

Lithium und seine anorganischen Verbindungen

Lithium und stärker reizende Lithiumverbindungen (wie Lithiumamid, -hydrid, -hydroxid, -nitrid, -oxid, -tetrahydroaluminat, -tetrahydroborat)

MAK-Wert nicht festgelegt, vgl. Abschn. II b der MAK- und BAT-Werte-Liste

Spitzenbegrenzung –

Hautresorption –

Sensibilisierende Wirkung –

Krebserzeugende Wirkung –

Fruchtschädigende Wirkung –

Keimzellmutagene Wirkung –

BAT-Wert –

BAR-Wert für Lithium (2011) 50 µg Lithium/l Urin

anorganische Lithiumverbindungen mit Ausnahme von Lithium und stärker reizenden Lithiumverbindungen (wie Lithiumamid, -hydrid, -hydroxid, -nitrid, -oxid, -tetrahydroaluminat, -tetrahydroborat)

MAK-Wert (2013) 0,2 mg Li/m³ E

Spitzenbegrenzung (2013) Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1

Hautresorption –

Sensibilisierende Wirkung –

Krebserzeugende Wirkung –

Fruchtschädigende Wirkung (2013) Gruppe C

Keimzellmutagene Wirkung –

BAT-Wert –

BAR-Wert für Lithium (2011) 50 µg Lithium/l Urin

2 Lithium und seine anorganischen Verbindungen

Stoff	CAS-Nr.	Formel	Molmasse (g/mol)	Schmelzpunkt (°C)	Wasserlöslichkeit (g/l)
Lithium	7439-93-2	Li	6,9	180,5°C ¹⁾	Zersetzung zu LiOH u. H ₂ ²⁾
Lithiumhydrid	7580-67-8	LiH	8,0	688°C ¹⁾	Zersetzung zu LiOH u. H ₂ ²⁾
Lithiumaluminiumhydrid (Lithiumtetrahydroaluminat)	16853-85-3	LiAlH ₄	38,0	Zersetzung bei 125°C ¹⁾	k. A.
Lithiumborhydrid (Lithiumtetrahydroborat)	16949-15-8	LiBH ₄	21,8	280°C ¹⁾	209 g/l bei 10°C ¹⁾
Lithiumtetraborat	12007-60-2	Li ₂ B ₄ O ₇	169,1	915–919°C ³⁾	2,7% bei 20°C ³⁾
Lithiummetaborat	13453-69-5	LiBO ₂	49,8	849°C ³⁾	4,6% Gewichtsprozent bei 30°C ³⁾
Lithiumnitrid	26134-62-3	Li ₃ N	34,8	k. A.	k. A.
Lithiumbornitrid	99491-67-5	Li ₃ BN ₂	59,7	k. A.	k. A.
Lithiumamid	7782-89-0	LiNH ₂	23,0	380°C, Zersetzung ab 125°C ³⁾	reagiert stark mit Wasser ³⁾
Lithiumnitrat	7790-69-4	LiNO ₃	68,9	251°C ³⁾	43% bei 20°C ³⁾
Lithiumsulfid	13453-87-7	Li ₂ SO ₃	93,9	k. A.	k. A.
Lithiumhydroxid	1310-65-2	LiOH	24,0	470°C ³⁾	11% bei 25°C ³⁾ , pH-Wert 12,6, Konzentration k. A. ²⁾
Lithiumhydroxid-Monohydrat	1310-66-3	LiOH·H ₂ O	42,0	Zersetzung beim Erhitzen ¹⁾	223 g/l (10°C), 268 g/l (80°C) ²⁾
Lithiumoxid	12057-24-8	Li ₂ O	29,9	k. A.	66,7 g/l (0°C), reagiert mit Wasser u. bildet LiOH ²⁾
Lithiumsilikat	10102-24-6	Li ₂ SiO ₃	90,0	k. A.	k. A.
Lithiumbromid	7550-35-8	LiBr	86,8	547°C ¹⁾	1450 g/l (4°C) ²⁾
Lithiumchlorid	7447-41-8	LiCl	42,4	614°C ¹⁾	832 g/l bei 20°C ¹⁾
Lithiumfluorid	7789-24-4	LiF	25,9	870°C ¹⁾	1,3 g/l bei 25°C ¹⁾
Lithiumcarbonat	554-13-2	Li ₂ CO ₃	73,9	720°C ¹⁾	13,3 g/l (20°C); 7,2 g/l (100°C) ²⁾ , pH-Wert 1%ige Lösung 11,2 ⁴⁾
Lithiumsulfat	10377-48-7	Li ₂ SO ₄	109,9	859°C ³⁾	26% bei 25°C ³⁾

¹⁾ IFA (2012); ²⁾ Lagerkvist und Lindell (2002); ³⁾ FMC Lithium (2012); ⁴⁾ ScienceLab (2010);
Zum Dampfdruck liegen keine Angaben vor.

Lithium und Lithiumsalze finden Verwendung in der Produktion von organometallischen Alkyl- und Aryllithiumverbindungen, als Lithiumlegierungen in der Luft- und Raumfahrtindustrie, in Polymerisierungskatalysatoren für die Polyolefin-Kunststoff-

industrie, in der Herstellung von Glas und Glas-Keramik, als Anoden in elektrochemischen Zellen und Batterien, als chemisches Intermediat bei organischen Synthesen, als Reduktionsmittel in der organisch-chemischen Industrie oder als Lösemittel in flüssigem Ammoniak für Birch-Reduktionen und für die Vitaminsynthese. Therapeutisch werden Lithiumsalze in der Psychiatrie für die Behandlung bipolarer Störungen eingesetzt (NLM 2012).

Die vorliegende Begründung basiert zum Teil auf einer Bewertung der Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals (Lagerkvist und Lindell 2002).

Lithiumchromat wird in dieser Begründung nicht bewertet, da es bereits im Jahr 2012 im Rahmen der Bewertung der Chromate in die Kanzerogenitäts-Kategorie 1 und in die Kategorie 2 für Keimzellmutagene eingestuft und mit „H“ und „Sh“ markiert worden ist (Begründung „Chrom(VI)-Verbindungen“ (2012)).

Zur Bewertung der Entwicklungstoxizität und Genotoxizität werden auch die organischen Lithiumsalze Lithiumcitrat, Trilithiumcitrat und Lithiumacetat berücksichtigt, da der Wirkungsmechanismus durch die aus den Salzen freigesetzten Lithiumionen vermittelt wird.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Lithium und Lithiumamid, Lithiumhydrid, Lithiumhydroxid, Lithiumnitrid, Lithiumoxid, Lithiumtetrahydroaluminat, Lithiumtetrahydroborat wirken stark reizend oder ätzend auf Atemtrakt, Augen und Haut.

Befunde zur sensibilisierenden Wirkung beim Menschen liegen nicht vor. Bei Hartley-Meerschweinchen verursachen Lithiumcarbonat und Lithiumchlorid keine hautsensibilisierenden Wirkungen.

Zielorgane der systemischen Wirkung sind Reproduktionssystem, zentrales Nervensystem (ZNS), Herz, Niere und Schilddrüse. Die wirksame Form für systemische Effekte ist das Lithiumion. Effekte bei Mensch und Tier werden bei etwa gleich hohen Lithiumkonzentrationen im Serum beobachtet.

Bei männlichen Ratten führt die subchronische Gabe von Lithiumcarbonat ab 4,7 mg Lithium/kg KG und Tag sowie die subakute Gabe von Lithiumchlorid bei 0,3 mg Lithium/kg KG und Tag zur Beeinträchtigung der Spermatogenese.

Die Kinder von Frauen, die während ihrer Schwangerschaft therapeutisch mit Lithium behandelt wurden, haben ein erhöhtes Risiko für grobstrukturelle Anomalien wie Herzfehlbildungen und möglicherweise auch für eine erhöhte neonatale Mortalität. Bei Tif:RAIf-Ratten-Feten kommt es ab 11,3 mg Lithium/kg KG und Tag zu einer erhöhten pränatalen Mortalität und bei HaM/ICR-Mäusen-Feten ab 56,4 mg Lithium/kg KG und Tag vermehrt zu Gaumenspalten.

Lithiumsalze wirken in Bakterien und Säugerzellen nicht mutagen, verursachen jedoch in Säugerzellen Spindelstörungen und Klastogenität. Die Klastogenität kann in Studien an Ratten nicht bestätigt werden. Die Spindelstörungen sind in vivo nicht untersucht worden.

Es liegen keine Kanzerogenitätsstudien mit Lithium oder Lithiumsalzen vor. Die in vitro zu beobachtende wachstumsstimulierende Wirkung von Lithiumchlorid auf



4 Lithium und seine anorganischen Verbindungen

Brustdrüsenepithelzellen tritt bei Ratten nicht auf. Bei mit N-Nitrososoharnstoff oder 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen vorbehandelten Ratten führt Lithiumcarbonat nicht zu erhöhten Tumorinzidenzen oder vergrößerten Volumina der Brustdrüsentumoren.

2 Wirkungsmechanismus

Lithium interagiert mit anderen Alkalimetallen wie Natrium und Kalium (Léonard et al. 1995). Die Atom- und Ionenradien von Lithium und Magnesium sowie die Elektro-negativitäten von Lithium und Calcium sind gleich, und der Radius des hydratisierten Ions sowie die Polarisierungsenergie von Lithium liegen zwischen denen von Magne-sium und Calcium. Daher dürfte Lithium mit Magnesium und Calcium in physiologi-schen Prozessen interferieren, z. B. um Proteinbindungsstellen (Lagerkvist und Lindell 2002). Durch die Konkurrenz mit Mg^{2+} kann es zur Beeinträchtigung von DNA-Syn-these und DNA-Reparatur kommen (Léonard et al. 1995).

Lokale Effekte

Lithium, Lithiumhydrid und Lithiumhydroxid wirken aufgrund ihrer Basizität reizend oder ätzend oder sie bilden bei Kontakt mit Wasser alkalische Verbindungen. Stark reduzierende Eigenschaften, über die z. B. Lithiumhydrid verfügt, können ebenfalls zur reizenden Wirkung beitragen (Lagerkvist und Lindell 2002).

Effekte auf das zentrale Nervensystem

Lithiumcarbonat wird als Therapeutikum bei psychischen Erkrankungen, vor allem zur Rezidivprophylaxe affektiver Störungen, eingesetzt (Greil und Kleindienst 1997; Schou 2005). Ein Mechanismus, der erklären könnte, wie Lithium bei psychischen Erkrankun-gen zu einem klinischen Ansprechen bei den Patienten führt, ist nicht bekannt. Als mögliche Angriffspunkte im zentralen Nervensystem werden diskutiert:

- die Beeinflussung des Noradrenalin- bzw. Serotonin-Stoffwechsels (Lagerkvist und Lindell 2002)
- die Hemmung von Glykogen-Synthase-Kinase 3 (GSK3) (Chuang et al. 2011; Jope 2011; Lagerkvist und Lindell 2002; O'Brien und Klein 2009; Young 2009)
- die Hemmung der Apoptose von Neuronen (Chuang et al. 2011; Lagerkvist und Lindell 2002; Wada et al. 2005; Young 2009)
- die Hemmung der Inositolmonophosphatase und damit des zerebralen Inositolpools (Lagerkvist und Lindell 2002; O'Brien und Klein 2009; Young 2009)
- die Hemmung der Aktivierung von glutamatergen N-Methyl-D-aspartat-Rezeptoren (Chuang et al. 2011; Lagerkvist und Lindell 2002; Young 2009)
- die Hemmung der Adenylylacyclase und der cAMP-Bildung (Lagerkvist und Lindell 2002; Young 2009)
- die Hemmung der Poly(ADP-Ribose)-Polymerase 1 als Antwort auf oxidativen Stress (Toledano et al. 2012)

Effekte auf die Nieren

Lithium führt zur Hemmung des antidiuretischen Hormons Vasopressin und damit zu einer verminderten Rückresorption von Wasser in die Tubuli. Es hemmt auch die renale

Antwort auf Aldosteron, was zu einer erniedrigten Rückresorption von Natrium in die distalen Tubuli führt (Lagerkvist und Lindell 2002). Bei der Lithiumtherapie ist durch die Schädigung der Nierentubuli die Entwicklung eines Diabetes insipidus möglich, der beim Absetzen von Lithium in der Regel reversibel ist (UpToDate Inc 2012).

Effekte auf die Schilddrüse

Lithium wird in der Schilddrüse angereichert und hemmt die Synthese und Freisetzung der Schilddrüsenhormone. Bei therapeutischen Serumkonzentrationen zwischen 0,6 und 1,2 mM (Lagerkvist und Lindell 2002; Müller-Oerlinghausen et al. 1997) erniedrigt die Substanz die Empfindlichkeit der Schilddrüse für TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon), was erhöhte TSH-Plasmaspiegel zur Folge hat. In den meisten Fällen bleibt jedoch ein euthyroider Zustand bestehen (Lagerkvist und Lindell 2002).

Effekte auf das männliche Reproduktionssystem

Die Hemmung der Spermatogenese bei Ratten könnte auf die Verringerung der testikulären Hydroxysteroiddehydrogenase-Aktivität zurückzuführen sein (Ghosh et al. 1990; Thakur et al. 2003), wie In-vitro-Untersuchungen mit Lithiumchlorid (2,5 mM Lithium) bestätigen (Ghosh et al. 1990).

Effekte auf die Entwicklung

Aus den Studien zur Entwicklungstoxizität ergaben sich als mögliche Ziele der Lithiumwirkung die Beeinflussung des Phosphatidylinositol-Signalwegs (PI) und des Wnt/GSK-Signalwegs (Wingless Int-1, Glykogen-Synthase-Kinase). Während der Vaskulogenese gegebenes Lithiumchlorid (100 µg in 10 µl Wasser) führte bei Hühnerembryonen zur Hemmung der vaskulären Entwicklung und der Expansion der Area vasculosa. Dabei war die Anordnung der primären vaskulären Anlagen gestört. Die Gabe von myo-Inositol, jedoch nicht die von epi-Inositol, einem Isomer, das nicht am PI-Weg beteiligt ist, hemmte diesen Lithiumeffekt. Lithium störte zu einem späteren Zeitpunkt die Embryogenese nicht mehr. Dies deutet auf eine Störung der Vaskulogenese hin. Für die Beteiligung von Lithium am Wnt/GSK-Weg spricht, dass Lithium die Dorsal-Ventral-Achsenbildung beeinträchtigt. So wird der dorsalisierende Effekt von Lithium bei Xenopus-Embryonen durch die Hemmung der GSK-3β-Aktivität mit nachfolgender Stabilisierung von β-Catenin vermittelt (Giles und Bannigan 2006).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

3.1.1 Aufnahme

Mensch

Lithium kann über die Lungen aufgenommen werden. Die systemische Aufnahme von Lithium wurde an 27 intensivmedizinisch versorgten Patienten dokumentiert, die mindestens fünf Tage lang mechanisch mit einem mit **Lithiumchlorid** überzogenen Hitze- und Feuchtigkeits-Austauscher (zur Verringerung des Wärmeverlusts über die Aus-

6 Lithium und seine anorganischen Verbindungen

atemluft, „künstliche Nase“) künstlich beatmet wurden. Der Austauscher wurde täglich gewechselt. Lithium im Serum wurde vom ersten bis zum vierten Tag in Konzentrationen von 0,01 bis 0,05 mM nachgewiesen. Während der folgenden Tage blieb die Konzentration erhalten oder stieg bis zu einer Konzentration von 0,1 mM an. Nach Beendigung der mechanischen Beatmung verringerten sich die Lithiumkonzentrationen im Serum innerhalb weniger Tage bis unter die Nachweisgrenze (k. A. zur Nachweisgrenze). Bei einem beatmeten siebenjährigen Mädchen stieg die Lithiumkonzentration im Serum nach einer Woche bis auf 1 mM an, sank anschließend auf 0,1 mM ab, stieg am 16. Tag auf 3,9 mM an und verringerte sich dann wieder auf eine Konzentration von 0,05 bis zu 0,1 mM. Die Autoren errechneten für Erwachsene, dass die tägliche Lithiummenge, die durch einen Hitze- und Feuchtigkeits-Austauscher (unter der Annahme einer maximalen Resorption von 80% des im Austauscher befindlichen Lithiumgehalts) inhaliert werden kann, äquivalent zu einer oralen Dosis von 100 mg Lithiumchlorid pro Tag bzw. 16 mg Lithium pro Tag ist. Das entspricht etwa 1/10 der therapeutisch empfohlenen Dosis Lithiumcarbonat. Wie bei Kindern beobachtet, können klinisch relevante oder sogar toxische Konzentrationen bei Patienten mit geringen Verteilungsvolumina auftreten. An einem Beatmungsmodell wurde ein Lithiumchlorid-überzogener Hitze- und Feuchtigkeits-Austauscher untersucht. Die 20-minütige Ventilation führte dazu, dass mehr als 90% des Lithiumgehalts in den Lungen abgelagert wurden (Lagerkvist und Lindell 2002).

Beim Menschen wird Lithium fast vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt aufgenommen. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration sowie der Plateaukonzentration nach einer einzelnen oralen Gabe eines Lithiumsalzes hängt von der Löslichkeit des verabreichten Salzes ab. Gut wasserlösliche Lithiumsalze wie **Lithiumchlorid** und **Lithiumsulfat** werden schnell und nahezu vollständig (90 bis 100%) im oberen Verdauungstrakt resorbiert. Die Serummaxima treten frühestens 30 Minuten (Lithiumchlorid) nach oraler Gabe auf. Da **Lithiumcarbonat** ein schlecht wasserlösliches Lithiumsalz ist, kommt es nach etwa ein bis vier Stunden zu maximalen Serumkonzentrationen, die Plateaukonzentration wird nach 12 bis 24 Stunden erreicht (Lagerkvist und Lindell 2002; Lehmann 1997 a).

Die Lithiumaufnahme über die Haut wird als sehr gering erachtet. In einer Studie wurde im Vergleich zu nicht exponierten Personen keine statistisch signifikante Erhöhung der Lithiumkonzentration im Serum bei gesunden Freiwilligen festgestellt, die 20 Minuten pro Tag, an vier Tagen pro Woche, zwei Wochen lang in einer mit **Lithiumchlorid**lösung (40 mg Lithium/l) gefüllten Badewanne verbracht hatten. Die gemessenen Serumkonzentrationen vor und nach dem Bad betragen etwa 2 µg Lithium/l (McCarty et al. 1994). Ähnliche Ergebnisse traten auch in einer Studie an erwachsenen Patienten auf, die an einer seborrhoischen Dermatitis litten und vier Wochen lang mit einer 8% **Lithiumsuccinat** enthaltenden Salbe behandelt wurden (Efalith Multicenter Trial Group 1992). An 45 Patienten, die an einer seborrhoischen Dermatitis erkrankt waren, wurde bei zweimal täglicher Behandlung (8 Wochen lang) mit einer 8%igen **Lithiumgluconatsalbe** ein Anstieg des Serumlithiumspiegels von 2,76 µg/l auf 4,48 µg/l beobachtet (Dreno und Moyse 2002).

Die dermale Resorption kann mit den üblicherweise verwendeten Modellen (Fiserova-Bergerova et al. 1990; Guy und Potts 1993; Wilschut et al. 1995) nicht berechnet werden, da diese nicht für anorganische Moleküle validiert sind.

Tier

Spontan atmende, sich in Ruhe befindliche männliche Wistar-Ratten (Atemfrequenz: 98 ± 19 pro Minute) wurden drei Stunden lang einem **Lithiumaerosol** (200 mg Lithium/ m^3 , Teilchengröße 1 bis 2 μm) ausgesetzt. Wegen ihres direkten Kontaktes mit dem Aerosol wurden Lithiumkonzentrationen an der Schnauze, im Fell, an den Pfoten und in den Exkrementen nicht gemessen. Nach Entnahme von Larynx, Trachea und Lungen wurde Lithium in diesen Organen sowie im Restkörper bestimmt. Die inhalative Lithiumaufnahme betrug $609,9 \pm 31,2$ μg Lithium pro Tier, entsprechend einer Resorption von 16,9% (Höbel et al. 1972). Damit beträgt die inhalative Lithiumaufnahme mindestens 16,9%.

Bei Ratten, denen einzelne Dosen von **Lithiumchlorid** oder **Lithiumcarbonat** oral verabreicht wurden, wurde nach 15 oder 30 Minuten eine Zunahme der Plasmakonzentration beobachtet. Es folgte eine Plateauphase, die abhängig von der gegebenen Dosis 12 bis 24 Stunden dauerte (k. w. A.; Lagerkvist und Lindell 2002).

Bei Ratten entspricht die orale Resorption von **Lithiumcarbonat** bei 2,5 mmol Lithium/kg KG (17,5 mg Lithium/kg KG, Messung bis zu 48 Stunden nach der Applikation), in etwa der nach intraperitonealer Gabe. Dagegen ist die orale Resorption von **Lithiumchlorid** nur etwa halb so hoch wie die intraperitoneale. Bei höheren Dosen ab 5 mmol Lithium/kg KG (35 mg Lithium/kg KG) bis zu 20 mmol Lithium/kg KG (140 mg Lithium/kg KG) war die orale Resorption bei beiden Salzen geringer als die intraperitoneale (Morrison et al. 1971).

In einer weiteren Untersuchung mit 0,5 mmol Lithium/kg KG als **Lithiumcarbonat** oder **Lithiumchlorid** war die Serumkonzentration 40 Minuten nach intraperitonealer Applikation um 60% höher als nach oraler Gabe (Smith 1976).

In den online verfügbaren REACH-Registrierungsdaten für **Lithiumcarbonat** wurde eine orale Lithiumresorption von 20% zitiert (ECHA 2012).

Aus In-vitro-Studien mit Darmmucosa ergab sich, dass die Lithiumaufnahme über einen passiven Diffusionsprozess durch das durchlässige Dünndarmepithel stattfindet (Lagerkvist und Lindell 2002).

Es liegen keine Untersuchungen zur dermalen Resorption vor.

3.1.2 Verteilung

Nach systemischer Zufuhr verteilt sich **Lithium** langsam und ungleichmäßig. Höhere Konzentrationen als im Serum ergeben sich in der Niere, im Knochen, in der Schilddrüse, in einzelnen Hirnregionen und in der Muskulatur; niedrigere Konzentrationen in Leber und Fettgewebe (Lehmann 1997 a). Beim Menschen beträgt das Verteilungsvolumen von Lithium 0,7 bis 0,9 l/kg KG (Moore 1995). Bei Mehrfachapplikation wird nach vier bis sieben Tagen das Fließgleichgewicht erreicht (Lehmann 1997 a). Lithium bindet nur geringfügig an Plasmaproteine. Bei verschiedenen Transportproteinen kann Lithium Natrium oder Kalium ersetzen und so in die Zellen gelangen (Lagerkvist und Lindell 2002). Lithium passiert die Plazenta und geht auch in die Muttermilch über. Die Lithiumgehalte in der Muttermilch betragen etwa 50% der des maternalen Serums. Die Lithiumkonzentrationen im Serum gestillter Säuglinge liegen etwa bei 10 bis 50% derjenigen der Mütter (Lagerkvist und Lindell 2002).

Bei Tieren wurde eine stärkere Akkumulation von Lithium in Knochen und endokrinen Drüsen (Schilddrüse, Hypophyse und Nebennieren) berichtet. Im Gehirn von Lithium-



8 Lithium und seine anorganischen Verbindungen

behandelten Mäusen (k. w. A.) wurden folgende Halbwertszeiten gemessen: Thalamus (21 Stunden), Striatum und Neocortex (etwa 18 Stunden) sowie Hippocampus (14,7 Stunden). Bei Ratten, denen einmalig **Lithiumchlorid** (k. w. A.) verabreicht wurde, nahmen nach 24 Stunden die Lithiumkonzentrationen im Gehirn in folgender Reihenfolge ab: Nucleus caudatus>zerebraler Cortex>Thalamus>Hippocampus>Cerebellum. Nach sieben oder 14 Tage langer Verabreichung von Lithiumchlorid waren die Lithiumkonzentrationen im zerebralen Cortex und im Nucleus caudatus am höchsten und im Cerebellum am niedrigsten (Lagerkvist und Lindell 2002).

3.1.3 Ausscheidung

Beim Menschen wurden mehr als 95% einer einmaligen oralen **Lithiumdosis** über die Nieren ausgeschieden. Während der ersten, sechs bis zwölf Stunden andauernden Phase wurden ein bis zwei Drittel der gegebenen Dosis ausgeschieden; die zweite Phase dauerte etwa zehn bis 14 Tage. Weniger als 1% einer einzelnen Lithiumdosis wird mit den Faeces und 4 bis 5% wird mit dem Schweiß ausgeschieden. Freies Lithium wird durch die Glomeruli aus dem Blut herausgefiltert, und etwa 80% werden zusammen mit Natrium und Wasser in den proximalen Tubuli rückresorbiert. Bei wiederholter Lithiumgabe nimmt die Ausscheidung während der ersten fünf bis sechs Tage zu, bis ein Fließgleichgewicht zwischen oraler Aufnahme und Ausscheidung erreicht ist. Zur Beschreibung der Kinetik von Lithium beim Menschen wurden Zwei- und Drei-Kompartiment-Modelle angewandt. Nach einmaliger Gabe beträgt die Eliminationshalbwertszeit von Lithium zwölf bis 27 Stunden. Bei älteren Personen oder Patienten mit chronischer Lithiumeinnahme kann die Halbwertszeit bis zu 58 Stunden betragen. Die Ausscheidung von Lithium steht in direktem Bezug zur glomerulären Filtrationsrate (Lagerkvist und Lindell 2002).

Bei Tieren wird Lithium auch hauptsächlich durch die glomeruläre Filtration mit dem Urin ausgeschieden. Ein beträchtlicher Teil des gefilterten Lithiums wird in den Tubuli rückresorbiert. Wie beim Menschen ist die Lithiumclearance bei Tieren abhängig von der Natriumbilanz, und die Wahrscheinlichkeit einer Lithiumvergiftung ist umgekehrt proportional zur Natriumaufnahme. Nach einer einmaligen intraperitonealen **Lithiumadipinat**-Injektion (2 mmol Lithium/kg KG) betrug die Verteilungshalbwertszeit fünf Stunden (Lagerkvist und Lindell 2002).

Die Verteilungs- und Eliminationshalbwertszeiten nehmen bei Ratten mit dem Alter ab. Nach einer einmaligen oder mehrmaligen **Lithiumgabe** (k. w. A.) lag bei erwachsenen Ratten die Eliminationshalbwertszeit im Serum bei elf bis zwölf Stunden und bei fünf Tage alten Ratten bei 23 Stunden. Die höhere Halbwertszeit bei jungen Ratten korrelierte mit einer geringeren renalen Clearance und mit einer höheren tubulären Rückresorption. Bei erwachsenen Hunden, denen einmalig i.v. 1 mmol **Lithiumchlorid**/kg KG in einer 4% wässrigen Lösung gegeben wurde, betrug die Halbwertszeit im Plasma 21,6 Stunden (Lagerkvist und Lindell 2002).

Bei Ratten betrug die renale Lithiumclearance 230 ml pro Minute und kg KG. Die endogene Lithiumkonzentration im Plasma lag bei 0,3 μmol Lithium/l (Leysac und Christensen 1994).

3.2 Metabolismus

Lithium wird nicht metabolisiert (Lagerkvist und Lindell 2002).

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Es liegen zwei Fallberichte über eine inhalative Exposition gegen **Lithiumhydrid** am Arbeitsplatz vor. Der erste Bericht handelt von einem Beschäftigten, der sich nach der Explosion eines Zylinders mit Lithiumhydrid Verbrennungen an Augen, Larynx, Nase, Ösophagus und Trachea zugezogen hatte und später Konstriktionen von Trachea und Larynx entwickelte. Im zweiten Fallbericht hatte ein Beschäftigter nach drei- bis vierminütiger Einatmung von **Lithiumhydrid** (k. w. A.) und Argongas ein Lungenödem ausgebildet (Lagerkvist und Lindell 2002).

Über akute Vergiftungen nach einmaliger oraler Einnahme von **Lithium** bei Personen, die sich nicht unter Lithiumtherapie befanden, wurde berichtet. Eine akute Vergiftung dieser nicht mit Lithium therapierten Personen geht im Vergleich zu Lithium-therapierten Personen mit leichteren Symptomen einher. Eine hohe einmalige Dosis (k. w. A.) führt zu Diarrhö und Erbrechen (Lagerkvist und Lindell 2002). Beim Menschen kann 5 g **Lithiumchlorid** zum Tod führen (Aral und Vecchio-Sadus 2008).

4.2 Wiederholte Exposition

Inhalative Exposition

In Tabelle 1 werden die Untersuchungen zur Lithiumexposition am Arbeitsplatz dargestellt.

Über eine unveröffentlichte Studie wird von der American Industrial Hygiene Association (1964) und von Lagerkvist und Lindell (2002) unterschiedlich berichtet. Da zudem die Anzahl der Exponierten und die Expositionsdauer nicht angegeben werden, kann die Studie nicht zur Bewertung herangezogen werden.

In einer NIOSH-Studie aus dem Jahr 1981 an gegen **alkalischen Lithiumstaub** exponierten Beschäftigten einer Produktionsstätte für Lithiumverbindungen in Bessemer City, North Carolina, USA, wurde basierend auf Fragebögen die Häufigkeit von Symptomen bei Exponierten im Vergleich zu weniger Exponierten untersucht. Bei den Exponierten kam es vermehrt zu Sinusproblemen, laufender Nase, Nasenbluten, trockenem Hals, Kopfschmerzen und Hautreizungen. Die Reizungen waren bei den Personen am stärksten ausgeprägt, die **Lithiumhydroxid** (pH-Wert 12,6) oder **Lithiumcarbonat** (pH-Wert 11,2) abfüllten. An diesem Arbeitsplatz kam es bei den Exponierten auch zu schmerzhaften Verbrennungen und Reizungen der Haut. Die Lithiumkonzentrationen im Gesamtstaub der Lithiumhydroxid- und Lithiumcarbonat-Abfüllung betragen bei personenbezogener Probenahme 0,02 bis 0,05 mg Lithium/m³ (Probenahmedauer 4,5 bis 7 Stunden) bzw. 0,54 bis 1,84 mg Lithium/m³ (Probenahmedauer 2,5 bis 7 Stunden),

Tab. 1. Fortsetzung

Beschäftigte	Exposition	Befunde	Literatur
Beschäftigte in der Herstellung von Batteriesystemen, 2 niedrig, 12 mittel, 27 hoch Exponierte, k. w. A.	<p>Luftproben von 1992: Gesamtlithiumkonzentrationen 0,07–0,475 mg Li/m³ als 8–10-Stunden-gewichtete Durchschnittswerte, personenbezogene Luftprobenahme von 1996 (der gesamten Schicht): nicht nachweisbar (Nachweisgrenze: 0,0014 mg Li/m³ bis 0,122 mg Li/m³ (geometrisches Mittel: 0,0018 mg Li/m³))</p>	<p>Lithiumkonzentration im Serum am Ende der Arbeitswoche: nicht nachweisbar (k. A. zur Nachweisgrenze) bis 1,6 µM (=11,2 µg Li/l; geometrisches Mittel: 0,25 µM=1,75 µg Li/l), d.h. Serumkonzentration ca. 1000-mal ↓ im Vgl. zu Lithium-therapierten Patienten, aus Fragebögen erhobene Befunde: Erkrankungen des Respirationstraktes: 7/44 (15,9%), Diabetes: 2/44 (4,5%), Erkrankungen von Muskeln und Skelett: 7/44 (15,9%), Depressionen oder bipolare Zustände: 6/44 (13,6%), höher Exponierte: gesundheitliche Probleme ↓ (bis auf Diabetes u. Erkrankungen von Muskeln u. Skelett, k. w. A.)</p>	NIOSH 1999

12 Lithium und seine anorganischen Verbindungen

wobei die kürzere Probenahmedauer mit der höchsten Konzentration verbunden war, was ein Hinweis auf Effekte von Spitzenkonzentrationen sein könnte. Bei stationärer Probenahme lagen die Lithiumkonzentrationen bei 0,02 bis 0,07 bzw. 0,46 bis 0,51 mg Lithium/m³. In den Blutproben befanden sich fast alle Lithiumkonzentrationen unter der Nachweisgrenze von 0,7 mg Lithium/l (NIOSH 1981).

Damit wurde für Lithiumhydroxid ab 0,02 mg Lithium/m³ und für Lithiumcarbonat ab 0,46 mg Lithium/m³ eine Reizwirkung nachgewiesen (s. Tabelle 1).

In einer weiteren NIOSH-Studie wurden Lithiumkonzentrationen in der Luft sowie im Serum von Beschäftigten einer Batteriesystem-herstellenden Fabrik in Joplin, Missouri, USA gemessen. Es ergab sich eine Korrelation zwischen der **Lithium**konzentration in der Luft und im Serum (36 Beschäftigte, Pearson-Koeffizient 0,51; $p < 0,01$). Zehn Beschäftigte (24%) hatten Serumlithiumkonzentrationen, die höher lagen als die Referenzwerte von Personen ohne Lithiummedikation (endogene Serumkonzentration: 0,02 bis 8,6 µmol/l (Alimonti et al. 2005; Forrer et al. 2001; Lehmann 1997 b; NIOSH 1999), maximal 15,8 µmol/l (Lehmann 1997 b). Alle Lithiumkonzentrationen im Serum lagen um das 1000-Fache unter denen von Lithium-therapierten Patienten (NIOSH 1999), die bei 0,5 bis 1,2 mmol Lithium/l liegen (Lagerkvist und Lindell 2002). Außer für Diabetes sowie Erkrankungen von Muskeln und Skelett berichteten die gegen höhere Lithiumkonzentrationen Exponierten weniger gesundheitliche Probleme als die gegen niedrigere Konzentrationen Exponierten. Zwei Beschäftigte mit Diabetes waren aufgrund ihrer Erkrankung nicht in Behandlung. Auch bei Patienten unter Lithiumtherapie wurde reversibler Diabetes beobachtet. NIOSH zufolge müsste jedoch die Exposition gegen Lithium noch weitaus höher gewesen sein, falls Lithium für den Diabetes der beiden Beschäftigten verantwortlich sein sollte (NIOSH 1999). Es liegen keine Angaben vor, ob der Fragebogen auch Aussagen zur Reizwirkung erfasste.

In einer weiteren NIOSH-Studie wurde über Beschäftigte einer Fabrik, die Getriebe für Gefrierschränke herstellt, berichtet. Die Beschäftigten klagten über Symptome der oberen Atemwege, Augenreizungen, Hautrötungen und Kopfschmerzen. Es wurde ein Zusammenhang mit einem Lithium-haltigem Schmierfett vermutet. Jedoch wurden keine Luftmessungen vorgenommen (Lagerkvist und Lindell 2002).

Orale Exposition

Seit mehr als 50 Jahren wird **Lithium** in Langzeittherapien zur Prophylaxe manischer Episoden bei bipolaren Störungen eingesetzt. Nebenwirkungen können ab therapeutischen Serumkonzentrationen von 0,6 mM (0,0042 mg Lithium/ml) auftreten (Gitlin 1999; Lagerkvist und Lindell 2002; Layden et al. 2004; Mavrogiorgou und Hegerl 1997; Müller-Oerlinghausen et al. 1997; Sproule 2002; Wilting et al. 2009). Einige der häufigsten Nebenwirkungen bei 0,6 bis 0,8 mM sind nephrogener Diabetes insipidus (Prävalenz 25%), Tremor der Hände (15%), Körpergewichtszunahme (10 bis 20%), erhöhte TSH-Werte (Thyreoidea-stimulierendes Hormon) (5 bis 10%), Hypothyreose (5%) und Diarrhö (5%). Bei den meisten Patienten gingen der Vergiftung Störungen des Wasser- und Elektrolytgleichgewichts voraus. Die Lithiumvergiftung kann als leicht (1,5 bis 2 mM Li im Serum), mäßig (2 bis 2,5 mM) oder schwer (>2,5 mM) kategorisiert werden (Lagerkvist und Lindell 2002). Für den Menschen ist eine Serumkonzentration von etwa 4,5 mM Lithium tödlich (Moore 1995). Das klinische Bild der Lithiumvergiftung korreliert jedoch nur wenig mit der Lithiumkonzentration im Serum (Lagerkvist und Lindell 2002).

Zehn gesunde Probanden (drei Männer, sieben Frauen) erhielten zwei bis vier Wochen lang (mittlere Dauer: $15,2 \pm 6,1$ Tage) **Lithium** (k. A. über Verabreichungsform). Die Dosis betrug zu Beginn 300 mg pro Tag und wurde danach auf 600 mg pro Tag erhöht, bis die therapeutischen Spiegel zwischen 0,6 und 1 mM/l lagen. Zwei Probanden brachen aufgrund von Übelkeit nach sechs bzw. neun Tagen die Studie ab. Lithium führte zu einer erniedrigten Aktivität der Superoxiddismutase (SOD) von $1,19 \pm 0,28$ U/g (Studienbeginn: $2,61 \pm 0,51$ U/g, $p=0,01$) und zu einem verringertem SOD/CAT-Verhältnis (CAT: Katalase) von $4,12 \pm 1,32$ (Studienbeginn: $9,72 \pm 2,34$, $p=0,02$). Die Aktivität der Katalase und die Konzentration der Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen wurden durch Lithium nicht verändert. Keiner der untersuchten Parameter korrelierte mit der Lithiumkonzentration im Plasma oder der Behandlungsdauer (Khairova et al. 2012).

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Alkalische Lithiumverbindungen können Irritationen von Augen und Haut verursachen. Insbesondere **Lithiumhydrid**, **Lithiumtetrahydroaluminat** und **Lithiumtetrahydroborat** wurden als reizend bis sehr ätzend beschrieben (Aral und Vecchio-Sadus 2008; Lagerkvist und Lindell 2002).

4.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.5 Reproduktionstoxizität

4.5.1 Fertilität

Als Nebenwirkungen einer oralen **Lithiumcarbonat**therapie werden Impotenz und sexuelle Dysfunktion genannt (Moore 1995). Es gibt einige Fallberichte über Impotenz während einer Lithiumcarbonattherapie, die nach Absetzen des Arzneimittels wieder verschwand. Bei vier Patienten wurde nach dreiwöchiger Lithiumcarbonattherapie eine Abnahme der Lebensfähigkeit von Spermien von 70 auf 55% festgestellt (k. A. zur Messtechnik). Spermienzahl und -beweglichkeit waren dabei unverändert (Lagerkvist und Lindell 2002). Die Daten reichen jedoch nicht aus, um eine Aussage über die möglichen Effekte von Lithium auf die Fertilität von Männern zu treffen.

4.5.2 Entwicklungstoxizität

Eine Übersicht über entwicklungstoxische Effekte von Lithium beim Menschen befindet sich bei Giles und Bannigan (2006) und bei Moore (1995). In den 1970er Jahren wurde eine erhöhte Inzidenz einer Fehlbildung der Trikuspidalklappe im Herzen (Ebstein-Anomalie) bei Kindern von während der Schwangerschaft mit Lithium therapierten Müttern beschrieben. Diese Berichte basierten auf Fall-



14 Lithium und seine anorganischen Verbindungen

beschreibungen und Einträgen im Register der „Lithiumbabies“. In späteren Studien ergab sich ein deutlich geringes Risiko für die Ebstein-Anomalie (Giles und Bannigan 2006; Lagerkvist und Lindell 2002; Moore 1995; Schaefer et al. 2010). In einer Studie wurde abgeschätzt, dass das Risiko für eine Epstein-Anomalie nicht über 1/5000 Lebendgeburten liegt, in einer weiteren wurde das Risiko für diese Fehlbildung im ersten Trimester mit 1/2000 bis 1/1000 angegeben (Lagerkvist und Lindell 2002). Derzeit wird davon ausgegangen, dass zwischen 1 auf 1000 bis 1 auf 100 exponierte Embryonen teratogene Schäden am Herzen erleiden (Schaefer et al. 2010). Als relatives Risiko für alle Missbildungen wurde ein Wert von 1,2 und für Fehlbildungen des Herzens von 3,5 nach Lithiumtherapie während der Schwangerschaft berichtet (Giles und Bannigan 2006).

Ein Floppy-Infant-Syndrom mit Lethargie, Trinkschwäche, Tachypnoe, Tachykardie, Zyanose, Temperaturregulationsstörung und Muskelhypotonie wurde gelegentlich bei Neugeborenen beobachtet, in einzelnen Fällen außerdem funktionelle kardiale Störungen, Diabetes insipidus, Krampfanfälle und Hypothyreose mit Struma. Diese toxischen Effekte des Lithiums besserten sich meist innerhalb von ein bis zwei Wochen nach der Geburt. Bei Schwangeren war die Lithium-Ausscheidung über die Nieren um 50 bis 100% gesteigert (Schaefer et al. 2010).

Eine Expertengruppe (IEHR Expert Scientific Committee, Institute for Evaluating Health Risks, Washington, DC) bewertete im Jahr 1995 28 Studien, in denen über mögliche Effekte von Lithium während der Schwangerschaft berichtet wurde. Sie folgerte, dass Lithium bei Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich zu Entwicklungsstörungen führen kann (Moore 1995). Kinder von Frauen, die während ihrer Schwangerschaft mit Lithium behandelt wurden, hatten ein erhöhtes Risiko für schwere Missbildungen (besonders Herzfehlbildungen) und möglicherweise auch für neonatale Mortalität. Die bei Tieren aufgetretene Nephrotoxizität bei den Nachkommen wurden bei Kindern von Lithium-behandelten Müttern nicht untersucht (Moore 1995). In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden 15 Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Lithium therapiert wurden, im Alter von drei bis 15 Jahren untersucht. Ein Kind zeigte eine geringe neurologische Störung, die jedoch ohne weitere Folgen blieb. Die Ergebnisse der kognitiven Tests lagen im Normbereich; die meisten Kinder erreichten geringere Werte im Intelligenz-Quotient-Test. Wachstum, Verhalten und generelle Entwicklung waren unauffällig. Den Autoren zufolge hatte die Studie folgende Limitierungen: die geringe Kohortengröße, das Fehlen einer geeigneten Kontrollgruppe sowie die Verwendung weiterer Psychopharmaka (van der Lugt et al. 2012). Damit ist es auch nicht möglich, eine Aussage über das neurotoxische Potenzial von Lithium während der Schwangerschaft zu treffen.

4.6 Genotoxizität

Die meisten Studien mit Leukozyten, Lymphozyten und Knochenmarkszellen von **Lithium**-therapierten Patienten ergaben keine Hinweise auf vermehrt auftretende Chromosomenaberrationen oder Schwesterchromatidaustausche (Bille et al. 1975; Lagerkvist und Lindell 2002; Léonard et al. 1995; Pastor et al. 2009). In einer Studie wurden vermehrt chromosomale Schäden in Lymphozyten von zehn **Lithium**-

carbonat-therapierten Patienten (acht von zehn Patienten nahmen auch andere Arzneimittel wie Imipramin HCl, Chlorpromazin, Protriptylin, Perphenazin, Benzotropinmesylat, Trifluoperazin HCl oder Haloperidol ein) im Vergleich zu drei Kontrollpersonen gefunden (De La Torre und Krompotic 1976). In einer weiteren Studie wurde bei drei Lithium-therapierten Patienten im Vergleich zu elf Kontrollpersonen eine statistisch signifikant erhöhte Rate von DNA-Strangbrüchen und hypoploiden Zellen gefunden (Friedrich und Nielsen 1969). Die zwei Tests mit positiven Ergebnissen werden aus folgenden Gründen nicht zur Bewertung herangezogen: geringe Patientenzahl, mangelhafte Dokumentation sowie die gleichzeitige Einnahme weiterer Arzneimittel. Eine 34-jährige Frau, die in utero **Lithiumcarbonat** ausgesetzt war, hatte eine Erhöhung von strukturellen Chromosomenaberrationen, ihre Mutter hingegen nicht. Es wurden nur acht Metaphasen untersucht (k. w. A., Léonard et al. 1995). Ein Zusammenhang zwischen einer In-utero-Exposition gegen Lithium und vermehrt auftretenden strukturellen Chromosomenaberrationen nach 34 Jahren ist nicht glaubhaft.

4.7 Kanzerogenität

In einer epidemiologischen Studie wurden zwischen 1959 und 1985 in Israel 609 Patienten untersucht, die aufgrund einer psychischen Erkrankung (u. a. bipolare Störungen: 294 (48,3%), Schizophrenie: 62 (10,2%)) mit **Lithiumcarbonat** behandelt wurden. Die Behandlungsdauer betrug zwischen einem Jahr und mehr als 18 Jahren; 37% wurden mehr als fünf Jahre mit Lithium therapiert. Die Dosierungen lagen zwischen 300 und 1800 mg mit einer mittleren Dosis von 900 mg Lithiumcarbonat pro Tag. Die Kontrollgruppe bestand aus 2396 Patienten mit psychischen Erkrankungen (bipolare Störungen: 72 (3,0%), Schizophrenie: 788 (32,9%)), jedoch ohne eine Lithiumverabreichung. Das Risiko nichtepitheliale Tumoren zu entwickeln war bei der Gruppe mit Lithiumtherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe niedrigerer, jedoch statistisch nicht signifikant (relatives Risiko $RR=0,79$; 95% Konfidenzintervall (KI) $=0,17-3,60$). Es wurde ein signifikanter inverser Trend für Krebs und Lithiumdosis beobachtet ($p=0,05$). Das Krebsrisiko bei beiden Gruppen psychiatrischer Patienten war im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung signifikant erniedrigt ($RR=0,68$ für die Lithium-therapierte Gruppe und im Vergleich $0,78$ für die Kontrollgruppe). Die Autoren zogen zunächst in Erwägung, dass Rauchen und Alter mögliche Confounder sein könnten. So wies die Kontrollgruppe einen höheren Prozentsatz von jüngeren Patienten auf, und die Prävalenz für Raucher unter Patienten mit mentalen Erkrankungen war erhöht. Bei allen Berechnungen wurden jedoch Altersanpassungen durchgeführt, und es stellte sich heraus, dass der höhere Prozentsatz von Rauchern zu einem gegenteiligen Effekt geführt hätte (Cohen et al. 1998). Mit zwei bzw. zehn Fällen nicht epithelialer Tumoren bei Lithium-therapierten Patienten bzw. den Kontrollpersonen ist die Anzahl zu gering um zur Bewertung einer kanzerogenen Wirkung beim Menschen herangezogen zu werden.



5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Untersuchungen zur akuten Toxizität von Lithiumverbindungen nach inhalativer Verabreichung sind in Tabelle 2 dargestellt.

Der Vier-Stunden-LC₅₀-Wert für Ratten lag für **Lithiumcarbonat** bei mehr als 800 mg/m³, für **Lithiumchlorid** bei mehr als 5530 mg/m³ und für **Lithiumhydroxid-Monohydrat** bei mehr als 6150 mg/m³ (siehe Tabelle 2; ECHA 2012).

In zwei Studien an Ratten wurden Gemische aus Lithiumcarbonat, Lithiummonoxid oder Lithiumhydroxid verwendet (Greenspan et al. 1986; Rebar et al. 1986), daher werden diese nicht zur Bewertung der Reizwirkung bzw. der LD₅₀ herangezogen. Eine weitere Studie an Ratten wird ebenfalls als nicht valide erachtet, da die Dokumentation mangelhaft ist und Kontrolltiere sowie Angaben zu analytischen Konzentrationen fehlen (Spiegel et al. 1956).

5.1.2 Orale Aufnahme

Orale LD₅₀-Werte für Ratten lagen zwischen 525 und 753 mg **Lithiumcarbonat**/kg KG (ECB 2000 a; ECHA 2012). Für Mäuse wurden orale LD₅₀-Werte von 531 bis 753 mg **Lithiumcarbonat**/kg KG beschrieben. Als klinische Symptome traten Stupor, Muskelschwäche, Spasmen und Lähmung der Hinterbeine auf. Bei den überlebenden Tieren wurden Gewichtsverlust und Erbrechen beobachtet (ECB 2000 a; ECHA 2012; Lagerkvist und Lindell 2002). Der LD₅₀-Wert bei Hunden betrug 500 mg **Lithiumcarbonat**/kg KG (ECHA 2012; Lagerkvist und Lindell 2002).

Die oralen LD₅₀-Werte lagen bei Ratten bei 526 bis 869 mg **Lithiumchlorid**/kg KG (ECB 2000 b; ECHA 2012; Lagerkvist und Lindell 2002), bei Kaninchen bei 850 mg **Lithiumchlorid**/kg KG (Lagerkvist und Lindell 2002) und bei Mäusen bei 1165 mg **Lithiumchlorid**/kg KG. Vergiftungssymptome waren Stupor, Muskelschwäche und Spasmen mit nachfolgender Lähmung der Hinterbeine (ECB 2000 b).

Orale LD₅₀-Werte für männliche bzw. weibliche Ratten betragen 210 bzw. 280 mg **Lithiumhydroxid**/kg KG und für Mäuse 363 mg **Lithiumhydroxid**/kg KG (ECHA 2012).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten (je fünf pro Geschlecht) wurden 24 Stunden lang dermal-okklusiv nach OECD-Prüfrichtlinie 402 mit 2000 mg **Lithiumcarbonat** (Reinheit 99,2%)/kg KG in physiologischer Natriumchloridlösung behandelt. Todesfälle traten nicht auf. Alle Tiere nahmen bis zum 14. Studientag an Gewicht zu und zeigten keine Anzeichen für Toxizität. An keiner der Applikationsstellen wurden Reizungen beobachtet. Bei der Nekropsie wurden keine auffälligen Befunde festgestellt. Der dermale LD₅₀-Wert lag damit über 2000 mg/kg KG (ECHA 2012).

Zwei weitere Studien nach OECD-Prüfrichtlinie 402 am gleichen Rattenstamm und unter den gleichen Versuchsbedingungen wurden jeweils mit 2000 mg **Lithiumcarbonat**

Tab. 2. Untersuchungen zur akuten Toxizität von Lithiumverbindungen nach inhalativer Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Expositionsbedingungen, Konzentration (mg/m ³)	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 5 ♂, 5 ♀	gravimetrische Konzentration des Staubs: 2170 mg Lithiumcarbonat / m ³ (73,3% der Partikel <10 µm), Reinheit: 99,4%, 4 h, Ganzkörper, OECD-Prüfrichtlinie 403	LC₅₀ >2000 mg/m ³ ; 2 substanzbedingte Todesfälle, Testmaterial auf Fell, Sekretion aus Augen ↑, angestrengte Atmung, träges Verhalten, Augenblinzeln, Verkrüppelungen auf Augenlidern, vor Tod aufgetretene Effekte: Keuchen, raues Fell, Rhinoorrhö, Körpertemperatur ↓, ♂: KG ↓ (8. Tag)	ECHA 2012
Ratte, Sprague Dawley, 5 ♂, 5 ♀	mittlere maximal erreichbare Kon- zentration des Staubs: 800 mg Lithiumcarbonat /m ³ (k. A. zum MMAD), Reinheit: 99,2%, 4 h, Ganzkörper, OECD-Prüfrichtlinie 403	LC₅₀ >800 mg/m ³ ; keine Todesfälle, Chromodakryorrhö (rote Tränen), Faecesausscheidung ↓, Fortbewegung ↓, nasale u. orale Absonderungen, Rasselgeräusche (alle Symptome reversibel innerhalb 14 Tage), Studienende: keine substanz- bedingten auffälligen Befunde bei KG u. Nekropsie	ECHA 2012
Ratte, Sprague Dawley, 5 ♂, 5 ♀	einatembares Aerosol: 5570 mg Lithiumchlorid /m ³ , Reinheit: 99,7%, 4 h, nur Nase, OECD-Prüfrichtlinie 403	LC₅₀ >5570 mg/m ³ ; ein Tier verendet, Chromodakryorrhö u. -rhinoorrhö, Fortbewegung ↓, Atemnot, oraler Ausfluss, Augenblinzeln verändert (k. w. A.), 3 ♀ Tiere KG ↓ in 1. Woche (1 in 2. Woche), Nekropsie: keine auffälligen Befunde	ECHA 2012
Ratte, Sprague Dawley, 5 ♂, 5 ♀	einatembare Lithiumchlorid lösung: mittlere Konzentration 5530 mg/m ³ , Reinheit: 40,8%, 4 h, nur Nase, OECD-Prüfrichtlinie 403	LC₅₀ >5530 mg/m ³ ; keine Mortalität, Chromodakryorrhö u. -rhinoorrhö, Faecesausscheidung ↓, Nekropsie: keine auffälligen Befunde	ECHA 2012

Tab. 2. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Expositionsbedingungen, Konzentration (mg/m ³)	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 5 ♂, 5 ♀	einatembares Aerosol aus Lithium- hydroxid-Monohydrat , 6150 mg/m ³ , Reinheit: 99,99%, 4 h, nur Nase, OECD-Prüfrichtlinie 403	LC₅₀ >6150 mg Lithiumhydroxid-Monohydrat/m ³ (>3400 mg wasserfreies Lithiumhydroxid/m ³); 2 Tiere: schwere Nekrose an Schnauze, Atemprobleme, am 5. Studientag moribund, Symptome: abdominogentale Verfärbungen, Fellausfall an Kopf u. Genick, Ataxie, Chromodaktyorrhö u. -rhinorrhö, Faecesausscheidung ↓, Fortbewegung ↓, Diarrhö, Dyspnoe, Tränenfluss, Rasselgeräusche, oraler Ausfluss, Augenblinzeln, geschwollene Schnauze, Allgemeinzustand ↓, ab 11. Studientag bis Studienende ohne auffällige Symptome, 4 ♀ u. 2 ♂ Überlebende: KG ↓ in der 1. Studienwoche (reversibel), Nekropsie: keine auffälligen Befunde	ECHA 2012

MMAD: massenbezogener medianer aerodynamischer Durchmesser

oder **Lithiumchlorid**/kg KG durchgeführt. Hierbei wurde jedoch kein Vehikel verwendet, und die Testsubstanzen wurden mit Trinkwasser angefeuchtet. Es traten ebenfalls an keiner der Applikationsstellen Reizungen auf. Daraus ergaben sich ebenfalls dermale LD₅₀-Werte von über 2000 mg/kg KG (ECHA 2012).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Studien nach wiederholter inhalativer Verabreichung von Lithiumverbindungen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 3. Wirkung von Lithiumverbindungen nach wiederholter inhalativer Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Kaninchen , k. A., 8 ♂	4-8 Wochen , Lithiumchlorid , 0; 0,6; 1,9 mg Li/m ³ (Aerosol, MMAD 1 µm), 5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag, Kontrollgruppe: gefilterte Luft	makroskopische u. mikroskopische Untersuchungen der Lungen: keine auffälligen Befunde, BAL: Makrophagen: Entzündungsmarker, oxidative metabolische Aktivität, Phospholipidgehalt: unverändert, Serumkonzentrationen <0,1 mmol Li/l, keine Untersuchung des oberen Atemtrakts	Johansson et al. 1988
Ratten , Mäuse , Meerschweinchen , Kaninchen , k. w. A.	5 Tage , Lithiumhydrid , 5 mg/m ³ , Reinheit: 93%, k. w. A.	<u>Meerschweinchen u. Kaninchen</u> : Ulzerationen an Nase u. Vorderpfoten, Entzündung der Augen, <u>Mäuse</u> : teilweise Ablösung des Mucosaepithels der Trachea, <u>alle Spezies</u> : Lungenemphysem; Studienmängel: keine Kontrolltiere, mangelhafte Dokumentation, keine Angaben zur analytischen Expositionskonzentration	Spiegel et al. 1956

BAL: Bronchioalveoläre Lavage; MMAD: massenbezogener medianer aerodynamischer Durchmesser

In einer vier- bis achtwöchigen Inhalationsstudie an männlichen Kaninchen wurden bis zu einer Konzentration von 1,9 mg Lithium/m³ (als Aerosol) keine Effekte auf die Lunge einschließlich der Makrophagen festgestellt (Johansson et al. 1988). Untersuchungen des oberen Atemtrakts wurden nicht durchgeführt.

Bei Ratten, Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen führte die fünftägige Exposition gegen Lithiumhydrid zu verschiedenen lokalen Effekten (Spiegel et al. 1956). Auf die Mängel dieser Studie wurde bereits in Abschnitt 5.1.1 hingewiesen.

20 Lithium und seine anorganischen Verbindungen

5.2.2 Orale Aufnahme

In Tabelle 4 werden die Studien zur Toxizität von Lithiumverbindungen nach wiederholter oraler Verabreichung dargestellt.

Als Zielorgane bei der Ratte lassen sich aus den oralen Tierstudien Niere (Kling et al. 1984), Schilddrüse (ECB 2000 b) und zentrales Nervensystem (ECB 2000 b; Lagerkvist und Lindell 2002) und beim Hund Niere (ECB 2000 b; Lagerkvist und Lindell 2002) und zentrales Nervensystem identifizieren (ECB 2000 b). In einer viermonatigen Studie an Ratten wurden bei Einsatz nur einer Dosis Effekte auf das Blut beobachtet (Kanwar und Raina 1986). In anderen Studien wurde nicht darüber berichtet, wobei aber nicht klar ist, ob das Blut untersucht wurde.

Aus den oralen Studien am Tier lässt sich für Effekte an den genannten Zielorganen aufgrund kurzer Studiendauer, geringer Tierzahl, Einsatz nur einer Dosis oder Fehlen histologischer Untersuchungen kein NOAEL oder LOAEL ableiten.

Eine Studie an neugeborenen Wistar-Ratten (Ottosen et al. 1984) wird nicht zur Bewertung herangezogen, da die Substanzgabe an Jungtiere während der Laktation erfolgte.

Effekte auf die Reproduktionsorgane werden in Abschnitt 5.5.1 beschrieben.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.2.4 Intraperitoneale Aufnahme

Ratten, die Natrium-armes Futter erhielten, wurden täglich intraperitoneale **Lithium**-injektionen verabreicht (k. w. A.). Eine tägliche Dosis von 1 mmol Lithium/kg KG und Tag (6,9 mg Lithium/kg KG und Tag) führte zu einer vorübergehenden Zunahme der Lithiumkonzentration im Serum, jedoch nicht zur Akkumulation. Die Gabe von 3 mmol Lithium/kg KG und Tag (20,7 mg Lithium/kg KG und Tag) hatte nach wenigen Tagen einen Anstieg der Lithiumspiegel zur Folge. Bei allen Tieren mit einer Lithiumakkumulation kam es zu einer irreversiblen Verschlechterung der Nierenfunktion und schließlich zum Tod. Die histologischen Untersuchungen ergaben akute degenerative Veränderungen in den proximalen Tubuluszellen. In den anderen Geweben einschließlich des Gehirns wurden mit Ausnahme einer mäßigen Vakuolisierung in den Nebennieren keine morphologischen Veränderungen gefunden (Lagerkvist und Lindell 2002).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einer Studie in Übereinstimmung mit der OECD-Prüfrichtlinie 404 an Kaninchen wurde auf die intakte rasierte Haut 0,5 g **Lithiumcarbonat** (Reinheit: 99%) in physiologischer Natriumchloridlösung vier Stunden lang semiokklusiv aufgebracht. Ablesungen erfolgten 30 Minuten, 24, 48 und 72 Stunden nach dem Expositionsende. Bei einem von drei Tieren wurde eine Hautreizung beobachtet (Bewertung: 1 für Erythem),

Tab. 4. Untersuchungen zur Toxizität von Lithiumverbindungen nach wiederholter oraler Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Lithiumcarbonat			
Ratte, Sprague Dawley, k. A. zu Anzahl u. Geschlecht	3 Wochen, 0, 106, 478, 1067, 2083 mg Lithiumcarbonat /kg Futter (ca. 2,0; 9,0; 20; 40 mg Li/kg KG u. Tag ¹⁾), k. w. A.	ca. 20 mg Li/kg KG: KG-Entwicklung u. Futterverbrauch ↓; ca. 40 mg Li/kg KG: abs. u. rel. Gewichte von Leber, Nieren, Milz und Herz ↓; keine histologischen Untersuchungen	ECB 2000 a
Ratte, Wistar, 15, Kontrollgruppe: 10, k. A. zum Geschlecht	2 Wochen, 0; 4,1 mmol Lithiumcarbonat /l (0; 2,8 mg Li/kg KG u. Tag), Schlundsonde	2,8 mg Li/kg KG: histopathologische Veränderungen in Epithelzellen der proximalen Tubuli; Serumkonzentrationen: therapeutischer Spiegel eingestellt, aber nicht gemessen	ECB 2000 a
Ratte, k. w. A.	5 Wochen, 0, 10, 20 mg Li/kg KG u. Tag als Lithiumcarbonat , Schlundsonde, 5 x Woche, Kontrollgruppe: 0,9% NaCl	10 mg Li/kg KG: Kupfer im Urin ↑, N-Acetyl-β-glucosaminidase im Urin ↑; 20 mg Li/kg KG: Proteinurie, Dehydrierung, Diurese	Aral und Vecchio-Sadus 2008
Ratte, k. A., 5 ♂	4 Monate, 0, 12 mg Lithiumcarbonat /kg KG u. Tag (2,3 mg Li/kg KG u. Tag), in destilliertem Wasser, Schlundsonde, Blutuntersuchungen nach 8, 15, 30 Tagen	2,3 mg Li/kg KG: ab 8. Tag: Leukozyten ↑, Neutrophile ↑, Lymphozyten ↓; ab 15. Tag: Erythrozytenzahl ↑, Hämatokrit ↑; kein Effekt auf Monozyten, eosinophile u. basophile Granulozyten, keine histologischen Untersuchungen	Kanwar und Raina 1986
Ratte, Wistar, 5–15 ♂	3 Wochen, 30, 60, 90, 120 mmol Lithiumcarbonat /kg Futter (31, 62, 93, 124 mg Li/kg KG u. Tag), keine Kontrollgruppe, Dosisfindungsstudie	Serumkonzentrationen: 31 mg/kg KG: 0,60±0,03 mmol Li/l; 62 mg/kg KG: 0,82±0,07 mmol Li/l; 93 mg/kg KG: 0,88±0,03 mmol Li/l; 124 mg/kg KG: 1,68±0,15 mmol Li/l; Toxizität: ab 62 mg/kg KG: Wasseraufnahme ↑, Polyurie	Kling et al. 1984

Tab. 4. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar, 2-4 ♂	18 Wochen, 0, 90 mmol Lithiumcarbonat/kg Futter (0, 93 mg Li/kg KG u. Tag), Kontrollgruppe: Natriumcarbonat, Untersuchungen nach 3, 6, 9, 18 Wochen	93 mg Li/kg KG: 3 Wochen: Polyurie, freie Wasser clearance ↑, Vasopressin-resistenter Diabetes insipidus, Niere: Tubuli erweitert u. mit unregelmäßigen Zellen mit aufgewölbtem od. verdünntem basophilem Zytoplasma, vergrößerte Nuklei, basale Vakuolisierungen u. einige wenige Mitosen; 9 u. 18 Wochen: Niere: gelegentlich intratubuläre mononukleare Zellen, keine interstitielle Entzündung od. Fibrose, Tubulusveränderungen nach 3 Wochen (Veränderungen auch in medullärem Sammelrohr); Serumkonzentration in therapeutischen Bereich (0,95±0,06 mmol Li/l)	Kling et al. 1984
Maus, HaM/ICR, 3 ♀, Kontrollgruppe: 6 ♀	10 Tage, 0, 100, 400, 800 mg Lithiumcarbonat/kg KG u. Tag (0; 18,8; 75; 150 mg Li/kg KG u. Tag), Schlundsonde, in Traganth-Gel	Plasmakonzentrationen: Kontrolle: 0,04 mM Li; 18,8 mg Li/kg KG: 0,45 mM Li; 75 mg Li/kg KG: 1,25 mM Li; 150 mg Li/kg KG: 4,26 mM Li; Toxizität: 150 mg Li/kg KG: Mortalität: 2/3; keine weiteren Untersuchungen	Szabo 1970
Maus, k. A., 1 ♂	6-30 Tage, 0, 325, 650, 1300 mg Lithiumcarbonat/ kg KG u. Tag (0, 61, 121, 243 mg Li/kg KG u. Tag), jeden 2. Tag, Schlundsonde, in destilliertem Wasser, Untersuchungen nach 6, 14, 22, 30 Tagen	histologische Veränderungen in Leber, Niere, Herz, Gehirn (k. w. A.)	Srivastava et al. 1986

Tab. 4. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Lithiumchlorid			
Ratte, Wistar, 8–16 ♂	1 Woche, 0, 10, 40, 60 mmol Lithiumchlorid /kg Futter (ca. 0; 6,9; 28; 41 mg Li/kg KG u. Tag ¹⁾) k. w. A.	ab ca. 28 mg Li/kg KG: KG u. Wasserverbrauch ↓ (4. u. 7. Tag); keine histologischen Untersuchungen	Smith und Amdisen 1983
Ratte, F344, ♂, k. A. zur Anzahl	15 od. 30 Tage, 0; 0,4% Lithiumchlorid im Futter (ca. 0, 65 mg Li/kg KG u. Tag ¹⁾), k. w. A.	ca. 65 mg Li/kg KG: nach 15 Tagen u. später: KG ↓, Schilddrüse: Follikelzellen schuppen- förmig, Samenbläschen verkleinert, Plasmakonzentration: 0,94 mmol Li/l ; nach 30 Tagen: Kolloid: Plasmakonzentration: 1,45 mmol Li/l ; keine Veränderungen in Pankreas, Nebennieren u. Hoden, keine wei- teren Organe untersucht	ECB 2000 b
Ratte, Wistar, ♂, k. A. zur Anzahl	20 Tage, 0, 15 mmol Lithiumchlorid /kg Futter 4 Tage lang, dann Erhöhung in Schritten von 15 mmol/kg Futter bis 60 mmol/kg Futter (10,4 bis 41 mg Li/kg KG u. Tag), k. w. A.	10,4 bis 41 mg Li/kg KG: Urinmenge ↑; keine histologischen Untersuchungen	Smith 1976
Ratte, Wistar, ♂ u. ♀, k. A. zur Anzahl	einige Wochen (k. w. A.), 0, 20, 50 mM Lithiumchlorid im Trink- wasser (ca. 0; 6,9; 17,3 mg Li/kg KG u. Tag ²⁾), k. A. zur Dauer	ca. 6,9 mg Li/kg KG: Plasmakonzentration 1,5–2 mM Li ; ca. 17,3 mg Li/kg KG: Futter- u. Wasseraufnahme ↓, 3. bis 5. Tag: KG ↓, Schläfrigkeit, taumelnder Gang, Muskelzittern, Benommen- heit, innerhalb von 2 bis 3 Wochen: Mortalität, Plasmakonzentration: anfänglich 3 mM Li , in 2. Woche: 7 mM Li , kurz vor dem Tod: >8 mM Li ; keine histologischen Untersuchungen	Lagerkvist und Lindell 2002

Tab. 4. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Hund, 2, k. A. zum Geschlecht	12–150 Tage, 20, 50, 100 mg Lithiumchlorid /kg KG u. Tag (3,3; 8,3; 16,6 mg Li/kg KG u. Tag), Kapsel, Natriumkonzentration im Futter „normal“ od. gering (0,0072 mmol/g bzw. 0,061 mmol/g), keine Kontrollgruppe	16,6 mg Li/kg KG: 2/2 Tiere verendet: Tremor, Lethargie, Speichelfluss, blutige Faeces, Anorexie, KG ↓, Auszehrung, Muskelschwäche, keine histologischen Untersuchungen	ECB 2000 b
Hund, k. w. A.	150 Tage, 50 mg Lithiumchlorid /kg KG u. Tag (1,2 mmol Li/kg KG u. Tag; 8,3 mg Li/kg KG u. Tag), oral, keine Kontrollgruppe	8,3 mg Li/kg KG: keine Mortalität; bei Na ⁺ -Aufnahme: Dosis nach 12–18 Tagen tödlich, k. w. A.	Lagerkvist und Lindell 2002

- 1) unter der Annahme eines KG von 100 g und einer Futteraufnahme von 10 g pro Tag;
- 2) unter der Annahme eines KG von 400 g und einer Trinkwasseraufnahme von 20 ml pro Tag

die sich nach fünf Tagen (Ende der Studie) zurückgebildet hatte. Lithiumcarbonat wurde damit als nicht hautreizend bewertet (ECHA 2012).

Technisches wasserfreies **Lithiumchlorid** (Reinheit: 99%) wurde in einer Studie in Übereinstimmung mit der OECD-Prüfrichtlinie 404 an Kaninchen untersucht. Auf die rasierte Haut dreier Kaninchen wurde vier Stunden lang 0,5 g wasserfreies Lithiumchlorid in physiologischer Natriumchloridlösung semiokklusiv aufgetragen. Die Hautstellen wurden 30 Minuten nach dem Expositionsende und anschließend täglich bis zum 14. Tag nach der Draize-Methode untersucht. Nach 4,5 Stunden wurden leichte bis mäßige Erytheme und leichte Ödeme festgestellt. Bei zwei Tieren erholten sich die betroffenen Hautstellen innerhalb von 72 Stunden. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich beim dritten Tier an der Teststelle eine Narbe entwickelt, die bis zum 14. Tag blieb. Wasserfreies Lithiumchlorid wurde als nicht hautreizend bewertet (ECHA 2012).

Bei Kaninchen, denen einmalig 2000 mg/kg KG dermal okklusiv **Lithiumcarbonat** oder **Lithiumchlorid** aufgetragen wurde, traten an den Applikationsstellen keine Reizwirkungen auf (s. a. Abschnitt 5.1.3; ECHA 2012).

Im Corrositex™-Test, einem In-vitro-Test, erwiesen sich **Lithiumhydroxid-Monohydrat** (Reinheit: 58,1%) und wasserfreies **Lithiumhydroxid** (Reinheit: 98%) als ätzend (ECHA 2012).

5.3.2 Auge

An vier Kaninchen wurde eine Studie in Übereinstimmung mit der OECD-Prüfrichtlinie 405 mit 0,1 g **Lithiumcarbonat** (Reinheit: 99%) als Feststoff durchgeführt. Nicht gespülte Augen wiesen Hämorrhagien und weiße Bereiche auf den Konjunktiven auf. Das Spülen der Augen kurz nach der Exposition führte zu einer Reduktion des Schweregrades sowie der Dauer der Reizung. Die Reizung bildete sich schrittweise zurück; gespülte Augen erholten sich am 4. Tag nach der Exposition und nicht gespülte Augen am 7. Tag. Die durchschnittlichen Draize-Scores für die einzelnen Tiere für die Untersuchungszeitpunkte 24, 48 und 72 Stunden betragen: Cornea: 1,3; 1,3; 0,7; 0,7; Iris: 0; Konjunktiven Rötung: 2; 2; 1,3; 1; Chemosis: 2; 2,3; 0; 0. Lithiumcarbonat wurde damit als augenreizend angesehen (ECHA 2012).

In einer Studie in Übereinstimmung mit der OECD-Prüfrichtlinie 405 mit 0,1 g wasserfreiem **Lithiumchlorid** (Reinheit: 99%) als Feststoff an Kaninchen wurden nur bei zwei Tieren die Augen 20 bis 30 Sekunden nach der Behandlung mit 100 ml Trinkwasser gespült, bei den beiden anderen Tieren nicht. Bei gespülten und ungespülten Augen wurden leichte Trübungen der Cornea, Iritis und mäßige bis schwere Konjunktivitis beobachtet. Bei zwei Tieren wurden weiße, braune und hämorrhagische Bereiche auf den Konjunktiven festgestellt. Die Irritation war nach einer Stunde am stärksten und nahm dann allmählich ab. Die gespülten Augen erholten sich am 7. Tag und die ungespülten am 16. Tag wieder. Das Spülen der Augen kurz nach der Exposition führte somit zu einer kürzeren Dauer der Irritation. Die durchschnittlichen Draize-Scores für die einzelnen Tiere für die Zeitpunkte 24, 48 und 72 Stunden betragen: Cornea: 0,7; 2,0 (zwei Tiere mit ungespültem Auge) bzw. 0; 2,0 (zwei Tiere mit gespültem Auge); Iris: 0; Konjunktiven Rötung: 2; 3 (zwei Tiere mit ungespültem Auge) bzw. 2; 2 (zwei Tiere mit gespültem Auge); Chemosis: 1,3; 1,7 (zwei Tiere mit ungespültem Auge) bzw. 1,0; 2,3 (zwei Tiere mit gespültem Auge). Damit ist wasserfreies Lithiumchlorid augenreizend (ECHA 2012).



26 Lithium und seine anorganischen Verbindungen

Fazit

Lithiumhydroxid wirkt ätzend an Auge, Haut und Atemtrakt (ACGIH 2001; Aral und Vecchio-Sadus 2008; ECHA 2012; Lagerkvist und Lindell 2002). Lithium und alkalische Lithiumverbindungen wie Lithiumamid, Lithiumhydrid, Lithiumnitrid, Lithiumoxid, Lithiumtetrahydroaluminat und Lithiumtetrahydroborat bilden bei Kontakt mit Wasser Lithiumhydroxid. Daher sind diese Verbindungen ebenfalls stark reizend bis ätzend.

Lithiumcarbonat und Lithiumchlorid hingegen wirken nicht hautreizend, jedoch augenreizend, aber nicht ätzend (ECHA 2012).

5.4 Allergene Wirkung

Bei einem Bühler-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 406 an je zehn männlichen und weiblichen Hartley-Meerschweinchen wurde als Testsubstanz 0,3 g **Lithiumcarbonat** (unverdünnt, Reinheit: 99,2%) eingesetzt. Das Testmaterial verblieb jeweils sechs Stunden auf der Haut. Alle Tiere blieben ohne klinische Auffälligkeiten und nahmen an Körpergewicht zu. Bei keinem der getesteten Tiere wurden bei den Induktions- und Auslösebehandlungen Hautreaktionen verzeichnet (ECHA 2012).

Ein weiterer Bühler-Test nach OECD-Prüfrichtlinie 406 mit jedoch nur zehn männlichen Hartley-Meerschweinchen wurde mit 0,5 ml unverdünnter **Lithiumchloridlösung** (Reinheit: 40,8%, sechsstündige dermale Expositionen) durchgeführt. Alle Tiere blieben ohne Auffälligkeiten und nahmen an Körpergewicht zu. Nach der ersten Induktionsbehandlung wurden bei den Tieren der Testgruppe keine Reizungen festgestellt. Nach den folgenden Induktionsbehandlungen traten schwach bis stark ausgeprägte Erytheme auf. Auf eine mögliche Sensibilisierung gab es keine Hinweise; drei Tiere der Testgruppe hatten nach der Auslösebehandlung ein sehr schwach ausgeprägtes Erythem. Vier Tiere der Kontrollgruppe wiesen während der Auslösebehandlung ebenfalls ein sehr leichtes Erythem auf. Da die Reaktionen zwischen behandelten und unbehandelten Tieren ähnlich ausgeprägt waren, wurden diese auf eine irritative und nicht auf eine sensibilisierende Wirkung zurückgeführt (ECHA 2012).

5.5 Reproduktionstoxizität

Zur Bewertung der Reproduktionstoxizität wird auch das organische Lithiumsalz Lithiumcitrat herangezogen, da der Wirkungsmechanismus durch Lithiumionen vermittelt wird.

5.5.1 Fertilität

In einem Übersichtsartikel der IEHR (Institute for Evaluating Health Risks, Washington, DC) Expert Scientific Group wurde über Effekte von Lithium auf die Fertilität berichtet. Dabei wurden 16 Studien zur Fertilität begutachtet, zwölf davon wurden nicht zur Bewertung herangezogen, da das Versuchsdesign ungeeignet oder die Versuchsbeschreibung mangelhaft war. Oftmals wurden hohe Dosierungen von

Tab. 5. Studien zu Effekten von Lithiumsalzen auf Fertilität und auf Reproduktionsorgane

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar, ♂ u. ♀, k. A.	Lithiumchlorid, 20 mM im Trinkwasser (2,2 mmol/kg KG u. Tag, 15,3 mg Li/kg KG u. Tag), Verpärung F0 u. einige F1 ♀, einige F1 ♀: gesamte Lebenszeit	15,3 mg Li/kg KG: 15% Anzahl Corpora lutea ↓; keine Effekte: Sexualverhalten, Östrus, Trächtigkeit, Wurfgröße, k. A. zur Kontrollgruppe; Serumkonzentration: 1,5–2,0 mM Li	Moore 1995
Ratte, Wistar, 8 nicht geschlechtsreife ♂	Lithiumchlorid, 2 mg/kg KG u. Tag (0,3 mg Li/kg KG u. Tag), in destilliertem Wasser, subkutan, 15, 20 od. 25 Tage	0,3 mg Li/kg KG: Spermatogenesehemmung im Stadium VII (Spermatogonien Typ A, präleptotäe Spermatozyten u. Stadium-VII-Spermatiden ↓), Serumkonzentration FSH, LH, Prolaktin, Testosteron ↓, Aktivität von Schlüsselenzymen der Androgenbiosynthese ↓ (3-β-HSD/Δ-5-4 Isomerase, 17β-HSD); ab 20-tägiger Verabreichung: Gewichte: Testikeln, Prostata u. Samenbläschen ↓; Serumkonzentration: 0,51–0,61 mM Li	Ghosh et al. 1991
Ratte, Wistar, 10 ♂, Kontrollgruppe: 4 ♂	Lithiumcarbonat, 0,35 mg/kg KG u. Tag (0; 6,5 mg Li/kg KG u. Tag), in wässriger Lösung, Schlundsonde, 21 Tage, Kontrollgruppe: Kochsalzlösung	6,5 mg Li/kg KG: strukturelle Veränderungen von Tunica propria der Samenkanälchen, Keimzellen u. Sertolizellen, Verlust der Keimzellanhaftung u. erweiterte interzelluläre Räume zwischen Spermatozyten u. Spermatozyten, runde Spermatoziden mit abnormal geformten Akrosomen u. Erweiterung des subakrosomalen Raums, degenerierte späte Spermatoziden mit zufälliger Orientierung, Spermatoziden mit Veränderungen der ektoplastischen Spezialisierungen von F-Aktin u. mit vielen Mitochondrien-assoziierten Granula; Serumkonzentration n. b.; Dosis im therapeutischen Bereich (k. w. A.)	Zamescu und Zamfirescu 2006
Ratte Wistar, 20 ♂	Lithiumcarbonat, 0, 500, 800, 1100 mg/kg Futter (0; 37,5; 60; 82,5 mg/kg KG u. Tag; 0; 7,0; 11,2; 15,4 mg Li/kg KG u. Tag), 90 Tage, I Verpärung mit unbehandelten ♀,	BDML: 6,2 mg Li/kg KG; ; Prozensatz abnormaler Spermien⁴; Kontrolle: abnormale Spermien: 7,3±3,3%; ab 7,0 mg Li/kg KG: abnormale Spermien ↑ (10,9±4,0%); ab 11,2 mg Li/kg KG: KG ↓ (nachträgliche Berechnung aus abs. u. rel. Organengew.), abs. Gewichte: Testes, Epididymis, Samenbläschen, Prostata ↓, rel. Gewichte unverändert, abnormale Spermien (12,4±3,5%); ♂ Fertili-	Thakur et al. 2003

Tab. 5. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
	II 30 Tage	Nachbeobachtung u. anschließender Verpaarung mit unbehandelten ♀	
		<p> tätsindex ↓, Spermienanzahl Cauda epididymis ↓, tägl. Spermienproduktion ↓, Serumtestosteron ↓, IPV ↑, Leydig-Zellendegeneration, Sertoli-Zellvakuolisierung; 15,4 mg Li/kg KG: abnormale Spermien (14,1±2,1%), Samenkanälchen fast ohne Spermatischen u. Spermatozoen; Wurfparameter: k. A.; Serumkonzentration: 0,5–1,2 mM Li (Abschätzung) </p>	
<p> Ratte, Wistar, 6 ♀ </p>	<p> Lithiumchlorid, 1,6 mg/kg KG u. Tag (0,26 mg Li/kg KG u. Tag), subkutan, 28 Tage, weitere Gruppe: Li u. 25 µg hCG/kg KG u. Tag </p>	<p> rel. Gewicht von Ovarien u. Uterus ↓, ovarielle Δ5-3β- u. 17β-HSD-Aktivität ↓, Follikulogenese ↓, Uterusdurchmesser ↓, Dicke des Endometriums u. des Myometriums ↓, Epithelhöhe im Uteruslumen ↓, Zyklusdauer ↑ mit Metöstrus u. Diöstrus; Plasmakonzentration: 1,6 mmol Li/l; Plasmakonzentration u. hervorgerufene Wirkungen nicht glaubwürdig bei 0,26 mg Li/kg KG weil: Mensch: 1500 mg Lithiumcarbonat (ca. 4 mg Li/kg KG bei angenommenem KG 70 kg) > 1,5 mmol Li/l Blut 10 Stunden nach oraler Gabe (Baldessarini 1980), entspricht Luftkonzentration 28 mg Li/m³; umgerechnete LOAEL von Jana et al. (2001): 0,26 mg Li/4 × 70/10 = 0,455 mg Li/m³, d.h. Diskrepanz zur allometrischen Umrechnung: bei gut nierengängigen Stoffen müsste beim Tier die höhere Dosis zum Erreichen der gleichen Blutspiegel bei Tier u. Mensch führen; nach toxikokinetischen Berechnungen ergeben weder Einfach- noch Mehrfachapplikationen von 0,26 mg Li/kg KG u. Tag eine Plasmakonzentration von 1,6 mmol/l (einmalige Applikation: Verteilungsvolumen Vd = Menge/Plasmakonzentration, Vd Mensch 0,7 l/kg KG (Moore 1995), Annahme Vd Ratte = Vd Mensch, Plasmakonzentration = 0,05 mmol Li/l; Mehrfachapplikation im Fließgleichgewicht: Erhaltungsdosis = therapeutischer Plasmaspiegel x Clearance, Lithium-Clearance Ratte = </p>	<p> Jana et al. 2001 </p>

Tab. 5. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, Swiss Webster, ♂ u. ♀, k. A.	Lithiumchlorid, 0, 10, 20, 30, 50, 100, 200 mM im Trinkwasser (ca. 0, 14, 28, 42, 70, 140, 208 mg/kg KG u. Tag; ca. 0; 2,3; 4,6; 6,9; 11,5; 23; 46 mg Li/kg KG u. Tag ¹⁾), Beginn: mindestens 2 Wochen vor Paarung	230 µl/min u. g KG (Leyssac und Christensen 1994), therapeutischer Plasmaspiegel = 0,1 µmol Li/l); damit ist die Studie nicht bewertbar ca. 6,9 mg Li/kg KG; NOAEL; ca. 11,5 mg Li/kg KG; Anzahl Würfe ↓, Intervalle zw. Würfen ↑, postnatale Mortalität, Verlust des gesamten Wurfes; ca. 23 mg Li/kg KG; keine Mortalität, keine Würfe; ca. 46 mg Li/kg KG; geringe Sedierung, Tiere tranken nicht u. verendeten innerhalb einer Woche; Plasmakonzentration: 2,3 mg/kg KG; 0,09 mM Li; 11,5 mg Li/kg KG; 0,67 mM Li	Mroczka et al. 1983
Maus, ♀ im Proöstrus, k. A.	Lithiumchlorid, 5 mmol Li/kg KG (35 mg Li/kg KG), um 10:00, 16:00 u. 18:00 Uhr, i.p., Kontrollgruppe: NaCl, Tötung um 21:00 Uhr bei der erwarteten LH-Spitze	35 mg Li/kg KG; LH-Konzentration im Plasma ↓ (30–40%); Effekt auf ♀ Reproduktionssystem (k. w. A.), k. A. zur Toxizität; Plasmakonzentration: 1,66 mM Lithium	Moore 1995
Hamster, ♀ im Proöstrus, k. A.	Lithiumchlorid, 2 mmol Li/kg KG (14 mg Li/kg KG), um 08:00 u. 12:30 Uhr, i.p., Tötung zwischen 15:00 u. 16:00 Uhr bei erwarteter LH-Spitze	14 mg Li/kg KG; LH-Konzentration im Plasma ↓ (30–40%); Effekt auf ♀ Reproduktionssystem (k. w. A.), k. A. zur Toxizität; Plasmakonzentration: 1,41 mM Lithium	Moore 1995

1) unter der Annahme eines KG von 25 g und eines Wasserverbrauchs von 5 ml;

Fertilitätsindex: Anzahl Vätertiere/Anzahl aller verpaarten Männchen x 100; BMDL: Benchmarkdosis-Low; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; hCG: humanes Choriongonadotropin; HSD: Hydroxysteroiddehydrogenase; IFV: intersittliches Flüssigkeitsvolumen; LH: Luteinisierendes Hormon; n. b.: nicht bestimmt

30 Lithium und seine anorganischen Verbindungen

Lithiumsalzen eingesetzt ohne zu berücksichtigen, dass Effekte auf die Fertilität von systemischer Toxizität herrühren könnten (Moore 1995).

In Tabelle 5 werden die von Moore (1995) zur Bewertung herangezogenen Studien sowie vier weitere Studien aufgelistet.

Bei juvenilen männlichen Wistar-Ratten führte **Lithiumchlorid** bei 0,3 mg Lithium/kg KG und Tag nach mindestens 15 Tage langer subkutaner Verabreichung zu einer Beeinträchtigung der Spermatogenese (Ghosh et al. 1991). Die 21-tägige Gabe von 6,5 mg Lithium/kg KG und Tag als **Lithiumcarbonat** hatte beim gleichen Rattenstamm strukturelle Veränderungen der männlichen Reproduktionsorgane zur Folge (Zarnescu und Zamfirescu 2006). Bei beiden Studien wurde nur eine Dosis eingesetzt, daher kann keine Dosis-Wirkungs-Beziehung sowie kein NOAEL oder LOAEL abgeleitet werden.

Lithiumcarbonat verursachte bei männlichen Wistar-Ratten ab der niedrigsten eingesetzten Dosis von 7 mg Lithium/kg KG und Tag, verabreicht 90 Tage lang über das Futter, einen erhöhten Prozentsatz abnormaler Spermien. Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass Lithium direkt die Spermatogenese beeinträchtigt sowie dass Lithium die Keimzellen erreicht (Thakur et al. 2003). Die BMDL (Benchmarkdose-Low; Benchmarkdose-Response BMR = eine Standardabweichung des Kontrollwerts) für den empfindlichsten Endpunkt „Prozentsatz abnormaler Spermien“ beträgt 442 mg Lithiumcarbonat/kg Futter (6,2 mg Lithium/kg KG und Tag; Abbildung 1).

Bei einer Studie an Wistar-Ratten mit subkutaner Verabreichung (Jana et al. 2001) ist die gemessene Konzentration von 1,6 mmol Li/l im Plasma nicht plausibel, da weder allometrischen noch toxikokinetischen Berechnungen zufolge 0,26 mg Li/kg KG und Tag eine Plasmakonzentration von 1,6 mmol Li/l ergibt (s. Tabelle 5). Die Studie wird daher nicht zur Bewertung herangezogen.

Mehrere Studien an Ratten, Mäusen und Hamstern (Mroczka et al. 1983; Moore 1995) werden aufgrund fehlender Kontrollgruppe, unvollständiger Dokumentation oder fehlender Angaben zur Toxizität ebenfalls nicht zur Bewertung herangezogen.

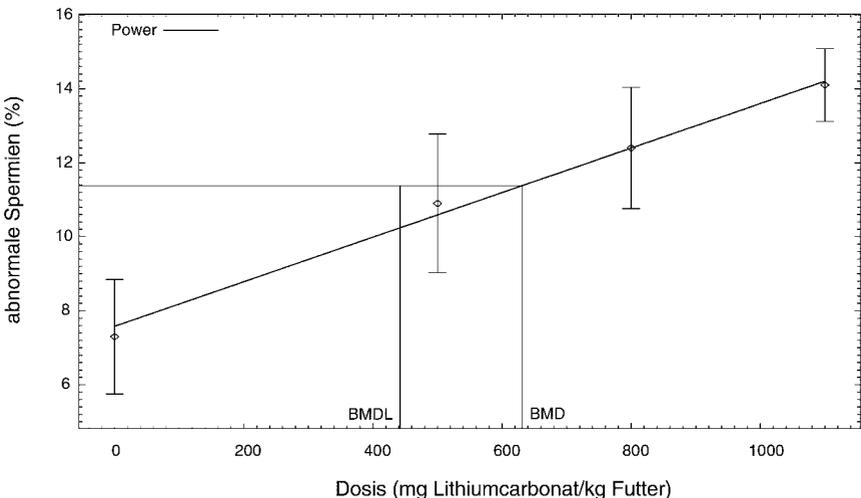


Abb. 1. Benchmarkberechnung für den Endpunkt „Prozentsatz abnormaler Spermien“

Tab. 6. Entwicklungstoxizitätsstudien nach Verabreichung von Lithiumsalzen

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte			
Sprague Dawley, 20 ♀	GD 6–19, Lithiumcarbonat , Reinheit: 99,6%, 0, 10, 30, 90 mg/kg KG u. Tag (0; 1,9; 5,6; 16,8 mg Li/kg KG u. Tag), gelöst in 0,5% wässrigem Hydroxypropylmethylcellulose-Gel, Schlundsonde, Untersuchung: GD 20 OECD-Prüfrichtlinie 414	5,6 mg Li/kg KG: NOAEL Maternaltoxizität; 16,8 mg Li/kg KG: Muttertiere: Piloerektion, Trinkwasserverbrauch ↑, KG-Entwicklung u. Futterverbrauch ↓; >16,8 mg Li/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität; <u>Muttertiere:</u> keine Mortalität, keine substanzbedingten Befunde bei Nekropsie, Uterusgewicht, Präimplantationen; <u>Feten:</u> keine auffälligen Befunde bei Anzahl der Corpora lutea, Postimplantationen, Resorptionen, Geschlechterverhältnis, KG, Plazentagewicht, Anzahl lebender u. toter Feten, externen, skeletalen u. viszeralen Missbildungen bzw. Variationen od. skeletalen Verzögerungen; Plasmakonzentrationen am GD 19: bei 1,9 mg Li/kg KG: 1,66 mg Li/l; bei 5,6 mg Li/kg KG: 3,59 mg Li/l; bei 16,8 mg Li/kg KG: 9,65 mg Li/l	ECHA 2012
Albino, k. A., 20 ♀	GD 5–15, Lithiumcarbonat , 0; 0,675; 2,025; 4,05 mmol/kg KG u. Tag (0; 0,9; 28; 57 mg Li/kg KG u. Tag), Schlundsonde, Untersuchung: GD 20	57 mg Li/kg KG: Muttertiere: keine auffälligen Befunde bei Fertilität, Anzahl Implantationsstellen, Würfgröße, KG-Entwicklung, <u>Feten:</u> keine internen u. skeletalen Auffälligkeiten; Plasmakonzentrationen: bei 57 mg Li/kg KG: 1,4 mM Li (0,9–2,8 mM Li)	Gralla und Mellhenny 1972
Albino, k. A., 10 ♀	GD 14–PND 21, Lithiumcarbonat , 0; 0,675; 2,025; 4,05 mmol/kg KG u. Tag (0; 0,9; 28; 57 mg Li/kg KG u. Tag), Schlundsonde, Untersuchung: PND 21	57 mg Li/kg KG: Muttertiere: keine auffälligen Befunde bei Fertilität, Anzahl Implantationsstellen, Würfgröße, KG-Entwicklung, <u>Nachkommen:</u> KG ↓, keine internen u. skeletalen Auffälligkeiten; Plasmakonzentrationen: bei 57 mg Li/kg KG: 1,4 mM Li (0,9–2,8 mM Li)	Gralla und Mellhenny 1972

Tab. 6. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Sprague Dawley, 25 ♀	GD 6–15. Lithiumhypochlorit, 0, 10, 50, 100, 500 mg/kg KG u. Tag (0; 1,2; 5,9; 11,8; 59,1 mg Li/kg KG u. Tag), Schlundsonde, Untersuchung: GD 20	11,8 mg Li/kg KG; NOAEL Maternaltoxizität u. Entwicklungstoxizität; 59,1 mg Li/kg KG; Mutteriere: Chromodakryorrhö, Chromorhinorrhö, erschwerte Atmung, Urinflecken an Bauchseite, Mortalität (6/25), 1/25 moribund, KG-Entwicklung u. Futteraufnahme ↓; Fetten: KG ↓, reversible Verzögerungen der Ossifikation der Brustwirbel, Zehen- u. Mittelfußknochen der Vorderpfoten, gewellte Rippen; histopathologische Untersuchung der verendeten Tiere: entzündete od. gefleckte Lungen, leichte od. moderate Lungenstauung (evtl. Chlorwirkung); keine auffälligen Befunde bei externen, viszeralen u. skeletalen Untersuchungen; Plasmakonzentrationen: k. A.	Hoberman et al. 1990
Wistar, 11–13 ♀	GD 6–15. Lithiumcarbonat, 0, 50, 10 mg Lithiumcarbonat KG u. Tag (0; 9,4; 18,8 mg Li/kg KG u. Tag), Schlundsonde, Untersuchung: GD 20	9,4 mg Li/kg KG; NOAEL Entwicklungstoxizität; 18,8 mg Li/kg KG; Mutteriere: k. A. zur Toxizität; Fetten: KG ↓; Anzahl Implantationen ↓, Anzahl Resorptionen ↑, lebender Fetten ↓, nicht komplette Ossifikation der Sternebrae, Verkürzung verschiedener Knochen (Radius, Ulna, Humerus, Tibia, Fibula, Femur), Missbildungen von Schulterblatt- u. Beckenknochen; Angabe aus anderen Untersuchungen der Autoren: ab 37,4 mg Li/kg KG: Tod aller Muttertiere; Plasmakonzentrationen: k. A.	Marathe und Thomas 1986
TiF:RAIf, 14–19 ♀	GD 6–10, 11–15 od. 16–20, Lithiumcarbonat, 0, 100 mg/kg KG u. Tag (18,8 mg Li/kg KG u. Tag), in destilliertem Wasser, Schlundsonde, Untersuchung: GD 21	18,8 mg Li/kg KG; Mutteriere: KG-Entwicklung u. Futterverbrauch ↓, Polyurie; Fetten: Implantationen ↓, KG ↓; <u>GD 6–10:</u> Fetten: Implantationen: 3,8; erweiterte Nierenbecken mit rudimentären od. fehlenden Papillen: 0/67 (0%); <u>GD 11–15:</u> Fetten: Implantationen: 7,0; erweiterte Nierenbecken mit rudimentären od. fehlenden Papillen: 3/75 (4%); <u>GD 16–20:</u> Mutteriere: Mortalität; Fetten: pränatale Mortalität f, Implantationen: 38,5; erweiterte Nierenbecken mit rudimentären od. fehlenden Papillen: 7/41 (17%); Plasmakonzentrationen: k. A.	Fritz 1988

Tab. 6. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
TiF:RAHF, 14 ♀, Kontrollgruppe: 17 ♀	GD 16-20, Lithiumcarbonat, 0, 100 mg/kg KG u. Tag (0); 18,8 mg Li/ kg KG u. Tag), in destilliertem Wasser, Schlundsonde, Untersuchung: GD 21 od. PND 11-19	18,8 mg Li/kg KG; Muttertiere: KG-Entwicklung ↓ (11,5%, Kontrolle: 21,5%), Mortalität (2/4), Polyurie, Wasserverbrauch ↑; Feten/Nachkommen: vergrößerte Nierenbecken mit rudimentären od. fehlenden Papillen (20/93, 22%, Kontrolle: 0/133, 0%, GD 21), als Entwicklungsverzögerung interpretiert; Hälfte der Tiere verendet (PND 1-4), 2 mit vergrößertem Nierenbecken (ähnlich einer Hydronephrose), überlebende Tiere ohne Nierentoxizität; Plasmakonzentrationen: k. A.	Fritz 1988
TiF:RAHF, 8-10 ♀	GD 16-20, Lithiumcarbonat, 0, 60 mg/kg KG u. Tag (0); 11,3 mg Li/ kg KG u. Tag), in destilliertem Wasser, Schlundsonde, Crossfostering, Untersuchung PND 35-40	11,3 mg Li/kg KG; Muttertiere: KG-Entwicklung u. Futteraufnahme ↓, Polyurie, Wasserverbrauch ↑, Nieren makroskopisch unauffällig; Nachkommen: Wurfgröße ↓ (PND 1: 10,9±5,8; Kontrolle: 16,0±2,1), keine Niereneffekte; Plasmakonzentrationen: k. A.	Fritz 1988
McCollum, 4 ♀	gesamte Trächtigkeit, Lithiumcitrat, 0, 20 mM Li in Trinkwasser (ca. 0); 1 mmol Li/kg KG u. Tag ¹); ca. 6,9 mg Li/kg KG u. Tag), Behandlung nur Gestation od. einschl. Laktation; Crossfostering	ca. 6,9 mg Li/kg KG; Muttertiere: KG-Entwicklung ↓ (12%), Wasserverbrauch ↓; Nachkommen: KG bei Geburt ↓, Überleben bis zur Entwöhnung ↓, neurologische Veränderungen im Labyrinth-Test u. Test auf Vermeidungsverhalten; Studienmängel: Tierzahl pro Gruppe gering, nur eine Dosis; Plasmakonzentrationen: k. A.	Hsu und Rider 1978
Sprague Dawley, 13-16 ♀	vor u. während Trächtigkeit u. Laktation, Lithiumchlorid (verschiedene Nuklide), 0; 2,4 mmol Li/kg KG u. Tag (16,8 mg Li/kg KG u. Tag)	16,8 mg Li/kg KG; Muttertiere: KG ↓, Nachkommen: Entwicklung verzögert; Augen- u. Ohröffnung, Schreckreflex, Tiefenwahrnehmung, motorische Aktivität nach 4 Monaten unabhängig von den Nukliden ↓; Plasmakonzentrationen: k. A.	Moore 1995

Tab. 6. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
k. A.	während Gestation (k. w. A.), Lithiumchlorid , 0,93–1,78 mM im Futter (ca. 2,0–3,8 mg Li/kg KG u. Tag ²)	ca. 3,8 mg Li/kg KG ; <u>Muttertiere</u> : keine Effekte (k. w. A.); <u>Feten</u> : keine Effekte (k. w. A.); Serumkonzentrationen: therapeutische Spiegel (k. w. A.)	Giles und Bannigan 2006
Sprague Dawley, k. A.	GD 5–15 , Lithiumchlorid , 5,02 mM Li/kg KG 1 x, anschl. 2,0 mM Li/kg KG u. Tag (85 mg Li/kg KG u. Tag), i-p., k. w. A.	85 mg Li/kg KG Muttertiere; k. A. zur Toxizität; <u>Feten</u> : Augen- (63%), Ohrendefekte (45%) u. Gaumenspalten (39%); Plasmakonzentrationen: k. A.	Giles und Bannigan 2006
Wistar, k. A.	GD 5–15 , Lithiumchlorid , 5,02 mM Li/kg KG 1 x, anschl. 2,0 mM Li/kg KG u. Tag (85 mg Li/kg KG u. Tag), i-p., k. w. A.	85 mg Li/kg KG ; <u>Muttertiere</u> : k. A. zur Toxizität; <u>Feten</u> : kein Effekt (k. w. A.); Plasmakonzentrationen: k. A.	Giles und Bannigan 2006
Maus			
HaM/ICR, 3–4 ♀, keine Kontrollgruppe	GD 6–15 , Lithiumcarbonat , Dosisfindungsstudie, 200, 300, 465 mg Lithiumcarbonat/kg KG u. Tag (37,6; 56,4; 87,3 mg Li/kg KG u. Tag), gelöst in Tragacanth-Gel Schlundsonde, Untersuchung: GD 18	37,6 mg Li/kg KG : NOAEL Entwicklungstoxizität; 56,4 mg Li/kg KG ; <u>Feten</u> : Gaumenspalten 3/50 (6%) in 1/4 Würfen; 87,3 mg Li/kg KG ; <u>Feten</u> : pränatale Mortalität (26%), Gaumenspalten 11/37 (30%) in 3/4 Würfen; k. A. zur Maternaltoxizität; Plasmakonzentrationen aus Vorversuch: Kontrolle: 0,04 mM Li; 18,7 mg Li/kg KG; 0,45 mM Li; 74,7 mg Li/kg KG; 1,25 mM Li; 139,4 mg Li/kg KG; 4,26 mM Li	Szabo 1970

Tab. 6. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
HaM/ICR, 15–20 ♀, Kontrollgruppe: 16 ♀	GD 6–15, Lithiumcarbonat, 0, 200, 465 mg Lithiumcarbonat/kg KG u. Tag (0; 37,6; 87,3 mg Li/kg KG u. Tag), gelöst in Tragacanth-Gel, Sehlundsonde, Untersuchung: GD 18	37,6 mg Li/kg KG: NOAEL Entwicklungstoxizität u. Maternaltoxizität; 87,3 mg Li/kg KG: Muttertiere: Mortalität 37%; Feten: Anzahl Tote od. Resorbierte: 32,6% (Kontrolle: 12,3%), Gaumenspalten 19/121 in 7/15 Würfen (Kontrolle: 0/181, historische Kontrollen: 6/2881 (0,2%)); Plasmakonzentrationen: s. o.	Szabo 1970
AI, 8–12 ♀	GD 12–14, od. GD 8, GD 9 od. GD 10, Lithiumcarbonat, 0; 3,47 mmol Li/kg KG u. Tag; 0; 24,1 mg Li/kg KG u. Tag, i.p., Untersuchung: GD 17 od. 19	24,1 mg Li/kg KG: Muttertiere: k. A.; Feten: externe u. skeletale Untersuchung ohne auffällige Befunde; Plasmakonzentrationen: k. A.	Smithberg und Dixit 1982
129 Sv/SL, 8–15 ♀	GD 8, GD 9 od. GD 10, Lithiumcarbonat, 0; 5,42 mmol Li/kg KG u. Tag; 0; 37,6 mg Li/kg KG u. Tag, i.p., Untersuchung: GD 17 od. 18	37,6 mg Li/kg KG: Muttertiere: k. A.; Feten: externe u. skeletale Veränderungen, vor allem bei Applikation am GD 9, k. w. A.; Plasmakonzentrationen: k. A.	Smithberg und Dixit 1982
129 Sv/SL, 16 ♀	GD 1–18, Lithiumcarbonat, 2 mg Li/ml Tränkwasser (ca. 400 mg Li/kg KG u. Tag ³⁾), Untersuchung: GD 17 od. 18	ca. 400 mg Li/kg KG: Muttertiere: Würfe ↓ (nur bei 2/16 der trächtigen Tiere), bei diesen 60% Resorptionen; Feten: keine externen u. skeletalen Missbildungen; keine Kontrolltiere; Serumkonzentrationen: 0,87 mM Li	Smithberg und Dixit 1982

Tab. 6. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
CD1, 16 ♀, Kontrollgruppe: 8 ♀	GD 11–12, 12–13 od. 11–13, Lithiumchlorid, 0; 15,5 mg/Maus (ca. 0; 126 mg Li/kg KG u. Tag ⁴), in Wasser, subkutan, Untersuchung: GD 20	ca. 126 mg Li/kg KG; Muttertiere: keine Todesfälle; Feten: Resorptionen ↑ (k. w. A.); Veihelkontrolle: Anzahl Resorptionen: 4, Inzidenz Gaumenspalte: 0%; Kontrolle: Anzahl Resorptionen: 4, Inzidenz Gaumenspalte: 1%; GD 11–12: Anzahl Resorptionen: 21, Inzidenz Gaumenspalte: 3,4%; GD 12–13: Anzahl Resorptionen: 11, Inzidenz Gaumenspalte: 7,2%; GD 11–13: Anzahl Resorptionen: 12, Inzidenz Gaumenspalte: 15,1%; Plasmakonzentrationen: k. A.	Loevy und Catchpole 1973
JBT/JD, k. w. A.	GD 9, Lithiumcarbonat, 8,1 mM Li/kg KG (55,9 mg Li/kg KG), i.p., Untersuchung: k. A.	55,9 mg Li/kg KG; Muttertiere: k. A.; Feten: Exenzephalie ↑, Abknicken der Spinalganglien, erweiterter 4. Gehirnventrikel; Plasmakonzentrationen: k. A.	Giles und Bannigan 2006
CD1, k. w. A.	GD 8, Lithiumcarbonat, 8,1 mM Li/kg KG (55,9 mg Li/kg KG), i.p., Untersuchung: k. A.	55,9 mg Li/kg KG; Muttertiere: keine Toxizität (k. w. A.); Feten: Resorptionen ↑ (19%), offene Neuralrohrdefekte 2%, Apoptosen im kranialen Neuralfaltenepithel, vaskuläre Risse im kranialen Mesoderm; Serumkonzentrationen: 9 mM Li innerhalb einer h, therapeutische Spiegel nach 8 h	Giles und Bannigan 2006
Kaninchen			
Neuseeländer, 10 ♀	GD 5–18, Lithiumcarbonat, 0; 0,675; 1,08 mmol/kg KG u. Tag (0; 1,3; 2,0 mmol Li/kg KG u. Tag; 0; 9; 14 mg Li/kg KG u. Tag), Kapsel, Untersuchung: GD 28	9 mg Li/kg KG; NOAEL Maternaltoxizität; 14 mg Li/kg KG; NOAEL Entwicklungstoxizität; 14 mg Li/kg KG; Muttertiere: Mortalität (3/10); ohne auffällige Befunde: Anzahl Implantationsstellen, durchschnittliche Wurfgröße, KG-Entwicklung; Serumkonzentrationen: höchste Spiegel nach 1 h bei 1,4 mg Li/kg KG; 1,5–2,4 mM Li	Gralla und McHenry 1972

Tab. 6. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Affe			
Rhesus, 6 ♀, Kontrollgruppe: 5 ♀	GD 14–35, Lithiumcarbonat, 0; 0,67 mmol/kg KG u. Tag (0; 1,3 mmol Li/kg KG u. Tag; 0, 9 mg Li/kg KG u. Tag), Kapsel, Nachbeobachtung bis PND 30	9 mg Li/kg KG: Muttertiere: keine auffälligen Befunde; Feten: keine auffälligen Befunde, keine äußeren Missbildungen, Verhalten unauffällig; Plasmakonzentrationen: 0,2–1,4 mM Li	Gralla und McIlhenny 1972
Schwein			
k. A., 12 ♀	GD 30–114, Lithiumcarbonat, 0; 3000 mg/kg Futter (0; 1,2 mmol Li/kg KG u. Tag; 0; 8,3 mg Li/kg KG u. Tag), Nachbeobachtung bis PND 21	8,3 mg Li/kg KG: Muttertiere: KG-Entwicklung ↓; Feten/Nachkommen: pränatale Mortalität ↑, Überleben der Nachkommen während der Säugeperiode ↓; Serumkonzentrationen: GD 60: 1,3 mM Li; GD 110: 1,8 mM Li	Kelley et al. 1978
<ol style="list-style-type: none"> 1) unter der Annahme eines KG von 400 g und eines Wasserverbrauchs von 20 ml pro Tag 2) unter der Annahme eines KG von 400 g und einer Futteraufnahme von 20 g pro Tag 3) unter der Annahme eines KG von 25 g und eines Wasserverbrauchs von 5 ml pro Tag 4) unter der Annahme eines KG von 20 g pro Tag GD: Gestationstag; PND: Postnataltag			

38 Lithium und seine anorganischen Verbindungen

Fazit

Aus einer 90-tägigen Fütterungsstudie an männlichen Wistar-Ratten mit der Gabe von **Lithiumcarbonat** wurde eine BMDL für den Prozentsatz abnormaler Spermien von 6,2 mg Lithium/kg KG und Tag errechnet (Thakur et al. 2003).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Pränatale Entwicklungstoxizität

Eine Übersicht der Tierstudien zu entwicklungstoxischen Effekten finden sich bei Giles und Bannigan (2006) sowie in einem Artikel der IEHR (Institute for Evaluating Health Risks) Expert Scientific Group, Washington, DC (Moore 1995).

In Tabelle 6 werden die Tierstudien zur Entwicklungstoxizität von Lithium dargestellt.

Ratte

Bei Sprague-Dawley-Ratten lag der NOEL für Maternaltoxizität, wie verzögerte Körpergewichtszunahme und verringerter Futterverbrauch, erhöhter Trinkwasserverbrauch und Piloarrektio, bei 5,6 mg Lithium/kg KG und Tag gegeben als **Lithiumcarbonat** (ECHA 2012), und der NOEL für Entwicklungstoxizität (verzögerte Körpergewichtsentwicklung und Ossifikationsverzögerungen) betrug 11,8 mg Lithium/kg KG und Tag, gegeben als **Lithiumhypochlorit** (Hoberman et al. 1990). Fetenmortalität trat ab 11,3 mg Lithium/kg KG und Tag (**Lithiumcarbonat**) auf (Fritz 1988). Eine Dosis ohne Effekte auf die Feten lässt sich aus diesen schwer zu interpretierenden Versuchen nicht ableiten. Ein Effekt auf die Entwicklung (erniedrigte Wurfgöße) trat bei 11,3 mg Lithium/kg KG und Tag auf und lag damit im Vergleich zum NOEL von über 16,8 mg Lithium/kg KG und Tag aus der Studie nach OECD-Prüfrichtlinie (ECHA 2012) niedriger. Dies könnte auf die verschiedenen Rattenstämme zurückgeführt werden. Insgesamt wird zur Bewertung daher als NOEL für die Entwicklungstoxizität bei Ratten 5,6 mg Lithium/kg KG und Tag, die nächstniedrigere Dosis aus der Studie nach OECD-Prüfrichtlinie (ECHA 2012) herangezogen.

Mehrere Studien an Ratten (Giles und Bannigan 2006; Gralla und McIlhenny 1972; Hsu und Rider 1978; Marathe und Thomas 1986; Moore 1995) werden aufgrund geringer Tierzahl, mangelhafter Dokumentation, fehlender Angaben zur Maternaltoxizität, des Einsatzes von Lithiumnukliden oder intraperitonealer Gabe nicht zur Bewertung herangezogen. Bei der intraperitonealen Gabe können direkte Effekte auf die Frucht nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund der neurotoxischen Effekte von Lithium ergibt sich der Verdacht, dass auch verhaltenstoxische Effekte in utero durch Lithium möglich sind. Weitere Studien mit verhaltenstoxikologischen Untersuchungen liegen jedoch nicht vor.

Maus

In Studien an Mäusen ergaben sich ab 56,4 mg Lithium/kg KG und Tag, gegeben als **Lithiumcarbonat**, bei den Feten vermehrt Gaumenspalten. Der NOEL für Entwicklungstoxizität lag bei 37,6 mg Lithium/kg KG und Tag und damit in gleicher Höhe wie der NOEL für Maternaltoxizität (Szabo 1970).

Mehrere Studien an Mäusen (Giles und Bannigan 2006; Loevy und Catchpole 1973; Smithberg und Dixit 1982) werden aufgrund fehlender Kontrolltiere oder intraperitonealer Gabe nicht zur Bewertung herangezogen.

Kaninchen

Bei Weißen Neuseeländer-**Kaninchen** verendeten bei der höchsten Dosis von 14 mg Lithium/kg KG und Tag, gegeben als **Lithiumcarbonat**, drei Muttertiere. Bei den Feten wurden keine internen und skelettalen Auffälligkeiten beobachtet. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität lag damit bei 14 mg Lithium/kg KG und Tag und der NOAEL für Maternaltoxizität bei 9 mg Lithium/kg KG und Tag (Gralla und McIlhenny 1972).

Bei Rhesus-**Affen** wurden bei 9 mg Lithium/kg KG und Tag (**Lithiumcarbonat**) keine auffälligen Befunde berichtet (Gralla und McIlhenny 1972).

Bei trächtigen **Schweinen** führte die Verabreichung von 8,3 mg Lithium/kg KG und Tag, gegeben als **Lithiumcarbonat**, zu einer verzögerten Körpergewichtsentwicklung und zu erhöhter pränataler Mortalität sowie zu einer verringerten Überlebensfähigkeit der Nachkommen (Kelley et al. 1978). Ein NOAEL kann nicht abgeleitet werden, da nur eine Dosis verwendet wurde.

Kardiovaskuläre Defekte bei den Nachkommen Lithium-behandelter Muttertiere wurden in keiner Tierstudie gefunden (Giles und Bannigan 2006; Lagerkvist und Lindell 2002; Moore 1995). Aus In-vitro-Experimenten an Mäuse- und Hühnerembryonen ergab sich eine Beeinträchtigung der Vaskulogenese (Giles und Bannigan 2006).

Fazit

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Tif:RAIf-Ratten hatte **Lithiumcarbonat** ab 11,3 mg Lithium/kg KG und Tag eine erhöhte pränatale Mortalität zur Folge (Fritz 1988). Bei trächtigen HaM/ICR-Mäusen führte **Lithiumcarbonat** ab 56,4 mg Lithium/kg KG und Tag bei den Feten vermehrt zu Gaumenspalten (Szabo 1970). In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Neuseeländer-Kaninchen traten mit **Lithiumcarbonat** bis zur höchsten Dosis von 14 mg Lithium/kg KG und Tag keine Effekte auf die Feten auf (Gralla und McIlhenny 1972). Maternale Toxizität wurde bei allen drei Spezies unterhalb oder beim LOAEL für Entwicklungstoxizität beobachtet. Die NOAEL für Entwicklungstoxizität lagen bei Ratten, Mäusen und Kaninchen bei 5,6; 37,6 bzw. 14 mg Lithium/kg KG und Tag (ECHA 2012; Fritz 1988; Gralla und McIlhenny 1972; Szabo 1970).

Postnatale Entwicklungstoxizität

In zwei Studien erfolgte die Exposition während der Laktation (Hsu und Rider 1978; Moore 1995; siehe Tabelle 6). Die Studien können jedoch wegen fehlender Angaben zur Expositionsdauer, Einsatz nur einer Dosis oder einer geringen Tierzahl nicht zur Bewertung herangezogen werden.

5.6 Genotoxizität

Zur Bewertung der Genotoxizität werden auch die organischen Lithiumsalze Trilithiumcitrat und Lithiumacetat berücksichtigt, da der Wirkungsmechanismus durch Lithiumionen vermittelt wird.

5.6.1 In vitro

Eine Übersicht der Genotoxizitätsstudien finden sich z. B. bei Lagerkvist und Lindell (2002), Léonard et al. (1995) und Weiner et al. (1990).



Tab. 7. Studien zur In-vitro-Genotoxizität von Lithium und Lithiumverbindungen

Endpunkt	Substanz	Testsystem	Konzentrationsbereich	wirksame Konzentration	Zyto-toxizität	Ergebnis -m. A.	Ergebnis + m. A.	Literatur
Rec Test	Lithiumchlorid	<i>B. subtilis</i> H17, M45	50 mM (2120 µg/ml, 348 µg Li/ml)		k. A.	-	n. d.	Nishioka 1975
Rec Test	Lithiumchlorid	<i>B. subtilis</i> , k. w. A.	5-500 mM (212-21 200 µg/ml, 35-3477 µg Li/ml)		k. A.	-	n. d.	Kanematsu et al. 1980
Genmutation	Lithiumsulfat	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	100 mM (10 990 µg/ml, 1385 µg Li/ml)	k. A.	k. A.	+	n. d.	Singh 1983
Genkonversion	Lithiumsulfat	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	100 mM (10 990 µg/ml, 1385 µg Li/ml)	k. A.	k. A.	+	n. d.	Singh 1983
Genmutation	Lithiumhydroxid	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, <i>E. coli</i> WP2 uvr A, OECD-Prüfrichtlinie 471	0, 3, 10, 33, 100, 333, 1000, 3330, 5000 µg/Platte (0; 0,87; 2,9; 9,6; 29; 96; 960; 1450 µg Li/Platte)		-	-	-	ECHA 2012
Genmutation	Lithiumchlorid	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	bis 10 000 µg/ml (1640 µg Li/ml)		k. A.	-	-	Haworth et al. 1983
Genmutation	Trilithiumcitrat	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	bis 34 µmol/Platte (7137 µg/Platte, 707 µg Li/Platte)		k. A.	-	-	King et al. 1979
Genmutation	Lithiumhypo-chlorit	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	5-500 µg/Platte (0,6-60 µg Li/Platte)		ab 20 µg Li/Platte	-	n. d.	Weiner et al. 1990
Genmutation	Lithiumhypo-chlorit	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	5-500 µg/Platte (0,6-60 µg Li/Platte)		ab 60 µg Li/Platte	n. d.	-	Weiner et al. 1990
Genmutation	Trilithiumcitrat	<i>E. coli</i> K12/343/113	bis 10 mM (2099 µg/ml, 209 µg Li/ml)		k. A.	-	-	King et al. 1979

Tab. 7. Fortsetzung

Endpunkt	Substanz	Testsystem	Konzentrationsbereich	wirksame Konzentration	Zyto-toxizität	Ergebnis -m. A.	Ergebnis + m. A.	Literatur
DNA-Strangbrüche, Comet Test	Lithiumcarbonat	AA8 CHO Zellen	1–30 mM (73,9–2217 µg/ml; 13,9–417 µg Li/ml)		ab 70 µg Li/ml	–	n. d.	Pastor et al. 2009
DNA-Strangbrüche, Comet Test	Lithiumchlorid	AA8 CHO Zellen	1–30 mM (42,4–1272 µg/ml, 7–209 µg Li/ml)		ab 70 µg Li/ml	–	n. d.	Pastor et al. 2009
DNA-Strangbrüche, alkalische Elution	Lithiumcarbonat	EUE Zellen	150–5000 µg/ml (28–940 µg Li/ml)	94 µg Li/ml	>564 µg Li/ml	+	n. d.	Slamenová et al. 1986
UDS	Lithiumhypochlorit	prim. Hepatozyten, Ratte	1,5–350 µg/ml (0,18–42 µg Li/ml)		rel. Überleben: bei 30 µg Li/ml: 20%, bei 42 µg Li/ml: 0%	–	n. d.	Weiner et al. 1990
Spindelstörung	Lithiumcarbonat	AA8 CHO Zellen	mind. bis 10 mM (739 µg/ml, 139 µg Li/ml)	139 µg Li/ml	ab 70 µg Li/ml	+ ¹⁾	n. d.	Pastor et al. 2009
Spindelstörung	Lithiumchlorid	AA8 CHO Zellen	mind. bis 10 mM (424 µg/ml, 70 µg Li/ml)	70 µg Li/ml	ab 70 µg Li/ml	+ ¹⁾	n. d.	Pastor et al. 2009
MN, CREST	Lithiumcarbonat	AA8 CHO Zellen	2,2–10 mM (163–739 µg/ml, 31–139 µg Li/ml)	35 µg Li/ml	ab 70 µg Li/ml	+ ²⁾	n. d.	Pastor et al. 2009
MN, CREST	Lithiumchlorid	AA8 CHO Zellen	5–20 mM (212–848 µg/ml, 35–139 µg Li/ml)	35 µg Li/ml	ab 80 µg Li/ml	+ ²⁾	n. d.	Pastor et al. 2009

Tab. 7. Fortsetzung

Endpunkt	Substanz	Testsystem	Konzentrationsbereich	wirksame Konzentration	Zyto-toxizität	Ergebnis -m. A.	Ergebnis + m. A.	Literatur
CA	Lithium-carbonat	AA8 CHO Zellen	1-30 mM (73,9-2217 µg/ml; 13,9-417 µg Li/ml)		ab 70 µg Li/ml	-	n. d.	Pastor et al. 2009
CA	Lithium-chlorid	AA8 CHO Zellen	1-30 mM (42,4-1272 µg/ml, 7-209 µg Li/ml)		ab 70 µg Li/ml	-	n. d.	Pastor et al. 2009
CA	Lithium-chlorid	Lymphozyten, Mensch	50-150 µg/ml (8,2-25 µg Li/ml)	k. A.	k. A.	+ ³⁾	n. d.	De La Torre und Krompotic 1976
CA	Lithium ⁴⁾ , k. w. A.	Lymphozyten, Mensch	1,2-2,4 mM (8,3-16,6 µg Li/ml)		k. A.	-	n. d.	Friedrich und Nielsen 1969
CA	Lithium-hydrochlorit	CHO Zellen	15-120 µg/ml (1,8-14,3 µg Li/ml)	14,3 µg Li/ml	k. A.	+ ⁵⁾	n. d.	Weiner et al. 1990
CA	Lithium-hydrochlorit	CHO Zellen	25-200 µg/ml (3-24 µg Li/ml)	24 µg Li/ml	k. A.	n. d.	+ ⁶⁾	Weiner et al. 1990
CA	Lithium-hydroxid	Lymphozyten, Mensch OECD-Prüfrichtlinie 473	100, 333, 420, 560 µg/ml (29, 52, 97, 122, 162 µg Li/ml)		ab 290 µg Li/ml	-	n. d.	ECHA 2012
CA	Lithium-hydroxid	Lymphozyten, Mensch OECD-Prüfrichtlinie 473	100, 180, 333, 420, 560 µg/ml (29, 52, 97, 122, 162 µg Li/ml)		ab 290 µg Li/ml	n. d.	-	ECHA 2012
Gen-mutationen, HGPRT ⁷⁾	Lithium-carbonat	V79 Zellen	1500-3000 µg/ml (282-564 µg Li/ml)	376 µg Li/ml	564 µg Li/ml	+	n. d.	Slamenová et al. 1986

Tab. 7. Fortsetzung

Endpunkt	Substanz	Testsystem	Konzentrationsbereich	wirksame Konzentration	Zyto-toxizität	Ergebnis -m. A.	Ergebnis + m. A.	Literatur
Genmutationen, HGPRT ⁷⁾	Lithiumcarbonat	V79 Zellen	1500–3000 µg/ml (282–564 µg Li/ml)	470 µg Li/ml	564 µg Li/ml	n. d.	+	Slamenová et al. 1986
Genmutationen, HGPRT	Lithiumhypochlorit	CHO Zellen	100–800 µg/ml (12–95 µg Li/ml)		Überleben bei 95 µg Li/ml; <10%	–	–	Weiner et al. 1990
Genmutationen, TK ⁴⁾	Lithiumhydroxid-Monohydrat	Maus, Lymphom-L5178Y-Zellen, OECD-Prüfrichtlinie 476	0; 12,5; 25; 50; 100; 200 µg/ml (0; 2,1; 4,1; 8,3; 16,5; 33 µg Li/ml)		33 µg Li/ml	–	–	ECHA 2012

1) anomale Anaphasen, multipolare Anaphasen (meist tripolar) und Chromosomenfragmente

2) >95% der Mikronuklei; Kinetochor-positiv; Hinweis auf Aneuploidie

3) Brüche, Lücken, Satellitenassoziationen

4) k. A. zur Testsubstanz und Methode

5) Chromatidenbrüche, mitotischer Index: 3,7 nach 12 h; 10,2 nach 18 h (Kontrolle: 5,5 bzw. 5,1)

6) Chromatidenbrüche, mitotischer Index: 3,2 nach 12 h; 6,2 nach 18 h (Kontrolle: 9,4 bzw. 8,5)

7) zweifelhaftes Ergebnis; keine Dosisabhängigkeit

CREST: Nachweis von Kinetochoren; m. A.: metabolische Aktivierung; MN: Mikronukleustest; n. d.: nicht durchgeführt

44 Lithium und seine anorganischen Verbindungen

In Tabelle 7 werden die Untersuchungen zur In-vitro-Genotoxizität von Lithium und anorganischen Lithiumverbindungen dargestellt.

Lithiumchlorid führte im Test auf differenzielle Abtötung mit *Bacillus subtilis* zu negativen Ergebnissen (Kanematsu et al. 1980; Nishioka 1975). Bei Hefen wurden durch **Lithiumsulfat** induzierte Rekombinationsvorgänge zwischen homologen Chromosomen nachgewiesen (Singh 1983). **Lithiumchlorid**, **Lithiumhypochlorit**, **Lithiumhydroxid** und **Trilithiumcitrat** erwiesen sich in Genmutationstests an *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 sowie an *E. coli* mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems als nicht mutagen (ECHA 2012; Haworth et al. 1983; King et al. 1979; Weiner et al. 1990). Für **Lithiumcarbonat** und **Lithiumchlorid** wurden mittels des Comet-Tests keine DNA-Strangbrüche nachgewiesen (Pastor et al. 2009), **Lithiumcarbonat** induzierte jedoch bei einer Untersuchung mit der alkalischen Elutionstechnik DNA-Strangbrüche (Slamenová et al. 1986). In Rattenhepatozyten ergab sich mit **Lithiumhypochlorit** keine Erhöhung der DNA-Reparatursynthese (Weiner et al. 1990). In CHO-Zellen führten **Lithiumcarbonat** und **Lithiumchlorid** zu einer erhöhten Inzidenz von anomalen Anaphasen und zu einer erhöhten Anzahl von Kinetochor-positiven Mikronuklei, also zu Chromosomenverlusten (Pastor et al. 2009). In Chromosomenaberrationstests mit Humanlymphozyten oder CHO-Zellen wurden mit **Lithiumhydroxid**, **Lithiumcarbonat** und **Lithiumchlorid** negative Ergebnisse ermittelt (ECHA 2012; Friedrich und Nielsen 1969; Pastor et al. 2009). Nur in einer Studie ergaben sich mit **Lithiumchlorid** in Humanlymphozyten vermehrt Chromosomenaberrationen (De La Torre und Krompotic 1976). In CHO-Zellen verursachte **Lithiumhypochlorit** vermehrt Chromatidenbrüche (Weiner et al. 1990). Die positiven In-vitro-Ergebnisse aus Chromosomenaberrations- und Mikronukleustests deuten auf ein klastogenes Potenzial hin (Pastor et al. 2009; Slamenová et al. 1986; Sobti et al. 1989; De La Torre und Krompotic 1976; Weiner et al. 1990). Im HGPRT-Test führte **Lithiumcarbonat** in V79-Zellen vermehrt zu Genmutationen (Slamenová et al. 1986), in einem anderen HGPRT-Test mit **Lithiumhypochlorit** ergab sich in CHO-Zellen ein negatives Ergebnis (Weiner et al. 1990). In einem TK^{+/-}-Test an Mauslymphomzellen erwies sich **Lithiumhydroxid-Monohydrat** als nicht mutagen (ECHA 2012).

5.6.2 In vivo

In Tabelle 8 werden die Untersuchungen zur In-vivo-Genotoxizität von Lithium und anorganischen Lithiumverbindungen dargestellt.

Im *Drosophila*-Test auf X-chromosomale rezessive Letalmutationen sowie im Host-mediated-Test an weiblichen NMRI-Mäusen führte **Trilithiumcitrat** zu negativen Ergebnissen (King et al. 1979). In vivo wurden am Knochenmark von Mäusen (Sobti et al. 1989; Srivastava et al. 1986) durch **verschiedene Lithiumsalze** und in Zellen von Mäusehoden (k. w. A.; Srivastava et al. 1986) klastogene Effekte beschrieben. Fragmentbildung und Pulverisierung von Chromosomen (Sobti et al. 1989) sind als Anzeichen für Apoptose oder Zytotoxizität zu werten. Robertsonsche Translokationen können nur mit einer Zentromerfärbung sicher nachgewiesen werden. Ringchromosomen können nur aus metazentrischen Chromosomen entstehen und werden bei der Maus, deren Chromosomen alle akrozentrisch sind, nicht beobachtet. Die Studie weist somit gravierende methodische Mängel auf und ist nicht zur Bewertung des genotoxischen

Tab. 8. Studien zur In-vivo-Genotoxizität von Lithium und Lithiumverbindungen

Testsystem	Substanz	Dosis	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
SLRL, Basc-Technik	Drosophila melanogaster	Trilithium- citrat	20 mM (4198 µg/ml, 416 µg Li/ml), 3 Tage, ≥1000 ♀ F ₁	–	King et al. 1979
Host-media- ted-Test	E. coli K12 Maus, ♀ NMRI	Trilithium- citrat	≤4 mmol/kg KG (840 mg/kg KG, 83 mg Li/kg KG), i.p., k. w. A.	–	King et al. 1979
Säugetiere					
Somazellen					
SCE	Maus, Knochen- mark, k. w. A.	Lithium- carbonat	0; 1,2; 12; 120 mg/kg KG u. Tag (0; 0,2; 2,3; 22,6 mg Li/ kg KG u. Tag), Schlundsonde, 3 Tage	methodische Mängel: k. A. zu mitotischem Index, zytogenetischer Auswertung u. Statistik; nicht geeignet zur Bewertung des genotoxischen Potenzials	Sobti et al. 1989
SCE	Maus, Knochen- mark, k. w. A.	Lithium- chlorid	0; 0,212; 2,125; 21,25 mg/kg KG u. Tag (0; 0,035; 0,349; 3,485 mg Li/kg KG u. Tag) Schlundsonde, 3 Tage	zur Bewertung des genotoxi- schen Potenzials nicht geeig- net (s. o.)	Sobti et al. 1989
SCE	Maus, Knochen- mark, k. w. A.	Lithium- acetat	0; 0,05; 0,5; 5 mg/kg KG u. Tag (0; 0,005; 0,05; 0,5 mg Li/kg KG u. Tag), Schlundsonde, 3 Tage	zur Bewertung des genotoxi- schen Potenzials nicht geeig- net (s. o.)	Sobti et al. 1989

Tab. 8. Fortsetzung

Testsystem	Substanz	Dosis	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
UDS	Ratte, Wistar, 10 ♂/Gruppe, periphere Lymphozyten	0,05% im Trinkwasser (ca. 25 mg/kg KG u. Tag; ca. 4,7 mg Li/kg KG u. Tag ¹), ein Jahr, Kontrollgruppe: Wasser	-		Srám et al. 1990
CA u. Spindelstörung	Maus, k. w. A., 1 ♂ Tier/Dosis u. Zeitpunkt, Knochenmark	Lithiumcarbonat 0, 325, 650, 1300 mg/kg KG u. Tag (0, 61, 122, 244 mg Li/kg KG u. Tag), Schlundsonde, jeden 2. Tag bis zu 30 Tage, Untersuchungen nach 6, 14, 22, 30 Tagen	+ CA nach 6 Tagen zeit- u. dosisabhängig f; niedrigere Dosierungen: eher Spindelstörungen; hohe Dosierungen: schwerwiegendere CA (k. w. A.); mitotischer Index dosis- u. zeitabhängig bis zu 60% ↓	methodische Mängel: geringe Tierzahl, Methoden zum mitotischen u. meiotischen Index nicht angegeben; statistische Auswertung falsch, fehlende Angaben zur Art der Spindelstörungen bzw. CA; zur Bewertung des genotoxischen Potenzials nicht geeignet	Srivastava et al. 1986
CA	Maus, Knochenmark, k. w. A.	Lithiumcarbonat 0; 1,2; 12; 120 mg/kg KG u. Tag (0; 0,23; 2,3; 23 mg Li/kg KG u. Tag), Schlundsonde, 3 Tage	+ ab 0,23 mg Li/kg KG: Lücken, Brüche, Ringe, Robertsorsche Translokationen	zur Bewertung des genotoxischen Potenzials nicht geeignet (s. o.)	Sobti et al. 1989
CA	Maus, Knochenmark, k. w. A.	Lithiumchlorid 0; 0,212; 2,125; 21,25 mg/kg KG, u. Tag (0; 0,035; 0,35; 3,5 mg Li/kg KG u. Tag), Schlundsonde, 3 Tage	+ ab 0,035 mg Li/kg KG: v. a. Ringe, Robertsorsche Translokationen	zur Bewertung des genotoxischen Potenzials nicht geeignet (s. o.)	Sobti et al. 1989
CA	Maus, Knochenmark, k. w. A.	Lithiumacetat 0; 0,05; 0,5; 5 mg/kg KG u. Tag (0; 0,005; 0,05; 0,5 mg Li/kg KG u. Tag), Schlundsonde, 3 Tage	+ ab 0,005 mg Li/kg KG: Brüche, Robertsorsche Translokationen, Fragmente, Ringe, Pulverisierung von Chromosomen	zur Bewertung des genotoxischen Potenzials nicht geeignet (s. o.)	Sobti et al. 1989

Tab. 8. Fortsetzung

Testsystem	Substanz	Dosis	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
CA	Ratte, 5/Gruppe, Knochen- mark	Lithium, k. w. A. 86 mg/Tag, i.p., 3 Tage, Untersuchung 12, 24 h nach letzter Injektion	-	keine Kontrollgruppe, k. A. zur Toxizität u. Lithiumver- bindung	Bille et al. 1975
CA	Ratte, Sprague Dawley, 5/Geschlecht u. Dosis u. Zeitpunkt, Knochen- mark	Lithium- hypochlorit ♂: 0, 100, 500, 1000 mg/kg KG (0, 12, 60, 119 mg Li/kg KG), ♀: 0, 20, 250, 500 mg/kg KG (0; 2,4; 30; 60 mg Li/kg KG), oral, k. w. A.	-	ab 60 (♂) bzw. 30 (♀) mg Li/ kg KG; Lethargie, Piloarrek- tion; bei 119 (♂) bzw. 60 (♀) mg Li/kg KG; Keuchen	Weiner et al. 1990
MN	Maus, ♂ u. ♀ NMRI, Knochen- mark, 3 Experimen- te zu 3-10 Tieren/Grup- pe, polychroma- tische Eryth- rozyten	Trilithium- citrat i.p., 2 x im Abstand von 24 h, Untersuchungszeitpunkt: 6 h nach letzter Gabe	+ bei 109 mg Li/kg KG, - bei 282, 564, 1100 mg/kg KG; 28, 56, 109 mg Li/kg KG u. Tag,	Substanz: $C_6H_5Li_3O_7 \cdot x$ $4 H_2O^{2)}$; keine Einzeldaten	King et al. 1979

Tab. 7. Fortsetzung

Testsystem	Substanz	Dosis	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
Keimzellen					
CA u. Spindelstörung	Maus, k. w. A., 1 ♂ Tier/Dosis u. Zeitpunkt, Zellen der Hoden (k. w. A.)	0, 325, 650, 1300 mg/kg KG u. Tag (0, 61, 122, 244 mg Li/kg KG u. Tag), Schlundsonde, jeden 2. Tag bis zu 30 Tage, Untersuchungen nach 6, 14, 22, 30 Tagen	+ CA zeit- u. dosisabhängig; niedrigere Dosierungen: eher Spindelstörungen; hohe Dosierungen: schwerwiegendere CA (k. w. A.), meiotischer Index dosis- u. zeitabhängig bis zu 50% ↓, am niedrigsten bei 61 mg Li/kg KG	zur Bewertung des genotoxischen Potenzials nicht geeignet (s. o.)	Srivastava et al. 1986

¹⁾ unter der Annahme eines KG von 400 g und eines Wasserverbrauchs von 20 ml/Tag

²⁾ bei der Testsubstanz handelt es sich vermutlich um das Tetrahydrat von Trilithiumcitrat, das laut Merck ein Molekulargewicht von 282 g/mol besitzt (Merck 2012), in der Studie von King et al. (1979) wird höchste Körperdosis mit 1100 mg/kg KG angegeben
 SLRL: Drosophila-Test auf X-chromosomale rezessive Letalmutationen; MN: Mikronukleus; MN: chromosomale Aberrationen; UDS: unplanmäßige DNA-Synthese

Potenzials von Lithium und seinen anorganischen Verbindungen geeignet. Aufgrund fehlender Angaben zur Zahl und Art der Chromosomenaberrationen und Spindelstörungen sowie fehlender Einzeldaten sind die Ergebnisse der anderen Studie (Srivastava et al. 1986) nicht geeignet, um sie zur Bewertung heranzuziehen. Bei Ratten wurden in vivo keine Chromosomenaberrationen im Knochenmark induziert (Weiner et al. 1990). In einer Studie wurden vermehrt Mikronuklei in polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks nahe der tödlichen Dosis von 1100 mg **Trilithiumcitrat**/kg KG (ca. 109 mg Lithium/kg KG) beschrieben (King et al. 1979). Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse ist unzureichend, und Angaben zur Zytotoxizität fehlen. Die Beschreibung von fragmentierten Nuklei ist als Zeichen von Zytotoxizität anzusehen. Die Aussagekraft der Studie ist damit stark eingeschränkt, und die Studie ist nicht geeignet ein genotoxisches Potenzial zu belegen.

Fazit

Insgesamt wirken Lithiumsalze in Bakterien und Säugerzellen nicht mutagen, verursachen jedoch Spindelstörungen (Chromosomenverluste) und Klastogenität in vitro. Die Klastogenität konnte in vivo in validen Studien an Ratten nicht bestätigt werden. Die in vitro beobachteten Spindelstörungen wurden in vivo nicht untersucht. Somit ergibt sich ein Hinweis auf Spindelstörungen, aber kein mutagenes oder klastogenes Potenzial für Lithium und seine anorganischen Verbindungen.

5.7 Kanzerogenität

In vitro wurde eine wachstumsstimulierende Wirkung von Lithiumchlorid auf Brustdrüsenepithelzellen der Maus ab 2 mM nach dreitägiger Inkubation beobachtet (Hori und Oka 1979).

5.7.1 Tumorpromotion

Zur wachstumsstimulierenden Wirkung von Lithiumionen auf Brustdrüsentumoren bei Ratten wurden drei Untersuchungen durchgeführt.

Weibliche Buffalo/N-Ratten (24 bis 27 pro Gruppe) erhielten eine intravenöse Injektion mit N-Nitrosoharnstoff (NMU) (50 mg/kg KG in destilliertem Wasser), eine Dosis, die unter Standardbedingungen bei 50% der Tiere zu Brustdrüsenkarzinomen führt. Anschließend wurde den Tieren drei Monate lang Trinkwasser mit **Lithiumcarbonat**konzentrationen von 0,1; 1 oder 10 mM (ca. 0,14; 1,38 oder 13,8 mg Lithium/kg KG und Tag unter der Annahme eines Körpergewichts von 250 g und eines Trinkwasserverbrauchs von 25 ml pro Tag) verabreicht. Die Kontrolltiere erhielten Natriumcarbonat im gleichen Molarbereich. Die zusätzliche Lithiumcarbonatbehandlung hatte keinen signifikanten Effekt auf die Tumorinzidenzen. In der höchsten Dosisgruppe verloren die Tiere schnell an Gewicht und wurden in der 2. Woche getötet (k. w. A.; Ziche et al. 1980).

Bei 20 weiblichen Buffalo/N-Ratten, die nach dreimaliger NMU-Gabe (k. w. A.) 1 g große Brustdrüsentumoren gebildet hatten, wurden die Ovarien entfernt. Die NMU-behandelten Tiere erhielten anschließend 2 Monate lang 10 oder 20 mM **Lithiumcarbonat** mit dem Trinkwasser (ca. 13,8 oder 27,6 mg Lithium/kg KG und Tag) und die

50 Lithium und seine anorganischen Verbindungen

Kontrolliere die entsprechenden molaren Natriumcarbonatlösungen. Die Tumorumfänge waren bei den zusätzlich mit Lithiumcarbonat behandelten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren nicht verändert (Ziche et al. 1980).

Von 600 weiblichen Sprague-Dawley-Ratten, die einmalig 20 mg 7,12-Dimethylbenz [a]anthracen (DMBA)/Tier, gelöst in Paraffinöl, mit der Schlundsonde bekamen, entwickelten nach 120 Tagen 480 Tiere Brustdrüsentumoren. Die 120 Tiere, die zu diesem Zeitpunkt keine Tumoren aufwiesen, erhielten 3 Monate lang **Lithiumcarbonat**-haltiges Trinkwasser mit 1 oder 10 mM Lithiumcarbonat (ca. 1,38 oder 13,8 mg Lithium/kg KG und Tag), Kontrolliere die entsprechenden molaren Natriumcarbonatlösungen. Die zusätzliche Lithiumcarbonatbehandlung hatte keine erhöhte Tumorinzidenz zur Folge (Ziche et al. 1980).

Bei Ratten ergab sich mit **Lithiumcarbonat** (k. A. zu Verabreichungsform und Dosierung) eine promovierende Wirkung auf N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamin-(BNN) induzierten Harnblasentumoren. Im Vergleich zu den BNN-Kontrolltieren war die Wirkung auf die Tumorentstehung etwa um das Sechsfache stärker. Der promovierende Effekt war nach drei- bis sechsmonatiger Exposition am wirksamsten (k. w. A., Frolov und Pliss 1991, 1992). Aufgrund der ungenügenden Dokumentation der Studie können diese Ergebnisse nicht zur Bewertung des tumorpromovierenden Potenzials von Lithium herangezogen werden.

Fazit

Die in vitro aufgetretene wachstumsstimulierende Wirkung von Lithiumcarbonat auf die Brustdrüsenepithelzellen der Maus (Hori und Oka 1979) wurde bei Ratten nicht beobachtet (Ziche et al. 1980). Bei mit NMU oder DMBA vorbehandelten Ratten führte Lithiumcarbonat zu keinen erhöhten Tumorinzidenzen oder vergrößerten Volumina der Brustdrüsentumoren (Ziche et al. 1980).

5.7.2 Langzeitstudien

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.8 Sonstige Wirkungen

Lithiumchlorid und Lithiumcarbonat hemmten die DNA-Synthese in HeLa- oder EUE-Zellen in den jeweils höchsten getesteten Konzentrationen von 0,07 M bzw. 3000 µg/ml ohne Zugabe einer metabolischen Aktivierung und bei EUE-Zellen auch mit einer metabolischer Aktivierung (Painter und Howard 1982; Slaménová et al. 1986).

6 Bewertung

Der kritische Effekt von Lithium sowie Lithiumhydrid, Lithiumhydroxid, Lithiumtetrahydroaluminat und Lithiumtetrahydroborat ist die durch das Anion hervorgerufene lokale Reizwirkung. Zielorgane der systemischen Wirkung sind Reproduktionssystem, zentrales Nervensystem, Herz, Niere und Schilddrüse.

MAK-Wert. Die vorliegenden Studien mit wiederholter inhalativer Exposition beim Menschen oder Inhalationsstudien am Tier sind für eine Grenzwertableitung nicht geeignet, da sie heutigen Anforderungen nicht genügen. Der TLV-TWA der ACGIH von 0,025 mg Lithiumhydrid/mg³ wurde aus einer unveröffentlichten Studie der Industrial Hygiene Group Los Alamos abgeleitet, die von der American Industrial Hygiene Association berichtet wurde (ACGIH 2001). Angaben zur Anzahl der exponierten Beschäftigten und der Expositionszeit fehlen. Die beiden Studien von NIOSH (NIOSH 1981, 1999) umfassen nur 21 bzw. 44 Exponierte am Arbeitsplatz. Die Studie aus dem Jahre 1981 beinhaltet keine Einzelwerte sowie keine statistische Auswertung hinsichtlich personenbezogener Konzentrationen und Symptomen bzw. Blutkonzentrationen. Eine Beurteilung des Schweregrades der Effekte wurde nicht vorgenommen. In der Studie von 1999 liegen keine Angaben vor, ob der Fragebogen auch Angaben zur Reizwirkung erfasste. In einer vier- bis achtwöchigen Studie an männlichen Kaninchen wurden keine Untersuchungen des oberen Atemtrakts vorgenommen (Johansson et al. 1988). Zur Ableitung eines MAK-Werts von mäßig reizenden Lithiumverbindungen wie Lithiumcarbonat wird von Calciumhydroxid ausgegangen, da die pH-Werte von Lithiumcarbonat (1%ige, fast gesättigte Lösung: 11,2) und Calciumhydroxid (gesättigte Lösung; 1,8 g/l: 12,4) ähnlich sind und beide Stoffe wohl über die Basizität wirken. Der MAK-Wert von Calciumhydroxid ist 1 mg/m³ E (Begründung „Calciumhydroxid“ 2012). Dem entspricht ein MAK-Wert von 1 mg Lithiumcarbonat/m³ bzw. 0,2 mg Lithium/m³ E. Diese Konzentration liegt etwa bei der Hälfte der am Arbeitsplatz (NIOSH 1981) gemessenen durchschnittlichen Lithiumkonzentrationen (als Lithiumcarbonat), für die Reizwirkungen auf die oberen Atemwege beschrieben worden sind, wobei aber ein Einfluss von Spitzenkonzentrationen um 1,8 mg Lithium/m³ wahrscheinlich ist. Die Wirkung von Calciumhydroxid im Draize-Test am Auge ist stärker, deshalb ist der vorgeschlagene MAK-Wert eher konservativ. Es existiert nur noch für Lithiumchlorid ein Draize-Test am Auge mit ähnlich starker Reizwirkung wie für Lithiumcarbonat. Daher wird für Lithiumcarbonat ein MAK-Wert von 0,2 mg Lithium/m³ E festgelegt. Dieser Wert gilt für alle aufgeführten Lithiumverbindungen mit Ausnahme von Lithium und den stärker reizend bis ätzend wirkenden Lithiumverbindungen wie Lithiumamid, Lithiumhydrid, Lithiumhydroxid, Lithiumnitrid, Lithiumoxid, Lithiumtetrahydroaluminat und Lithiumtetrahydroborat. Für diese Verbindungen kann kein MAK-Wert festgelegt werden, da außer einer unzureichend berichteten unveröffentlichten Studie zu einer lokalen NOAEC von Lithiumhydrid keine weiteren Studien zur Reizwirkung dieser Stoffe existieren. Diese Lithiumverbindungen sowie Lithium-Metall werden daher dem Abschnitt II b zugeordnet.

Die niedrigsten empfohlenen therapeutischen Dosen betragen 400 mg Lithiumcarbonat pro Tag (74 mg Lithium pro Tag) (FachInfo-Service 2010) bzw. 12 mmol Li pro Tag (83 mg Lithium pro Tag) (Müller-Oerlinghausen et al. 1997), bei denen bereits Nebenwirkungen auftreten können (FachInfo-Service 2010; Gitlin 1999; Lagerkvist und Lindell 2002; Layden et al. 2004; Mavrogorgou und Hegerl 1997; Sproule 2002; Wilting et al. 2009). Umgerechnet entspricht die Dosis von 74 mg Lithium pro Tag für einen 70 kg schweren Menschen etwa 1,06 mg Lithium/kg KG und Tag. Dies entspricht, mit den Annahmen einer oralen Bioverfügbarkeit beim Menschen von 100% und einer inhalativen Resorption von 100% umgerechnet 1,06 mg Lithium/kg KG \times 70 kg/10 m³ = 7,4 mg Lithium/m³, was einen 37fachen Abstand zum MAK-Wert von 0,2 mg Lithium/m³ E ergibt.

52 Lithium und seine anorganischen Verbindungen

Aus einer 90-tägigen Fütterungsstudie an männlichen Wistar-Ratten wurde eine BMDL für den Prozentsatz abnormaler Spermien von 442 mg Lithiumcarbonat/kg Futter (=6,2 mg Lithium/kg KG und Tag) errechnet (Thakur et al. 2003). Zur toxikokinetischen Übertragung dieser BMDL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption (100%), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 15,2 mg/m³, was einem 76fachen Unterschied zum MAK-Wert von 0,2 mg Lithium/m³ entspricht. Da die 90-Tage-Studie einen vollen Spermatogenesezyklus abgedeckt hat, ist keine Effektzunahme bei chronischer Exposition zu erwarten.

Eine systemische Wirkung ist damit bei einem MAK-Wert von 0,2 mg Lithium/m³ nicht anzunehmen.

Spitzenbegrenzung. Der kritische Effekt von Lithium und anorganischen Lithiumverbindungen ist die lokale Reizwirkung. Es liegen keine quantitativen Daten zur Reizwirkung beim Menschen vor. Lithiumverbindungen mit MAK-Wert werden daher der Spitzenbegrenzungskategorie I zugeordnet und erhalten den Basis-Überschreitungs-faktor von 1.

Für Lithium sowie Lithiumamid, Lithiumhydrid, Lithiumhydroxid, Lithiumnitrid, Lithiumoxid, Lithiumtetrahydroaluminat und Lithiumtetrahydroborat wird kein MAK-Wert festgelegt; damit entfällt eine Zuordnung zu einer Spitzenbegrenzungskategorie.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Tif:RAIf-Ratten hatte Lithiumcarbonat ab 11,3 mg Lithium/kg KG und Tag eine erhöhte pränatale Mortalität zur Folge (Fritz 1988). Bei trächtigen HaM/ICR-Mäusen führte Lithiumcarbonat ab 56,4 mg Lithium/kg KG und Tag bei den Feten vermehrt zu Gaumenspalten (Szabo 1970). In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Neuseeländer-Kaninchen traten mit Lithiumcarbonat bis zur höchsten Dosis von 14 mg Lithium/kg KG und Tag keine Effekte auf die Feten auf (Gralla und McIlhenny 1972). Maternale Toxizität wurde bei allen drei Spezies unterhalb oder nahe beim LOAEL für Entwicklungstoxizität beobachtet. Die NOAEL für Entwicklungstoxizität lagen bei Ratten, Mäusen und Kaninchen bei 5,6; 37,6 und 14 mg Lithium/kg KG und Tag (ECHA 2012; Fritz 1988; Gralla und McIlhenny 1972; Szabo 1970). Zur toxikokinetischen Übertragung dieser NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die den toxikokinetischen Unterschieden zwischen Ratte, Maus bzw. Kaninchen und die dem Menschen entsprechenden speziesspezifischen Korrekturwerte (1:4; 1:7; 1:2,4), die angenommene orale Resorption (100%), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnen sich entsprechende Konzentrationen von 9,8; 37,6 und 40,8 mg Lithium/m³, die um das 49-, 188- bzw. 204-Fache höher sind als der MAK-Wert von 0,2 mg Lithium/m³. Da Lithiumsalze erst bei maternaltoxischen Dosierungen entwicklungsstoxische Wirkungen hervorrufen und die Abstände der berechneten Konzentrationen ohne Effekt zum MAK-Wert ausreichend groß sind, werden Lithiumverbindungen

mit einem MAK-Wert von 0,2 mg Lithium/m³ E der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Für Lithiumverbindungen, die dem Abschnitt II b zugeordnet sind, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Krebserzeugende Wirkung. Die in vitro aufgetretene wachstumsstimulierende Wirkung von Lithiumchlorid auf das Brustdrüsenepithel von Mäusen (Hori und Oka 1979) wurde bei Ratten in vivo nicht beobachtet (Ziche et al. 1980). Bei mit N-Nitrosoharnstoff oder 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen vorbehandelten Ratten führte Lithiumcarbonat zu keinen erhöhten Tumorinzidenzen oder vergrößerten Volumina der Brustdrüsentumoren (Ziche et al. 1980). Kanzerogenitätsstudien mit Lithium oder Lithiumsalzen liegen nicht vor. Aus den Genotoxizitätsstudien hat sich kein mutagenes oder klastogenes Potenzial für Lithium und seine anorganischen Verbindungen ergeben. Daher werden Lithium und Lithiumsalze nicht in eine Kategorie für krebserzeugende Arbeitsstoffe eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. Lithiumsalze wirken in Bakterien und Säugerzellen nicht mutagen, verursachen jedoch Spindelstörungen (Chromosomenverluste) und Klastogenität in vitro. Die Klastogenität konnte in vivo in validen Studien an Ratten nicht bestätigt werden. Die in vitro beobachteten Spindelstörungen wurden in vivo nicht untersucht. Somit ergibt sich ein Hinweis auf Spindelstörungen, aber nicht auf mutagenes oder klastogenes Potenzial für Lithium und seine anorganischen Verbindungen, und es erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Studien zur Hautresorption von anorganischen Lithiumsalzen liegen nicht vor. Eine geringe Erhöhung der Serumkonzentrationen von 2 µg Lithium/l auf 4 µg Lithium/l wurde an Patienten gezeigt, die mit 8%iger Lithiumgluconatsalbe behandelt worden waren. Im Vergleich dazu liegt die therapeutische Serumkonzentration bei etwa 4200 bis 8400 µg/l. Die LD₅₀-Werte nach oraler Exposition betragen etwa 500 mg Lithiumcarbonat/kg KG, während bei dermalen Exposition gegen 2000 mg Lithiumcarbonat/kg KG keine Mortalität beobachtet wurde. Insgesamt sprechen die Daten nicht für eine gute Hautgängigkeit, und Lithium und seine anorganischen Verbindungen werden nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen keine klinischen Befunde oder positive Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen zur haut- oder atemwegssensibilisierenden Wirkung von Lithium und seinen anorganischen Verbindungen vor. Lithium und seine anorganischen Verbindungen werden daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

7 Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001) Lithium hydride. In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- Alimonti A, Bocca B, Mannella E, Petrucci F, Zennaro F, Cotichini R, D'Ippolito C, Agresti A, Caimi S, Forte G (2005) Assessment of reference values for selected elements in a healthy urban population. *Ann Ist Super Sanita* 41: 181–187

54 Lithium und seine anorganischen Verbindungen

- American Industrial Hygiene Association (1964) Hygienic guide series – Lithium hydride. AIHA, Akron OH, USA
- Aral H, Vecchio-Sadus A (2008) Toxicity of lithium to humans and the environment – a literature review. *Ecotoxicol Environ Saf* 70: 349–356
- Baldessarini RJ (1980) Drugs and the treatment of psychiatric disorders. In: Goodman LS, Rall TW, Murad F (Hrsg) Goodman Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, Macmillan Publishing Co, New York, NY, USA, 387–405
- Bille PE, Jensen MK, Kaalund Jensen JP, Poulsen JC (1975) Studies on the haematologic and cytogenetic effect of lithium. *Acta Med Scand* 198: 281–286
- Chuang DMWang Z, Chiu CT (2011) GSK-3 as a target for lithium-induced neuroprotection against excitotoxicity in neuronal cultures and animal models of ischemic stroke. *Front Mol Neurosci*
Doi: 10.3389/fnmol.2011.00015
- Cohen Y, Chetrit A, Cohen Y, Sirota P, Modan B (1998) Cancer morbidity in psychiatric patients: influence of lithium carbonate treatment. *Med Oncol* 15: 32–36
- De La Torre R, Krompotic E (1976) The in vivo and in vitro effects of lithium on human chromosomes and cell replication. *Teratology* 13: 131–138
- Dreno (2002) Lithium gluconate in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a multicenter, randomised, double-blind study versus placebo. *Eur J Dermatol* 12: 549–52
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000 a) Lithium carbonate. IUCLID dataset, 18.2.2000, ECB, Ispra, Italien
- ECB (2000 b) Lithium chloride. IUCLID dataset, 19.2.2000, ECB, Ispra, Italien
- ECHA (European Chemicals Agency) (2012) Information on Registered Substances. Dataset on Lithium carbonate (CAS Number 554-13-2), Lithium chloride (CAS Number 7447-41-8) or Lithium hydride (CAS Number 7580-67-8),
<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Efalith Multicenter Trial Group (1992) A double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of lithium succinate ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 26: 452–457
- FachInfo-Service (2010) Fachinformation Hypnorex[®] retard. FachInfo-Service, Rote Liste Service GmbH, Berlin, Juli 2010
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635
- FMC Lithium (Food Machinery Corporation) (2012) Material Safety Data Sheets, FMC Lithium, Charlotte, NC, USA,
<http://www.fmclithium.com/Home/MSDS.aspx>
- Forrer R, Gautschi K, Lutz H (2001) Simultaneous measurement of the trace elements Al, As, B, Be, Cd, Co, Cu, Fe, Li, Mn, Mo, Ni, Rb, Se, Sr, and Zn in human serum and their reference ranges by ICP-MS. *Biol Trace Elem Res* 80: 77–93
- Friedrich U, Nielsen J (1969) Lithium and chromosome abnormalities. *Lancet* 2: 435–436
- Fritz H (1988) Lithium and the developing rat kidney in transplacental target organ toxicity. *Arzneimittelforschung* 38: 50–54
- Frolov AG, Pliss GB (1991) Lithium carbonate as a promoter of bladder carcinogenesis in rats (russ). *Eksp Onkol* 13: 18–20
- Frolov AG, Pliss GB (1992) The lithium carbonate promotion of urothelial tumors in rats induced with N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine (russ). *Vopr Onkol* 38: 1309–1313
- Ghosh D, Biswas NM, Chaudhuri A, Ghosh PK (1990) Direct effects of lithium chloride on testicular delta 5-3 beta- and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities in the rat–in vitro study. *Acta Physiol Hung* 76: 287–290
- Ghosh PK, Biswas NM, Ghosh D (1991) Effect of lithium chloride on testicular steroidogenesis and gametogenesis in immature male rats. *Acta Endocrinol* 124: 76–82
- Giles JJ, Bannigan JG (2006) Teratogenic and developmental effects of lithium. *Curr Pharm Des* 12: 1531–1541
- Gitlin M (1999) Lithium and the kidney: an updated review. *Drug Saf* 20: 231–243
- Gralla EJ, McIlhenny HM (1972) Studies in pregnant rats, rabbits and monkeys with lithium carbonate. *Toxicol Appl Pharmacol* 21: 428–433

- Greenspan BJ, Allen MD, Rebar AH (1986) Inhalation toxicity of lithium combustion aerosols in rats. *J Toxicol Environ Health* 18: 627–237
- Greil W, Kleindienst N (1997) Rezidivprophylaxe affektiver Störungen mit Lithium. In: Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghöfer A (Hrsg) *Die Lithiumtherapie*, 2. Auflage, Springer, Berlin, 190–218
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W, Zeiger E (1983) Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ Mutagen* 5, Suppl 1: 3–142
- Hoberman AM, Deprosio JR, Lochry EA, Christian MS (1990) Developmental toxicity study of orally administered lithium hypochlorite in rats. *J Am Coll Toxicol* 9: 367–379
- Höbel M, Maroske D, Glanzmann C, Eichler O (1972) Resorption von Wirksubstanzen aus Aerosolen in Abhängigkeit vom Atmungstyp. Versuche mit LiCl-Aerosolen bei Spontanatmung und künstlicher Beatmung von Ratten. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 198: 76–84
- Hori C, Oka T (1979) Induction by lithium ion of multiplication of mouse mammary epithelium in culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 76: 2823–2827
- Hsu JM, Rider AA (1978) Effect of maternal lithium ingestion on biochemical and behavioral characteristics of rat pups. In: Johnson FN (Hrsg) *Lithium in medical practice Proc Br Lithium Congr* 1: 279–287
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2012) Lithium, Lithiumhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Lithiumborhydrid, Lithiumhydroxid-Monohydrat, Lithiumbromid, Lithiumchlorid, Lithiumfluorid oder Lithiumcarbonat, GESTIS-Stoffdatenbank, www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp
- Jana D, Nandi D, Maiti RK, Ghosh D (2001) Effect of human chorionic gonadotrophin coadministration on the activities of ovarian delta5-beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and ovarian and uterine histology in lithium chloride-treated albino rats. *Reprod Toxicol* 15: 215–219
- Johansson A, Camner P, Curstedt T, Jarstrand C, Robertson B, Urban T (1988) Rabbit lung after inhalation of lithium chloride. *J Appl Toxicol* 8: 373–375
- Jope RS (2011) Glycogen synthase kinase-3 in the etiology and treatment of mood disorders. *Front Mol Neurosci* doi: 10.3389/fnmol.2011.00016
- Kanematsu N, Hara M, Kada T (1980) Rec assay and mutagenicity studies on metal compounds. *Mutat Res* 77: 109–116
- Kanwar KC, Raina P (1986) Haematological alterations following lithium administration in rats. *IRCS J Med Sci* 14: 487–488
- Kelley KW, McGlone JJ, Froshed JA (1978) Lithium toxicity in pregnant swine. *Proc Soc Exp Biol Med* 158: 123–127
- Khairova R, Pawar R, Salvatore G, Juruena MF, de Sousa RT, Soeiro-de-Souza MG, Salvador M, Zarate CA, Gattaz WF, Machado-Vieira R (2012) Effects of lithium on oxidative stress parameters in healthy subjects. *Mol Med Rep* 5: 680–682
- King MT, Beikirch H, Eckhardt K, Gocke E, Wild D (1979) Mutagenicity studies with X-ray-contrast media, analgesics, antipyretics, antirheumatics and some other pharmaceutical drugs in bacterial, *Drosophila* and mammalian test systems. *Mutat Res* 66: 33–43
- Kling MA, Fox JG, Johnston SM, Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH, Colvin RB (1984) Effects of long-term lithium administration on renal structure and function in rats. A distinctive tubular lesion. *Lab Invest* 50: 526–535
- Lagerkvist BJ, Lindell B (2002) Lithium and lithium compounds. In: *Criteria Group for Occupational Standards (Hrsg) Scientific basis for swedish occupational standards, Arbetskyddsstyrelsen, Arbete och Hälsa* 16, ISBN 91-7045-659-3, Solna, Schweden
- Layden BT, Minadeo N, Suhy J, Abukhdeir AM, Metreger T, Foley K, Borge G, Crayton JW, Bryant FB, de Freitas DM (2004) Biochemical and psychiatric predictors of Li(+) response and toxicity in Li(+)-treated bipolar patients. *Bipolar Disord* 6: 53–61
- Lehmann K (1997 a) Pharmakokinetik von Lithiumsalzen. In: Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghöfer A (Hrsg) *Die Lithiumtherapie*, 2. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg, 148–341

56 Lithium und seine anorganischen Verbindungen

- Lehmann K (1997 b) Lithium als Spurenelement. In: Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghöfer A (Hrsg) Die Lithiumtherapie, 2. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg, 93–98
- Léonard A, Hantson P, Gerber GB (1995) Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of lithium compounds. *Mutat Res* 339: 131–137
- Leyssac PP, Christensen P (1994) A comparison between endogenous and exogenous lithium clearance in the anaesthetized rat. *Acta Physiol Scand* 151: 173–179
- Loevy HT, Catchpole HR (1973) Lithium ion in cleft palate teratogenesis in CD1 mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 144: 644–646
- van der Lugt NM, van de Maat JS, van Kamp IL, Knoppert-van der Klein EA, Hovens JG, Walther FJ (2012) Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. *Early Hum Dev* 88: 375–378
- Marathe MR, Thomas GP (1986) Embryotoxicity and teratogenicity of lithium carbonate in Wistar rat. *Toxicol Lett* 34: 115–120
- Mavrogiorgou P, Hegerl U (1997) Neurologische, neuromuskuläre und neurotoxische Effekte der Lithiumbehandlung. In: Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghöfer A (Hrsg) Die Lithiumtherapie, Springer, Berlin Heidelberg, 329–341
- McCarty JD, Carter SP, Fletcher MJ, Reape MJ (1994) Study of lithium absorption by users of spas treated with lithium ion. *Hum Exp Toxicol* 13: 315–319
- Merck (2012) Produktinformation zu 105683 tri-Lithiumcitrat-Tetrahydrat, Merck, Darmstadt, Deutschland
- Moore JA (1995) An assessment of lithium using the IEHR evaluative process for assessing human developmental and reproductive toxicity of agents. IEHR Expert Scientific Committee. *Reprod Toxicol* 9: 175–210
- Morrison JM Jr, Pritchard HD, Braude MC, D'Aguzzo W (1971) Plasma and brain lithium levels after lithium carbonate and lithium chloride administration by different routes in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 137: 889–892
- Mroccka DL, Hoff KM, Goodrich CA, Baker PC (1983) Effect of lithium on reproduction and post-natal growth of mice. *Biol Neonate* 43: 287–296
- Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghöfer A (1997) Praktische Ratschläge zur Durchführung und Kontrolle einer Lithiumbehandlung. In: Müller-Oerlinghausen B, Greil W, Berghöfer A (Hrsg) Die Lithiumtherapie, 2. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg, 547–569
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1981) Health hazard evaluation report, Lithium Corporation of America, Bessemer City, North Carolina, 1981 (HHE 80-036-922). NIOSH, Cincinnati, OH, USA
- NIOSH (1999) Health hazard evaluation report, Eagle-Picher Industries, Joplin, Missouri, 1999 (HETA 96-0016-2777). NIOSH, Cincinnati, OH, USA
- Nishioka H (1975) Mutagenic activities of metal compounds in bacteria. *Mutat Res* 31: 185–189
- O'Brien WT, Klein PS (2009) Validating GSK3 as an in vivo target of lithium action. *Biochem Soc Trans* 37: 1133–1138
- Ottosen PD, Sigh B, Kristensen J, Olsen S, Christensen S (1984) Lithium induced interstitial nephropathy associated with chronic renal failure. Reversibility and correlation between functional and structural changes. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A* 92: 447–454
- NLM (National Library of Medicine) (2012) Hazardous Substances Data Bank, Lithium compounds, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgenHSDB>
- Painter RB, Howard R (1982) The HeLa DNA-synthesis inhibition test as a rapid screen for mutagenic carcinogens. *Mutat Res* 92: 427–437
- Pastor N, Kaplan C, Domínguez I, Mateos S, Cortés F (2009) Cytotoxicity and mitotic alterations induced by non-genotoxic lithium salts in CHO cells in vitro. *Toxicol In Vitro* 23: 432–438
- Rebar AH, Greenspan BJ, Allen MD (1986) Acute inhalation toxicopathology of lithium combustion aerosols in rats. *Fundam Appl Toxicol* 7: 58–67
- ScienceLab (2010) Material Safety Data Sheet on Lithium carbonate (CAS Number 554-13-2, powder, reagent, ACS), Sciencelab.com, Houston, Texas, USA, <http://www.sciencelab.com/msds.phpmsdId=9>
- Schaefer C, Weber-Schöndorfer C, Borisch C, Padberg S, Hoeltzenbein M, Oppermann M, Fritzsche J, Hultsch S, Hüttl E, Kayser A, Panse M, Rohde A (2010) Lithiumsalze. *Arzneimittelsicherheit*

- in Schwangerschaft und Stillzeit, Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Spandauer Damm 130, Haus 10 - 14050 Berlin, <http://www.embryotox.de/lithiumsalze.html>
- Schou M (2005) Die Lithiumtherapie affektiver Störungen, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 1–49
- Singh I (1983) Induction of reverse mutation and mitotic gene conversion by some metal compounds in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 117: 149–152
- Slamenová D, Budayová E, Gábelová A, Morávková A, Pániková L (1986) Results of genotoxicity testing of mazindol (degonan), lithium carbonicum (contemmol) and dropropizine (ditustat) in Chinese hamster V79 and human EUE cells. *Mutat Res* 169: 171–177
- Smith DF (1976) Lithium orotate, carbonate and chloride: pharmacokinetics, polyuria in rats. *Br J Pharmacol* 56: 399–402
- Smith DF, Amdisen A (1983) Central effects of lithium in rats: lithium levels, body weight and water intake. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 52: 81–85
- Smithberg M, Dixit PK (1982) Teratogenic effects of lithium in mice. *Teratology* 26: 239–246
- Sobti RC, Sharma M, Gill RK (1989) Frequency of sister chromatid exchanges (SCEs) and chromosome aberrations (CAs) caused by three salts of lithium (in vivo). *Cytologia* 54: 245–248
- Spiegel HC, Leach LJ, Scott JK, Spiegel CJ, Steinhardt H (1956) Acute inhalation toxicity of lithium hydride. *AMA Arch Ind Health* 14: 468–470
- Sproule B (2002) Lithium in bipolar disorder: can drug concentrations predict therapeutic effect *Clin Pharmacokinet* 41: 639–660
- Strám RJ, Binkova B, Topinka J, Fojtikova I (1990) Inhibition of DNA repair synthesis in the rat by in vivo exposure to psychotropic drugs and reversal of the effect by co-administration with a-tocopherol. *Mutat Res* 244: 331–335
- Srivastava S, Sharma A, Talukder G (1986) Effects of lithium carbonate on cellular systems in mice. *Perspect Cytol Genet* 5: 381–386
- Szabo KT (1970) Teratogenic effect of lithium carbonate in the fetal mouse. *Nature* 225: 73–77
- Thakur SC, Thakur SS, Chaube SK, Singh SP (2003) Subchronic supplementation of lithium carbonate induces reproductive system toxicity in male rat. *Reprod Toxicol* 17: 683–690
- Toledano E, Ogryzko V, Danchin A, Ladant D, Mechold U (2012) 3'-5'-Phosphoadenosine phosphate is an inhibitor of PARP-1 and a potential mediator of the lithium-dependent inhibition of PARP-1 in vivo. *Biochem J* 443: 485–490
- UpToDate Inc (2012) Nephrogenic diabetes insipidus. UpToDate, Waltham, MA, USA, <http://www.uptodate.com/contents/renal-toxicity-of-lithium#H2>
- Wada A, Yokoo H, Yanagita T, Kobayashi H (2005) Lithium: potential therapeutics against acute brain injuries and chronic neurodegenerative diseases. *J Pharmacol Sci* 99: 307–321
- Weiner ML, Batt KJ, Putman DL, Curren RD, Yang LL (1990) Genotoxicity evaluation of lithium hypochlorite. *Toxicology* 65: 1–22
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296
- Wilting I, Heerdink ER, Mersch PP, den Boer JA, Egberts AC, Nolen WA (2009) Association between lithium serum level, mood state, and patient-reported adverse drug reactions during long-term lithium treatment: a naturalistic follow-up study. *Bipolar Disord* 11: 434–440
- Young W (2009) Review of lithium effects on brain and blood. *Cell Transplant* 18: 951–975
- Zarnescu O, Zamfirescu G (2006) Effects of lithium carbonate on rat seminiferous tubules: an ultrastructural study. *Int J Androl* 29: 576–582
- Ziche M, Maiorana A, Oka T, Gullino PM (1980) Influence of lithium on mammary tumor growth in vivo. *Cancer Lett* 9: 219–224

abgeschlossen am 27.02.2013

