



© Myriam Zilles / Unsplash

Arzneimittelassoziierte Beschwerden sollten Teil der Differentialdiagnose sein, werden aber oft vergessen.

Seltene neurologische Folge

An iatrogene Ursachen denken

Raphael Christoph Windlin^a, dipl. Arzt; PD Dr. med. Carole Elodie Aubert^{a,b}

^a Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital Bern, Bern; ^b Berner Institut für Hausarztmedizin (BIHAM), Universität Bern, Bern

Hintergrund

Arzneimittelassoziierte Beschwerden sollten stets Teil der Differentialdiagnose sein, werden jedoch oft vergessen, was zu Kaskadenverschreibungen und ungeeigneter Polypharmazie führen kann. Die Differenzierung von primär krankheitsbedingten und iatrogenen Veränderungen eines klinischen Zustandsbilds gestaltet sich teils schwierig, sollte aber bei Auftreten nach Änderungen der Medikation erwogen werden.

Fallbericht

Anamnese

Die Zuweisung der 58-jährigen Patientin ins somatische Spital erfolgte aus der psychiatrischen Klinik, wo sie wegen einer chronifizierten schweren Depression bei schizoaffektiver Störung behandelt wurde. Die Patientin hatte sich dort in einem seit circa sechs Wochen fluktuierenden psychischen Zustand mit teils

wahnhaften, mutistischen und deliranten Aspekten befunden. Seit einer Woche war sie wegen schwankender Vigilanz, unregelmässiger Nahrungs- und Medikamenteneinnahme sowie neu aufgetretener Harninkontinenz vermehrt pflegebedürftig geworden. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) zum Ausschluss einer hirnorganischen Läsion konnte aufgrund von Agitiertheit zweimal nicht durchgeführt werden, was zur Zuweisung führte. Die vorbestehende Therapie mit Quetiapin und Clozapin war in der psychiatrischen Klinik auf 150 mg/d (Quetiapin) und 300 mg/d (Clozapin) erhöht und durch Fluvoxamin (50 mg/d), Amisulprid (800 mg/d) und Lorazepam (1,5 mg/d) erweitert worden.

Bei Eintritt konnte wegen der Vigilanzminderung nur eine reduzierte Anamnese erhoben werden. Neben diffusen Schmerzen im rechten Bein und unspezifischen Miktionsbeschwerden liessen sich keine weiteren Beschwerden eruieren.

Status und Befunde

Die Patientin präsentierte sich bei Eintritt somnolent, aber jederzeit weckbar, örtlich und situativ orientiert, zeitlich jedoch desorientiert, kardiopulmonal stabil (Blutdruck 120/58 mm Hg, Puls 97/min, Atemfrequenz 19/min, Sauerstoffsättigung [SpO₂] 96%), afebril und in reduziertem Allgemeinzustand. Der kardiale, pulmonale und abdominale Status waren jeweils blande. Die neurologische Untersuchung gestaltete sich durch die verminderte Kooperationsfähigkeit der Patientin erschwert. Die Pupillen waren isokor und prompt lichtreagibel, der Finger-Nase-Versuch dysmetrisch. Bei einem «Glasgow Coma Scale» (GCS) von 14 wurden ein hängender Mundwinkel rechts und eine Allodynie im gesamten rechten Bein erhoben.

Laborchemisch fanden sich normale Glukose- und Elektrolytwerte. Es zeigten sich eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) mit 297 U/l sowie Aspartat-Aminotransferase (ASAT) mit 117 U/l bei normaler Alanin-Ami-

Der besondere Fall

notransferase (ALAT) und normwertigen Cholestase-Parametern, ebenso eine Leukozytose von 11,9 G/l und ein C-reaktives Protein (CRP) von 23 mg/l. Das Elektrokardiogramm (EKG) war bis auf eine gering verlängerte QTc-Zeit (450 ms) unauffällig. Bei unspezifischen Beschwerden und Vigilanzminderung wurden Blut- und Urinkulturen sowie ein SARS-CoV-2-Abstrich abgenommen, die alle negativ ausfielen.

Die Patientin wurde aufgrund der zunehmenden intermittierenden Vigilanzminderung zur weiteren Abklärung und Behandlung stationär aufgenommen.

Am Folgetag wies sie eine erhöhte Temperatur bis 38,1 °C auf. Sie präsentierte sich rigide und akinetisch bei unveränderter Vigilanzminderung. Die Reflexe waren allseits nur schwach evozierbar. Bei erhöhter ASAT und normaler ALAT wurde die Kreatinkinase (CK) be-

stimmt, die mit 2440 U/l deutlich erhöht ausfiel. Die Schädel-MRT erfolgte wegen der vorbeschriebenen Episoden von Agitiertheit in Narkose und zeigte keine hirnorganischen oder gefässbedingten Pathologien. Eine Lumbalpunktion war unauffällig.

Diagnose

Die Patientin stand unter Medikation mit Antipsychotika. Sie präsentierte sich mit vorangegangener Agitiertheit, aktueller Somnolenz, Mutismus, Desorientiertheit sowie Rigor mit Akinesie, Temperatur über 38 °C, Tachykardie und neu aufgetretener Urininkontinenz. Sie erfüllte somit alle klinischen Kriterien eines neuroleptischen malignen Syndroms (NMS) (Tab. 1), wobei bereits das Vorliegen von zwei Kriterien für einen Verdacht ausreichte.

Laborchemisch imponierte eine deutlich erhöhte CK. Anderweitige Ursachen für den Zustand der Patientin wurden ausgeschlossen. Nach dem Score von Gurrera et al. [1] (Tab. 2) erzielte die Patientin 100/100 Punkte, woraufhin die Diagnose eines NMS gestellt wurde.

Therapie und Verlauf

Zunächst wurde die gesamte medikamentöse Therapie abgesetzt und die Patientin zur Überwachung auf die «Intermediate Care Unit» (IMC) verlegt, wo eine intravenöse Volumengabe erfolgte. Darauf war die CK rückläufig und die Vigilanz der Patientin verbesserte sich. Nach unauffälliger Überwachung wurde die Patientin afebril sowie kardiopulmonal und neurologisch stabil zurück auf die Normalstation verlegt. Die Leukozytose bildete sich spontan zurück.

Als Folge der abgesetzten Psychopharmaka war die Patientin anschliessend zunehmend agitiert und unter Monotherapie mit Benzodiazepinen auf der internistischen Station nicht mehr führbar, wobei sie auf die Rückverlegung in die psychiatrische Klinik drängte. Nach psychiatrischem Konsil wurde sie als orientiert, nicht psychotisch, im Antrieb sowie psychomotorisch leicht verlangsamt, affektiv leicht deprimiert, jedoch nicht akut selbst- oder fremdgefährdet beurteilt und zurück in die psychiatrische Klinik zur weiteren Behandlung verlegt.

Diskussion

Beim NMS handelt es sich um ein eher seltenes neurologisches Krankheitsbild (0,02–3% der Personen unter Antipsychotika) [2, 3], das potentiell komplikationsreich verlaufen kann.

Die ersten Fallberichte stammen aus den 1960er-Jahren, wobei die Mortalität seither kontinuierlich abnahm, was auf die Zunahme der differentialdiagnostischen Erwägung mit früherem Therapiebeginn zurückzuführen ist [4].

Das klinische Bild umfasst vier klinische Hauptzeichen: Verhaltensauffälligkeiten, motorische Störungen, Hyperthermie und autonome Instabilität (Tab. 1). Die Diagnosestellung erfolgt anhand eines hohen klinischen Verdachts mit passender Medikation nach Ausschluss anderweitiger Ursachen. Es existiert ein internationaler Experten-Konsens, wonach die charakteristischen Befunde eines NMS anhand eines noch nicht validierten Scores bewertet werden (Tab. 2) [1]. Aus klinischer Sicht ist bei mindestens zwei von vier der genannten klinischen Zeichen ein NMS zu erwägen. Es tritt häufig innerhalb von zwei Wochen nach Dosiserhöhung oder Hinzugabe auslösender Medikamente auf (Tab. 3), mit Ausprägung der Symptomatik über

Tabelle 1: Klinische Zeichen eines neuroleptischen malignen Syndroms

Klinische Zeichen	Mögliche klinische Ausprägung
Verhaltensauffälligkeit	Agitiertheit Verwirrtheit Desorientierung Delir Katatonie Mutismus Stupor bis Koma Seltener Psychose
Motorische Störung	Rigidität Tremor Seltener Dystonie, Opisthotonus, Trismus, Chorea oder andere Dyskinesien, Sialorrhoe, Dysarthrie, Dysphagie
Hyperthermie	>38 °C
Autonome Instabilität	Tachykardie Hypo-/Hypertonie Tachypnoe Arrhythmien Schweissausbrüche Urininkontinenz

Tabelle 2: Diagnosekriterien nach Gurrera et al. [1]

Klinik	Punkte
Einnahme von Dopamin-Antagonisten oder Absetzen von Dopamin-Agonisten innerhalb der letzten 72 Stunden	20
Hyperthermie (>38 °C, mindestens 2× oral gemessen)	18
Rigidität	17
Verhaltensauffälligkeit	13
Erhöhung der Kreatinkinase (mindestens 4-facher oberer Normwert)	10
Autonome Instabilität mit mindestens 2 der folgenden Symptome: – Hypertonie (systolisch oder diastolisch >25% über Baseline) – Blutdruckschwankungen (>25 mm Hg systolische Veränderung innert 24 Stunden) – Schweissausbrüche – Urininkontinenz	10
Hypermetabolismus (Tachykardie [>25% über Baseline], Tachypnoe [>50% über Baseline])	5
Negative Diagnostikergebnisse für infektiöse, toxische, metabolische oder neurologische Ursachen	7
Total	100

Tabelle 3: Mögliche auslösende Wirkstoffe eines neuroleptischen malignen Syndroms (NMS)

Antipsychotika	Antiemetika
Aripiprazol	Domperidon
Chlorpromazin	Droperidol
Clozapin	Metoclopramid
Fluphenazin	Prochlorperazin
Haloperidol	Promethazin
Olanzapin	
Paliperidon	
Perphenazin	
Quetiapin	
Risperidon	
Thioridazin	
Ziprasidon	
Amisulprid	
Zotepin	

Aufzählung nicht vollständig. Grundsätzlich kann jede antipsychotisch wirksame Substanz zur Entwicklung eines NMS beitragen.

ein bis drei Tage. Es kann sich jedoch generell zu jedem Behandlungszeitpunkt entwickeln [2]. Im dargelegten Fall war der Clozapin-Spiegel sieben Tage vor Zuweisung erniedrigt (38 ng/ml). Die Dosis wurde daraufhin gesteigert. Eine neue Bestimmung hätte eine tiefere Einsicht ermöglicht. Jedoch passten die Symptomatik und Befunde der Patientin zum typischen Bild eines NMS [5].

Laborchemisch ist die typische CK-Erhöhung (>1000 U/l) zu nennen (am ehesten Ausdruck der Muskelrigidität). Die Erhöhung korreliert mit der Mortalität [3]. Weitere unspezifische Laborauffälligkeiten können vorkommen (Erhöhungen von LDH, Transaminasen [besonders ASAT wegen Muskelrigidität] und alkalischer Phosphatase; leichte Leukozytose; Elektrolytverschiebungen; Nierenversagen bei Rhabdomyolyse).

Als weitere arzneimittelasoziierte Ursachen sind differentialdiagnostisch das Serotonin-Syndrom und die maligne Hyperthermie möglich. Anhand der Medikation wird eine erste Differenzierung vorgenommen: Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI) beim Serotonin-Syndrom, Inhalationsanästhetika bei der malignen Hyperthermie, Antipsychotika oder Antiemetika mit Dopaminrezeptor-Blockade beim NMS (Tab. 3); es kann daher auch nach Absetzen von Dopamin-Agonisten bei Menschen mit Morbus Parkinson zur Ausprägung eines NMS kommen [2].

In 92% der Fälle präsentieren sich die Betroffenen dehydriert. Es ist unklar, ob es sich dabei um einen zusätzlichen Risikofaktor für das Auftreten oder eine Folge des NMS handelt [6]. Die begleitende Einnahme von Lithium kann das Risiko eines NMS zusätzlich erhöhen (Kombination von Lithium und Neuroleptika erhöht die Neurotoxizität) [7].

Als erste therapeutische Massnahme erfolgt das Absetzen auslösender Medikamente. Anschliessend besteht der Schwerpunkt in der Monitor-Überwachung und der Behandlung von Komplikationen mit Sicherstellung der kardiopulmonalen Stabilität bis zur Verbesserung des Zustands. In dieser Phase sind unter anderem Dehydrierung, Elektrolytverschiebungen, Nierenversagen, Arrhythmien mit «Torsade de pointes» und Herzstilland, Myokardinfarkte, respiratorische Insuffizienz und epileptische Anfälle möglich. Es gibt keine Evidenz für eine spezifische medikamentöse Therapie. Der Einsatz von Benzodiazepinen kann bei Agitiertheit eine gerechtfertigte Herangehensweise darstellen [8].

Die durchschnittliche Erholungszeit beträgt sieben bis zehn Tage und verläuft meistens ohne neurologische Folgeerscheinungen. Dennoch kann der Verlauf in 5–15% der Fälle tödlich enden, wobei die Ausprägung des Krankheitsbildes und begleitende Komplikationen die wichtigsten Prädiktoren der Mortalität darstellen [9]. Im dargelegten Fall waren die Symptome rascher regredient, möglicherweise wegen eingeschränkter Medikamenteneinnahme aufgrund der Vigilanzminderung im Vorfeld der Zuweisung.

Da bei vielen Betroffenen eine zugrunde liegende Erkrankung den Einsatz von Neuroleptika erfordert, ist trotz eines NMS häufig die erneute Aufnahme von Neuroleptika nötig. Zur Reduktion der Rezidivrate gelten folgende Empfehlungen: Therapiekenz für ≥ 2 Wochen oder länger bei residualer Klinik, Bevorzugung niedrig potenter Wirkstoffe, «start low – go slow», regelmässige Reevaluation hinsichtlich des Auftretens von Rezidivzeichen, Vermeiden einer begleitenden Lithium-Therapie und ausreichende Flüssigkeitszufuhr [2].

Das Wichtigste für die Praxis

- Das neuroleptische maligne Syndrom (NMS) ist eine Ausschlussdiagnose.
- Bei $\geq 2/4$ erfüllten klinischen Zeichen (Verhaltensauffälligkeit, motorische Störung, Hyperthermie, autonome Instabilität), passender Medikation und ≥ 4 -fach erhöhter Kreatinkinase sollte die Diagnose eines NMS erwogen werden.
- Zur Behandlung sollen potentiell auslösende Medikamente abgesetzt und die Betroffenen unter Monitoring bis zur Rückbildung des klinischen Zustandsbilds überwacht werden.
- Eine Wiederaufnahme der Psychopharmakotherapie sollte nach einer Therapiekenz von ≥ 2 Wochen mit niedrig potenten Wirkstoffen in geringer Dosierung erfolgen.

Korrespondenz

Raphael C. Windlin
Klinik für Allgemeine Innere Medizin
Inselspital Bern
Freiburgstrasse 16p
CH-3010 Bern
raphael.windlin[at]insel.ch

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.



Raphael C. Windlin, dipl. Arzt
Klinik für Allgemeine Innere Medizin,
Inselspital Bern, Bern



Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2022.09110>.