

Neurotoxische Enzephalopathie unter Neuroleptika und Lithium

Anamnese

60-jährige Patientin, welche seit 1978 unter einer schizoaffektiven Störung leidet.

Mit kurzem Unterbruch war die Patientin nahezu ein Jahr lang in einer psychiatrischen Klinik hospitalisiert. Seit 2001 nahm sie unregelmäßig Lithium carbonas 450 mg, weshalb ab November 2002 auf Lithium acetatas 536 mg umgestellt wurde. Wenn eine neuroleptische Behandlung erforderlich war, erhielt sie zusätzlich Olanzapin.

Bei Wiedereintritt in die psychiatrische Klinik am 04.12.2002 wurde wegen eines agitiert psychotischen Zustandes und Akathisie die neuroleptische Medikation geändert (Abb. 1). Nach Besserung der psychotischen Symptomatik erfolgte eine weitere Änderung derart, dass vom 06.02.2003 bis 17.03.2003 gleichzeitig drei Neuroleptika (Abb. 1) und Lithium acetatas, dosiert gemäß Lithiumspiegel, gegeben wurden (Abb. 2). Darauf entwickelte sich schleichend ein demenziell anmutendes Zustandsbild (Abb. 1).

Die am 28.05.2003 durchgeführte neuropsychologische Testung zeigte ein deutliches Ausfallprofil, die formalen Kriterien einer Demenz wurden als erfüllt betrachtet. Die MRI-Untersuchung vom

06.06.2003 ergab eine leichte Atrophie der anterioren Kleinhirnhemisphären. Zu weiteren neurologischen Abklärungen wurde die Patientin am 18.06.2003 ambulant auf der Neurologischen Poliklinik des Universitätsspitals Zürich vorgestellt. Dabei ergaben sich keine Hinweise für eine definierbare neurodegenerative Erkrankung oder Demenz. Die Standardlaboruntersuchungen zeigten normale Werte. Der FDG-PET-Befund vom 25.06.2003 war normal.

Aufgrund der Progredienz des pathologischen Zustandsbildes wurde die neuroleptische Medikation erneut geändert (Abb. 3). Am 02.08.2003 traten Symptome eines malignen neuroleptischen Syndroms (MNS) auf (Abb. 3). Daraufhin wurde auch das letzte Neuroleptikum gestoppt. In der Folge bildete sich der Status febrilis zurück.

Zu weiteren Abklärungen wurde die Patientin im Universitätsspital Zürich hospitalisiert.

Klinischer Befund

Bei der Aufnahme am 21.08.2003 zeigte sich eine wache, antriebsgeminderte, angespannte Patientin mit ideomotorischer Apraxie bei starken Defiziten der semantischen, phonematischen, rezeptiven und generativen Sprachproduktion. Sie zeigte eine ausgeprägte Hypomimie und generelle Bradykinese. Gang „marches à petits pas“, vornübergebeugt, Zirkumduktion mit 12 Schritten; Rigor mit Tonuserhöhung sämtlicher Extremitäten; Seborrhö.

Kardiopulmonal kompensiert, normale Puls- und BD-Werte. Bei einem CK-Gesamtwert von 751 U/l und Subfebrilität wurde die Gabe von Lithium acetatas dihydricus 536 mg sistiert.

Bei der psychiatrischen Exploration fand sich ein delirantes Zustandsbild mit Bewusstseinsstörung, wechselnd psychomotorischer Unruhe und Stupor, allopsychischer Desorientierung, illusionären Verknüpfungen.

Abkürzungen	
BD	Blutdruck
CK	Kreatinin-Kinase
CT	Computertomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
FDG-PET	Positronenemissionstomographie mit Fluordesoxyglucose
MRI	Magnet Resonance Imaging

Tabelle 1		
Im Text erwähnte Medikamente		
Wirkstoff	Handelsname	Firma
Lithii carbonas 450 mg corresp. Lithium 12,2 mmol	Quilonorm retard	Doetsch Grether
Lithii acetatas dihydricus 536 corresp. Lithium 8,1 mmol	Quilonorm	Doetsch Grether
Olanzapin	Zyprexa	Lilly
Quetiapin	Seroquel	Astra Zeneca
Haloperidol	Haldol	Janssen Cilag
Clozapin	Leponex	Novartis Pharma
Risperidon	Risperdal	Janssen Cilag
Lorazepam	Temesta	Wyeth

Diagnostik

Die Schädel-CT-Untersuchung vom 22.08.2003 und die Untersuchung des Liquors vom 26.08.2003 zeigten keine pathologischen Befunde. Kein Hinweis auf infektiöses Geschehen. Die CK-Werte normalisierten sich innerhalb von 6 Tagen.

Der EEG-Befund vom 22.08.2003 war vereinbar mit dem Bild einer diffusen Enzephalopathie. Am 26.08.2003 zeigten sich kurze θ -dominante Abschnitte und längere, paroxysmale, frontalebene δ -Rhythmen, wobei die beschriebenen δ -Muster Verdacht auf eine erhebliche Störung der vigilanzsteuernden thalamoretikulären Strukturen erweckten. Eine weitere EEG-Untersuchung vom 28.08.2003 zeigte eine mäßig bis mittelschwer abnorme Hintergrundtätigkeit.

Therapie und Verlauf

Nach Absetzen des Lithiumpräparates kam es zu einer leichten Besserung des Parkinsonoids und des Gangbildes. Unverändert blieb das delirante Zustandsbild. Die Patientin wurde zur weiteren Behandlung wieder in einer psychiatrischen Klinik hospitalisiert.

Die neuropsychologische Untersuchung vom 27.11.2003 zeigte frontale Minderfunktionen bei intaktem verbalem und figuralen Gedächtnis, wobei die Kriterien für eine Demenz nicht erfüllt waren.

Im 5. Monat der Hospitalisation in der psychiatrischen Klinik besserten sich die Symptome und der EEG-Befund. In der Zwischenzeit wurden keine Psychopharmaka gegeben. Es ist unklar, ob irreversible Hirnschäden zurückbleiben werden.

Diskussion

Unseres Erachtens entwickelte die Patientin schleichend [4] eine neurotoxische Enzephalopathie (NTE) während der Behandlungszeit mit der 3fachen neuroleptischen Kombination und Lithium. Auf diesem Boden traten nach der Umstellung auf Risperidon Symptome eines MNS auf.

Die Tatsache, dass Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen sowie demenziell anmutende Verhaltensweisen bereits seit Herbst 2002 vorgelegen hatten

(damals Schädel CT und EEG weitgehend unauffällig), erschwerte die Diagnosestellung. Später wurden die Symptome von zunehmenden Konzentrations-, Merkfähigkeits- und Wortfindungsstörungen, Vergesslichkeit, Verlangsamung, eingeschränktem funktionellem Leistungsvermögen, zeitlicher Desorientierung, innerer Unruhe und Energielosigkeit einerseits als Verschlechterung der psychiatrischen Grunderkrankung, andererseits als eine mögliche beginnende Demenz interpretiert.

Der Fall unserer Patientin erinnert von der klinischen Symptomatik und dem EEG-Befund her an die von Sandyk u. Hurwitz [7], Fetzer et al. [4], Spring [10], Spring u. Frankel [11], Cohen u. Cohen [1] und Swartz [12] beschriebenen Fälle mit einer NTE. Im Unterschied zu diesen Fällen setzte die Symptomatik bei unserer Patientin aber schleichend-progredient ein, und eine Besserung begann erst 5 Monate nach Sistieren der Psychopharmaka.

Differenzialdiagnose

In ihrer Manifestation weisen das MNS [2, 13, 14], die NTE [1, 4, 7, 10, 11] und die nicht akute Lithiumintoxikation [5] große Ähnlichkeiten auf.

Abgrenzung zum MNS

Gegen ein klassisches (schwächer ausgeprägtes) MNS, welches bei der Umstellung von Clozapin auf Risperidon zur Diskussion stand, sprechen folgende Tatsachen:

- Das MNS geht mit leichten Allgemeinveränderungen im EEG einher (z. B. allgemeine Verlangsamung [8]). Diese unterscheiden sich kaum von denjenigen bei einer unkomplizierten Neuroleptikagabe [9]. Unsere Patientin zeigte jedoch hochpathologische EEG-Befunde, welche sich nur langsam, nach Monaten ohne Psychopharmaka, besserten.
- Nach Absetzen der auslösenden Medikamente und entsprechender spezifischer Behandlung bildet sich ein MNS nach 5–10 Tagen wieder zurück [14]. Bleibende Folgen im Sinne von irreversiblen Hirnschädigungen sind nicht bekannt.

Nervenarzt 2005 · 76:756–759
DOI 10.1007/s00115-004-1831-3
© Springer Medizin Verlag 2005

E. Lambrevia · M. Vecellio · H.G. Wieser
C. Buddeberg

Neurotoxische Enzephalopathie unter Neuroleptika und Lithium

Zusammenfassung

Überlappende neuroleptische Medikationen sind in psychiatrischen Behandlungen gelegentlich unumgänglich. Wir berichten über eine unter schizoaffektiver Störung leidende 60-jährige Frau, welche vorübergehend 3 Neuroleptika und Lithium erhielt. Hierunter entwickelte sie eine neurotoxische Enzephalopathie mit Symptomen eines malignen neuroleptischen Syndroms. Gegenwärtig ist unklar, ob irreversible Hirnschäden zurückbleiben werden. Wir empfehlen engmaschige EEG-Kontrollen zur Früherkennung von Neurotoxizität.

Schlüsselwörter

Neurotoxizität · Neuroleptika · Lithium · Enzephalopathie · EEG

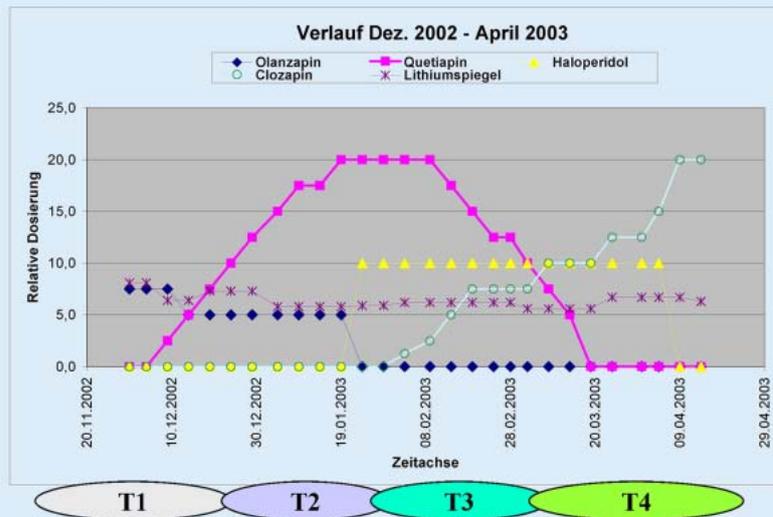
Neurotoxic encephalopathy caused by neuroleptics and lithium

Summary

Treatment of psychiatric patients often necessitates overlapping neuroleptic medication. We report a 60-year-old woman suffering from a schizoaffective disorder who received temporarily three neuroleptics, together with lithium. She developed neurotoxic encephalopathy with symptoms of a malignant neuroleptic syndrome. It is unclear if irreversible brain damage will remain. We recommend frequent electroencephalographic controls for early detection of neurotoxicity.

Keywords

Neurotoxicity · Neuroleptics · Lithium · Encephalopathy · Electroencephalography



Zeitraum	T1 Januar 2003	T2 Februar 2003	T3 März 2003	T4 April-Juni 2003
Medikamente	Olanzapin 5mg/die bis 21.01.03; Quetiapin bis 200mg/die; Haloperidol bis 10mg/die; Lithium acetat dihydricus 536mg 1.5-2 Tabl./die	↓ Quetiapin; Clozapin ↑ bis 75mg/die; Haloperidol 10mg/die; Lithium acetat dihydricus 536mg 1.5-2 Tabl./die	Quetiapin ↓↓ bis 17.03.03; Clozapin ↑ bis 125mg/die; Haloperidol 10mg/die; Lithium acetat dihydricus 536mg 1.5-2 Tabl./die	Haloperidol 10mg/die bis 6.04.03; Clozapin ↑ bis 400mg/die; Lithium acetat dihydricus 536mg 1.5-2 Tabl./die
Klinik	↑ Wahn, Denkzerfahrenheit, Akathisie, Klares Bewusstsein	↓ Wahn, Akathisie <u>Neu:</u> Speichelfluss, Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörungen	Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörungen ↑, <u>Neu:</u> Wortfindungsstörungen	<u>Neu:</u> Desorientierung, Unruhe, Echolalie, Konzentrationsstörungen, Verlangsamung, Energielosigkeit

Abb. 1 ◀ Verlauf Dezember 2002–April 2003

Lithium-Spiegel

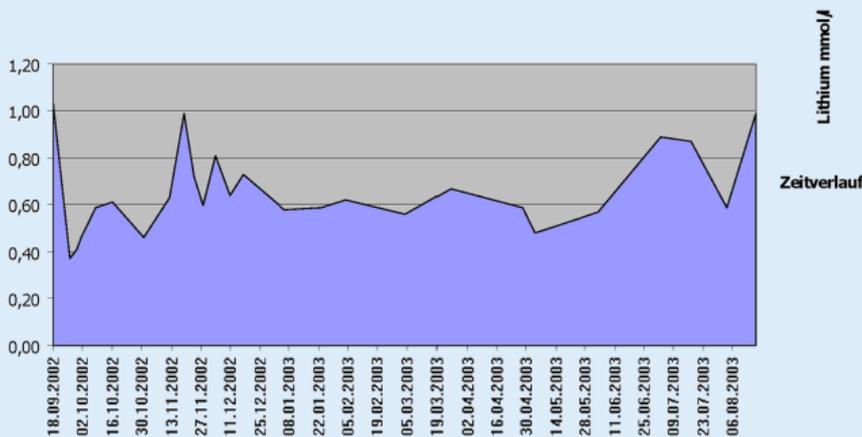


Abb.2 ◀ Lithiumspiegel

Abgrenzung zu der nicht akuten Lithiumintoxikation

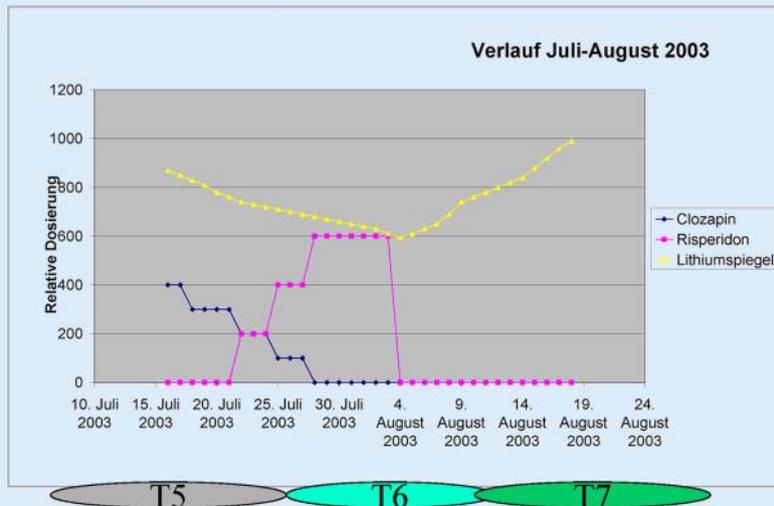
- Der EEG- Befund vom Oktober 2002 ergab keine Hinweise auf eine Enzephalopathie, obwohl die Patientin damals Lithium und Olanzapin einnahm.
- Die Patientin zeigte erstmalig neurotoxische Symptome [4, 10, 11] in zeitlich engem Zusammenhang mit der gleich-

zeitigen Anwendung von 3 Neuroleptika und Lithium.

- Die extrapyramidale Symptomatik bei der nicht akuten Lithiumintoxikation beschränkt sich meistens auf Tremor mit Zahnradphänomenen [5]. Ein voll ausgeprägtes Parkinsonoid sowie zerebelläre Symptome sind nicht typisch. Unsere Patientin wies ein stark ausgeprägtes Parkinsonoid sowie Stand- und Gangunsicherheit auf, was sich

nicht im üblichen zeitlichen Rahmen nach Absetzen des Lithiumpräparates zurückbildete.

- Die Symptome bei der nicht akuten Lithiumintoxikation verschwinden innerhalb von wenigen Tagen bis zu einer Woche nach Sistieren der Lithiummedikation; es werden keine bleibenden Hirnschäden beobachtet [5].



Zeit	T5	T6	T7
	Juli 2003	Anfang – Mitte August 2003	Mitte-Ende August 2003
Medikamente	↓ Clozapin 400mg/die bis 21.07.03; Ab 22.07.03. Risperidon in 2mg Schritten bis 6mg/die; Lithium acetat dihydricus 536mg 1.5-2 Tabl./die	Risperidon 6mg/die bis 03.08.03; Lithium acetat dihydricus 536mg 2x1 Tabl./die	Lithium acetat dihydricus 536mg 1Tabl./die bis 21.08.03; Reservemedikation mit Lorazepam bis 7.5mg/die
Klinik	Hypersalivation, Zunahme der Merkfähigkeitsstörungen Neu: Feinschlägiger Tremor der Hände und Zunge; Stand- und Gangunsicherheit	6 Tage nach Umstellung auf Risperidon Neu: MNS-Symptome: Parkinsonoid, Status febrilis (38.5°C), CK 918U/l	Delir, stark ausgeprägtes Parkinsonoid

Abb. 3 ◀ Verlauf Juli–August 2003

Fazit für die Praxis

Mit Ausnahme einzelner Studien [3, 6, 8] fehlen zurzeit genauere Daten zum Risiko einer gleichzeitigen Behandlung mit Neuroleptika und Lithium. Unklar ist auch, ob bei dieser Kombination Unterschiede zwischen klassischen und atypischen Neuroleptika bestehen. In den meisten beschriebenen Fällen einer NTE handelt es sich um Kombinationen mit einem Neuroleptikum und Lithium (▣ Tabelle 1). Man kann vermuten, dass die gleichzeitige Einnahme von mehreren Neuroleptika und Lithium ein hohes Risiko für die Entwicklung einer NTE darstellt.

Unumgängliche, überlappende neuroleptische Umstellungen bei gleichzeitiger Behandlung mit Lithium sollten nur unter engmaschigen EEG-Kontrollen durchgeführt werden, da die Entwicklung eines pathologischen EEG der früheste Hinweis auf Neurotoxizität sein kann und der klinischen und neuropsychologischen Manifestation von Symptomen vorausgeht [8].

Korrespondierender Autor

Dr. E. Lambreva

Psychosoziale Medizin, Universitätsspital Zürich, Haldenbachstrasse 18, 8091 Zürich, Schweiz
E-Mail: evelina.lambreva@usz.ch

Danksagung

Wir danken Herrn Dr. med. O. Hartmann, Psychiatrische Privatklinik Sanatorium Kilchberg, und Herrn PD Dr. med. H. Böker, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, für ihre wertvolle Zusammenarbeit und Bereitstellung von Informationen.

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

- Cohen WJ, Cohen NH (1974) Lithium carbonate, haloperidol, and irreversible brain damage. *JAMA* 230:1283–1287
- Dahm JB, Trenckmann U (1991) Malignes neuroleptisches Syndrom. *Med Klin* 86:601–604
- Emilien G, Maloteaux JM (1996) Lithium neurotoxicity at low therapeutic doses. Hypotheses for causes and mechanism of action following a retrospective analysis of published case reports. *Acta Neurol Belg* 96:281–293

- Fetzer J, Kader G, Danahy S (1981) Lithium encephalopathy: a clinical, psychiatric, and EEG evaluation. *Am J Psychiatry* 138:1622–1623
- Ghadirian AM, Lehmann HE (1980) Neurological side effects of lithium: organic brain syndrome, seizures, extrapyramidal side effects and EEG changes. *Compr Psychiatry* 21:327–335
- Prakash R, Kelwala S, Ban TA (1982) Neurotoxicity with combined administration of lithium and a neuroleptic. *Compr Psychiatry* 23:271–273
- Sandyk R, Hurwitz MD (1983) Toxic irreversible encephalopathy induced by lithium carbonate and haloperidol. *S Afr Med J* 64:875–876
- Saran A, Addy O, Foliari RH et al. (1988) Electroencephalographic changes and other indices of neurotoxicity with haloperidol-lithium therapy. *Neuropsychobiology* 20:152–157
- Spieß-Kiefer C, Hippus H (1986) Malignes Neuroleptisches Syndrom und Maligne Hyperthermie – ein Vergleich. *Fortschr Neurol Psychiatr* 54:158–170
- Spring GK (1979) Neurotoxicity with combined use of lithium and thioridazine. *J Clin Psychiatry* 40:135–138
- Spring GK, Frankel M (1981) New data on lithium and haloperidol incompatibility. *Am J Psychiatry* 138:818–821
- Swartz CM (2001) Olanzapine-lithium encephalopathy (letter). *Psychosomatics* 42:370
- Védie C, Poinso F, Hemmi F et al. (2000) Mayor symptoms and differential diagnosis of neuroleptic malignant syndrome: three case reports. *Eur Psychiatry* 15:334–337
- Wäger O, Hell D (1988) Malignes neuroleptisches Syndrom. *Schweiz Med Wochenschr* 118:27–31