

Kvinne med kjent angst, depresjon og alkoholmisbruk

En kvinne som tidligere hadde vært innlagt med alkohol- og benzodiazepinforgiftninger ble innlagt i bevisstløs tilstand. Da våre vanlige behandlingstiltak ikke hjalp, måtte vi tenke på andre differensialdiagnoser.

Se kommentar side 386 og kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

Bjørn Brandsæter

b.j.brandsater@medisin.uio.no
Medisinsk klinikk
Oslo universitetssykehus, Aker, 0514 Oslo

Mads Sabel

Kirurgisk klinikk, Oslo universitetssykehus, Aker

Tor Olav Rui*

Medisinsk klinikk, Oslo universitetssykehus, Aker

* Nåværende adresse:

Lovisenberg Diakonale Sykehus, 0456 Oslo

Pasienten var en kvinne i 40–50-årsalderen. Hun var tidligere innlagt en rekke ganger i forbindelse med kronisk alkoholoverforbruk, og hadde et kjent overforbruk av benzodiazepiner. Hun hadde vært uføretrygdet de siste ti år pga. revmatoid artritt, hadde i tillegg uttalt anoreksi med en kroppsmasseindeks (BMI) under 20, og hadde fra tidligere sentral pontin myelinolyse, men med tilbakegang av symptomer. Pasienten var fulgt opp både av psykiater, sosionom, kirurg og indremedisiner og var sist innlagt 14 dager før det aktuelle på grunn av alkoholintoksikasjon og hypotermi. Hun ble da skrevet ut med benzodiazepiner, B-vitamintilskudd, magnesiumtilskudd, zopiklon og laktulose. I tillegg sto det på det aktuelle innleggelses-skrivet at hun brukte klorprotiksen (Truxal) 25 mg 1 + 1 + 2. Pasienten ble lagt inn via ambulans etter at hun var blitt funnet med redusert bevissthet i sitt hjem. Det var ellers ingen komparentopplysninger, spesielt ikke om varighet av bevissthetsnedsettelsen.

Redusert bevissthet er et alvorlig symptom som kan skyldes intoksikasjon, hodeskader, cerebrale katastrofer, metabolske forstyrrelser og psykiatrisk sykdom (1). Ved innleggelse av pasienter med nedsatt bevissthet er det derfor viktig å ta høyde for de forskjellige differensialdiagnosene med tanke på videre diagnostikk og behandling.

Pasienten hadde ved innkomst Glasgow Coma Scale (GCS) på 4–5 og snorkende respirasjon med respirasjonsfrekvens på 16/min. O₂-metningen var 96 % uten tilførsel

av oksygen. Temperatur var 36,9 °C målt rektalt. Hun var hypertensiv med blodtrykk (BT) 177/109 mm Hg og hadde sinustakykardi med frekvens 120/minutt med PQ-tid 102 millisekunder. Pupillene var lysstive og dilaterte, og det var blikkdeviasjon mot venstre. Det var invertert plantarrefleks bilateralt. Hun hadde ekstensjonreaksjon på smertestimuli. Pasienten luktet ikke alkohol. Hun hadde noen hematomer på hodet, men disse så ikke ferske ut. En blodgass ved innkomst viste pH 7,5, pCO₂ 4,3 kPa, pO₂ 12,7 kPa, HCO₃ 26,4 mmol/l, BE 3,7 mmol/l, Na⁺ 121 mmol/l, K⁺ 2,7 mmol/l, glukose 9,3 mmol/l, laktat 5,4 mmol/l og Cl⁻ 78 mmol/l, noe som gir lett forøkt aniongap på 16,5.

På bakgrunn av pasientens tidligere sykehistorie anså man alkoholintoksikasjon (til tross for at pasienten ikke luktet alkohol), benzodiazepinoverdosering og/eller fallskade med cerebrale blødninger som de mest sannsynlige diagnosene. Man hadde ingen opplysninger om akutt fallskade. Fordi hematomen i hodebunnen ikke så ferske ut, anså man en akutt forgiftning som den mest sannsynlige diagnosen. Dette samsvarer med en nylig publisert studie fra Sverige hvor man fant at hos voksne pasienter uten hodeskade var forgiftning den viktigste årsaken til bevisstløshet (2).

På mistanke om benzodiazepinoverdosering fikk hun flumazenil, uten effekt. På grunn av hennes lave GCS-skår ble hun intubert i akuttmottaket. Ved intubasjonen ble det bemerket at slimhinnene var påfallende tørre. Det ble innlagt urinkateter og 500 ml lys urin ble kvittert spontant. Det ble deretter gjort CT caput, som var normal.

De mest aktuelle differensialdiagnosene var nå avklart, og man hadde så langt ikke klart å finne en sikker årsak til funn og symptomer. I påvente av videre prøvesvar ble hun overflyttet til intensivavdelingen i intubert tilstand, og man startet væske- og elektrolyttkorrigering.

Da de første laboratorieprøvene kom, hadde hun en promille på 0,5 og p-paracetamol < 8 µmol/l. CRP var 5.

Flumazenil hadde ingen effekt, pasientens promille var kun 0,5 og det var ingen påviselige forandringer på CT caput. Vi så derfor på hennes kliniske funn på nytt.

På bakgrunn av funn av dilaterte, lysstive pupiller, urinretensjon, hypertensjon, takykardi og tørre slimhinner mistenkte vi antikolinergt syndrom. Det ble derfor gitt 2 mg fysostigmin som førte til rask bedring av bevissthetsnivået og økende GCS-skår. Repertert dose ble gitt etter en time og pasienten ble ekstubert uten komplikasjoner noen timer senere. Hun ble deretter flyttet fra intensivavdelingen. Pasienten fikk en aspirasjonspneumoni i forløpet, men responderte fint på antibiotisk behandling. Hun ble utskrevet fra sykehuset etter en uke med oppfølging fra fastlege, sosionom og psykiatrisk sykepleier. Etter utskrivningen har hun i løpet av fire måneder kun hatt én innleggelse, denne gang for utredning av anemi.

Mulige årsaker til at nettopp denne pasienten fikk antikolinergt syndrom kan være hennes anoreksi og lave kroppsmasseindeks. Kronisk underernæring gir redusert distribusjonsvolum og redusert metabolisme i lever med redusert aktivitet i flere viktige cytochrom P-450-enzymene (3). Til tross for dette ble hun behandlet med relativt høye doser klorprotiksen over lang tid. Hun fortsatte også sitt høye inntak av alkohol samtidig med inntak av klorprotiksen. Det er sannsynlig at hun kan ha hatt nedsatt leverfunksjon, noe som kan ha bidratt til at hun fikk høye serumnivåer av klorprotiksen med påfølgende utvikling av antikolinergt syndrom.

Diskusjon

Ifølge American Association of Poison Control Centers (AAPCC) var det i USA i perioden 1997–2004 35 000 forgiftninger med antikolinergika, hvorav 1 100 fikk alvorlige utfall og 52 personer døde (4, 5). Det fastslås derfor at dette er en vanlig forekommende forgiftning. Også fra Norge er det publisert tilfeller av antikolinerge symptomer etter eksempel forgiftning av piggeple (6).

Hundrevis av substanser, reseptfrie og reseptbelagte preparater har antikolinerge egenskaper. Hovedkategoriene er antihistaminer, nevroleptika, trisykliske antidepressiver, antiparkinsonpreparater og spasmolytika. Videre finnes en del planter og urter med samme virkning, som piggeple (*Datura stramonium*), belladonnaarten (*Atropa belladonna*), muskatnøtt (*Myristica fragrans*) og

bulmeurt (*Hyoscyamus niger*). Også illegale stoffer som heroin tilsettes (kuttet) noen ganger med andre stoffer, som skopolamin.

Substanser med antikolinerge egenskaper hemmer binding av acetylkolin til muskarinreseptorer ved kompetitiv inhibering. Stoffene sies derfor å være antimuskarinerge. Muskarinreseptorer finnes i perifert postganglionært nervevev, glatt muskulatur (spesielt i tarm, bronkier og hjertet), sekretoriske kjertler, ciliærlegemet i øyet og i sentralnervesystemet.

Blokking av muskarinreseptorer gir derfor et klinisk bilde med kutan vasodilatasjon, anhidrose, mydriasis og et spekter av symptomer fra sentralnervesystemet varierende fra agitasjon, konfusjon og dysartri til psykoser, koma og kramper. Symptomer kommer 3–8 timer etter inntak, og stammer hovedsakelig fra sentralnervesystemet og hjerte- og karsystemet. Først ses russymptomer, oppstemthet, konfusjon og unormal oppførsel, og etter hvert nedsatt bevissthetsgrad. Bevissthetsgraden kan være vekslende. Andre symptomer er blant annet sterk uro, angst, palpitasjoner, magesmerter, halusinasjoner, oppkast og brystmerter. Ved undersøkelse finnes ofte takykardi og hypereller hypotensjon. Blodtrykksfallet kan utvikle seg til kardiovaskulær kollaps, og man kan se EKG-forandringer med økt QT-tid og risiko for arytmier av typen torsades de pointes (7), store pupiller, munntørret, ruborøs hud spesielt i ansiktet, tørre slimhinner og urinretensjon.

Klassisk klinisk bilde ved antikolinerg forgiftning er derfor dilaterte, ofte lysstive pupiller, takykardi og/eller arytmier, tørre slimhinner, rød/varm hud, urinretensjon og delirium.

Differensialdiagnoser til antikolinergt syndrom innbefatter alle sykdomstilstander og stoffer som kan gi agitert delirium og redusert bevissthet.

Behandling av antikolinergt syndrom med fysostigmin er meget effektivt, men bør forbeholdes pasienter med et fulminant antikolinergt syndrom, dvs. med både sentrale og perifere symptomer (8), som hos den aktuelle pasienten – selv om bivirkninger og komplikasjoner er få (9). Behandlingen krever overvåking av pasienten, da det er risiko for kolinerge bivirkninger, spesielt arytmier og kramper. Kolinerge bivirkninger kan være kardiale (arytmier), sentralnervøse (kramper), gastrointestinale (kvalme/brekninger, diaré), fra luftveier (bronkospasme) i tillegg til urininkontinens, miøse, tåreflod og svettereaksjon. Relative kontraindikasjoner er derfor astma/kols, epilepsi, tarmobstruksjon og ledningsforstyrrelser i hjertet. Ved noen sentre behandler man overdoser med trisykliske antidepressiver hvor QRS-kompleksene er over 100 millisekunder, eller det er ventrikulære arytmier i tillegg, med bikarbonatinfusjon til pH er ca 7,5.

Pasienten har gitt samtykke til at artikkelen blir publisert.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Kanich W, Brady WJ, Huff JS et al. Altered mental status: evaluation and etiology in the ED. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 613–7.
2. Forsberg S, Hojer J, Enander C. Coma and impaired consciousness in the emergency room: characteristics of poisoning versus other causes. *Emerg Med J* 2009; 26: 100–2.
3. Raknes G, Schjøtt JD. Dosering av legemidler ved overvekt og undervekt. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 1843–4.
4. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, Rodgers GC jr. et al. 2001 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2002; 20: 391–452.
5. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC jr. et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 589–666.

6. Amlo H, Haugeng KL, Wickstrom E et al. Forgifting med piggeple. Fem tilfeller behandlet med fysostigmin. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1997; 117: 2610–2.
7. Hasan RA, Zureikat GY, Nolan BM. Torsades de pointes associated with Astemizole overdose treated with magnesium sulfate. *Pediatr Emerg Care* 1993; 9: 23–5.
8. Martin B, Howell PR. Physostigmine: going ... going ... gone? Two cases of central anticholinergic syndrome following anaesthesia and its treatment with physostigmine. *Eur J Anaesthesiol* 1997; 14: 467–70.
9. Schneir AB, Offerman SR, Ly BT et al. Complications of diagnostic physostigmine administration to emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2003; 42: 14–9.

Manuskriptet ble mottatt 1.4. 2009 og godkjent 5.11. 2009. Medisinsk redaktør Are Brean.

Kommentar

Om å tenke utenfor boksen

■ Noen differensialdiagnoser er vanskeligere å huske på enn andre. Det kan være dem med uklare eller uspesifikke symptomer. Årsaken kan være at de er sjeldne eller at vi ikke er oppmerksomme nok. Fire ulike syndromer knyttet til sentralnervesystemet kan synes spesielt vanskelig å erkjenne. Ved siden av antikolinergt syndrom har vi akutt delirium, serotonergt syndrom og malignt nevroleptikas syndrom. Tenker vi ofte nok på disse potensielt dødelige tilstandene?

Felles for dem er at de har mange utløsende agenser og kan ha relativt uspesifikke symptomer som kan være vanskelig å skille fra en forverring av grunnlidelsen. Ofte vil det være en hjelp å kjenne og ha fulgt utviklingen til pasienten over tid for å kunne gjennomføre en god differensialdiagnostikk. Har man det, kan man få hjelp til å oppfatte endringer til det verre som noe uvanlig.

Men artikkelen til Brandsæter og medarbeidere illustrerer at det også kan være motsatt. At det kan være vanskelig å tenke «utenfor boksen» når man treffer en pasient som man synes man kjenner godt. Flere møter med samme pasient eller samme typen pasienter kan gjøre oss blind for at ting ikke er det samme som før. Allmennmedisinere vil kjenne igjen dette. Mange pasienter kommer for å bli beroliget for tilstander som ikke er alvorlige, men så, innimellom kommer den ene som du må tenke annerledes på. Den ene hvor symptomet eller det som sies bør få oss til å tenke oss om.

Artikkelen gir et innblikk i hvordan et antikolinergt syndrom kan se ut. Forfatterne beskriver godt en vanskelig diagnose. Den kan ha ulike ansikter (sentralnervøs agitasjon eller retardasjon og perifere symptomer), utløses av mange ulike agenser (mange ulike legemidler og naturmidler, med og uten ruspotensial) og har mange potensielle differensialdiagnoser (elektrolytforstyrrelser, organsvikt,

hjerneskada, psykisk lidelse og mange andre tilstander). I forhold til disse komplekse og sammensatte bakgrunner og vurderinger er behandlingen relativt enkel. Fysostigmin (*Anticholium*) 2–3 mg skal settes langsomt (f.eks. 1 mg per minutt). *Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell* indikerer dosering opp til 4 mg (1), mens andre advarer mot dette pga. faren for perifer kolinerge aktivitet (2). Effekten kan dog reverseres med atropin. Effekten kommer raskt – etter 3–8 minutter, men fordi den varer relativt kort, kan det være nødvendig å gjenta etter noen timer.

Selv om mange av symptomene i denne kasuistikken ikke var forenlig med intoksikasjon ved inntak av benzodiazepiner eller alkohol, så var det riktig å starte med livredende behandling. I et akuttmottak eller i en sykehusavdeling har man prosedyrer som sikrer at man tar det viktigste først, stabiliserer og sikrer før man går videre.

For også her er det vanligste vanligst. Fra bayesiansk statistikk kan vi imidlertid lære at sannsynligheten for noe uvanlig øker etter hvert som vi har utelukket det vanlige. Deretter skal med andre ord de fire nevnte syndromer rinne oss i hu.

Jørgen G. Bramness

j.g.bramness@medisin.uio.no
Senter for rus og avhengighetsforskning
Universitetet i Oslo
Kirkeveien 166, Oslo 0407

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Vilberg A. *Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell*. Oslo: Foreningen for utgivelse av norsk legemiddelhandbok, 2007.
2. Moos DD. Central anticholinergic syndrome: a case report. *J Perianesth Nurs* 2007; 22: 309–21.

Manuskriptet ble mottatt 21.12. 2009 og godkjent 7.10. 2010. Medisinsk redaktør Erlend Hem.