

Serotonin-Syndrom einer Borderlinepatientin nach Suizidversuch mit Citalopram

Detlef Haase, Harald König

HELIOS Kliniken Schwerin, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin, Wismarsche Straße 393-397, 19049 Schwerin

Zusammenfassung

Citalopram (R,S)-1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril, C₂₀H₂₁FN₂O, MG 324,40 g/mol) - ein bicyklisches Isobenzofuranderivat - ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) und wird als Antidepressivum - in Verbindung mit affektiven Störungen - sowie auch bei anderen psychischen Erkrankungen (z.B. Angststörungen) eingesetzt. Es ist ein racemisches Gemisch beider bei der Synthese entstehenden Enantiomere; das Eutomer ist Escitalopram ((S)-1-[3-(Dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitril), welches ebenfalls als SSRI verwendet wird. Citalopram war 2009 das am häufigsten verordnete Antidepressivum in Deutschland, die übliche Tagesdosis liegt bei 20 bis 40 mg. Wir berichten von einer - aus psychiatrischen Epikrisen bekannten - Borderlinepatientin mit häufigen Suiziddrohungen aber noch keiner schweren Intoxikation, die jetzt gegenüber dem Rettungsstellenarzt die Einnahme von 200 Tabletten Cipramil[®] und 150 Tabletten Prothazin[®] angegeben hat. Die wegen kurzer Ingestionszeit (30 min) sofort eingeleitete Magenspülung erbrachte zunächst nur Nahrungsmittelreste, bevor ein plötzlich auftretendes Grand-Mal die Gabe von 2 mg Tavor[®] erforderte und sich ein Serotonin-Syndrom entwickelte. Nach dreitägigem Aufenthalt auf der Stroke Unit erfolgte die Verlegung in die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie.

1. Einleitung

1.1. Citalopram

Depressionen zeichnen sich vor allem durch fehlenden Antrieb der Patienten, auch gegenüber Dingen, die sie vor der depressiven Phase sehr gern betrieben haben, häufig erhöhtes Schlafbedürfnis und eine insgesamt veränderte Stimmungslage aus. Dabei wird angenommen, dass ein primärer Mangel an Monoaminen wie Noradrenalin oder Serotonin im synaptischen Spalt besteht, der hauptsächlich auf eine verminderte Synthese der genannten Neurotransmitter zurück zu führen ist. Auch die veränderte Expressivität der Rezeptoren oder die Bindung an diese kann ein Grund für die erwähnte Mangelerscheinung und die damit zusammenhängende Symptomatik sein. Therapieziel der Gabe von Antidepressiva ist somit, die Konzentration der Monoamine im synaptischen Spalt durch unterschiedliche Angriffspunkte der medikamentösen Therapie zu erhöhen [1].

Um die Serotoninkonzentration zu steigern, muss der Serotonin-Transporter (SERT), dessen Aufgabe es ist, das Monoamin aus dem synaptischen Spalt wieder heraus zu befördern, in seiner Wirkung gehemmt werden. Citalopram ist ein solcher Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer. Durch die selektive Inhibition dieses Enzyms werden auch die entsprechenden Rezeptoren beeinflusst, sodass eine zusätzliche gesteigerte Serotonin-Freisetzung eintritt und dessen Konzentration dadurch noch weiter erhöht wird. Außerdem ist Citalopram nur ein schwacher Inhibitor der CYP450-Enzyme (z.B. CYP2D6), wodurch es im Vergleich zu anderen Arzneistoffen aus dieser Gruppe der SSRI-Antidepressiva, wie z.B. Fluoxetin und Paroxetin, zu weniger Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen kommt [2].

Diese Gruppe der SSRI-Antidepressiva, zu der die Wirkstoffe Escitalopram, Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin gehören, wirkt vor allem aktivierend, stimmungsaufhellend und angstlösend. Geeignet sind sie vor allem zur Therapie von leichten und mittelschweren Depressionen und gegen Ängste im Umgang mit vielen Menschen (Soziophobie). Sie machen kaum müde und wirken nur wenig appetitsteigernd [2].

Tab. 1. Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Citalopramtherapie

Kontraindikationen zur Citalopramgabe	Citalopramnebenwirkungen
Epilepsie	Schlaflosigkeit, Unruhe, Müdigkeit
Schwangerschaft	Übelkeit, Mundtrockenheit, Schwitzen
Minderjährige	Blutungen, Tremor, Libidoverlust
	Serotonin Syndrom

Suizidgedanken und Verschlechterung einer bestehenden Depression sind weitere bekannte Nebenwirkungen. Solche negativen Gedanken können bei der erstmaligen Anwendung von Antidepressiva verstärkt auftreten, insbesondere bei jungen Erwachsenen. Das Risiko dafür besteht aber bei allen Patienten, bis es zu einer deutlichen Besserung ihrer Erkrankung kommt, die möglicherweise nicht während der ersten oder mehreren Wochen der Behandlung eintritt. Die klinische Erfahrung zeigt generell, dass das Suizidrisiko in den frühen Stadien einer psychiatrischen Besserung steigen kann. Bis zum Eintritt einer Besserung sollten die Patienten daher engmaschig überwacht werden [3].

Citalopram sollte nicht zusammen mit MAO-Hemmern gegeben werden, da diese den Neurotransmitter- und eben auch den Citalopram-Metabolismus hemmen und somit auch hier das Risiko eines Serotonin Syndroms besteht [3].

1.2. Serotonin Syndrom

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist ein Neurotransmitter, der durch Decarboxylierung und Hydroxylierung aus der Aminosäure Tryptophan biosynthetisiert wird. Es bindet an 7 verschiedene Rezeptoren der Serotoninrezeptorfamilie (5-HT₁ bis 5-HT₇) und löst dadurch zentrale und periphere Effekte aus, die unter anderem die Stimmung, das Verhalten, den Schlaf-Wach-Rhythmus, die Thermoregulation, die Schmerzwahrnehmung, den Appetit, das Erbrechen, die Muskel- und die Nervenfunktionen beeinflussen. Serotonin wirkt gefäß- und bronchienverengend, fördert die Plättchenaggregation und ist ein Entzündungsmediator. Im Darm wird es in den enterochromaffinen Zellen gebildet, vermittelt eine Kontraktion der glatten Muskulatur und beeinflusst so die Motilität. Abgebaut wird es von der Monoaminoxidase A [4].

Von einer verstärkten zentralen und peripheren synaptischen Serotoninwirkung wird nun wiederum die Entstehung eines Serotonin-Syndroms forciert. Das Serotonin Syndrom ist keine idiosynkratische Reaktion, sondern hat eine vorhersehbare und dosisabhängige unerwünschte Wirkung, die kurz nach der Einnahme der entsprechenden Wirkstoffe in ausreichender Menge beginnt. Die Symptome überlappen mit den unerwünschten Wirkungen der serotonergen Medikamente und stellen das Ende eines Kontinuums dar. Es äußert sich sehr unterschiedlich in leichten und subakuten bis schweren und lebensbedrohlichen Symptomen. Zu den möglichen Beschwerden gehören Verhaltens- oder Bewusstseinsveränderungen, neuromuskuläre und autonome Symptome (Tab. 2).

Tab. 2. Symptome des Serotonin-Syndroms.

Häufige Symptome	Symptome bei schwerem Verlauf
– Schwitzen oder Schüttelfrost	– starke Erhöhung der Körpertemperatur
– Schneller Puls, hoher Blutdruck	– Krämpfe
– Durchfall, Darmgeräusche, Übelkeit, Erbrechen	– Delirium
– Pupillenerweiterung	– Koma
– Koordinationsstörungen, Störung der Bewegungsabläufe	– Azidose
– Unfähigkeit zu ruhigem Sitzen bleiben	– Gerinnungsstörungen
– Übermäßige Reflexerregbarkeit	– Auflösung der Skelettmuskulatur
– Unwillkürliche Muskelzuckungen und /Muskelkontraktionen, Zittern	– Nierenversagen bis hin zum tödlichen Ausgang [5].
– Erhöhung der Körpertemperatur, Fieber	
– Verwirrung, Erregung, Unruhe, Angst, Halluzinationen [2].	

Ursache des Serotonin Syndroms ist eine verstärkte zentrale und periphere synaptische Serotoninwirkung, die von Medikamenten (Antidepressiva: besonders die Kombination eines Serotonin-Wiederaufnahmehemmers mit einem Monoaminoxidasehemmer (MAOI), Tricyclica, Tramadol, Triptane oder Dextromethorphan, Rauschmitteln [Amphetamine]) oder Nahrungsergänzungsmitteln ausgelöst wird. Diese fördern die Synthese oder die Freisetzung von Serotonin, wirken als Agonisten direkt an den Rezeptoren, hemmen die Wiederaufnahme in das präsynaptische Neuron oder inhibieren den Serotoninabbau. Ein erhöhtes Risiko besteht bei der Kombination serotonerger Wirkstoffe und bei pharmakokinetischen Interaktionen, zum Beispiel über Cytochrome P450. Vor allem die 5-HT_{1A}- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren sollen an der Entstehung beteiligt sein [6].

Die Diagnose eines leicht ausgeprägten Serotonin Syndroms ist diffizil. Es wird wahrscheinlich häufig übersehen, weil dieses Syndrom zuwenig bekannt ist, die Beschwerden unspezifisch sind und nicht mit den aktuell verordneten Medikamenten in Verbindung gebracht werden. Die Diagnose muss aufgrund der klinischen Zeichen und der Medikamentenanamnese gestellt werden. Spezifische Labortests stehen hierfür bisher nicht zur Verfügung. Zu den möglichen Differentialdiagnosen gehören unter anderem das maligne neuroleptische Syndrom, das Karzinoidsyndrom, Delirium tremens, eine maligne Hyperthermie, eine akute Vergiftung, eine Hirnentzündung, eine Sepsis und Tetanus [5].

Die Behandlung erfolgt symptomatisch, bei schwerem Verlauf stationär, und ist in den meisten Fällen innerhalb 1-2 Tagen selbstlimitierend, sofern die auslösenden Wirkstoffe nicht mehr weiter appliziert werden. Dabei wird sich nach Art und Intensität der Beschwerden gerichtet. Es werden unter anderem Medizinalkohle und Benzodiazepine eingesetzt; Cyproheptadin, Betablocker, Serotoninantagonisten und Chlorpromazin heben die Wirkung von Serotonin am Rezeptor auf [7].

Um einem Serotonin Syndrom vorzubeugen, sollte die gleichzeitige Anwendung auslösender Wirkstoffe vermieden werden. In der Praxis werden solche Kombinationen - vor allem in der Psychiatrie - trotzdem relativ häufig verordnet und leichte bis mittelschwere serotonerge unerwünschte Wirkungen in Kauf genommen (z. B. Durchfall, Tremor, Schlafstörungen). Wichtig ist, dass Fachpersonal und Patienten über die möglichen Risiken informiert sind, die Patienten ausreichend beaufsichtigt werden und keine zusätzlichen serotonergen Medika-

mente appliziert werden. Einige Kombinationen wie zum Beispiel MAOI und SSRI sind ausdrücklich kontraindiziert und dürfen nicht zusammen verordnet werden [8-19].

2. Material und Methoden

HPLC-DAD: Die toxikologische Analyse erfolgte mit einer Prominence-HPLC (Shimadzu, Kyoto, Japan): Säulen-Ofen CTO-20AC, Photo-Diodenarray-Detector SPD-M20A, Autoinjector SIL-20AC HT, Interface CBM-20A, Pumpe LC-20AD und online Entgaser DGU-20A3, Software Labsolution 32-bit mit der UV-Spektren Bibliothek für Diodenarray-Detectoren (2682 UV-Spektren [20]). Nach der flüssig-flüssig-Extraktion [21] der Serumprobe bei nativem pH-Wert mit Ethylacetat/Chloroform 1+4 (v/v) wurde der Extrakt zur Trockne eingedampft, der Rückstand resuspendiert in der mobilen Phase (Acetonitril/Phosphatpuffer pH=2,3 37/63) und an einer RP8-Trennsäule (LiChroCART 250-4 LiChrospher 100 RP-8 [5 µm]; Merck KGaA, Darmstadt, Germany) im isokratischen Kreislauf bei Raumtemperatur chromatographisch getrennt. Zur Identifizierung verglichen wir die mittels Diodenarray-Detektor aufgezeichneten UV-Spektren der Wirkstoff- und Metabolitenpeaks mit der Pragst-Spektrenbibliothek [20] und den zugehörigen relativen Retentionszeiten - bezogen auf MPPH. Die Berechnung der Wirkstoffkonzentrationen erfolgte aus den jeweiligen Peakflächen. Diese wurden bestimmt anhand von Kalibrationslösungen, hergestellt aus mit mobiler Phase verdünnten kommerziellen Standardlösungen nach 1-Punkt-Kalibration.

GCMS: Die GCMS-Untersuchungen erfolgten mit einem GCMS-QP-2010 Plus EI-System: Gaschromatograph GC-2010, Kapillarsäule Rxi-1ms (15 m x 0,32 mm ID x 0,25 µm Film; Restek, Bad Homburg, Deutschland), massenselektiver Detektor QP-2010 Plus, automatischer Injektor AOC-20i (Shimadzu, Kyoto, Japan). Temperaturprogramm: 1 min bei 45 °C, dann auf 200 °C mit 20 °C / min, im Folgenden auf 300 °C mit 7°C / min, dann 7 min bei 300 °C. Die Steuerung der Instrumente erfolgte durch die GCMS-Solution Software Vers. 2.53. Trägergas war Helium (1 mL / min). Die Urinprobe (3 mL) - mit dem internen Standard Nalorphin (10 µL) versetzt - wurde nach Abpufferung mit Acetatpuffer auf pH 4,5 – 5,0 eingestellt und anschließend enzymatisch mit Glucuronidase hydrolysiert (2 h 56 °C) sowie der neutral-basischen flüssig-flüssig-Extraktion mit TOXI-Tubes A-100 (DRG Instruments, Marburg, Deutschland) zugeführt. Nach der Derivatisierung mit Acetanhydrid wurde der in Ethylacetat resuspendierte Rückstand auf die Kapillarsäule gegeben. Die Auswertung wurde mit den digitalen Bibliotheken MPW library 2007 [22] und NIST08 library JE anhand der charakteristischen m/z-Spektren durchgeführt.

3. Kasuistik

3.1. Klinischer Verlauf der Intoxikation

Anamnese: Eine 25-Jährige wurde wach und voll orientiert mit der Diagnose Tablettenintoxikation in die hiesige Rettungsstelle eingewiesen. Der Notarzt, dessen Einsatz durch eine fremde Person ausgelöst wurde, bekam die Information, dass eine große Menge Tabletten eingenommen worden sein sollen.

Verlauf: Die erstversorgende Anästhesistin erfuhr von der Patientin, dass sie eine halbe Stunde vor der Einweisung 200 Tabletten Citalopram 40 mg (8 g) und 150 Tabletten Promethazin (3,75 g) eingenommen habe, über deren Herkunft sie keine Angaben machte. Zumindest das Citalopram findet sich als Verordnung bei einem vorangegangenen Klinikaufenthalt (siehe 3.2). Von dem dort gleichfalls verordneten Trimipramin sprach weder die Patientin

bei der aktuellen Aufnahme, noch war es im Verlaufe unserer wiederholt durchgeführten Systematisch-Toxikologischen Analyse (STA) irgendwann nachweisbar. Aufgrund des geringen Abstandes zur Ingestionszeit wurde im Einverständnis mit der Patientin eine Magenspülung vorgenommen, bei der sich aber kaum Tablettenreste zeigten, so dass die Patientin zunächst als nicht glaubwürdig angesehen wurde.

Wenig später kam es jedoch schnell zu einem Grand-Mal-Anfall, in dessen Folge die Patientin nicht mehr erwachte und zunehmend weite und nur träge auf Licht reagierende Pupillen zeigte, keine Blickfixierung, Temperaturen bis 39,1 °C mit extremen Schweißausbrüchen und Sopor mit motorischer Unruhe.

Die sofort veranlasste STA erbrachte eine potentiell letale Serumkonzentration von Citalopram. Das Promethazin wies nur eine subtherapeutische Konzentration auf. Im EKG fand sich eine durchgehende Tachykardie um 130 / min, jedoch keine weitergehenden malignen Rhythmusstörungen. Ca. 20 Stunden nach Ingestion kam es zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung ohne Korrelat im Röntgen-Thorax. In der Folge erholte sich die Patientin jedoch gut, sie wurde wach und kooperativ.

Ein erstes psychiatrisches Konsil erfolgte am nächsten Tag. Aufgrund anzunehmender noch vorhandener Suizidalität und fehlender Absprachefähigkeit bzw. Glaubwürdigkeit der Patientin wurde sie auf Anregung des Betreuers gerichtlich untergebracht. Die Verlegung auf die geschlossene Station musste mit Amtshilfe der Polizei erfolgen, weil die Patientin sehr impulsiv und ablehnend darauf reagierte. Am dritten Tag nach der Noteinweisung in die Rettungsstelle fand ein Gespräch mit entfernten Verwandten statt, die der Patientin glaubhaft Halt geben könnten und einen Umzug in eine andere Stadt anstreben wollten.

Status bei Aufnahme: Pyknoadipöse Patientin, narbige Unterarme (Artefakte). Cor: HAT rein, rhythmisch. Puls 140/min. Haut schweißnass. Temperatur 39,1°C. Einzelne bilateral synchrone Myoklonien, wie Schreckreaktion bei Weckversuch. Blutdruck 150/90. Abdomen weich, kein Druckschmerz, Darmgeräusche positiv. Neurologisch: Sopor, schwimmende Bulbi, zeitweise Strabismus, Pupillen übermittelweit mit sehr zögerlicher Lichtreaktion. Hirnnerven, soweit beurteilbar, sonst unauffällig. Seitengleiche Spontanmotorik mit motorischer Unruhe. Patientin spannt sich gegen die Fixierung an, jedoch keine gerichteten Bewegungen.

Diagnosen bei Entlassung aus Stroke Unit: Schwere, potentiell letale Intoxikation mit Citalopram + Promethazin, Serotonin-Syndrom, emotional instabile und histrionische Persönlichkeitsstörung, Borderline-Typ, leichte Intelligenzminderung mit Verhaltensstörung

3.2. Frühere psychiatrische Epikrisen

Aktuelle Beschwerden bei früherer Aufnahme: Die Patientin kommt spontan zur Aufnahme in die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie auf die störungsspezifisch-orientierte DBT(Dialektisch-Behavioralen Psychotherapie)-Station. Im Aufnahmegespräch gibt sie an, seit einigen Tagen mit ihrer Wohngruppe des Betreuten Wohnens im Urlaub zu sein und sich seit gestern auf einem Campingplatz aufzuhalten, auf dem man nichts unternehmen könne. Nur Kinder seien dort, von denen sie genervt und zuletzt „durchgedreht“ sei. Daraufhin sei sie von dort weggelaufen und habe sich umbringen - am liebsten vor einen Zug springen - wollen. Heute habe sie sich mehrere Selbstverletzungen zugefügt und geritzt. Darüber hinaus sei seit ca. 4 Wochen ihre Stimmung an einem Tiefpunkt. Die Patientin hat Alpträume und fürchte, dass sie aus dem Betreuten Wohnen ausziehen müsse.

Allgemeine Anamnese: Normaler Appetit, maximale Trinkmenge 0,5 L / Tag, Miktion und Stuhlgang unauffällig, Ein- und Durchschlafstörungen, Allergien sind nicht bekannt, wechselnder Alkoholkonsum, z.T. ist die Patientin über mehrere Tage betrunken, sie raucht 20 bis 40 Zigaretten täglich.

Psychiatrischer Aufnahmebefund: Patientin ist wach und allseits orientiert. Im Kontakt wirkt sie zunächst kooperativ, im Verlauf dann aber sehr wechselhaft, sehr gereizt, weint und verlässt den Raum. Affektiv wirkt die Patientin sehr oberflächlich und schnell wechselnd, insgesamt instabil. Antrieb ungestört. Leichte psychomotorische Anspannung. Konzentration und Aufmerksamkeit über den Gesprächsverlauf hinweg unbeeinträchtigt. Gedächtnis intakt. Keine Hinweise auf Wahrnehmungsstörungen, Ich-Störungen sowie auf Zwänge. Suizidgedanken werden berichtet, es besteht keine akute Suizidalität, sie distanziert sich glaubhaft.

Körperlicher Aufnahmebefund: 24-Jährige in leicht vernachlässigtem Allgemeinzustand und adipösem Ernährungszustand (104,9 kg bei 167 cm). RR bei Aufnahme 129/61 mmHg: 62/min. Frische oberflächliche Ritzwunden im Gesicht, mehrere ältere Ritzwunden an beiden Unterarmen. Cor, Pulmo und Abdomen unauffällig. Normaler Hirnnervenbefund. Keine Paresen. MER seitengleich auslösbar. Keine Sensibilitäts- oder Koordinationsstörungen. Augenscheinlich besteht keine vitale Bedrohung, Patientin verneint körperliche Beschwerden.

Verlauf: Die Patientin wurde zur Krisenintervention nach dem DBT-Konzept zur Festigung und Erweiterung der bisher erlernten Strategien zur Regulation hoher Anspannungszustände, des Wahrnehmens, Beschreibens und Regulierens intensiver Gefühle sowie der Achtsamkeit auf unsere Station aufgenommen. Zur weiteren Verbesserung und Etablierung funktionaler Kommunikationsstrategien zur Konfliktlösung sowie zur Klärung von Alltagsbeschwerden stand das Training der Sozialen Kompetenz ebenso im Fokus der Behandlung. Bereits kurz nach der Aufnahme verließ die Patientin aufgebracht das Aufnahmegespräch, ging in den Raucherpavillion und redete dort lautstark über ihre Probleme, äußerte Vorwürfe gegenüber dem Stationspersonal, konnte sich kaum beruhigen und nahm keine Hilfsangebote an. Nach einer zwischenzeitlichen Beruhigung belastete die Patientin am Abend weiter durch die Mitteilung ihrer Probleme (vor allem Vergangenheitsthemen) die Mitpatienten, nahm Abgrenzungswünsche nicht an und ließ sich diesbezüglich nicht auf die Stationsregeln ein. Am Folgetag Entlassungswunsch, der diensthabende Arzt wurde informiert, jedoch verließ die Patientin ohne Absprache mit dem diensthabenden Arzt die Station. Sie wurde daraufhin rückwirkend gegen ärztlichen Rat entlassen. Wiederholt wirkt die Patientin auf der Station nicht absprachefähig, ist kaum aufnahmefähig und verhält sich nicht veränderungsmotiviert. Zudem scheint es aufgrund der intellektuellen Einschränkungen wiederkehrend zu Überforderungsgefühlen in Gesprächskontakten zu kommen, welchen sie ausschließlich mit Wut, Ärger und unangepasstem Verhalten begegnen kann. In Hinblick auf eine entstehende Dauerfrustration mit der Gefahr einer Chronifizierung der Verhaltensauffälligkeiten wird keine Wiederaufnahme auf die Station empfohlen sondern DBTspezifische Programme für Minderbegabte.

Entlassungsmedikation: Cipramil[®] (Citalopram), Tbl., 20 mg/d, 20-0-0-0 mg, Stangyl[®] (Trimipramin), Tbl., 50 mg/d, 0-0-0-50 mg

4. Ergebnisse

Von der primär veranlassten STA zum Zeitpunkt t0 (s. Tab. 3) konnte aus der Probe 1 folgendes Chromatogramm aufgezeichnet werden (Abb. 1). In der Probe 1 wurde in der STA Citalopram mit einem Wirkstoffspiegel von ca. 0,88 mg/L gefunden (Abb. 2). Promethazin war mit einer Wirkstoffkonzentration von ca. 0,03 mg/L nachweisbar (Abb. 3). Die STA aus Serum an der HPLC wurde komplettiert durch eine STA aus Urin an der HPLC sowie an der GCMS (Abb. 4). Dabei konnte an der GCMS folgendes Massenspektrum aufgezeichnet werden (Abb. 5).

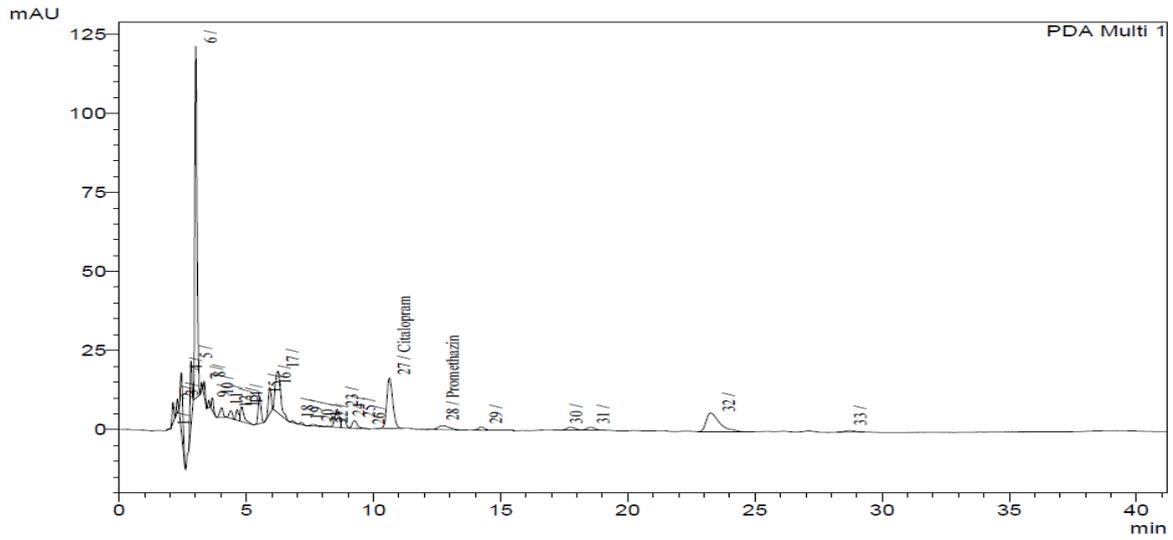


Abb. 1. HPLC-Chromatogramm der Probe 1 (Serum) zum Zeitpunkt t0.

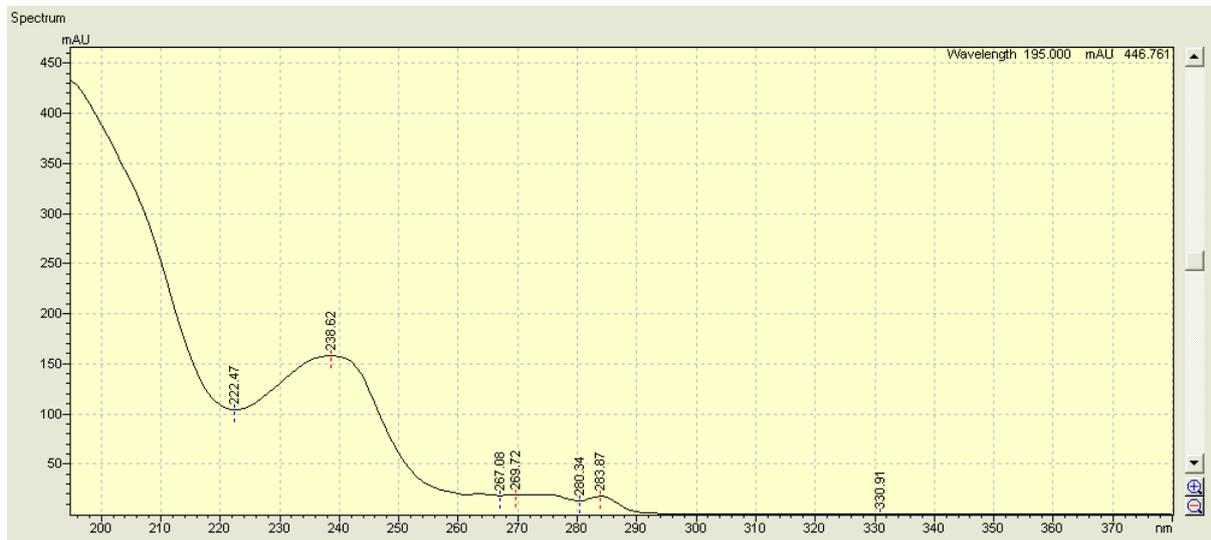


Abb. 2 Spektrenanalyse Citalopram.

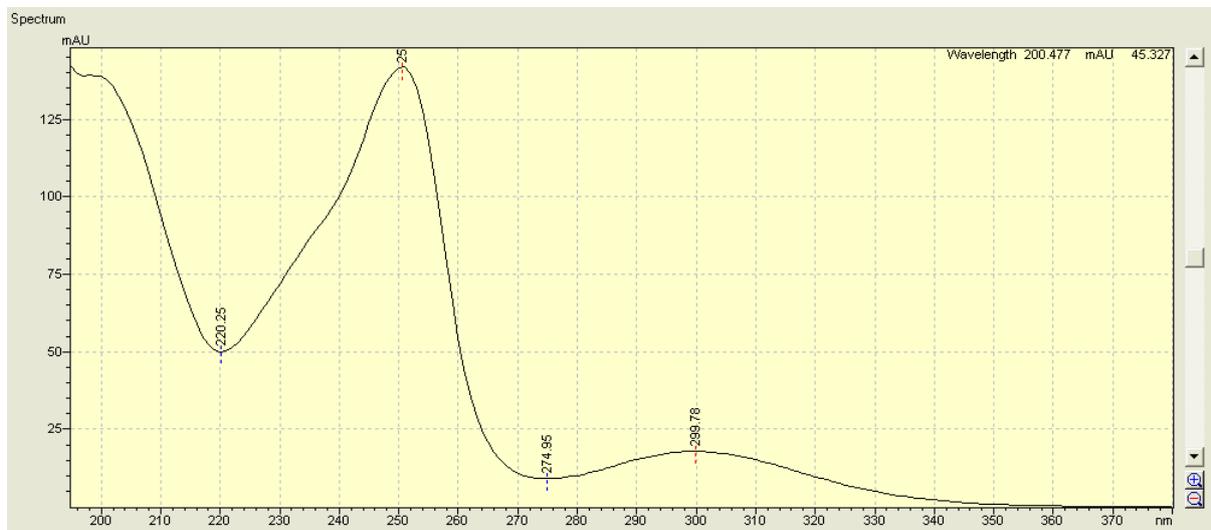


Abb. 3. Spektrenanalyse Promethazin.

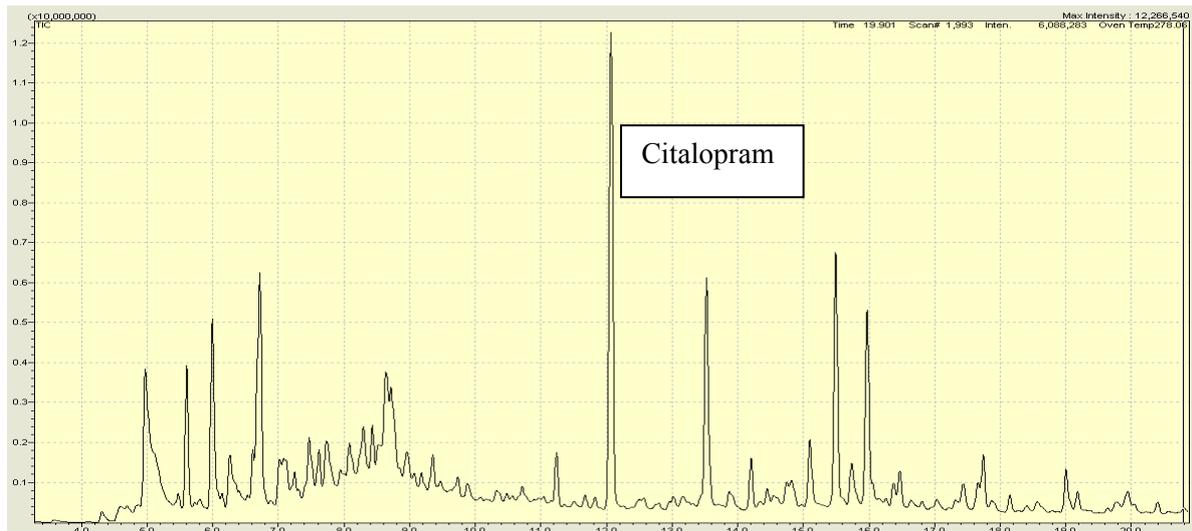


Abb. 4. GCMS-Chromatogramm der Probe 1 (Urin) zum Zeitpunkt t0.

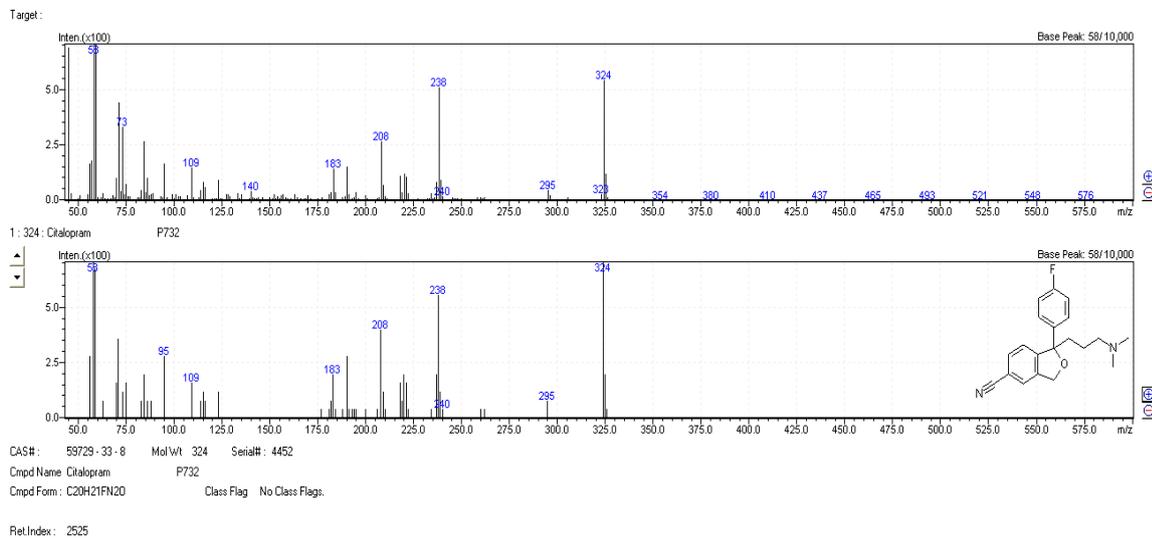


Abb. 5. GCMS-Massenspektrum der Probe 1 (Urin) zum Zeitpunkt t0.

Innerhalb von 8 Tagen nach Noteinweisung wurden insgesamt sechs STA's angefordert und durchgeführt (Probe 1 zum Zeitpunkt t0, veranlasst von der Rettungsstelle, bis zur Probe 6 zum Zeitpunkt t192, veranlasst von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie; Tab. 3).

Tab.3. Konzentrationen der Wirkkonzentrationen von Citalopram und Promethazin zu den Zeitpunkten t0 bis t192.

Probe	t [h]	Citalopram c [mg/L]	Promethazin c [mg/L]
1	0	0,88	0,03
2	2	2,05	0,06
3	4	2,45	0,05
4	18	1,18	-
5	80	1,03	-
6	192	0,39	-

Den Konzentrationsverlauf der Wirkkonzentrationen von Citalopram aus diesen 6 Patientenproben entspricht der angegebenen Einnahmemenge (Abb. 6).

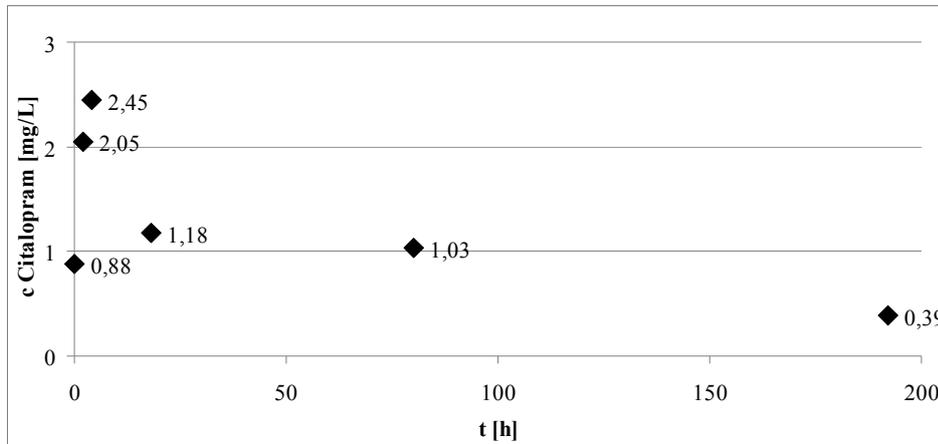
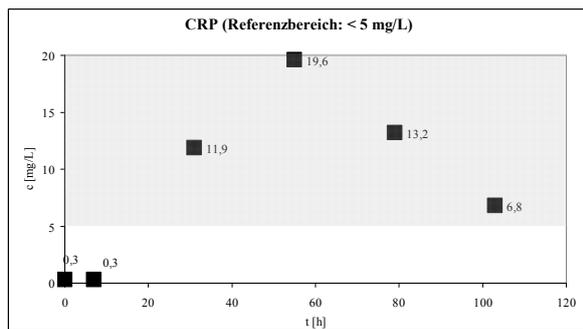


Abb. 6. Citalopramkonzentration Proben 1 bis 6.

Die ermittelten Promethazinkonzentrationen (Tab. 3) liegen etwa um den Faktor 10 unter den bei der von der Patientin angegebenen Einnahmemenge zu erwartenden Werten, so dass die diesbezügliche Angabe der Patientin berechtigterweise anzuzweifeln ist.

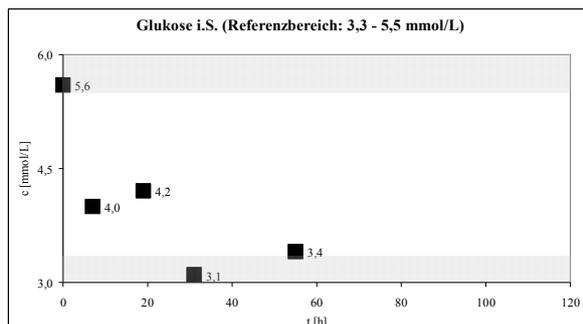
Innerhalb von 8 Tagen nach Noteinweisung wurden insgesamt 7 klinisch-chemische Laboranforderungen bearbeitet (Probe 1 zum Zeitpunkt t0, veranlasst von der Rettungsstelle, bis zur Probe 7 zum Zeitpunkt t103, veranlasst von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie): Probe 1 nach 0h, Probe 2 nach 7h, Probe 3 nach 19h, Probe 4 nach 31h, Probe 5 nach 55h, Probe 6 nach 79h, Probe 7 nach 103h.

Diese klinisch-chemischen Laborparameter, von denen hier nur die mit pathologischen Werten aufgeführt sind, stellen sich wie folgt dar (Abb. 7-11), zu einigen Zeitpunkten fehlen klinisch-chemische Labordaten, da diese nicht angefordert wurden und retrospektiv nicht mehr bestimmt werden konnten.



Entzündungsparameter CRP

Abb. 7. CRP-Konzentration zu den Zeitpunkten t0 (Probe 1) bis zum Zeitpunkt t103 (Probe zum Zeitpunkt t19 fehlt).



Stoffwechselfparameter Glukose

Abb. 8. Verlauf der Glucosekonzentration zu den Zeitpunkten t0 (Probe 1) bis zum Zeitpunkt t55 (Probe 6 und 7 fehlen).

Blutbildparameter

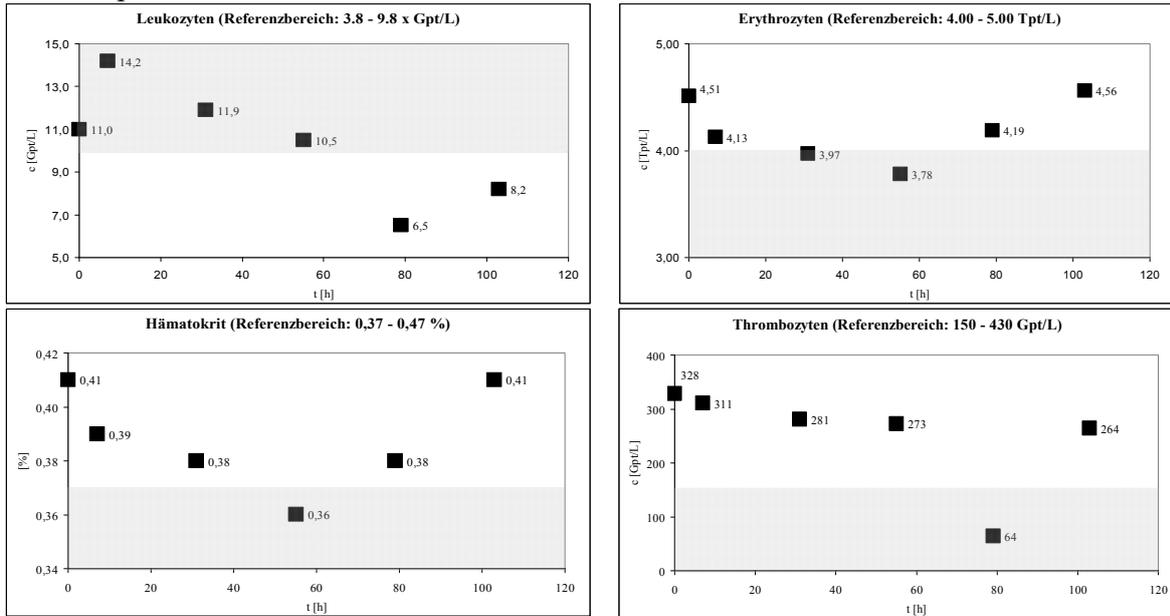


Abb. 9. Quantitativer Verlauf von Leukozyten, Erythrozyten, Hämatokrit und Thrombozyten zu den Zeitpunkten t0 (Probe 1) und t7 (Probe 2) sowie t31 (Probe 4) bis t103 (Probe 7).

Kardiomarker

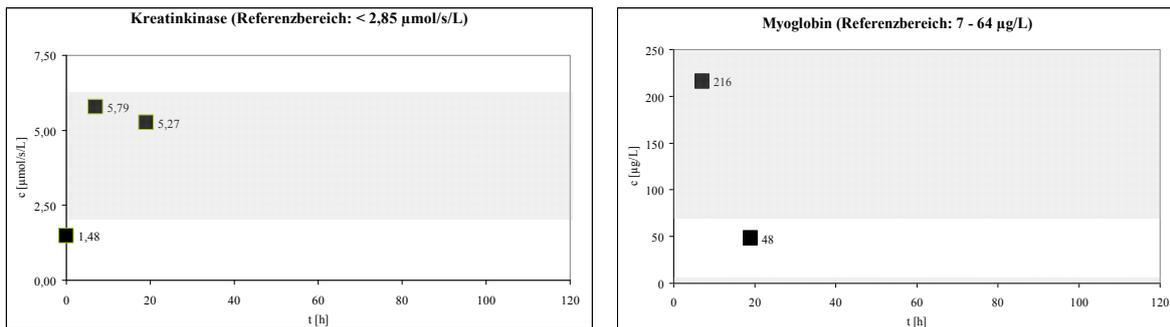
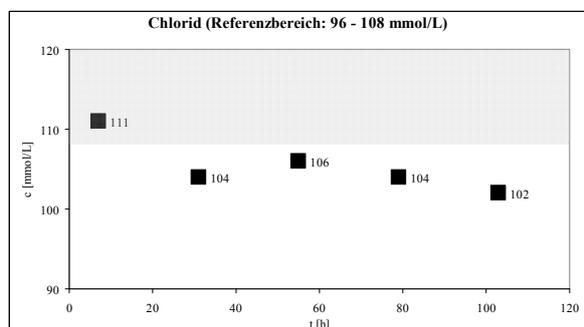


Abb. 10. Kreatinkinase zu den Zeitpunkten t0 (Probe 1) bis zum Zeitpunkt t19 sowie Myoglobin zu den Zeitpunkten t7 (Probe 2) und t19 (Proben 3; Proben 4-7 fehlen jeweils).



Elektrolyte

Abb. 11. Verlauf der Chlorid-Konzentration zu den Zeitpunkten t7 (Probe 2) sowie t31 (Probe 4) bis t103 (Probe 7).

Innerhalb von 8 Tagen nach Noteinweisung wurden insgesamt 12 Blutgasanalysen angefordert (Probe 1 zum Zeitpunkt t0, veranlasst von der Rettungsstelle, bis zur Probe 12 zum Zeitpunkt t98, veranlasst von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie): Probe 1 nach 0h, 2 nach 1h, 3 nach 8,5h, 4 nach 13,5h 5 nach 15,5h 6 nach 25h, 7 nach 37,5h 8 nach 49h, 9 nach 61,5h, 10 nach 74h, 11 nach 86h und Probe 12 nach 98h.

Die Blutgasanalyse entspricht den Erwartungen bei schwereren Verlaufsformen des Serotonin-Syndroms (anfängliche deutliche Azidose) (Abb. 12).

Blutgasanalytik

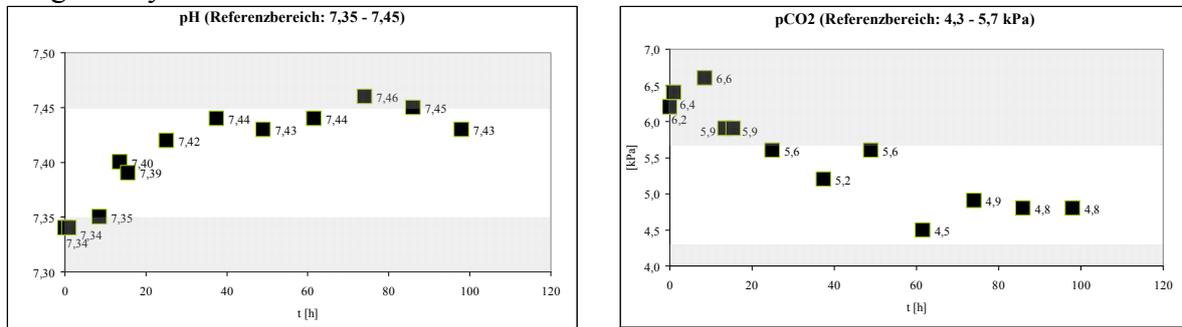


Abb. 12. Verlauf von pH und pCO₂ zu den Zeitpunkten t₀ (Probe 1) bis t₉₈ (Probe 12).

5. Diskussion

Citalopram hat im Vergleich zu den tricyclischen Antidepressiva eine größere therapeutische Breite [23], da diese zusätzlich antihistaminerg und anticholinerg wirken und somit nebenwirkungsreicher als Citalopram sind [24]. Trotzdem kann aber auch Citalopram bei Überdosierung oder Intoxikation zu schwerwiegenden Arzneimittelnebenwirkungen oder einem Toxidrom führen. Allgemeine Symptome einer „geringgradigen“ Citalopram-Intoxikation (< 300 mg) beinhalten Übelkeit, Schwindel, Tachykardie, Tremor und Somnolenz. Einige Kasuistiken berichten über Arrhythmien, wie Torsade de pointes-Tachykardien oder Sinus-Bradykardien sowie QTc-Intervall-Verlängerung bei Ingestion von mehr als 400 mg [25-27]. Unsere Patientin - intoxiziert mit 8000 mg Citalopram - wies diese und weitere Symptome eines Serotonin Syndroms auf.

Der therapeutische Bereich von Citalopram liegt bei 0,05-0,11 mg/L, der potentiell toxische Bereich umfasst Konzentrationen $\geq 0,22$ mg/L und der potentiell letale/potentiell komatöse Bereich wird ab 5-6 mg/L angegeben [28], so dass die Patientin bereits in Probe 1 in der Rettungsstelle zum Zeitpunkt t₀ mit 0,88 mg/L eine potentiell toxische, 8-fach übertherapeutische Citalopramkonzentration und dann steigend bis zur dritten Probe nach 4 h mit 2,45 mg/L einen deutlich potentiell toxischen, dann sogar einen rund 22-fach übertherapeutischen Citalopramspiegel aufwies. Nach 8 Tagen (t₁₉₂) fiel die Citalopramkonzentration lediglich auf 0,39 mg/L und lag damit noch im potentiell toxischen Bereich. In unserem Falle gehen wir von einer regelrechten Citalopram-Abreicherungskinetik aus, die beobachtete Halbwertszeit von 33 h lag in dem in Baselt 8 [29] berichteten Bereich von 25 – 40 h.

Der therapeutische Bereich von Promethazin wird mit 0,05-0,2 (-0,4) mg/L [28] angegeben, so dass die Patientin in den Proben 1 bis 3 jeweils untertherapeutische (Zeitpunkt t₀ mit 0,03 mg/L) bzw. therapeutische Promethazinkonzentrationen (Zeitpunkt t₂ und t₄ mit 0,06 mg/L und 0,05 mg/L) aufwies, die für das beschriebene Geschehen eher ohne Relevanz gewesen sein dürften, zumal die Halbwertszeit des Promethazins nur 8-15 (-20) h beträgt.

Die klinisch-chemischen Laborparameter passen sich gut in das Geschehen eines Serotonin Syndroms ein. Infolge von Muskelschädigungen, die – wie bei der Patientin beobachtet – bei einem Grand-Mal auftreten können, kommt es zu einem Anstieg pro-entzündlicher und anti-entzündlicher Enzyme [30]. CRP – das klassische Akute-Phase-Protein – zeigt nach 55 h mit 19,6 mg/L (Referenzbereich < 5 mg/L) sein Maximum (Abb. 7) und liegt damit deutlich (4-

fach über dem oberen Referenzbereich) im pathologischen Bereich. Der Anstieg ist jedoch blande im Vergleich zu [31], die im Rahmen eines Serotonin Syndroms CRP-Werte von 192 mg/L (32-fach über dem oberen Referenzbereich) beobachteten.

Glucose strömt nach Muskelspasmen aus dem Blut in die Muskelzellen, gleichzeitig wird dem Blut – vorwiegend durch eine hepatische Glykogenolyse – Glucose zugeführt, jedoch nur im begrenzten Umfang, so dass – wie bei der Patientin beobachtet – ein Abfall der Glucosekonzentration eintritt (Abb. 8: t31 mit 3,1 mmol/L; Referenzbereich 3,3 – 5,5 mmol/L). Die Muskelzellen nehmen weiterhin vermehrt Glucose auf [24], so dass bei der Patientin erst nach 55 h mit 3,4 mmol/L ein Anstieg der Glucosekonzentration zu beobachten war.

Zu Veränderungen der Blutzellzahlen kam es infolge der systemischen Reaktion des Grand-Mal: Anstieg der Leukozyten auf 14,2 Gpt/L (Referenzbereich 3,8 – 9,8 Gpt/L; t7) mit folgender Leukozytendepression zu t79 auf 6,5 Gpt/L, Erythrozytendepression auf 3,78 Tpt/L (Referenzbereich 4,0 – 5,0 Tpt/L; t55) sowie Abfall der Thrombozyten auf 64 Gpt/L (Referenzbereich 150 – 430 Gpt/L; t79; s. Abb. 9), für die wir aber außer dem frühen Grand-Mal keine Ursache explizit benennen können. Als Folge des Grand-Mal sind auch die Anstiege der Kreatinkinase auf 5,79 $\mu\text{mol/s/L}$ (Referenzbereich $< 2,85 \mu\text{mol/s/L}$) und des Myoglobins auf 216 $\mu\text{g/L}$ (Referenzbereich 7 – 64 $\mu\text{g/L}$; Abb. 10) zu sehen.

Der in Abb. 11 gezeigte Verlauf der „Chlorid“-Konzentration im Serum entspricht den Erwartungen und ist in sich betrachtet keineswegs pathologisch. Citalopram wird in der Regel als Citalopramhydrobromid appliziert (Escitalopram als Oxalat). Die in der klinischen Chemie benutzten Methoden zur Chloridbestimmung erfassen meist neben dem Chlorid auch das Bromid und ggf. das Iodid mit, so dass die in unserem Falle eingenommenen größeren Mengen von Bromid auch die Serumkonzentration von „Chlorid“ formal erhöhen mussten, ehe durch die Ausscheidung über die Niere die Chloridkonzentration langsam wieder auf den individuellen Normwert der Pat. absinken konnte [32-33]. Die im Rahmen der Blutgasanalytik (Abb. 12) auffälligen $p\text{CO}_2$ -Erhöhung (Anstieg auf $p\text{CO}_2$ 6,6 kPa (Referenzbereich 4,3 – 5,7 kPa); t8,5) und pH-Erniedrigung (Abfall auf pH 7,34; t0) im Sinne einer Azidose normalisierten sich nach 25h.

6. Schlußfolgerung

Jede Therapie mit dem in 2009 am häufigsten verordnete Antidepressivum Citalopram sollte bei Suizid-gefährdeten Patienten streng überwacht werden. Intensivmedizinische Therapie, spezialisierte Labordiagnostik incl. Systematisch-Toxikologischer Analyse und psychiatrische Begleitung sind notwendig, um Intoxikationen ohne schwerwiegende Folgen für die Patienten verlaufen zu lassen.

7. Literatur

- [1] Pollock BG. Citalopram: a comprehensive review. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2(4): 681-698.
- [2] Bijl D. The serotonin syndrome. *Neth J Med* 2004; 62(9): 309-313.
- [3] Fachinformationsverzeichnis Deutschland. Rote Liste® Service GmbH, Frankfurt/Main 2012 (Germany).
- [4] Mohammad-Zadeh LF, Moses L, Gwaltney-Brant SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther* 2008; 31(3):187-199.
- [5] Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *NEJM* 2005; 352(11): 1112-1120.
- [6] Sun-Edelstein C, Tepper SJ, Shapiro RE. Drug-induced serotonin syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7(5):587-96.

- [7] Cassens S, Nickel EA, Quintel M, Neumann P. Das Serotoninsyndrom. Tödlicher Verlauf einer Intoxikation mit Citalopram und Moclobemid. *Der Anaesthesist* 2006;55(11):1189-1195.
- [8] Bartlett D. Serotonin syndrome: a subtle toxicity. *J Emerg Nurs* 2006;32(3):277-9.
- [9] Huska MT, Catalano G, Catalano MC. Serotonin syndrome associated with the use of escitalopram. *CNS Spectr* 2007;12(4):270-274.
- [10] Christensen RC. Identifying serotonin syndrome in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2005;23(3):406-408.
- [11] Shanmugam G, Kent B, Alsaiwadi T, Baskett R. Serotonin syndrome following cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7(4):656-657.
- [12] Huang V, Gortney JS. Risk of serotonin syndrome with concomitant administration of linezolid and serotonin agonists. *Pharmacotherapy* 2006;26(12):1784-1793.
- [13] Gillman PK. Triptans, Serotonin Agonists, and Serotonin Syndrome (Serotonin Toxicity): A Review. *Headache* 2010;50:264-272.
- [14] Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. *CMAJ* 2003;168(11):1439-1442.
- [15] Ener RA, Meglathery SB, Van Decker WA, Gallagher RM. Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain Med* 2003;4(1):63-74.
- [16] Frank C. Recognition and treatment of serotonin syndrome. *Can Fam Physician* 2008;54(7):988-992.
- [17] Lai H, Tolat R. Paroxetine-related tremor. *Geriatrics* 2005;60(7):18-20.
- [18] Boutilier AS, Gardner DM. Reassessing the contraindication of zolmitriptan and serotonin reuptake inhibitors: an evidence-based pharmacotherapeutic case report. *J Clin Pharm Ther* 2003;28(1):69-72.
- [19] Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991;148(6):705-13.
- [20] Pragst F, Herzler M, Herre S, Erxleben BT, Rothe M. UV Spectra of Toxic Compounds: Database of Photodiode Array UV Spectra of Illegal and Therapeutic Drugs, Pesticides, Ecotoxic Substances and Other Poisons. Verlag Toxicological Chemistry, Berlin 2007 (Germany).
- [21] Külpmann WR. Clinical toxicological analysis. WILEY-VCH Verlag, Weinheim 2008 (Germany).
- [22] Maurer HH, Pfleger K, Weber AA. Mass Spectral and GC Data. WILEY-VCH Verlag, Weinheim 2007 (Germany).
- [23] El-Armouche A, Zolk O, Eschenhagen T. Citalopram. *Dtsch med Wochenschr* 2003;128(43):2253-2256.
- [24] Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart New York 2009 (Germany).
- [25] Meuleman C, Jourdain P, Bellorini M, Sadeg N, Loiret J, et al. Citalopram and Torsades de Pointes: A case report. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2001;94:1021-1024.
- [26] Catalano G, Catalano MC, Epstein MA, Tsambiras PE. QTc interval prolongation associated with citalopram overdose: a case report and literature review. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:158-162.
- [27] Rothenhausler HB, Hoberl C, Ehrentroust S, Kapfhammer HP, Weber MM. Suicide attempt by pure citalopram overdose causing longlasting severe sinus bradycardia, hypotension and syncope: successful therapy with a temporary pacemaker. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:150-152.
- [28] Uges, Groningen/TIAFT, 2012.
- [29] Baselt RC. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. Biomedical Publications Foster City CA 94404, 319-322 (2008) (USA).
- [30] Thomas L (2005) Labor und Diagnose. TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main (Germany).
- [31] Le Doux M, Braslow K, Brown TM. C-Reactive Protein and Serotonin Syndrom, Letter to the editor. *Am J Psychiatry* 2004;161:1499-1499.
- [32] <http://www.labtestsonline.de/tests/risultatoricerca/index.html?q=Chlorid> (eingesehen 31.08.2012)
- [33] <http://www.mvz-labor-saar.de/index.php?id=242> (eingesehen 31.08.2012)