

Psychiatrische Universitätsklinik, Bern (Direktor: Prof. Dr. W. Böker)

## Lithiumintoxikation mit persistierenden neurologischen Störungen

J. Modestin, A. Foglia

### Zusammenfassung

Ein manisch-depressiver Patient, der langfristig mit konstanten Dosen von Lithiumkarbonat behandelt wurde, entwickelte im Laufe einer interkurrent aufgetretenen Q-Fieber-Erkrankung eine Lithiumintoxikation, welche ein schwerwiegendes persistierendes zerebelläres Syndrom und ein diskretes hirnlokales Psychosyndrom zur Folge hatte. Der Verlauf der Intoxikation war insofern aussergewöhnlich, als sich die zerebellären Störungen sehr früh einstellten, und zwar ohne dass eine organische Psychose im Sinne eines akuten exogenen Reaktionstypus auftrat.

### Summary

A patient suffering from manic-depressive illness was treated on a long-term basis with lithium carbonate in consistent dosage. In the course of intercurrent Q-fever he developed lithium intoxication which led to a severe and, as confirmed by a follow-up examination after 5 years, irreversible cerebellar syndrome as well as a discrete psychoorganic syndrome. The course of the lithium intoxication itself was exceptional in this patient: the cerebellar symptoms appeared very early during the intoxication and were dissociated from any other central nervous system signs or symptoms, especially impairment of consciousness.

Lithium ist als Therapeutikum bei der Manie und als Prophylaktikum bei der periodischen Manie, bei der bipolaren affektiven Psychose und wahrscheinlich bei der monopolen Depression wirksam. Es scheint darüber hinaus auch bei einigen schizophrenen und schizoaffektiven Patienten wirksam zu sein, dies nach dem Motto «whatever one calls the mad-

ness, lithium is useful as long as the madness is cyclical» [1]. Lithium wird entsprechend relativ häufig verordnet: Eine punktuell vorgenommene Erhebung ergab, dass von 65 akuten allgemein psychiatrischen Patienten der PUK Bern 7 (11%) mit Lithium behandelt wurden. Die therapeutische Breite von Lithium ist indessen ausserordentlich schmal, «die Liste der von Lithium verursachten Nebenwirkungen und möglichen Komplikationen lang und eindrücklich» [2]. Lithiumintoxikationen kommen relativ häufig vor und können letal verlaufen, in 8-11% der Fälle sind ausserdem bleibende neurologische oder renale Schäden nachweisbar [3].

Nachfolgend referieren wir über einen Patienten, der nach einer Lithiumintoxikation bleibende Schäden aufweist; in mancher Hinsicht ist dieser Fall exemplarisch, andererseits weist er einige Besonderheiten auf.

### Kasuistik

Der heute 37jährige, prämorbid kaum auffällige Patient erkrankte vor 9 Jahren an einer manischen Psychose, die anschliessend in eine paranoid gefärbte, gehemmte Depression überging. Der weitere Verlauf war durch einen protrahierten depressiven Zustand charakterisiert, der allerdings von einigen kurzdauernden manischen Phasen unterbrochen wurde. Bereits einige Monate nach dem Erkrankungsbeginn wurde eine Lithiumtherapie initiiert, welche längerfristig gesehen erfolgreich war: Nach ca. drei Jahren begann sich eine Normalisierung des affektiven Zustandes abzuzeichnen, so dass nach einer vorübergehenden vollständigen Invalidisierung des Patienten mit einem Wiedereingliederungsversuch begonnen werden konnte.

Mit 32 Jahren, nach ca. dreijähriger Lithiumtherapie, wurde der Patient von einer fieberhaften Erkrankung befallen: Die Temperatur stieg auf 40,4 °C, der Patient litt unter Husten und Durchfall. Schon 3-4 Tage nach dem Erkrankungsbeginn zeigten sich Gang- und Koordina-

tionsstörungen, welche nach 6 Tagen eine Hospitalisation veranlassten. Bis zur Einweisung nahm der Patient regelmässig seine Lithiummedikation ein, die zu dieser Zeit 2 Tabletten Lithiumkarbonat zu 450 mg in Retardform betrug, ausserdem wurde er mit einer Tagesdosis von 15 mg Haloperidol und einer abendlichen Dosis von 25 mg Levomepromazin behandelt. Zwei Tage nach der Aufnahme und somit zwei Tage nach dem Absetzen des Medikamentes wurde ein Lithiumspiegel von 1,2 mmol/l gemessen; zu Beginn der Lithiumbehandlung betrug der Spiegel bei konstanter Dosis stets zwischen 0,8 und 0,9 mmol/l. Während übrigens früher Lithiumserumkonzentrationen von über 0,8 mmol/l gefordert wurden und solche bis 1,6 mmol/l noch als zulässig galten [4], werden heute zur Prophylaxe Lithiumspiegel von 0,5 bis 0,8 mmol/l als genügend erachtet [5] und nur zur Maniebehandlung solche von 1,0 mmol/l angestrebt [6].

Bei der Aufnahme wurde ein deutliches zerebelläres Syndrom mit schwerer Ataxie und Dysarthrie. Dysdiadochokinese und grobem Intentionstremor festgestellt. Zweimalige Lumbalpunktion, ein Hirnszintigramm wie auch ein CT-Scan des Schädels ergaben normale Befunde, im EEG wurde eine leichte unspezifische Allgemeinveränderung festgestellt. Der röntgenologische Befund eines parenchymatösen paratrachealen Infiltrats, der ultrasonographische Befund einer mässigen Splenomegalie, ein vorübergehender signifikanter Anstieg der blutchemischen Leberparameter und der Titeranstieg der entsprechenden Serumantikörper (KBR) von 1:10 auf 1:240 ergaben die Diagnose eines Q-Fiebers. Es wurden keine Anzeichen einer Niereninsuffizienz festgestellt. Eine Wiederholung des Schädel-CTs ca. 10 Monate später ergab keine sichere Befundänderung. Der Patient zeigte ausserdem nach Abklingen der akuten Intoxikation Anzeichen einer psychoorganischen Beeinträchtigung, welche 5 Monate später eine psychiatrische Hospitalisation erforderlich machten: Neben einer Antriebsstörung im Sinne einer Apathie und zeitweise sogar eines Stupors, gepaart mit aggressiver Erregbarkeit, wurde eine schwere Störung der mnestischen Funktionen diagnostiziert; der Patient befand sich allerdings zu dieser Zeit wiederum in einem depressiven Zustand.

Eine katamnestiche Erhebung 5 Jahre nach der Intoxikation ergab ein weiterhin persistierendes zerebelläres Syndrom: Der Patient ist nach wie vor schwer ataktisch und an den Rollstuhl gebunden; Gehen ist nur mit Fremdhilfe möglich. Seine Sprache ist deutlich dysarthrisch, und es liegt ein angedeuteter Intentionstremor vor. Er ist etwas verlangsamt und verunsichert, löst jedoch alle Aufgaben des Benton-Tests fehlerfrei. Ein hirndiffuses psychoorganisches Syndrom liegt demnach nicht vor, während ein hirnlokales POS nicht ausgeschlossen ist. Der Patient bleibt auch erhöht erregbar und verstimmbar; er nimmt dies indessen wahr, und es gelingt ihm, sich meistens zu beherrschen. Er ist zu Hause praktisch stets beschäftigt, und es waren zur Zeit der Katamneseerhebung keine Anzeichen einer affektiven Störung zu eruieren.

## Diskussion

Beim Patienten kam es im Zusammenhang mit der interkurrent aufgetretenen infektiösen Erkrankung, welche als Q-Fieber identifiziert wurde, zu einer Lithiumintoxikation. Infektionskrankheiten traten als Ursache einer Lithiumintoxikation bei

16% auf, und sie gehören somit neben der Lithiumüberdosierung (33%) und der Dehydratation (16%) zu ihren häufigsten Ursachen [7]. Eine - und vor allem fieberhafte - Infektionserkrankung kann sich diesbezüglich offensichtlich als solche auswirken, indem sie die Reagibilität des Organismus verändert, kann aber auch zur Dehydratation und zu Elektrolytverschiebungen führen. Alle diese Mechanismen dürften bei unserem Patienten von Bedeutung gewesen sein.

Toxische Symptome treten bei Lithiumserumspiegeln über 1,5 mmol/l und insbesondere über 2,0 mmol/l auf [8]. Die höchste gemessene Lithiumkonzentration unseres Patienten betrug zwar bloss 1,2 mmol/l, andererseits erfolgte die Blutentnahme erst zwei Tage nach der letzten Lithiumeinnahme. Angesichts der Lithium-Halbwertszeit von 10-30 Stunden [8] müssen vorausgehende Werte wesentlich höher gewesen sein. Aus dem Gehirn wird Lithium übrigens nach dessen Absetzen verzögert freigesetzt [7], eine Symptomprogredienz findet manchmal trotz absinkender Lithiumserumkonzentration statt [3]. Bei unserem Patienten dürfte allerdings das Symptommaximum zeitlich mit dem Erreichen der maximalen Serumkonzentration einhergehen.

Die Lithiumintoxikation erfolgte hier bei einer über längere Zeitspannen hin konstant gehaltenen Lithiumtagesdosis. Dies ist offensichtlich häufig der Fall [3]; Lithiumintoxikationen aufgrund von Lithiumüberdosierung und insbesondere aufgrund einer solchen aus suizidaler Absicht erfolgen nur selten [9]. Es wurde nachgewiesen, dass sich Lithium auf die Häufigkeit der suizidalen Handlungen günstig auswirkt, und dies auch dann, wenn keine vollständige Normalisierung der affektiven Schwankungen erfolgt [10]. Längerfristig gesehen stellt also Suizidalität keine Kontraindikation in bezug auf die Lithiumbehandlung dar.

Persistierende neurologische Schäden nach Lithiumintoxikation sind nur selten zu beobachten [11]; SCHOU [9] identifizierte nach einer intensiven persönlichen und Literatursuche insgesamt 40 solcher Fälle. In der Regel wurde ein zerebelläres Syndrom diagnostiziert, dem offensichtlich ausgedehnte morphologische Kleinhirnschädigungen zugrundeliegen [12]. Die maximalen Lithiumserumkonzentrationen variierten erheblich, in 9 der 40 Fälle lagen sie zwischen 1,2 und 2,0 mmol/l und somit keinesfalls ausserordentlich hoch. Manche Patienten weisen gelegentlich Lithiumkonzentrationen zwischen 2 und 3 mmol/l auf, ohne intoxiziert zu sein [4]; andererseits kann eine Lithiumintoxikation trotz niedriger Lithiumserumkonzentration stattfinden [11]. Wir selber [13] beschrieben bereits vor Jahren neurologische Komplikationen unter therapeutischen Lithiumspiegelwerten und folgerten, dass das Auftreten von solchen Komplikationen

weitgehend von der individuellen Disposition des jeweiligen Patienten abhängt; im damaligen Falle war diese Disposition durch eine zerebrale Atrophie bedingt. Bisher latente neurologische Störungen können sich übrigens gelegentlich auch unter der Belastung mit anderen Psychopharmaka manifestieren [14].

Gemäss SCHOU [9] ging in allen Fällen mit persistierenden neurologischen Lithiumschäden dem Auftreten solcher Schäden eine akute Lithiumintoxikation voraus. In der Regel wurde in der akuten Phase eine schwere und protrahierte, einige Tage bis Wochen andauernde Bewusstseinsstörung beobachtet, der muskuläre Tonus war erhöht, Reflexasymmetrien und «grands maux» traten auf. Neurologische, vor allem eben zerebelläre Folgeerscheinungen wurden erst deutlich, nachdem sich der Bewusstseinszustand normalisiert hatte. Der Verlauf bei unserem Patienten entsprach dieser Sequenz nur sehr bedingt: Zwar war er auf der Höhe des Fiebers müde und schläfrig, doch jederzeit ansprechbar, im verbalen Ausdruck adäquat und allseits einwandfrei orientiert. Im Gegensatz zu den übrigen Fällen zeigte er somit keine Anzeichen eines klinisch relevanten akuten exogenen Reaktionstyps [15], die zerebellären Störungen traten ausserdem bereits am 3.-4. Tag der interkurrenten Erkrankung auf und nahmen sehr rasch an Intensität zu. Dieser Verlauf bestätigt einerseits die besondere Affinität des Lithiums zum zerebellären System, andererseits unterstreicht er die besondere entsprechende individuelle Disposition des Patienten.

Könnte die Q-Fieber-Infektion an sich für die neurologischen Befunde von Bedeutung gewesen sein? Der Erreger befällt im Verlaufe der Infektion die Kapillarendothelien und kann somit im Prinzip jede Organmanifestation hervorrufen [16]. Unspezifische zentralnervöse Störungen, vorwiegend akute organische Psychosynonyme mit Bewusstseinsveränderungen, kommen vor: meningo-enzephalitische Form des Q-Fiebers [17]. Meningitische Krankheitserscheinungen einschliesslich des Meningismus werden bei 5-25% [18], enzephalitische Krankheitserscheinungen aber bei bloss 0-2% [16, 19, 20] der Patienten festgestellt. Die ganz überwiegend extrapyramidalen Bilder können dabei über das fieberhafte Stadium hinausreichen oder erst nach Abklingen des ersten fieberhaften Stadiums auftreten, sie scheinen indessen grundsätzlich reversibel zu sein [18, 21, 22]. Eine Post-Q-Fieber-Enzephalitis mit multiplen neurologischen (inklusive Kleinhirn-)Symptomen wurde unseres Wissens nur von SIGERT et al. [23] referiert. Obwohl die direkte Mitbeteiligung des Q-Fiebers in bezug auf das Auftreten und den Verlauf der neurologischen Symptomatik bei unserem Patienten mit letzter Sicherheit nicht ausgeschlossen werden kann, erscheint sie uns

wenig wahrscheinlich: Eine Meningoenzephalitis lag bei fehlenden klinischen Hinweisen und normalem Liquorbefund sicher nicht vor. Das frühe Auftreten, die Irreversibilität und die Art der neurologischen Symptome (isolierte zerebelläre Schädigung) widersprechen den referierten Literaturangaben zur Q-Fieber-Enzephalitis.

Während eine längerfristige Lithiumtherapie allein nicht zur Ausbildung eines organischen Psychosyndroms führt [24] und die meisten Patienten mit persistierenden neurologischen Störungen nach durchgemachter Lithiumintoxikation frei von mentalen Symptomen sind, zeigen einige ein hirndiffuses organisches Psychosyndrom unterschiedlichen Ausmasses [9]. In der ersten Zeit nach der Intoxikation manifestierten sich bei unserem Patienten deutliche Zeichen eines sowohl hirnlukalen als auch hirndiffusen Psychosyndroms, allerdings war das psychopathologische Bild in einem nicht unbeträchtlichen Ausmass durch die Persistenz des depressiven Syndroms mitgefärbt. Bei den Anzeichen der schweren hirnorganischen Beeinträchtigung dürfte es sich deshalb zum Teil um eine Pseudodemenz im Sinne einer depressionsbedingten Denkhemmung gehandelt haben. Fünf Jahre nach der Intoxikation und bei Absenz der affektiven Symptomatik sind bloss diskrete Anzeichen einer hirnlukalen, jedoch keine einer hirndiffusen psychoorganischen Beeinträchtigung festzustellen. Ein hirndiffuses und ein hirnlukales Psychosyndrom können somit zwar nach einer Lithiumintoxikation auftreten, bei der Beurteilung und bei der Prognosestellung ist indessen der möglicherweise persistierenden affektiven Störung unbedingt Rechnung zu tragen. Das Entstehen des psychoorganischen wie auch des neurologischen Syndroms ist darüber hinaus nicht unbedingt an eine akute toxische Psychose im Sinne des akuten exogenen Reaktionstypus gebunden.

Unser Patient nahm zur Zeit der Intoxikation neben einem Lithiumpräparat auch das Neuroleptikum Haloperidol ein. COHEN und COHEN [25] beschrieben irreversible Hirnschädigungen bei Patienten, die unter einer kombinierten Lithium-Haloperidol-Therapie standen, und schrieben diese einer Medikamenteninkompatibilität zu. Die Analyse ihrer Fälle zeigte, dass die Symptome primär einer Lithiumintoxikation und nicht der kombinierten Therapie zuzuschreiben sind [26], eine neurotoxische Interaktion zwischen Lithium und Haloperidol kann aufgrund der bestehenden Kenntnisse nicht angenommen werden [27]. Die Anwendung von Standard Dosen von Lithium und Haloperidol bzw. Lithium und anderen Neuroleptika wird als nützlich und sicher beurteilt [28, 29], besondere Vorsicht dürfte allerdings bei älteren Patienten am Platz sein [30].

Für die praktische Lithiumtherapie lassen sich

nun folgende Konsequenzen ableiten: Es ist nicht gelungen, die individuelle Empfindlichkeit für eine Lithium-Neurotoxizität mit Hilfe der psychopathologischen Merkmale überzeugend zu definieren [31], erhöhte Vorsicht ist indessen allen hirnrnorganisch vorgeschädigten Patienten zu schenken [32, 33]. Ein routinemässig durchgeführtes Lithiumserumkonzentrations-Monitoring schliesst eine Lithiumintoxikation beim Hinzukommen von besonderen akzidentellen Ereignissen wie interkurrenten somatischen Erkrankungen bei keinem Patienten aus. Tägliche Kontrollen der Lithiumserumkonzentration mit entsprechender Dosisanpassung bzw. Dosisreduktion wurden in all den Situationen empfohlen, in welchen eine Störung der Elektrolyt- und/oder der Flüssigkeitsbilanz droht [3]. Dies ist bei jeder somatischen Erkrankung mit Fieber oder renalen oder gastrointestinalen Symptomen der Fall. Da es jedoch gelegentlich zu einer klinisch manifesten und sogar folgenschweren Lithiumintoxikation auch bei Lithiumkonzentrationen kommen kann, die noch knapp innerhalb der allgemein therapeutisch zulässigen Grenzen liegen, wäre es nach unserer Auffassung empfehlenswert, die Lithiumtherapie in Situationen zusätzlicher körperlicher Belastung vorübergehend zu unterbrechen. Welche Lösung nun auch immer gewählt wird, es ist absolut notwendig, den Patienten diesbezüglich genau zu informieren bzw. ihn vorzuwarnen.

Herrn Dr. R. MALINVERNI, Inselspital Bern, danken wir für die kritische Durchsicht unseres Manuskriptes sehr herzlich.

- 1 Peselow E., Laitin A., Gershon S.: Prophylactic and therapeutic profile of lithium. In Berner P., Lenz G., Wolf R. (Hrsg.): *Current Perspectives in Lithium Prophylaxis*, S. 1-31. Karger, Basel 1981.
- 2 Weberitsch W.: Lithiumtherapie affektiver Psychosen. *Pharmakritik* 1983; 5: 9-12.
- 3 Hansen H. E., Amdisen A.: Lithium intoxication (Report on 23 cases and review of 100 cases from the literature). *Quart. J. Med.*, N.S. 1978; 47: 123-144.
- 4 Schou M.: Lithium als Psychopharmakon. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 1969; 37: 349-383.
- 5 Schou M.: New developments in long-term preventive therapy. *Psychopathology* 1986; 19 (Suppl. 2): 201-206.
- 6 Lerer B., Moore N., Meyendorff E., Cho S.-R., Gershon S.: Carbamazepine versus lithium in mania: a double blind study. *J. clin. Psychiat.* 1987; 48: 89-93.
- 7 Greil W.: Pharmakokinetik und Toxikologie des Lithiums. In Berner P., Lenz G., Wolf R. (Hrsg.): *Current Perspectives in Lithium Prophylaxis*, S. 69-103. Karger, Basel 1981.
- 8 Greil W., van Calker D.: Lithium: Grundlagen und Therapie. In Langer G., Heimann H. (Hrsg.): *Psychopharmaka*, S. 161-202. Springer, Wien/New York 1983.
- 9 Schou M.: Long-lasting neurological sequelae after lithium intoxication. *Acta psychiat. scand.* 1984; 70: 594-602.
- 10 Hanus K., Zapletal M.: Suicidal activity of patients with affective disorders in the course of lithium prophylaxis. *Cesk. psychiat.* 1984; 80: 97-100.
- 11 Donaldson I. M. G., Cuninghame J.: Persisting neurologic sequelae of lithium carbonate therapy. *Arch. Neurol.* 1983; 40: 747-751.
- 12 Pfeiffer J.: Clinical and neuropathological aspects of long-term damage to the central nervous system after lithium medication. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 1981; 231: 41-60.
- 13 Modestin J.: Zentralnervöse Dekompensation unter Lithium-Therapie. *Eine Kasuistik. Nervenarzt* 1972; 43: 486-488.
- 14 Helmchen H., Hippus H.: Unerwartete neurologische Begleiterscheinungen der Pharmakotherapie von Psychosen. In Kranz H., Heinrich K. (Hrsg.): *Neuroleptie und Schizophrenie*, S. 77-84. Thieme, Stuttgart 1962.
- 15 Bonhoeffer K.: Die Psychosen im Gefolge von akuten Infektionen, Allgemeinerkrankungen und inneren Erkrankungen. In Aschaffenburg G. (Hrsg.): *Handbuch der Psychiatrie, Spez. Teil*, 3. Abt. Deuticke, Leipzig/Wien 1912.
- 16 Doerr H. W., Hoferer E., Leschhorn V., Nassal J.: Q-Fieber. *Dtsch. med. Wschr.* 1981; 106: 1532-1535.
- 17 Gsell O.: Klinik und Epidemiologie des Q-Fiebers. *Helv. med. Acta* 1950; 17: 279-300.
- 18 Bass L., v. Oldershausen H.-F.: Q-Fieber unter dem Bild der Encephalitis lethargica. *Dtsch. med. Wschr.* 1970; 95: 2563-2569.
- 19 Moeschlin S., Koszewski B. J.: Komplikationen des Q-fever. *Schweiz, med. Wschr.* 1950; 80: 929-931.
- 20 Spelman D. W.: Q-fever. A study of 111 consecutive cases. *Med. J. Aust.* 1982; 1: 547-553.
- 21 Wegmann T.: Encephalitis nach «Q-fever». *Schweiz, med. Wschr.* 1949; 79: 690-692.
- 22 Gallaher W. H.: Q-fever. *J. Amer. med. Ass.* 1961; 177: 187-189.
- 23 Siegert R., Simrock W., Ströder U.: Über einen epidemischen Ausbruch von Q-Fieber in einem Krankenhaus. *Z. Tropenmed. Parasit.* 1950; 2: 1-40.
- 24 Schacht M., Schöny W., Hofmann G.: Klinisch-psychologische Untersuchung des organischen Psychosyndroms bei Affektpsychosen mit und ohne Lithiumtherapie. In Berner P., Lenz G., Wolf R. (Hrsg.): *Current Perspectives in Lithium Prophylaxis*, S. 184-189. Karger, Basel 1981.
- 25 Cohen W. J., Cohen N. H.: Lithium carbonate, haloperidol and irreversible brain damage. *J. Amer. med. Ass.* 1974; 230: 1283-1287.
- 26 Ayd F. J. jr.: Lithium-haloperidol for mania: is it safe or hazardous? In Ayd F. J. jr. (Hrsg.): *Haloperidol update: 1958-1980*. S. 83-92. Ayd Medical Communications, Baltimore 1980.
- 27 Jefferson J. W., Greist J. H.: Haloperidol and lithium: their combined use and the issue of their compatibility. In Ayd F. J. jr. (Hrsg.): *Haloperidol update: 1958-1980*, S. 73-82. Ayd Medical Communications, Baltimore 1980.
- 28 Baptista T.: Lithium-neuroleptics combination and irreversible brain damage. *Acta psychiat. scand.* 1968; 73: 111.
- 29 Goldney R. D., Spence N. D.: Safety of the combination of lithium and neuroleptic drugs. *Amer. J. Psychiat.* 1986; 143: 882-884.
- 30 Miller F., Menninger J., Whitcup S. M.: Lithium-neuroleptic neurotoxicity in the elderly bipolar patient. *J. clin. Psychopharmacol.* 1986; 6: 176-178.
- 31 West A. P., Meitzer H. Y.: Paradoxical lithium neurotoxicity: A report of five cases and a hypothesis about risk for neurotoxicity. *Amer. J. Psychiat.* 1979; 136: 963-966.
- 32 Newman P. K., Saunders M.: Lithium neurotoxicity. *Postgrad. Med. J.* 1979; 55: 701-703.
- 33 Ghadirian A. M., Lehmann H. E.: Neurological side effects of lithium: Organic brain Syndrome, seizures, extrapyramidal side effects, and EEG changes. *Compr. Psychiat.* 1980; 21: 327-335.