Lithium: Medikation und Intoxikation

F. Trümpler, T. Schläpfer

Heftige Reaktion nach Lithiumgabe bei einer ältern, depressiven Frau

Bei der 1933 geborenen Patientin wurde 1956 eine postpartale depressive Episode festgestellt. 1959, nach Geburt vom zweiten Kind, kam es zu einem schweren depressiven Rückfall, welcher trotz Elektrokrampftherapie ein Jahr dauerte. 1967 erste Hospitalisation mit Diagnosestellung einer endogenen Depression. 1996 nach Gallensteinoperation euphorischer Zustand, der 1997 in ein Stimmungstief wechselt, trotz Tofranil®, Ludiomil®, Anafranil®, Seropram® oder deren Kombinationstherapie stellte sich kein anhaltender Erfolg ein. Dann 1998 Versuch mit Lithium, welches die Stimmung initial zu stabilisieren schien. Nach einer raschen Dosissteigerung traten störende Nebenwirkungen in Form von starkem Tremor, profuser Durchfall, eine Schwäche in den Beinen und eine erhebliche Gangunsicherheit auf. Eine Störung des Geschmacksinns führte innerhalb von vier Wochen zu einem Gewichtsverlust von 7 kg (von 90 auf 83 kg). Der Ausschlag zur Hospitalisation gab die Bemerkung eines der Grosskinder (von Beruf Krankenschwester): «Grossi, du wirst ja vergiftet mit den Medikamenten!» Der letzte Lithiumspiegel von 0,9 mmol/L wurde zwei Wochen vor Eintritt bestimmt. Bei der Aufnahme in die psychiatrische Klinik lag der Blutspiegel auf 0,98 mmol/L (Normbereich 0,5–1,0, bei älteren Patienten 0,4–0,6) Kreatinin 107 µmol/L.

Tabelle 1. Kontraindikationen für eine Lithiumbehandlung.

absolute
Fortgeschrittene Niereninsuffizienz
Schwere Herz- oder Kreislauferkrankung
relative
Kochsalzarme Diät oder Abmagerungskuren
Diuretikabehandlungen
Magen- und Darmerkrankungen
Hypothyreose oder Morbus Addison

Mit der klinischen Symptomatik erhärtet sich die Verdachtsdiagnose einer Lithiumintoxikation, worauf die Medikation sofort abgesetzt wird. Zwei Tage später ist der metallische Geschmack im Mund vermindert, der Durchfall sistiert. Sie ist aber beim Gehen noch unsicher und klagt über Händezittern. Die depressive Symptomatik tritt nun mit einer morgendlichen Antriebsschwäche wieder verstärkt in den Vordergrund. Nach weiteren drei Tagen berichtet die Patientin, dass sie nun halbvolle Tassen sicher zum Mund führen kann. Sie klagt aber immer noch über eine innere Unruhe, und der «Klotz» auf der Brust sei wieder deutlicher spürbar. Zwölf Tage nach Eintritt sind alle Symptome der Lithiumintoxikation verschwunden. Im Verlauf stabilisierten sich die Werte auf Lithium 0,04 mmol/l, Kreatinin 103 µmol/L.

In diesem Fall war die Indikation für eine Behandlung mit Lithium klar gegeben. Die Patientin leidet an einer endogenen Depression, die letzte Phase trat innerhalb eines Jahres auf und die aktuelle Verstimmung persistiert, trotz Augmentations- und anschliessenden Kombinationstherapien. Es gibt keine zwingenden Kontraindikationen, auch die grenzwertigen Kreatininwerte hätten allenfalls eine Kontrolle der Nierenfunktion erfordert [2]. Unvorsichtigerweise hat der Psychiater sich auf den Lithiumspiegel von 0,9 mmol/L abgestützt, ohne innerhalb der zwei Wochen (vor der Hospitalisation) nochmals eine Kontrolle und eine bei Alterspatienten übliche Dosisreduktion vorzunehmen. Die Diarrhoe hat die Konzentration vom Lithium durch den Flüssigkeitsverlust erhöht [4, 11, 15]. Der Tremor, die psychomotorische Verlangsamung, die Inappetenz und der Durchfall als erste Warnzeichen einer Intoxikation hätten den Psychiater aufmerksamer werden lassen müssen [6].

Wirkmechanismus und Pharmakokinetik

Wir nehmen heute an, dass die prophylaktische und antidepressive Wirkung durch eine Verbesserung der serotoninergen Funktionen zustande kommt [7]. Eine Hemmung dopaminerger Rezeptoren wird als Basis des antimanischen Lithiumeffekts betrachtet. Wegen der geringen therapeutischen Breite sind einige Kenntnisse der Pharmakokinetik notwendig. Die höchste Konzentration im Blut wird in 2–4 Stunden nach Einnahme erreicht, ein «steady state» stellt sich nach 3 bis 5 Tagen ein. Lithium wird nicht metabolisiert, die Ausscheidung erfolgt praktisch vollständig über die Nieren. Die Plasmahalbwertzeit von Lithium variiert individuell erheblich von 7–33 h (üblicherweise 24 h).

Korrespondenz:
François Trümpler
Assistenzarzt
Kinder- und Jugendpsychiatrische Poliklinik
Effingerstrasse 12
CH-3011 Bern

frantru@hotmail.com

Patienteninformation und Therapie

Wie in der Fallvignette beschrieben, stellt die Aufklärung des Patienten die wichtigste Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie mit Lithium dar [7]. Nützlich zu diesem Zweck ist die «Informationsbroschüre über affektive Störungen und Lithium» [1], der eine Agenda zur Erkennung und Kontrolle der Alarmzeichen sowie auch ein Notfallplan beiliegt. Wegen der Möglichkeit kardiovaskulärer Missbildungen im ersten Trimenon sollten Frauen im gebärfähigen Alter zu Beginn einer Lithiumbehandlung über allfällige Risiken aufgeklärt und für eine Antikonzeption motiviert werden [4, 6, 7]. Bei schizoaffektiven Störungen gilt Lithium als Mittel erster Wahl aufgrund der Möglichkeit einer vollen Remission und des ausgeprägten antisuizidalen Effekts. Diese Eigenschaft von Lithium wird mit seiner antiaggressiven Wirkung in Verbindung gebracht. Lithium wird zur Depressionsbehandlung üblicherweise nicht als Monotherapie oder als erstes Mittel eingesetzt. Bei therapieresistenten Depressionen jedoch ist Lithium eine wichtige Behandlungsalternative. Kommt es damit innerhalb der ersten zwei Wochen nicht zu einer Verbesserung des Zustands, kann der Versuch abgebrochen werden [4]. Bei älteren Patienten genügen zwei Drittel der üblichen Dosierung, da durch Abnahme der Nierenleistung, verminderter Flüssigkeitszufuhr und -gehalt des Körpers schneller eine therapeutische Konzentration erreicht wird. In aller Regel dauert die Behandlung mindestens ein Jahr, meistens aber unbeschränkt. Aufgrund der wegfallenden antisuizidalen Wirkung, ist beim Absetzen von Lithium Vorsicht geboten

Bei Hypothyreose kann das Lithium seine prophylaktische Wirkung verlieren [4], neuere Studienresultate zeigen, dass niedrige freie T4-Werte während der Lithiumtherapie mit einer Verstärkung der Depression einhergehen [11]. Kurze Unterbrechungen im Bereich von wenigen Tagen oder Wochen in der Lithiumprophylaxe schaden nicht. Ein Unterbruch ist angezeigt bei: Fieberzuständen, Gastroenteritis, Colitis und vor Narkosen infolge verlängerter Succinylcholinwirkung [4].

Tabelle 2. Einstellung der Lithiumtherapie.

Anamnese	Niere, Herz, Schilddrüse, Schwangerschaft, Medikamente, Krankheitsverlauf
Klinischer Körperstatus	mit Körpergewicht, Halsumfang
Routinelabor	(Blutbild, Senkung, Urinstatus) und insbesondere Kreatinin, Elektrolyte, Blutzucker, TSH, evtl. Schwangerschaftstest oder Blutfette (je nach Anamnese/Untersuchungsbefunden)
Klinik	EKG, BD und Puls, bei Verdacht auf hirnorganisches Geschehen evtl. EEG

Spätestens am 10. Tag sollte der Plasmaspiegel erneut bestimmt werden. Die Dosierung muss sich wegen der geringen therapeutischen Breite am Blutspiegel orientieren [6, 7, 9]:

- 0,4–0,6 mmol/L bei geriatrischen Patienten
- 0,6–0,8 mmol/L als Langzeitprophylaxe affektiver und schizoaffektiver Psychosen
- 0,5–0,7 mmol/L bei Kombination mit Antidepressiva
- 0,5–1,0 mmol/L bei Monotherapie bei akuter Depression
- 1,0–1,2 mmol/L bei antimanischer Therapie

Tabelle 3. Interaktionen mit anderen Substanzen.

Folgende Substanzen **erhöhen** den Lithiumspiegel: Azetylsalizylsäure, Tetrazykline, Methyldopa, Indomethazin, Phenylbutazon, Thiazide, Carbamazepin, Phenytoin, Diclofenac, Furosemid, Spironolacton und AT_2-Rezeptor-Antagonisten.

Folgende Substanzen **erniedrigen** den Lithiumspiegel: Alkohol, Neuroleptika, Ca-Antagonisten, Koffein in hohen Dosen, vegetarische Kost bedingter alkalischer pH.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika, ACE-Hemmern, nephrotoxischen Antibiotika. Neuere gerontopsychiatrische Studien zeigen keine Unverträglichkeiten oder Anzeichen eines serotoninergen Syndroms in der Kombination von Lithium mit SSRI. Eine Kombination mit Thiazid-Diuretika ist klar kontraindiziert [4].

Nebenwirkungen

Initiale Beschwerden betreffen vor allem den Gastrointestinaltrakt mit Brechreiz, Nausea, Bauchschmerzen, Durchfall (unter Retardpräparaten) und Inappetenz (in 10%). Diese können durch einen Präparatwechsel (z.B. bei Magenbeschwerden Lithiumzitrat anstatt -karbonat), Dosisreduktion oder Einnahme während einer Mahlzeit spontan remittieren [4, 5]. Die wichtigste renale Nebenwirkung ist eine Verminderung der Konzentrationsfähigkeit der Nieren, dies kann auch zu Durst (Polydipsie, Polyurie) führen. Beruhend auf diesem Mechanismus treten bei 10–30% der Patienten eine Gewichtszunahme auf [9, 11, 14]. Eine retrospektive Studie hat bei 718 Patienten eine Inzidenz von 10,4% einer lithiuminduzierten Hypothyreose gefunden. Bei Frauen im Alter zwischen 40–59 Jahren liegt die Inzidenz über 20% in den ersten zwei Jahren einer Lithiumbehandlung [3]. Entsprechend sollte besonders dieses Patientensegment über solche Nebenwirkungen ausführlich informiert werden.

Zeichen der Intoxikation

Anzeichen einer Intoxikation zeigen sich in der Regel, wenn der Blutspiegel >1,5–2,0 mmol/L beträgt. Bei einer schweren Intoxikation steigt der Spiegel auf 2,5–3,0 mmol/L. Die Anzeichen einer Vergiftung entwickeln sich langsam [7]!

Da die Vergiftung oft von einer akuten Niereninsuffizienz begleitet ist, kann es zum regelrechten Teufelskreis kommen. 30% der Patienten zeigen eine Korrelation zwischen Senkung der glomulären Filtrationsrate und Intoxikationsstärke. Erste sensitive Anzeichen für einen Lithiumeffekt auf die renale Konzentrationsfähigkeit sind Polyurie und Nykturie. Die Konzentrationsfähigkeit soll durch einen 24-h-Urin überprüft werden. Besteht eine Verminderung, muss eine Evaluation der renalen Funktionen stattfinden. Lithium ist einer der häufigsten Gründe für einen nephrogenen Diabetes insipidus [2]. Bei einer Lithium-Plasmakonzentration >2,5 mmol/L ist eine Hämodialyse als Therapie der Wahl angezeigt. Die vergiftungsbedingten Komplikationen können über zwei Wochen auftreten, im Einzelfall auch länger. Eine vitale Gefährdung besteht ab Konzentrationen >3,5 mmol/L [4]. Tödlich sind Blutwerte von 4–6 mmol/L.

Tabelle 4. Intoxikationszeichen.

Initial	Nausea, Erbrechen, Durchfall, Inappetenz, Apathie, psychomotorische Verlangsamung, Somnolenz, Schwindel, verwaschene Sprache, Ataxie, Nystagmus, Dysdiadochokinese, positiver Romberg. Grobschlägiger Tremor der Hände und faszikuläre Muskelzuckungen sind als ernste Warnsignale zu betrachten [6].
Später	Rigor, Hyperreflexie, Schreibkrämpfe, Krampfanfälle, Bewusstseinstrübungen bis Koma, Niereninsuffizienz mit Oligurie, Schock, Herzstillstand.

Quintessenz

- Lithiumsalze sind nach wie vor die erste Wahl bei Therapie und Prophylaxe von bipolaren Störungen.
- Zurzeit gibt es keine gleichwertigen Behandlungsalternativen.
- Die erhebliche Toxizität der Lithiumsalze wird oft unterschätzt.
- Trotzdem ist eine effiziente und nebenwirkungsarme Lithiumtherapie unter Beachtung gewisser Regeln und Vorsichtsmassnahmen einfach durchführbar.

Massnahmen bei Lithiumintoxikation

Lithium absetzen! Lithium-Blutspiegel, Kreatinin, Na+ und K+ bestimmen lassen. Symptomatische Therapie und evtl. eine Darmspülung mit Fordtran-Lösung (1–2 l/h). Aktivkohle nützt nichts, da Lithium nicht davon absorbiert wird. Wasser- und Elektrolythaushalt müssen korrigiert werden. Bei dramatischer Situation ist die Hospitalisation auf der Intensivstation unumgänglich!

Verdankung
Ich bedanke mich bei Frau Dr. med. Liselotte Gerber für die Anregung zu diesem Artikel.

Literatur

1 Favrod J, McQuillan A, Ferrero F, Schulz P. Informationsbroschüre über affektive Störungen und Lithium, Genf, 1999.
2 Johnson G. Lithium-early development, toxicity, and renal function. Neuropsychopharmacology. 1998; 19(3):200-5.
3 Johnston A M, Eagles J M: Lithium-associated clinical hypothyroidism. Br J Psy1999;175:336-9.
4 Schöpf J. Lithium. Standardpräparate der Psychopharmakotherapie. Darmstadt, Steinkopff 1999.
5 Schou M. Mortality-lowering Effect of Prophylactic Lithium treatment: A look at the Evidence. Pharmacopsychiat 1995;28:1.
6 Weberitsch W. Lithiumtherapie affektiver Psychosen. pharma-kritik 1983;3.
7 Woggon B: Behandlung mit Psychopharmaka: aktuell und massgeschneidert. Bern, Verlag Hans Huber 1998;1:77-84.
8 Goodwin FK, Ghaemi SN. The impact of the discovery of lithium on psychiatric thought and practice in the USA and Europe. Aust N Z J Psychiatry 1999;33(Suppl):54-64.
9 Baldessarini RJ, Tondo L. Does Lithium treatment still work? Evidence of stable responsers over three decades. Arch Gen Psychiatry 2000;57:187-90.
10 Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G, Rudas N. Effectiveness of restarting Lithium treatment after its discontinuation in bipolar I and bipolar II disorders. Am J Psychiatry 1997; 154:5488-550.
11 Frye MA, Denicoff KD, Bryan AL, Smith-Jackson EE, Ali SO, Luckenbaugh D, et al. Association between lower serum free T4 and greater mood instability and depression in Lithium-maintened bipolar patients. Am J Psychiatry 1999; 156:1909-14.
12 Moore GJ, Bebchuck JM, Parrish JK, Faulk MW, Arfken CL, Strahl-Bevacqua J, Manij HK. Temporal dissociation between Lithium-induced changes in frontal lobe myo-inositol and clinical response in manic-depressive illness. Am J Psychiatry 1999;156:1902-8.
13 Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. Am J Psychiatry 2000;157:124-6.
14 Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of Recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing Lithium maintenance. Am J Psychiatry 2000;157:179-84.