

Neuroleptika-induzierte Pubertas tarda

Andreas Frei
Luzerner Psychiatrie

Fallbeschreibung

Ein junger Mann von knapp 18 Jahren wurde von der Vormundschaftsbehörde seiner Gemeinde zur forensisch-psychiatrischen Abklärung bezüglich vormundschaftlicher Massnahmen zugewiesen. Er ist das ältere von zwei Kindern. Die Geburt des Patienten musste aufgrund von Komplikationen frühzeitig eingeleitet werden, die Sprachentwicklung verlief verzögert. Der Kindsvater soll den Patienten körperlich streng gezüchtigt haben. Der Patient wurde zwar normal eingeschult, musste aber im Alter von acht Jahren ein erstes Mal wegen Verhaltensauffälligkeiten, hauptsächlich einer übermässigen Frustrationsintoleranz und Impulskontrollstörung kinderpsychiatrisch abgeklärt werden. Es erfolgte eine IV-Anmeldung wegen Geburtsgebrechen 404 (POS). Der Patient wurde in der Folge in eine Spezialschule eingewiesen, wo er Psychotherapie und Logopädie erhielt. Seit dem neunten Lebensjahr wurde er mit Methylphenidat (Ritalin®), zunächst 20 mg/d, behandelt. Mit 12 Jahren wurde er in ein Sonderschulheim eingewiesen, im Alter von 14 Jahren wurde er schliesslich neuropsychologisch abgeklärt. Es wurden folgende Diagnosen nach ICD-10 gestellt:

- Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (F 90.00)
- Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F 90.1)
- Störung des Sozialverhaltens mit depressiven Störungen (F 92.0)
- Enuresis (F 98.0)

Eine Eingliederung in die freie Marktwirtschaft wurde als kaum realistisch eingeschätzt.

Mit 14 Jahren wurde er auf retardiertes Methylphenidat (Concerta®) 36 mg eingestellt, einen Monat später erhielt er zusätzlich Risperidon (Rispedal®) 0,5 mg. Schon bald wurde über eine massive Appetitsteigerung berichtet. Als 16-Jähriger trat der Patient in ein Lehrlingsheim ein, wo eine interne Ausbildung zum Agrarpraktiker vorgenommen wurde. Der mit 13 Jahren eher schwächliche Junge (41 kg/153 cm, BMI 17,5) hatte deutlich an Gewicht zugenommen (76 kg). Durch den Konsiliarpsychiater des Lehrlingsheimes wurde er von Risperidon auf das neuartige Neuroleptikum Paliperidon (Invega®), zuletzt in einer Dosierung bis 9 mg, eingestellt. Mit 17 Jahren wog er bei 170 cm Körpergrösse 100 kg (BMI 35). Im selben Jahr wurde er wegen Tötlichkeiten und selbst- und fremdgefährlichen Drohungen notfallmässig in einer jugendpsychiatrischen Klinik untergebracht. Man entliess ihn in eine Gastfamilie. Die zweite Hospitalisation in derselben Klinik erfolgte im folgenden Jahr, nachdem er dieser Gastfamilie gedroht hatte, Feuer zu legen. Er wurde in eine sozialtherapeutische Einrichtung einge-

wiesen, von wo er nach wenigen Tagen erneut wegen Drohungen hospitalisiert werden musste. Während des anschliessenden dreimonatigen Aufenthaltes schlich der Patient selbständig Paliperidon innerhalb einer Woche aus. Drei Monate vor der forensisch-psychiatrischen Untersuchung wurde der Patient nur noch mit retardiertem Methylphenidat (Concerta®) und dem Antidepressivum Trimipramin (Surmontil®) behandelt. Zum Zeitpunkt der forensisch-psychiatrischen Untersuchung wog der Patient bei einer Grösse von 177 cm noch 82 kg (BMI 28). Im psychopathologischen Befund zeigte sich ein etwas distanzloser junger Mann, der bewusstseinsklar und orientiert war. Psychomotorisch war er angetrieben, zappelig, ansonsten zeigten sich keine psychotischen Symptome. Insgesamt waren die Denkinhalte kindlich, ausgerichtet auf Horror- und Kriegsfilm. Er berichtete, zuletzt 135 kg gewogen zu haben. Paliperidon sei auf seinen Wunsch hin abgesetzt worden, da es keinen Sinn mache, ein Stimulans (Concerta®) mit einem Neuroleptikum zu kombinieren (sic!). Der auffallendste klinische Befund war das Ausbleiben jeglicher Zeichen einer Pubertät (Stimmbruch, Bartbehaarung). In der Folge wurde eine endokrinologische Abklärung in die Wege geleitet.

Bei der endokrinologischen Untersuchung drei Wochen später bzw. vier Monate nach Absetzen des Neuroleptikums zeigte sich ein freundlicher Patient mit knabenhafter Stimme, unauffälliger Schilddrüse, weiblichem Körperbau und ausgeprägter Lipogynäkomastie, keine Sekretion provozierbar. Pubes Tanner Stadium II. Hodenvolumen 5 ml beidseits, Mikropenis. Laborchemisch fand sich ein hypogonadroper Hypogonadismus mit deutlich erniedrigtem Testosteron von 4,46 nmol/l (Normalwert 9,7–38,1 nmol/l). Das Prolaktin war im Normbereich. Die Beurteilung lautete: klinisch deutliche Zeichen eines Hypogonadismus. Der deutlich erniedrigte IGF-1-Wert¹ von 15,9 nmol/l (Normalwert 16,5–75,9 nmol/l) wurde als Folge der kürzlich erfolgten starken Gewichtsabnahme interpretiert. Die Schilddrüsenwerte waren unauffällig und die Kortisolachse intakt, so dass eine hypophysäre Pathologie unwahrscheinlich war und auf ein MRI verzichtet werden konnte.

Der Untersuchungsbefund nochmals vier Monate später lautete: fremdanamnestic deutliches Tieferwerden der Stimme, Haarwuchs an der Oberlippe und im Schambereich haben deutlich zugenommen, hat sich das erste Mal rasiert, zeigt Interesse an Mädchen und hat Spontanerektionen morgens. Grösse 179,5, Gewicht 82 kg

1 Insulinähnlicher Wachstumsfaktor.

(BMI 25,4), Gynäkomastie beidseits, keine Galaktorrhoe. Pubes Tanner III, Hodenvolumen beidseits 9 ml, Penislänge 11 cm. Die Beurteilung lautete: normales Längenwachstum. Der bei der ersten Konsultation noch erniedrigte IGF-1-Wert liegt im Normbereich. Die Diagnose einer «Pubertas tarda» scheint gesichert. Aus endokrinologischer Sicht kann auf einen Insulin-Hypoglykämie-Stress-Test verzichtet werden.

Der Patient lebt heute in einer Therapiefamilie.

Diskussion

Im Alter von 14 Jahren wurde zur als ungenügend wirksam empfundenen Behandlung mit retardiertem Methylphenidat zunächst zusätzlich eine niedrige Dosierung (0,5 mg) des atypischen Neuroleptikums Risperidon gegeben, diese kontinuierlich auf 2 mg gesteigert und schliesslich auf das kürzlich eingeführte Paliperidon [1] umgestellt, den aktiven Metaboliten von Risperidon, das zuletzt in der relativ hohen Dosierung von 9 mg gegeben wurde. Zusammen mit der Behandlung mit diesen atypischen Neuroleptika ist eine kontinuierliche Gewichtszunahme zumindest bis zu einem BMI von 35 ebenso dokumentiert wie die rasche Normalisierung des Gewichts nach selbständigem Absetzen dieser Behandlung durch den Patienten. Rasche Gewichtszunahme ist eine bekannte unerwünschte Wirkung der Behandlung mit atypischen Neuroleptika, die deren positive Wirkung langfristig in Frage stellt. Risperidon nimmt dabei im Vergleich zu anderen Atypika eine mittlere Stellung ein, allerdings sollen Jugendliche besonders anfällig für eine Gewichtszunahme sein [2]. Die durch Adipositas bedingte Pubertas tarda ist durch im Fettgewebe wirkende aromatisierende Enzyme bedingt, die eine Umwandlung von zirkulierendem Testosteron in Östrogen und eine Unterdrückung der Sekretion der Gonadotropine zur Folge haben [3]. Risperidon und Paliperidon vermitteln unter anderem ihre antipsychotische Wirkung über die Blockade des D₂-Rezeptors in den mesolimbischen und mesokortikalen Arealen, die gleichzeitige Blockade desselben im Striatum bewirkt die bekannten extrapyramidalen Symptome und diejenige des D₂-Rezeptors in der tubuloinfundibulären Region eine Hyperprolaktinämie, die ihrerseits wiederum zu einer verminderten Sekretion

der Gonadotropine führen kann [4]. Risperidon und Paliperidon unterscheiden sich untereinander kaum bezüglich ihres Einflusses auf den Prolaktinspiegel [1]. Inwiefern und ob eine Neuroleptika-induzierte Hyperprolaktinämie neben der Adipositas zur Pubertas tarda dieses Patienten beigetragen hat, kann retrospektiv aber nicht mehr entschieden werden.

Schlussfolgerungen

Atypische Neuroleptika, darunter Risperidon und wohl auch Paliperidon, haben ihren Platz bei der Behandlung von kinderpsychiatrischen Störungen. Dabei kann bei ungenügender Wirkung von Methylphenidat auch eine Ergänzung mit einem dieser Präparate indiziert sein. Neben der Wirksamkeit sollte aber auch dem Profil der unerwünschten Wirkungen der verschriebenen Substanzen Rechnung getragen und insbesondere der allfälligen Zunahme des BMI Beachtung geschenkt werden [5]. Bei der Zunahme von metabolischen und endokrinologischen Problemen ohne befriedigende Wirksamkeit wie im vorliegenden Falle sollte anstatt «mehr desselben» u.a. über pharmakologische Alternativen nachgedacht oder die Behandlung abgebrochen werden, wie es der Patient in eigener Regie gemacht hat.

Korrespondenz:

Dr. med. Andreas Frei
Forensischer Psychiater SGFP
Leitender Arzt
Luzerner Psychiatrie
CH-6000 Luzern 16
[andreas.frei\[at\]lups.ch](mailto:andreas.frei[at]lups.ch)

Literatur

- 1 Baewerts A. Comparison of serum prolactin concentration after administration of paliperidone extended-release and risperidone tablets in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2009;1011–18.
- 2 Castro-Magana M. Hypogonadism and obesity. *Pediatr Ann.* 1984;13(6): 491–500.
- 3 Sussman N. Review of atypical antipsychotics and weight gain. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(suppl 23):5–12.
- 4 Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. *Drugs.* 2004; 64(20):2292–314.
- 5 Kapetanovic S, Simpson GM. Review of antipsychotics in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7(14):1871–85.