

Bezirksspital Affoltern

M. Imbach, Ch. Hess, Th. Froesch

Unklares neurologisches Zustandsbild bei depressivem Patienten

Anamnese und Befunde

Der 70-jährige Patient mit langjährig bekannter depressiver Symptomatik wurde notfallmässig vom Hausarzt zugewiesen wegen eines akut aufgetretenen, unklaren neurologischen Zustandsbildes. Klinisch stand ein starkes Schwächegefühl im ganzen Körper, sowie ein generalisiert erhöhter Muskeltonus bei klarem Bewusstsein und subfebrilen Temperaturen im Vordergrund. Erstmals wurde beim Patienten 1985 ein depressives Syndrom beschrieben mit in der Folge mehreren schweren depressiven Episoden. Die in den knapp 15 Jahren oft wechselnde medikamentöse Therapie bestand aus SSRI, trizyklischen Antidepressiva sowie vor sechs Monaten erstmalig einem Neuroleptikum wegen zusätzlich aufgetretenen wahnhaften Symptomen.

Aktuell nahm der Patient seit fünf Monaten Anafranil 50 mg 1×/Tag, Ludiomil 75 mg 1×/Tag und Melleril 2×25 mg/Tag ohne besondere Nebenwirkungen ein. Zudem besuchte er regelmässig 1× pro Woche unser psychiatrisches Tagesheim. Am Vortag der oben beschriebenen Verschlechterung war er dort wie gewohnt erschienen, ohne dass sich der Patient über etwas beklagt hätte oder den Betreuerinnen Ungewohntes aufgefallen wäre. Tags darauf konnte sich der Patient wegen Lähmungs- und Schwächeerscheinungen am ganzen Körper nicht mehr selbst aus dem Bett erheben. Zudem fiel den Angehörigen auf, dass er eingenässt hatte, was bisher noch nie vorgekommen war.

Die weitere Anamnese ergab eine seit ca. zehn Tagen bestehende Obstipation und seit Jahren bestehende Miktions-

beschwerden im Sinne von Harnverhalt und Harnstottern bei bekannter Prostatohyperplasie. Nikotinkonsum von zehn Pack-years mit Nikotinstopp vor 28 Jahren.

Im *Eintrittsstatus* fand sich ein 70-jähriger Patient in stark reduziertem AZ und normalem EZ (176cm/ 70kg). Autopsychisch, örtlich und zeitlich orientiert. Fieber mit 39,3 °C. Blutdruck: 165/95 mm-Hg, Puls: 120/min, regelmässig. Atemfrequenz: 30/min. Akzentuierter 2. HT, 2/6 Systolikum mit p.m. über Erb und Ausstrahlung in beide Karotiden. Pulse bis auf A. tib. post. bds. allseits gut palpabel. Bloss-kalte Füsse und stark gerötete, warme Hände. Abdomen gespannt, indolent, keine Organomegalien, normale Darmgeräusche. Eindrücklicher Muskelrigor mit Zahnrad-Phänomen, okulogyre Krise, Retrokollis, Opisthotonus. Lebhaftes symmetrische MER, PSR bds. mit

Tab. 1: Eintrittslabor

Blut Analyse	Wert	Norm	Urin Analyse	Wert
Hb	11,7 g%*	16 +/- 2	Spez. Gewicht	1020
MCV	95fl	80-100	Bili.	–
Leuk.	7400/µl	3000-9600	pH	5,6
Thrombo.	246x10 ³ /µl	143-400x10 ³	Leuk.	–
Glukose:	6,3 mmol/l	< 6,1	Eiweiss	–
CRP:	24 mg/l*	< 10	Nitrit	–
Kreat.:	82 µmol/l	71-133	Glukose	Normal
Na:	135 mmol/l	137-145	Keton	–
K:	4,1 mmol/l	3,6-5,0	Urobilinogen	Normal
GOT:	81 µl/l*	< 59	Blut	++
GPT:	37 µl/l	< 72	Erytr.	0-2
CK:	2940 µl/l*	< 170	Myoglobin	102 µg/l
CK-MB	1,4%			

Tab. 2: Lumbalpunktion

Inspektion	Farblos, klar
Glukose	4,9 mmol/l
Zellen	Mononukleär: 5/3
Eiweiss	< 0,6 g/l
Bakt.	Neg.

verbreiteter Reflexzone. Babinsky bds. neg.. Inkontinenz, Mundtrockenheit. Ansonsten unauffälliger internistischer und Neurostatus.

Das *Thoraxröntgenbild* konnte auf Grund des schlechten AZ nur liegend durchgeführt werden, zeigte aber – soweit beurteilbar – einen normalen Herz-Lungenbefund, insbesondere ohne Anhaltspunkte für ein pneumonisches Infiltrat. Die Ergebnisse der *Laboruntersuchungen* sind in Tabelle 1 und 2 zusammengestellt.

Differentialdiagnostische Überlegungen und Beurteilung

Klinisch zeigte sich bei diesem 70-jährigen Mann ein unklares neurologisches Zustandsbild mit im Vordergrund stehendem generalisiert erhöhtem Muskeltonus und Status febrilis.

Eine infektiöse/entzündliche Erkrankung (Pneumonie, Harnwegsinfekt, Meningitis) konnte mittels Thorax-Rx, Urinstatus, Blutuntersuchungen und Lumbalpunktion ausgeschlossen werden. Im Status fanden sich keine fokalen neurologische Ausfälle, weshalb ein hämorrhagischer/ischämischer Insult unwahrscheinlich erschien und wir auf ein Schädel-CT verzichteten. Sowohl für eine endokrine Erkrankung (diabetische Entgleisung, thyreotoxische Krise) als auch für eine akute Störung im Wasser-Elektrolythaushalt fanden sich in den Laboruntersuchungen keine Anhaltspunkte.

Auf Grund der diagnostischen Kriterien nach POPE (Tab. 4) und des Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders (Tab. 5) wurde die Verdachtsdiagnose eines malignen neuroleptischen Syndroms gestellt. Dazu passte auch die Medikamentenanamnese (Melleril 2×25 mg/d), das klinische Bild mit Hyperthermie ohne Infektfokus, die ausgeprägte extrapyramidale Symptomatik mit Muskelrigor, Zahnrad-Phänomen, okulogyrer Krise, Retrokollis, Opisthotonus und die vegetative Labilität mit arterieller Hypertonie, Tachykardie, Tachypnoe, Durchblutungsstörungen in der Peripherie und die neu aufgetretene Inkontinenz. Zudem zeigte sich im Labor eine erhöhte CK, eine leicht erhöhte GOT und eine Myoglobinurie, welche als pathognomonisch gilt [2].

Weiterer Verlauf

Neben Absetzen des Neuroleptikums, sowie der Antidepressiva wurde eine Therapie mit Dantrolen 100 mg 2×/d i.v. und Amantadin 0,2 g 1×/d i.v. über 3 h eingeleitet und der Patient auf der

Tab. 3: Verlauf der pathologischen Laborparameter

Analyse	Verlauf über 4 Tage				Grösse
Leuk.	10,0	8,0	4,1	1,1	x10 ³ /µl
Hämoglobin	11,2	11,2	12,3	10,6	g%
Thrombo.	196	166	130	102	x10 ³ /µl
CRP	102	171	322	390	mg/l
GOT	175	178	182	137	µl
CK	4513	3806	2795	2690	µl
Blutgase					
pO ₂ :	–	66	58	37	mmHg
pCO ₂ :	–	32,4	29,4	28,4	mmHg
Sättigung:	–	94	92,9	76,9	%

Intensivstation überwacht. Zur Bekämpfung der Hyperthermie wurden einerseits Eiswickel als physikalische Massnahme und andererseits Antipyretika (Paracetamol, Novalgin) eingesetzt. Bei erhöhtem Risiko einer Pneumonie im Rahmen der Hypoventilation (herabgesetzte Compliance der Thoraxwand als Folge des generalisierten Rigors) Beginn mit Amoxicillin 3×1 g/d i.v. im Sinne einer Prophylaxe [11]. Unter dieser Therapie zeichnete sich initial eine leichte Besserung des Allgemeinzustandes ab mit leichtem Rückgang des Fiebers auf 38,0 °C und deutlicher Abnahme der extrapyramidale Symptomatik. Die hypertonen BD-Werte sanken auf Werte zwischen 130–140 mmHg systolisch und 80–90 mmHg diastolisch. Die Tachykardie und Tachypnoe blieben unverändert. Ebenso die peripheren Durchblutungsstörungen.

Nach diesem primär erfreulichen Verlauf, stellte sich klinisch und labormässig aber eine progrediente Verschlechterung des Zustandes ein. Im Vordergrund stand eine langsam zunehmende respiratorische Insuffizienz und eine unter Volumenzugabe stabile, leichtgradige Hypotonie. Die wichtigsten Laborparameter im Verlauf sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

In der Folge, bei Verdacht auf zusätzliche gram-neg. Sepsis, erfolgte eine erneute Infektsuche. Im Thorax-Röntgen fünf Tage nach Eintritt fand sich ein

neu aufgetretenes Infiltrat rechts apikal, sowie eine diffuse Transparenzminde- rung beider Lungen.

Bei zunehmender respiratorischer Insuffizienz mit beginnendem ARDS musste der Patient intubiert ins Limmattalspital verlegt werden.

Bei anhaltenden Beatmungsproblemen mit Entwicklung eines Spannungspneumothorax und progredientem anurischem Nierenversagen, gelang es trotz breiter antibiotischer Therapie und Hämofiltration nicht, die klinische Situation unter Kontrolle zu bringen. Ein Monat nach Zuweisung in unser Spital wegen eines malignen neuroleptischen Syndroms verstarb der Patient an einer ausgedehnten intrazerebralen Blutung (im CT nachgewiesen) auf der Intensivstation des Limmattalspitals.

Schlussdiagnose

Malignes neuroleptisches Syndrom mit:

- Hyperthermie
- extrapyramidale Symptomatik mit:
 - Muskelrigor, okulogyrer Krise, Retrokollis, Opisthotonus
- vegetativer Labilität mit:
 - art. Hypertonie, Tachykardie, Tachypnoe, Störung der Mikrozirkulation, Inkontinenz
- im Verlauf Pneumonie mit Entwicklung eines ARDS
 - Sepsissyndrom und intrazerebraler Massenblutung

Tab. 4: Kriterienkatalog nach POPE (1986) [2]

Hyperthermie	Extrapyramidale Symptome (zwei oder mehrere)	Dysfunktion des autonomen Nervensystems (zwei oder mehrere)
<ul style="list-style-type: none"> → Orale Temperatur >37°C → Keine andere Fieberursache 	<ul style="list-style-type: none"> → Muskelrigor → Zahnradphänomen → Speichelfluss → Okulogyre Krise → Retrokollis → Opisthotonus → Trismus → Dyskinesie 	<ul style="list-style-type: none"> → Diastolischer BD-Wert +20mmHg → Tachykardie → Tachypnoe (AF >25/min) → Ausgeprägtes Schwitzen → Inkontinenz

+ Quantitative und qualitative Bewusstseinsänderungen

Tab. 5: Kriterienkatalog nach Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders (1994) [12]

<p>a) Entwicklung eines schweren Muskel-tremors und Hyperthermie während einer neuroleptischen Behandlung zusammen mit mindestens zwei der nebenstehenden Symptome:</p>	<p>b) Zwei oder mehrere der folgenden Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwitzen - Dysphagie - Tremor - Inkontinenz - Bewusstseinstörungen - Mutismus - Tachykardie - Blutdrucklabilität - Leukozytose - Erhöhung der CK
<p>→ Die Symptome in a) und b) dürfen nicht aufgrund einer anderen Substanz oder einer anderen Erkrankung bestehen.</p> <p>→ Die Symptome in a) und b) dürfen nicht aufgrund einer psychischen Erkrankung erklärbar sein.</p>	

Syndrom ist eine rein klinische Diagnose und beschreibt als Kernsyndrom die Trias von Fieber, extrapyramidalen Störungen und vegetativer Labilität unter Ausschluss einer Infektionskrankheit [1,2,4,13]. Eine einheitliche Übereinkunft bezüglich der Mindestsymptomatik gibt es zur Zeit noch nicht.

Die Tabellen 4 und 5 zeigen die Vorschläge von POPE (1986) bzw. des Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders (1994).

Die diagnostischen Kriterien waren in unserem Fall sowohl nach POPE als auch nach dem Kriterienkatalog des Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders erfüllt.

Das Auftreten eines malignen neuroleptischen Syndroms scheint von der Dauer und Dosierung der neuroleptischen Therapie unabhängig zu sein [7,8]. Typischerweise tritt es aber bei jungen Männern mit rasch hochdosierter, potenter Neuroleptikatherapie gehäuft auf [2]. Andere Risikofaktoren sind Dehydratation, Agitation, Katatonie und die intramuskuläre Verabreichung eines Neuroleptikums [13]. In unserem Fall bestand mit 2x25 mg Thioridazin vordergründig eine niedrige Dosierung. Durch die bestehende Kombination mit einem trizyklischem Antidepressivum kann die freie Konzentration des Thioridazin aufgrund von Interaktionen (Proteinbindung) aber erheblich erhöht sein [9]. Am häufigsten tritt das maligne neuroleptische Syndrom unter Hal-dol-Therapie auf [10]. Unter den Medikamenten, die nur selten ein neuroleptisches Syndrom auslösen, gehört mit ei-

Kommentar

Epidemiologie: Das maligne neuroleptische Syndrom stellt mit einer Prävalenz von 0,5–1% [2,3,4,13] eine seltene und wenig bekannte, aber oft schwer verlaufende Nebenwirkung einer neuroleptischen Therapie dar. Die hohe Mortalität von 15–30% [4,5,6,13] ist v.a. auf Komplikationen wie respiratorische Insuffizienz als Folge von gehäuft auftretenden Pneumonien (Hypoventilation, Aspiration) [11] und akutem myoglobinurischem Nierenversagen [1,11] zurückzuführen. Andere, seltenere Komplikationen sind Herzrhythmusstörungen, Thromboembolien und kardiovaskulärer Schock [1].

Ätiologie: Die eigentliche Entstehung

des malignen neuroleptischen Syndroms ist nicht geklärt, wobei der fehlende Nachweis eines pathologischen Befundes in der Computertomographie, im EEG und in der Autopsie einen molekularen Mechanismus nahelegt [10,13]. Zwei mögliche Erklärungsmodelle stehen diesbezüglich im Vordergrund: neben einer zentralen Genese, welche auf der Theorie der Neuroleptika induzierten Blockade der Dopaminrezeptoren im Hypothalamus und der Basalganglien beruht, steht – v.a. aufgrund der klinischen Ähnlichkeit mit dem Syndrom der malignen Hyperthermie – die Theorie einer peripheren Störung im Bereich des Muskelstoffwechsels zur Diskussion [2,11].

Klinik: Das maligne neuroleptische

Tab. 6: Häufigkeit der klinischen Symptome[11]

Klinisches Symptom:	Häufigkeit in %:
1. Hyperthermie	98–100
2. Muskelrigor	89– 92
3. Tachykardie	79– 91
4. Bewusstseinsstörung	73– 84
5. Blutdrucklabilität	54– 74
6. Tachypnoe	25– 78
7. Schwitzen	56– 67
8. Tremor	45– 56

Tab. 7: Therapie des malignen neuroleptischen Syndroms [1,2,11]

1. Sofortiges Absetzen aller Neuroleptika!

2. Medikamentöse Therapie:

- a) Dopaminagonisten:
 - Amantidin: 2–4× 100 mg p.o./Tag oder 1× 200 mg i.v./Tag
 - Bromocriptin: 1× 5–30 mg p.o./Tag
- b) Muskelrelaxans:
 - Dantrolen: 1× 100–400 mg p.o./Tag oder 2× 1-2 mg/kg KG i.v./Tag .
- c) Kombinationstherapie aus a) + b)

3. Andere Massnahmen:

- a) Physikalische Oberflächenkühlung (Eiswickel)
- b) Sauerstoffzufuhr
- c) Thromboseprophylaxe
- d) Flüssigkeitssubstitution
- e) Atemüberwachung
- f) Symptomatische Kreislaufunterstützung

Entsprechend der vermuteten zentralen Pathogenese wurden dopaminerg wirkende Substanzen mit teilweise gutem Erfolg eingesetzt [1,2,11,13], so dass bei der Therapie Amantadin und Bromocriptin zum Einsatz kommen. Aufgrund möglicher peripherer Störung im Bereich des Muskelstoffwechsels soll in Analogie zur Therapie der malignen Hyperthermie das Dantrolen einen therapeutischen Effekt haben [1,2,10,11]. Die sich aus diesen Überlegungen ergebenden therapeutischen Massnahmen sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Zusammenfassung

Vorstellung eines 70-jährigen Patienten, der vom Hausarzt wegen eines akut aufgetretenen, unklaren neurologischen Zustandsbildes zugewiesen wird. Aufgrund der klinischen Symptomatik, der Anamnese und nach Ausschluss einer anderen Ursache, wird die Diagnose eines malignen Neuroleptika-Syndroms (MNS) gestellt. Trotz Standard-Therapie kam es zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Intubationsbedürftigkeit und schliesslich Exitus, wahrscheinlich infolge einer unkontrollierbaren Sepsis mit sekundärer Hirnblutung.

Epidemiologie, Ätiologie, Klinik, diagnostische Kriterien, Differentialdiagnose und Therapie des MNS werden vorgestellt und diskutiert.

Das maligne neuroleptische Syndrom ist eine seltene aber höchst gefährliche Komplikation einer Neuroleptika-Therapie und sollte deshalb erkannt werden.

Schlüsselwörter: neurologisches Zustandsbild, unklares – Neuroleptika-Therapie – malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Korrespondenzadresse

Dr. M. Imbach
z. Zt. Stadtsptial Triemli
Birmensdorferstr. 497
8063 Zürich

ner Inzidenz von 4–5% das in unserem Fall verwendete Thioridazin [10]. Mit folgender Häufigkeit sind die Hyperthermie (98–100%), der Muskelrigor (89–92%), die Tachykardie (79–91%) und die Bewusstseinsstörungen (73–84%) die am konstantesten vorkommenden Symptome. Eine Übersicht der Häufigkeit klinischer Symptome gibt Tabelle 6.

Laborchemische Befunde sind unspezifisch und diagnostisch nicht beweisend. Typischerweise findet sich aber eine stark erhöhte CK und eine Leukozytose. Zudem können die Leberenzyme und die LDH erhöht sein [1,2,10,11]. Eine Myoglobinurie als Reaktion auf die Rhabdomyolyse gilt als pathognomonisch [1,2]. Liquoruntersuchungen, EEG und Schädel-CT helfen diagnostisch nicht weiter [1,2,11].

Differentialdiagnose: Differentialdiagnostisch müssen infektiöse Erkrankungen des ZNS, die maligne Hyperther-

mie im Rahmen eines Narkosezwischenfalles, Hitzschlag, die perniziöse Katatonie sowie das sogenannte «Neuroleptic Malignant Like Syndrome» ausgeschlossen werden [1,2,10,13]. Unter letzterem versteht man den klinischen Zustand eines Parkinson-Patienten nach abruptem Absetzen eines Carbidopa-Levidopa-Präparates im Rahmen einer Medikamentenpause («drug-holiday»)[10]. Medikamenteninteraktionen mit MAO-Hemmern können ebenso wie zentral anticholinerge Syndrome ein ähnliches Zustandsbild zeigen [1,10,13].

Therapie: Zur Zeit gibt es keine standardisierte Therapie des malignen neuroleptischen Syndroms. Da der ursächliche Mechanismus nicht bekannt ist, existiert auch keine kausale Therapie. Die wichtigste therapeutische Massnahme besteht im möglichst frühzeitigen Absetzen des Neuroleptikums bei Verdacht auf MNS [1,2,10,11,13].

Bibliographie

1. *The New England Journal of Medicine*, Vol.313, No. 3, July 18, 1985: *Medical Intelligence, current Concepts, Neuroleptic malignant syndrome*; Barry H. Guzé, M.D., Lewis R. Baxter, Jr., M.D.
2. *Schweiz. Med. Wschr.* 1988;118;Nr.1, *Malignes neuroleptisches Syndrom*, O. Wäger, D. Hell.
3. *Amer.J.Psychiat.* 1986;143;1227-1233, *Frequenzy and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital*, Pope H., Keck P., McElroy S.
4. *Amer.J.Psychiat.* 1985; 142: 1137-1145, *Neuroleptic malignant syndrome*, Levenson J.
5. *J.clin. Psychiat.* 1980, 41, 79-83, *The malignant neuroleptic Syndrome*, Caroff S.
6. *Folia Psychiat. Neurol.Jpn* 1977,31,221, *Malignant neuroleptic syndrome*, Itoh H, Ohtsuka N., Ogita K.
7. *Quart.J.Med.* 220, 1985, 421, *The neuroleptic malignant syndrom-a review*, Gibb W R G, Lees A J.
8. *Fortr. Neurol.Psychiat.* 54, 1986, 158, *Malignes neuroleptisches Syndrom und maligne Hypertermie – ein Vergleich*, Spiess-Kiefer, Hippus.
9. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1982 Jun; 319(3): 189-196, *Binding of thioridazine metabolites to serum proteins. An invitro study*, Nyberg G, Martensson E.
10. *Nebr Med J* 1990, Mar, 75(3):46-50, *Case report: Malignant neuroleptic syndrome*, Greg E Paul, Dennis F Landers, Terence Newman.
11. *DMW* 1989, 114 Jg., Nr. 18: *Malignes neuroleptisches Syndrom*, B. Koberstein, K.Balzer, G. Eikmeier, W. Hager, H.Goebell.
12. *Psychopharmacology* (1999) 144, 416-418, *Neuroleptic malignant Syndrome during low dosed neuroleptic medication in first episode psychosis: a case report*, F. Gönner, R. Baumgartner, D. Schüpbach, M.Merlo.
13. *British Journal of Hospital Medicine* (1996) Vol 55, No 8, 517-520, *Neuroleptic malignant syndrome, review*, MF Bristow, D Kohen.