| <b>Range</b>   | (0.3-4.6) | (0.9-4.2) | (0.2-6.7) | (0.6-9.6) | (6.7) |

### 3. Aktuelle Datenlage

#### 3.1. Lithium im Zusammenhang mit Suizidalität, Aggressivität und Sucht

Wie eingangs ausgeführt sind, gehäuft in der Literatur des letzten Dezenniums, zunehmend Publikationen zu finden, die darauf hinweisen, dass ein Zusammenhang zwischen dem regionalen Lithiumgehalt im Trinkwasser und der Suizidrate in den entsprechenden Regionen besteht. Vereinzelt finden sich zudem in der Literatur Hinweise auf einen Zusammenhang in Bezug auf Kriminalität und Sucht.

Bereits mit einer Publikation aus dem Jahr 1970 „The mathematical relationship of drinking water lithium and rainfall to mental hospital admission“ wiesen (Dawson, et al., 1970) auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Lithiumkonzentrationen im Trinkwasser und der Häufigkeit des Auftretens psychiatrischer Erkrankungen hin. Auch Schrauzer et al. diskutierten 1990 in einer entsprechenden Publikation nach statistischer Auswertung von Daten aus 27 Counties in Texas der Jahre 1978-1987 einen Zusammenhang zwischen Lithiumkonzentrationen im Trinkwasser und der Häufigkeit von Verbrechen, Suiziden sowie Verhaftungen mit Bezug zu Drogenmissbrauch (Schrauzer, et al., 1990). Eine aktuelle Arbeit aus Japan (Ando, et al., 2022) stellt - wenn auch bei vergleichsweise geringer Fallzahl - ebenfalls einen möglichen Zusammenhang zwischen gemessenen Lithiumkonzentrationen im Glaskörper von Verstorbenen und der Wahrscheinlichkeit für suizidale Ereignisse her.

#### 3.2. Neuere Erkenntnisse bzgl. eines postulierter Zusammenhangs zwischen physiologischen Lithiumkonzentrationen und dementiellen Erkrankungen

Nach neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen besteht neben dem im Raum stehenden Zusammenhang zwischen basalem Lithiumspiegel und dem Risiko für das Auftreten psychiatrischer Erkrankungen möglicherweise auch ein Zusammenhang mit dem Risiko, eine Demenzerkrankung zu entwickeln. So zeigt eine groß angelegte dänische Studie von Kessing LV, Gerds TA, Knudsen NN, et al. aus dem Jahr 2017 unter Einbezug von statistischen Daten vom 01.01.1995 bis zum 31.12.2013 bestehend aus 73 731 Patienten mit einer Demenzerkrankung sowie einer Kontrollgruppe von 733 653 Personen, dass Individuen die über längere Zeit höheren Lithiumkonzentrationen über das Trinkwasser ausgesetzt sind, ein signifikant niedrigeres Risiko haben, an Demenz zu erkranken, als Personen die aufgrund lokaler Gegebenheiten vergleichsweise geringere Konzentrationen an Lithium über das Trinkwasser aufnehmen konnten (Kessing, et al., 2017).

## 4. Fragestellung und Zielsetzung

Lithiumkonzentrationen im Blut bzw. im Plasma unter Lithiumtherapie sind hinlänglich beschrieben. Lithiumintoxikationen mit gemessenen Lithiumkonzentrationen im Blut sowie in anderen ausgewählten anderen Materialien, vgl. auch 2.6., sind in der Literatur vereinzelt zu finden. Daten zu basalen Lithiumkonzentrationen sind jedoch in der Literatur nur sehr spärlich zu finden und beschränken sich meist auf analytisch gut handhabbare wässrige Körperflüssigkeiten wie z.B. Glaskörper, Speichel oder auch Urin. Umfangreichere Übersichtsarbeiten zur Verteilung von Lithium im menschlichen Körper in den unterschiedlichen Geweben sind jedoch nicht bis allenfalls sehr eingeschränkt zu finden.

Dies begründet sich zum einen darin, dass Lithium im menschlichen Körper basal lediglich in vergleichsweise geringen Konzentrationen zu finden ist und damit bereits für sich genommen analytisch eine Herausforderung darstellt, und zum anderen darin, dass für entsprechende Untersuchungen geeignete und zwingend notwendige Probenmaterialien – üblicherweise Gewebeproben von Verstorbenen – nur sehr selten und dies auch nur in lediglich bestimmten Institutionen, wie z.B. rechtsmedizinische Institute, zugänglich sind.

Hauptziel dieser Arbeit ist, die vergleichsweise spärliche Datenlage in Bezug auf basale Lithiumkonzentrationen im menschlichen Körper um weitere, eigene Daten zu ergänzen und eine umfangreichen Lithiumstatus des menschlichen Körpers zu erheben.

In einem zweiten Teil der Arbeit soll ein möglicher Zusammenhang zwischen basalen Lithiumkonzentrationen im menschlichen Körper und deren Einfluss auf die Suizidalität, Aggressivität und Sucht untersucht werden.

## 5. Material und Methoden

### 5.1. Gesamtkollektiv

#### 5.1.1 Kollektiv Lithiumstatus

Zur Erhebung des Lithiumstatus gelangten die Asservate von insgesamt 46 Verstorbenen, hiervon 35 Männer und 11 Frauen, zur Untersuchung. Untersucht wurden neben den Körperflüssigkeiten Oberschenkelvenenblut, Herzblut und Liquor zudem Herzgewebe, Lungengewebe, Schilddrüsengewebe, Nierengewebe, Lebergewebe, Milz sowie Großhirnrinde, Großhirnmark und Kleinhirn. Die entsprechenden Proben wurden aus dem Sektionsgut des Instituts für Rechtsmedizin der Universität München unter laufender Routine-Obduktion gewonnen. Ein Ethikvotum wurde vor Beginn der Studie eingeholt und seitens der Ethikkommission positiv beschieden. Ausgeschlossen wurden fäulnisveränderte Leichen, bekannt infektiöse Leichen sowie Leichen bei denen bereits vor Beginn der Obduktion abzusehen war, dass das angestrebte Probenmaterial nicht vollumfänglich zu gewinnen sein wird (z.B. bei umfangreichem traumatologischem Verletzungsbild).

Altersverteilung im Kollektiv:

*Tabelle 1: Altersverteilung im Kollektiv (Organstatus)*

| <b>Altersgruppe</b> | <b>Fallzahl n</b> |
|---------------------|-------------------|
| <b>18-30</b>        | <b>9</b>          |
| <b>31-40</b>        | <b>4</b>          |
| <b>41-50</b>        | <b>16</b>         |
| <b>51-60</b>        | <b>9</b>          |
| <b>&gt; 60</b>      | <b>8</b>          |

#### 5.1.2. Kollektiv zur statistischen Auswertung Lithium und Suizidalität, Aggression und Sucht

Neben denen zur Erhebung des Lithiumstatus in verschiedenen Geweben gewonnenen Proben wurde zur statistischen Auswertung im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang zwischen basalen Lithiumspiegeln und einer Suizidalität, Aggressivität und Sucht zudem ergänzend ein Kollektiv mit größerer Fallzahl ausgewählt und untersucht. Die Auswahl der Proben erfolgte mit Fokus auf bekannten Betäubungsmittelkonsum in der Vergangenheit, einen im Raum stehenden Suizid als Todesursache sowie entsprechender negativ Kontrollen bzw. Probenmaterial von Verstorbenen mit unauffälliger Vorgeschichte, in der Regel mit Verdacht auf ein Ableben aus natürlicher Ursache oder durch Unfall. Die Untersuchungen beschränkten sich auf ausgewählte Oberschenkelvenenblutproben die im Rahmen der Routine-Obduktion entnommen wurden und nach entsprechender Aufbewahrungsfrist vor ihrer Vernichtung für wissenschaftliche Untersuchungen zur Verfügung standen. Das zunächst gewonnene Kollektiv umfasste insgesamt 385 Proben.

## Altersverteilung im Kollektiv:

Tabelle 2: Altersverteilung im Kollektiv (Statistik)

| Altersgruppe | Fallzahl n |
|--------------|------------|
| < 20         | 26         |
| 20-30        | 92         |
| 31-40        | 108        |
| 41-50        | 54         |
| 51-60        | 36         |
| > 60         | 69         |

## Informationen zur Vorgeschichte:

Tabelle 3: Fallzahlen nach Vorgeschichte

| Arbeitshypothese zum Zeitpunkt der Obduktion | Fallzahl n |
|----------------------------------------------|------------|
| Suizid                                       | 225        |
| Alkohol / Betäubungsmittelintoxikation       | 100        |
| Unfall                                       | 38         |
| Tod aus natürlicher Ursache                  | 20         |
| sonstige                                     | 22         |

Rein rechnerisch ergäbe sich so in der Summe eine Fallzahl von  $n = 405$  gegenüber der tatsächlichen Probenanzahl von  $n = 385$ . Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass sich die sich aus der Vorgeschichte ergebenden Arbeitshypothesen nicht zwingend auf eine einzelne Arbeitshypothese beschränken müssen. So ist z.B. vorstellbar, dass zwar ein Verkehrsunfall vorliegt, jedoch zunächst unklar ist, ob der Verkehrsunfall nicht ggf. Folge eines Ablebens aus natürlicher Ursache war. Da für die zu erhebenden Statistiken ein Vergleich zwischen verhaltensauffälligen Personengruppen, sei es aufgrund einer depressiven Erkrankung oder auch einer im Raum stehende Suchtproblematik und verhaltensunauffälligen Personen notwendig ist, spielt die unmittelbare Todesursache jedoch eine untergeordnete Rolle, da es z.B. unerheblich ist, ob das Ableben eine natürliche Ursache hat oder einem Unfallgeschehen geschuldet ist, solange sich keine Hinweise auf anderweitige Verhaltensauffälligkeiten ergeben. Anders stellt sich dies jedoch dar, wenn z.B. unklar bleibt, ob es sich bei einem postulierten Suizid nicht ggf. um ein Unfallgeschehen, z.B. einem autoerotischen Unfall gehandelt hat. Dies würde zwar ebenfalls auf psychische Auffälligkeiten hinweisen, darf in die Statistik jedoch nicht als Suizid einfließen. Vor einer entsprechenden statistischen Auswertung fand daher zu jedem Fall eine Einzelfallprüfung statt, nicht schlüssig zuordenbare Fälle wurden aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

## 5.2. Arbeitsmaterial und Methodenparameter

### 5.2.1 Analytische Grundlagen

#### 5.2.1.1. *Allgemeines zur Lithiumanalytik*

Eine Lithiumkonzentrationsbestimmung zur Überwachung therapeutischer Lithiumspiegel im Rahmen einer Lithiumtherapie stellt analytisch keine Herausforderung dar. Therapeutische Lithiumspiegel im Serum/Plasma liegen, wie eingangs bereits erwähnt, in einem Bereich von 4000 µg/l bis 8000 µg/l und sind daher aufgrund der hohen Konzentration sowohl photometrisch (UV/VIS-Spektroskopie) als auch nach vorangegangener Verdünnung und ohne weitere Probenvorbereitung unkompliziert mittels Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) sowie mittels Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS) messbar. Matrixeffekte sind aufgrund des hohen Verdünnungsfaktors nicht zu beobachten und machen so eine Messung gegen eine einfache wässrige Kalibration und unter Einbezug standardisierte Qualitätskontrollen möglich.

Lithiumkonzentrationen im physiologischen Bereich sind im menschlichen Gewebe sowie in den Körperflüssigkeiten gemäß einschlägiger Literaturangaben jedoch lediglich in sehr geringer Konzentration vorhanden, d.h. im Serum/Plasma gehäuft – was im Rahmen eigener Vorversuchen bestätigt werden kann - in einem Bereich um 1 µg/l und damit um einen Faktor 4000 niedriger als die niedrigsten therapeutischen Lithiumspiegel.

Um die nach Literaturangaben und eigenen Vorversuchen zu erwartenden Lithiumkonzentrationen bestimmen zu können waren daher umfangreiche Messzyklen für eine entsprechend optimierte Messmethodenetablierung notwendig.

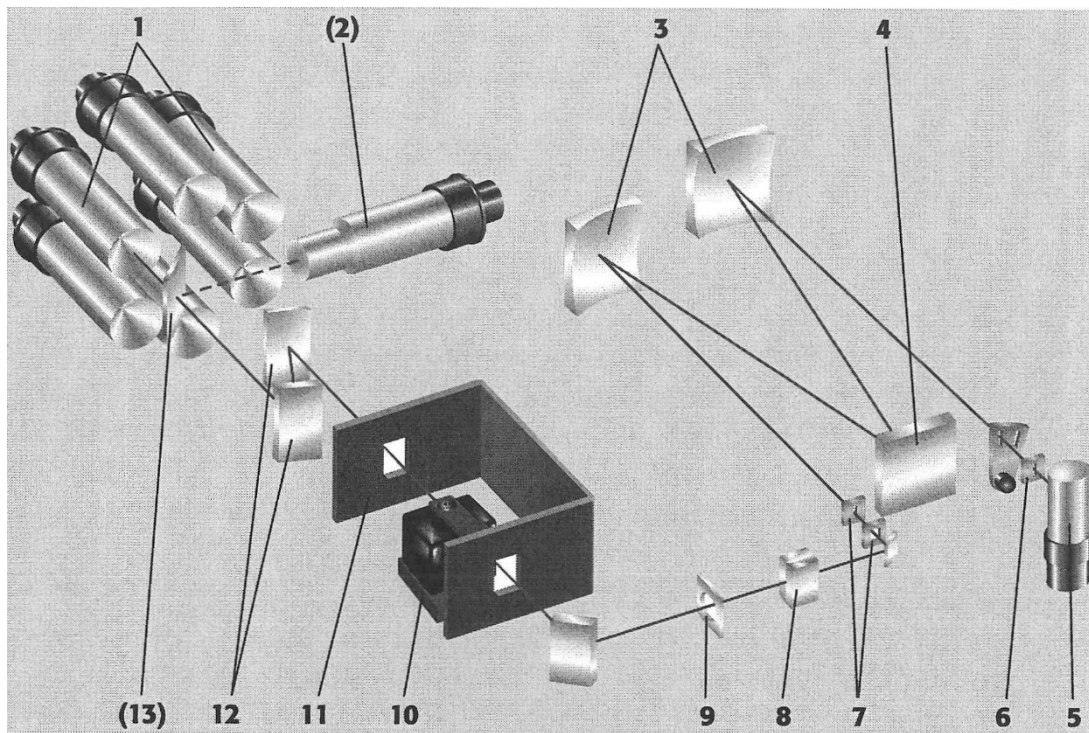
#### 5.2.1.2. *Grundlagen der Atomabsorptionsspektroskopie*

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen fanden mittels Graphitrohr-Atomabsorptionsspektroskopie statt. Zum Einsatz kam ein ZEEEnith 650 der Firma Analytik Jena mit einem MPE 60 Autosampler.

Bei der Atomabsorptionsspektroskopie handelt es sich um ein photometrisches Verfahren, das auf dem allgemeinen Grundprinzip der Abschwächung der Intensität einzelner Spektrallinien bei Durchtritt durch ein Medium beruht. In der Atomabsorptionsspektrometrie wird gezielt die Eigenschaft von Atomen genutzt, im Grundzustand Licht definierter Wellenlängen zu absorbieren. Das Ausmaß der Abschwächung des Lichtstrahls – die Extinktion – korreliert mit der Anzahl an Atomen in angeregtem Zustand in der Probe und lässt damit unter standardisierten Bedingungen Rückschlüsse auf die Konzentrationsverhältnisse in einer zu untersuchenden Probe zu. Als Strahlungsquellen finden z.B. Hohlkathodenlampen unterschiedlicher Wellenlängen Anwendung. Der Umstand, dass jedes chemische Element Licht auf elementspezifischen Wellenlängen absorbiert macht es notwendig, dass für jedes Element eine eigene Hohlkathodenlampe mit den entsprechenden Wellenlängen zur Verfügung steht. Lithium absorbiert auf den Wellenlängen 670,78 nm, 323,26 nm und 610,36 nm (Welz, et al., 1997).

### 5.2.1.3. Schematischer Aufbau und Messablauf

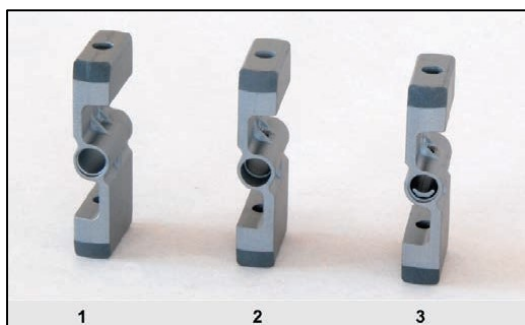
Abbildung 2: Schematischer Aufbau Graphitrohr AAS (Analytik\_Jena, 2004)



- |                                        |                                   |
|----------------------------------------|-----------------------------------|
| 1 Linienstrahler                       | 8 Polarisator                     |
| (2) Kontinuumstrahler, nur ZEEnit 650) | 9 Aperturblende                   |
| 3 Abbildungsspiegel                    | 10 Zeeman-Magnet mit Ofen         |
| 4 Beugungsgitter                       | 11 Probenraumwand                 |
| 5 Sekundärelektronenvervielfacher      | 12 Abbildungsspiegelgruppe        |
| 6 Austrittsspalt                       | (13 Strahlteiler, nur ZEEnit 650) |
| 7 Spalthöhenblende und Eintrittsspalt  |                                   |

Nach einer entsprechenden Probenvorbereitung wird die so gewonnene Probe in der Regel durch den Autosampler, unter Umständen jedoch auch manuell (häufiger z.B. bei Feststoff-AAS), in den Ofen des AAS-Gerätes eingebracht. Im Ofen befindet sich bei der Graphitrohratomabsorptionsspektroskopie – wie der Name bereits sagt – ein sogenanntes wechselbares Graphitrohr. Hierbei können verschiedene Arten von Graphitrohren zum Einsatz kommen:

Abbildung 3: Graphitrohrvarianten (Analytik\_Jena, 2019)



- 1: Graphitrohr zur Feststoffanalytik, ohne Pipettieröffnung
- 2: Graphitrohr zur Lösungsanalytik, mit Pipettieröffnung oben
- 3: Graphitrohr mit 1-PIN-Plattform, zur Lösungsanalytik, mit Pipettieröffnung oben



Neben den oben dargestellten, quergeheizten Graphitrohren der Firma Analytik Jena sind zudem von anderen Herstellern auch horizontal-/längsgeheizte Graphitrohre im Einsatz, das Untersuchungsprinzip unterscheidet sich jedoch nicht.

Im Graphitrohr wird die Probe über ein entsprechendes Temperaturprogramm auf dem Plattform-Einsatz oder an der Rohrwand, je nach eingesetztem Rohrtyp, zunächst getrocknet, im Anschluss pyrolysiert (verascht) und anschließend atomisiert. Die Messung erfolgt in atomisiertem Zustand, die Extinktion (Löschung), sprich die Abnahme der Strahlungsintensität, wird am Photomultiplier (Detektor) registriert. Über die Messung gegen eine wässrige Kalibration oder alternativ mittels Standardadditionsverfahren kann die Konzentration des gewünschten Elements in der Probe quantitativ bestimmt werden und auf die ursprüngliche Konzentration in den zur Untersuchung herangezogenen Körperflüssigkeitsproben sowie Gewebeproben bezogen unter Berücksichtigung der vorangegangenen Einwaage - bzw. bei Körperflüssigkeiten der Aliquotierung – berechnet und z.B. in  $\mu\text{g/kg}$  bzw.  $\mu\text{g/l}$  angegeben werden.

#### *5.2.1.4. Probenvorbereitung zur Analytik mittels Graphitrohratomabsorptionsspektroskopie*

Bevor zu untersuchende Proben in das Untersuchungsgerät überführt werden können, ist in der Regel – mit wenigen Ausnahme, z.B. in der Trinkwasseranalytik – eine entsprechende Probenvorbereitung nötig. Diese kann vergleichsweise unkompliziert, z.B. durch eine vorgeschaltete Verdünnung bei bereits gelöst vorliegendem Analyt in ausreichend hoher Konzentration erfolgen, oder mitunter auch mit hohem Arbeitsaufwand verbunden sein. So müssen Proben, welche als Feststoffe vorliegen, oder auch Gewebeproben – zumindest unter Verwendung einer Graphitrohr-AAS zur Lösungsanalytik – zunächst in einen flüssigen Zustand überführt werden.

Viele zu analysierende Proben (organisch oder auch anorganisch) benötigen, bevor eine Messung stattfinden kann, daher eine Aufarbeitung bzw. bedürfen eines wässrigen Aufschlusses. Insbesondere in der Elementaranalytik ist ein Aufschluss häufig unumgänglich. Es werden verschiedenste Aufschlussverfahren angewandt, sie dienen dem Ziel den Analyten nach dem Aufschluss in einer möglichst matrixfreien, klaren Lösung vorliegen zu haben, um eine störungsarme Messung zu ermöglichen.

Die Auswahl des Aufschlussverfahrens richtet sich in erster Linie nach zwei Faktoren:

- den chemisch / physikalischen Eigenschaften des zu bestimmenden Analyten
- der Probenmatrix

Grundsätzlich ist festzulegen, ob ein nasser oder ein trockener Aufschluss durchgeführt werden sollte. Dieser kann dann sowohl in einem offenen, als auch in einem geschlossenen System durchgeführt werden. Weitere Variablen stellen eingesetzte Chemikalien, Temperatur, Druck und auch die Dauer des Aufschlusses dar.

Nasser Aufschluss / trockener Aufschluss:

In der Praxis überwiegt der nasse Aufschluss, dies liegt zum einen daran, dass der nasse Aufschluss meist eine ohne weitere Aufarbeitung messbare Lösung liefert und zum anderen daran, dass trockene Aufschlussverfahren nur für eine begrenzte Auswahl an Matrices wie auch Analyten geeignet sind. Als Beispiele für trockene Aufschlüsse wären die Veraschung, sowie der heute nurmehr eher aus historischer Sicht nennenswerte Soda-Pottasche-Aufschluss zu nennen.

Offener Aufschluss / geschlossener Aufschluss:

Offene Aufschlüsse bringen den Vorteil, dass sie sehr schnell und einfach angesetzt werden können, sind jedoch für flüchtige Analyten wie z.B. Quecksilber oder Arsen nur sehr bedingt geeignet, da bereits bei milderen Temperaturen je nach Reaktionsbedingungen ein Analyt aus der Probe verloren gehen kann. Der geschlossene Aufschluss eignet sich besonders für Proben mit schwierigen Matrices, die den Einsatz von höheren Temperaturen und Drücken nötig machen.

Insbesondere organische Matrices wie z.B. Gewebeproben benötigen oft radikale Bedingungen, um einen sauberen Aufschluss mit bei der Messung niedrigen Matrixeffekten zu gewährleisten.

Als Matrixeffekt bezeichnet man den Einfluss der den Analyten umgebenden Probenmatrix auf die Messung. Um diesen Effekt so gering wie möglich zu halten, ist es u.a. Ziel des Aufschlusses, vorhandene Matrixbestandteile effektiv in CO<sub>2</sub> umzusetzen und damit aus der Probe zu entfernen, dafür sind in der Regel Temperaturen >160°C nötig. Da die meisten eingesetzten Chemikalien wie z.B. Salpetersäure 65 % (Sdp. 122°C) bei Temperaturen von 160°C und mehr jedoch bereits gasförmig vorliegen, müssen diese Aufschlüsse nahezu ausschließlich in geschlossenen Systemen durchgeführt werden. Dies hat automatisch einen Druckanstieg in den Aufschlussgefäßen zur Folge, welcher gleichzeitig für ein besseres Aufschlussresultat sorgt. Als die zwei häufigsten geschlossenen Aufschlussverfahren sind der Mikrowellenaufschluss und der Druck-Bomben-Aufschluss mittels Laborofen bzw. Wärmeschrank zu nennen.

## 5.2.2 Methodenentwicklung und Vorversuche

### 5.2.2.1 Anforderungen an die Analytik und damit verbundene Herausforderungen

Grundsätzlich ist es bei jeder Methodenentwicklung wünschenswert, nach Abschluss der Entwicklung auf eine robuste und reproduzierbare Methode zurückgreifen zu können, die zudem die nötige Selektivität sowie eine hohe Sensitivität besitzt und darüber hinaus einen hohen Probendurchsatz ermöglicht.

Die Hauptherausforderungen im Rahmen dieser Arbeit spiegelten sich insbesondere in zwei Bereichen wider: zum einen die bereits erwähnten, zu erwartenden sehr niedrigen Konzentrationen an Lithium in den zu untersuchenden Materialien und zum anderen die große Heterogenität des zu untersuchenden Probenmaterials.

Es war abzusehen, dass aufgrund der niedrigen Konzentrationen eine Verdünnung im Rahmen der Probenvorbereitung nur sehr eingeschränkt möglich ist. Hieraus ergibt sich jedoch, dass bei lediglich geringer Verdünnung mit erheblichen Matrix-Effekten - und dies nicht zuletzt aufgrund der großen Heterogenität der zu untersuchenden Probenmaterial gerechnet werden muss.

Um diesen Herausforderungen gerecht zu werden und schließlich über eine robuste und zuverlässige Methode zur Quantifizierung von Lithium in verschiedenen Körperflüssigkeiten sowie Gewebeproben zu verfügen, waren zahlreiche Vorversuche und Anpassungen notwendig. Die hierfür verwertbaren Daten dieser Vorversuche dienten anteilig als Grundlage für die Arbeit „Substratanalytische und morphometrische Untersuchungen zur endogenen Lithiumdistribution“ (Schöpfer, 2016) sowie einem Artikel in der Zeitschrift Rechtsmedizin mit dem Titel „Lithiumnachweis bei exhumierten Leichen“ (Stöver, et al., 2019).

Bereits im Rahmen erster Vorversuche bestätigte sich, dass eine Untersuchung nach üblichen Standardverfahren, wie z.B. einer wässrigen Verdünnung, mit oder ohne vorangegangenen nasschemischen Aufschluss, gegen eine wässrige Kalibration nicht zielführend ist.



Entweder zeigten sich, bei lediglich geringer Verdünnung, erhebliche Einflüsse durch Matrix-Effekte in Form einer hohen unspezifischen Absorption sowie eine Abschwächung des spezifischen Messsignals gegenüber der wässrigen Kalibration und damit in der Folge eine Ausgabe falsch niedriger Lithiumkonzentrationen, oder, bei ausreichender Verdünnung um Matrix-Effekte zu eliminieren, eine Verschiebung der Lithiumkonzentrationen in einen, aufgrund der hierfür nicht mehr ausreichenden Sensitivität, unmessbaren Bereich.

#### 5.2.2.2. Präanalytik

Bevor die zu untersuchenden Proben mittels Atomabsorptionsspektroskopie quantitativ auf Lithium untersucht werden konnten, war eine entsprechende Probenvorbereitung nötig. Diese variierte in Abhängigkeit vom zu untersuchendem Probenmaterial.

Bereits flüssig vorliegendes Probenmaterial (Oberschenkelvenenblut, Herzblut und Liquor) konnte vergleichsweise unkompliziert nach entsprechender Proteinfällung mit verdünnter 4 %-iger Salpetersäure und anschließender Zentrifugation aliquotiert und in das Gerät bzw. den Autosampler des ZEnit 650 Analytik Jena überführt werden. Die erzielten Messwerte waren mit zuvor im Rahmen von Vorversuchen durchgeführten Messungen nach einem nasschemischen Mikrowellenaufschluss mittels konzentrierter Salpetersäure und Wasserstoffperoxid vergleichbar. Aufgrund des deutlich geringeren Zeitaufwandes und dem damit deutlich gesteigerten Durchsatzvolumen wurde zur Durchführung der Messungen an flüssigen Proben daher auf die einfache Proteinfällung gesetzt.

Für die gewonnenen Gewebeproben war dagegen ein nasschemisches Aufschlussverfahren (vgl. 5.2.1.4.) unumgänglich.

Dieses wurde in Hinblick auf folgende Gesichtspunkte optimiert:

- Aufschlussqualität
- Aufschlussvolumen
- Lebensdauer des Graphitrohres
- Zeitaufwand

Mögliche Stellschrauben, die es zu optimieren galt, waren die Parameter „offener Aufschluss“ oder „geschlossener Aufschluss“, im Falle eines geschlossenen Aufschlusses die Frage „Mikrowellenaufschluss“ oder „Druck-Bomben-Aufschluss“, die eingesetzten Chemikalien sowie deren Verhältnis zu einander und nicht zuletzt die Höhe der Einwaage des zu untersuchenden Gewebes.

Grundvoraussetzung für eine adäquate Messdurchführung ist ein vollständiger Aufschluss der zu untersuchenden Gewebe. Es musste daher ein Aufschlussverfahren gefunden werden, das dazu geeignet war, die teils sehr unterschiedlichen Gewebetypen in vergleichbarer Qualität vollständig aufzuschließen. Schnell zeigte sich, dass ein offener Aufschluss mittels handelsüblichen 10 ml Polypropylenröhrchen in einem Heizblock zwar unkompliziert und schnell mit wenig Arbeitsaufwand durchführbar ist, selbst bei höheren Temperaturen und unter Verwendung hoher Säurekonzentrationen, insbesondere bei lipidreichen Gewebetypen (wie. z.B. Gehirn), jedoch keine akzeptablen Ergebnisse erbringt. Es musste daher ein geschlossener Aufschluss durchgeführt werden. Für erste Voruntersuchungen wurden am Institut für Rechtsmedizin bereits etablierte Mikrowellenaufschlussverfahren mit ebenfalls am Haus angewandten Druck-Bomben-Aufschluss-Verfahren durchgeführt und miteinander verglichen. Als großer Vorteil des Druck-Bomben-Aufschlusses zeigte sich die gute Aufschlussqualität selbst bei vergleichsweise hoher Einwaage und niedrigen Volumina an Aufschlussreagenzien. So war ein sauberer, klarer Aufschluss von bis zu 1 Gramm Probenmaterial – unabhängig vom Gewebetyp – unter Zugabe von bereits lediglich 1 ml

konzentrierter Salpetersäure möglich. Einen großen Nachteil stellten jedoch die vergleichsweise zeitaufwendige Vorbereitung der Druck-Bomben sowie die lange Aufschlussdauer – Standardaufschluss üblicherweise über 8 h bei 160 °C im Trockenschrank – dar. Selbst bei entsprechenden Anpassungen und dem Versuch einer Zeitoptimierung wären so, nicht zuletzt auch aufgrund der nur sehr eingeschränkten Verfügbarkeit von Druck-Bomben-Gefäßen am Institut für Rechtsmedizin, für den Aufschluss des Probenmaterials eines Leichnams mehrere Tage notwendig gewesen. Aufgrund des hohen zu untersuchenden Probenaufkommens und des damit ohnehin verbundenen hohen zeitlichen Aufwandes in der Probenvorbereitung schien es daher nur schwer umsetzbar, alle zu untersuchenden Proben mittels Druck-Bomben-Aufschluss aufzuarbeiten.

Alternativ wurde daher untersucht, ob ein annehmbares Ergebnis auch mit dem deutlich zeiteffizienteren Mikrowellenaufschluss erzielt werden kann.

Die Aufschlussdauer mittels Mikrowelle mit jeweils bis zu 6 Proben in einem Ansatz benötigt in Abhängigkeit von dem gefahrenen Temperatur- bzw. Leistungsprogramm ca. eine Stunde inklusive einer 20-minütigen Abkühlphase, womit mehrere Aufschlussansätze – in der Regel zwischen 3 bis 5 Ansätze pro Tag – und damit ein vergleichsweise hoher Probendurchsatz realisierbar sind.

Wesentliches Problem bei den am Institut für Rechtsmedizin München standardmäßig angewandten Mikrowellenaufschlussverfahren war jedoch das eingesetzte Mindestaufschlussvolumen von 5 ml zuzüglich eingewogener Probe.

Sich an dem ursprünglichen Standard-Aufschluss, bestehend aus zwischen 0,5 g und 1 g Probe unter Zusatz von 2 ml konzentrierter Salpetersäure, 0,5 ml 30 %-igem Wasserstoffperoxid und 2,5 ml Millipore Wasser orientierend wurde in einem ersten Schritt versucht, die Zugabe von Wasser zu verringern, bzw. auf eine Zugabe von Wasser zu verzichten. Ein Verzicht auf die Zugabe von Wasser, bei gleichbleibenden Volumina an konzentrierte Salpetersäure und Wasserstoffperoxid erbrachte jedoch unvollständige Aufschlüsse. In einem weiteren Schritt wurden verschiedene Testreihen mit unterschiedlichen Volumina an konzentrierter Salpetersäure und Wasserstoffperoxid mit einem Summenvolumen zwischen 2,5 ml und 4 ml durchgeführt, auf eine Zugabe von Wasser - und damit auf eine Vorverdünnung - wurde weiterhin verzichtet.

Die besten Ergebnisse, bei gleichzeitig möglichst niedrigem Gesamtaufschlussvolumen, wurden erzielt mit den Ansätzen:

1. Probe + 1 ml HNO<sub>3</sub> + 2 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>
2. Probe + 1 ml HNO<sub>3</sub> + 1,5 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Das Ergebnis war ein klarer, nahezu farbloser bis farbloser Aufschluss.

Auf Basis dieser beiden Aufschlussansätze wurden weitere Versuche zur Optimierung der Rohrlebensdauer durchgeführt. Um die Lebensdauer der eingesetzten Graphitrohre zu verlängern, sprich eine möglichst hohe Anzahl an Messzyklen bis zu einem notwendigen Wechsel auf ein neues Graphitrohr zu realisieren wurde, durch anteilige Substitution mit Wasser, versucht die eingesetzten Volumina an Salpetersäure bzw. Wasserstoffperoxid unter Beibehaltung eines Gesamtvolumens von mindestens 2,5 ml weiter zu verringern. Diese Versuche erbrachten jedoch keine zufriedenstellenden Ergebnisse und zeigten, dass mit einem Aufschluss unter Einsatz von 1 ml Salpetersäure und 1,5 ml Wasserstoffperoxid die Grenzen des Möglichen, bei konstant guter Aufschlussqualität unabhängig vom eingesetzten Gewebetyp, bereits weitgehend ausgereizt waren.

Ein Aufschluss der zu untersuchenden Proben wurde daher wie folgt durchgeführt:

Genaue Einwaage von ca. 1 Gramm Probe unter Zusatz von 1 ml konzentrierter Salpetersäure und 1,5 ml konzentriertem (30 %-igem) Wasserstoffperoxid. Nicht zuletzt aufgrund des vergleichsweise hohen Probendurchsatzes, bei nunmehr vertretbarem, vergleichsweise geringem Gesamtaufschlussvolumen, wurde dem Mikrowellenaufschluss der Vorzug gegeben.

#### *5.2.2.3. Analytik mittels Graphitrohratomabsorptionsspektroskopie*

Neben einer entsprechenden Probenvorbereitung spielt insbesondere die eigentliche Analytik am Messgerät und damit verbunden die Determination der optimalen Geräteparameter eine tragende Rolle. Bevor eine Optimierung der einzelnen Geräteparameter stattfinden konnte, mussten zunächst einige wenige grundlegende Entscheidungen getroffen werden. Dies insbesondere in Hinblick auf den zu verwendenden Rohrtyp (vgl. Abbildung 3) sowie dAs anzuwendende Kalibrationsverfahren.

Nach einigen Vergleichsversuchen stellte sich schnell heraus, dass für die durchzuführenden Untersuchungen der Einsatz eines Graphitrohrs vom „Wand-Typ“ (ohne Einsatz einer PIN-Plattform) als geeigneter anzusehen war. Ein Graphitrohr vom Wand-Typ bietet im Gegensatz zum Plattformgraphitrohr zwei entscheidende Vorteile:

- Einerseits die Möglichkeit des Einsatzes eines größeren Probenvolumens und damit einhergehend einer höheren Empfindlichkeit, welche bei den zu erwartenden vergleichsweise niedrigen Konzentrationen an Lithium im zu untersuchenden Probenmaterial essenziell war.
- Andererseits die Möglichkeit einer großflächigen Veraschung von im Probenmaterial vorhandenen Matrix-Bestandteilen über den gesamten Rohrquerschnitt im Rahmen einer Analyse vorgeschalteten Pyrolyse und somit einer Reduktion von Matrixeffekten, welche im gegenständlichen Fall, insbesondere aufgrund der fehlenden Möglichkeit einer großzügigen Vorverdünnung, in nicht unerheblicher Ausprägung zu warten waren.

Diese Matrix-Effekte, einhergehend mit einer hohen unspezifischen Absorption und verbunden mit einer Abschwächung der Messintensität am Detektor im Vergleich zu einer praktisch matrixfreien wässrigen Lösung, spielten auch für die Entscheidungsfindung bzgl. des anzuwendenden Kalibrationsverfahrens eine entscheidende Rolle.

Günstig für die Untersuchungen wäre, aufgrund der deutlich geringeren Anzahl an notwendigen Einzelmessungen und der damit verbundenen Reduktion des Zeit- und Kostenaufwandes, ein Standard-Kalibrationsverfahren mittels Messung gegen eine wässrige Kalibrationsgerade mit entsprechenden definierten Lithiumstandards gewesen. Bereits nach ersten Vorversuchen stellte sich jedoch schnell heraus, dass eine solche Standard-Kalibration für das zu untersuchende Probekollektiv keine brauchbaren Ergebnisse liefern würde. Die sich hieraus wiederum ergebende Problematik lässt sich vergleichsweise einfach darstellen, entweder es wird eine ausreichende hohe Probenvorverdünnung (z.B. im Verhältnis 1:100) gewählt, um eine Verfälschung der Messergebnisse durch Matrixeffekte zu umgehen, gerät dabei jedoch unweigerlich in einen Konzentrationsbereich des Analyten in der Probe, der, selbst bei Ausreizung aller Geräteparameter, nicht mehr – bzw. nur noch im Ausnahmefall – messbar ist, oder es wird alternativ eine geringgradigere Verdünnung gewählt, was dann jedoch zur Folge hat, dass einerseits das zu messende Signal bei Messung einer Realprobe abgeschwächt bzw. unterdrückt wird und damit negativen Einfluss auf die Empfindlichkeit hat, andererseits, und noch viel wesentlicher, die so erhobenen Messwerte nicht mehr mit der zuvor durchgeführten wässrigen Kalibration, welche diesen Matrixeffekten nicht unterworfen ist, korrelierbar und damit quantifizierbar sind.

Im gegenständlichen Fall war daher eine Untersuchung mittels Standard-Additionsverfahren zur Minimierung des Einflusses von Matrixeffekten und der Elimination daraus resultierender Verfälschungen unumgänglich.

Als weitere, gerätespezifische Parameter sind zu nennen:

- zur Messung eingesetztes Probenvolumen
- Ofenprogramm
- Lampenparameter
- Software- und Berechnungsparameter

Hauptaugenmerk bei der Optimierung der gerätespezifischen Parameter galt zum einen, wie auch bereits bei der Probenvorbereitung, der Minimierung von Matrixeffekten und zum anderen das Erreichen einer möglichst hohen Sensitivität, um die zu erwartenden niedrigen Lithiumkonzentrationen sicher und reproduzierbar quantifizieren zu können.

Das potenziell injizierbare Probenvolumen unter Verwendung eines Graphitrohrs vom Wand-Typ beträgt beim ZEE nit 650 der Firma Analytik Jena in der Summe 1-50 µl (Analytik\_Jena, 2019). Um eine maximal hohe Konzentration an Analyt zur Untersuchung zu bringen, wurde für die Injektion ein möglichst großes Probenvolumen angestrebt. Limitiert wurde dies jedoch durch die erforderliche Anwendung des Standardadditionsverfahrens. Durch die im Rahmen des Standard-Additionsverfahren zwingend notwendige Zugabe eines Standards definierter Konzentration zu jeder Messung entfielen bereits hierfür 20 µl an potenziellem Probenvolumen. Nach mehreren Versuchen auch unter Anpassung verschiedener Parameter des Ofenprogramms – insbesondere der Trocknungs- und Pyrolyseschritte - fiel die Entscheidung auf den Einsatz eines Probenvolumens von 20 µl (von theoretisch noch verbleibenden 30 µl). Das in das Graphitrohr injizierte Gesamtvolumen betrug somit in der Summe 40 µl.

In direkter Abhängigkeit vom Injizierten Volumen muss auch das Ofenprogramm gestaltet werden. Neben dem Injektionsvolumen richtet sich das Ofenprogramm insbesondere nach dem zu untersuchenden Analyten und seinen chemischen Eigenschaften sowie der Probenmatrix.

Ein typisches Ofenprogramm setzt sich aus folgenden Schritten zusammen:

- Trockenschritt(e)
- Pyrolyseschritt(e)
- Nullabgleich
- Atomisierung
- Ausheizen

Variablen innerhalb der Schritte sind, neben der Anzahl der einzelnen Schritte für sich, die Temperatur [°C], die Heizrate [°C/s], die Dauer [s], sowie der Gasfluss [minimal, mittel, maximal, Stopp] an a) Spülgas (Argon) und b) ggf. Zusatzgas (z.B. Pressluft).

Der oder die Trockenschritt(e) dienen dazu, die Flüssigkeit aus der injizierten Probe zu vertreiben und den Analyten gleichmäßig an der Wand des Graphitrohres zu verteilen. Insbesondere beim Einsatz großer Probenvolumina ist eine langsame, schrittweise Trocknung erforderlich, da nur diese eine gleichmäßige Verteilung des Analyten garantiert. Aus diesem Grund ist auch die vollständige Trocknung der Probe vor der sich anschließenden Pyrolyse essenziell, sonst verbleibende Flüssigkeit im Graphitrohr würde explosionsartig Verdampfen und hätte zum einen die massive Bildung von Wasser-/Säuredämpfen im Graphitrohr und zum anderen eine unkontrollierte Verteilung des Probenmaterials – z.B. aus dem Graphitrohr in den Ofenraum oder an die Ofenfester – zur Folge.

Nach verschiedenen Anpassungen, sowohl in Hinblick auf die Anzahl der Trockenschritte sowie unter Optimierung der Heizraten und der jeweiligen Haltedauer der einzelnen Trocknungsschritte sowie der jeweiligen Trocknungstemperaturen wurde, unter Beobachtung des Trocknungsvorganges während der einzelnen Trockenschritte, für die durchzuführenden Untersuchungen ein Trocknungsprogramm bestehend aus insgesamt vier verschiedenen Trocknungsschritten entwickelt.

Die gewählten Temperaturen orientierten sich u.a. an den Siedepunkten der Hauptbestandteile der zu untersuchenden Probenlösungen (Salpetersäure und Wasser). Relevante Konzentrationen an Wasserstoffperoxid waren in den zu untersuchenden Probenlösungen nicht mehr zu erwarten, da davon auszugehen ist, dass diese bereits im Rahmen des Aufschlussverfahrens praktisch quantitativ redoxchemisch, sowie evtl. Überschüsse thermisch zu Wasser und Sauerstoff, umgesetzt wurden.

Im Ergebnis wurde ein zwar vergleichsweise zeitintensiver, jedoch auch äußerst sauberer Trocknungsprozess erreicht, der geeignet war, das eingesetzte, vergleichsweise hohe Probenvolumen, homogen, und mit Abschluss des letzten Trockenschrittes vollständig, einzutrocknen.

Die Pyrolyse dient, wie bereits ausgeführt, dazu evtl. (noch) in der Probenlösung befindliche Matrix-Bestandteile – üblicherweise Kohlenstoffverbindungen – thermisch/oxidativ zu Kohlendioxid umzusetzen, sprich zu veraschen. Hierfür sind deutlich höhere Temperaturen als zur bloßen Trocknung (i.R. > 600 °C) notwendig. Ein bestmöglichstes Ergebnis wurde mit zwei nacheinander durchgeführten Pyrolyseschritten erreicht, wobei der erste Schritt der eigentlichen Pyrolyse diente und Ziel des zweiten Schrittes in erster Linie war, das Rohr durch Spülen mit Inertgas (Argon) von während der ersten Pyrolyse entstandem Rauch zu befreien.

Da davon ausgegangen werden musste, dass insbesondere in denjenigen Proben, die lediglich mittels Proteinfällung präpariert wurden, noch mit erheblichen Mengen an Restmatrix zu rechnen ist – was sich im weiteren Verlauf auch durch das Auftreten vergleichsweise großer Mengen an Rauch während der Pyrolyse dieser Proben bestätigte – wurde bei diesen Proben während dem ersten Pyrolyseschritt mit Pressluft als Zusatzgas gespült, um durch die erhöhte Sauerstoffzufuhr auch größere Mengen in der Probenlösung an noch vorhandenen Kohlenstoffverbindungen effizient umsetzen zu können.

Bei der Untersuchung der mittels Mikrowellenaufschluss vorbereiteten Gewebeproben konnte – zugunsten einer längeren Rohrlebensdauer – auf die zusätzliche Verwendung von Pressluft verzichtet werden, da entsprechende Matrixbestandteile zum größten Teil bereits im Rahmen des Aufschlussverfahrens oxidativ eliminiert worden waren.

(Welz, et al., 1997) führen für Lithium eine Atomisierungstemperatur von 2200 °C für quergeheizte Rohre und 2600 °C für längsgeheizte Rohre auf, eigene Versuche erbrachten optimale Ergebnisse – bestmögliche Empfindlichkeit bei gleichzeitig akzeptabler Rohrlebensdauer – bei 2300 °C und damit in einem Bereich wie von (Welz, et al., 1997) beschrieben.

Um die eingesetzten Graphitrohre bestmöglichst zu schonen, wurde mit 2350 °C eine Ausheiztemperatur lediglich knapp über der Atomisierungstemperatur gewählt.

Als Strahlungsquelle kam für die durchgeführten Untersuchungen eine neongefüllte, Lithium-Einelement-Hohlkathodenlampe (HKL) der Firma Analytik Jena mit einer Hauptanalysenwellenlänge von 670,8 nm und einem Betriebsstrom von 5 mA sowie einem Maximalstrom von 10 mA zum Einsatz.

Obwohl zwar bereits vor Beginn der Voruntersuchungen absehbar gewesen war, dass für die angestrebten Untersuchungen aufgrund der notwendigen hohen Empfindlichkeit es mit hoher Wahrscheinlichkeit sinnvoll ist, die Hauptanalysenwellenlänge für Lithium von 670,8 nm für die Messungen heranzuziehen, wurden, z.B. für den Fall, dass auf den Nebenlinie zu erwartende Matrixeffekte weniger ausgeprägt zur Geltung kommen, auch die mit den Nebenlinien um 323,3 nm und 610,4 nm erzielbaren Messergebnisse in einzelnen Versuchen überprüft. Wie jedoch bereits zu erwarten war, wurden die besten Ergebnisse auf Wellenlinien im Bereich von 670,8 nm erzielt.

Weitere Lampenparameter die es optimieren galt waren die Spaltbreite, sowie der Lampenbetriebsstrom.

Das Spektrometer des ZEEnit 650 bietet als mögliche Breiten des Eintritts- sowie des Austrittsspalt folgende Spaltbreiten: 0,2 nm, 0,5 nm, 0,8 nm und 1,2 nm.

Die Spaltbreite wurde unterschiedlichen Versuchen schrittweise, beginnend mit der kleinsten Spaltbreite von 0,2 nm bis hin zu der maximalen Spaltbreite von 1,2 nm angepasst. Beste Ergebnisse wurden mit den Spaltbreiten 0,8 nm und 1,2 nm erzielt. Da bei einer Steigerung der Spaltbreite von 0,8 nm auf 1,2 nm keine signifikante Steigerung der Messempfindlichkeit mehr festgestellt werden konnte, wurde letztendlich eine Spaltbreite von 0,8 nm für die zu untersuchenden Proben gewählt.

Der Lampenstrom wurde, für eine bessere Messempfindlichkeit und eine längere Lampenlebensdauer, knapp unterhalb des üblichen Betriebsstroms von 5 mA zwischen 2,5 mA und 3,5 mA gewählt. Nach einer Feinoptimierung der Wellenlänge mittels automatischer Peaksuche für das Linienmaximum wurde das Energie-Niveau am Detektor über die eigens in der Software hinterlegte Abgleichfunktion des ZEEnit 650, mittels Anpassung der Spannung am Photomultiplier, auf 65 % - 75 % angepasst. Da die Leistungsparameter von Hohlkathodenlampen sowohl von den Umgebungsbedingungen als auch vom Alter bzw. von der bereits abgeleisteten Betriebsdauer der Hohlkathodenlampe abhängen und damit auch tagesabhängigen Schwankungen unterliegen, musste eine entsprechende Optimierung und Anpassung messtäglich durchgeführt werden.

Neben den klassischen Lampenparametern waren diverse Software-/Berechnungsparameter insbesondere zur Signalauswertung festzulegen und anzupassen. Einer integralen Auswertung der Peakflächen wurde hierbei der Vorzug gegenüber einer Auswertung der Peakhöhen gegeben, da diese sich insbesondere in niedrigeren Konzentrationsbereichen ausreißerstabiler und damit reproduzierbarer zeigte. Die Integrationszeit sowie die Messdauer wurde anhand von sowohl wässrigen Standards in verschiedenen Konzentrationsbereichen, als auch mittels Realproben so optimiert, dass gewährleistet wurde, die vollständige Peakfläche zu einzubeziehen, ohne über einen längeren Zeitraum die Basislinie mit zu integrieren. Die Peak-Glättung wurde bewusst niedrig gehalten, um ein möglichst natives und damit eigenbeurteilbares Messsignal zu erhalten. Zur Untergrundkorrektur wurde aufgrund der höheren Empfindlichkeit auf eine 2-Feld-Messung bei ausgeschaltetem Magnetfeld sowie bei maximaler Feldstärke (1 Tesla) zurückgegriffen.

### 5.2.3. Überblick Untersuchungsablauf und finale Methodenparameter

#### 5.2.3.1. Probenvorbereitung

Die Probenvorbereitung erfolgte für bereits flüssig vorliegendes Probenmaterial nach Durchführung einer Proteinfällung bei gleichzeitiger Verdünnung. Hierzu wurden in einem 1,5 ml Polypropylen Eppendorf Tube® 800 µl 4 %-tigel Salpetersäure, hergestellt aus 65 %-tiger HNO<sub>3</sub> Suprapur® der Firma Merck verdünnt mit hochreinem Wasser aus einer Millipore Milli-Q® Gradient Anlage mit nachgeschaltetem Millipak® 40 Filter vorgelegt und im Anschluss 400 µl Probenmaterial zugegeben.

Nach Durchmischung der Probe mittels Vortex-Genie™ 2 Vortexer der Firma Scientific Industries wurde die Probe 7 Minuten bei 13300 rpm in einer Mikrozentrifuge (Spectrafuge™ 24 der Firma Labnet) zentrifugiert. Nach Zentrifugation wurde ein Aliquot des Überstandes (Überstandsvolumen ca. 900 µl) in einen 1 ml Cup des MPE 60 Autosamplers überführt und der Autosampler mit der zu untersuchenden Probe bestückt.

Diese vergleichsweise unkomplizierte Probenvorbereitung war hingegen zur Untersuchung der akquirierten Gewebeproben aus nachvollziehbaren Gründen nicht möglich. Es musste auf ein vergleichsweise aufwändiges nasschemisches Aufschlussverfahren zurückgegriffen werden.

Hierfür wurden ca. 1 g des zu untersuchenden Gewebes mittels Analysenwaage (Mettler AE166) in PTFE-TFM® Mikrowellentiegel (Perfluorpropylvinylether modifiziertes Polytetrafluorethylen) eingewogen und mit 1 ml 65 %-tiger HNO<sub>3</sub> Suprapur® sowie 1,5 ml 30%-igen Wasserstoffperoxid der Firma Merck versetzt. Anschließend wurden die Tiegel mit Deckeln, ebenfalls bestehend aus PTFE-TFM®, verschlossen und in Mäntel aus Spezialkunststoff gegeben. Diese wurden in den Mikrowellenrotor verbracht und dort mittels Drehmomentschlüssel fixiert. Der eingesetzte Rotor fasst sechs Aufschlussbehälter, sodass in einem Aufschlusszyklus insgesamt sechs Proben bzw. fünf Proben und ein Blindwert/Leerwert, bestehend aus 1 ml HNO<sub>3</sub> + 1,5 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, aufgeschlossen werden konnten. Zur fortlaufenden Kontrolle auf mögliche Verunreinigungen – sowohl die Chemikalien als auch die Aufschlussgefäße betreffend – wurden an jedem Aufschlusstag entsprechende Blindwerte mitaufgeschlossen und mituntersucht. Die eingesetzten Chemikalien wurden für die entsprechenden Aufschlusstage in speziell hierfür vorgesehene Arbeitsflaschen mit geringerem Volumen überführt, das eingesetzte H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> wurde täglich frisch abgefüllt.

Nach dem Arretieren der Aufschlussgefäße im Rotor wurde dieser in die Mikrowelle (Milestone MLS-1200 mit Bediengerät MEGA-240 und EM30 Absaugeinheit) eingesetzt und die zu untersuchenden Proben wurden mit angepassten Mikrowellenprogramm wie folgt aufgeschlossen:

*Tabelle 4: Mikrowellenprogramm*

| <b>Step</b> | <b>Time [min:s]</b> | <b>Power [Watt]</b> |
|-------------|---------------------|---------------------|
| <b>1</b>    | <b>01:00</b>        | <b>250</b>          |
| <b>2</b>    | <b>01:00</b>        | <b>0</b>            |
| <b>3</b>    | <b>08:00</b>        | <b>250</b>          |
| <b>4</b>    | <b>05:00</b>        | <b>450</b>          |
| <b>5</b>    | <b>05:00</b>        | <b>700</b>          |
| <b>6</b>    | <b>01:00</b>        | <b>700</b>          |
| <b>7</b>    | <b>02:00</b>        | <b>250</b>          |

Nach dem letzten Heizschritt mit 250 Watt über 2 Minuten folgte eine 22-minütige Abkühlphase, die sogenannte Ventilationsphase, womit ein vollständiger Aufschluss mit einer Laufzeit von insgesamt 55 Minuten realisierbar war. Im Anschluss wurden die so gewonnen Proben in eigens dafür vorbereitete und nummerierte 10 ml Polypropylenröhrchen überführt und nach vollständigem

Abkühlen auf Raumtemperatur mittels Millepore Wasser auf ein exaktes Volumen (in der Regel wieder auf 2,5 ml) aufgefüllt. Nach Durchmischung der Proben wurde – analog zu den mittels Proteinfällung gewonnen Proben – ein Aliquot von 1 ml in einen nummerierten 1 ml Cup des MPE-60 Autosamplers überführt und im Autosampler entsprechenden positioniert.

#### 5.2.3.2. Probenmessung mittels Graphitrohratomabsorbtionsspektroskopie

Die so gewonnen Proben wurden im Anschluss mittels Graphitrohratomabsorbtionsspektroskopie unter Verwendung folgender Parameter untersucht:

- a) Methodenparameter bereits flüssig vorliegender Proben nach Proteinfällung:

Lithium Standardaddition 3 Additionen

Tabelle 5: Einstellungen Spektrometer flüssige Proben

| Spektrometer:              |                      |                   |                       |
|----------------------------|----------------------|-------------------|-----------------------|
| Linie                      | 670.8 nm             | Spalt             | 0,8 nm                |
| Lampentyp                  | HKL                  | Lampenstrom       | variabel (2.0-3.0 mA) |
| Integrations-Art           | Integralwert         | Integrationszeit  | 2.5 s                 |
| PMT (photomultiplier tube) | variabel (ca. 400 V) | Feldmodus         | 2-Feld                |
| AZ-Zeit                    | 2.5 s                | Peak-Glättung     | 4/11                  |
| Verzögerung                | 0.5 s                |                   |                       |
| Feldstärke (Max.)          | 1 Tesla              | Feldstärke (Med.) | ---                   |
|                            |                      |                   |                       |

Tabelle 6: Ofeneinstellungen flüssige Proben

| Ofen:     |              |                    |             |                   |          |              |          |        |       |
|-----------|--------------|--------------------|-------------|-------------------|----------|--------------|----------|--------|-------|
| Rohrform: |              | Wand               |             |                   |          |              |          |        |       |
| Clean:    |              | Temperatur 2400 °C |             | Heizrate 500 °C/s |          | Halten 6.0 s |          |        |       |
| Nr        | Typ          | Temp [°C]          | Rate [°C/s] | Halten [s]        | Zeit [s] | Gas          |          | Aktion |       |
|           |              |                    |             |                   |          | Spülg.       | Zusatzg. | AZ/s   | Int/s |
| 1         | Trocknen     | 90                 | 10          | 25                | 32       | Max          | Stopp    |        |       |
| 2         | Trocknen     | 98                 | 2           | 25                | 29       | Max          | Stopp    |        |       |
| 3         | Trocknen     | 110                | 2           | 10                | 16       | Max          | Stopp    |        |       |
| 4         | Trocknen     | 130                | 50          | 10                | 10.4     | Max          | Stopp    |        |       |
| 5         | Pyrolyse     | 640                | 150         | 6                 | 9.4      | Min          | Mitte    |        |       |
| 6         | Pyrolyse     | 670                | 200         | 2                 | 2.2      | Max          | Stopp    |        |       |
| 7         | AZ*          | 670                | 0           | 4                 | 4        | Min          | Stopp    | 0      | 3.7   |
| 8         | Atomisierung | 2300               | FP          | 5                 | 5.8      | Min          | Stopp    |        |       |
| 9         | Ausheizen    | 2350               | 500         | 4                 | 4.1      | Max          | Stopp    |        |       |



Tabelle 7: Einstellungen Probengeber flüssige Proben

| Probengeber:    |                |                    |                    |
|-----------------|----------------|--------------------|--------------------|
| Probengeber     | MPE 60         | Tellertyp          | 89 Positionen      |
| Arbeitsweise    | kontinuierlich | Spülen             | nach jeder Messung |
| Spülzyklen      | 2              | Injekt. Vol.       | 20 µl              |
|                 |                | Ablagetiefe        | -1.1 mm            |
| Geschwindigkeit | 1              |                    |                    |
| Verdünnung      | aus            |                    |                    |
|                 |                | Anreicherung       | aus                |
| Modifizier      | aus            | thermische Vorbeh. | aus                |

Tabelle 8: Kalibrationsbedingungen flüssige Proben

| Kalibrationsbedingungen: |                   |                      |                  |
|--------------------------|-------------------|----------------------|------------------|
| Kalib. Verfahren         | Standard-Addition | Kalib.-Einheit       | ng/ml            |
| Anzahl Standards         | 3                 | Umrechnungs-Fak.     | 1000             |
|                          |                   | Herstellung Addition | durch Verdünnung |
|                          |                   | Blindwertkorrektur   | Konz.Basis       |
| Max Add. Volumen         | 20.0 µl           |                      |                  |
| Ausgabe Einheit          | µg/l              | Umrechnungsfaktor    | 1000             |
| Stammlösung              | 10.000 ng/ml      | Achsenabschnitt      |                  |

b) Methodenparameter Gewebeproben nach Aufschluss: Lithium Standardaddition 3 Additionen

Tabelle 9: Einstellungen Spektrometer Gewebeproben

| Spektrometer:              |                      |                   |                       |
|----------------------------|----------------------|-------------------|-----------------------|
| Linie                      | 670.8 nm             | Spalt             | 0,8 nm                |
| Lampentyp                  | HKL                  | Lampenstrom       | variabel (2.0-3.0 mA) |
| Integrations-Art           | Integralwert         | Integrationszeit  | 2.5 s                 |
| PMT (photomultiplier tube) | variabel (ca. 400 V) | Feldmodus         | 2-Feld                |
| AZ-Zeit                    | 2.5 s                | Peak-Glättung     | 4/11                  |
| Verzögerung                | 0.5 s                |                   |                       |
| Feldstärke (Max.)          | 1 Tesla              | Feldstärke (Med.) | ---                   |

Tabelle 10: Ofeneinstellungen Gewebeproben

| Ofen:     |              |                    |             |                   |          |        |              |        |       |
|-----------|--------------|--------------------|-------------|-------------------|----------|--------|--------------|--------|-------|
| Rohrform: |              | Wand               |             |                   |          |        |              |        |       |
| Clean:    |              | Temperatur 2400 °C |             | Heizrate 500 °C/s |          |        | Halten 6.0 s |        |       |
| Nr        | Typ          | Temp [°C]          | Rate [°C/s] | Halten [s]        | Zeit [s] | Gas    |              | Aktion |       |
|           |              |                    |             |                   |          | Spülg. | Zusatzg.     | AZ/s   | Int/s |
| 1         | Trocknen     | 90                 | 10          | 25                | 32       | Max    | Stopp        |        |       |
| 2         | Trocknen     | 98                 | 2           | 25                | 29       | Max    | Stopp        |        |       |
| 3         | Trocknen     | 110                | 2           | 10                | 16       | Max    | Stopp        |        |       |
| 4         | Trocknen     | 130                | 50          | 10                | 10.4     | Max    | Stopp        |        |       |
| 5         | Pyrolyse     | 640                | 150         | 6                 | 9.4      | Stopp  | Stopp        |        |       |
| 6         | Pyrolyse     | 670                | 200         | 2                 | 2.2      | Max    | Stopp        |        |       |
| 7         | AZ*          | 670                | 0           | 4                 | 4        | Min    | Stopp        | 0      | 3.7   |
| 8         | Atomisierung | 2300               | FP          | 5                 | 5.8      | Min    | Stopp        |        |       |
| 9         | Ausheizen    | 2350               | 500         | 4                 | 4.1      | Max    | Stopp        |        |       |

Tabelle 11: Einstellungen Probegeber Gewebeproben

| Probengeber:    |                |                    |                    |
|-----------------|----------------|--------------------|--------------------|
| Probengeber     | MPE 60         | Tellertyp          | 89 Positionen      |
| Arbeitsweise    | kontinuierlich | Spülen             | nach jeder Messung |
| Spülzyklen      | 2              | Injekt. Vol.       | 20 µl              |
|                 |                | Ablagetiefe        | -1.1 mm            |
| Geschwindigkeit | 1              |                    |                    |
| Verdünnung      | aus            |                    |                    |
|                 |                | Anreicherung       | aus                |
| Modifizier      | aus            | thermische Vorbeh. | aus                |

Tabelle 12: Kalibrationsbedingungen Gewebeproben

| Kalibrationsbedingungen: |                   |                      |                  |
|--------------------------|-------------------|----------------------|------------------|
| Kalib. Verfahren         | Standard-Addition | Kalib.-Einheit       | ng/ml            |
| Anzahl Standards         | 3                 | Umrechnungs-Fak.     | 1000             |
|                          |                   | Herstellung Addition | durch Verdünnung |
|                          |                   | Blindwertkorrektur   | Konz. Basis      |
| Max Add. Volumen         | 20.0 µl           |                      |                  |
| Ausgabe Einheit          | µg/l              | Umrechnungsfaktor    | 1000             |
| Stammlösung              | 10.000 ng/ml      | Achsenabschnitt      |                  |

Wie aus den Tabellen ersichtlich – und unter 5.2.2.3. Analytik mittels Graphitrohratomabsorptionsspektroskopie bereits beschrieben – waren die beiden durchgeführten Messmethoden – abgesehen von einem zusätzlichen Einsatz von Pressluft als Zusatzgas (vgl. Ofenprogramm) bei der Untersuchung der lediglich mittels Proteinfällung vorbereiteten Proben – identisch.

Die Lithiumkonzentrationen der Proben wurden, wie ebenfalls aus den Tabellen ersichtlich, nach dem Standard-Additionsverfahren bestimmt. Die Proben wurden in einem ersten Schritt ohne Zugabe eines Standards und dann in der Folge unter aufeinander folgenden Additionen dreier definierter Standards – 1,0 µL/l | 2,0 µg/l | 3,0 µg/l – gemessen. Die entsprechenden Standardlösungen wurden hergestellt mittels Merck Certipur® Lithium Standard. Zur Untersuchung einer einzigen Probe waren damit insgesamt 4 Einzelmessungen erforderlich.

Zur Qualitätskontrolle wurde vor jedem Messzyklus ein Blindwert, bestehend aus den jeweils eingesetzten Aufschluss-/Probenvorbereitungsreagenzien, ein HNO<sub>3</sub>-saurer Standard (PerkinElmer Pure Atomic Spectroscopy Standard Lithium) verdünnt auf eine Konzentration von 1 µg/l Lithium sowie ein ebenfalls vorverdünnter Plasmastandard - mit 0,85 µg/l Lithium, hergestellt durch eine 1:10000 Verdünnung eines 8500 µg/l Lithiumplasmastandards (ClinChek® - Control Level II, lyophilisiertes Kontrollplasma) und/oder mit 3,3 µg/l Lithium, hergestellt durch eine 1:1000 Verdünnung eines 3300 µg/l Lithiumplasmastandards (ClinChek® - Control Level I, lyophilisiertes Kontrollplasma) – gemessen.

## 5.3. Darstellung / statistische Auswertung der erhobenen Messdaten

### 5.3.1. Darstellung und statistische Auswertung der erhobenen Messdaten zum Lithiumstatus im menschlichen Körper

Um einen Überblick für die in den einzelnen Materialien gemessenen Lithiumkonzentrationen zu bekommen, wurden zunächst Balkendiagramme für alle der im Rahmen der Untersuchungen für den Lithiumstatus im menschlichen Körper erhobenen Messwerte materialbezogen mittels Microsoft Excel® graphisch erstellt. Die zugehörigen statistischen Basiskennzahlen für jedes Material wurden ebenfalls mittels Microsoft Excel® ermittelt.

Für einen besseren Überblick über die Verteilung von Lithium im menschlichen Körper wurden, ergänzenden zu den materialbezogenen Darstellungen, zudem fallbezogene (n= 46) Balkendiagramme erstellt.

Zusätzlich wurden alle erhobenen Messdaten nochmals mit einem Box-Plot-Diagramm ausgewertet. Anschließend wurde auf eine mögliche Korrelation zwischen den in den unterschiedlichen Materialien zu messenden Lithiumkonzentrationen mittels IBM® SPSS® Statistics, sowohl mittels Pearson-Korrelation als auch mittels Spearman-Korrelation geprüft und die zugehörigen Streudiagramme erstellt.

Die Verhältnisse der in den einzelnen Materialien gemessenen Lithiumkonzentrationen zu den im korrespondierenden Oberschenkelvenenblut gemessenen Lithiumkonzentrationen wurden mittels Microsoft Excel® berechnet.

### 5.3.2. Statistische Auswertung der erhobenen Messdaten in unterschiedlicher Personengruppen

Zunächst erfolgte eine geschlechterbezogene Auswertung der erhobenen Messdaten. Ausgewertet wurden insgesamt 420 Proben, hiervon 325 Proben männlicher Leichen und 95 Proben weiblicher Leichen. Nach Erhebung statistischer Basiskennzahlen mittels Microsoft Excel® wurde mittels IBM® SPSS® Statistics ein Mediantest bei unabhängigen Stichproben durchgeführt.

Im Anschluss wurde eine Auswertung der erhobenen Daten im Hinblick auf das Alter sowie nochmals des Geschlechts durchgeführt. Entsprechende statistische Basiskennzahlen und Box-Plots wurden mit Microsoft Excel® ermittelt bzw. erstellt. Ergänzend zur Beurteilung einer sich andeutenden Korrelation zwischen zu erwartenden Lithiumkonzentrationen und dem Alter wurden weiterführende statistische Tests mit Kruskal-Wallis-Test sowie einem paarweisen Vergleich aller Alterskohorten mittels SPSS® durchgeführt.

Zur statistischen Auswertung bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen basal niedrigen Lithiumkonzentrationen und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein Ableben als Folge eines suizidalen Geschehens wurden zunächst sechs Alterskohorten (< 20 Jahre, 20-30 Jahre, 31-40 Jahre, 41-50 Jahre, 51-60 Jahre und > 60 Jahre) gebildet. Auf eine geschlechtsabhängige Auswertung der Daten wurde bei fehlendem Zusammenhang zwischen den zu messenden Lithiumkonzentrationen und dem Geschlecht verzichtet. Eine statistische Auswertung erfolgte mittels Microsoft Excel® und IBM® SPSS® Statistics, zunächst unter Reduktion der Anzahl an Alterskohorten über mehrere Etappen, bis hin zu einer abschließenden Untersuchung über den vollständigen Datensatz hinweg, ohne Bildung von Alterskohorten. Die durchgeführte Reduktion der Anzahl an Alterskohorten diente einer schrittweisen Erhöhung der Fallzahlen pro Kohorte, bei sonst, insbesondere im höheren Alter, zu dünnem Kollektiv.

Für die Betrachtung von sechs Alterskohorten wurden mittels Microsoft Excel® zunächst die statistischen Basiskennzahlen (Mittelwert, Median und Standardabweichung) ermittelt. Bei bereits hier auffallenden - und durch die insbesondere bei den höheren Alterskohorten niedrigen Fallzahlen erklärbar - inkonsistenten Daten wurde auf eine weitere statistische Auswertung mittels SPSS® verzichtet.

Die übrigen Altersgruppen wurden vorab ebenfalls zunächst mittels Microsoft Excel® (statistische Basiskennzahlen, Box-Plot, Medianvergleich) und im Anschluss mittels IBM® SPSS® Statistics (Kendall-Tau-b und Spearman-Rho) auf eine mögliche Korrelation bzgl. gemessenem basalen Lithiumspiegel und einem möglicherweise erhöhten Risiko, an einem suizidalen Geschehen zu versterben untersucht.

Für das Gesamtkollektiv, ohne Einteilung in Alterskohorten, wurde ergänzend ein Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben durchgeführt.

Die Beurteilung bzgl. eines Zusammenhangs zwischen Lithiumkonzentration und dem Risiko, eine Suchterkrankung zu entwickeln, fand mittels Microsoft Excel® (statistische Basiskennzahlen / Box-Plot) statt. Auf ergänzende Berechnungen mit SPSS® wurde verzichtet, da sich aus den mittels Microsoft Excel® erhobenen Daten bereits ergab, dass ein Zusammenhang nicht erkennbar ist.

## 6. Ergebnisse

### 6.1. Lithium Verteilung im Körper

Zur Beurteilung der Lithiumverteilung im menschlichen Körper wurde in der hier vorgestellten Arbeit ein breiter Querschnitt an menschlichen Körperflüssigkeiten sowie an diversen Gewebeproben systematisch untersucht. Die Messungen erfolgten nach entsprechender Probenvorbereitung mittels Atomabsorptionsspektroskopie (vgl. 5.2.3.). Untersucht wurden, soweit im Einzelfall vorhanden, Oberschenkelvenenblut, Herzblut, Liquor, Herz(muskulatur), Lunge, Schilddrüse, Niere, Leber, Milz, Großhirnrinde, Großhirnmark und Kleinhirn.

#### 6.1.1. Graphische Darstellung aller Messerwerte nach Material

Im Folgenden werden sämtliche Einzelmesswerte bezogen auf ein entsprechendes Untersuchungsmaterial mit den zugehörigen statistischen Eckdaten dargestellt.

##### 6.1.1.1. Oberschenkelvenenblut

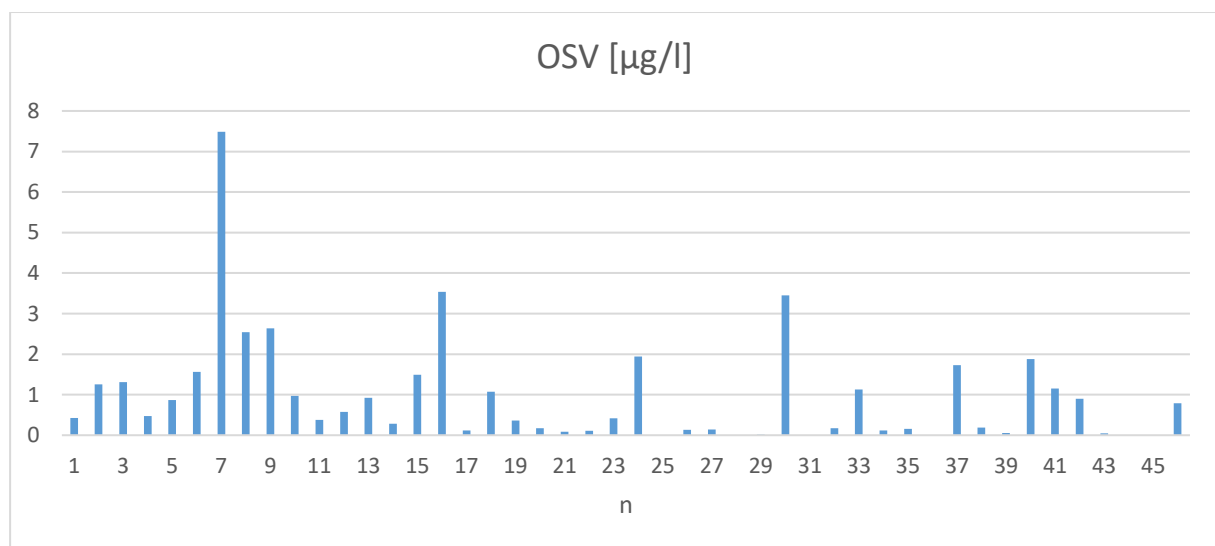


Abbildung 4: Lithiumkonzentrationen im Oberschenkelvenenblut

| Minimum | Maximum | Median | Mittelwert | Standardabweichung |
|---------|---------|--------|------------|--------------------|
| 0,017   | 7,488   | 0,683  | 1,076      | 1,37               |

Tabelle 13: Statistische Kennzahlen Oberschenkelvenenblut

| n (gesamt) | n (Messwerte) | n (nicht messbar) | nicht vorhanden | nicht messbar in % | messbar in % |
|------------|---------------|-------------------|-----------------|--------------------|--------------|
| 46         | 40            | 6                 | -               | 13,04              | 86,96        |

Tabelle 14: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Oberschenkelvenenblut

Im Oberschenkelvenenblut fand sich, unter Berücksichtigung von insgesamt 40 verwertbaren Messwerten, eine Lithiumkonzentration im Median von 0,683 µg/l und damit in einem, wie insoweit in der Literatur vorbeschrieben, vergleichsweise niedrigem Bereich (vgl. 2.4.). Der niedrigste gemessene Wert lag bei 0,017 µg/l und der höchste Messwert bei 7,488 µg/l.

### 6.1.1.2. Herzblut

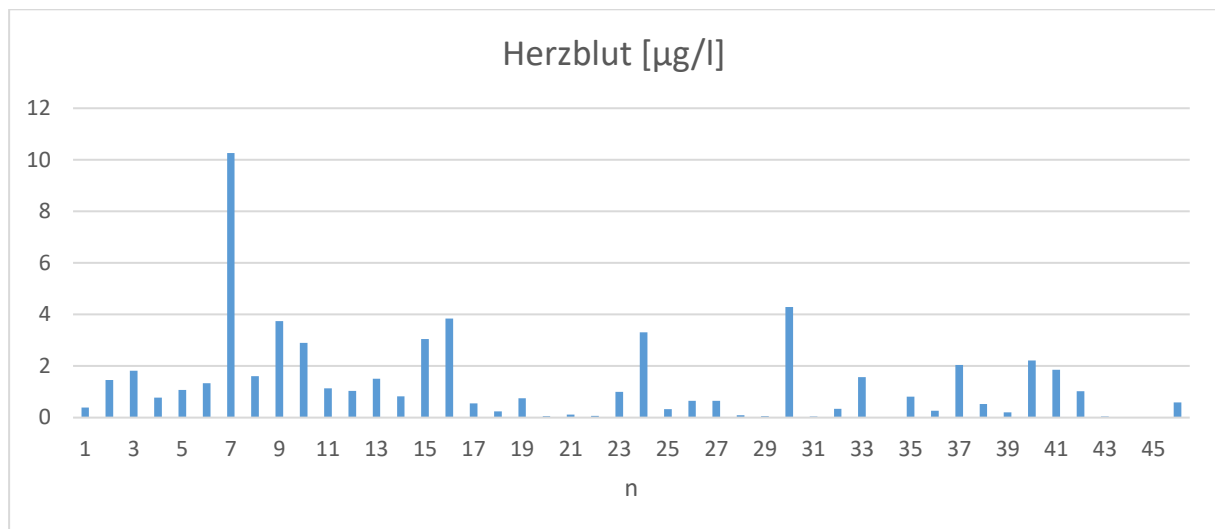


Abbildung 5: Lithiumkonzentrationen im Herzblut

| Minimum | Maximum | Median | Mittelwert | Standardabweichung |
|---------|---------|--------|------------|--------------------|
| 0,041   | 10,260  | 0,824  | 1,405      | 1,76               |

Tabelle 15: Statistische Kennzahlen Herzblut

| n (gesamt) | n (Messwerte) | n (nicht messbar) | nicht vorhanden | nicht messbar in % | messbar in % |
|------------|---------------|-------------------|-----------------|--------------------|--------------|
| 46         | 43            | 3                 | -               | 6,52               | 93,48        |

Tabelle 16: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Herzblut

Der Median im Herzblut lag unter Einbezug von insgesamt 43 verwertbaren Messwerten bei 0,824 µg/l und damit im Schnitt etwas höher als die in den untersuchten Oberschenkelvenenblutproben gemessenen Lithiumkonzentrationen. Die niedrigste gemessene Konzentration lag bei 0,041 µg/l die höchste bei 10,260 µg/l.

### 6.1.1.3. Liquor

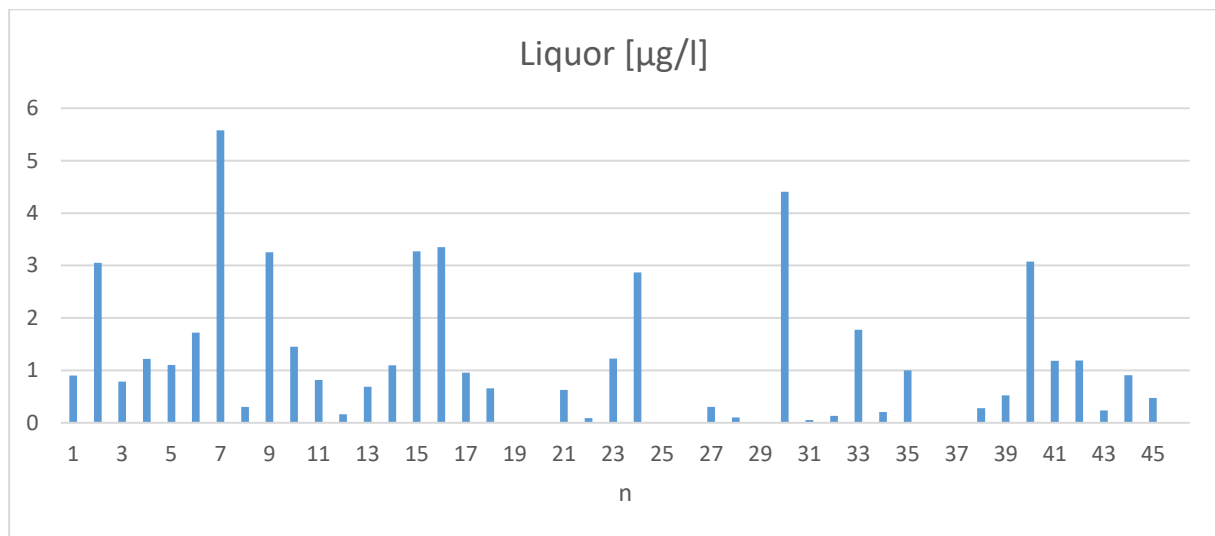


Abbildung 6: Lithiumkonzentrationen im Liquor

| Minimum | Maximum | Median | Mittelwert | Standardabweichung |
|---------|---------|--------|------------|--------------------|
| 0,016   | 5,579   | 0,908  | 1,309      | 1,31               |

Tabelle 17: Statistische Kennzahlen Liquor

| n (gesamt) | n (Messwerte) | n (nicht messbar) | nicht vorhanden | nicht messbar in % | messbar in % |
|------------|---------------|-------------------|-----------------|--------------------|--------------|
| 46         | 39            | 3                 | 4               | 6,52               | 93,48        |

Tabelle 18: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Liquor

Die im Liquor gemessenen Konzentrationen an Lithium lagen im Median bei 0,908 µg/l und damit in einem ebenfalls eher niedrigen Bereich. Insgesamt konnten 39 Messwerte erhoben werden, bei 4 von 46 Leichen konnte kein Liquor gewonnen werden, 3 Proben der verbleibenden 42 Proben waren nicht messbar. Die niedrigste gemessene Konzentration lag bei 0,016 µg/l die höchste gemessene Konzentration bei 5,579 µg/l.



#### 6.1.1.4. Herz(muskel)

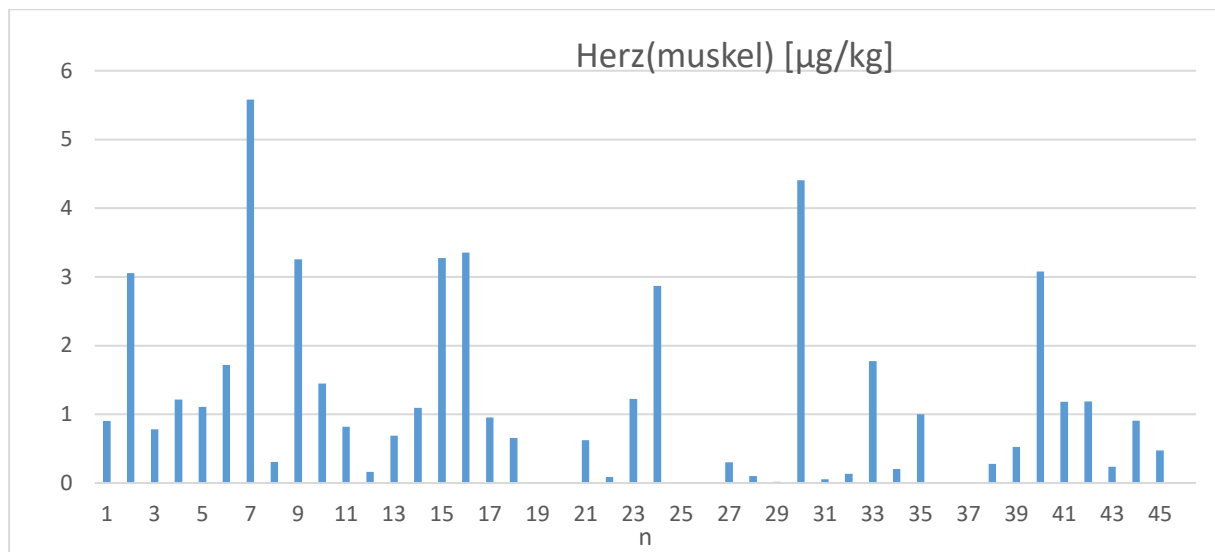


Abbildung 7: Lithiumkonzentrationen im Herz(muskel)

| Minimum | Maximum | Median | Mittelwert | Standardabweichung |
|---------|---------|--------|------------|--------------------|
| 0,030   | 14,514  | 1,304  | 2,624      | 3,31               |

Tabelle 19: Statistische Kennzahlen Herz(muskel)

| n (gesamt) | n (Messwerte) | n (nicht messbar) | nicht vorhanden | nicht messbar in % | messbar in % |
|------------|---------------|-------------------|-----------------|--------------------|--------------|
| 46         | 40            | 5                 | 1               | 10,87              | 89,13        |

Tabelle 20: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Herz(muskel)

Im Herz(muskel) konnte eine Lithiumkonzentration im Median von 1,304 µg/kg festgestellt werden. Das Minimum der messbaren Werte lag bei 0,030 µg/kg, der maximal Wert lag bei 14,514 µg/kg. Bei einer von insgesamt 46 Leichen lag keine Herzmuskelprobe zur Untersuchung vor.

#### 6.1.1.5. Lunge

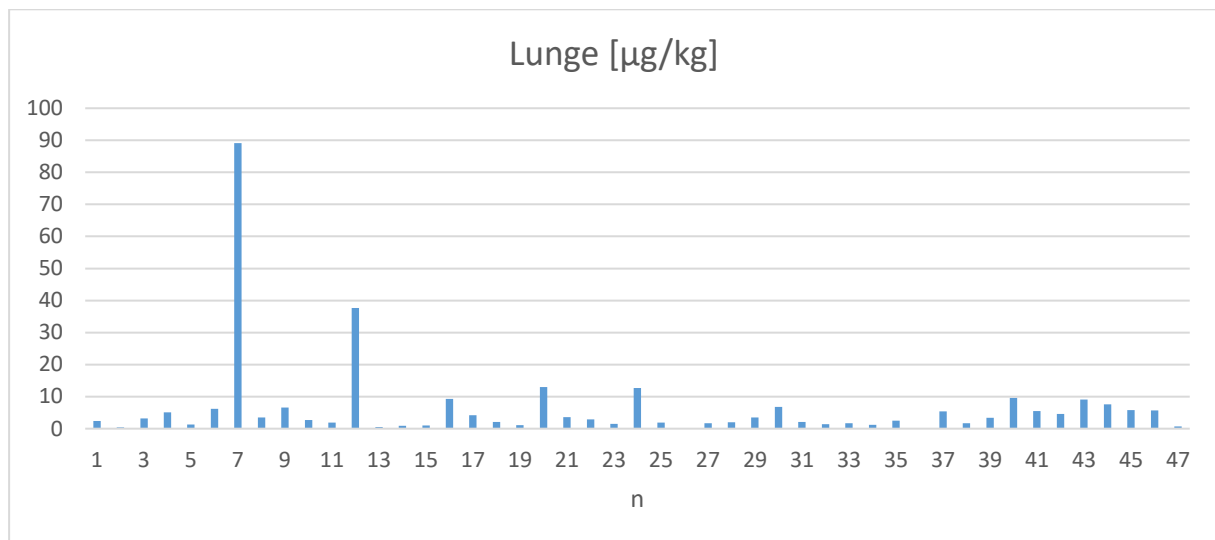


Abbildung 8: Lithiumkonzentrationen in der Lunge

| Minimum | Maximum | Median | Mittelwert | Standardabweichung |
|---------|---------|--------|------------|--------------------|
| 0,399   | 89,070  | 3,321  | 6,717      | 13,86              |

Tabelle 21: Statistische Kennzahlen Lunge

| n (gesamt) | n (Messwerte) | n (nicht messbar) | nicht vorhanden | nicht messbar in % | messbar in % |
|------------|---------------|-------------------|-----------------|--------------------|--------------|
| 46         | 44            | 2                 | -               | 4,35               | 95,65        |

Tabelle 22: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Lunge

Die gemessenen Lithiumkonzentrationen in der Lunge waren, sowohl was den Median mit 3,321 µg/kg angeht, als auch in Bezug auf die minimal und maximal gemessenen Lithiumkonzentrationen im Vergleich zu den übrigen Materialien die höchsten. Sie unterlagen jedoch zum Teil nicht unerheblichen Schwankungen und korrelierten, zwar hoch signifikant, jedoch in geringerem Ausmaß mit denen in anderen Materialien erhobenen Messwerten (vgl. 6.1.3.2.).

#### 6.1.1.6. Schilddrüse

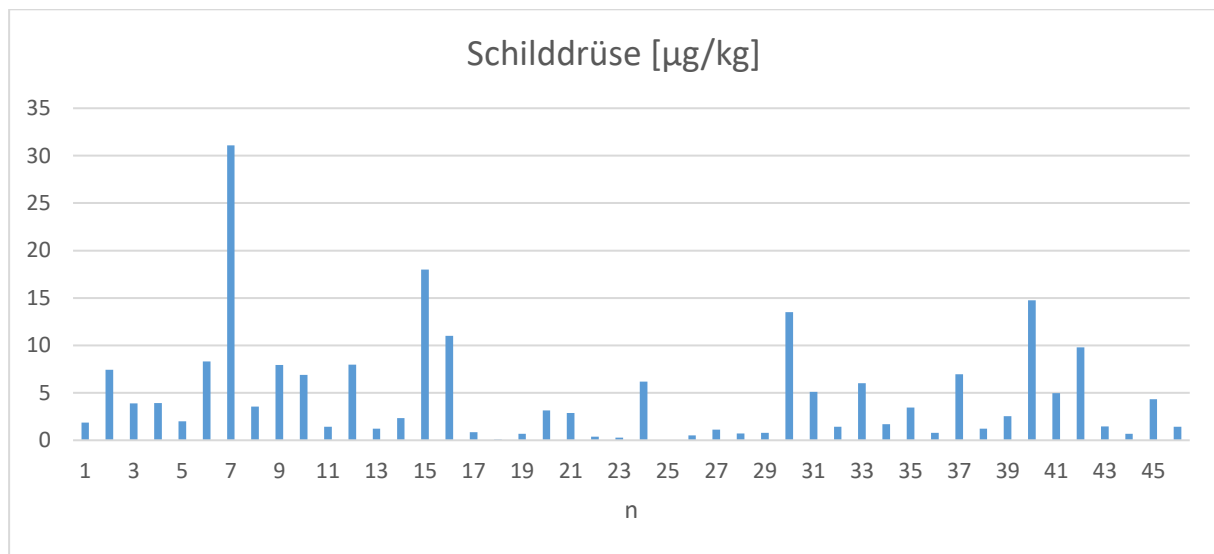


Abbildung 9: Lithiumkonzentrationen in der Schilddrüse

| Minimum | Maximum | Median | Mittelwert | Standardabweichung |
|---------|---------|--------|------------|--------------------|
| 0,088   | 31,098  | 3,001  | 4,889      | 5,75               |

Tabelle 23: Statistische Kennzahlen Schilddrüse

| n (gesamt) | n (Messwerte) | n (nicht messbar) | nicht vorhanden | nicht messbar in % | messbar in % |
|------------|---------------|-------------------|-----------------|--------------------|--------------|
| 46         | 45            | 1                 | -               | 2,17               | 97,83        |

Tabelle 24: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Schilddrüse

In der Schilddrüse lagen die zu messenden Konzentrationen ebenfalls in einem überdurchschnittlich hohen Bereich (Median = 3,001 µg/kg) und zeigten – mit Ausnahme der drei lipidreicheren Gewebe Großhirnrinde, Großhirnmark und Kleinhirn – zudem eine hohe Korrelation zu den übrigen Materialien (vgl. 6.1.3.2.). Der niedrigste gemessene Wert lag bei 0,088 µg/kg und der höchste gemessene Wert bei 31,098 µg/kg. Der Median der Quotienten aus den gemessenen Konzentrationen Li [µg/kg] (Schilddrüse) / Li [µg/l] (Oberschenkelvenenblut) lag bei 5,3 (vgl. auch Tabelle 37: Verhältnis der im Oberschenkelvenenblut gemessenen Lithiumkonzentrationen zu den gemessenen Lithiumkonzentrationen in den anderen Materialien. Eine solche Aufkonzentration an Lithium in der Schilddrüse im Vergleich zu anderen Geweben bzw. zu den gemessenen Serumkonzentrationen wurden in der Literatur bereits in den 70-Jahren beschrieben. So konnten (Berens, et al., 1970) in einer Studie an Ratten nach längerfristiger Gabe von Lithium um den Faktor 2,5 - 3 höhere Konzentrationen an Lithium in der Schilddrüse feststellen als in den gemessenen Vergleichsseren.

#### 6.1.1.7. Niere

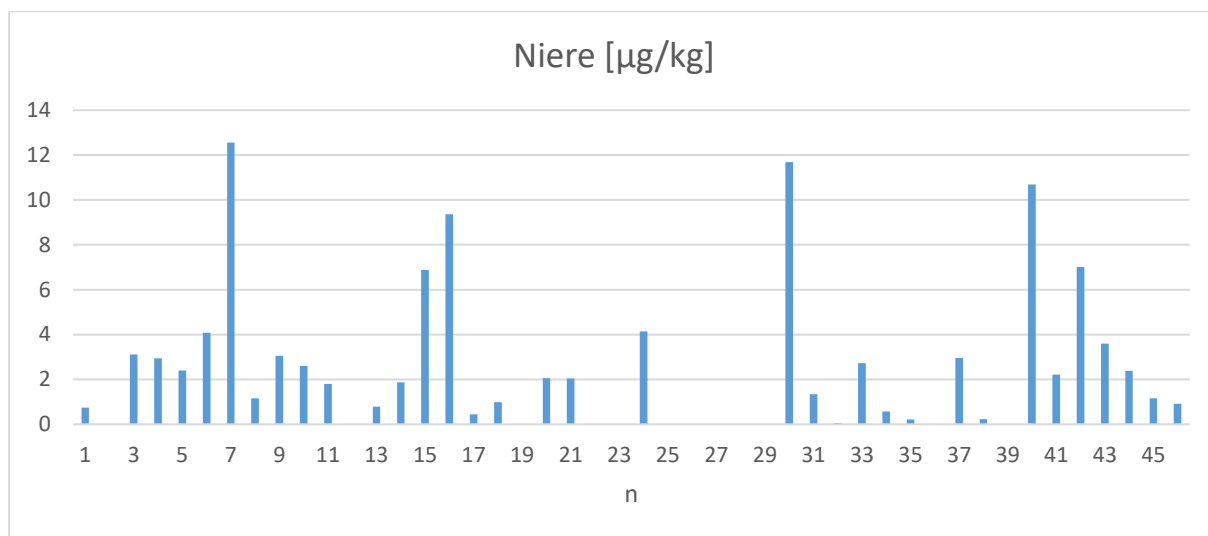


Abbildung 10: Lithiumkonzentrationen in der Niere

| Minimum | Maximum | Median | Mittelwert | Standardabweichung |
|---------|---------|--------|------------|--------------------|
| 0,062   | 12,561  | 2,389  | 3,395      | 3,35               |

Tabelle 25: Statistische Kennzahlen Niere

| n (gesamt) | n (Messwerte) | n (nicht messbar) | nicht vorhanden | nicht messbar in % | messbar in % |
|------------|---------------|-------------------|-----------------|--------------------|--------------|
| 46         | 34            | 12                | -               | 26,09              | 73,91        |

Tabelle 26: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Niere

In der Niere fanden sich Lithiumkonzentrationen im Median von 2,389 µg/kg. Der minimale Wert lag bei 0,062 µg/kg und der maximale Wert bei 12,561 µg/kg. Nicht messbar waren rund 26 % der Proben und damit ca. ein Viertel aller Proben.

#### 6.1.1.8. Leber

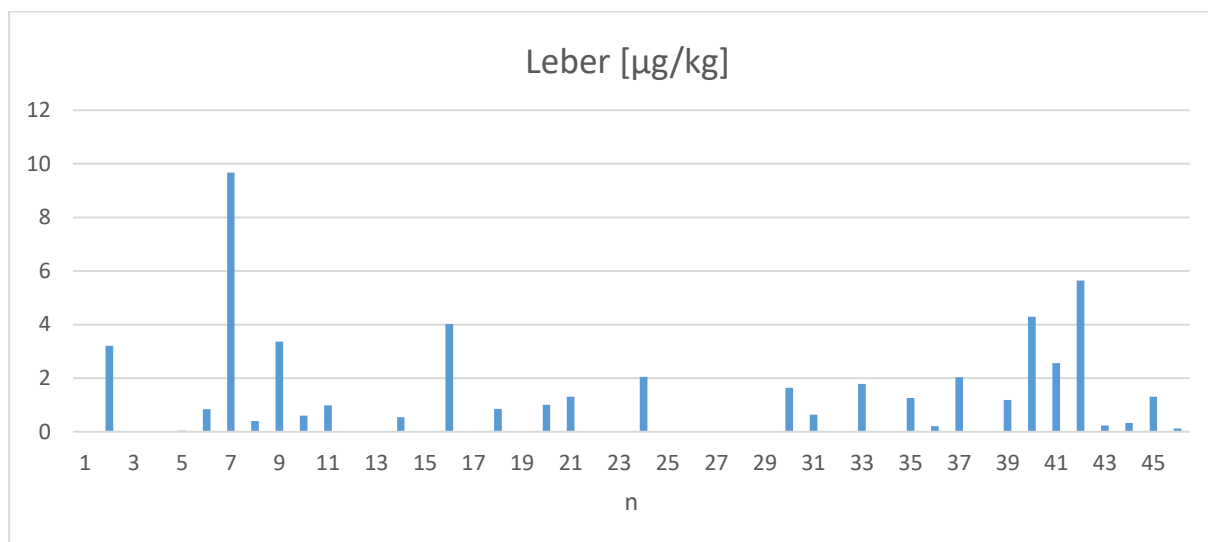


Abbildung 11: Lithiumkonzentrationen in der Leber

| Minimum | Maximum | Median | Mittelwert | Standardabweichung |
|---------|---------|--------|------------|--------------------|
| 0,037   | 9,674   | 1,223  | 1,949      | 2,09               |

Tabelle 27: Statistische Kennzahlen Leber

| n (gesamt) | n (Messwerte) | n (nicht messbar) | nicht vorhanden | nicht messbar in % | messbar in % |
|------------|---------------|-------------------|-----------------|--------------------|--------------|
| 46         | 28            | 18                | -               | 39,13              | 60,87        |

Tabelle 28: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Leber

Die in der Leber gemessenen Konzentrationen an Lithium lagen zwischen 0,037 µg/kg und 9,674 µg/kg. Der Median lag bei 1,223 µg/kg. Der Anteil an nicht messbaren Proben lag mit knapp 40 % nochmals über der Ausfallquote der Nierenproben.

#### 6.1.1.9. Milz

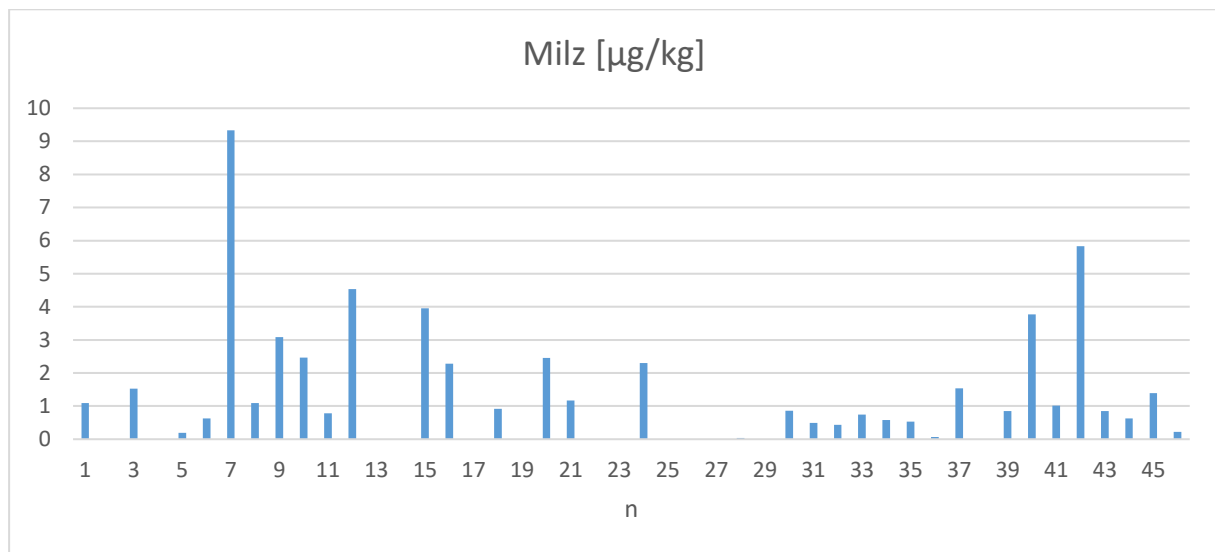


Abbildung 12: Lithiumkonzentrationen in der Milz

| Minimum | Maximum | Median | Mittelwert | Standardabweichung |
|---------|---------|--------|------------|--------------------|
| 0,038   | 9,334   | 1,055  | 1,847      | 1,97               |

Tabelle 29: Statistische Kennzahlen Milz

| n (gesamt) | n (Messwerte) | n (nicht messbar) | nicht vorhanden | nicht messbar in % | messbar in % |
|------------|---------------|-------------------|-----------------|--------------------|--------------|
| 46         | 33            | 13                | -               | 28,26              | 71,74        |

Tabelle 30: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Milz

Im Milzgewebe fanden sich vergleichbare Lithiumkonzentrationen wie im Lebergewebe. Der Median der gemessenen Lithiumkonzentrationen lag bei 1,055 µg/kg, der niedrigste gemessene Wert lag bei 0,038 µg/kg und der höchste gemessene Wert bei 9,334 µg/kg. Wie bereits im Nieren- und im Lebergewebe lag der Anteil an nicht messbaren Proben mit 28 % in einem vergleichsweise hohen Bereich.

#### 6.1.1.10. Großhirnrinde

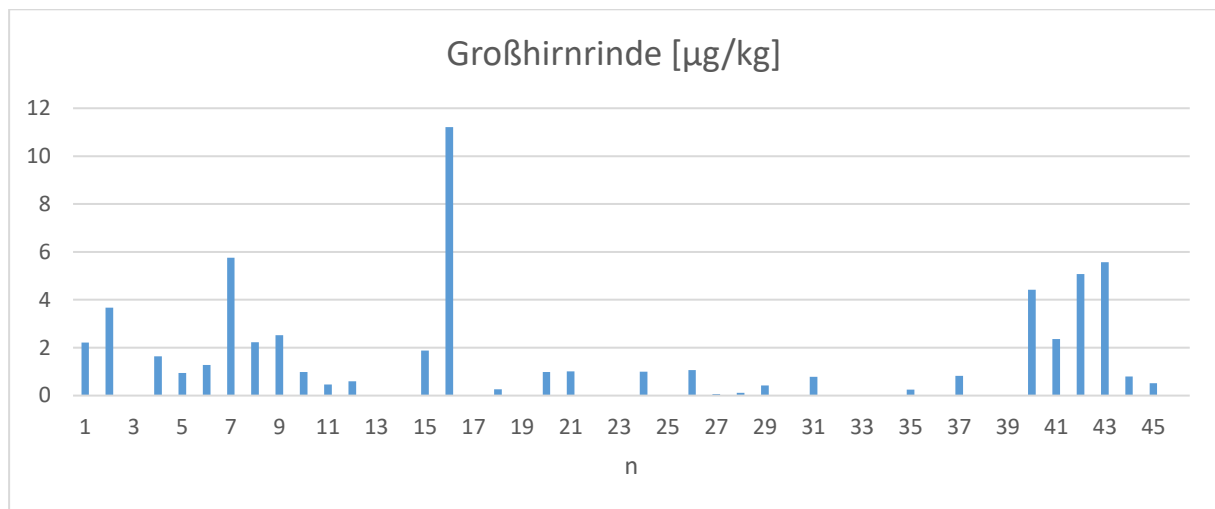


Abbildung 13: Lithiumkonzentrationen in der Großhirnrinde

| Minimum | Maximum | Median | Mittelwert | Standardabweichung |
|---------|---------|--------|------------|--------------------|
| 0,067   | 11,210  | 1,041  | 2,129      | 2,39               |

Tabelle 31: Statistische Kennzahlen Großhirnrinde

| n (gesamt) | n (Messwerte) | n (nicht messbar) | nicht vorhanden | nicht messbar in % | messbar in % |
|------------|---------------|-------------------|-----------------|--------------------|--------------|
| 46         | 30            | 16                | -               | 34,78              | 65,22        |

Tabelle 32: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Großhirnrinde

In der Großhirnrinde lag die gemessene Lithiumkonzentration im Median bei 1,041 µg/kg. Das Minimum lag bei 0,067 µg/g Lithium und das Maximum bei 11,210 µg/g Lithium. Messbar waren insgesamt lediglich 30 von insgesamt 46 Proben, entsprechend in einem Bereich von 65 % der gesammelten Proben. Die Ausfallquote lag somit bei rund 35 %.

#### 6.1.1.11. Großhirnmark

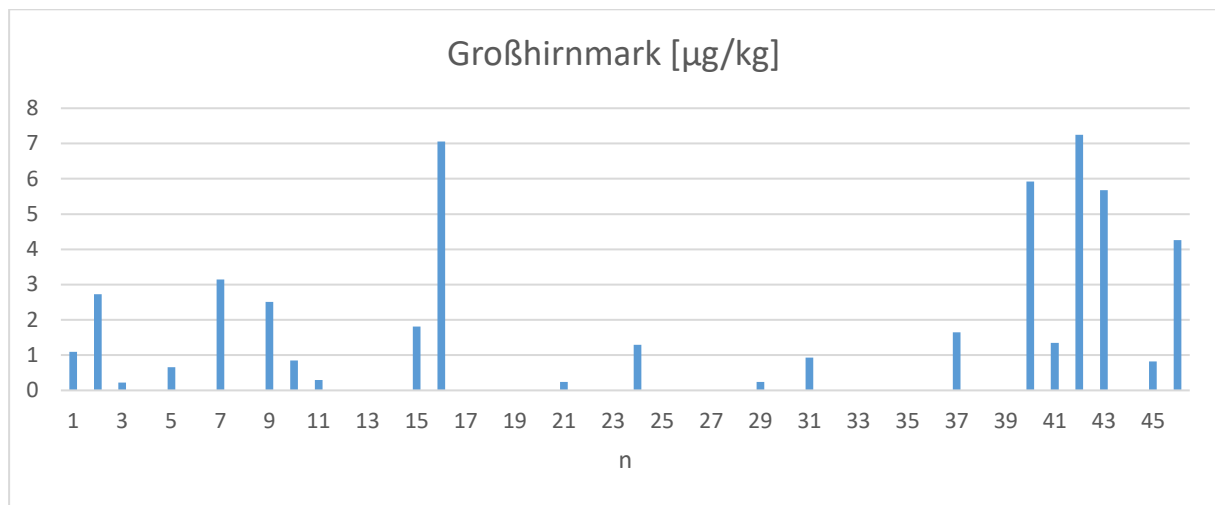


Abbildung 14: Lithiumkonzentrationen im Großhirnmark

| Minimum | Maximum | Median | Mittelwert | Standardabweichung |
|---------|---------|--------|------------|--------------------|
| 0,220   | 7,245   | 1,316  | 2,179      | 2,22               |

Tabelle 33: Statistische Kennzahlen Großhirnmark

| n (gesamt) | n (Messwerte) | n (nicht messbar) | nicht vorhanden | nicht messbar in % | messbar in % |
|------------|---------------|-------------------|-----------------|--------------------|--------------|
| 46         | 21            | 25                | -               | 54,35              | 45,65        |

Tabelle 34: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Großhirnmark

Die im Großhirnmark gemessenen Lithiumkonzentrationen lagen im Median bei 1,316  $\mu\text{g/kg}$ . Die niedrigste gemessene Konzentration lag bei 0,220  $\mu\text{g/kg}$  die höchste gemessene Konzentration bei 7,245  $\mu\text{g/kg}$ . Die Ausfallquote im Hinblick auf die nicht messbaren Proben war bei den untersuchten Großhirnmark-Proben mit über 50 % am höchsten.



#### 6.1.1.12. Kleinhirn

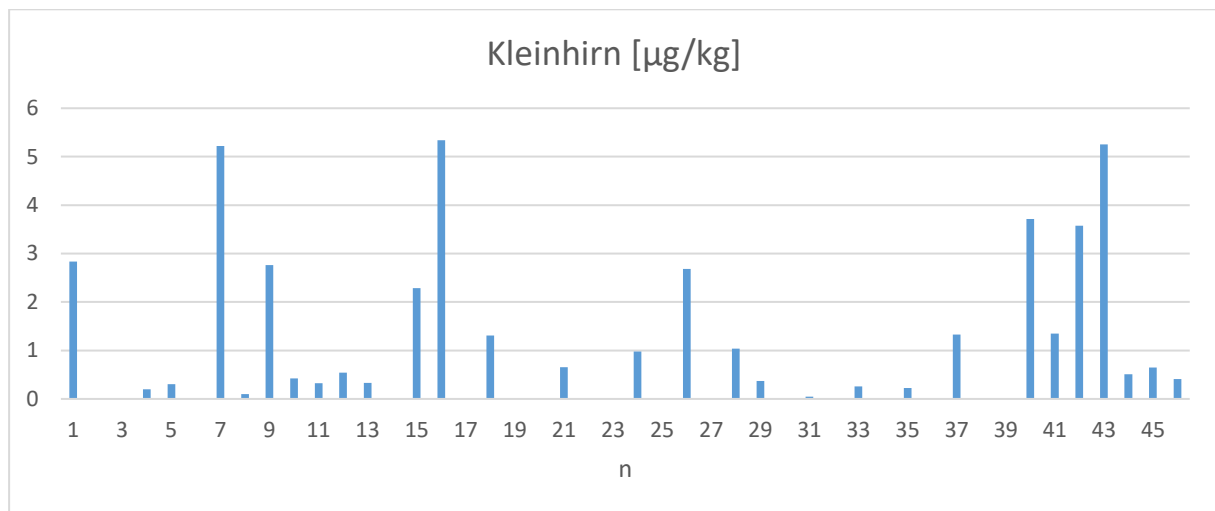


Abbildung 15: Lithiumkonzentrationen im Kleinhirn

| Minimum | Maximum | Median | Mittelwert | Standardabweichung |
|---------|---------|--------|------------|--------------------|
| 0,011   | 5,342   | 0,653  | 1,386      | 1,53               |

Tabelle 35: Statistische Kennzahlen Kleinhirn

| n (gesamt) | n (Messwerte) | n (nicht messbar) | nicht vorhanden | nicht messbar in % | messbar in % |
|------------|---------------|-------------------|-----------------|--------------------|--------------|
| 46         | 30            | 16                | -               | 34,78              | 65,22        |

Tabelle 36: Übersicht Probenanzahl und Messwerte Kleinhirn

Im Kleinhirn wurde ein Lithiumkonzentration im Median von 0,653 µg/l festgestellt. Das Minimum lag bei 0,011 µg/kg und das Maximum bei 5,342 µg/kg. Die Anzahl der nicht messbaren Proben lag mit 16 Proben, entsprechend rund 35 %, in einem hohen Bereich, vergleichbar mit den Großhirnproben.

### 6.1.2. Graphische Darstellung aller Messerwerte nach Sektionsfällen

Insgesamt wurden 46 Leichen in Hinblick auf die Lithiumverteilung im menschlichen Körper untersucht, folgende Darstellungen geben einen graphischen Überblick über alle erhobenen Einzelmesswerte bezogen auf jeden einzelnen Leichnam. Nicht messbare Werte sind mit 0,000 angegeben:

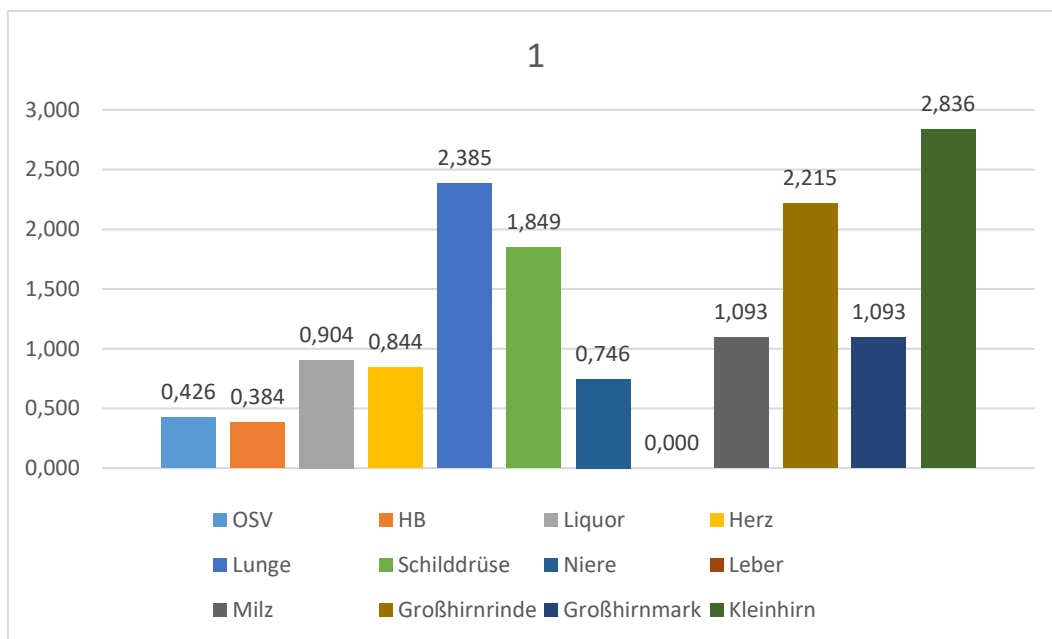


Abbildung 16: Gemessene Lithiumkonzentrationen in  $\mu\text{g/l}$  bzw.  $\mu\text{g/kg}$  (Leichnam 1)

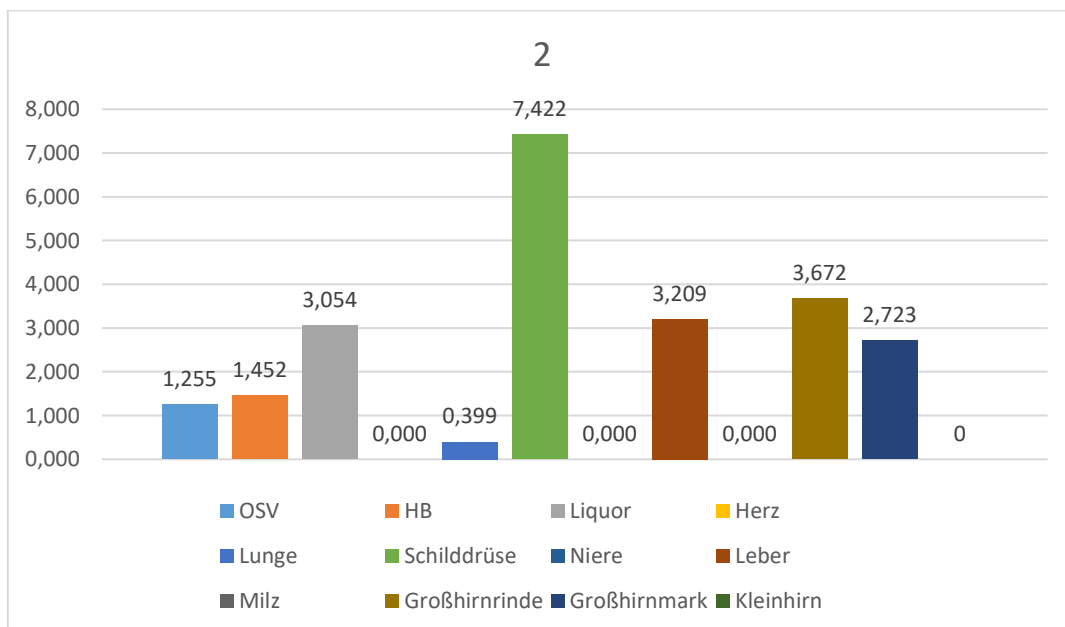


Abbildung 17: Gemessene Lithiumkonzentrationen in  $\mu\text{g/l}$  bzw.  $\mu\text{g/kg}$  (Leichnam 2)

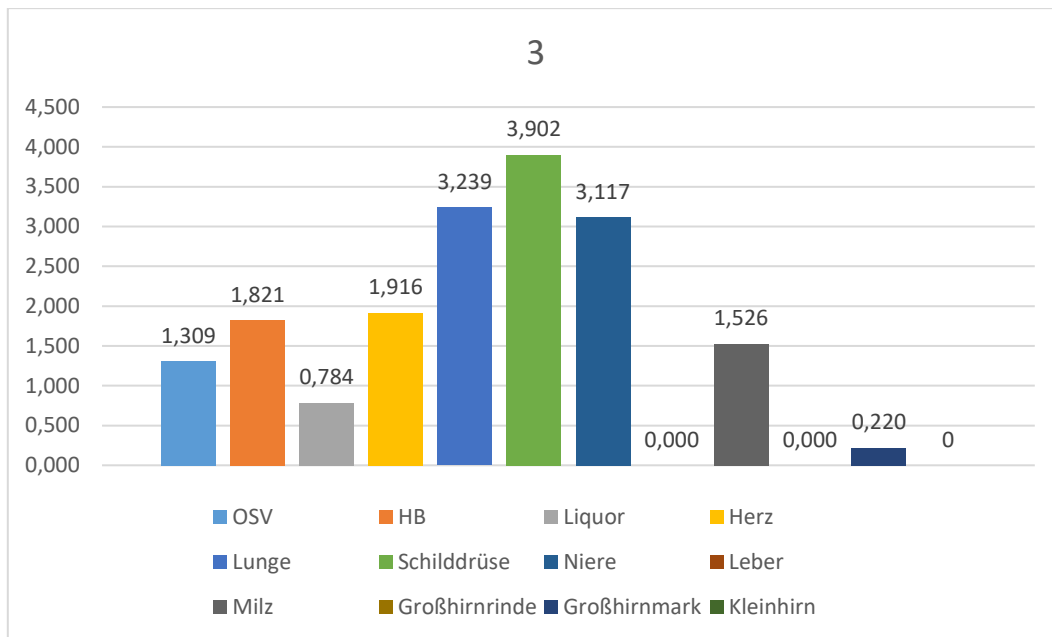


Abbildung 18: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 3)

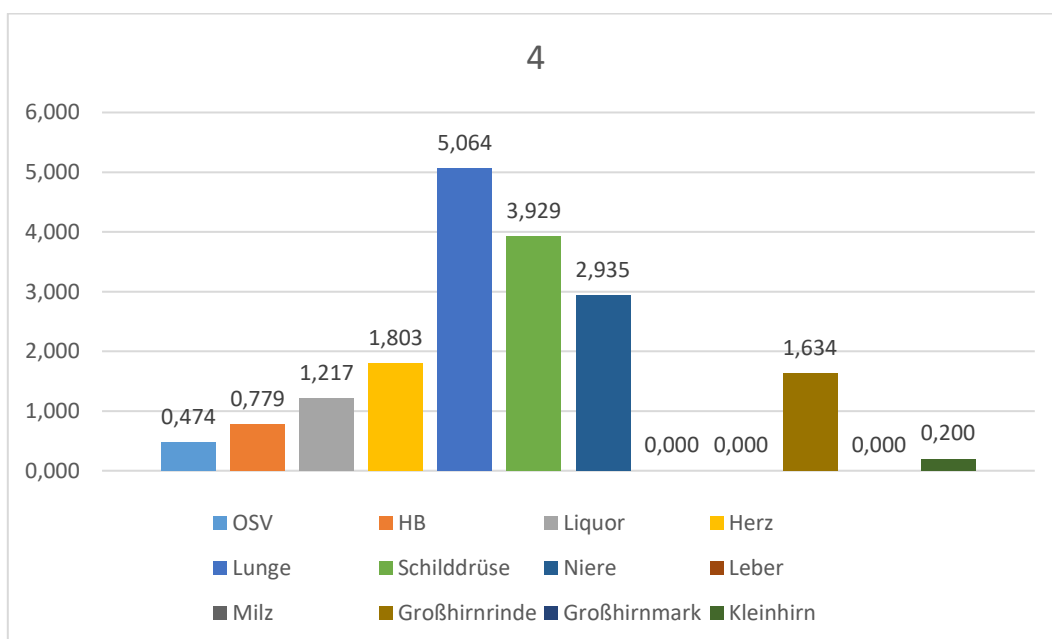


Abbildung 19: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 4)

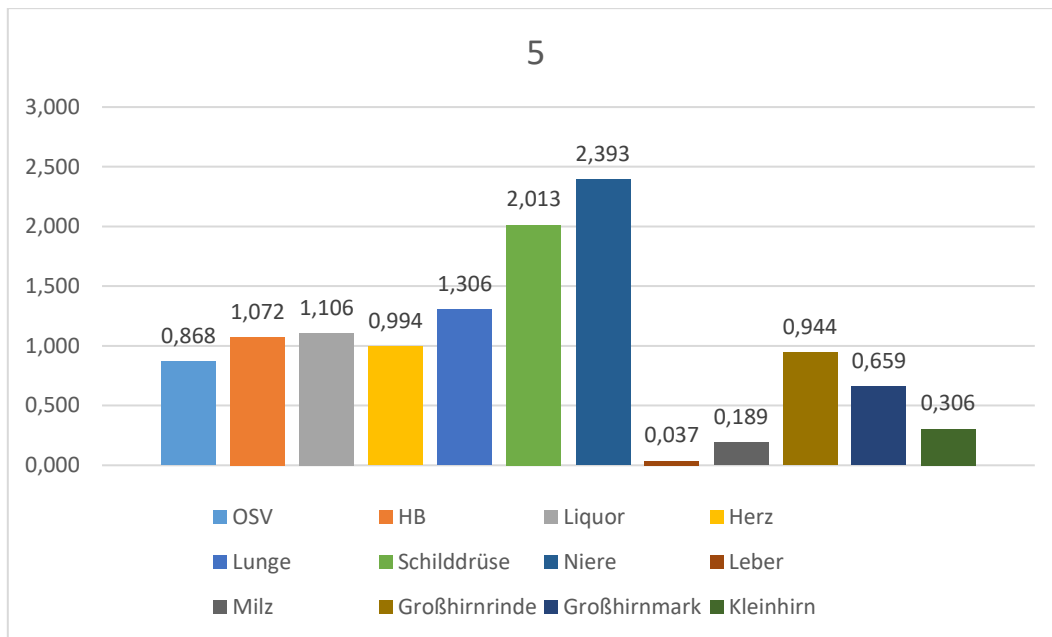


Abbildung 20: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 5)

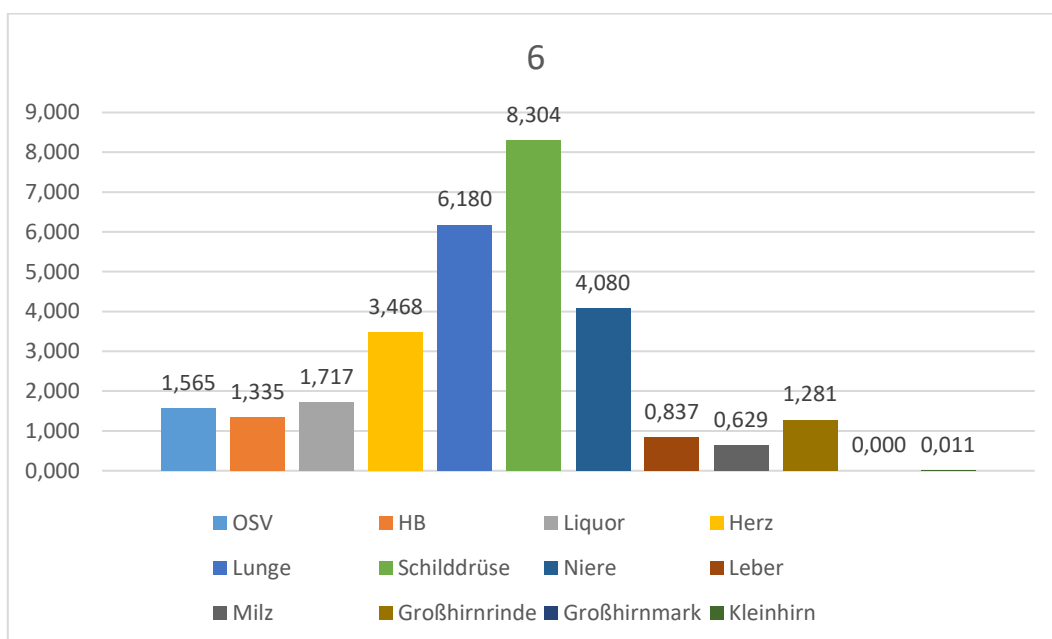


Abbildung 21: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 6)

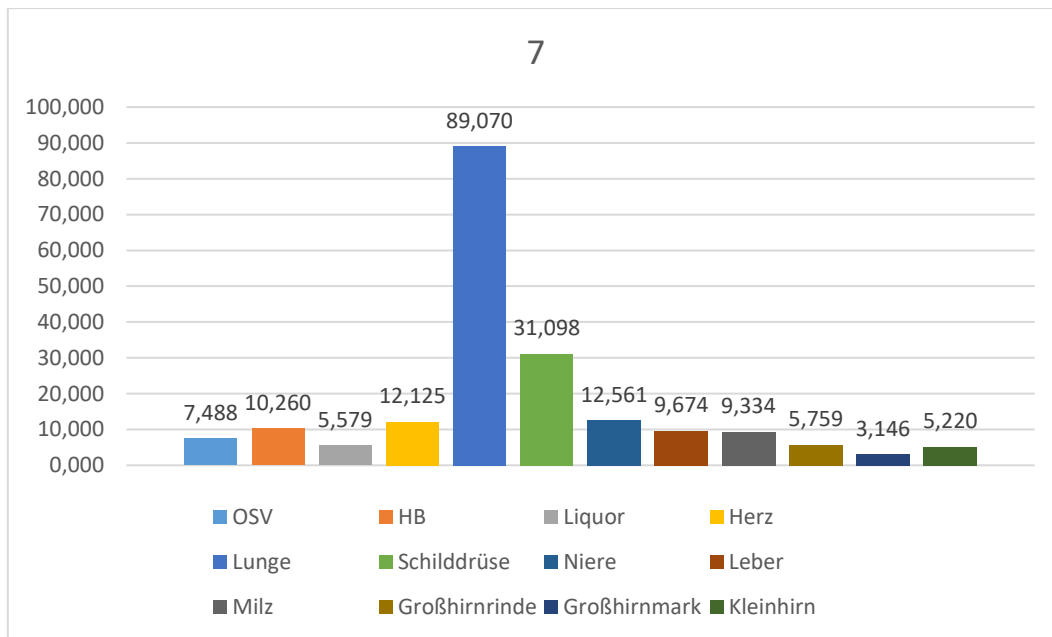


Abbildung 22: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 7)

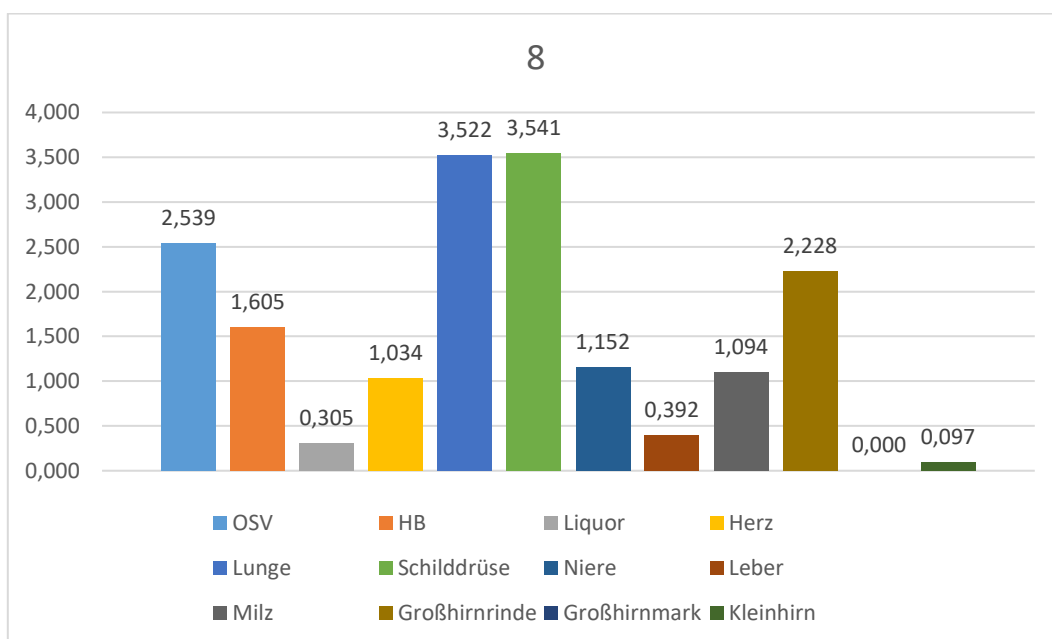


Abbildung 23: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 8)

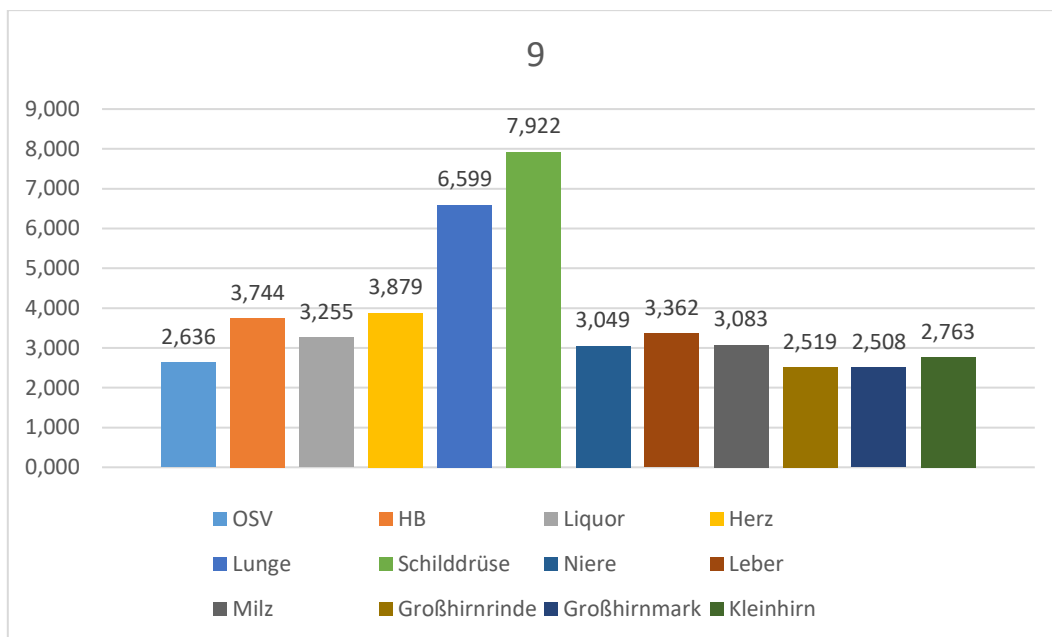


Abbildung 24: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 9)

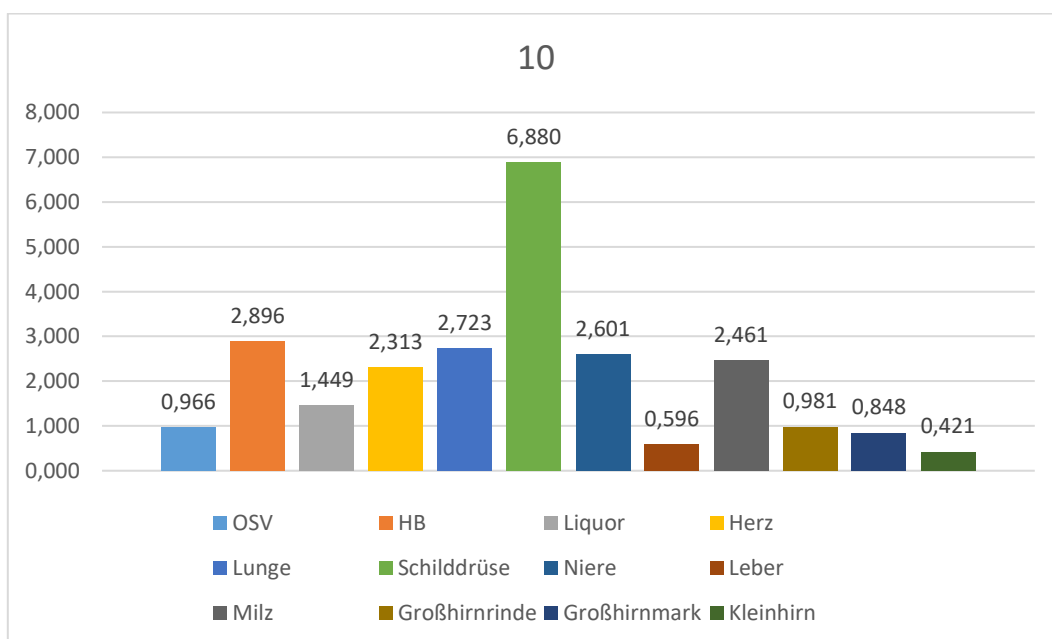


Abbildung 25: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 10)

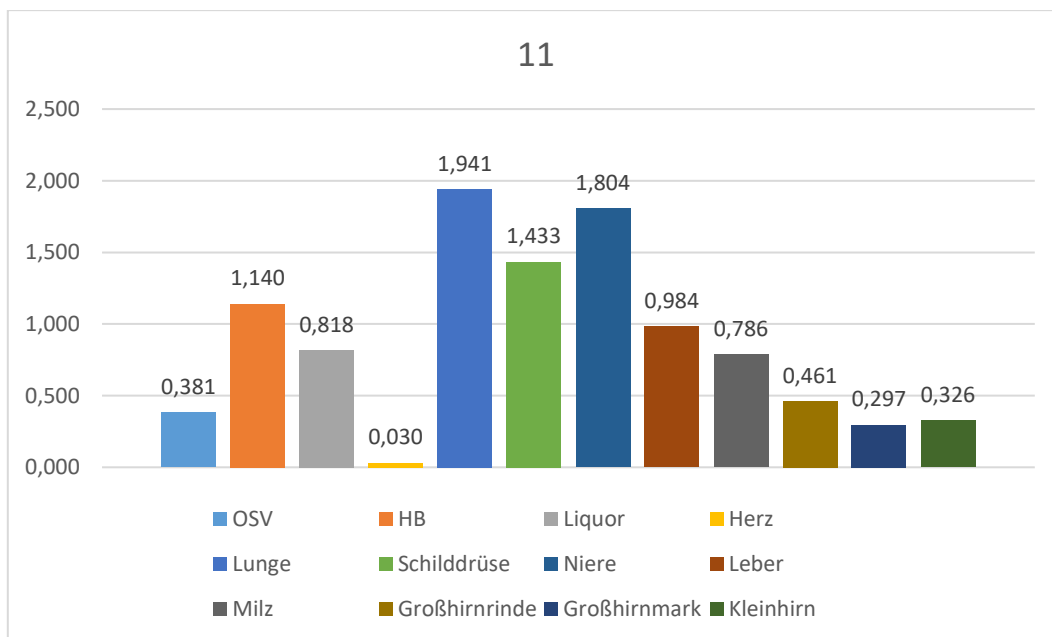


Abbildung 26: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 11)

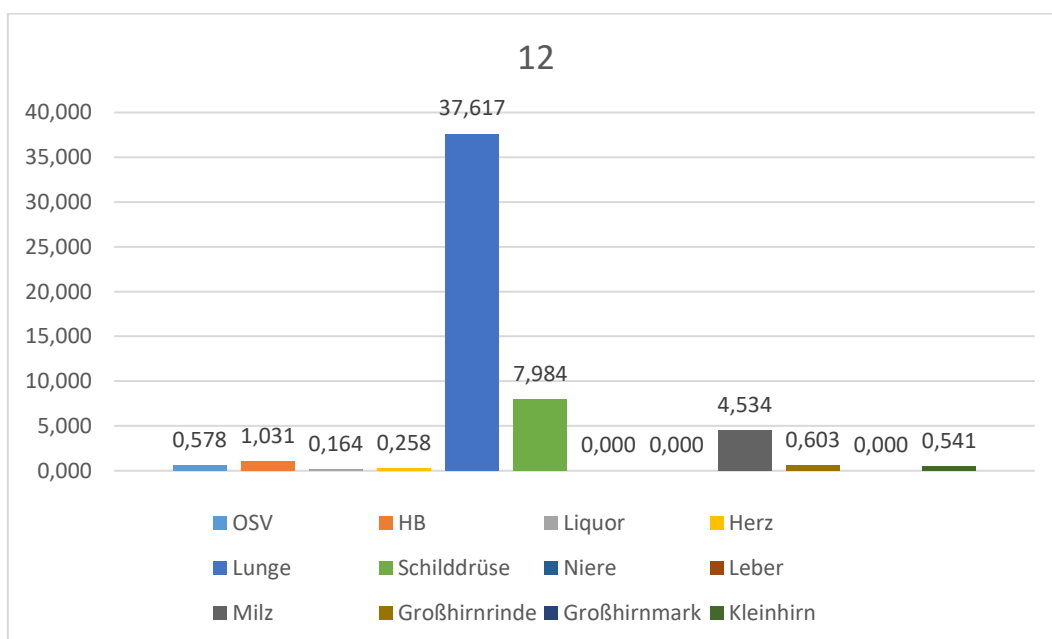


Abbildung 27: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 12)

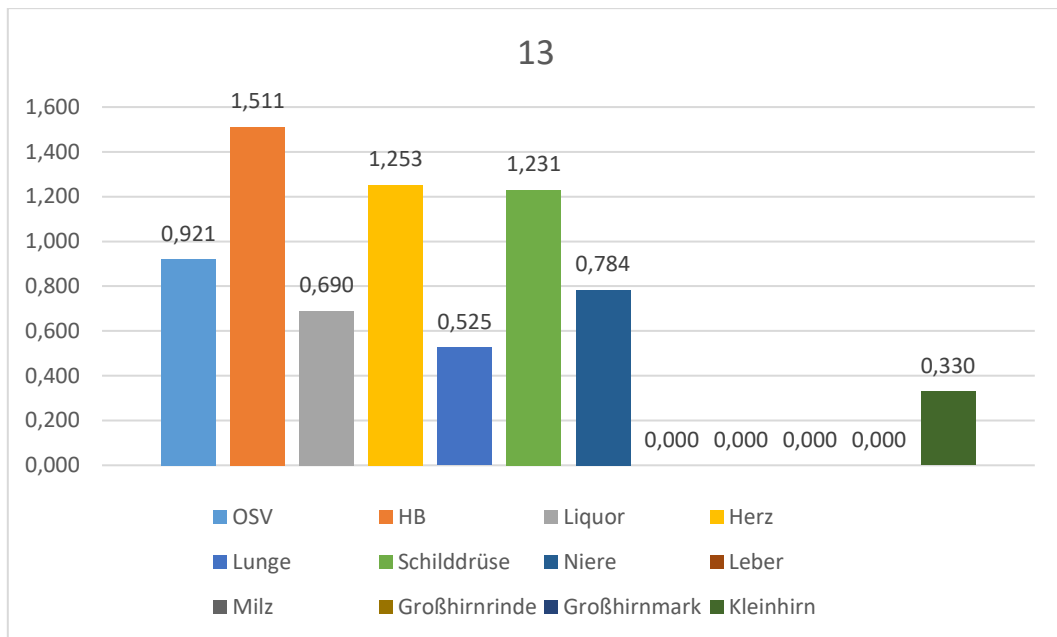


Abbildung 28: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 13)

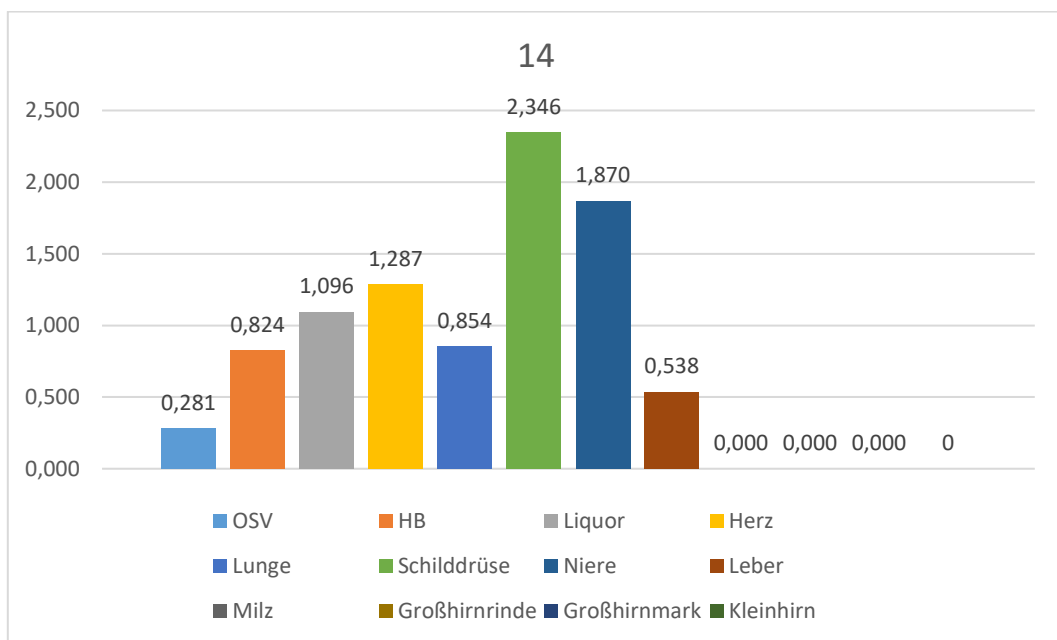


Abbildung 29: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 14)



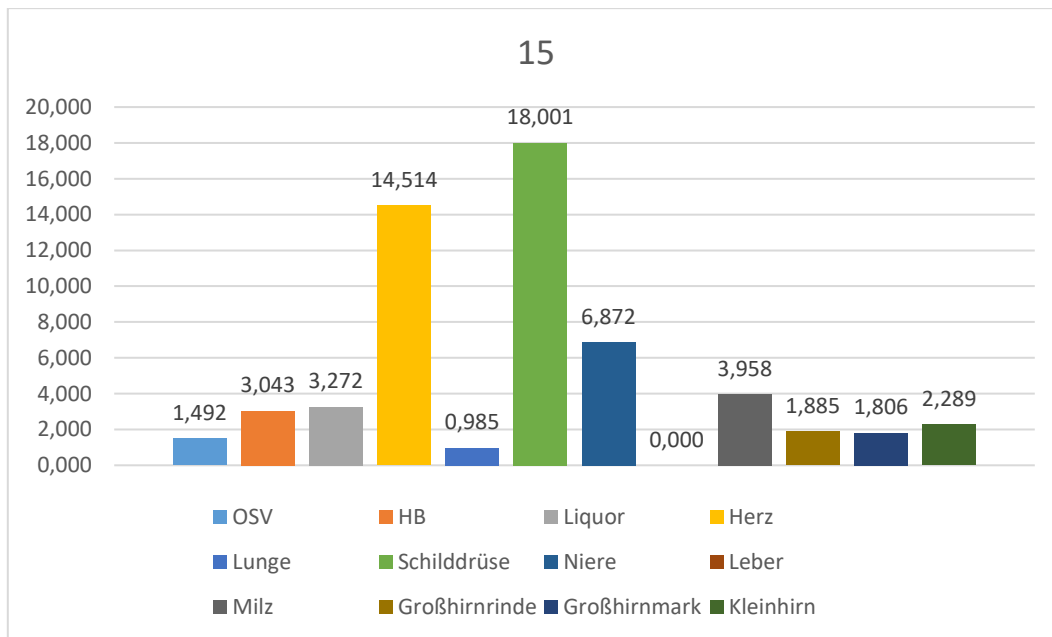


Abbildung 30: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 15)

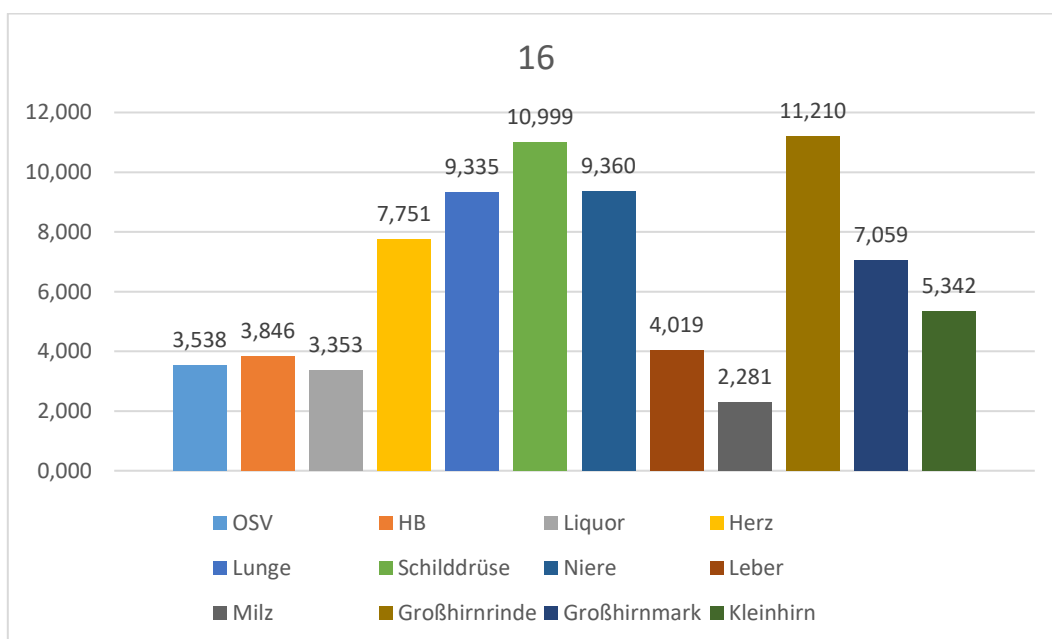


Abbildung 31: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 16)

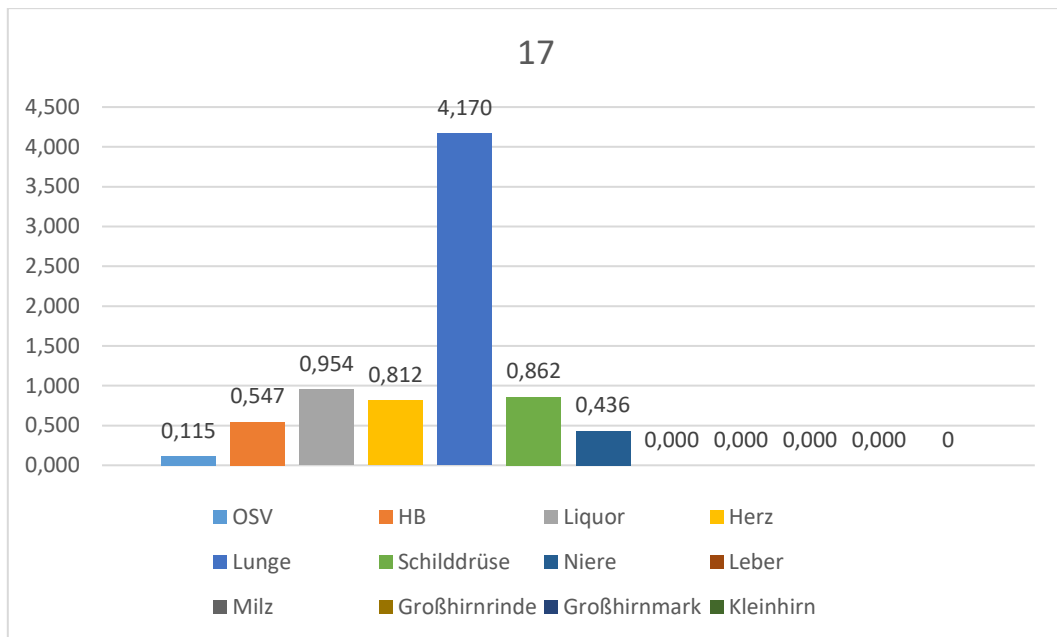


Abbildung 32: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 17)

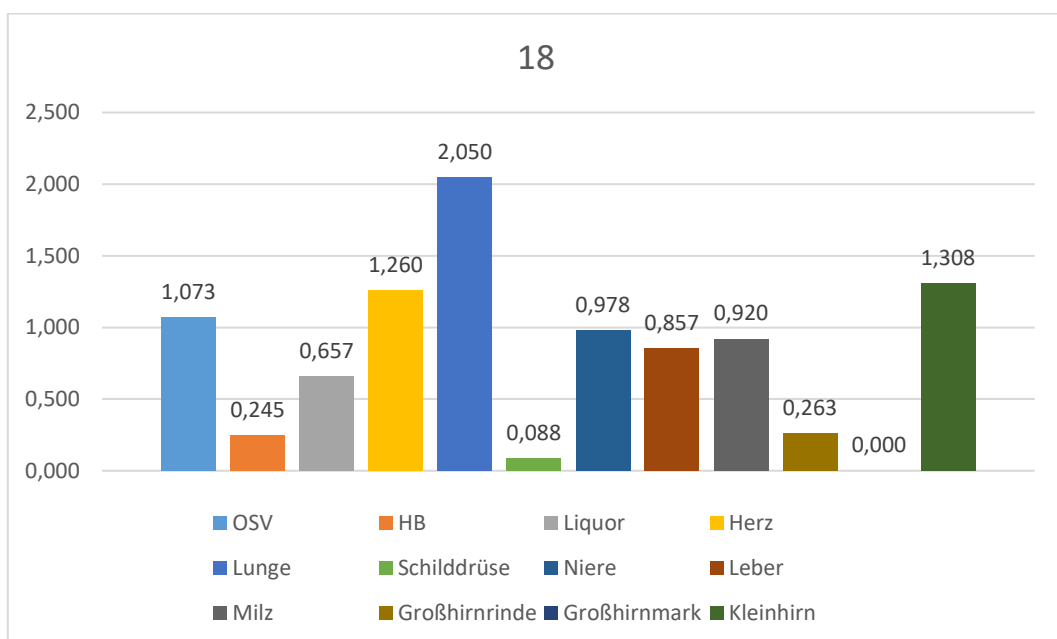


Abbildung 33: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 18)

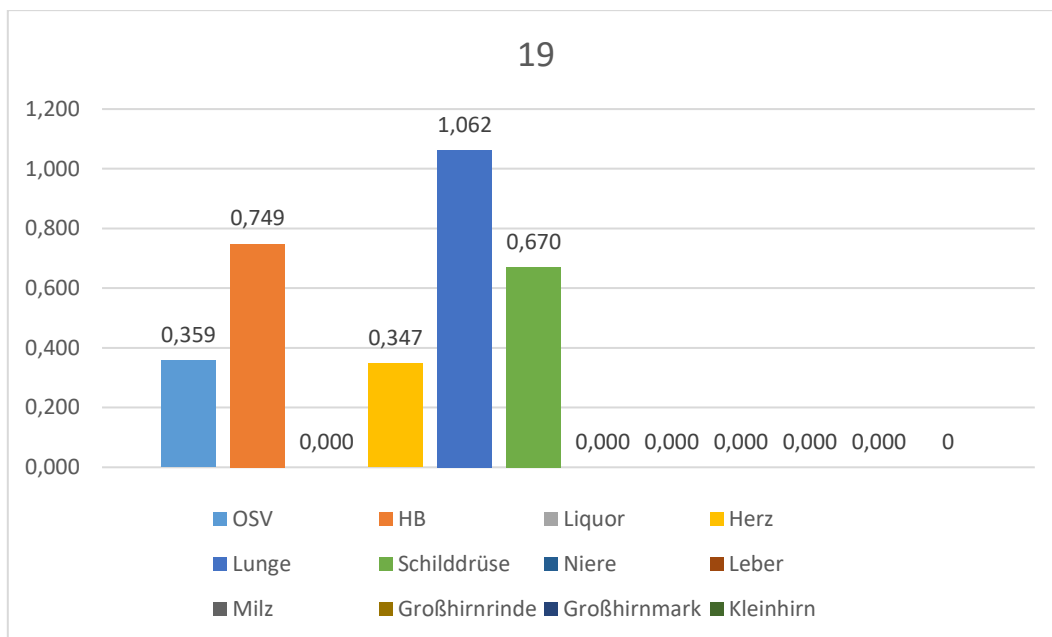


Abbildung 34: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 19)

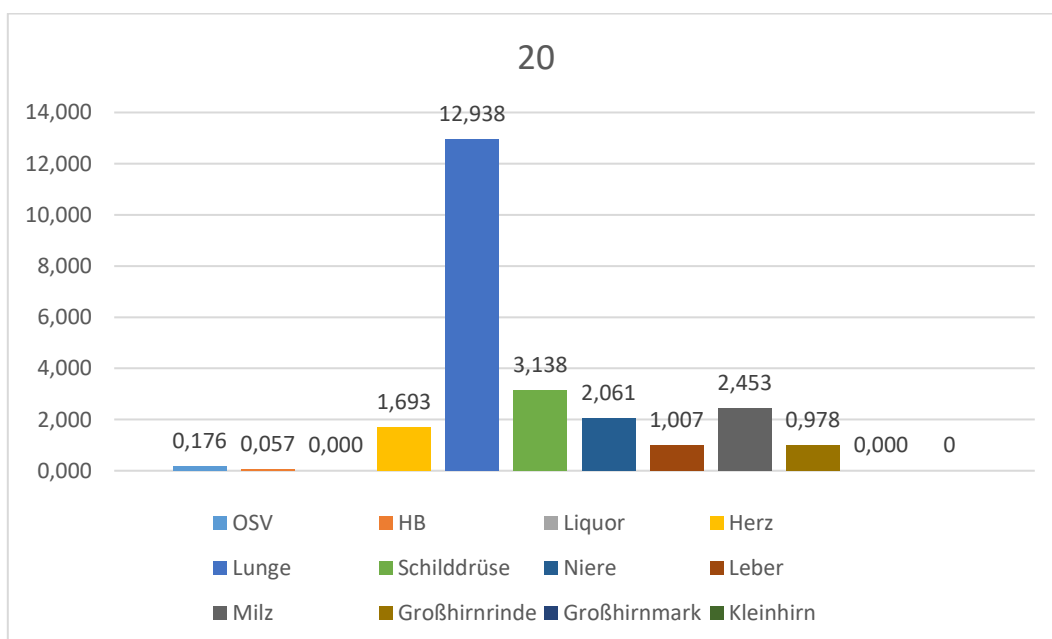


Abbildung 35: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 20)

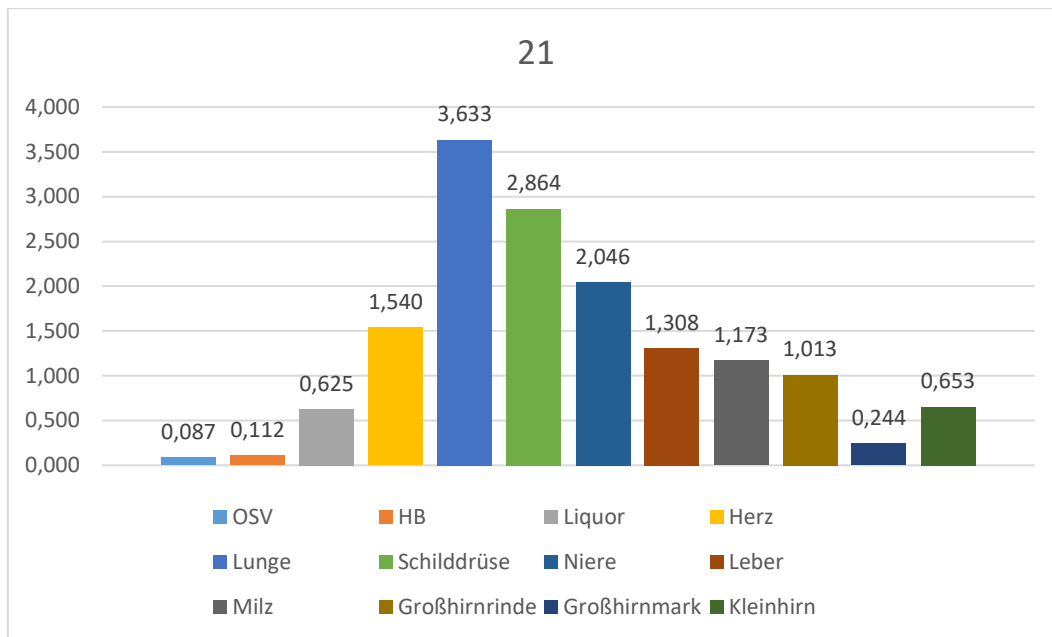


Abbildung 36: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 21)

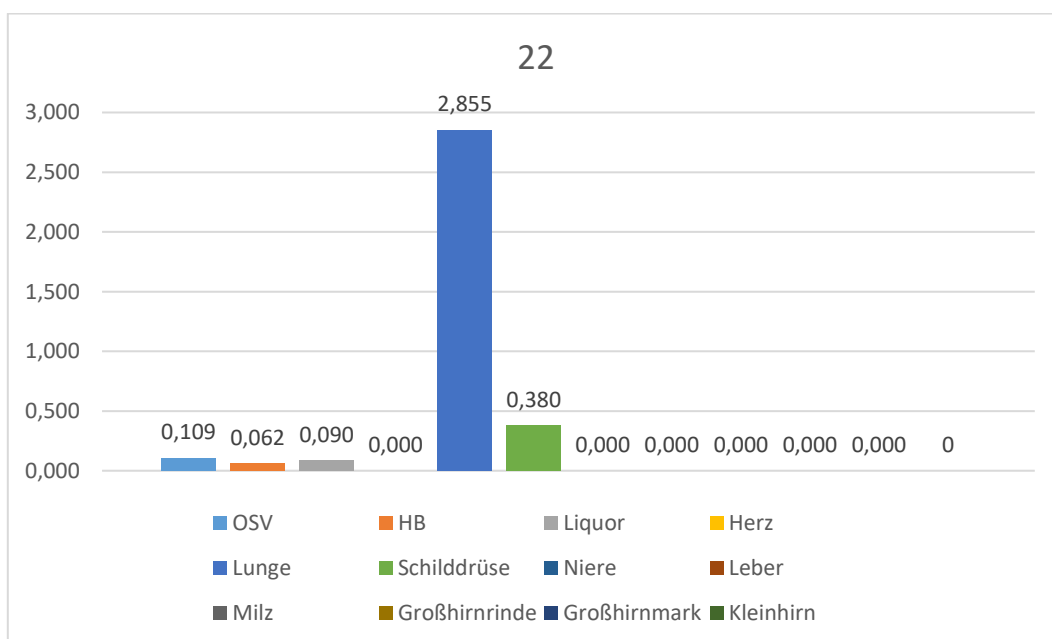


Abbildung 37: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 22)

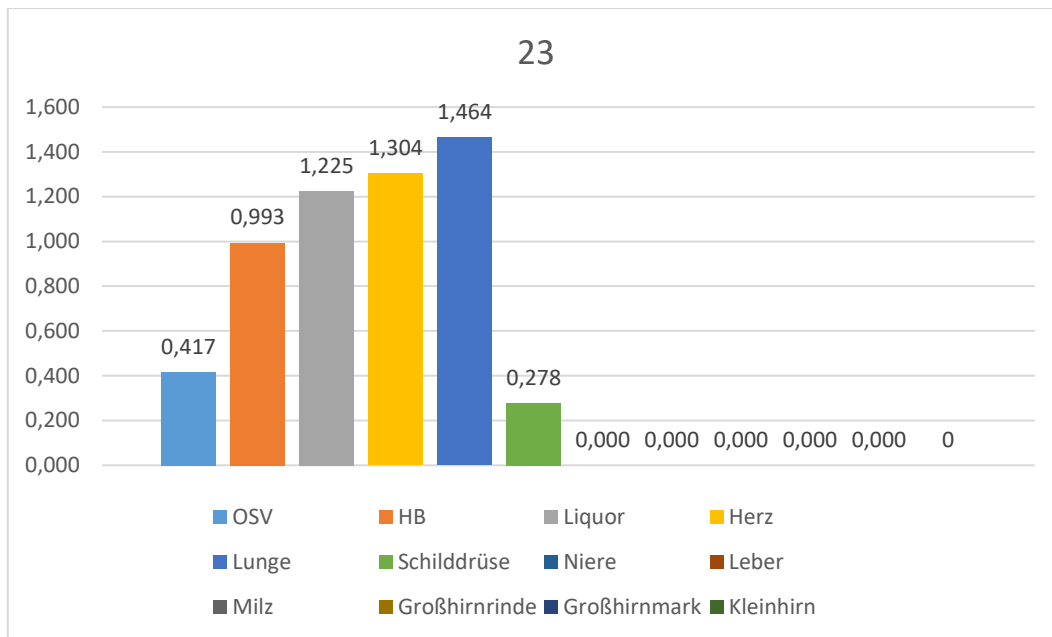


Abbildung 38: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 23)

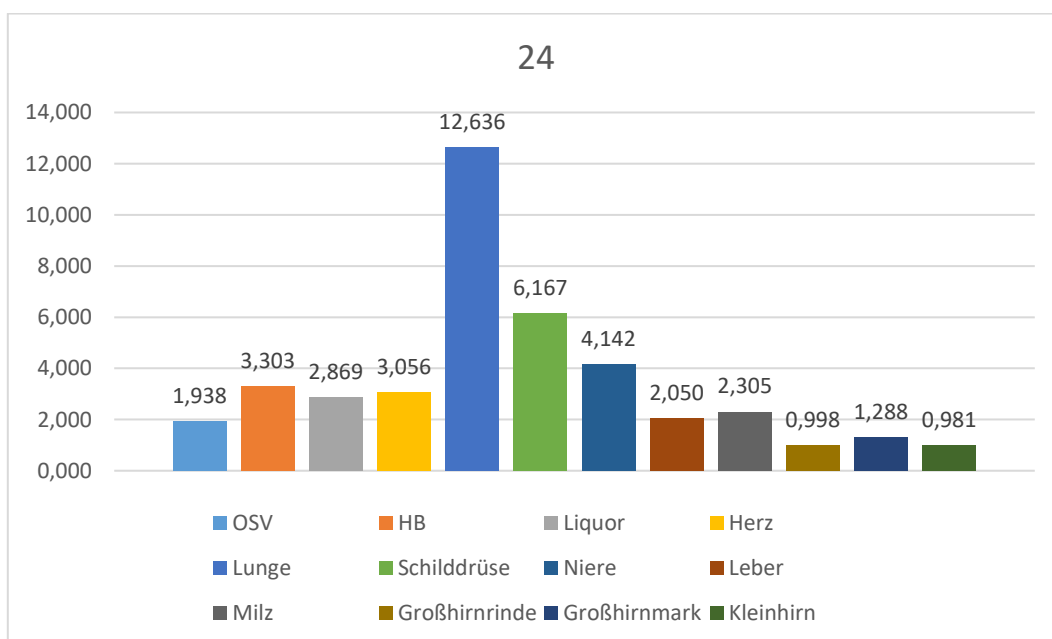


Abbildung 39: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 24)

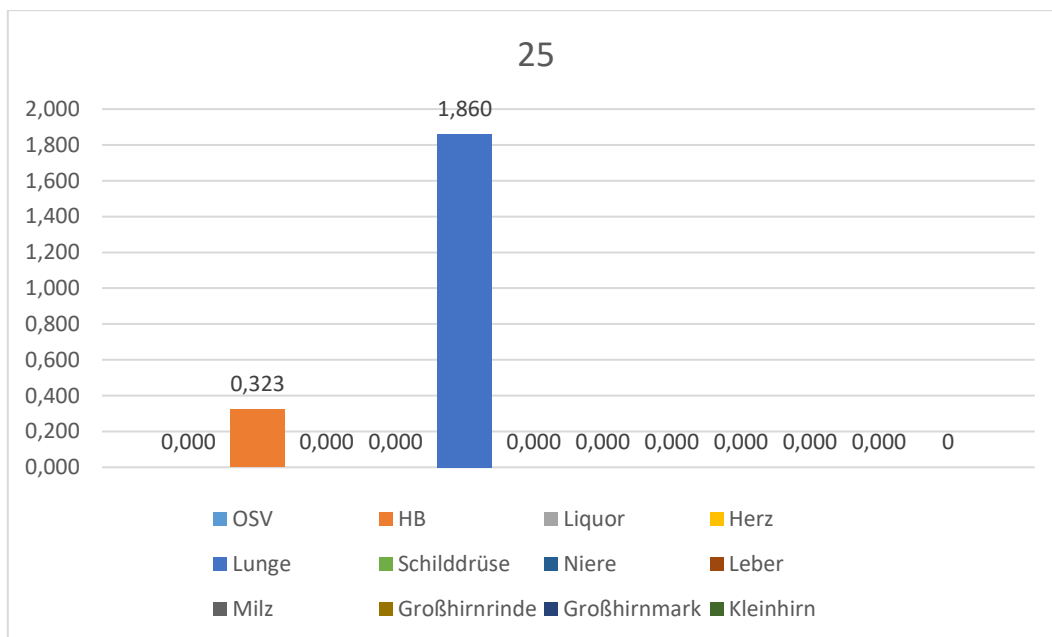


Abbildung 40: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 25)

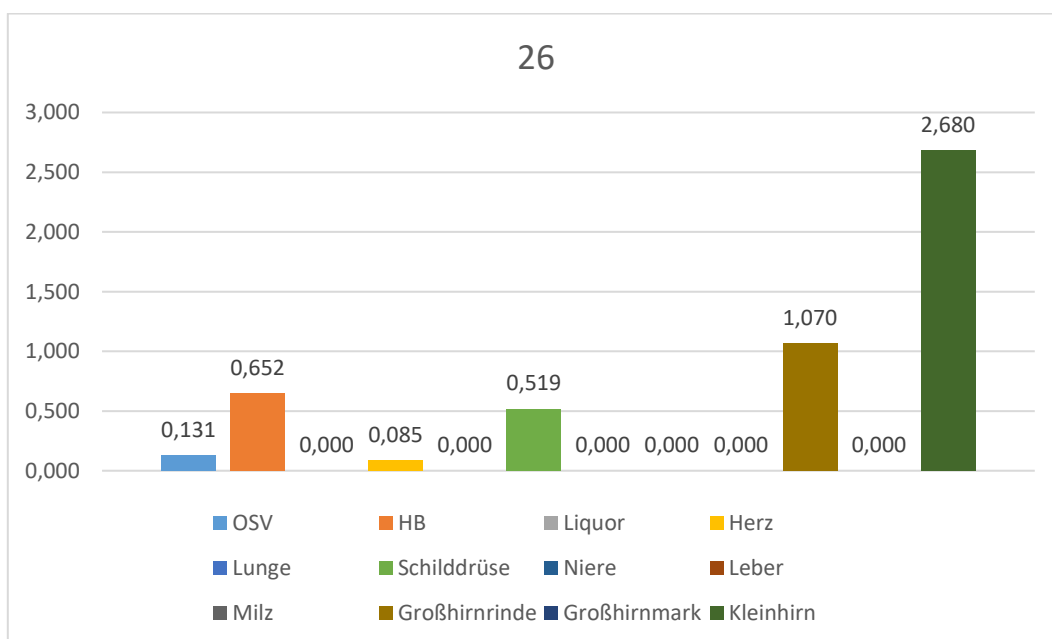


Abbildung 41: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 26)

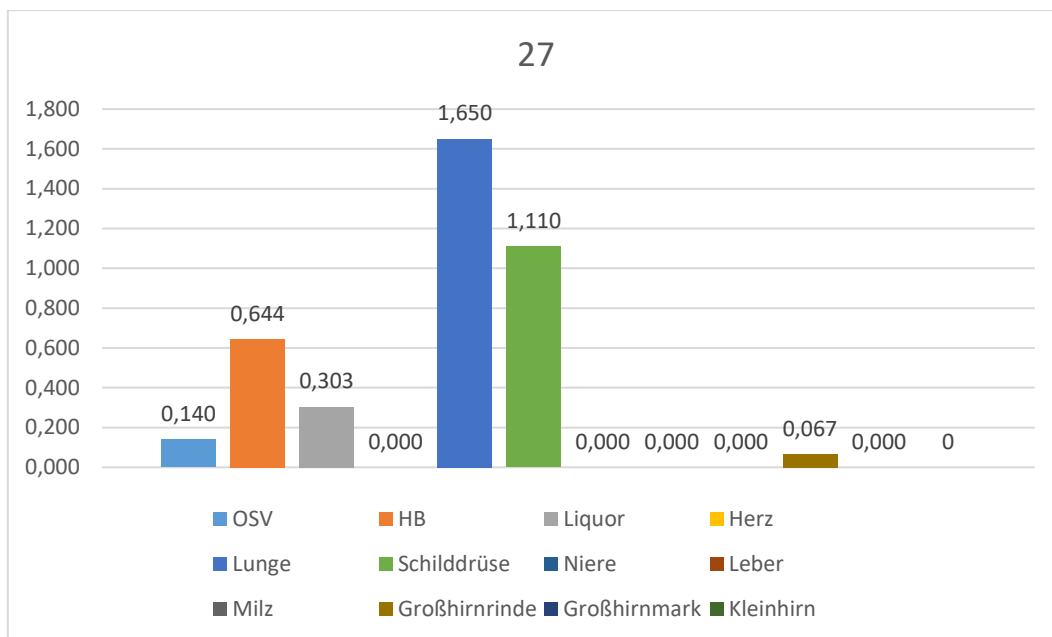


Abbildung 42: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 27)

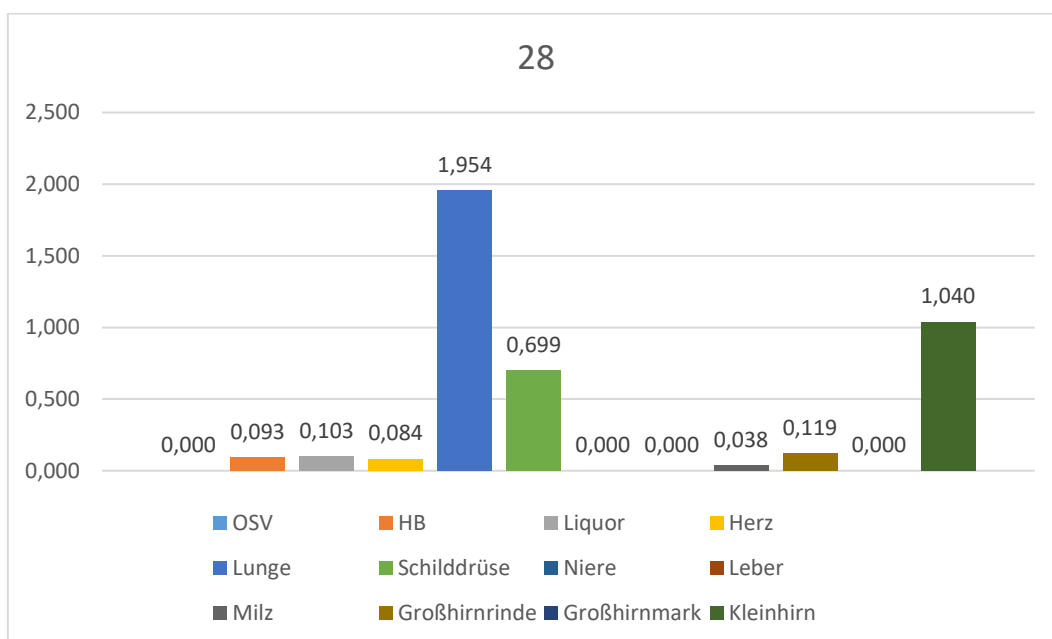


Abbildung 43: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 28)

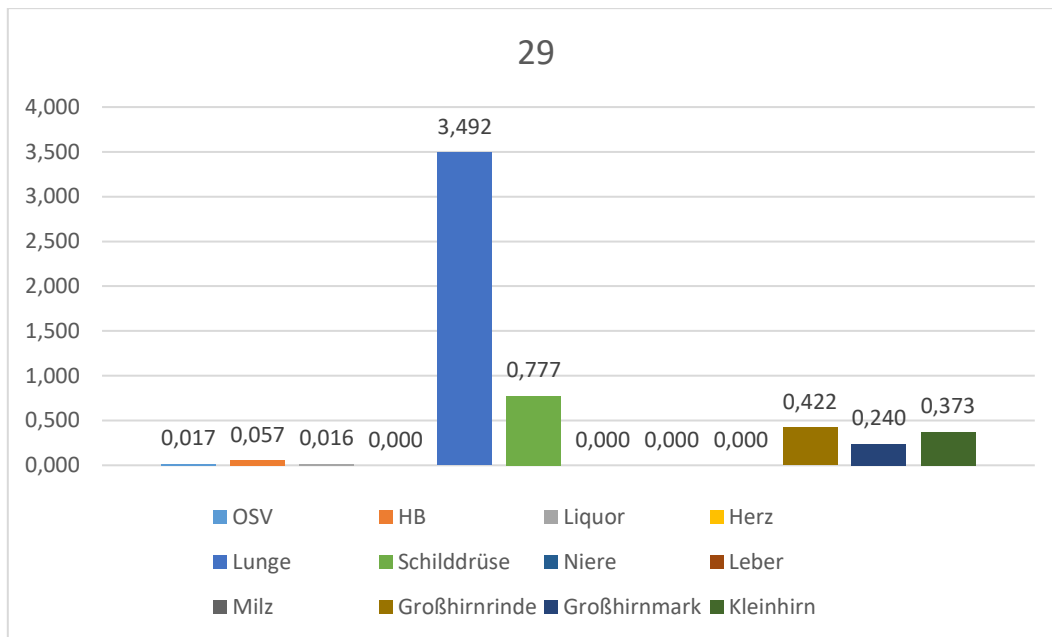


Abbildung 44: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 29)

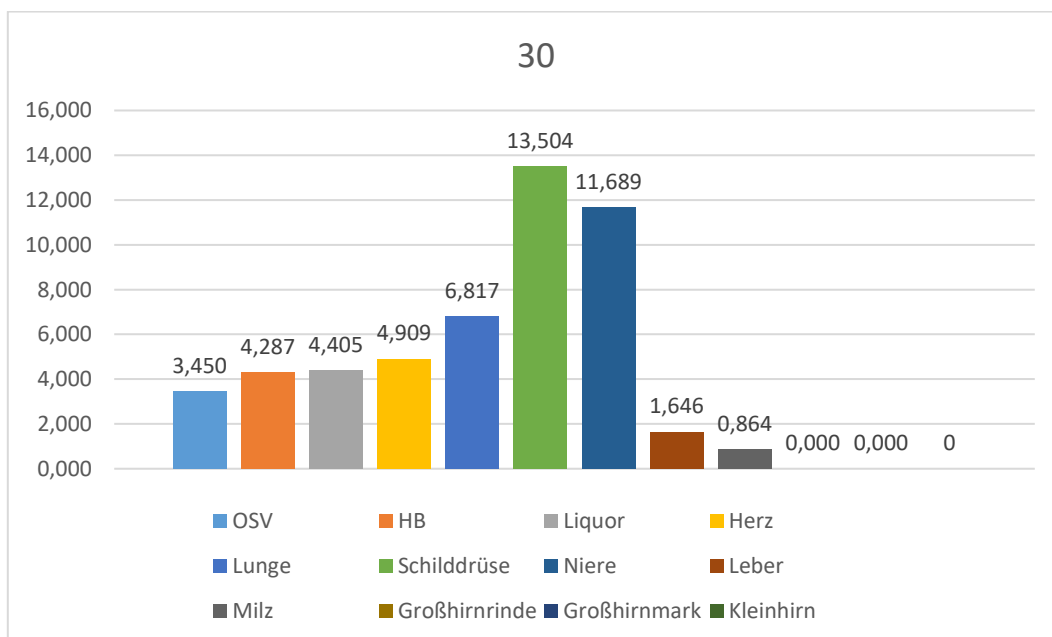


Abbildung 45: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 30)



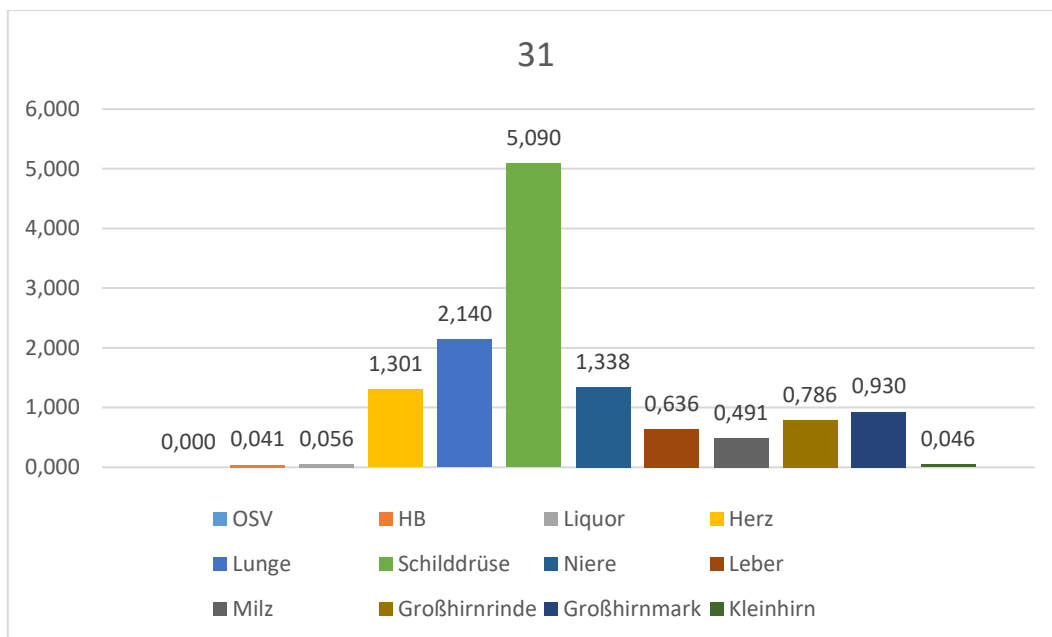


Abbildung 46: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 31)

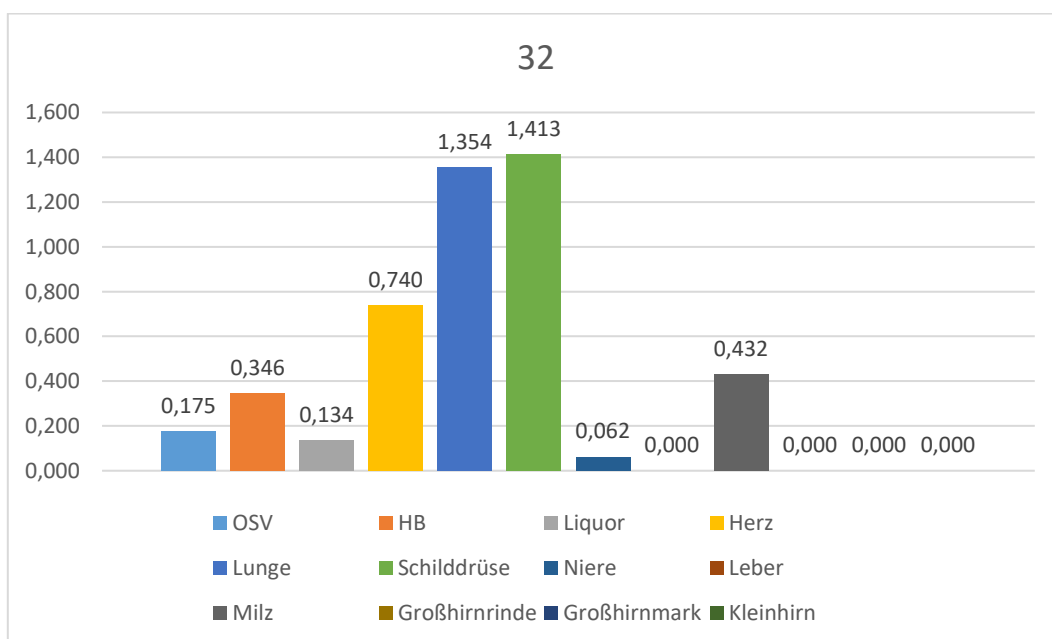


Abbildung 47: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 32)

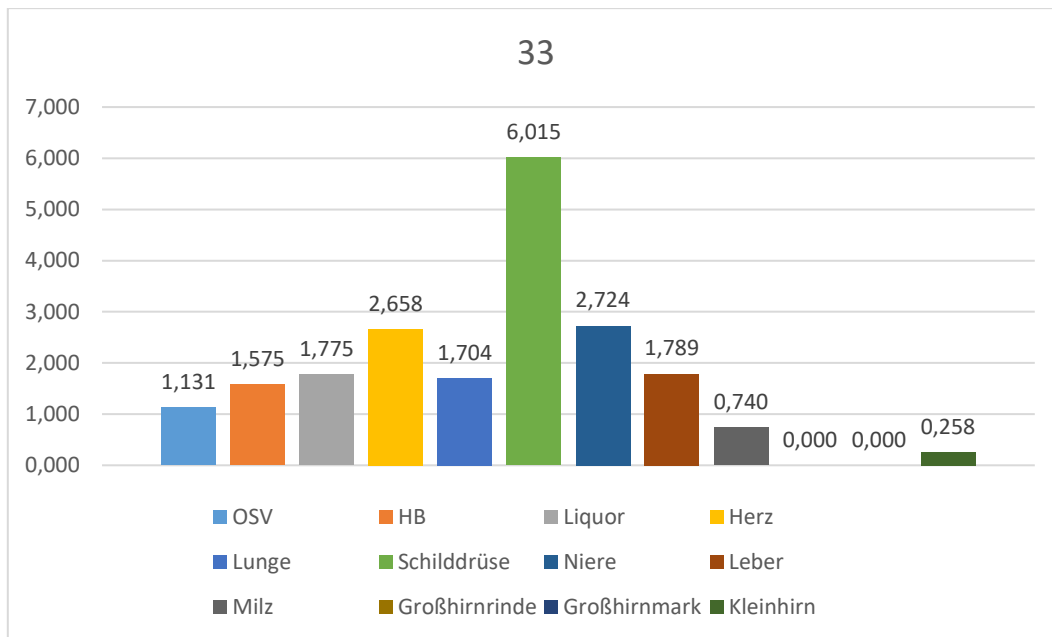


Abbildung 48: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 33)

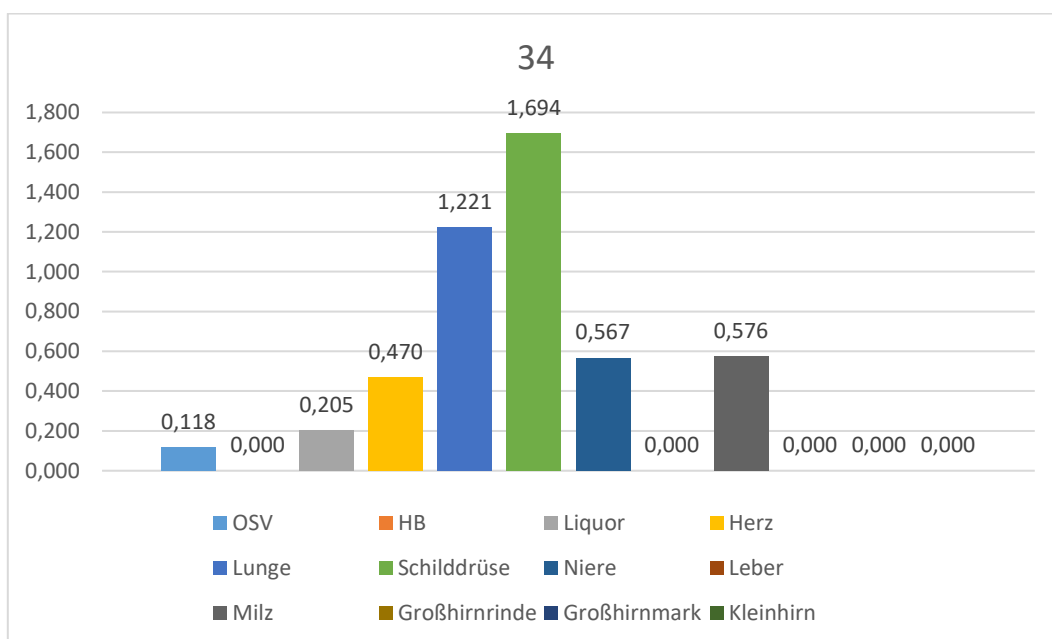


Abbildung 49: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 34)

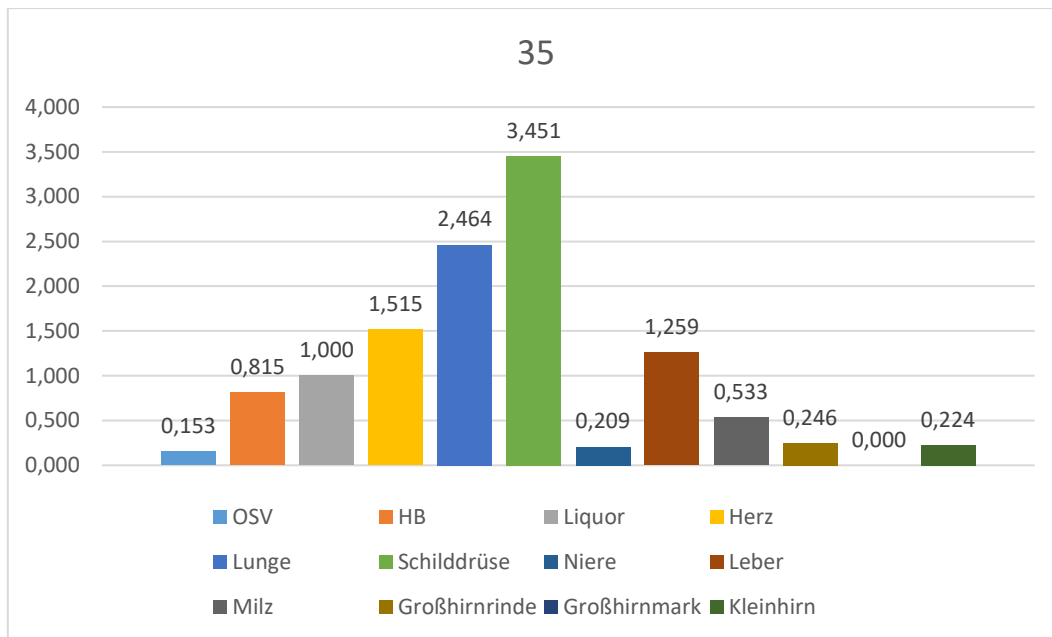


Abbildung 50: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 35)

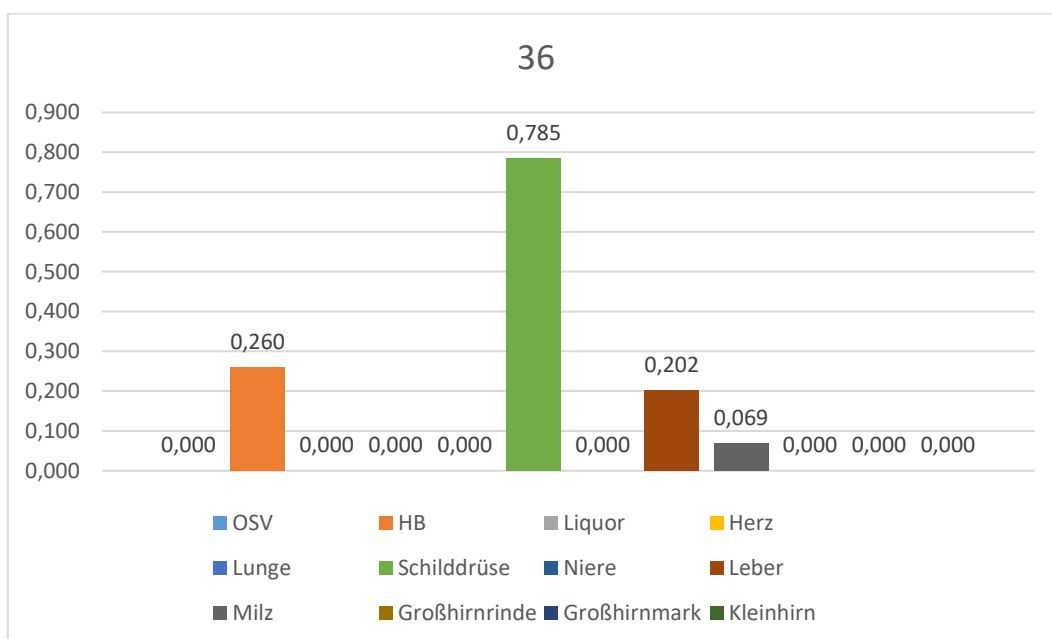


Abbildung 51: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 36)

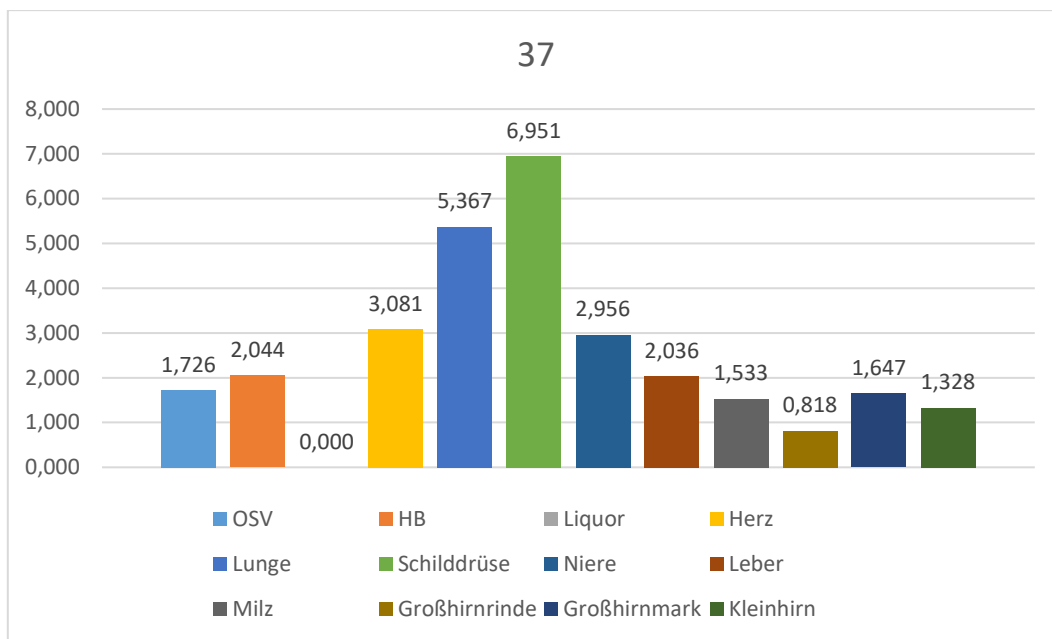


Abbildung 52: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 37)

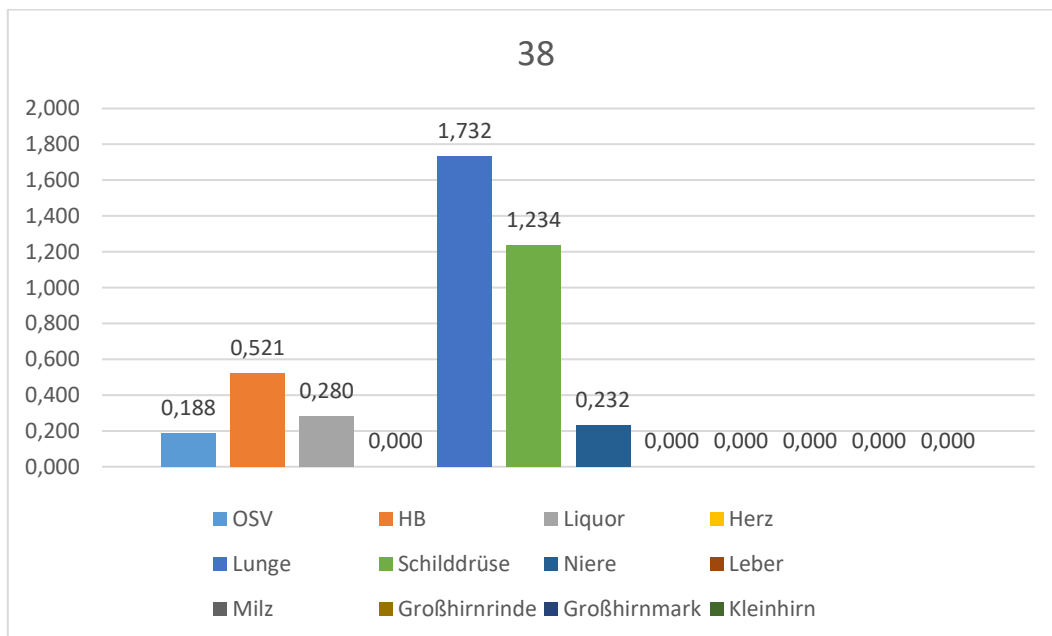


Abbildung 53: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 38)

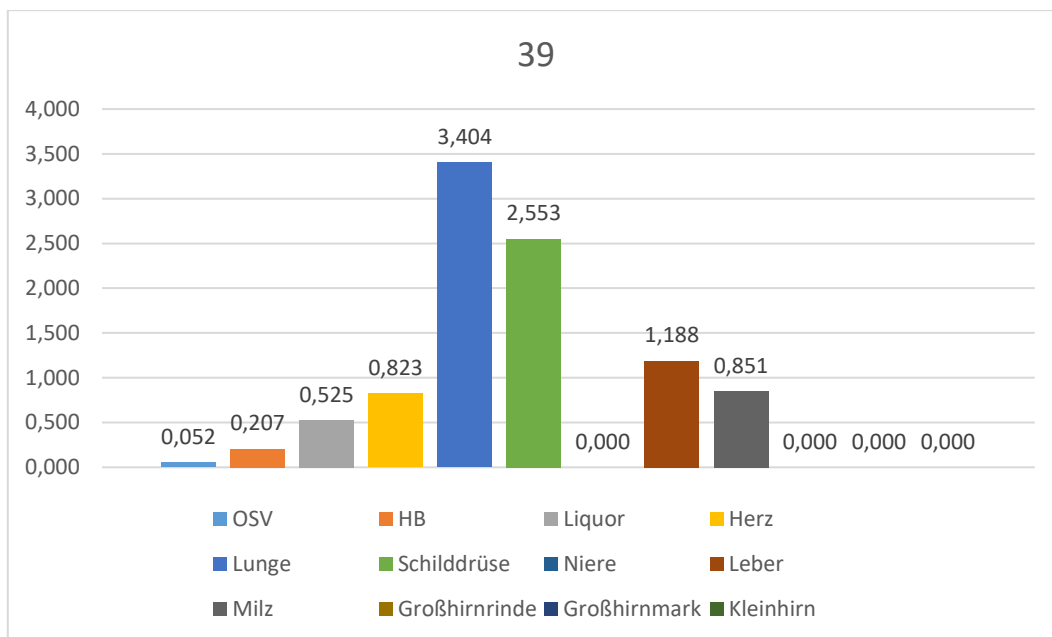


Abbildung 54:: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 39)

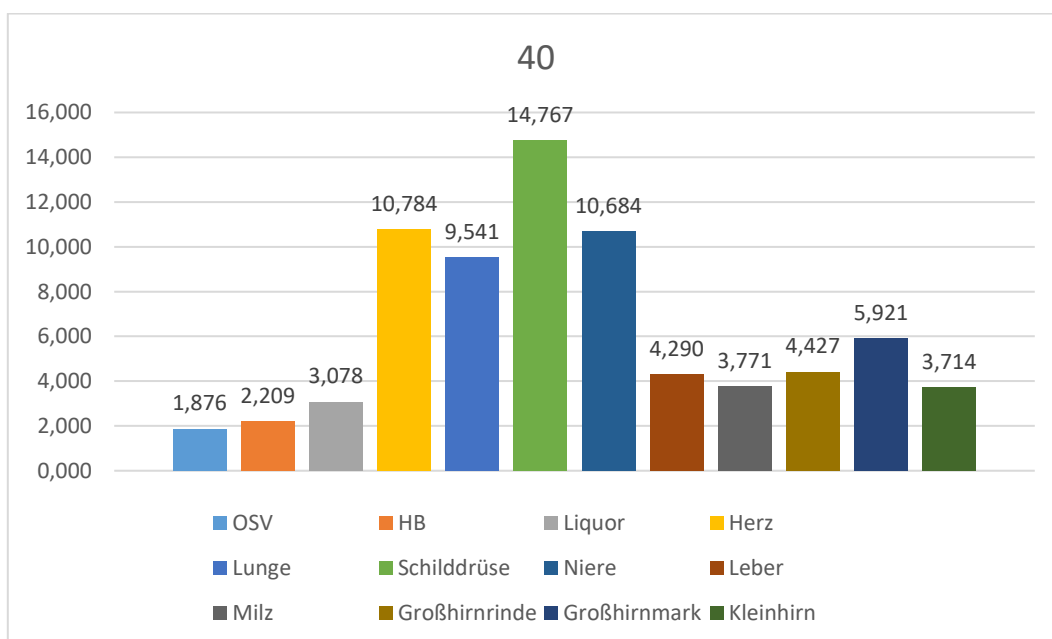


Abbildung 55: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 40)

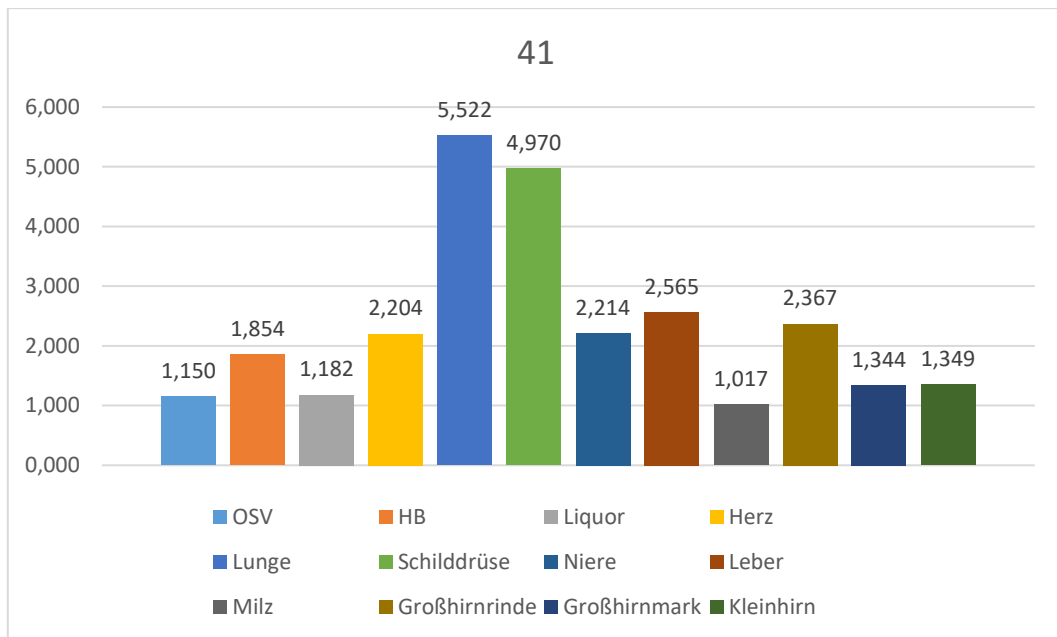


Abbildung 56: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 41)

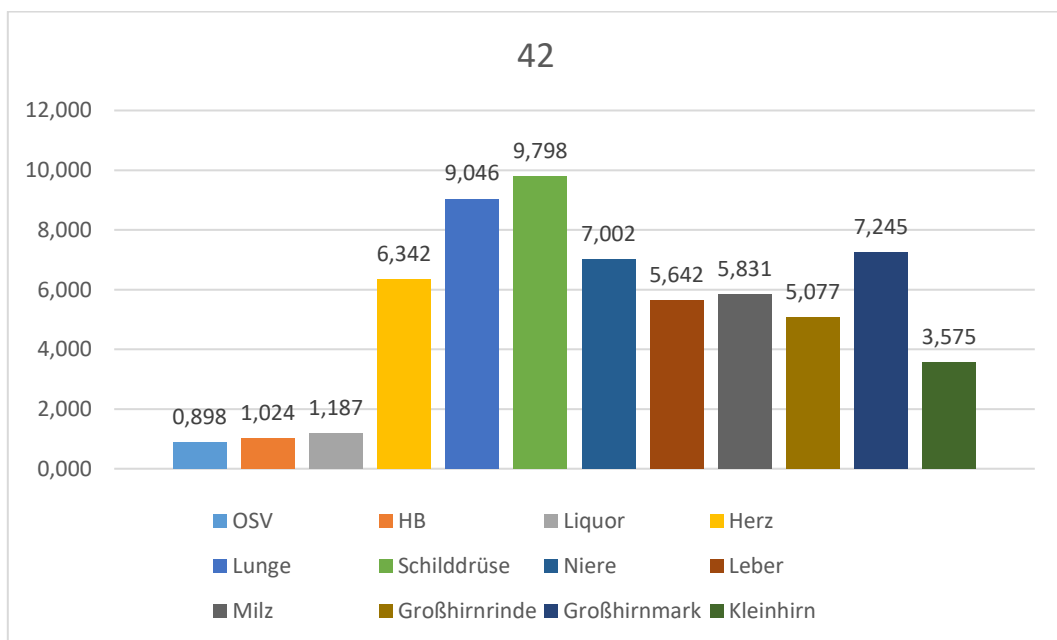


Abbildung 57: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 42)

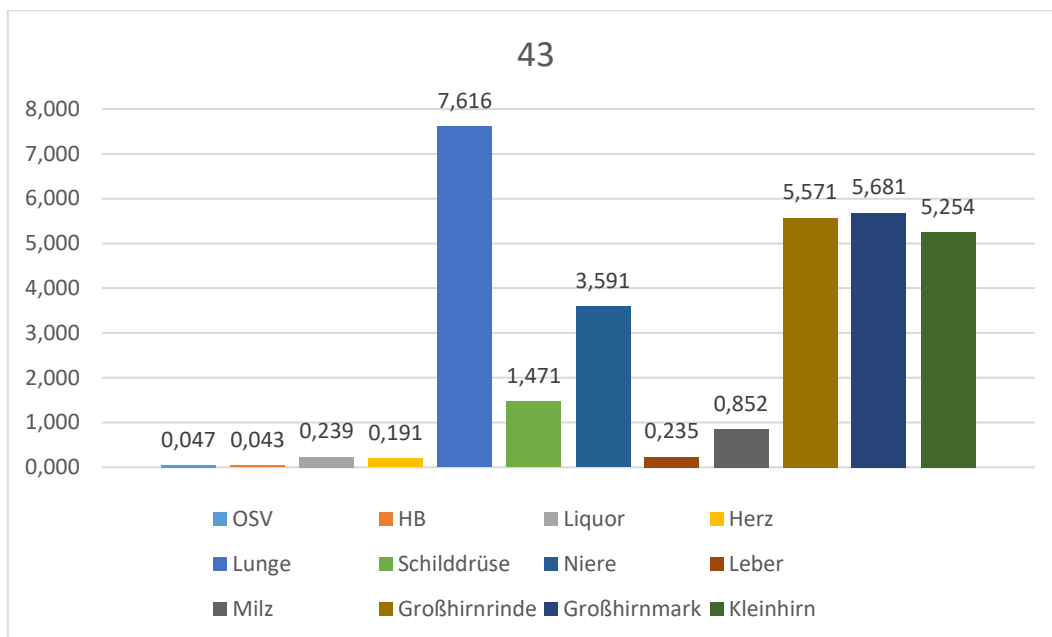


Abbildung 58: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 43)

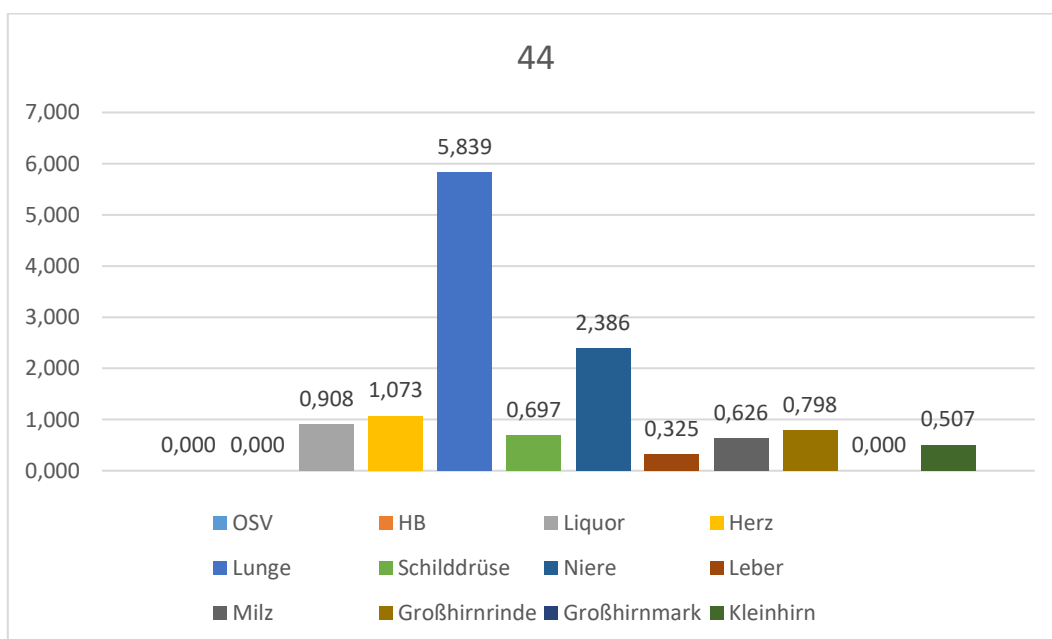


Abbildung 59: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 44)

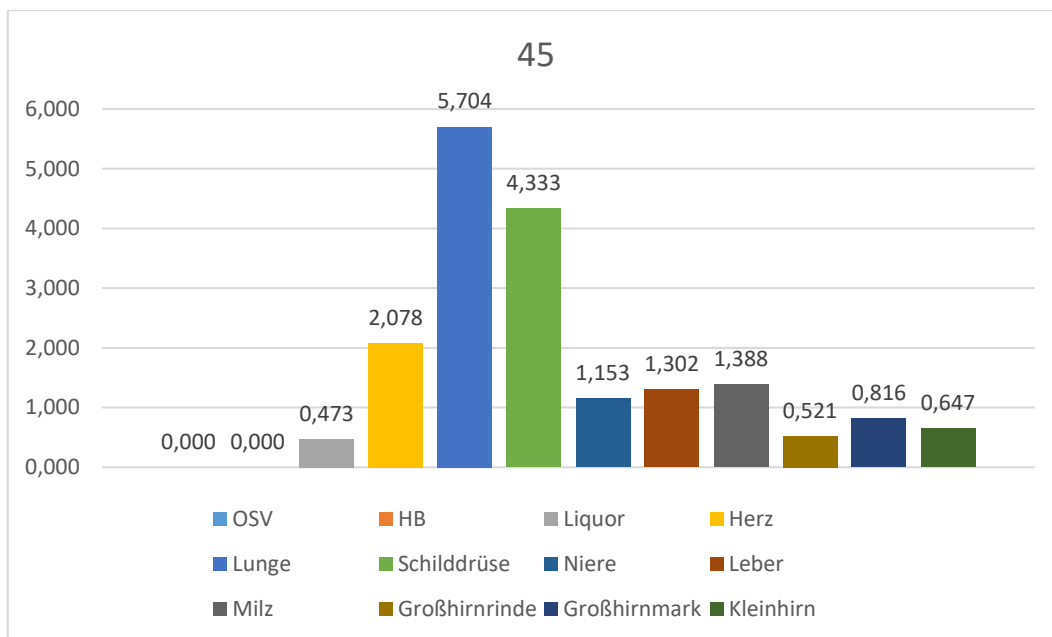


Abbildung 60: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 45)

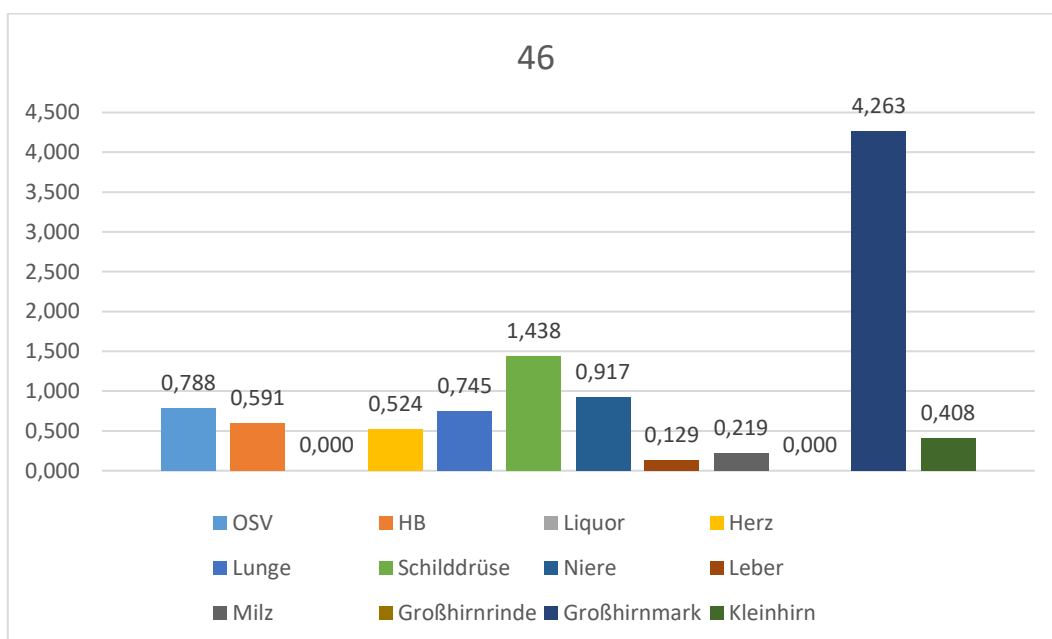


Abbildung 61: Gemessene Lithiumkonzentrationen in µg/l bzw. µg/kg (Leichnam 46)



### 6.1.3. Statistische Darstellung der über die Kohorte erhobenen Messdaten bezogen auf das jeweilige Untersuchungsmaterial

#### 6.1.3.1. Überblick über die Verteilung der Lithiumkonzentrationen in den untersuchten Materialien

Die folgenden Abbildungen geben eine Übersicht über die Verteilung des Lithiums im menschlichen Körper. Die teils unter 6.1.1. bereits tabellarisch aufgeführten statistischen Daten werden im Folgenden nochmals graphisch dargestellt:

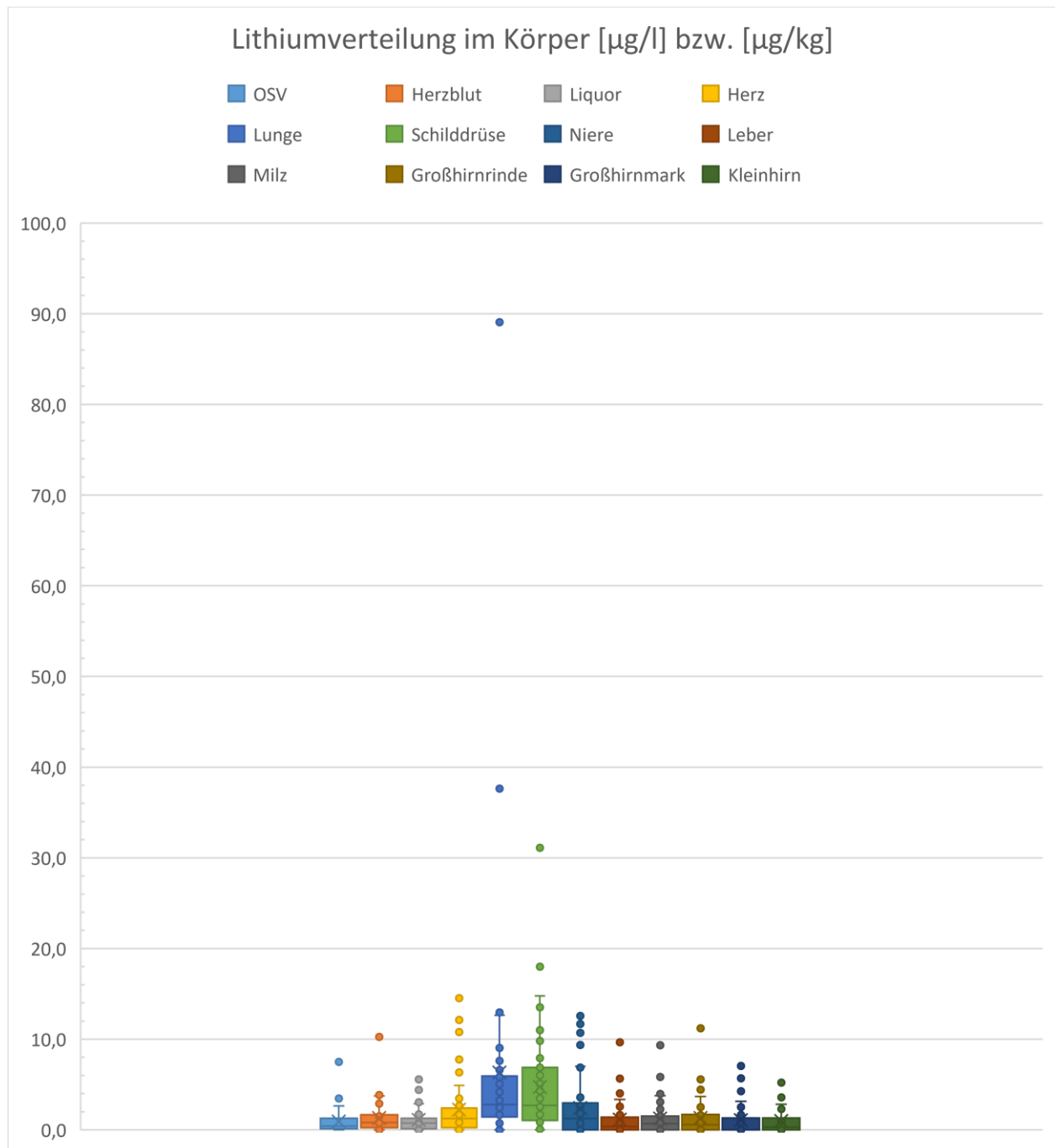


Abbildung 62: Lithiumverteilung im menschlichen Körper in  $\mu\text{g/l}$  bzw.  $\mu\text{g/kg}$  (Übersicht)

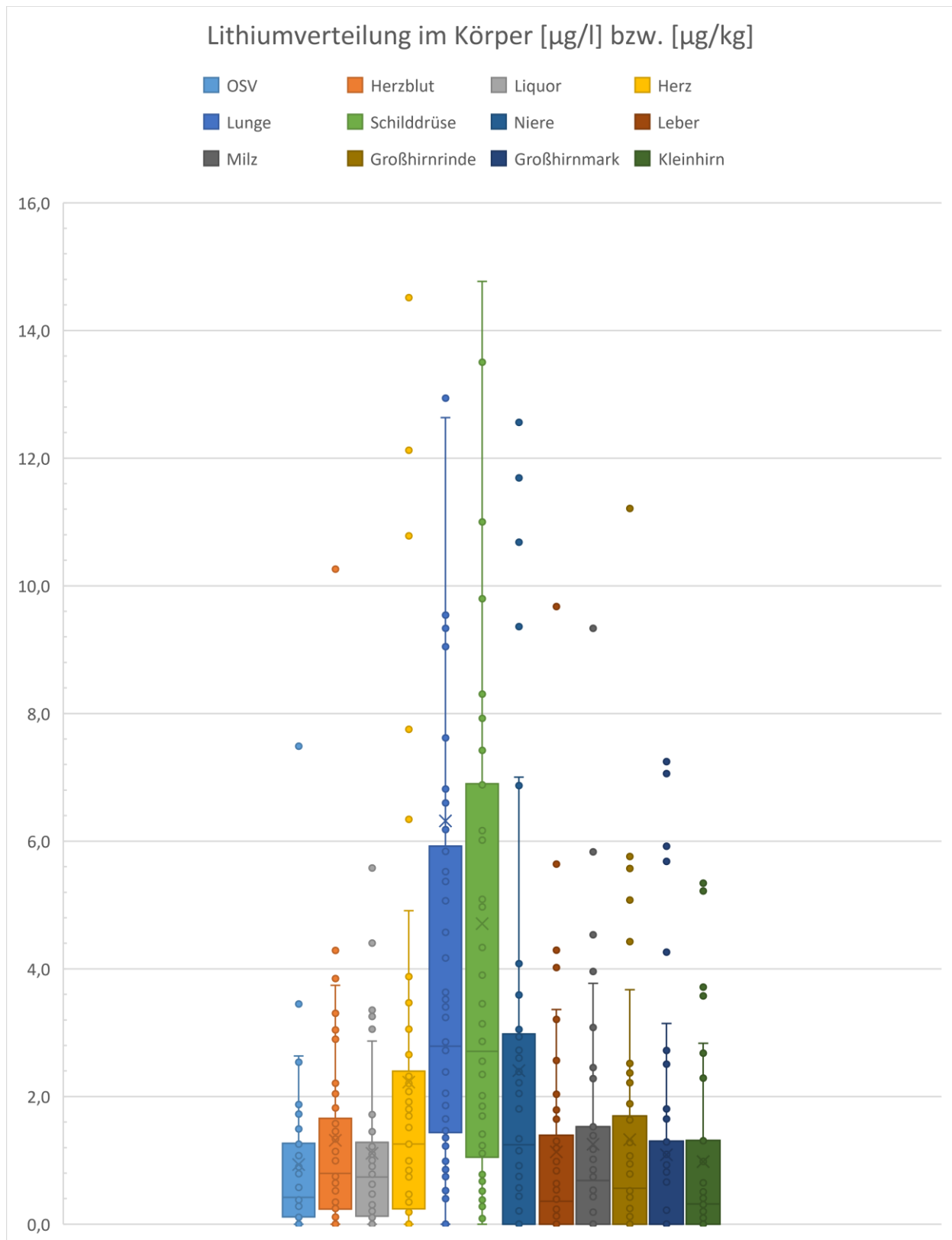


Abbildung 63: Lithiumverteilung im menschlichen Körper in  $\mu\text{g/l}$  bzw.  $\mu\text{g/kg}$  (unterer Konzentrationsbereich, Detailausschnitt)

### 6.1.3.2. Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen denen in den unterschiedlichen Materialien gemessenen Lithiumkonzentrationen

Vergleicht man die unter 6.1.2. dargestellten, einzelfallbezogenen Lithiumkonzentrationen, so lässt sich bereits rein optisch ein Zusammenhang zwischen den in unterschiedlichen Materialien zu messenden Lithiumkonzentrationen erkennen. Auf den ersten Blick ist bereits erkennbar, dass höhere Konzentrationen an Lithium, z.B. im Oberschenkelvenenblut, in der Regel auch mit höheren Konzentrationen an Lithium in den übrigen Materialien einhergehen. Dies ist, insbesondere auch da davon auszugehen ist, dass im Körper zu messende physiologische Lithiumkonzentrationen in erster Linie von denen über die Nahrung bzw. Trinkwasser aufgenommenen Mengen an Lithium bzw. Lithiumsalzen abhängig sein dürften und entsprechend oral aufgenommenes Lithium nach erfolgter Resorption im gesamten Körper umverteilt werden dürfte, nicht überraschend.

Statistisch lässt sich die Abhängigkeit der in den einzelnen Materialien zu messenden Lithiumkonzentrationen voneinander, bei Vergleich metrischer Variablen, mittels Pearson-Korrelation darstellen:

|               |                     | Korrelationen |          |        |        |        |             |        |        |        |               |              |           |
|---------------|---------------------|---------------|----------|--------|--------|--------|-------------|--------|--------|--------|---------------|--------------|-----------|
|               |                     | OSV           | Herzblut | Liquor | Herz   | Lunge  | Schilddrüse | Niere  | Leber  | Milz   | Großhirnrinde | Großhirnmark | Kleinhirn |
| OSV           | Pearson-Korrelation | 1             | ,954**   | ,849** | ,685** | ,720** | ,849**      | ,783** | ,778** | ,693** | ,552**        | ,382**       | ,521**    |
|               | Sig. (2-seitig)     |               | <,001    | <,001  | <,001  | <,001  | <,001       | <,001  | <,001  | <,001  | <,001         | ,009         | <,001     |
|               | N                   | 46            | 46       | 42     | 45     | 46     | 46          | 46     | 46     | 46     | 46            | 46           | 45        |
| Herzblut      | Pearson-Korrelation | ,954**        | 1        | ,872** | ,710** | ,742** | ,874**      | ,761** | ,759** | ,725** | ,477**        | ,327**       | ,498**    |
|               | Sig. (2-seitig)     | <,001         |          | <,001  | <,001  | <,001  | <,001       | <,001  | <,001  | <,001  | <,001         | ,026         | <,001     |
|               | N                   | 46            | 46       | 42     | 45     | 46     | 46          | 46     | 46     | 46     | 46            | 46           | 45        |
| Liquor        | Pearson-Korrelation | ,849**        | ,872**   | 1      | ,771** | ,516** | ,854**      | ,829** | ,731** | ,609** | ,523**        | ,447**       | ,500**    |
|               | Sig. (2-seitig)     | <,001         | <,001    |        | <,001  | <,001  | <,001       | <,001  | <,001  | <,001  | <,001         | ,003         | <,001     |
|               | N                   | 42            | 42       | 42     | 41     | 42     | 42          | 42     | 42     | 42     | 42            | 42           | 41        |
| Herz          | Pearson-Korrelation | ,685**        | ,710**   | ,771** | 1      | ,465** | ,883**      | ,851** | ,651** | ,747** | ,549**        | ,527**       | ,601**    |
|               | Sig. (2-seitig)     | <,001         | <,001    | <,001  |        | ,001   | <,001       | <,001  | <,001  | <,001  | <,001         | <,001        | <,001     |
|               | N                   | 45            | 45       | 41     | 45     | 45     | 45          | 45     | 45     | 45     | 45            | 45           | 45        |
| Lunge         | Pearson-Korrelation | ,720**        | ,742**   | ,516** | ,465** | 1      | ,731**      | ,514** | ,694** | ,803** | ,374**        | ,219         | ,455**    |
|               | Sig. (2-seitig)     | <,001         | <,001    | <,001  | ,001   |        | <,001       | <,001  | <,001  | <,001  | ,011          | ,143         | ,002      |
|               | N                   | 46            | 46       | 42     | 45     | 46     | 46          | 46     | 46     | 46     | 46            | 46           | 45        |
| Schilddrüse   | Pearson-Korrelation | ,849**        | ,874**   | ,854** | ,883** | ,731** | 1           | ,851** | ,793** | ,844** | ,543**        | ,459**       | ,549**    |
|               | Sig. (2-seitig)     | <,001         | <,001    | <,001  | <,001  | <,001  |             | <,001  | <,001  | <,001  | <,001         | ,001         | <,001     |
|               | N                   | 46            | 46       | 42     | 45     | 46     | 46          | 46     | 46     | 46     | 46            | 46           | 45        |
| Niere         | Pearson-Korrelation | ,783**        | ,761**   | ,829** | ,851** | ,514** | ,851**      | 1      | ,717** | ,684** | ,626**        | ,588**       | ,622**    |
|               | Sig. (2-seitig)     | <,001         | <,001    | <,001  | <,001  | <,001  | <,001       |        | <,001  | <,001  | <,001         | <,001        | <,001     |
|               | N                   | 46            | 46       | 42     | 45     | 46     | 46          | 46     | 46     | 46     | 46            | 46           | 45        |
| Leber         | Pearson-Korrelation | ,778**        | ,759**   | ,731** | ,651** | ,694** | ,793**      | ,717** | 1      | ,784** | ,660**        | ,614**       | ,631**    |
|               | Sig. (2-seitig)     | <,001         | <,001    | <,001  | <,001  | <,001  | <,001       | <,001  |        | <,001  | <,001         | <,001        | <,001     |
|               | N                   | 46            | 46       | 42     | 45     | 46     | 46          | 46     | 46     | 46     | 46            | 46           | 45        |
| Milz          | Pearson-Korrelation | ,693**        | ,725**   | ,609** | ,747** | ,803** | ,844**      | ,684** | ,784** | 1      | ,525**        | ,507**       | ,622**    |
|               | Sig. (2-seitig)     | <,001         | <,001    | <,001  | <,001  | <,001  | <,001       | <,001  | <,001  |        | <,001         | <,001        | <,001     |
|               | N                   | 46            | 46       | 42     | 45     | 46     | 46          | 46     | 46     | 46     | 46            | 46           | 45        |
| Großhirnrinde | Pearson-Korrelation | ,552**        | ,477**   | ,523** | ,549** | ,374** | ,543**      | ,626** | ,660** | ,525** | 1             | ,834**       | ,843**    |
|               | Sig. (2-seitig)     | <,001         | <,001    | <,001  | <,001  | ,011   | <,001       | <,001  | <,001  | <,001  |               | <,001        | <,001     |
|               | N                   | 46            | 46       | 42     | 45     | 46     | 46          | 46     | 46     | 46     | 46            | 46           | 45        |
| Großhirnmark  | Pearson-Korrelation | ,382**        | ,327**   | ,447** | ,527** | ,219   | ,459**      | ,588** | ,614** | ,507** | ,834**        | 1            | ,792**    |
|               | Sig. (2-seitig)     | ,009          | ,026     | ,003   | <,001  | ,143   | ,001        | <,001  | <,001  | <,001  | <,001         |              | <,001     |
|               | N                   | 46            | 46       | 42     | 45     | 46     | 46          | 46     | 46     | 46     | 46            | 46           | 45        |
| Kleinhirn     | Pearson-Korrelation | ,521**        | ,498**   | ,500** | ,601** | ,455** | ,549**      | ,622** | ,631** | ,622** | ,843**        | ,792**       | 1         |
|               | Sig. (2-seitig)     | <,001         | <,001    | <,001  | <,001  | ,002   | <,001       | <,001  | <,001  | <,001  | <,001         | <,001        |           |
|               | N                   | 45            | 45       | 41     | 45     | 45     | 45          | 45     | 45     | 45     | 45            | 45           | 45        |

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Abbildung 64: Pearson-Korrelation in Bezug auf Lithiumkonzentrationen in den unterschiedlichen Materialien

Bei zwar vergleichsweise großem Datensatz, jedoch nicht gegebener Normalverteilung (vgl. Abbildung 65),

| Tests auf Normalverteilung      |      |             |              |      |             |       |
|---------------------------------|------|-------------|--------------|------|-------------|-------|
| Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup> |      |             | Shapiro-Wilk |      |             |       |
| Statistik                       | df   | Signifikanz | Statistik    | df   | Signifikanz |       |
| OSV                             | ,242 | 41          | <,001        | ,681 | 41          | <,001 |
| Herzblut                        | ,225 | 41          | <,001        | ,680 | 41          | <,001 |
| Liquor                          | ,238 | 41          | <,001        | ,814 | 41          | <,001 |
| Herz                            | ,262 | 41          | <,001        | ,677 | 41          | <,001 |
| Lunge                           | ,348 | 41          | <,001        | ,370 | 41          | <,001 |
| Schilddrüse                     | ,204 | 41          | <,001        | ,733 | 41          | <,001 |
| Niere                           | ,222 | 41          | <,001        | ,747 | 41          | <,001 |
| Leber                           | ,270 | 41          | <,001        | ,663 | 41          | <,001 |
| Milz                            | ,259 | 41          | <,001        | ,693 | 41          | <,001 |
| Großhirnrinde                   | ,265 | 41          | <,001        | ,669 | 41          | <,001 |
| Großhirnmark                    | ,294 | 41          | <,001        | ,607 | 41          | <,001 |
| Kleinhirn                       | ,292 | 41          | <,001        | ,671 | 41          | <,001 |

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Abbildung 65: Test auf Normalverteilung der gemessenen Lithiumkonzentrationen in den einzelnen Materialien

wurde, zur nochmaligen Überprüfung, ergänzend eine Berechnung der Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman durchgeführt:

|              |               | Korrelationen           |        |          |        |        |        |             |        |        |        |               |              |           |
|--------------|---------------|-------------------------|--------|----------|--------|--------|--------|-------------|--------|--------|--------|---------------|--------------|-----------|
|              |               |                         | OSV    | Herzblut | Liquor | Herz   | Lunge  | Schilddrüse | Niere  | Leber  | Milz   | Großhirnrinde | Großhirnmark | Kleinhirn |
| Spearman-Rho | OSV           | Korrelationskoeffizient | 1,000  | ,904**   | ,774** | ,642** | ,289   | ,673**      | ,634** | ,472** | ,513** | ,421**        | ,401**       | ,294*     |
|              |               | Sig. (2-seitig)         | .      | <,001    | <,001  | <,001  | ,051   | <,001       | <,001  | <,001  | <,001  | ,004          | ,006         | ,050      |
|              |               | N                       | 46     | 46       | 42     | 45     | 46     | 46          | 46     | 46     | 46     | 46            | 46           | 45        |
|              | Herzblut      | Korrelationskoeffizient | ,904** | 1,000    | ,770** | ,606** | ,198   | ,650**      | ,554** | ,423** | ,417** | ,343**        | ,368**       | ,268      |
|              |               | Sig. (2-seitig)         | <,001  | .        | <,001  | <,001  | ,188   | <,001       | <,001  | ,003   | ,004   | ,020          | ,012         | ,075      |
|              |               | N                       | 46     | 46       | 42     | 45     | 46     | 46          | 46     | 46     | 46     | 46            | 46           | 45        |
|              | Liquor        | Korrelationskoeffizient | ,774** | ,770**   | 1,000  | ,770** | ,341*  | ,703**      | ,725** | ,604** | ,456** | ,489**        | ,457**       | ,347*     |
|              |               | Sig. (2-seitig)         | <,001  | <,001    | .      | <,001  | ,027   | <,001       | <,001  | <,001  | ,002   | ,001          | ,002         | ,026      |
|              |               | N                       | 42     | 42       | 42     | 41     | 42     | 42          | 42     | 42     | 42     | 42            | 42           | 41        |
|              | Herz          | Korrelationskoeffizient | ,642** | ,606**   | ,770** | 1,000  | ,500** | ,756**      | ,836** | ,628** | ,699** | ,432**        | ,413**       | ,431**    |
|              |               | Sig. (2-seitig)         | <,001  | <,001    | <,001  | .      | <,001  | <,001       | <,001  | <,001  | <,001  | ,003          | ,005         | ,003      |
|              |               | N                       | 45     | 45       | 41     | 45     | 45     | 45          | 45     | 45     | 45     | 45            | 45           | 45        |
|              | Lunge         | Korrelationskoeffizient | ,289   | ,198     | ,341*  | ,500** | 1,000  | ,526**      | ,567** | ,512** | ,661** | ,517**        | ,316*        | ,398**    |
|              |               | Sig. (2-seitig)         | ,051   | ,188     | ,027   | <,001  | .      | <,001       | <,001  | <,001  | <,001  | <,001         | ,032         | ,007      |
|              |               | N                       | 46     | 46       | 42     | 45     | 46     | 46          | 46     | 46     | 46     | 46            | 46           | 45        |
|              | Schilddrüse   | Korrelationskoeffizient | ,673** | ,650**   | ,703** | ,756** | ,526** | 1,000       | ,725** | ,655** | ,723** | ,578**        | ,565**       | ,367*     |
|              |               | Sig. (2-seitig)         | <,001  | <,001    | <,001  | <,001  | <,001  | .           | <,001  | <,001  | <,001  | <,001         | <,001        | ,013      |
|              |               | N                       | 46     | 46       | 42     | 45     | 46     | 46          | 46     | 46     | 46     | 46            | 46           | 45        |
|              | Niere         | Korrelationskoeffizient | ,634** | ,554**   | ,725** | ,836** | ,567** | ,725**      | 1,000  | ,595** | ,672** | ,540**        | ,556**       | ,483**    |
|              |               | Sig. (2-seitig)         | <,001  | <,001    | <,001  | <,001  | <,001  | <,001       | .      | <,001  | <,001  | <,001         | <,001        | <,001     |
|              |               | N                       | 46     | 46       | 42     | 45     | 46     | 46          | 46     | 46     | 46     | 46            | 46           | 45        |
|              | Leber         | Korrelationskoeffizient | ,472** | ,423**   | ,604** | ,628** | ,512** | ,655**      | ,595** | 1,000  | ,595** | ,524**        | ,550**       | ,418**    |
|              |               | Sig. (2-seitig)         | <,001  | ,003     | <,001  | <,001  | <,001  | <,001       | <,001  | .      | <,001  | <,001         | <,001        | ,004      |
|              |               | N                       | 46     | 46       | 42     | 45     | 46     | 46          | 46     | 46     | 46     | 46            | 46           | 45        |
|              | Milz          | Korrelationskoeffizient | ,513** | ,417**   | ,456** | ,699** | ,661** | ,723**      | ,672** | ,595** | 1,000  | ,568**        | ,552**       | ,595**    |
|              |               | Sig. (2-seitig)         | <,001  | ,004     | ,002   | <,001  | <,001  | <,001       | <,001  | <,001  | .      | <,001         | <,001        | <,001     |
|              |               | N                       | 46     | 46       | 42     | 45     | 46     | 46          | 46     | 46     | 46     | 46            | 46           | 45        |
|              | Großhirnrinde | Korrelationskoeffizient | ,421** | ,343*    | ,489** | ,432** | ,517** | ,578**      | ,540** | ,524** | ,568** | 1,000         | ,676**       | ,729**    |
|              |               | Sig. (2-seitig)         | ,004   | ,020     | ,001   | ,003   | <,001  | <,001       | <,001  | <,001  | <,001  | .             | <,001        | <,001     |
|              |               | N                       | 46     | 46       | 42     | 45     | 46     | 46          | 46     | 46     | 46     | 46            | 46           | 45        |
|              | Großhirnmark  | Korrelationskoeffizient | ,401** | ,368*    | ,457** | ,413** | ,316*  | ,565**      | ,556** | ,550** | ,552** | ,676**        | 1,000        | ,671**    |
|              |               | Sig. (2-seitig)         | ,006   | ,012     | ,002   | ,005   | ,032   | <,001       | <,001  | <,001  | <,001  | <,001         | .            | <,001     |
|              |               | N                       | 46     | 46       | 42     | 45     | 46     | 46          | 46     | 46     | 46     | 46            | 46           | 45        |
|              | Kleinhirn     | Korrelationskoeffizient | ,294*  | ,268     | ,347*  | ,431** | ,398** | ,367*       | ,483** | ,418** | ,595** | ,729**        | ,671**       | 1,000     |
|              |               | Sig. (2-seitig)         | ,050   | ,075     | ,026   | ,003   | ,007   | ,013        | <,001  | ,004   | <,001  | <,001         | <,001        | .         |
|              |               | N                       | 45     | 45       | 41     | 45     | 45     | 45          | 45     | 45     | 45     | 45            | 45           | 45        |

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

\* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Abbildung 66: Spearman-Korrelation in Bezug auf Lithiumkonzentrationen in den unterschiedlichen Materialien

Die durchgeführte Spearman-Korrelation bestätigt, bei vergleichbarem Ergebnis, das Ergebnis der Pearson-Korrelation und zeigt zudem die doch vergleichsweise hohe Robustheit der Pearson-Korrelation gegenüber Ausreißern bei entsprechend hoher Stichprobenzahl.

Es zeigt sich, dass die in den unterschiedlichen Materialien zu messenden Lithiumkonzentrationen über nahezu alle Materialien hinweg – Pearson-Korrelation – (hoch) signifikant miteinander korrelieren. Lediglich zwischen Lunge und Großhirnmark war keine signifikante Korrelation zu belegen ( $p = .143$ ).

Auch in der Spearman-Korrelation fand sich eine (hoch) signifikante Korrelation zwischen den einzelnen Materialien, lediglich zwischen Herzblut und Kleinhirn ( $p = .075$ ), Lunge und Oberschenkelvenenblut ( $p = .051$ ) sowie Lunge und Herzblut ( $p = .188$ ) war keine statistisch signifikante Korrelation feststellbar.

Die niedrigsten Korrelationenkoeffizienten – sowohl nach Pearson als nach Spearman – zeigten sich zwischen den drei gemessenen Gehirngeweben und den übrigen Materialien, während die Lithiumkonzentrationen der einzelnen Gehirngewebe untereinander jedoch wieder hoch signifikant korrelieren.

Tabelle 37 zeigt noch einmal in Zahlen die bereits aus *Abbildung 62: Lithiumverteilung im menschlichen Körper in  $\mu\text{g/l}$  bzw.  $\mu\text{g/kg}$*  (Übersicht) rein optisch ersichtlichen unterschiedlichen Verhältnisse der Lithiumkonzentrationen in den verschiedenen Materialien zu einander.

*Tabelle 37: Verhältnis der im Oberschenkelvenenblut gemessenen Lithiumkonzentrationen zu den gemessenen Lithiumkonzentrationen in den anderen Materialien*

|                    | Herzblut / OSV     | Liquor / OSV      | Herz(Muskel) / OSV  |
|--------------------|--------------------|-------------------|---------------------|
| Mittelwert         | 1,9                | 2,3               | 3,9                 |
| Median             | 1,4                | 1,5               | 2,2                 |
| Standardabweichung | 1,3                | 2,3               | 4,1                 |
|                    | Lunge / OSV        | Schilddrüse / OSV | Niere / OSV         |
| Mittelwert         | 21,1               | 9,5               | 6,2                 |
| Median             | 5,1                | 5,3               | 2,6                 |
| Standardabweichung | 41,6               | 11,3              | 13,4                |
|                    | Leber / OSV        | Milz / OSV        | Großhirnrinde / OSV |
| Mittelwert         | 3,5                | 3,9               | 7,9                 |
| Median             | 1,4                | 1,6               | 1,4                 |
| Standardabweichung | 5,2                | 5,1               | 22,5                |
|                    | Großhirnmark / OSV | Kleinhirn / OSV   |                     |
| Mittelwert         | 8,8                | 7,2               |                     |
| Median             | 1,2                | 1,0               |                     |
| Standardabweichung | 26,3               | 21,4              |                     |

Insbesondere bei Betrachtung der teils erheblichen Differenzen zwischen den errechneten Mittelwerten zu den Medianen sowie den anteilig sehr hohen Standardabweichungen wird zudem jedoch auch noch einmal die vergleichsweise hohe, materialabhängige Heterogenität der erhobenen Einzelmesswerte deutlich.

Diese materialabhängigen Korrelationen zeigen sich nochmals besonders eindrücklich bei Darstellung in entsprechenden Streudiagrammen.

Beispielhaft werden in der Folge vier, dies verdeutlichende Streudiagramme dargestellt. Eine Übersicht aller Streudiagramme findet sich im Anhang.

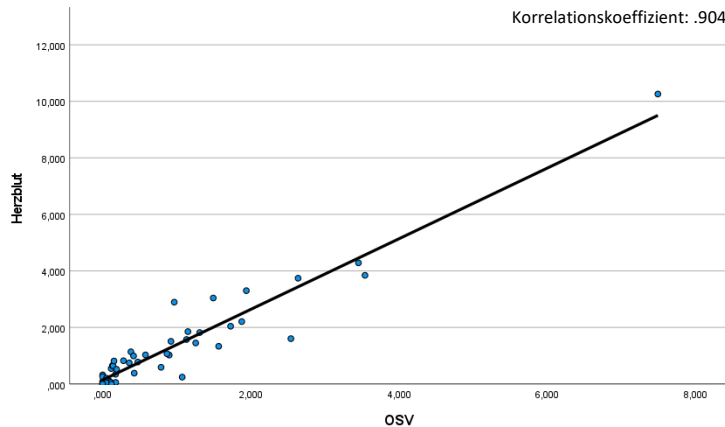


Abbildung 67: Streudiagramm Herzblut / Oberschenkelvenenblut

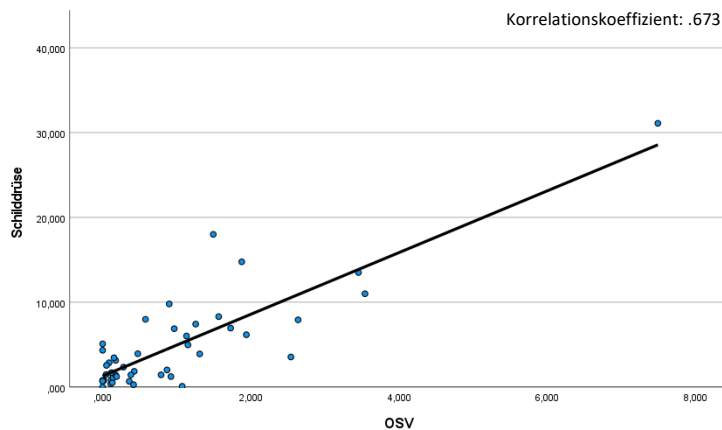


Abbildung 68: Streudiagramm Schilddrüse / Oberschenkelvenenblut

Abbildung 67 und 68 zeigen, dass insbesondere zwischen Herzblut und Oberschenkelblut ein klarer linearer Zusammenhang zu bestehen scheint und sich ein solcher linearer Zusammenhang auch zwischen Schilddrüse und Oberschenkelvenenblut beobachten lässt.

Betrachtet man hingegen das Verhältnis von Kleinhirn zu Oberschenkelvenenblut, so ist ein solcher linearer Zusammenhang allenfalls erahnbar:

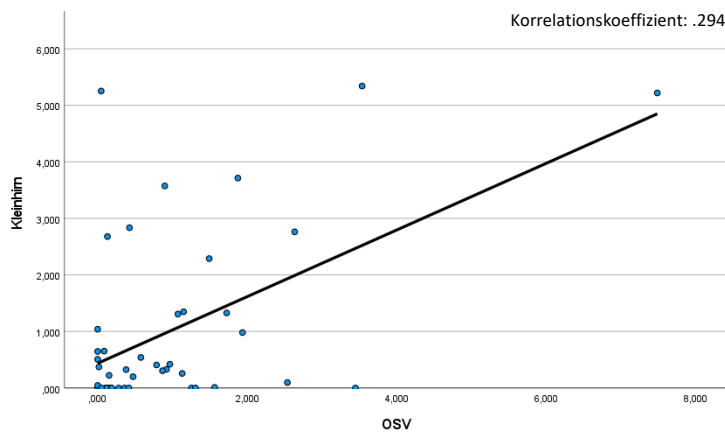


Abbildung 69: Streudiagramm Kleinhirn / Oberschenkelvenenblut

Wohingegen die Darstellung der beiden eher lipidreichen Geweben Großhirnmark und Großhirnrinde gegeneinander im Streudiagramm wieder einen deutlichen linearen Zusammenhang erkennen lässt.

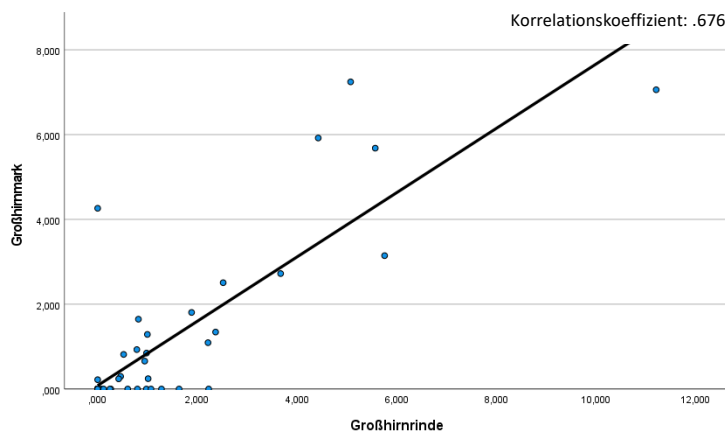


Abbildung 70: Streudiagramm Großhirnmark / Großhirnrinde

## 6.2. Lithiumkonzentrationen in unterschiedlichen Personengruppen

Insgesamt umfasste das Probenkollektiv 385 Proben (vgl. 5.1), hiervon 295 Proben von männlichen Leichen und 90 Proben von weiblichen Leichen. In 5 Fällen stand lediglich Herzblut für mögliche Untersuchungen zur Verfügung. Da Herzblutproben nicht ohne weiteres mit üblicherweise für toxikologische Untersuchungen herangezogenen Oberschenkelvenenblutproben vergleichbar sind – wie sich bei den hier durchgeführten Untersuchungen auch für Lithium bestätigt hat (vgl. 6.1.1.1. und 6.1.1.2.) – wurden diese zur statistischen Auswertung nicht herangezogen. Ebenfalls von der statistischen Auswertung ausgeschlossen wurden Proben von Leichen mit offensichtlicher Lithiumtherapie zum Ablebenszeitpunkt, die erst im Rahmen der Untersuchungen durch auffällig hohe Lithiumkonzentrationen im Oberschenkelvenenblut aufgefallen waren, sowie Leichen mit Lithiumkonzentrationen, die zwar nicht sofort mit Sicherheit auf eine aktuelle Lithiumtherapie schließen ließen, den Verdacht einer zurückliegenden und/oder unregelmäßigen Aufnahme von Lithium jedoch zumindest nahelegten. Unter Berücksichtigung der im Rahmen der Untersuchungen zum Lithiumorganstatus erhobenen Daten wurde hierfür ein Grenzwert von Lithiumkonzentrationen  $> 10 \mu\text{g/l}$  im Oberschenkelvenenblut festgesetzt. Hierbei handelte es sich um insgesamt 7 Proben (männlich 3 Proben; weiblich 4 Proben). Das Kollektiv wurde zudem um die im Rahmen der Untersuchungen zum Körperstatus gemessenen Oberschenkelvenenblutproben ergänzt, so dass sich insgesamt, nach Bereinigung der Daten nach obigem Schema, ein Kollektiv von 420 Proben ergab, hiervon 325 Proben von männlichen Leichen und 95 weiblichen Leichen.

### 6.2.1. Lithium in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

#### 6.2.1.1 Lithiumkonzentrationen in Abhängigkeit des Geschlechts

Die insgesamt 431 gewonnenen Proben waren mit 330 Proben von männlichen Leichen und lediglich 101 Proben von weiblichen Leichen zwar vergleichsweise ungleich verteilt, jedoch spielte das Geschlecht bei der Probengewinnung – da der Fokus der Untersuchungen in einem anderen Bereich lag – eine untergeordnete Rolle. Nach Bereinigung des Datensatzes, wie unter 6.2. ausgeführt, verblieben insgesamt noch 420 Proben, hiervon 325 Proben männlicher Leichen und 95 Proben weiblicher Leichen.

Der verbleibende Datensatz wurde mit folgenden Ergebnissen ausgewertet:

#### Männer (n=325):

| Mittelwert | Median | Standardabweichung |
|------------|--------|--------------------|
| 0,910      | 0,721  | 1,008              |

Tabelle 38: Statistische Kennzahlen zu den gemessenen Lithiumkonzentrationen bei Männern

#### Frauen (n=95):

| Mittelwert | Median | Standardabweichung |
|------------|--------|--------------------|
| 0,968      | 0,668  | 1,288              |

Tabelle 39: Statistische Kennzahlen zu den gemessenen Lithiumkonzentrationen bei Frauen



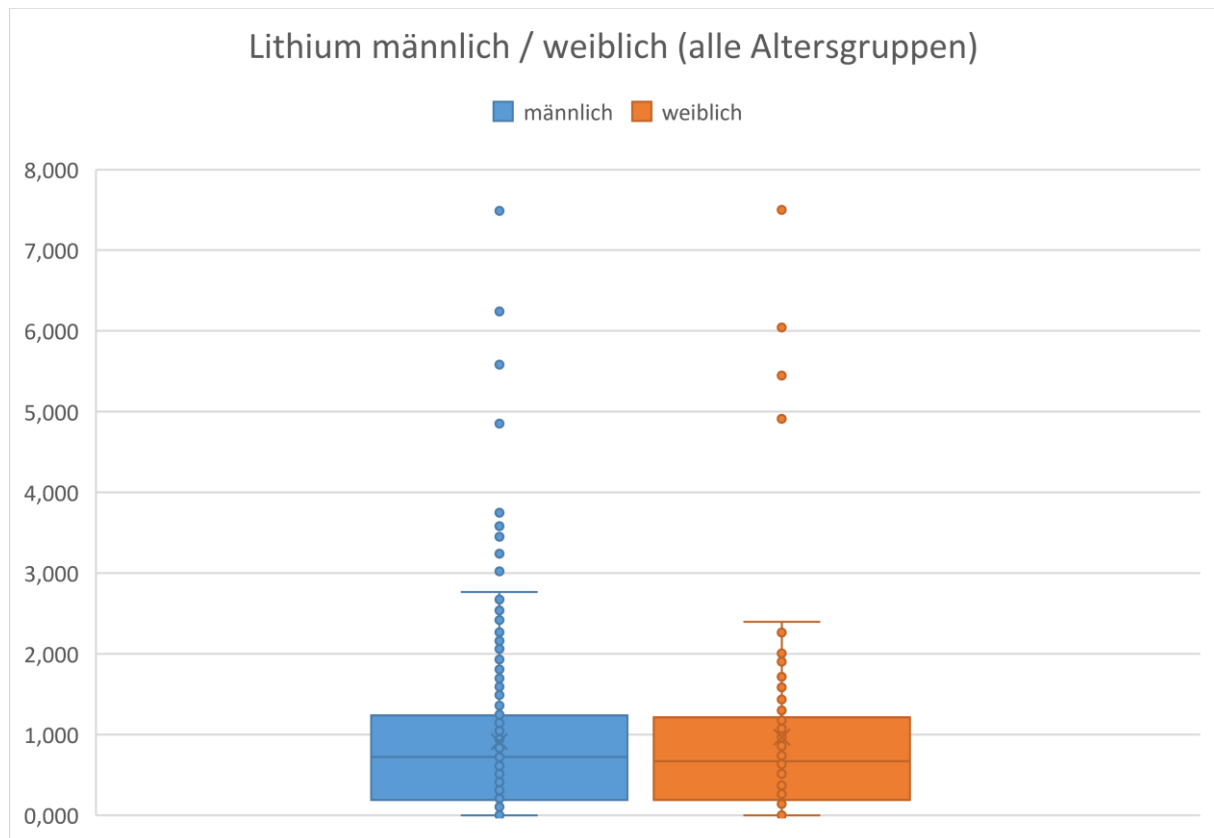


Abbildung 71: Lithiumkonzentrationen in µg/l nach Geschlecht

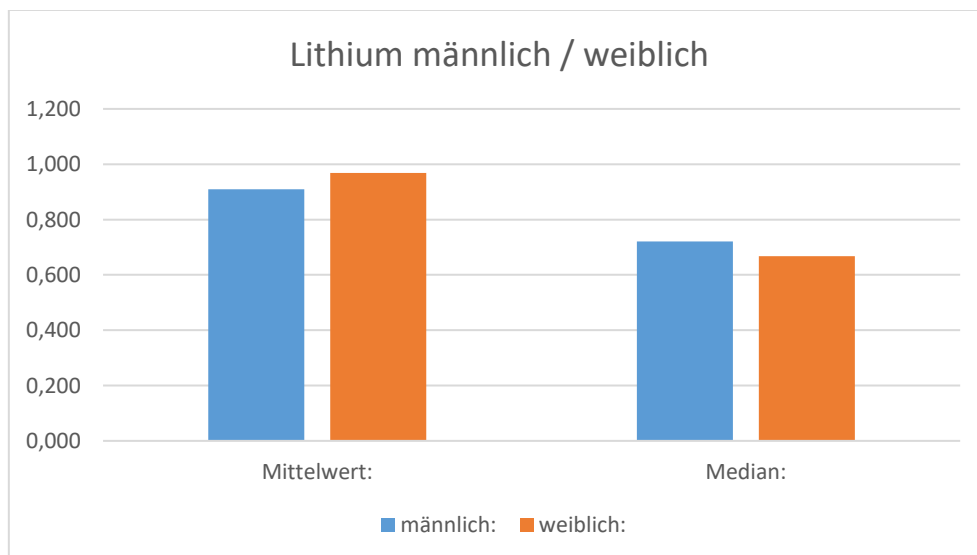


Abbildung 72: Mittelwert und Median in µg/l nach Geschlecht

Vergleicht man die Mittelwerte sowie Mediane beider Gruppen, lässt sich bereits auf den ersten Blick vermuten, dass kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und den zu messenden Lithiumkonzentrationen besteht. Einem mittels IBM® SPSS® Statistics durchgeführten Mediantest bei unabhängigen Stichproben bestätigt dies und kommt zu dem Ergebnis, dass die Mediane der gemessenen Lithiumkonzentrationen über die Kategorie Geschlecht statistisch gesehen nicht unterschiedlich sind ( $p = .641$ ).

### 6.2.1.2 Lithiumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Alter / von Alter und Geschlecht

Nachdem sich sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Leichen Lithiumkonzentrationen in einer vergleichbaren Größenordnung fanden, wurden in einem nächsten Schritt unterschiedliche Alterskohorten mit einander verglichen. Verglichen wurden die Altersgruppen < 20 Jahre (n=26), 20-30 Jahre (n=98), 31-40 Jahre (n=110), 41-50 Jahre (n=67), 51-60 Jahre (n=43) und > 60 Jahre (n=76) (vgl. 5.1.2. Tabelle 2: Altersverteilung im Kollektiv (Statistik)).

|       | n   | Mittelwert | Median | Standardabweichung |
|-------|-----|------------|--------|--------------------|
| < 20  | 26  | 0,751      | 0,368  | 1,205              |
| 20-30 | 98  | 0,944      | 0,676  | 0,888              |
| 31-40 | 110 | 0,915      | 0,729  | 0,972              |
| 41-50 | 67  | 0,672      | 0,457  | 0,981              |
| 51-60 | 43  | 0,947      | 0,593  | 1,410              |
| > 60  | 76  | 1,173      | 0,901  | 1,202              |

Tabelle 40: Kennzahlen zu den gemessenen Lithiumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Alter (ohne Berücksichtigung des Geschlechts)

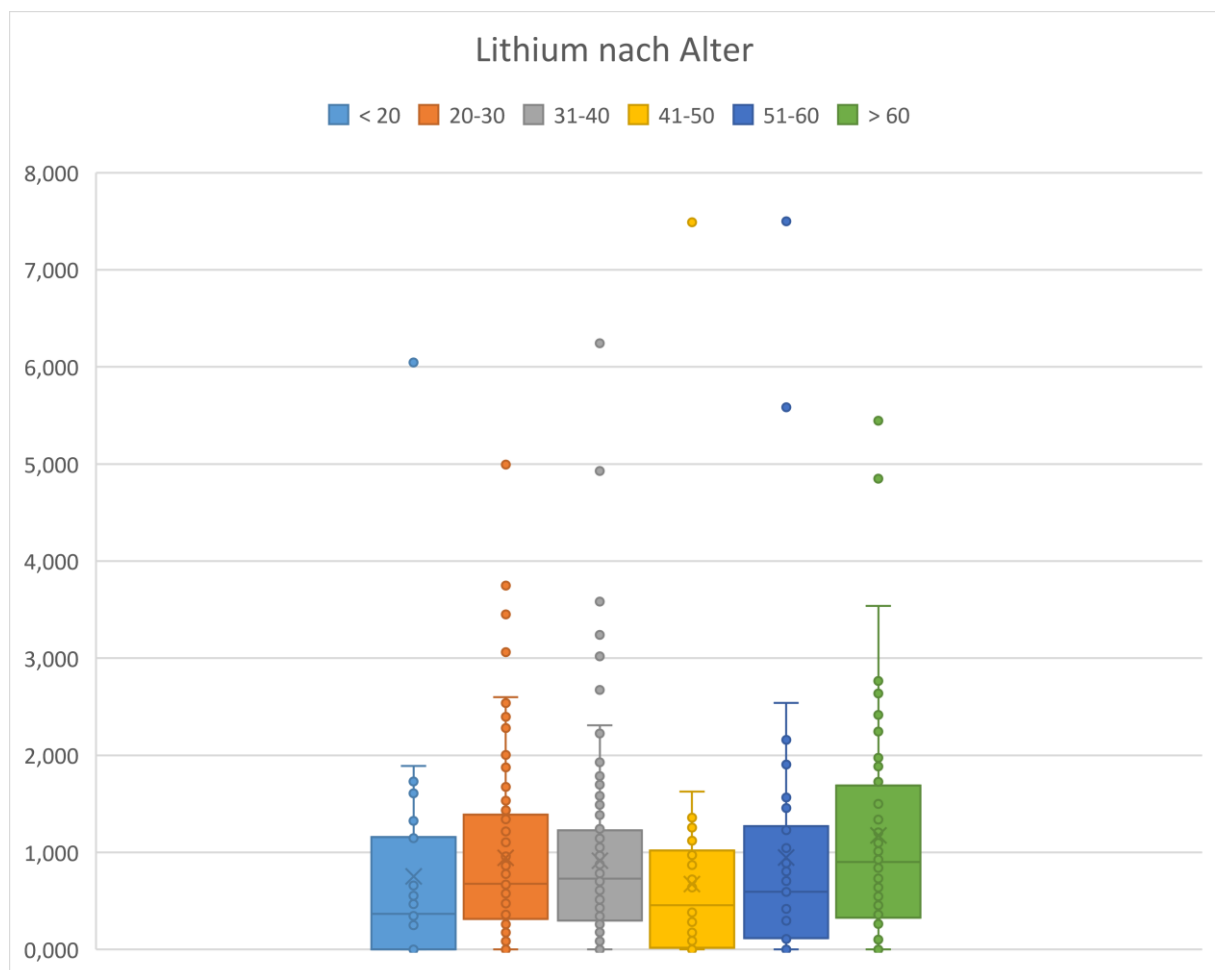


Abbildung 73: Lithiumkonzentrationen in µg/l nach Altersgruppen

Die hierbei erhobenen Daten zeigen rein graphisch, dass die Lithiumkonzentrationen in jungen Jahren zunächst in einem niedrigeren Bereich zu liegen scheinen, mit fortschreitendem Alter zeigen sich dann höhere Werte. Im mittleren Alter zeigen die Daten zunächst eine Abflachung während in höherem Alter dann wieder höhere Konzentrationen zu finden waren.

Im Folgenden werden die erhobenen, statistischen Daten zum Alter nochmals unter zusätzlicher Berücksichtigung des Geschlechts dargestellt.

|       | n<br>(m) | n<br>(w) | Mittelwert<br>(männlich) | Mittelwert<br>(weiblich) | Median<br>(männlich) | Median<br>(weiblich) | Standard-<br>abweichung<br>(männlich) | Standard-<br>abweichung<br>(weiblich) |
|-------|----------|----------|--------------------------|--------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| < 20  | 17       | 9        | 0,542                    | 1,148                    | 0,388                | 0,289                | 0,531                                 | 1,849                                 |
| 20-30 | 79       | 19       | 0,903                    | 1,115                    | 0,680                | 0,671                | 0,816                                 | 1,122                                 |
| 31-40 | 90       | 20       | 0,964                    | 0,694                    | 0,732                | 0,657                | 1,032                                 | 0,583                                 |
| 41-50 | 50       | 17       | 0,666                    | 0,690                    | 0,368                | 0,754                | 1,091                                 | 0,536                                 |
| 51-60 | 31       | 12       | 0,852                    | 1,192                    | 0,705                | 0,361                | 1,089                                 | 1,994                                 |
| >60   | 58       | 18       | 1,183                    | 1,143                    | 0,966                | 0,734                | 1,106                                 | 1,471                                 |

Tabelle 41: Kennzahlen zu den gemessene Lithiumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Alter (unter Berücksichtigung des Geschlechts)

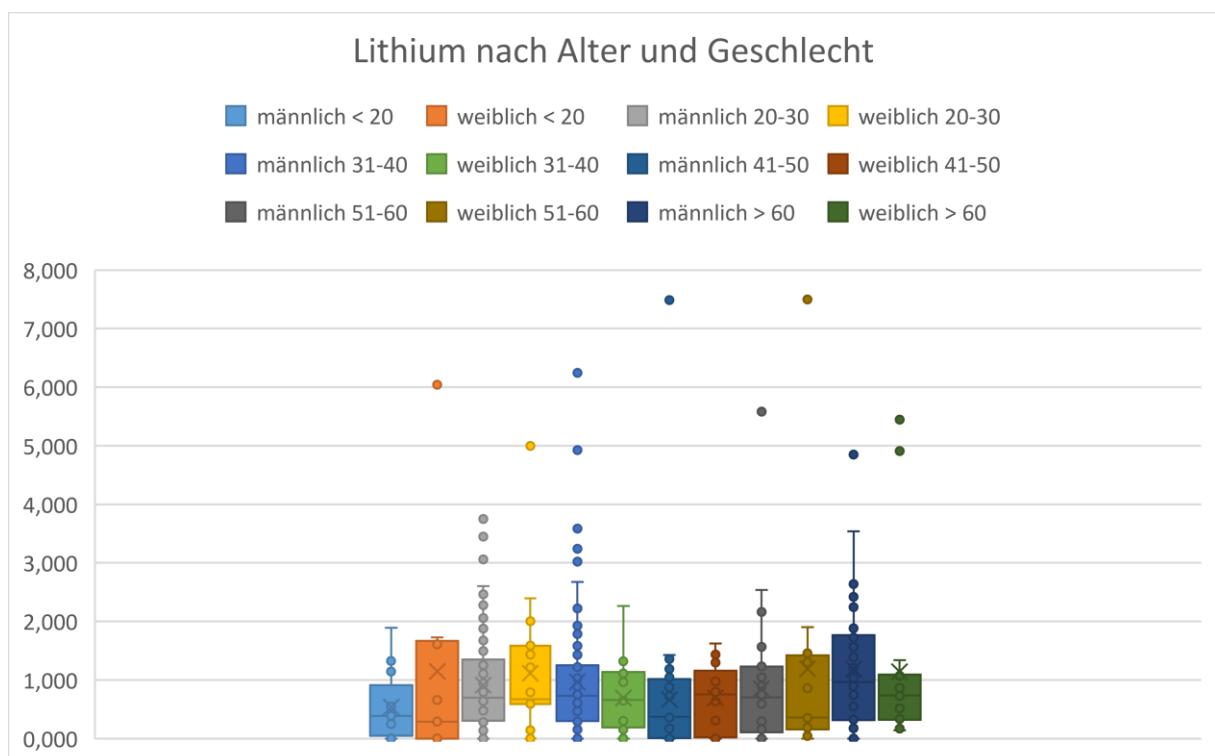


Abbildung 74: Lithiumkonzentrationen in µg/l nach Alter und Geschlecht

Es zeigen sich vergleichbare Ergebnisse wie auch bereits ohne Berücksichtigung des Geschlechtes. Dies bestätigt noch einmal, dass zwar ein Zusammenhang zwischen den zur erwartenden Lithiumkonzentrationen in Abhängigkeit vom Alter naheliegt, nicht jedoch von einem

Zusammenhang zwischen zu erwartenden Lithiumkonzentrationen und dem Geschlecht (vgl. 6.2.1.1.) ausgegangen werden kann.

Dieser durch die erhobenen Daten bereits rein graphisch zu vermutende Zusammenhang zwischen dem Alter und den zu erwartenden Lithiumkonzentrationen ist auch statistisch belegbar. Nach einem mittels SPSS durchgeführtem Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben über die gebildeten Alterskohorten hinweg ist von einem signifikanten Zusammenhang zwischen dem Alter und zu erwartenden Lithiumkonzentrationen auszugehen ( $p = .016$ ).

Dargestellt in einem paarweisen Vergleich aller Alterskohorten mittels IBM® SPSS® Statistics lässt sich jedoch, zumindest nach Anpassung der Signifikanzwerte mittels Bonferroni-Korrektur, lediglich für ein Alterskohortenpaar (41 – 50 Jahre und > 60 Jahre) von insgesamt 15 Paaren noch ein statistisch signifikanter Unterschied belegen.

#### Paarweise Vergleiche von Alterskohorten

| Sample 1-Sample 2           | Teststatistik | Std.-Fehler | Standardteststatistik | Sig. | Anp. Sig. <sup>a</sup> |
|-----------------------------|---------------|-------------|-----------------------|------|------------------------|
| bis 20 Jahre-41 - 50 Jahre  | -8,793        | 28,018      | -,314                 | ,754 | 1,000                  |
| bis 20 Jahre-51 - 60 Jahre  | -27,505       | 30,124      | -,913                 | ,361 | 1,000                  |
| bis 20 Jahre-31 - 40 Jahre  | -47,344       | 26,442      | -1,790                | ,073 | 1,000                  |
| bis 20 Jahre-21 - 30 Jahre  | -53,905       | 26,750      | -2,015                | ,044 | ,658                   |
| bis 20 Jahre-> 60 Jahre     | -69,696       | 27,550      | -2,530                | ,011 | ,171                   |
| 41 - 50 Jahre-51 - 60 Jahre | -18,713       | 23,694      | -,790                 | ,430 | 1,000                  |
| 41 - 50 Jahre-31 - 40 Jahre | 38,551        | 18,792      | 2,052                 | ,040 | ,603                   |
| 41 - 50 Jahre-21 - 30 Jahre | 45,112        | 19,222      | 2,347                 | ,019 | ,284                   |
| 41 - 50 Jahre-> 60 Jahre    | -60,903       | 20,321      | -2,997                | ,003 | ,041                   |
| 51 - 60 Jahre-31 - 40 Jahre | 19,839        | 21,809      | ,910                  | ,363 | 1,000                  |
| 51 - 60 Jahre-21 - 30 Jahre | 26,399        | 22,181      | 1,190                 | ,234 | 1,000                  |
| 51 - 60 Jahre-> 60 Jahre    | -42,190       | 23,139      | -1,823                | ,068 | 1,000                  |
| 31 - 40 Jahre-21 - 30 Jahre | 6,561         | 16,844      | ,389                  | ,697 | 1,000                  |
| 31 - 40 Jahre-> 60 Jahre    | -22,352       | 18,087      | -1,236                | ,217 | 1,000                  |
| 21 - 30 Jahre-> 60 Jahre    | -15,791       | 18,534      | -,852                 | ,394 | 1,000                  |

Jede Zeile prüft die Nullhypothese, dass die Verteilungen in Stichprobe 1 und Stichprobe 2 gleich sind.

Asymptotische Signifikanzen (zweiseitige Tests) werden angezeigt. Das Signifikanzniveau ist ,050.

a. Signifikanzwerte werden von der Bonferroni-Korrektur für mehrere Tests angepasst.

Abbildung 75: Paarweiser Vergleich von Alterskohorten mittels SPSS

#### 6.2.1.3 Lithiumkonzentrationen und Suizidalität

Zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs bezüglich niedriger basaler Lithiumspiegel und einer erhöhten Suizidalität wurde das Gesamtkollektiv zunächst in zwei Gruppen, Suizid als Todesursache / andere Todesursache, geteilt und anschließend jeweils nach dem Alter sortiert. Die Auswertung erfolgte dann zunächst analog unter Berücksichtigung der unter 6.2.1.2. gebildeten Alterskohorten. Auf eine zusätzliche Untergliederung zwischen männlichen und weiblichen Leichen wurde aufgrund der unter 6.2.1.1. und 6.2.1.2. gewonnenen Erkenntnisse verzichtet.

Verteilt auf sechs Alterskohorten ergaben sich folgende Ergebnisse:

| Alters-Klassen | Mittelwert (Suizid) | Mittelwert (kein Suizid) | Median (Suizid) | Median (kein Suizid) | Standard-abweichung (Suizid) | Standard-abweichung (kein Suizid) |
|----------------|---------------------|--------------------------|-----------------|----------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| < 20           | 0,902               | 0,641                    | 0,344           | 0,466                | 1,677                        | 0,651                             |
| 20-30          | 0,744               | 1,032                    | 0,632           | 0,753                | 0,544                        | 0,990                             |
| 31-40          | 0,840               | 0,935                    | 0,560           | 0,737                | 0,928                        | 0,982                             |
| 41-50          | 0,558               | 1,255                    | 0,450           | 0,639                | 0,514                        | 2,027                             |
| 51-60          | 1,027               | 0,337                    | 0,729           | 0,175                | 1,477                        | 0,288                             |
| >60            | 1,128               | 1,617                    | 0,868           | 1,726                | 1,199                        | 1,146                             |

Tabelle 42: Statistische Kennzahlen im Vergleich Suizid / kein Suizid über sechs Alterskohorten

| Alters-Klassen | n (Suizid) | n (kein Suizid) |
|----------------|------------|-----------------|
| < 20           | 11         | 15              |
| 20-30          | 30         | 68              |
| 31-40          | 23         | 87              |
| 41-50          | 56         | 11              |
| 51-60          | 38         | 5               |
| >60            | 69         | 7               |

Tabelle 43: Anzahl der Stichproben Suizid / kein Suizid nach Alterskohorten

Bereits hierbei zeichneten sich im Schnitt niedrigere Lithiumkonzentrationen bei suizidalem Hintergrund ab als bei einer Todesursache aus anderem Grund.

Sofort auffällig waren die höheren Alterskohorten (51 Jahre -60 Jahre und > 60 Jahre) betreffende unschlüssige Ergebnisse/Kennzahlen. Diese inkonsistenten Daten lassen sich jedoch nachvollziehbar durch den in diesen Altersgruppen nur sehr kleinen Datensatz insbesondere in der Gruppe der Nicht-Suizide erklären. So umfasste diese Gruppe im Alter von 51-60 Jahren gerade einmal n=5 Fälle und in der Gruppe > 60 Jahre lediglich n=7 Fälle, d.h. eine statistisch ungenügende Fallzahl für eine saubere statistische Auswertung.

Entsprechend wurde für weiterführende Auswertungen die Anzahl der Alterskohorten schrittweise reduziert und die Fallzahlen in den so neu entstandenen Kohorten entsprechend erhöht. In drei Schritten wurde zunächst über vier Alterskohorten, dann über zwei Alterskohorten und in einem letzten Schritt über das vollständige Kollektiv ohne die Bildung von Alterskohorten untersucht.

Eine erste Auswertung über vier Altersgruppen (< 20 Jahre, 20-30 Jahre, 31-40 Jahre und > 40 Jahre) erbrachte folgende Ergebnisse:

| Alters-<br>klassen | Mittelwert (Suizid) | Mittelwert (kein Suizid) | Median (Suizid) | Median (kein Suizid) | Standard-abweichung (Suizid) | Standard-abweichung (kein Suizid) |
|--------------------|---------------------|--------------------------|-----------------|----------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| < 20               | 0,902               | 0,641                    | 0,344           | 0,466                | 1,677                        | 0,651                             |
| 20-30              | 0,744               | 1,032                    | 0,632           | 0,753                | 0,544                        | 0,990                             |
| 31-40              | 0,840               | 0,935                    | 0,560           | 0,737                | 0,928                        | 0,982                             |
| > 40               | 0,909               | 1,165                    | 0,748           | 0,868                | 1,129                        | 1,612                             |

Tabelle 44: Statistische Kennzahlen im Vergleich Suizid / kein Suizid über vier Alterskohorten

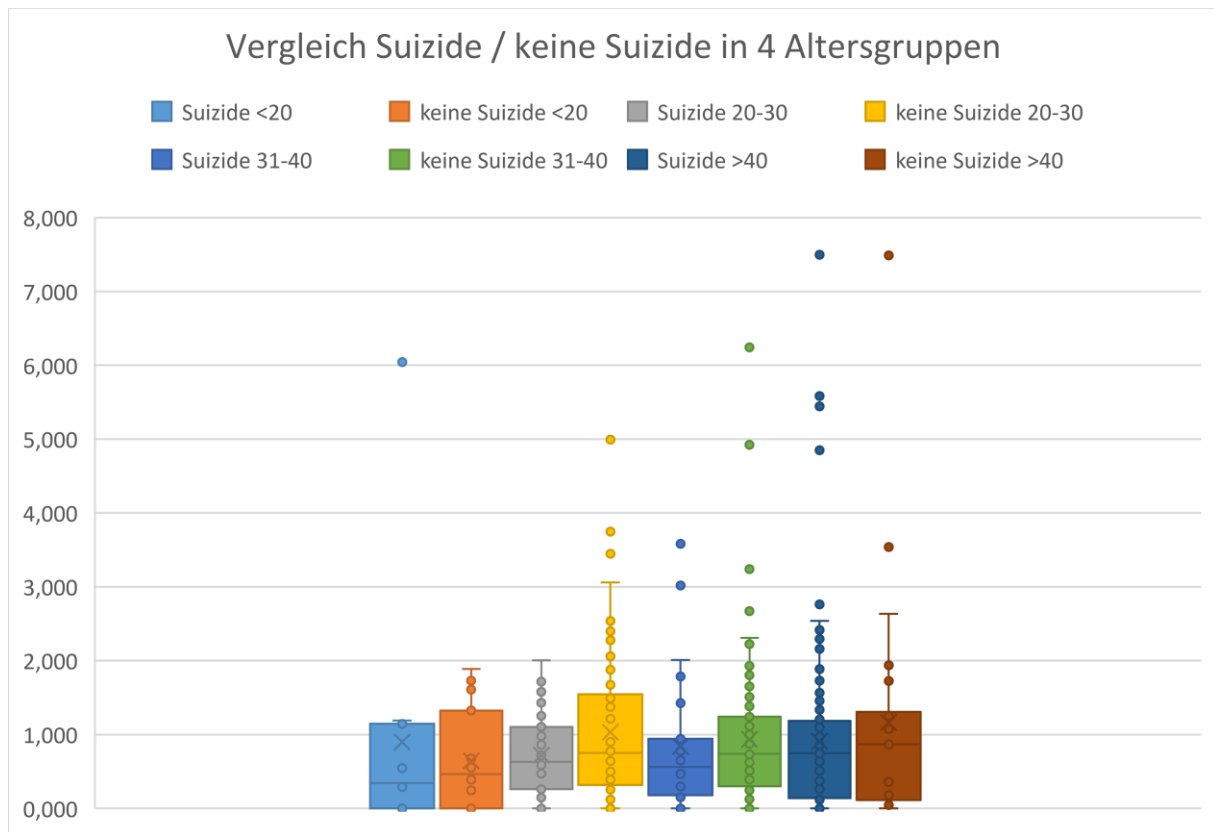


Abbildung 76: Lithiumkonzentrationen in µg/l Vergleich Suizid / nicht Suizid in 4 Altersgruppen

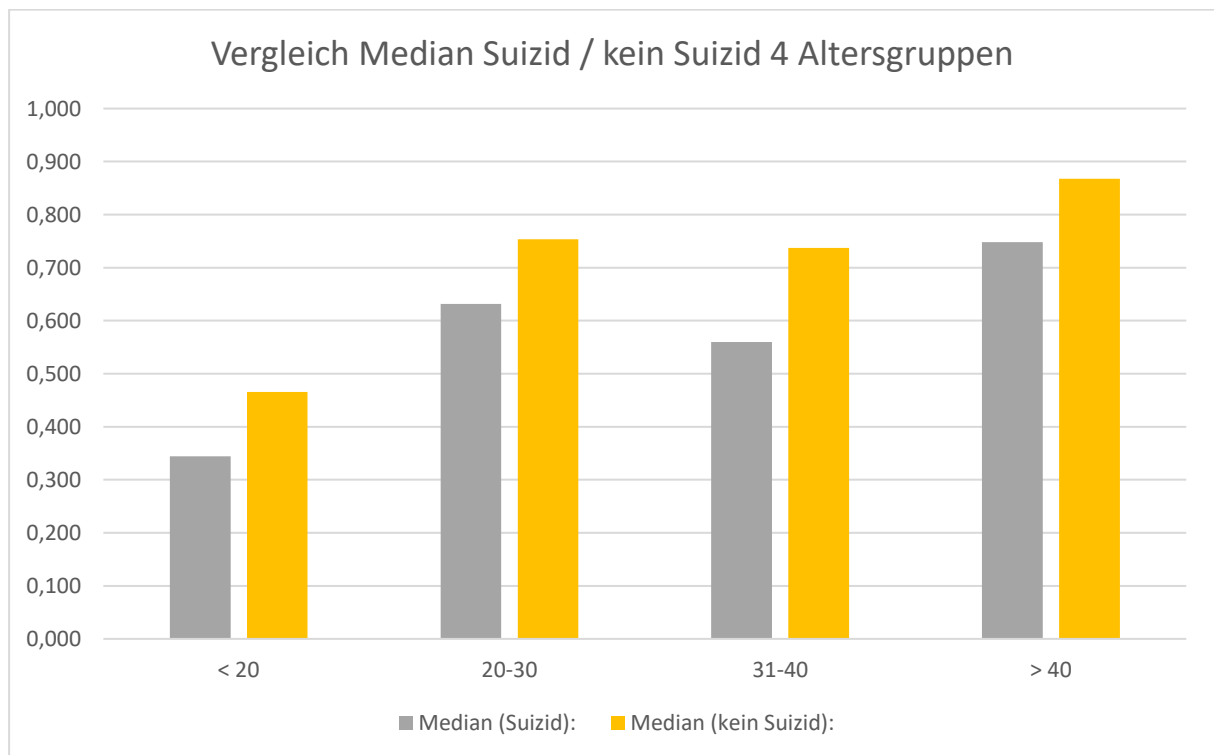


Abbildung 77: Vergleich Median Suizid / kein Suizid in 4 Altersgruppen

Über alle Altersgruppen konnte im Median eine niedrigere Lithiumkonzentrationen in den Leichen mit suizidalem Hintergrund im Vergleich zu den Leichen mit einer anderen Todesursache als Ablebensgrund gefunden werden.

Eine statistische Auswertung für die einzelnen Alterskohorten mittels SPSS® erbrachte folgende Ergebnisse:

|               |               |        |                         | Lithiumkonzentration |
|---------------|---------------|--------|-------------------------|----------------------|
| bis 20 Jahre  | Kendall-Tau-b | Suizid | Korrelationskoeffizient | .085                 |
|               |               |        | Sig. (1-seitig)         | .309                 |
|               |               |        | N                       | 26                   |
|               | Spearman-Rho  | Suizid | Korrelationskoeffizient | .100                 |
|               |               |        | Sig. (1-seitig)         | .314                 |
|               |               |        | N                       | 26                   |
| 20 – 30 Jahre | Kendall-Tau-b | Suizid | Korrelationskoeffizient | .074                 |
|               |               |        | Sig. (1-seitig)         | .189                 |
|               |               |        | N                       | 98                   |
|               | Spearman-Rho  | Suizid | Korrelationskoeffizient | .090                 |
|               |               |        | Sig. (1-seitig)         | .190                 |
|               |               |        | N                       | 98                   |
| 31 – 40 Jahre | Kendall-Tau-b | Suizid | Korrelationskoeffizient | .066                 |
|               |               |        | Sig. (1-seitig)         | .202                 |
|               |               |        | N                       | 110                  |
|               | Spearman-Rho  | Suizid | Korrelationskoeffizient | .080                 |
|               |               |        | Sig. (1-seitig)         | .203                 |
|               |               |        | N                       | 110                  |
| > 40 Jahre    | Kendall-Tau-b | Suizid | Korrelationskoeffizient | .040                 |
|               |               |        | Sig. (1-seitig)         | .256                 |
|               |               |        | N                       | 186                  |
|               | Spearman-Rho  | Suizid | Korrelationskoeffizient | .048                 |
|               |               |        | Sig. (1-seitig)         | .256                 |
|               |               |        | N                       | 186                  |

Tabelle 45: Auswertung bzgl. eines statistischen Zusammenhangs zwischen zu messenden Lithiumkonzentrationen und einem erhöhten Suizidrisikos mittels Kendall-Tau-b und Spearman-Rho (vier Alterskohorten)

Auch wenn ein Vergleich der jeweiligen Mediane einen entsprechenden Zusammenhang zwischen basalen Lithiumspiegeln und einem suizidalen Geschehen zunächst erwarten ließ, konnte statistisch betrachtet in keiner der Alterskohorten eine signifikante Korrelation zwischen den gemessenen Lithiumkonzentrationen und dem Vorliegen eines suizidalen Geschehens hergestellt werden.

Eine weitere Reduktion der Anzahl der Kohorten auf zwei Altersgruppen (bis 40 Jahre / > 40 Jahre) erbrachte folgendes Ergebnisse:

| Alters-<br>klassen | Mittelwert<br>(Suizid) | Mittelwert<br>(kein Suizid) | Median<br>(Suizid) | Median<br>(kein Suizid) | Standard-<br>abweichung<br>(Suizid) | Standard-<br>abweichung<br>(kein Suizid) |
|--------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|
| 0-40               | 0,806                  | 0,948                       | 0,552              | 0,714                   | 0,967                               | 0,966                                    |
| >40                | 0,909                  | 1,165                       | 0,748              | 0,868                   | 1,129                               | 1,612                                    |

Tabelle 46: Statistische Kennzahlen im Vergleich Suizid / kein Suizid über zwei Alterskohorten

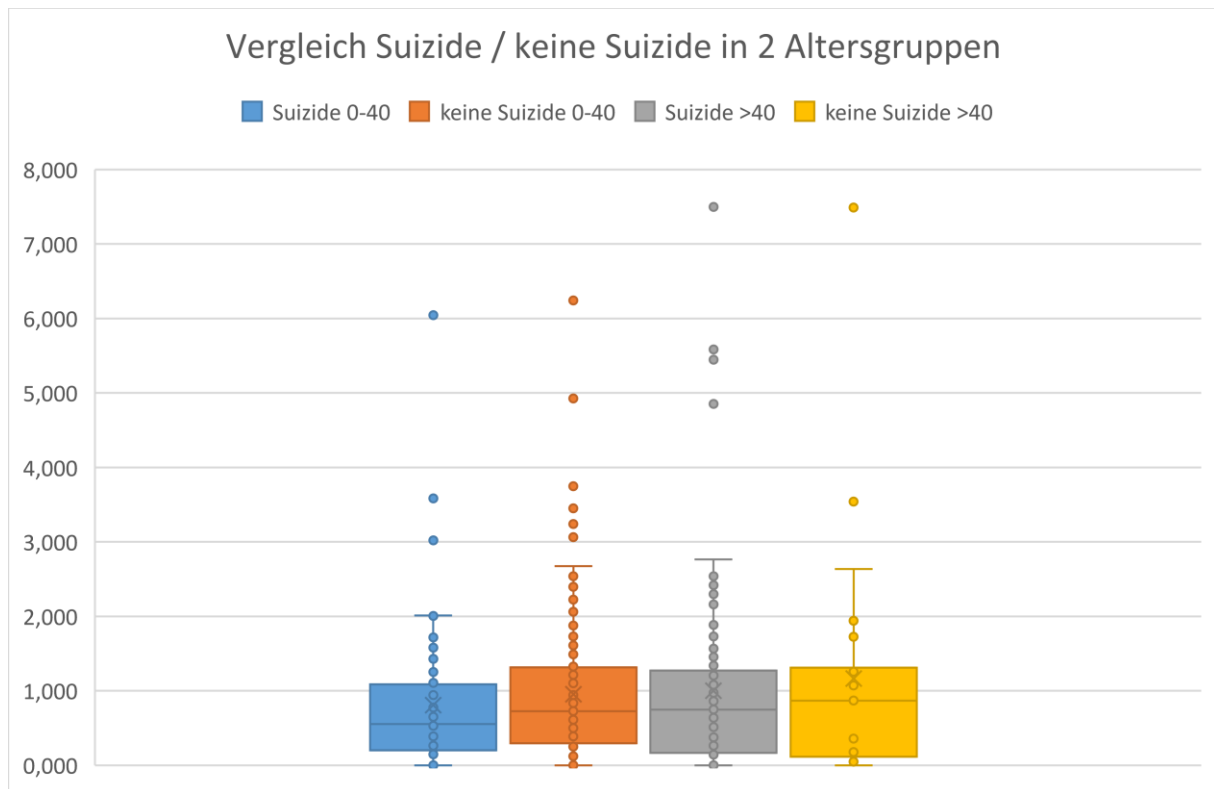


Abbildung 78: Lithiumkonzentrationen in µg/l Vergleich Suizide / keine Suizide (bis 40 Jahre und > 40 Jahre)

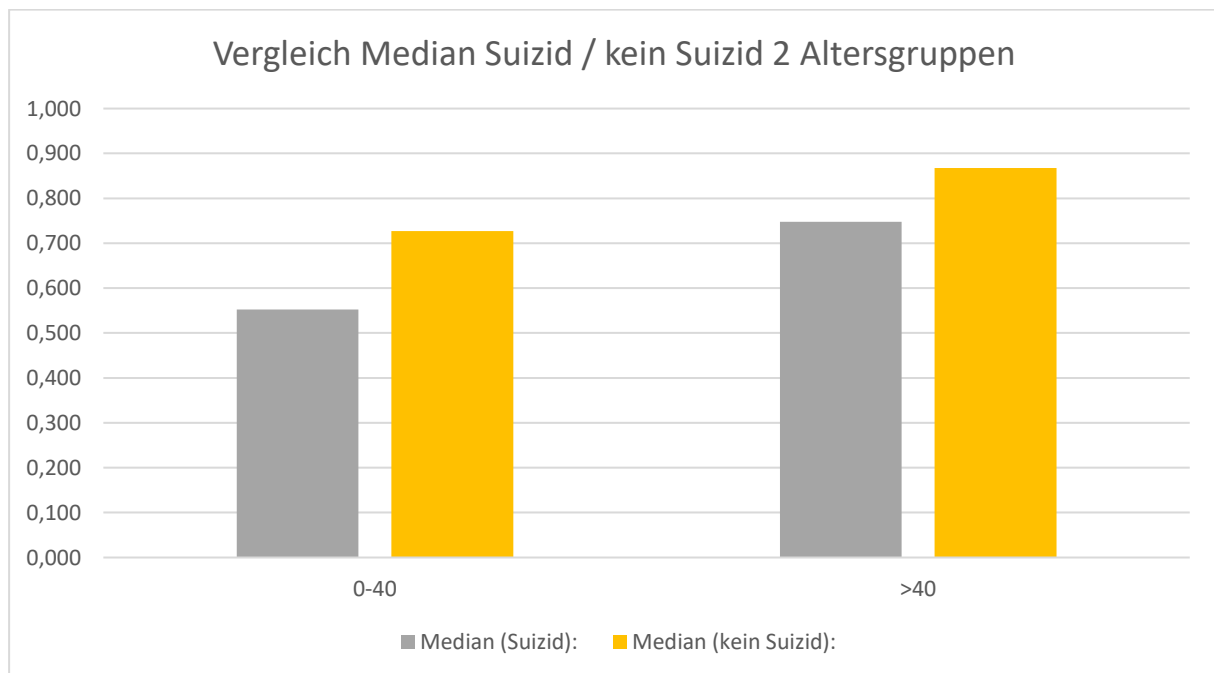


Abbildung 79: Vergleich Median Suizide / keine Suizide in 2 Altersgruppen

Auch hier zeigten sich sowohl in der Gruppe der bis 40-jährigen, als auch in der Gruppe der > 40-jährigen niedrigere Lithiumkonzentrationen als in der Gruppe der Nicht-Suizide.



Statistisch betrachtet ergaben sich folgende Ergebnisse:

|              |               |        |                         | Lithiumkonzentration |
|--------------|---------------|--------|-------------------------|----------------------|
| bis 40 Jahre | Kendall-Tau-b | Suizid | Korrelationskoeffizient | .080                 |
|              |               |        | Sig. (1-seitig)         | .069                 |
|              |               |        | N                       | 233                  |
|              | Spearman-Rho  | Suizid | Korrelationskoeffizient | .098                 |
|              |               |        | Sig. (1-seitig)         | .069                 |
|              |               |        | N                       | 233                  |
| > 40 Jahre   | Kendall-Tau-b | Suizid | Korrelationskoeffizient | .041                 |
|              |               |        | Sig. (1-seitig)         | .247                 |
|              |               |        | N                       | 190                  |
|              | Spearman-Rho  | Suizid | Korrelationskoeffizient | .050                 |
|              |               |        | Sig. (1-seitig)         | .247                 |
|              |               |        | N                       | 190                  |

Tabelle 47: Auswertung bzgl. eines statistischen Zusammenhangs zwischen zu messenden Lithiumkonzentrationen und einem erhöhten Suizidrisikos mittels Kendall-Tau-b und Spearman-Rho (zwei Alterskohorten)

Bei nun insgesamt größerer Probenzahl pro Altersgruppe (bis 40 Jahre  $n = 233$  und für > 40 Jahre  $n = 190$ ) zeigte sich zwar für die Gruppe der bis 40-jährigen mit  $p = .069$  (Spearman-Rho und Kendall-Tau-b) zwar, bei einem Signifikanzniveau  $\alpha = 0.05$ , kein gesicherter statistischer Zusammenhang zwischen den gemessenen Lithiumkonzentrationen und einem Suizid als Ablebensursache. Die Daten lassen sich jedoch zumindest als Hinweis auf einen solchen Zusammenhang interpretieren. In der Gruppe der über 40-Jährigen lässt sich mit  $p = .247$  (Spearman-Rho und Kendall-Tau-b) nicht, bzw. allenfalls nur sehr bedingt, auf einen möglichen Zusammenhang zwischen den gemessenen Lithiumkonzentrationen und einem Suizid als Ablebensursache schließen.

Über das gesamte Kollektiv ( $n=420$ ) betrachtet ergaben sich folgende Basiskennzahlen:

|             | n   | nicht messbar | in %  | Mittelwert | Median | Standardabweichung |
|-------------|-----|---------------|-------|------------|--------|--------------------|
| Suizid      | 227 | 36            | 15,86 | 0,880      | 0,680  | 1,086              |
| kein Suizid | 193 | 12            | 6,22  | 0,974      | 0,727  | 1,066              |

Tabelle 48: Statistische Kennzahlen im Vergleich Suizid / kein Suizid über das Gesamtkollektiv

Eine Auswertung der erhobenen Daten mittels IBM® SPSS® Statistics erbrachte zusätzlich folgende Ergebnisse:

|               |        |                         | Lithiumkonzentration |
|---------------|--------|-------------------------|----------------------|
| Kendall-Tau-b | Suizid | Korrelationskoeffizient | .059                 |
|               |        | Sig. (1-seitig)         | .071                 |
|               |        | N                       | 420                  |
| Spearman-Rho  | Suizid | Korrelationskoeffizient | .072                 |
|               |        | Sig. (1-seitig)         | .071                 |
|               |        | N                       | 420                  |

Tabelle 49: Auswertung bzgl. eines statistischen Zusammenhangs zwischen zu messenden Lithiumkonzentrationen und einem erhöhten Suizidrisikos mittels Kendall-Tau-b und Spearman-Rho (Gesamtkollektiv)

Ein zusätzlich ebenfalls mittels SPSS® durchgeführter Mann-Whitney-U Test (zweiseitig) erbrachte mit  $p = .141$  ein vergleichbares Ergebnis. Die Verteilung der gemessenen Lithiumkonzentrationen über das Gesamtkollektiv stellte sich wie folgt dar:

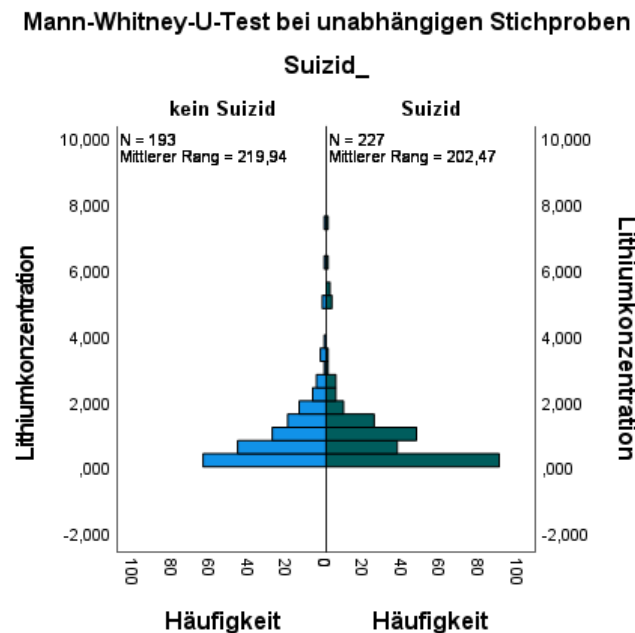


Tabelle 50: Häufigkeitsverteilung der gemessenen Lithiumkonzentrationen im Oberschenkelvenenblut kein Suizid / Suizid

Auch über das Gesamtkollektiv lag  $p$  mit .071 (1-seitig) knapp über dem angestrebten Signifikanzniveau von .050. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der festzustellenden Lithiumkonzentrationen bei Leichnamen, die durch eine suizidale Handlung gestorben sind und Leichnamen ohne suizidales Geschehen konnte somit statistisch zwar nicht mit ausreichender Sicherheit belegt werden, ein Zusammenhang scheint zumindest nahezuliegen.

Abschließend wurde, da zur Beurteilung eines möglichen Zusammenhangs zwischen niedrigen basalen Lithiumkonzentrationen und einer Suchtproblematik ein Kollektiv gewählt wurde in dem sich auch zahlreiche Fälle mit einem Betäubungsmittelbezug bzw. einer Alkoholsuchproblematik in der Vorgeschichte befanden, ergänzend eine Berechnung nach vollständiger Bereinigung der Daten um Fälle mit einer entsprechenden Suchtproblematik in der Vorgeschichte durchgeführt. Denn sollten niedrige Lithiumkonzentrationen tatsächlich in Zusammenhang mit einer Veranlagung für eine Suchtproblematik stehen, könnte dies ansonsten ggf. die Statistik verzerren, insbesondere bei einer Ungleichverteilung zwischen den beiden Gruppe (Suizide / nicht-Suizide).

Über das reduzierte Kollektiv ( $n=289$ ) ergaben sich folgende Basiskennzahlen:

|             | n   | nicht messbar | in %  | Mittelwert | Median | Standardabweichung |
|-------------|-----|---------------|-------|------------|--------|--------------------|
| Suizid      | 210 | 33            | 15,71 | 0,897      | 0,712  | 1,115              |
| kein Suizid | 79  | 5             | 6,33  | 1,046      | 0,659  | 1,228              |

Tabelle 51: Statistische Kennzahlen im Vergleich Suizid / kein Suizid über das Gesamtkollektiv bereinigt um Daten in Zusammenhang mit einer möglichen Suchtproblematik

Auch nach Bereinigung der Datensätze sind Lithiumkonzentrationen in einer ähnlichen Größenordnung zu finden. Eine Veränderung ist lediglich dahingehend zu beobachten, dass die durchschnittlichen Lithiumkonzentrationen (im Median) in der Gruppe der nicht-Suizidenten etwas niedriger waren. Da diese Gruppe einen deutlich größeren Anteil an Leichen mit einer Suchtproblematik beinhaltete – 114 Leichen im Vergleich zu 17 in der Gruppe der Suizide – ließe sich dies allenfalls dahingehend interpretieren, dass bei einer Suchtproblematik u.U. sogar durchschnittlich mit höheren Lithiumkonzentrationen zu rechnen wäre. Eine Verzerrung der zuvor erhobenen Statistiken ist somit zumindest nicht anzunehmen.

#### 6.2.1.4 Lithiumkonzentrationen Aggressivität und Sucht

Zur Beurteilung möglicher Zusammenhänge zwischen zu messender basaler Lithiumkonzentrationen und deren mögliche Relevanz für das Entwickeln einer Suchterkrankung sowie ein möglicher Einfluss von Suchterkrankungen auf zu messende basale Lithiumkonzentrationen wurde der erhobene Datensatz wiederholt in unterschiedliche Gruppen zusammengefasst, die entsprechenden statistischen Kennzahlen ermittelt und anschließend miteinander verglichen. Die Gruppen umfassten hierbei vorbekannte Betäubungsmittelkonsumenten, Personen mit einer Alkoholproblematik und Personen mit einer allgemeinen Suchtproblematik (Alkohol-, Medikamenten- und/oder Betäubungsmittelmissbrauch in der Vorgeschichte).

Neben den zugehörigen Kontrollgruppen wurde zusätzlich eine Gruppe aus Personen mit ausschließlich unauffälliger Vorgeschichte gebildet (Tod als Folge eines Verkehrsunfalles, Verdacht auf ein Ableben aus natürlicher Ursache, Arbeitsunfälle, etc.).:

| Vorgeschichte                                                                     | n   | Mittelwert | Median | Standardabweichung |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|--------|--------------------|
| Betäubungsmittelmissbrauch                                                        | 104 | 0,941      | 0,746  | 0,966              |
| kein Betäubungsmittelmissbrauch bekannt                                           | 316 | 0,917      | 0,674  | 1,113              |
| Alkoholmissbrauch                                                                 | 39  | 0,735      | 0,667  | 0,669              |
| kein Alkoholmissbrauch bekannt                                                    | 381 | 0,942      | 0,705  | 1,110              |
| Suchtstoffproblematik (Alkohol-, Medikamente und/oder Betäubungsmittelmissbrauch) | 131 | 0,890      | 0,733  | 0,903              |
| keine Suchtstoffproblematik bekannt                                               | 289 | 0,938      | 0,675  | 1,149              |
| unauffällige Vorgeschichte (nat/VU/AU):                                           | 79  | 1,046      | 0,659  | 1,228              |

Tabelle 52: Statistische Kennzahlen bzgl. eines möglichen Zusammenhangs zwischen zu messenden Lithiumkonzentrationen und dem Risiko eine Suchtproblematik zu entwickeln

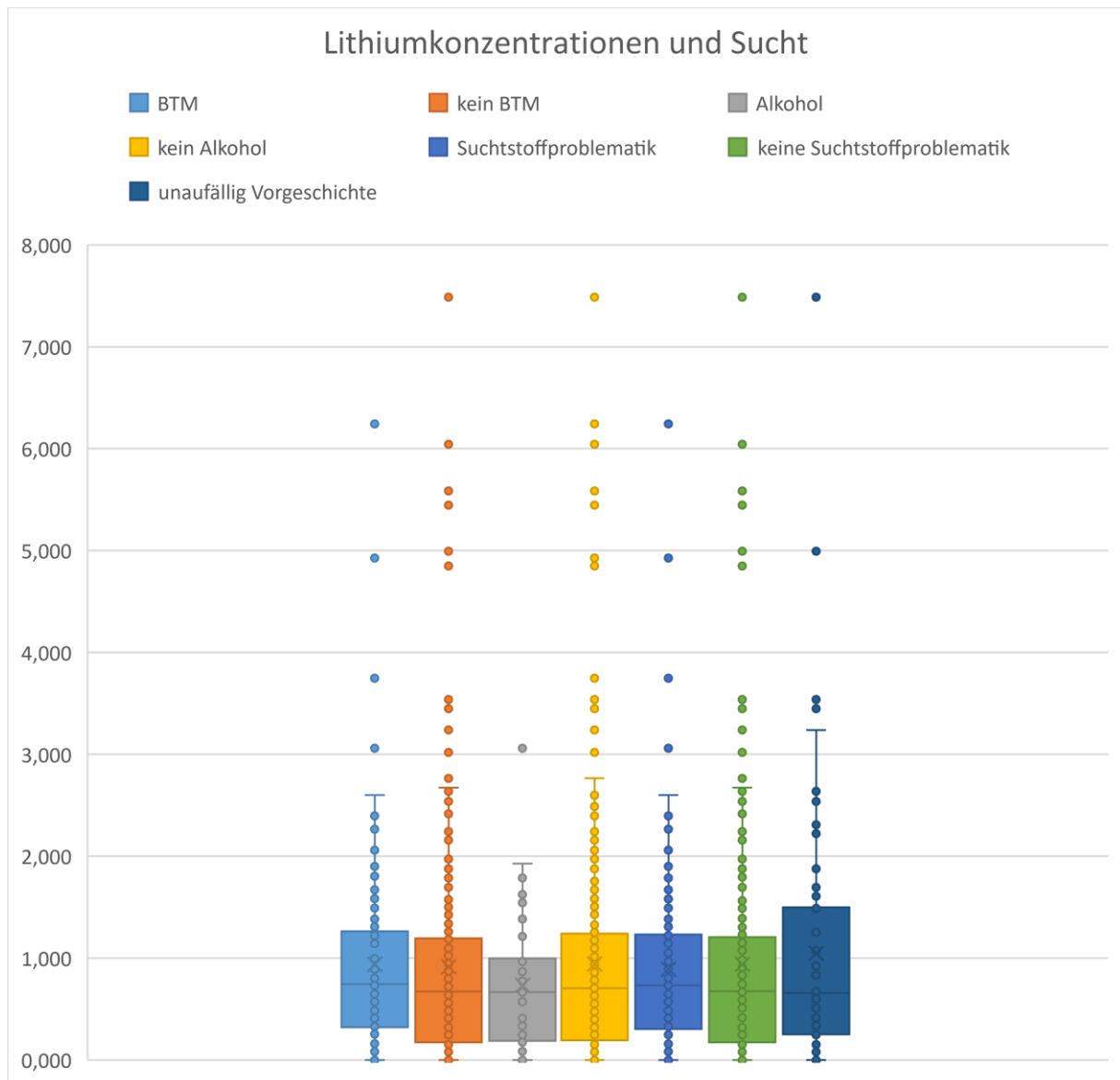


Abbildung 80: Lithiumkonzentrationen in µg/l und Sucht

Nahezu unabhängig davon, wie man die einzelnen Kohorten bildet und miteinander vergleicht, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Allesamt liegen sie im Hinblick auf Mittelwert und Median zudem in derselben Größenordnung wie Mittelwert und Median der eigens gebildeten Kontrollgruppe mit unauffälliger Vorgeschichte. Eine statistische Auswertung isoliert zu der Frage eines Zusammenhangs zwischen basal niedrigen Lithiumkonzentrationen und einer gesteigerten Aggressivität war mit den erhobenen Daten nicht bzw. nicht sinnvoll möglich. Dies lag zum einen an den, oftmals während laufender Obduktion, nur sehr eingeschränkt über die sachbearbeitenden Polizeibeamten zu gewinnenden Hintergrundinformationen bzgl. der einzelnen Fälle und ihrer Vorgeschichte sowie zum anderen daran, dass bei den wenigen Fällen, bei denen ein aggressives Verhalten in der Vergangenheit beschrieben war in der Regel, zumindest unser Obduktionsgut betreffend, darüber hinaus eine ausgeprägte Suchtproblematik vorlag und das aggressive Verhalten mit hoher Wahrscheinlichkeit in erster Linie mit dem polizeibekannten Alkohol- und Drogenmissbrauch in Zusammenhang stand.

## 7. Zusammenfassung und Diskussion

Die vorgelegte Arbeit ist der Grundlagenforschung zuzuordnen und liefert umfangreiche, neue wissenschaftlich Erkenntnisse im Hinblick auf zu messende basale Lithiumkonzentrationen im menschlichen Körper und deren Bedeutung. Inhaltlich beschäftigt sich die Arbeit führend mit der allgemeinen Verteilung von Lithium im menschlichen Körper sowie in einem zweiten Schritt dem möglichen Einfluss zu messender basaler Lithiumkonzentrationen auf das Risiko z.B. eines suizidalen Geschehens, oder für die Entwicklung einer Suchterkrankung.

Es konnte gezeigt werden, dass sich Lithium in den verschiedenen Körperflüssigkeiten sowie Gewebetypen sehr unterschiedlich verteilt. Basale Lithiumkonzentrationen liegen generell über alle Körperflüssigkeiten und Gewebetypen hinweg im vergleichsweise sehr niedrigen bis allenfalls niedrigen Bereich, dies in Übereinstimmung mit den wenigen in der Literatur zu findenden Daten bzgl. basaler Lithiumkonzentrationen. Es zeigte sich zudem, dass die zu erwartenden Lithiumkonzentrationen in den unterschiedlichen Materialien – und nicht zuletzt auch in Abhängigkeit vom Gewebetyp bzw. dessen Eigenschaften – untereinander (hoch) signifikant korrelieren. Die niedrigsten Korrelationen zeigten sich zwischen den drei gemessenen Abschnitten des Gehirns und den übrigen Materialien, während die Lithiumkonzentrationen der einzelnen Gehirngewebe untereinander dagegen hochsignifikant korrelierten.

Als Erklärungsansatz hierfür ließe sich die gute Wasserlöslichkeit von Lithium bzw.  $\text{Li}^+$  in Kombination mit den unterschiedlichen Gewebeeigenschaften, insbesondere in Hinblick auf ihren Wassergehalt, heranziehen. Während es sich bei Großhirnrinde, Großhirnmark und Kleinhirn um eher lipidreiches Gewebe handelt, sind die übrigen Materialien eher den Körperkompartimenten / Gewebetypen mit höherem Wassergehalt zuzuordnen. Die zudem durch (Schöpfer, et al., 2021) festgestellte inhomogene Verteilung von Lithium im Gehirn könnte darüber hinaus als Hinweis auf die Essentialität von Lithium für den menschlichen Körper gewertet werden (Schöpfer, 2016).

Aus den erhobenen Daten lässt sich, davon abgesehen, ableiten, dass die Verteilung von Lithium im Körper in erster Linie wohl passiven, physikochemischen Verteilungsprozessen unterworfen sein dürfte.

Auffällig hohe Lithiumkonzentrationen fanden sich insbesondere im Schilddrüsengewebe sowie im Lungengewebe. Es ließ sich zudem beobachten, dass gemessenen Lithiumkonzentrationen in der Schilddrüse eine gewisse Proportionalität zu den anderen Materialien aufwiesen, während im Lungengewebe ein solches Verhältnis nicht oder zumindest nicht regelmäßig zu finden war. Dies lässt darauf schließen, dass zu erwartende Lithiumkonzentrationen in der Schilddrüse zwar höher liegen als z.B. im Oberschenkelvenenblut, mit diesen jedoch über im Körper stattfindende Umverteilungsprozesse in direktem Zusammenhang stehen. Ein Erklärungsansatz hierfür wäre ein aktiver Transport von Lithium aus dem Blut in das Schilddrüsengewebe bzw. in die Schilddrüsenzellen. Zunächst naheliegend scheint ein Transport über den sog. Natrium-Jodid-Symporter (NIS) (vgl. auch (Lazarus, 2009)) durch einen Austausch von Jodid gegen ein Lithiumion unter der Beteiligung von Natriumionen ( $\text{Na}^+$ ). Gegen diese Hypothese sprechen jedoch die Unterschiede in den Ionenradien von  $\text{Li}^+$  und Jodid ( $\text{J}^-$ ) sowie ihren unterschiedlichen Ladungen. Wahrscheinlicher scheint – trotz der vorhandenen Unterschiede im Ionenradius von  $\text{Na}^+$  und  $\text{Li}^+$  – ein Austausch gegen Natriumionen.

Die Vergleichsweise hohen Schwankungen der Lithiumkonzentrationen in den gemessenen Lungenproben, welche zum einen die gemessenen Lithiumkonzentrationen in den anderen Materialien teils um ein Vielfaches überstiegen, andererseits jedoch auch immer wieder niedriger ausfielen als die in den anderen Materialien gemessenen Konzentrationen an Lithium, sprechen gegen reine Umverteilungsprozesse im Körper und lassen viel mehr an äußere Einflussfaktoren

denken. In diesem Zusammenhang wäre ggf. eine individuell stark variierende, pulmonale Aufnahme von Lithium, z.B. über Stäube, und daraus resultierende hohe Konzentrationen an Lithium, insbesondere im Lungengewebe, zu diskutieren. Dies wäre in Zukunft ggf. über Informationen bzgl. der ausgeübten beruflichen Tätigkeiten der Verstorbenen, z.B. bei einer zu erwartenden höheren Exposition gegenüber Stäuben, wie z.B. bei Bauarbeitern anzunehmen, zu klären. Retrospektiv war dies, bezüglich der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Proben aufgrund der durchgeführten vollständigen Anonymisierung der Proben nicht (mehr) möglich. Als eine dahingehend interessante Auffälligkeit ist jedoch zu erwähnen, dass sich im gesamten Kollektiv bzgl. des Lithiumorganstatus (n=46) lediglich genau ein Arbeitsunfall als mögliche Todesursache fand (Leichnam 7). Ein solcher Arbeitsunfall könnte durchaus als Hinweis auf eine entsprechende Tätigkeit, z.B. auf einer Baustelle, gesehen werden. Eben dieser Leichnam wies auch die mit Abstand höchsten Lithiumkonzentrationen, insbesondere im Lungengewebe, auf.

Für die Praxis bedeutet dies, dass eine einfache Umrechnung zu erwartender Lithiumkonzentrationen aus bereits in anderen Materialien gemessenen Lithiumkonzentrationen im Einzelfall nicht bzw. zumindest nicht ohne weiteres möglich ist. Groborientierende Erwartungswerte sind allenfalls – und auch dies in hohem Maße materialabhängig – über die in dieser Arbeit errechneten, weniger auf Ausreißer sensitiven Mediane abschätzbar.

Eine auffallend sehr hohe, lineare Korrelation der Messwerte zeigte sich z.B. zwischen Herzblut und Oberschenkelvenenblut (vgl. 6.1.3.2.).

In einem zweiten Teil der Arbeit wurde – nach entsprechender Untersuchung – eine statistische Auswertung der im Oberschenkelvenenblut von insgesamt 420 Verstorbenen gemessenen Lithiumkonzentrationen durchgeführt. Hierbei fanden sich in Hinblick auf das Geschlecht keine signifikanten Unterschiede. Die gemessenen Lithiumkonzentrationen, sowohl über das gesamte Kollektiv (Männer n= 325 und Frauen n= 95) als auch verteilt über verschiedene Altersgruppen, lagen allesamt in einer vergleichbaren Größenordnung. Im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang bzgl. basal niedriger Lithiumspiegel und dem Risiko, eine Suchterkrankung zu entwickeln, fanden sich ebenfalls keine Hinweise für einen entsprechenden Zusammenhang.

Eine valide Auswertung bzgl. eines Zusammenhangs zwischen einer gesteigerten Aggressivität und gemessener Lithiumkonzentrationen war aufgrund oftmals lediglich sehr eingeschränkter Hintergrundinformationen, und damit einhergehend einer nicht ausreichenden Fallzahl, nicht möglich. Ein größeres Kollektiv für ergänzende Untersuchungen mit entsprechendem Fokus ließe sich ggf. außerhalb der Sektion, z.B. in Zusammenarbeit mit einer psychiatrischen Einrichtung finden.

Bei Betrachtung der gemessenen Lithiumkonzentrationen bezogen auf das Alter konnte ein signifikanter Zusammenhang ( $p = .016$ ) zwischen dem Alter und den zu erwartenden Lithiumkonzentrationen festgestellt werden. Dieser Zusammenhang konnte für die entsprechenden Alterskohorten auch graphisch anschaulich dargestellt werden.

Im Hinblick auf die Hypothese, dass eine basal niedrige Lithiumkonzentration mit einem höheren Risiko für ein suizidales Geschehen einhergeht konnte gezeigt werden, dass dies nach den erhobenen Daten zwar nahe liegt, jedoch, trotz vergleichsweise großem Probenumfang, nicht abschließend mit der nötigen statistischen Signifikanz zu belegen war. Dies könnte unter Umständen seine Ursache auch in den allgemein niedrigen basalen Lithiumkonzentrationen insbesondere in Kombination in den zu erwartenden lediglich geringen Unterschieden in den basalen Lithiumkonzentrationen zwischen der Gruppe der „Suizide“ und der Gruppe der „nicht Suizide“ haben.

Dem könnte für weiterführende Untersuchungen u.U. mit einem noch umfangreicheren Probenkollektiv, ggf. in Kombination mit einer weiteren Aufschlüsselung des Kollektivs nach den jeweiligen Suizidformen (Suizidart / Methode, Suizid bei vorbekannter psychiatrischer Erkrankung oder Bilanzsuizid etc.), begegnet werden.

Abschließend, als nicht uninteressante Randnotiz ist anzumerken, dass sich sämtliche Fälle einer offensichtlicher Lithiumtherapie zum Zeitpunkt des Ablebens, wie auch die aufgrund einer anzunehmenden Lithiumaufnahme ausgeschlossenen Messwerte (insgesamt 7 Fälle, vgl. 6.2.)), in der gegenständlichen Arbeit, im Kollektiv der Leichen mit einem suizidalen Geschehen als Ablebensgrund fanden.

Dies zeigt, neben der Tatsache, dass einem suizidalen Geschehen häufig ein diagnostiziertes psychiatrisches Grundleiden vorangeht, dass der im gegenständlichen Fall gewählte Grenzwert für den Verdacht einer vorangegangenen (therapeutischen) Lithiumaufnahme mit einer Lithiumkonzentration  $> 10 \mu\text{g/l}$  als durchaus praktikabel angesehen werden kann.

## 8. Fazit

Ziel dieser Arbeit war es die in der Literatur nur sehr spärlichen Daten bzgl. zu messender basaler Lithiumkonzentrationen im menschlichen Körper zu ergänzen. Es ist sowohl gelungen, die bereits in der Literatur vorhandenen Daten zu lediglich einigen wenigen Materialien um zahlreiche neue Daten zu ergänzen, als auch zusätzliche Daten für eine Vielzahl bisher nicht bzw. nicht hinreichend untersuchter Materialien zu erheben.

So konnte im Ergebnis ein umfangreicher und statistischen Anforderungen genügender, in der Literatur bisher fehlender Organstatus bzgl. zu erwartender Lithiumkonzentrationen im menschlichen Körper erhoben werden und darüber hinaus gezeigt werden, dass die zu messenden Lithiumkonzentrationen in den unterschiedlichen Materialien zudem untereinander (hoch) signifikant korrelieren.

In einem weiteren Schritt konnte mittels einer statistischen Auswertung von insgesamt 420 untersuchten Proben gezeigt werden, dass ein Zusammenhang zwischen zu messender Lithiumkonzentrationen und dem Alter besteht und darüber hinaus ein Zusammenhang zwischen basal niedrigen Lithiumspiegeln und dem Risiko eines suizidalen Geschehens zwar bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0.05$ , nicht statistisch signifikant belegbar ist, ein solcher Zusammenhang jedoch anhand der sich abzeichnenden Ergebnisse trotzdem nahe liegt.

Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen basal niedrigen Lithiumkonzentrationen und einer erhöhten Prävalenz eine Suchterkrankung zu entwickeln fanden sich demgegenüber nicht.



## 9. Literaturverzeichnis:

- Amdisen, A. 1978.** Clinical and Serum-Level Monitoring in Lithium Therapy and Lithium Intoxication. *Journal of Analytical Toxicology, Volume 2, Issue 5.* September-Oktober 1978, S. 193-202.
- Analytik\_Jena. 2004.** *Handbuch ZEEnit 600/650 Analytik Jena.* Jena : Analytik Jena AG, 2004.
- . **2019.** *Operating Manual ZEEnit 650 P Atomic Absorption Spectrometer.* Jena : Analytik Jena AG, 2019.
- Ando, S., et al. 2022.** Comparison of lithium levels between suicide and non-suicide fatalities: Cross-sectional study. *Transl Psychiatry.* 2022, S. 466.
- Anke, M., Groppel, B. und Kronemann, H. 1984.** Significance of newer essential trace elements for the nutrition of man and animal. *Trace element analytical chemistry in medicine and biology* 3. 1984, S. 421-464.
- Baselt, Randall C. 2017.** *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man (Eleventh Edition).* Seal Beach, California : Biomedical Publications, 2017.
- Baumann, W., Stadie, G. und Anke, M. 1983.** *Der Lithiumstatus des Menschen.* Spurenelementsymposium (KMU Leipzig, FSU Jena) : s.n., 1983.
- Benkert, Hippus. 2013.** *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie.* Berlin, Heidelberg : Springer Verlag, 2013.
- Berens, S.C., Wolff, J und Murphy, D.L. 1970.** Lithium Concentration by the Thyroid. *Endocrinology.* November 1970, S. 1085-7.
- Borrás-Blasco, J., et al. 2007.** Unrecognized delayed toxic lithium peak concentration in an acute poisoning with sustained release lithium product. *Southern medical journal vol. 100(3).* 2007, S. 321-323.
- Bowen, H. J. M. 1979.** Environmental Chemistry of the Elements. *Academic Pres, London.* 1979, S. 253.
- Bruland, KW. 1983.** Trace elements in sea-water . *Riley JP and Chester R, eds. Chemical Oceanography Vol. 8.* 1983, S. 157-220.
- Cade, CF. 1949.** Lithium salts in the treatment of psychotic excitment. *Med J .* 12. August 1949, S. 349-352.
- Corcoran, AC. 1949.** LITHIUM POISONING FROM THE USE OF SALT SUBSTITUTES. *JAMA.* 1949, S. 685–688.
- Dawson EB, Moore TD, McGanity WJ. 1972.** Relationship of lithium metabolism to mental hospital admission and homicide. . *Dis Nerv Syst.* August 1972, S. 546-56.
- Dawson, E. B., Moore, T. D. und McGanity, W. J. 1970.** The mathematical relationship of drinking water lithium and rainfall to mental hospital admission. *Diseases of the Nervous System, 31(12).* 1970, S. 811–820.
- DGBS, Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V. 2012.** *Bipolare Störungen: Information über die Erkrankung.* Dresden : DGBS, 2012.

- Fachinformation Hypnorex® retard. 2015.** Fachinformation Hypnorex® retard. Frankfurt am Main : Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, März 2015.
- Herrero, F.A. und Fernando, A. 1973.** Lithium Carbonate Toxicity. *JAMA* 226(9). 1973, S. 1109-1110.
- Horowitz, L.C. und Fisher, G.U. 1969.** Acute lithium toxicity. *The New England Journal of Medicine* 281(24). Dezember 1969, S. 1369.
- Jacobsen, D., et al. 1987.** Lithium Intoxication: Pharmacokinetics During and After Terminated Hemodialysis in Acute Intoxications. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 25(1-2). 1987, S. 81-94.
- Kapusta, N.D., et al. 2012.** Lithium in drinking water and suicid mortality. *The British Journal of Psychiatry*. Februar 2012, S. 346-350.
- Kessing, LV, et al. 2017.** Association of Lithium in Drinking Water With the Incidence of Dementia. *JAMA Psychiatry* ;74(10). 2017, S. 1005–1010.
- Lazarus, J. 2009.** Lithium and thyroid. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 23. 2009, 723-733.
- Lichtinger, J., et al. 2013.** Position sensitive measurement of lithium traces in brain tissue with neutrons. *Medical Physics*. 023501, 2013, Bd. 40, 2.
- MDO, Vancouver, BC. 2024.** <https://miningdataonline.com>. [Online] 27. Juli 2024. [Zitat vom: 19. Juni 2024.] <https://miningdataonline.com/property/829/Greenbushes-Mine.aspx>.
- Merian, E., et al. 2004.** *Elements and their Compounds in the Enviroment*. Weinheim : Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004.
- Merian, Ernest. 1991.** *Metals and Their Compounds in the Environment*. Weinheim : VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1991.
- Oberdisse, Hackenthal und Kuschinsky. 1999.** *Pharmakologie und Toxikologie*. Berlin, Heidelberg, Marburg : Springer Verlag, 1999.
- Pfannhauser, W. 1988.** *Essentielle Spurenelemente in der Nahrung*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 1988.
- Plenge, P. 1982.** Lithium effects on rat brain glucose metabolism in vivo. Effects after administration of lithium by various routes. *Psychopharmacology Vol. 77(4)*. 1982, S. 348-355.
- Ribas, B., et al. 1980.** 4-AMINO BUTYRATE: 2-OXOGLUTARATE AMINOTRANSFERASE INHIBITION IN RAT BRAIN BY LITHIUM TREATMENT. *Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and Biology Proceedings of the First International Workshop Neuherberg*. Berlin-New York : Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 1980, S. 57-65.
- Roberts, E. L. 1950.** A case of chronic mania treated with lithium citrate and terminating fatally. *The Medical Journal of Australia*. 12. August 1950, S. 261-262.
- Schöpfer, J. E. 2016.** *Substratanalytische und morphometrische Untersuchungen zur endogenen Lithiumdistribution*. München : s.n., 2016.
- Schöpfer, J. E., et al. 2021.** Position sensitive measurement of trace lithium in the brain with NIK (neutron-induced coincidence method) in suicide. *Springer Nature scientific reports*. 2021.

**Schou, M. 1968.** Lithium Poisoning. *The American Journal of Psychiatry*, Vol. 125 Issue 4. Oktober 1968, S. 520-527.

**Schrauzer, G.N. und Shrestha, K.P. 1990.** Lithium in drinking water and the incidences of crimes, suicides, and arrests related to drug addictions. *Biol Trace Elem Res* 25. Mai 1990, S. 105–113.

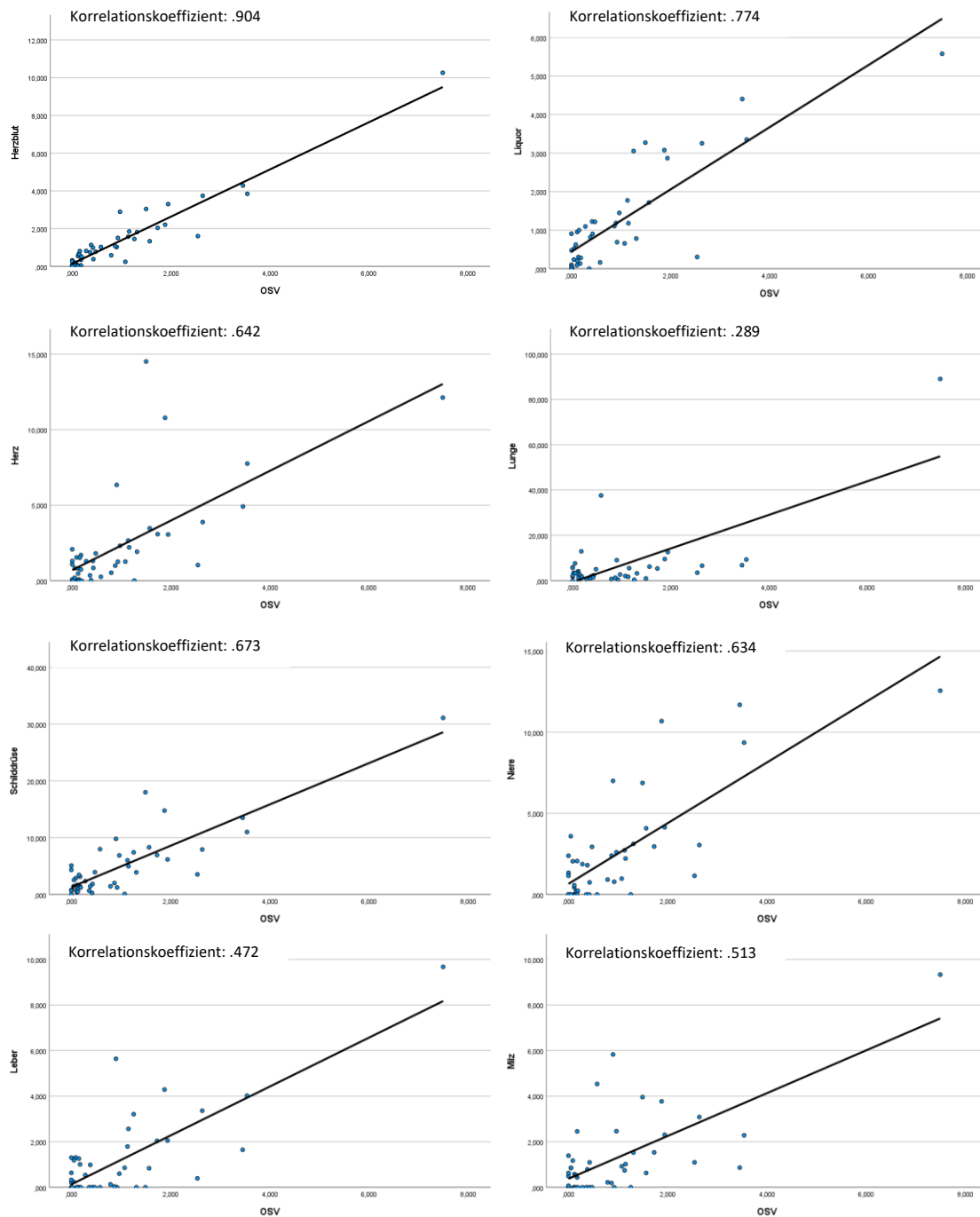
**Schulz, M., et al. 2020.** *Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics*. s.l. : Critical care (London, England), 2020.

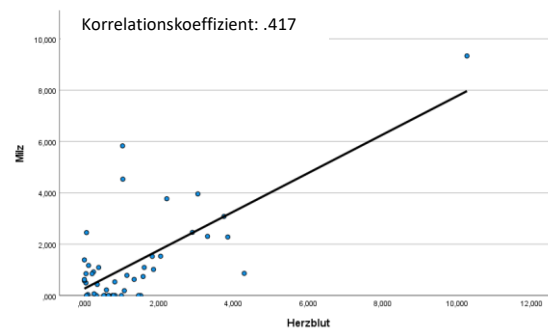
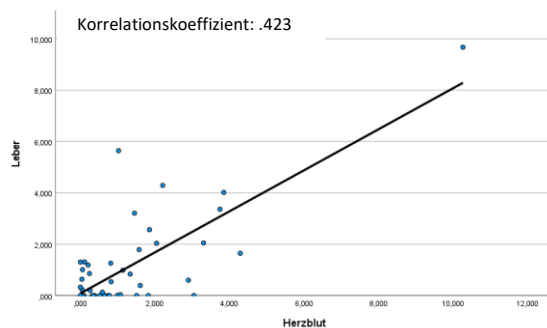
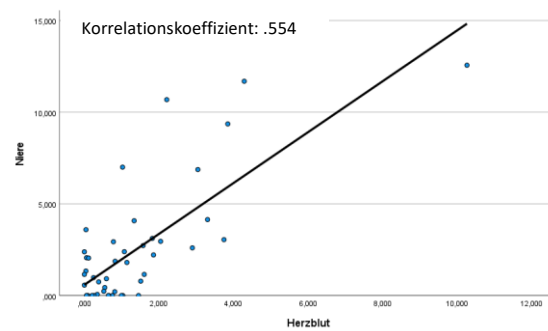
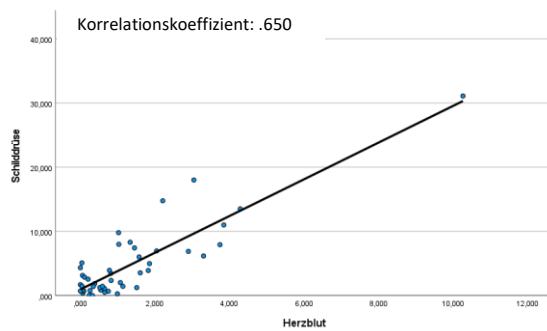
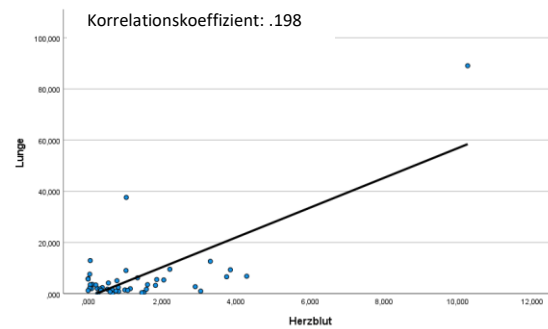
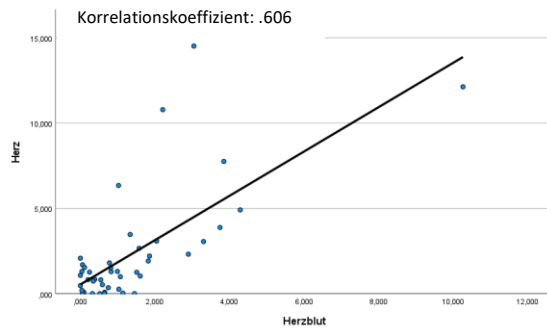
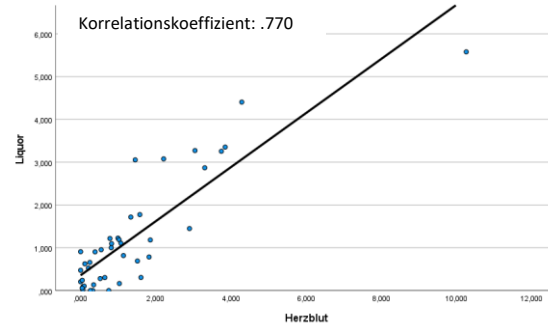
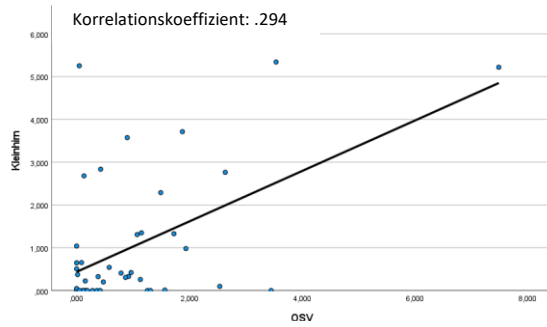
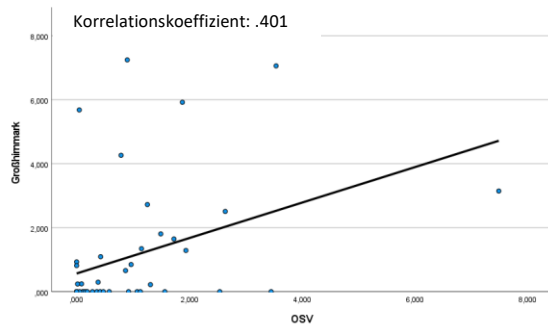
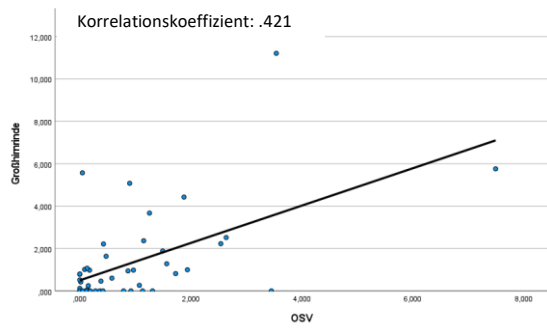
**Stöver, A., et al. 2019.** Lithiumnachweis bei exhumierten Leichen. *Rechtsmedizin, Springer Medizin Verlag GmbH*. Dezember 2019, S. 471-473.

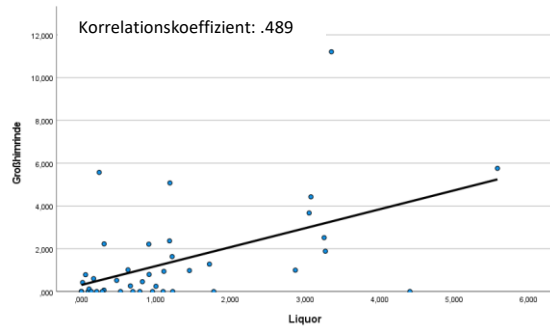
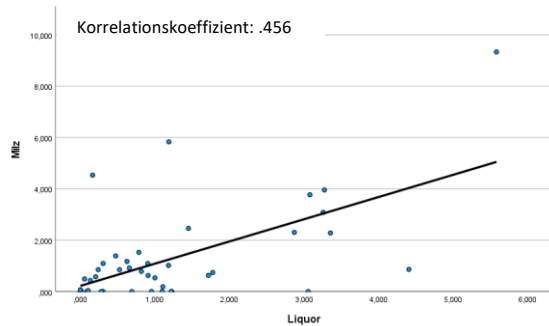
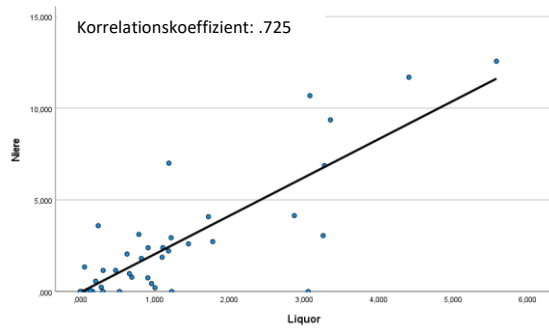
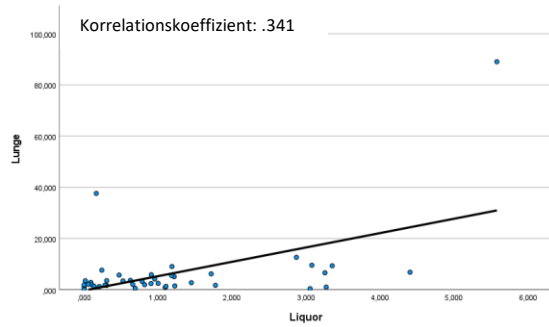
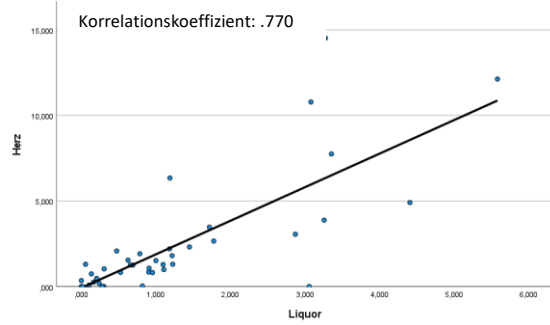
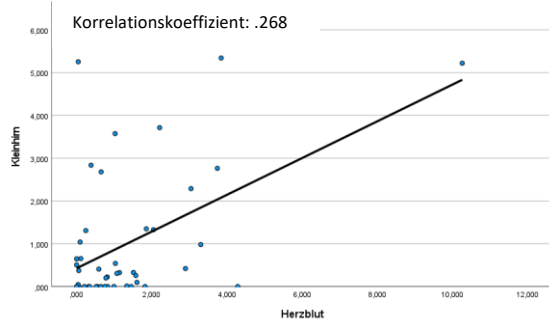
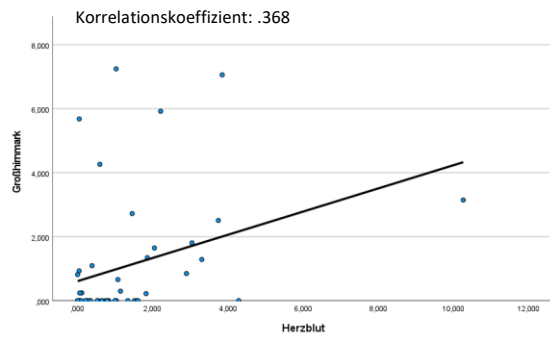
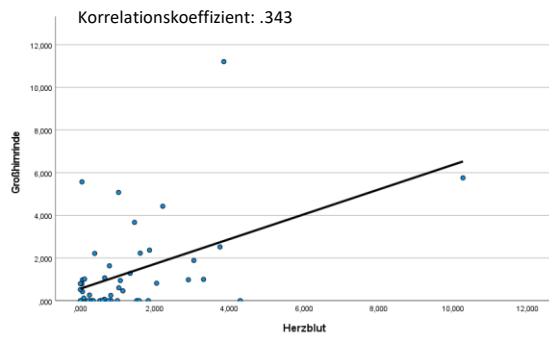
**Welz, B. und Sperling, M. 1997.** *Atomabsorptionsspektrometrie*. Überlingen : Wiley-VCH Verlag GmbH, 1997.

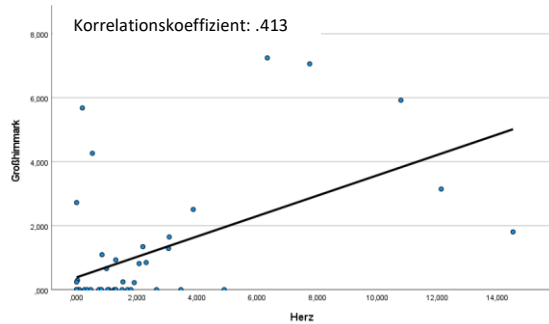
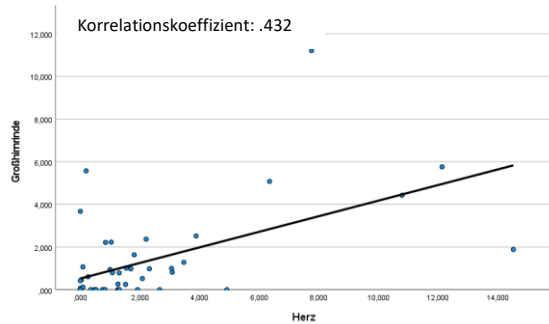
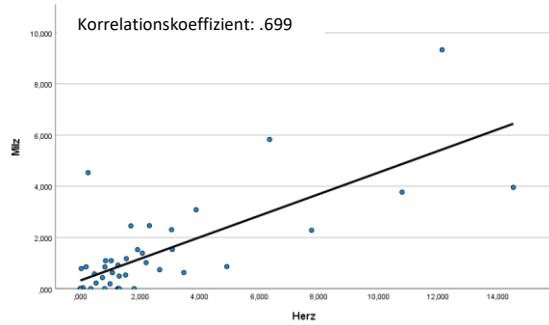
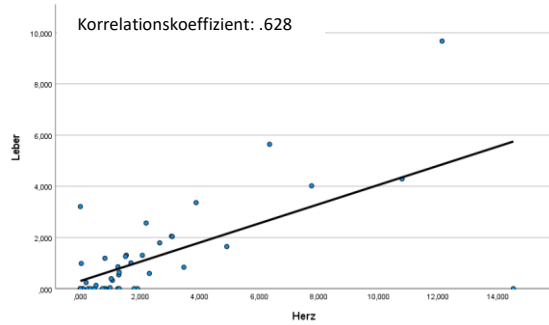
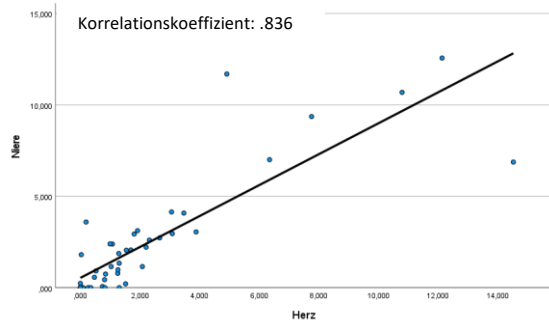
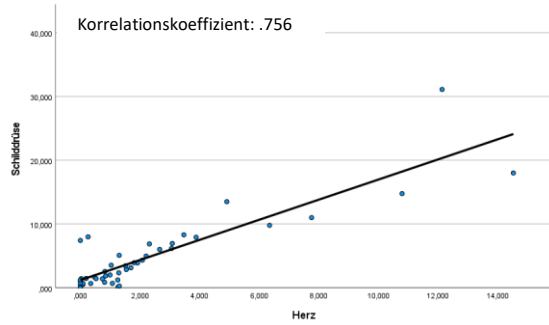
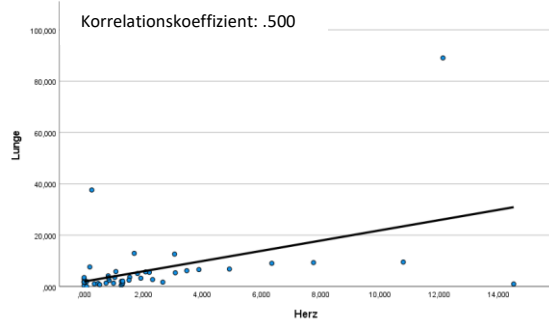
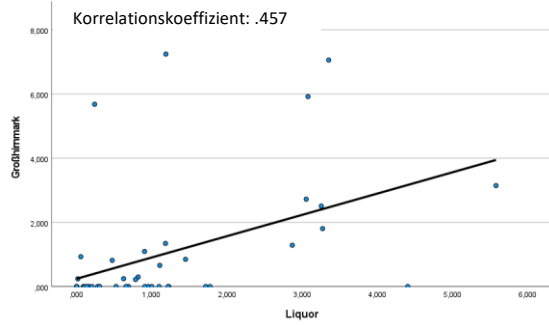
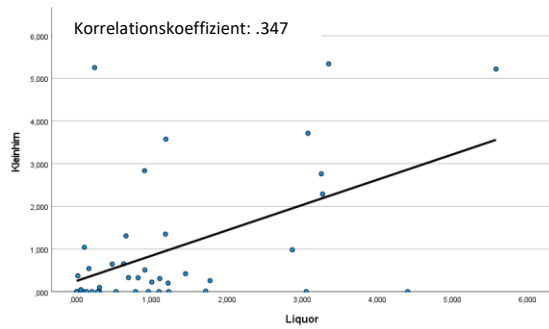
## 10. Anhang

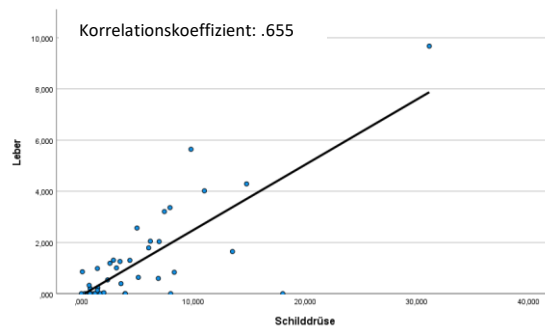
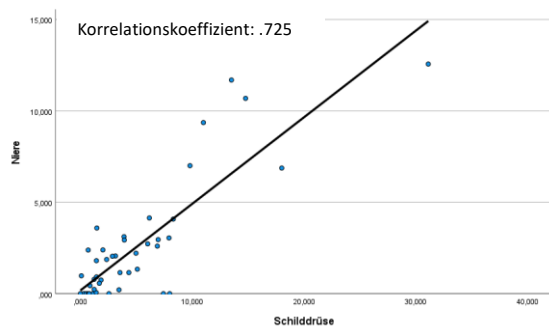
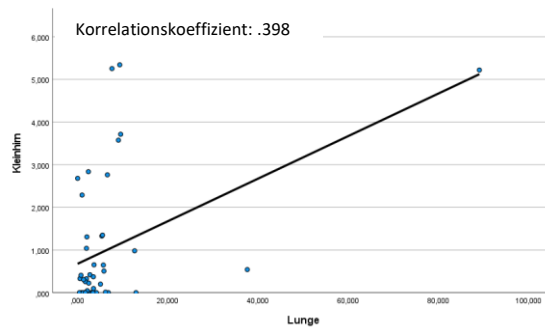
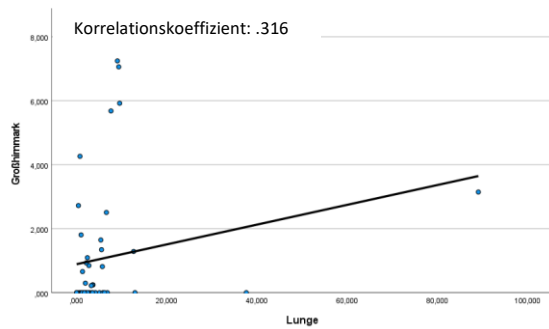
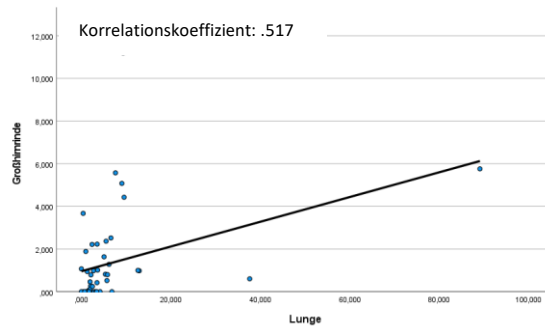
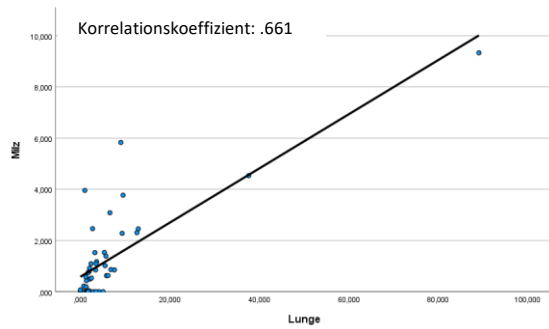
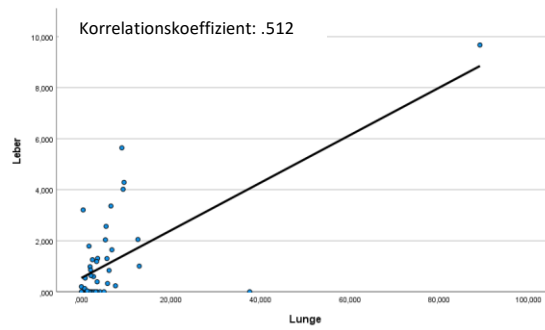
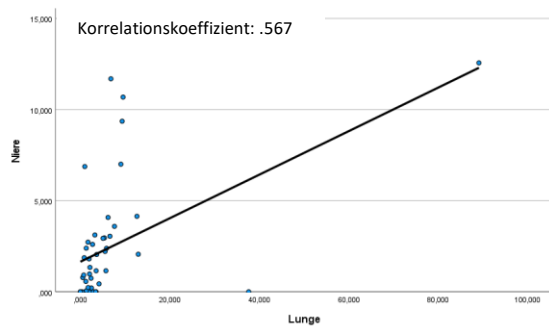
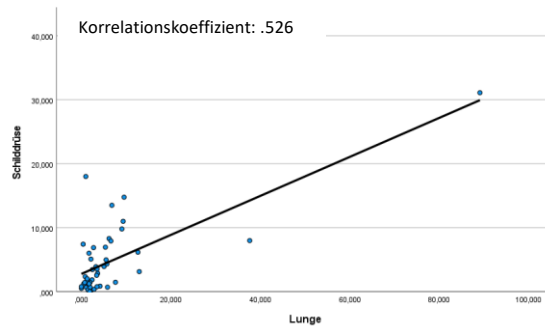
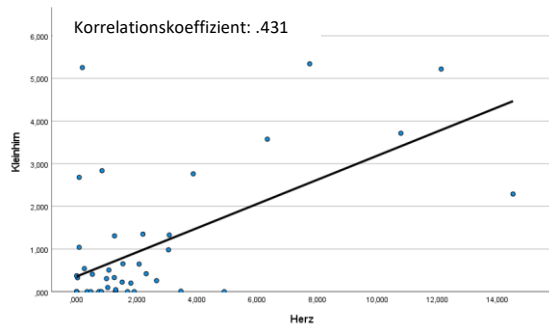
Nachfolgend findet sich eine Übersicht über alle Streudiagramme die zur Beurteilung eines Zusammenhangs zwischen den in den unterschiedlichen Materialien gemessenen Lithiumkonzentrationen (vgl. 6.1.3.2.) erstellt wurden.



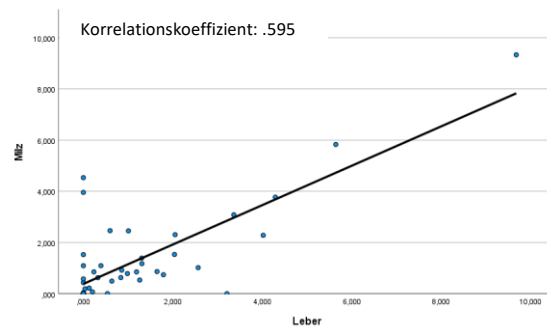
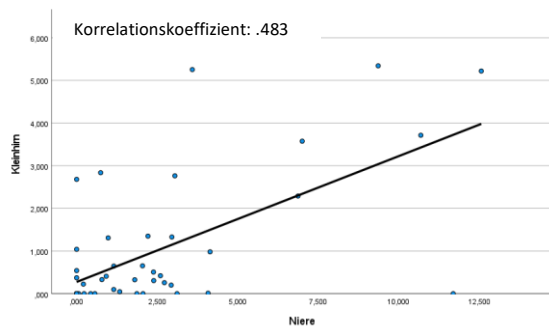
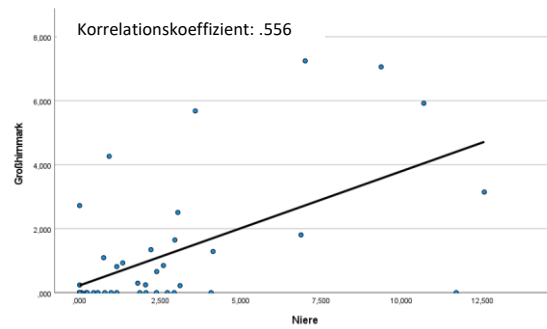
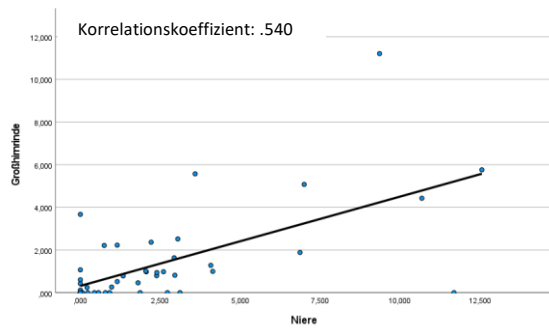
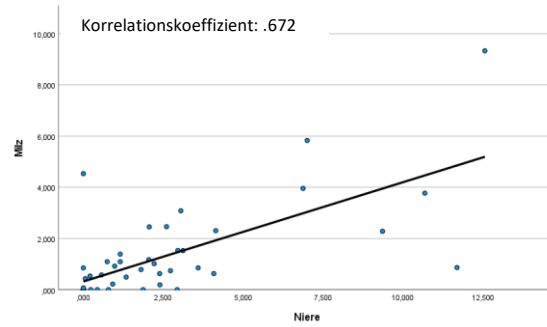
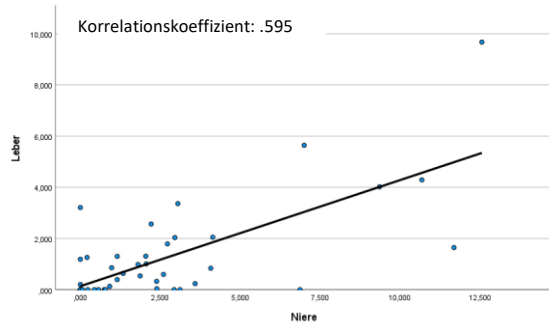
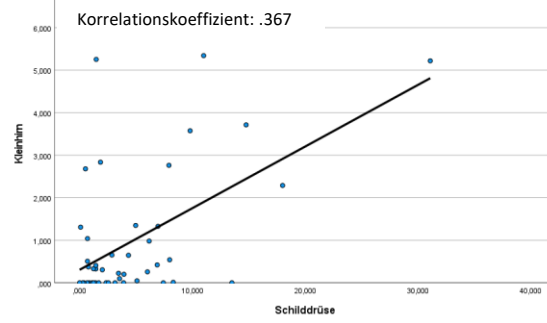
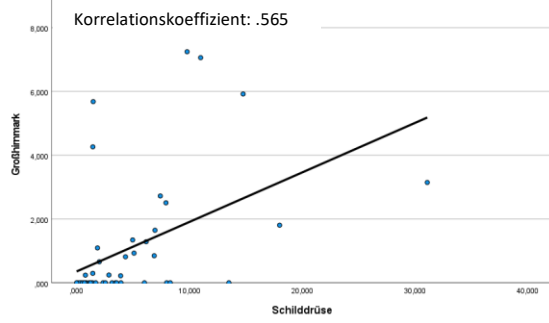
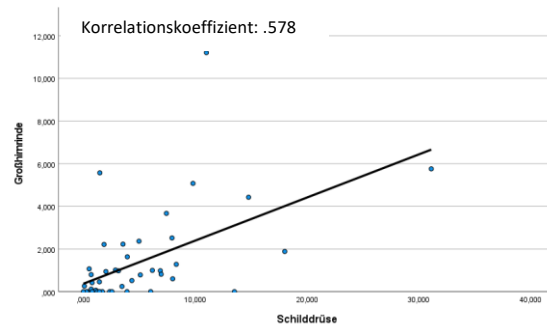
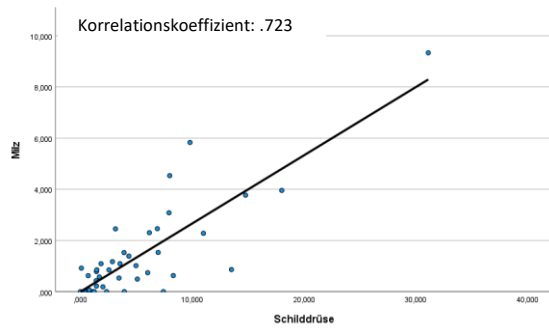


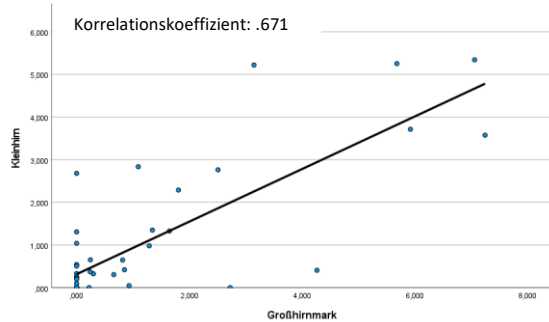
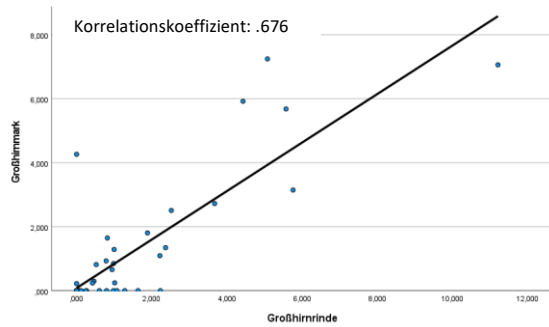
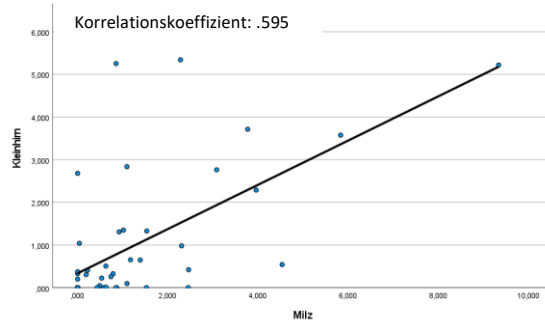
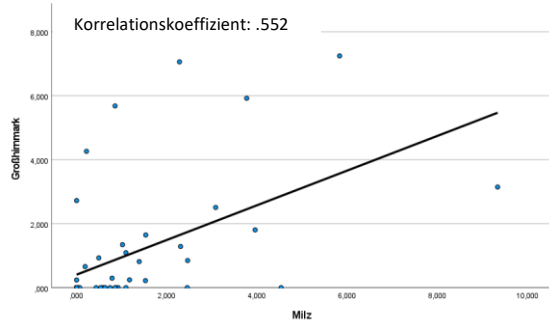
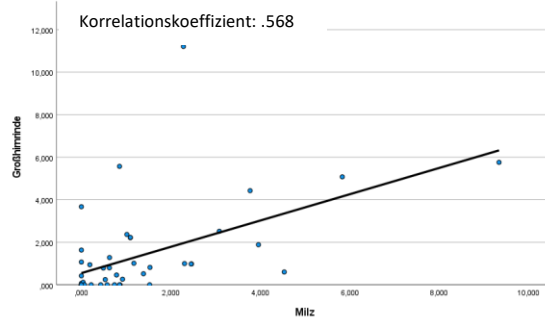
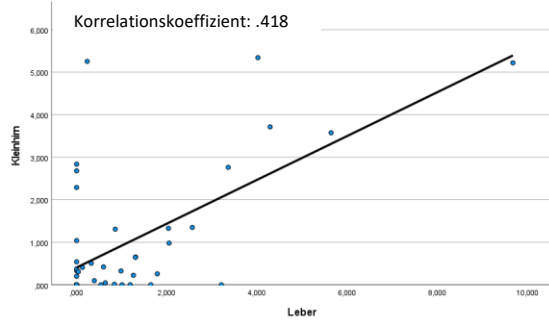
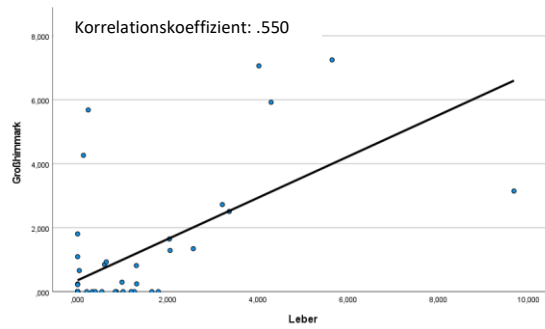












## 11. Danksagung

Führend und zu allererst möchte ich mich bei meinen Eltern, die immer für mich da waren und es nach all den Jahren auch immer noch sind, bedanken. Ohne ihre Unterstützung von der ersten Stunde an wäre diese Arbeit sowie mein Werdegang niemals möglich gewesen.

Von fachlicher Seite möchte ich mich vor allem bei Frau -mittlerweile- Prof. Dr. med. Jutta E. Schöpfer bedanken. Ihr habe ich sowohl die Möglichkeit zu dieser Arbeit, als auch, indirekt über diese Arbeit, nicht zuletzt auch meine Anstellung am Institut für Rechtsmedizin der Universität München zu verdanken.

Herrn Prof. Dr. med. Matthias Graw, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin München, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit in seinem Haus und in diesem hochinteressanten Feld der Rechtsmedizin machen zu können, möchte ich zum eine für diese Möglichkeit an sich und zum anderen jedoch auch insbesondere für seine stetige und uneingeschränkt Unterstützung danken.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas Gilg bedanken, der mir nicht nur ein äußerst spannendes Gebiet der Rechtsmedizin nahegebracht hat, sondern mich zudem grundsätzlich in all meinem Tun unterstützt und gefördert hat. Ihm habe ich den größten Teil meines heutigen Wissens zu verdanken.

Für die Unterstützung, insbesondere im Hinblick auf Fragen zur Statistik, und von diesen hatte ich einige, möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Dr. med. Sylvia Schick bedanken.

Zu guter Letzt möchte ich mich insbesondere auch bei Frau Roswitha Röttger und Frau Tanja Köhler, die mir nicht nur im Labor mit Rat und Tat zur Seite standen, sondern vielmehr ohne deren beharrliches Motivieren und Antreiben – und dies nun mittlerweile über Jahre hinweg – diese Arbeit sicherlich niemals zustande gekommen wäre, bedanken.

## 12. Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Die Lithiumverteilung im menschlichen Körper – Lithium Suizidalität, Aggressivität und Sucht“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 31. März 2025

Andreas Stöver

## 13. Lebenslauf

### vita

Andreas Stöver geb. Bauer

Geboren:

in Regensburg

|                 |                                                                                                                                                 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2002            | Abitur, staatliches Gymnasium Neutraubling                                                                                                      |
| 2002-2003       | Zivildienst Universitätsklinikum Regensburg, Neurochirurgie                                                                                     |
| 2004-2009       | Pharmaziestudium an der Universität Regensburg                                                                                                  |
| 2009-2010       | Pharmazeut im Praktikum                                                                                                                         |
| Juni 2010       | Abschluss des 3. Staatsexamens Pharmazie, sowie Approbation als Apotheker                                                                       |
| seit 01.08.2010 | Anstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Rechtsmedizin d. Universität München<br>- Abteilung für forensische Toxikologie - |
| 2013            | Abschluss der Weiterbildung zum Fachapotheker für Toxikologie und Ökologie August 2013                                                          |

wiss. Schwerpunkte:

forensische Alkohologie (Alkohol- und Begleitstoffanalytik)

forensische Toxikologie

Arbeitskreise:

Mitglied des Arbeitskreises Alkohol und Nachtrunk der GTFCh

Mitglied der Arbeitsgemeinschaft Alkoholkommission der DGRM