

Neurotoxische Nebenwirkungen von Lithium

Armand Hausmann

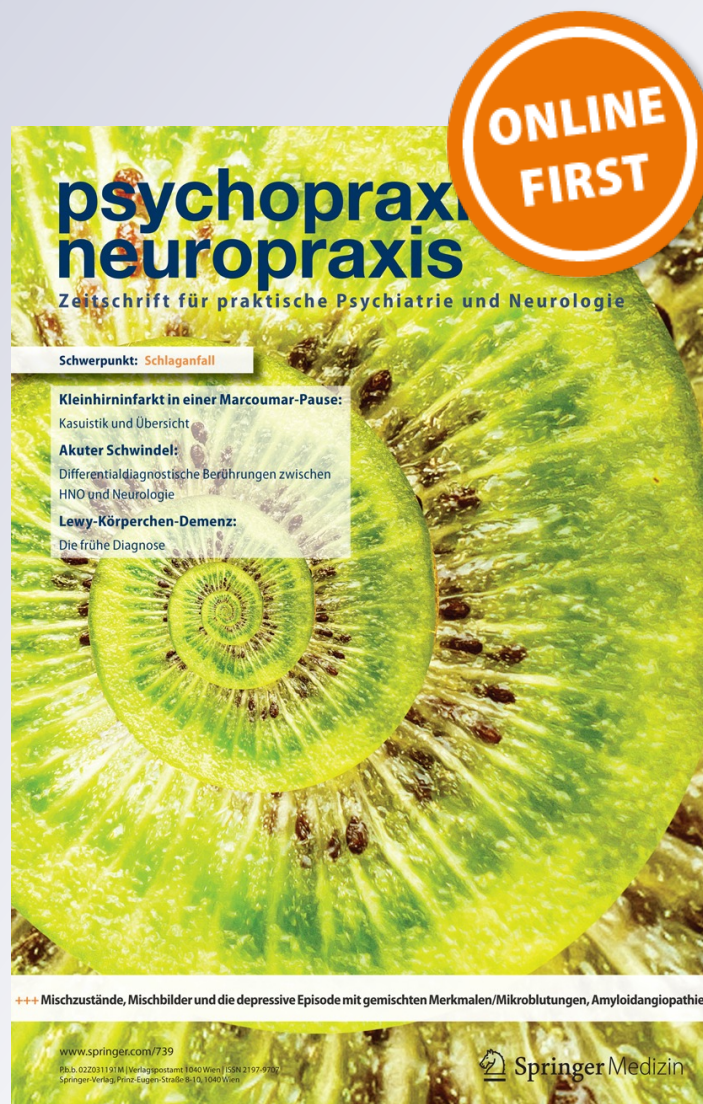
psychopraxis. neuropraxis

Zeitschrift für praktische Psychiatrie und Neurologie

ISSN 2197-9707

psychopraxis. neuropraxis

DOI 10.1007/s00739-015-0251-4



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer-Verlag Wien. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Armand Hausmann

Department für Psychiatrie und Psychotherapie, Univ.-Klinik für Allgemeine Psychiatrie und Sozialpsychiatrie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Neurotoxische Nebenwirkungen von Lithium

Zusatzmaterial online

In der Online-Version dieses Artikels (doi:10.1007/s00739-015-0251-4) finden Sie weiterführende Literatur zum Thema.

Falldarstellung

Ein 62-jähriger aggressiver, sehr agitierter und verwirrter Patient wird vom Amtsarzt in Begleitung durch die Polizei in der Klinik vorgestellt. Der Patient halluziniert offenbar auch; zumindest lassen das die Ausführungen der begleitenden Ehefrau und des Sohnes, die die Polizei verständigt hatten, erahnen. Nach der Erstversorgung des Patienten mit einer antiaggressiven Therapie berichten die Angehörigen weiter, dass der Ehemann seit Jahren an einer bipolaren Erkrankung leide. Er habe schon öfters manische, aber auch depressive Episoden erlitten.

In diesem Zustand hätten sie ihn jedoch noch nie gesehen, zumal sich dieser relativ schnell entwickelt habe. Die aktuelle Symptomatik sei unverständlich, da er die Medikation immer sehr regelmäßig eingenommen habe. Seit einigen Monaten habe der Patient einen hohen Blutdruck entwickelt und vor wenigen Tagen vom Internisten ein neues Medikament verordnet bekommen. Er habe am Vortag über Durchfall geklagt und sei sehr oft auf der Toilette gewesen. Aus dem mitgebrachten Verordnungsschreiben des Hausarztes kann entnommen werden, dass der Patient neben Quilonorm 1-0-0-1 auch Captopril und Hydrochlorothiazid 50 mg verordnet bekommen hatte.

Es stellt sich die Frage, ob es sich bei diesem Patienten um eine manisch-psychotische Exazerbation der bipolaren Erkrankung oder eine Nebenwirkung der Lithium-Therapie handelt.

Da der Patient zusätzlich zu seiner Lithium-Medikation ein Diuretikum verschrieben bekam, ist primär an eine pharmakodynamische Interaktion der beiden Medikamente zu denken.

Zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigt der Patient neurotoxische Symptome einer Lithium-Intoxikation, da er verwirrt und nicht verworren imponiert. Die berichtete Diarrhoe verstärkt diesen klinischen Eindruck. Zusätzlich bietet der Patient eine psychiatrische Symptomatik, die in der akuten halluzinatorischen Symptomatik gipfelt. Da er seine Medikation beständig eingenommen hat und die Symptomatik akut einsetzte, ist auch hier von einer lithiumtoxischen Nebenwirkung und nicht von einem psychiatrischen Rezidiv auszugehen. Auch wenn sehr unwahrscheinlich, ist zumindest theoretisch eine durch einen Hyperparathyreoidismus bedingte Hyperkalzämie auszuschließen. Diese kann z. B. eine Manie, eine Verwirrtheit sowie gastrointestinale Symptome auslösen (■ **Tab. 1 und 2**). Daher ist es bei Lithium-Patienten ratsam, einmal jährlich Kalzium- sowie Parathormonkontrollen durchzuführen (■ **Tab. 3**). Auch wurden bei 30 % der Patienten unter Lithium von Hypomagnesiämien berichtet (■ **Tab. 3**).

Ausgehend von der oben beschriebenen Kasuistik werden in den nächsten Ka-

piteln die über diesen Fall hinausgehenden akuten und chronischen, reversiblen und nicht reversiblen neurotoxischen Symptome einer Lithium-Intoxikation sowie die möglichen pharmakodynamischen Interaktionen, die zu dieser Intoxikation geführt haben, besprochen.

Pharmakodynamische Interaktionen

Zahlreiche kinetische Interaktionen von Lithium in Kombination mit anderen Medikamenten wurden beschrieben. Es handelt sich normalerweise um eine Reduktion der Clearance von Lithium und eine dementsprechend erhöhte Toxizität. Des Weiteren wird über Interaktionen mit Natrium depletierenden Diuretika, vor allem Thiazide, ACE-Inhibitoren sowie mit nicht steroidal Antiphlogistika berichtet.

Obschon der Wirkmechanismus unerforscht ist, sind ACE-Hemmer bekannt für ihre Lithium-Retentionseffekte. Fallberichte von Lithium-Intoxikation bestehen auch bei Gabe von Kalziumkanalantagonisten, sowie Angiotensin II Typ-I-Rezeptorantagonisten. Xantine wie Theophyllin und Coffein tendieren dazu, die Lithium-Konzentration zu senken. Potenzielles Intoxikationsrisiko besteht nach Absetzen von diesen Xantinen nach län-

Tab. 1 Durch Lithium bedingte Kalzium resp. Parathormonveränderungen

–Eine persistierende Hyperkalzämie in Zusammenhang mit einer Langzeit-Lithium-Therapie wurde erstmals 1973 beschrieben.
–Die Hyperkalzämie wurde 1978 auf einen Hyperparathyreoidismus zurückgeführt.
–Eine Hyperkalzämie tritt je nach Literatur bei 15–20 % bzw. bei 10–42 % der Patienten in unterschiedlicher Ausprägung auf. Dabei kann das Phosphat normal oder erniedrigt sein.
–In einer prospektiven 2-Jahres-Studie waren bei 29 % der Patienten die Parathormonspiegel eindeutig erhöht. Als gegenregulatorischer Mechanismus war auch die renale Reabsorption von Kalzium erhöht. Nüchtern- und 24-Stunden-Harn waren deutlich erniedrigt, sodass es wahrscheinlich nicht wie beim primären Hyperparathyreoidismus zu einer Knochenresorption kommt.

Psychiatrie

Tab. 2 Symptome einer Hyperkalzämie

Psychiatrische Symptomatik Konzentrations- und Gedächtnisstörungen
–Antriebsstörungen
–Auslösung von Depressionen
–Manien, Verwirrtheit, Bewusstseinstrübung
–Koma
Muskuläre Symptomatik: Muskelschwäche und Hyporeflexie
Renale Symptomatik: Polyurie, Polydipsie, Dehydratation
–Elektrolytverlust, Nephrolithiasis
–Nephrokalzinose
Kardiale Symptomatik: Verkürzung der QT-Zeit, Digitalisempfindlichkeit
–Herzrhythmusstörungen
–Arterielle Hypertonie
Gastrointestinale Symptomatik: Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen
–Obstipation, Ulzerationen, Pankreatitis
–Gewichtsverlust (selten)
Ibbeken et al.

Tab. 3 Empfohlene Parameter und Kontrollintervalle bei Lithium-Patienten

Parameter	Initial	Nach Monaten						Viertel-jährlich	Halb-jährlich	Jährlich
		1	2	3	4	5	6			
RR/Puls	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
Blutbild	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		
TSH	✓								✓	
NFP	✓			✓				✓	✓	
eGFR	✓								✓	
LFP	✓	✓	✓	✓			✓	✓		
EKG	✓			✓ ^a			✓ ^a		✓	
EEG	✓			✓ ^b			✓ ^b		✓	
Bauchumfang	✓								✓	
Parathormon	✓									✓
Calcium	✓									✓
Phosphat	✓									✓
Magnesium	✓									✓

TSH Thyreotropin, NFP Nierenfunktionsparameter, LFP Leberfunktionsproben, eGFR elektronisch ermittelte glomeruläre Filtrationsrate.
^a Patienten ≥ 50 Jahre mit kardiovaskulären Problemen.
^b Patienten mit hirnorganischen Symptomen.

gerer Einnahme mit einer Zunahme von 20–25 % der Plasma-Lithium-Konzentration. Dies ist wichtig bei Veränderungen der Kaffeetrinkgewohnheiten beispielsweise bei stationären Aufnahmen.

Alle nicht steroidal Antiphlogistika mit der Ausnahme von Aspirin erhöhen die Lithium-Konzentrationen um 15–30 %. Seltene Fälle von Lithium-Toxizität wurden bei zeitgleicher Einnahme von Trimetoprin, Metronidazol, Tetrazyklinen, Levofloxazin sowie mit neueren COX-II-Hemmern berichtet. SSRI („selective serotonin reuptake inhibitor“) in Kombination mit Lithium können ein serotonerges Syndrom auslösen.

Der serotonerge Effekt von Clozapin in Kombination mit Lithium wurde auch in zwei Fallberichten auf die pharmakodynamische Interaktion der beiden Substanzen zurückgeführt. Neurotoxische Nebenwirkungen bei Kombinationstherapien mit klassischen und neueren Antipsychotika, wie Risperidon wurden in 18 Fällen berichtet.

Klinische Empfehlung

Es wird als sicher betrachtet, die Lithium-Dosis um 40–50 % zu reduzieren, bevor man ein Diuretikum hinzuthertapiert. Dann sollten die renale Funktion und die

Plasma-Lithium-Konzentrationen täglich beobachtet werden und die Lithium-Dosis in einen klinisch wirksamen Bereich angehoben werden. Ein anderer Zugang ist, Thiazid-Diuretika zu vermeiden und auf ein Kalium sparendes Diuretikum umzusteigen.

» Die Lithium-Dosis sollte um 40–50 % gesenkt werden, bevor ein Diuretikum hinzuthertapiert wird

Auch Schleifendiuretika wurden mit vermehrten stationären Aufnahmen wegen Lithium-Toxizität in Verbindung gebracht. Amilorid wird häufig verwendet, um den lithiuminduzierten Diabetes insipidus zu behandeln, und gilt als Diuretikum der ersten Wahl.

Toxizität

Klinisch gesehen bestehen zwei Arten einer Lithium-Toxizität. Die akute Intoxikation ist charakterisiert durch hohe Plasma-Lithium-Konzentrationen (>1,2 mmol/l), aber relative milde Symptome. Bei der akuten Intoxikation sind zwei klinische Situationen zu unterscheiden:

- Eine akute Überdosierung besteht, wenn der Patient, ohne vorbestehende Lithium-Therapie akzidentell Lithium einnahm oder es zu einer Interaktion mit anderen Medikamenten kam.
- Eine andere Situation stellt die akute Überdosierung bei aktueller Lithiumtherapie dar. Beispielsweise bei Lithium-Ingestion in suizidaler Absicht.

Chronische Intoxikationen sind charakterisiert durch schwere klinische Symptome, obschon die Plasmakonzentrationen sich im therapeutischen Bereich bewegen. Die chronische Vergiftung entwickelt, sich ohne dass eine akute Überdosierung dokumentiert werden kann.

Überdosierung und akute Intoxikation

Überdosierung unter laufender Lithium-Therapie

Diese Gruppe stellt die größte Gruppe der Intoxikationen dar. Da Lithium-Spiegel bereits ein Gleichgewicht zwischen Plasma und ZNS erreicht haben, können in diesen Fällen auch mäßige Erhöhungen mit schweren klinischen Symptomen, wie oben beschrieben, einhergehen. Überdies

hat die Lithium-Ausscheidung über die Niere ein oberes Limit. Wenn diese Grenze erreicht ist, kommt es zu einer raschen Akkumulation.

Das klinische Bild bei **leicht toxischen Lithium-Serum-Konzentrationen (1,5–2,0 mmol/l)** wird geprägt durch zentralnervöse Symptome wie Lethargie, Schläfrigkeit und grobschlägigem Tremor und Muskelschwäche sowie gastrointestinalen Symptomen wie Diarrhöen, Übelkeit und/oder Erbrechen.

Toxische Lithium-Serum-Konzentrationen von 2,0–2,5 mmol/l induzieren Verwirrheitszustände in Kombination mit zerebellären Symptomen (Dysarthrie, Ataxie, Nystagmus). Diese prägen das Bild, wobei manchmal auch extrapyramidale und neuromuskuläre Symptome wie Faszikulationen und Myoklonien sowie Polyneuropathien sich hinzugesellen können. Renale Symptome wie Polyurie, Polydipsie oder nephrogener Diabetes insipidus können vorhanden sein. EKG-Veränderungen (abgeflachte oder negative T-Wellen) sind manchmal zu beobachten.

Bei hochtoxischen Lithium-Serum-Konzentrationen (ab 2,5 mmol/l) treten eine Bewusstseinsstörung, gesteigerte Sehnenreflexe, epileptische Anfälle und Synkopen auf. Kardiovaskuläre Zeichen wie Arrhythmien und niedriger Blutdruck bis hin zum Schockzustand können ebenso vorkommen wie ein akutes Atemnotsyndrom. Hochgradigen Lithium-Intoxikationen führen beim Ausbleiben von Gegenmaßnahmen zum Tod oder Hypo- aber auch Hyperthermien. Eine Niereninsuffizienz in Kombination mit anderen Symptomen führt zum Koma.

» Hochgradige Lithium-Intoxikationen ohne Gegenmaßnahmen führen zum Tod

Die Symptome können mit zeitlicher Verzögerung auftreten, insbesondere wenn es sich beim Lithium um ein retardiertes Präparat handelt. In einigen dokumentierten Fällen wurden Spitzenplasmawerte erst 12 h nach Ingestion erreicht.

Akute Symptome bei chronischer Vergiftung

Über chronische Vergiftungen/Überdosierungen wurde zahlreich berichtet. Diese Form der Überdosierung kann zu jedem Zeitpunkt einer Lithiumtherapie auftreten. Faktoren, die dazu beitragen, sind Änderung der täglichen Dosis, chronische Überdosierung, Veränderungen von Natrium- und des Wasserhaushalts, durch Schwitzen oder Fieber, Nierenerkrankungen sowie Interaktionen mit anderen Medikamenten.

Die Anzahl der kompletten Genesungen nach Lithium-Intoxikation beträgt 75 %. Etwa 10 % behalten persistierende Symptome wie renale oder ZNS-Läsionen. Bei 15 % ist der Ausgang fatal.

Klinisches Vorgehen. Die Induktion von Erbrechen, Magenauspumpen, Schutz der Atemwege und Legen eines zentralen Zugangs sind die Methoden, die hier wie bei jeder Intoxikation vorgenommen werden. Die Gabe von Tierkohle, obwohl zur Absorption elektrisch geladener Teilchen wie Lithiumsalzen unbrauchbar, sollte gegeben werden, um eventuell zusätzlich eingenommene Medikamente zu neutralisieren.

Die Induktion von Erbrechen, Magenauspumpen, Schutz der Atemwege und Legen eines zentralen Zugangs sind die Methoden, die hier wie bei jeder Intoxikation vorgenommen werden. Die Gabe von Tierkohle, obwohl zur Absorption elektrisch geladener Teilchen wie Lithiumsalzen unbrauchbar, sollte gegeben werden, um eventuell zusätzlich eingenommene Medikamente zu neutralisieren.

Engmaschige Überwachung sowie andere supportive Maßnahmen sollten implementiert werden, da eine Dehydratation oft vorkommt. Daher sollten Kochsalzlösungen infundiert werden. Bei schweren toxischen Symptomen sollte der Patient auf die Intensivstation verlegt werden, um eine engmaschige Überwachung zu gewährleisten, da manche Patienten, die initial orientiert sind, nach 24–48 h einen kritischen Zustand entwickeln können.

Die Hämodialyse ist besser wirksam als die Gabe von Diuretika. Eine Dialyse, oft der einzige Weg um erhöhte Li-

psychopraxis.neuropraxis
DOI 10.1007/s00739-015-0251-4
© Springer-Verlag Wien 2015

A. Hausmann

Neurotoxische Nebenwirkungen von Lithium

Zusammenfassung

Ein agitiert psychotischer Patient wird in die Klinik zwangseingewiesen. Außenanamnestisch werden eine bipolare Störung sowie eine seit kurzer Zeit bestehende antidiuretische Therapie in Kombination mit Lithium erhoben. Der Patient bietet ein agitiert psychotisches Zustandsbild. Anhand dieser Kasuistik werden die Differenzialdiagnose zwischen manischem Rezidiv mit psychotischen Symptomen sowie die neurotoxischen Nebenwirkungen einer Lithium-Therapie besprochen. Infolge werden potenzielle von Lithium induzierte neurotoxische und gastrointestinale Symptome aufgelistet.

Schlüsselwörter

Fallbericht · Lithium · Pharmakodynamische Interaktionen · Intoxikation · Neurologische Symptome

Neurotoxic adverse effects of lithium

Abstract

An agitated psychotic patient is was admitted to a closed psychiatric ward. He was had been diagnosed as being bipolar. In addition to his lithium medication he got had been prescribed diuretics for the last few days. Based on this case report a differential diagnosis between a manic psychotic relapse and lithium-induced toxic effects are discussed. In addition all potential lithium-induced neurotoxic and gastrointestinal adverse events are listed.

Keywords

Casereport · Lithium · Pharmacodynamic interactions · Poisoning · Neurological symptoms

thium-Spiegel zu evakuieren, sollte begonnen werden. Die Peritonealdialyse schafft 15 ml/min und die Hämodialyse, die mittlerweile als der Goldstandard betrachtet wird, filtert 50 ml/min. Die Indikation zur Dialyse erfolgt aufgrund der Schwere der klinischen Symptome wie Koma, epileptische Anfälle, respiratorische Insuffizienz sowie aufgrund pharmakokinetischer Überlegungen hinsichtlich Absorption (kontinuierliche gastrointes-

Tab. 4 Therapie des unkomplizierten durch Lithium induzierten Tremors

Medikament	Empfohlene Dosen (mg)
Propranolol (Inderal®)	60–320
Primidon (Mysoline®)	Beginn: 25–75 Erhaltung: 250
Gabapentin (Neurontin®)	Beginn: 400 Erhaltung: 1200–3600
Topiramate (Topamax®)	Beginn: 25 Erhaltung: 200–400
Clonazepam (Rivotril®)	0,5–6
Alprazolam (Xanor®)	0,5–3

Baek et al.

tinale Absorption bei retardiertem Präparat), Verteilung (Gleichgewicht zwischen ZNS und Blut schon erreicht oder nicht) und Ausscheidung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min und Lithium-Clearance < 20 ml/min).

Die Lithium-Clearance wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{Lithium-Clearance} = \frac{\text{Lithium-Konzentration im Harn} \times \text{Urinflow (ml/min)}}{\text{Lithium-Konzentration im Plasma}}$$

Nach der Hämodialyse kommt es häufig zu Rebound-Mechanismen mit steigenden Konzentrationen im Plasma, die 6–12 h später auftreten können. So muss eine Hämodialyse öfter wiederholt werden. Eine andere Modalität, um diese Rebound-Phänomene zu verhindern, ist eine kontinuierliche arteriovenöse oder venovenöse Hämodialyse.

Lithium und gastrointestinale Symptome

Erbrechen und Übelkeit, abdominale Schmerzen und im Speziellen Diarrhoe sind Nebenwirkungen einer Lithium-Therapie. Die Symptome treten besonders oft bei Implementierung der Therapie auf. Treten sie später auf, sind sie ein Hinweis auf eine Lithium-Intoxikation.

Klinische Empfehlung. Bei nicht toxischen Lithium-Spiegeln können gastrointestinale Symptome durch einen Wechsel von Lithiumcarbonat auf Lithiumcitrat verbessert werden. Retardierte Präparate

scheinen insgesamt mit weniger gastrointestinalen Symptomen behaftet zu sein.

Neurotoxische Symptome unter Lithium

Bei den Lithium-Nebenwirkungen besteht ein Kontinuum von simplen Nebenwirkungen zu reversibler Lithium- und schließlich irreversibler Lithium-Neurotoxizität. Als reversible Lithium-Neurotoxizität wurden neurologische Symptome definiert, von denen sich Patienten auch nach über zwei Monaten ohne verbleibende Restsymptomatik erholen. Irreversible Lithium-Neurotoxizität wird definiert als ein Persistieren der Symptome über zwei Monate hinaus. Begünstigende Faktoren bestehen in einer Überdosis; andere Faktoren sind nicht gut definiert.

Reversible neurologische Lithiumtoxizität

Plasma-Lithium-Konzentrationen haben Konzentrationsspitzen nach 4–12 h nach Einnahme, wobei wegen der Blut-Hirn-Schranke die Lithium-Konzentrationen im ZNS erst nach 24 h den Peak erreichen. Diese graduelle Akkumulation im ZNS wird dadurch verschärft, dass die Halbwertszeit von Lithium in neuralem Gewebe länger ist als die im Plasma.

Lithium induzierter Tremor

Der Lithium induzierte Tremor kommt häufig vor, wird aber klinisch oft übersehen. Es handelt sich um einen Haltungstremor mit der Subklassifikation übertrieben gesteigerter physiologischer Tremor. Es besteht ein seitengleicher Ruhetremor (8–12 Hz) der Hände oder der oberen Extremitäten, der sich bei zielgerichteter Aktivität verschlechtert. Da der Lithium-Tremor klinisch dem essenziellen Tremor gleicht, wird er von einigen Autoren als dessen Unterform gesehen. Normalerweise beginnt er zeitgleich mit der Lithium-Gabe, kann aber auch zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Beginn der Therapie auftreten. Die Ausprägung korreliert mit der Lithium-Dosis bzw. dem Plasmaspiegel und ist nicht progressiv. Die zeitgleiche Gabe von dopaminergen und betaadrenergen Substanzen, Valproat, Carbamazepin oder proserotonergen Substanzen

erhöhen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens. Andere Risikofaktoren, die das klinische Bild verschlechtern, sind emotionaler oder physischer Stress, Angst, Alkoholentzug oder Kaffeegenuss.

In einem Review von Gelenberg et al. wurde die Prävalenz des unkomplizierten Lithium-Tremors mit 27 % angegeben, wobei sehr große Unterschiede zwischen den Studien bestanden (4–65 %). Der von Lithium induzierte Tremor ist einer der Gründe, weswegen Patienten mit der Einnahme aufhören. Vestergaard et al. konnten dokumentieren, dass 5 % der Patienten mit durch Lithium induziertem Tremor schon vorher an einem Tremor der Hände litten. Die Therapie kann in einer Adjustierung der Dosis, sobald es die klinische Wirksamkeit nicht beeinträchtigt, bestehen. Propranolol, Benzodiazepine oder Antiepileptika können zur Therapie verabreicht werden (■ Tab. 4).

Diese Form des Tremors muss abgegrenzt werden von anderen unter Lithium-Therapie auftretenden Tremors. Nach chronischer Lithium-Gabe wird manchmal ein selten auftretender Tremor beobachtet, der niederfrequenter ist eher einen Parkinson-Charakter aufweist.

Tremor kann aber auch ein erstes Symptom einer Lithium-Intoxikation darstellen. Diese klinische differenzialdiagnostische Abgrenzung ist wichtig, da in diesem Fall andere therapeutische Maßnahmen zu treffen sind. Bei der Intoxikation ist der Tremor das häufigste Symptom, das bei etwa der Hälfte der Patienten auftritt. Diese Form des Tremors ist aber unregelmäßig, prominenter und grobschlägiger ausgeprägt und öfters generalisiert auftretend. Symptome wie Delir und andere Symptome einer Lithium-Intoxikation (EKG-Veränderungen, gastrointestinale Symptome) begleiten diesen Tremor. Diese Symptome sistieren im Schnitt 3–4 Tage nach Absetzen von Lithium. Bei Fortsetzung der Lithium-Therapie, kann sich ein zerebellärer Tremor entwickeln, der begleitet wird von Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus als Zeichen einer irreversiblen neuronalen Schädigung.

Lithium und kognitive Nebenwirkungen

Kognitive Nebenwirkungen von Lithium sind zwar oft eine Ursache für Nichtadhärenz, wurden aber erstaunlicherweise bisher kaum systematisch erhoben. Die bestehende Literatur ist zum Teil widersprüchlich, wobei öfters von einer Verlangsamung psychischer Vorgänge berichtet wird. Patienten berichten selber über einen Antriebsverlust sowie einen Verlust der Produktivität und Kreativität. Diese kognitiven Beeinträchtigungen treten normalerweise innerhalb von 6–8 Monaten nach Therapiebeginn auf, beziehen sich oft auf den Verlust exekutiver Funktionen und sind nicht progressiv. Stip et al. beschrieben in ihrer 10 Publikationen umfassenden Übersichtsarbeit eine leicht verringerte Vigilanz und Aufmerksamkeit sowie negative Effekte auf das Kurzzeitgedächtnis. Diese Effekte konnten aber nach Einmalgabe nicht beobachtet werden. Negative Effekte aufs Lernen sowie psychomotorische Verlangsamung wurden ebenfalls beschrieben.

Andere reversible neurotoxische Lithium-Symptome

Toxische Lithium-Symptome können sowohl initial, wenige Tage nach Therapiebeginn, als auch erst nach Jahren einer phasenprophylaktischen Therapie auftreten. Manchmal fehlen die frühen Zeichen einer akuten Lithium-Neurotoxizität und die Patienten schlittern graduell in eine schwere Symptomatik hinein.

Seltene Symptome bestehen in einem Serotonin-Syndrom ähnlichen Symptom, in einer ähnlichen Symptomatik (1 berichteter Fall) eines malignen Neuroleptika-Syndroms (1 berichteter Fall) oder einer Jakob-Creutzfeldt ähnlichen Symptomatik (6 berichtete Fälle). Das durch Lithium induzierte Serotonin-Syndrom beinhaltet akathische Symptome, Myoklonus, Hyperreflexie, Tremor sowie Diarrhoe. Das maligne Neuroleptika ähnliche Syndrom besteht aus erhöhtem Puls, Bluthochdruck, sowie erhöhter Temperatur.

Sechs Fälle von Jakob-Creutzfeldt ähnlichen Symptomen beinhalteten Ataxie, Myklonie, sowie Wesens- und Verhaltensänderungen sowie eine rasch progressiv sich entwickelnde Demenz.

Andere Verhaltensänderungen präsentieren sich klinisch als Fluktuation der Bewusstseinslage bis zur deliranten Verwirrtheit mit Desorientiertheit, Gedächtnisproblemen sowie optischen und akustischen Halluzinationen. Nicht gesehen wurden Choreoathetosen, Hirnstammsymptome sowie periphere Polyneuropathien wie sie bei einem irreversiblen neurotoxischen Syndrom vorkommen.

Eine bisher nie beschriebene reversible Nebenwirkung von Lithium, das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES) wurde 2014 publiziert. PRES kommt bei so unterschiedlichen klinischen Szenarien wie z. B. einer Hypertension, bei der die autoregulative Kontrolle des ZNS überschritten wird, bei Sepsis, bei Autoimmunerkrankungen, bei Chemotherapie und nach Transplantationen und während der Schwangerschaft vor.

Beschleunigende pharmakodynamische Faktoren waren vielfältig. So wurden Kombinationen mit Antipsychotika, neurologische Erkrankungen sowie abnormale Lithium-Gewebe-Spiegel ins Feld geführt. Kombinationen mit Antipsychotika bildeten in den meisten Fällen begünstigende Faktoren.

Lithium und EEG

Unter Lithium-Therapie wurden im EEG allgemeine pathologische Veränderungen wie eine diffuse Verlangsamung mit periodischer Einlagerung von Komplexen oder mit milden diffusen Theta-Wellen-Einlagerungen auch manchmal bei normalem Lithium-Spiegel beobachtet. Unter Lithium wurden aber auch epilepsietypische steile Potenziale wie Spitzen beschrieben, die eine Epilepsie-Abklärung notwendig machen bzw. einen Hinweis auf eine durch Lithium bedingte Neurotoxizität geben. Patienten mit einem abnormen EEG vor Beginn der Lithium-Therapie boten erhöhte Raten an neurotoxischen Symptomen sowie erhöhte Raten an EEG-Veränderungen bei chronischer Lithium-Administration.

Klinische Empfehlung. Niedere Lithium-Dosierungen wurden bei vorgeschädigten Patienten vorgeschlagen. Insgesamt sind EEG-Veränderungen unter Lithium aber rare Phänomene.

Lithium und epileptische Anfälle

Eine hohe Empfindlichkeit auf Lithium wurde bei zerebraler Vorschädigung gesehen. Individuen mit z. B. Fieberkrämpfen in der Vorgeschichte könnten eine höhere Empfindlichkeit für die Entwicklung von Lithium induzierten epileptischen Krämpfen, sogar bei normalen Spiegeln, besitzen. In der Literatur sind auch 8 Fälle von non-convulsivem Status während einer Lithium-Therapie auch bei normalem Plasmaspiegel berichtet worden.

Irreversible durch Lithium bedingte Neurotoxizität

Zum ersten Mal wurden über Lithium induzierte irreversible neurotoxische Schäden in den frühen 1980er Jahren berichtet. Es wurde das Akronym SILENT („syndrome of irreversible lithium effectuated neurotoxicity“) geprägt. Als Kriterium wird allgemein die Persistenz über 2 Monate angenommen.

Eine neuere Übersichtsarbeit von Adityan et al. sammelte insgesamt 90 Fälle von SILENT. Eine persistierende zerebelläre Symptomatik, persistierende extrapyramidale Symptome sowie demenzielle Zustände als Spätschäden wurden am häufigsten beschrieben, wobei aber auch atypische Symptome vorkommen können. Diese sind ein Nystagmus, eine retrobulbäre optische Neuritis, ein persistierendes Papillenödem, Blindheit, choreoathetotische Bewegungen sowie periphere Neuropathien, die sowohl motorischer wie auch sensorischer Natur sein können. Die Spätschäden können auch ohne berichtete akute Symptome auftreten. Dies gilt vor allem für die atypischen Präsentationen. SILENT kann auch bei normalen Lithium-Konzentrationen vorkommen. Die beschriebenen Dosen reichen von 438–8100 mg/Tag und die Plasma-Spiegel von 0,1–8 mmol/l.

Fazit für die Praxis

- Auch wenn neurotoxische Symptome wie beispielsweise ein hochfrequenter Tremor eine häufige aber benigne Nebenwirkung darstellt, so sollte dieser doch auch an ernstere Lithium induzierte Nebenwirkungen denken lassen.

Psychiatrie

- Schwere neurotoxische Nebenwirkungen scheinen aber rare Phänomene darzustellen. Komedikationen sollten stets in die klinischen Überlegungen mit einfließen.
- Beim Auftreten unspezifischer Symptome unter Lithium ist auch an eine durch Hypoparathyreoidismus induzierte Hypokalzämie zudenken.

Korrespondenzadresse



Univ.-Prof. Dr. A. Hausmann
Department für Psychiatrie
und Psychotherapie, Univ.-
Klinik für Allgemeine
Psychiatrie und
Sozialpsychiatrie
Medizinische Universität
Innsbruck, Anichstrasse 35
6020 Innsbruck
armand.hausmann@i-med.
ac.at

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Hausmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.