

# Akute Psychose durch Intoxikation mit Cyclopentolat

U. Kellner, J. Esser

Augenlinik der Universität Essen (Direktoren: Prof. Dr. med. Th. N. Waubke, Prof. Dr. med. A. Wessing)

## Zusammenfassung

Es wird eine siebzehnjährige Patientin beschrieben, die nach lokaler Gabe von Cyclopentolat 1,0% eine akute Psychose erlitt. Die in der Literatur bekannten systemischen Nebenwirkungen von Cyclopentolat werden diskutiert und es wird der Schluß gezogen, daß Cyclopentolat bei Personen aller Altersstufen ohne Spezifität für Vorerkrankungen auch bei früherer Verträglichkeit toxisch wirken kann. Aufgrund der schnellen und kurzzeitigen Wirkung und der Seltenheit der systemischen Nebenwirkungen ohne bleibende Schäden ist Cyclopentolat als ein bequemes und gut verträgliches Zykloplegikum anzusehen.

## Acute Psychosis Caused by Cyclopentolate

The authors report on a 17-year-old female patient who suffered an acute psychotic attack after local application of cyclopentolate 1.0% in both eyes. The literature is reviewed with regard to systemic side effects of local application of cyclopentolate. Toxicity of cyclopentolate may be found in every age group even if tolerated without side effects before and it has no specificity for patients with certain (especially brain) diseases. The rapid short-term cycloplegic effect and the rare cases of systemic toxicity support the authors opinion that cyclopentolate is a very useful and well-tolerated diagnostic substance.

## Einleitung

Das anticholinerg wirkende Cyclopentolat wird als Mydriatikum und Zykloplegikum vor allem bei Kindern eingesetzt. Vorteilhaft gegenüber Atropin sind der schnelle Wirkungseintritt und die kurze Wirkdauer, gegenüber den Sympathomimetika die stärkere Zykloplegie (1, 10). Deswegen hat es sich seit seiner Einführung in den fünfziger Jahren schnell durchgesetzt. Mit der verbreiteten Anwendung wurde seit 1962 in Einzelfällen über ausgeprägte systemische Nebenwirkungen, vor allem akute Psychosen, berichtet (26).

## Fallbeschreibung

Wir beobachteten eine Intoxikation bei einer siebzehnjährigen Patientin. Die allgemeine Anamnese ergibt als Kinderkrankheit nur Varizellen, Zustand nach Tonsillektomie und Polypektomie; eigen- und fremdanamnestisch durch die Mutter kein Anhalt für Schädelhirntrauma, Meningitis, epileptische Anfälle; keine regelmäßige Medikamenteneinnahme, kein Nikotin- oder Drogenabusus. In der Familie kein Hinweis für neurologische oder psychiatrische Erkrankungen.

Wegen eines Strabismus convergens wurde die Patientin mit vier Jahren am linken Auge bei uns operiert, durch weitere konservative Therapie wurde beidseits ein volles Sehvermögen erreicht. Die Patientin stellt sich in einer auswärtigen Augenlinik zur Brillenkontrolle vor. Es wird beidseits dreimal 1% Cyclopentolat appliziert, dann eine objektive Refraktionsbestimmung und nach zusätzlicher einmaliger Lokalanästhesie mit Chibro-Kerakain eine Fundusuntersuchung mit einem Kontaktglas durchgeführt.

Eine Stunde nach Applikation der ersten Cyclopentolat AT verläßt die Patientin die Klinik. Zu diesem Zeitpunkt fühlt sie sich benommen. Nach einer weiteren halben Stunde wird sie von Angehörigen wegen ihres eigenartigen Verhaltens zur medizinischen Notaufnahme gebracht. Von da an kann sie sich an nichts mehr erinnern. Bei der Aufnahme werden Desorientiertheit, ataktische Bewegungsstörungen, akustische Halluzinationen, undeutliche Sprache und eine aggressive Haltung gegenüber allen Untersuchungen festgestellt. Ein Computertomogramm kann deswegen nicht durchgeführt werden. Die üblichen internistischen Laborbefunde und die toxikologischen Untersuchungen auf Medikamente und Drogen bleiben ohne auffälligen Befund. Nach der Gabe von Sedativa beruhigt sich die Patientin. Am nächsten Morgen fühlt sie sich noch etwas zerschlagen, die psychotische Symptomatik hat sich jedoch vollständig zurückgebildet. Die retrograde Amnesie umfaßt einen Zeitraum von zehn Stunden. Zwei Tage lang hat die Patientin noch leichte Kopfschmerzen.

Die ophthalmologische Untersuchung während der Psychose zeigt bis auf die Mydriasis regelrechte vordere Augenabschnitte, am folgenden Tag ist die Mydriasis rückläufig, der Visus mit eigener Korrektur beidseits 1,0, der Fundus bis mittelperipher altersentsprechend. Eine lokale Reizung findet sich nicht.

## Diskussion

In der Literatur sind seit 1962 in 23 Fällen (11 männlich, 9 weiblich, 3 ohne Angabe) akute Psychosen nach lokaler Applikation von Cyclopentolat beschrieben worden (Tabelle 1). Die Altersverteilung, die verwendeten Dosierungen und die von der Häufigkeit der Applikation abhängige Gesamtmenge des in den Bindehautsack gegebenen Cyclopentolats sind in den Tabellen 2 bis

**Tab. 1** Übersicht über Cyclopentolatnebenwirkungen in der Literatur

Fallzahl	Symptome	Literatur
23	akute Psychose	(1, 2, 3, 5, 6, 7, 13, 17, 19, 22, 24, 25, 26, 27)
davon 1	mit Übergang in chronische Psychose	(7)
8	kurzzeitige leichte Stimmungsänderung, Müdigkeit	(2, 6)
2	Grand mal Anfall	(16)
davon 1	bekannte Epilepsie mit medikamentöser Prophylaxe	
7	andere systemische anticholinerge Symptome (Tachykardie, Mundtrockenheit)	(1, 2)
1	Cyclopentolatabusus bei psychisch labilem Mann (Entzugssymptomatik beim Absetzen)	(20)
bei Frühgeborenen		
2	paralytischer Ileus	(4)
davon 1	letale nekrotisierende Enterocolitis	
8	Reduktion von Säureanteil und Volumen der Magensekretion (0,5%)	(15)
12	Blutdrucksenkung (0,5%)	(14)

**Tab. 2** Altersverteilung der Patienten mit akuten Psychosen

14	< 16 Jahre
3	20 bis 30 Jahre
4	30 bis 65 Jahre
2	> 65 Jahre

**Tab. 3** Angewandte Dosis bei Patienten mit akuten Psychosen

0,2%	1 mal
1,0%	9 mal
2,0%	13 mal

**Tab. 4** In den Bindehautsack applizierte Gesamtmenge Cyclopentolat bei Patienten mit akuten Psychosen

0,4 mg	1 mal
1,0 mg	2 mal
2,0 mg	12 mal
3,0 mg	1 mal
4,0 mg	2 mal
6,0 mg	1 mal
8,0 mg	4 mal

4 angegeben. Die Häufigkeit der Applikation schwankte je nach mydriatischer Wirkung zwischen ein- bis viermaliger Gabe.

Der Beginn der Symptomatik lag zwischen 20 Minuten und 1 Stunde nach Applikation. Symptome waren in fast allen Fällen Desorientiertheit, Ataxie, Dysarthrie, visuelle, akustische oder taktile Halluzinationen, retrograde Amnesie und selten eine aggressive Grundstimmung.

Bei einer ausgeprägten kompensierten Demenz eines 82jährigen Mannes, der von seiner Familie gepflegt wurde, kam es nach 4 Tropfen 0,2% Cyclopentolat zu einer Psychose mit Desorientiertheit und Halluzination. Der Patient mußte anschließend in ein Pflegeheim verlegt werden (7).

In allen anderen Fällen erholten sich die Patienten ohne Therapie nach 30 Minuten bis 7 Stunden nach Beginn der Symptomatik. Seltener wurden andere systemische Nebenwirkungen beschrieben, sie sind ebenfalls in der Tabelle 1 aufgelistet.

Die Intoxikation bei unserer Patientin entspricht der Symptomatik der früher beschriebenen Fälle. Die deutliche Aggressivität und die Dauer von ca. 8 Stunden sind Anzeichen für eine schwere Intoxikation, dagegen ist die retrograde Amnesie von 10 Stunden wegen der zusätzlichen Gabe von Sedativa nicht eindeutig zu bewerten. Veränderungen im Bereich des peripheren cholinergen Systems zeigten sich nicht.

Von Lokalanästhetika und Methylzellulose sind zerebrale Symptome nicht bekannt und pharmakologisch nicht zu erwarten (21), so daß die psychischen Veränderungen als Folge der Cyclopentolatgabe anzusehen sind. Auffällig ist, daß die Patientin früher sowohl bei uns als auch in der auswärtigen Augenklinik mehrfach Cyclopentolat ohne ärztlich bemerkte Folgen bekommen hat. Retrospektiv kann sich die Patientin nicht an subjektive Beschwerden erinnern. Eine frühere Verträglichkeit von Cyclopentolat bei einer Cyclopentolatintoxikation ist bisher nur einmal berichtet worden (22).

Alle lokal angewandten Parasympatholytika können systemische Nebenwirkungen hervorrufen. Die Atropinintoxikation hat als Kardinalsymptome Hyperthermie, trockene Haut und Schleimhaut, Tachykardie, Darm- und Blasenatonie, zentrale Exzitation mit motorischer Unruhe, unkoordinierter Bewegung und akuter Psychose bis zur letalen Atemlähmung. Diese sind nach lokaler Applikation von Atropin im Bindehautsack beschrieben worden (9, 12, 23). Cyclopentolat scheint hauptsächlich die zentralen Komponenten einer Atropinvergiftung hervorzurufen. Ob dies mit einer besonders hohen Affinität von Cyclopentolat zum Gehirn, einem Unterschied zwischen zentralen und peripheren cholinergen Rezeptoren oder einer von einigen Autoren beschriebenen Ähnlichkeit zu anderen zentral wirksamen Substanzen wie z. B. LSD zusammenhängt, ist unklar (11, 18). Nachgewiesen ist die Dosisabhängigkeit der zentralen Reaktionen. Eine genaue Bestimmung der über Bindehaut, Nasenschleimhaut und Gastrointestinaltrakt aufgenommenen Dosis ist zwar nicht möglich, jedoch sind bei

viermaliger Applikation Intoxikationserscheinungen bei 2% Cyclopentolat häufiger als bei 1% (6). Einige Patienten, die nach 2% Cyclopentolat Symptome aufwiesen, blieben nach 1% Cyclopentolat beschwerdefrei (2). Antidot der Atropinintoxikation ist Physostigmin. In allen Fällen von Cyclopentolatintoxikationen ist es nicht eingesetzt worden, da sich die Symptomatik spontan besserte. In schweren Fällen ist die frühzeitige Gabe von Physostigmin wahrscheinlich sinnvoll (18).

Die Altersverteilung der Intoxikationen spiegelt nur die Häufigkeitsverteilung der Anwendung wider, da Cyclopentolat zur Refraktionsbestimmung vor allem bei Kindern angewandt wird. Bei der Angabe von Nebenwirkungen wird immer wieder betont, daß diese vor allem bei zerebralen Vorschädigungen auftreten. In der Literatur bestand jedoch nur in zwei Fällen eine sichere zerebrale Schädigung (7, 16), einmal lag bei unauffälligem neurologischen Befund anamnestisch eine vor Jahren durchgemachte Virusmeningitis vor (26), in einem weiteren Fall eine kurzzeitige, wohl vaskulär bedingte Hemiparese (17). Bei insgesamt 42 beschriebenen Intoxikationen scheint Cyclopentolat in allen Altersgruppen ohne wesentliche Spezifität für bestimmte Vorerkrankungen toxisch wirken zu können, selbst dann, wenn es früher vertragen wurde.

Cyclopentolat bleibt trotz der bekannten Intoxikationsmöglichkeit insgesamt mit seinen eingangs genannten Vorteilen ein nebenwirkungsarmes Zykloplegikum; die Toxizität von Atropin ist größer und kann schwerwiegender sein (12, 23), Sympathomimetika haben vor allem bei Frühgeborenen eine deutliche kardiovaskuläre Wirkung.

Eine eindeutige Empfehlung hinsichtlich der Dosierung läßt sich nicht geben: 0,5% Cyclopentolat ist mit einer Gesamtmenge von maximal 1,5 mg Wirkstoff vorzuziehen. Dies wird jedoch nur in Tropfflaschen, nicht aber in einer Ein-Dosis-Ophthiole angeboten. Läßt man die Eltern zu Hause tropfen, ist die Begrenzung der Gesamtmenge in der Ophthiole sinnvoller. Niedriger dosiertes Cyclopentolat (0,2%) wird in den USA nur als Mydriatikum eingesetzt, da die zykloplegische Wirkung erst ab 0,5% ausreichend ist.

Bei Früh- und Neugeborenen sind als Mydriatika niedrig dosierte Kombinationen von Parasympatholytika und Sympathomimetika angebracht, wir nehmen 2,5% Phenylephrin mit 0,5% Tropicamid. Bei Vorschulkindern verwenden wir als Zykloplegika Atropin 0,5% (bis zum 2. Lebensjahr) und danach Atropin 1,0% und neuerdings auch Atropinol. Bei Schulkindern tropfen die Eltern vor der Untersuchung dreimal 1,0% Cyclopentolat aus der Ein-Dosis-Ophthiole. Dieses Vorgehen hat sich bewährt, da die zykloplegische Wirkung von Atropin größer als die von Cyclopentolat ist, aber für Schulkinder die Sehbehinderung in der Schule nach Atropin vermieden werden sollte.

Bei unserer Anwendung gelangt eine Gesamtmenge von 3 mg Cyclopentolat in den Bindehautsack, eine Dosis, die anderthalbfach höher ist als die, die in den meisten Fällen zur Intoxikation ausgereicht hat. Dennoch haben wir in den Jahren 1985/86 bei ca. 1400

Cyclopentolat-Skiaskopien und bei ca. 1400 Atropin-Skiaskopien nur bei je einem Kind einen kurzzeitigen Verwirrheitszustand gesehen. Diese Verwirrheitszustände traten noch während des Aufenthalts in unserer Poliklinik auf und es konnte deshalb adäquat gehandelt werden. Im Gegensatz zu der hier beschriebenen Kasuistik zeigten fast alle in der Literatur beschriebenen Patienten zumindestens Prodrome der Intoxikation noch während des Aufenthalts beim Untersucher. Bei diesem kurzen zeitlichen Abstand zwischen Applikation und Intoxikationssymptomatik führt eine ausführliche Anamnese zur richtigen Diagnose. Da eine unklare akute Psychose mit Verdacht auf Intoxikation oft ein intensives diagnostisches Programm auf einer Notfallstation mit ausgedehnter Laboratoriums- und Toxizitätsdiagnostik, Lumbalpunktion, Computertomographie und später neurologischer und psychiatrischer Abklärung nach sich zieht, muß man auch seltene Nebenwirkungen kennen, um die Diagnostik auf das wesentliche zu beschränken und um den Verdacht auf eine neurologische oder psychiatrische Erkrankung oder Drogenmißbrauch erst gar nicht aufkommen zu lassen.

Unserer Meinung nach ist die Untersuchung mit Cyclopentolat eine ungefährliche Untersuchung mit derart seltenen Nebenwirkungen und ohne Folgeschäden, daß wir eine routinemäßige Aufklärung über die seltenen Nebenwirkungen nicht durchführen.

#### Literatur

- Adcock, E. W.: Cyclopentolate (cyclogyl) toxicity in pediatric patients. *J. Ped.* 79 (1971) 127-129
- Awan, K. J.: Adverse systemic reactions of topical cyclopentolate hydrochloride. *Ann. Ophthalmol.* 8 (1976) 695-698
- Awan, K. J.: Systemic toxicity of cyclopentolate hydrochloride in adults following topical ocular instillation. *Ann. Ophthalmol.* 8 (1976) 803-806
- Bauer, C. R., M. C. T. Trottier, L. Stern: Systemic cyclopentolate (cyclogyl) toxicity in the newborn infant. *J. Ped.* 82 (1973) 501-505
- Beswick, J. A.: Psychosis from Cyclopentolate. *Amer. J. Ophthalm.* 53 (1962) 879-880
- Binkhorst, R. D., G. W. Weinstein, R. M. Baretz, A. C. Clahane: Psychotic reaction induced by cyclopentolate (cyclogyl). *Amer. J. Ophthalm.* 55 (1963) 1243-1245
- Carpenter, W. T.: Precipitous mental deterioration following cycloplegia with 0,2% cyclopentolate HCl. *Arch. Ophthalm. (Chicago)* 78 (1967) 445-447
- Cher, I.: Experiences with Cyclogyl. *Trans. Ophthalm. Soc. U.K.* 74 (1959) 665-670
- Davidson, S. I.: Systemic effects of eye drops. *Trans. Ophthalm. Soc. U.K.* 94 (1974) 487-495
- Gordon, D. M., M. H. Ehrenberg: Cyclopentolate hydrochloride: A new mydriatic and cycloplegic agent. *Amer. J. Ophthalm.* 38 (1954) 831-838
- Havener, W. H.: *Ocular Pharmacology*. 4th ed. S. 253-257. The C. V. Mosby Company, Saint Louis 1978
- Hoefnagel, D.: Toxic effects of atropine and homatropine eyedrops in children. *N. Eng. J. Med.* 264 (1961) 168-171
- Huismans, H.: Intoxikationspsychose nach Cyclopentolat-HCl (Zyklolat). *Klin. Mbl. Augenheilk.* 175 (1979) 100-102
- Isenberg, S., S. Everett: Cardiovascular effects of mydriatics in low-birth-weight infants. *J. Ped.* 105 (1984) 111-112
- Isenberg, S. J., C. Abrams, P. E. Hyman: Effects of Cyclopentolate eye-drops on gastric secretory function in pre-term infants. *Ophthalmology* 92 (1985) 698-700
- Kennerdell, J. S., F. P. Wucher: Cyclopentolate associated with two cases of grand mal seizure. *Arch. Ophthalm. (Chicago)* 87 (1972) 634-635
- Mark, H. H.: Psychotogenic Properties of Cyclopentolate. *JAMA* 186 (1963) 430-431
- Martindale: *The extra Pharmacopoeia*. Ed. by J. Reynolds. 28. ed. S. 297-298. The Pharmaceutical Press, London 1982

- <sup>19</sup> *Missiroli, A.*: Effetti tossici del ciclopentolato. *Boll. Oculist.* 48 (1969) 432-438
- <sup>20</sup> *Ostler, H. B.*: Cycloplegics and Mydriatics. *Arch. Ophthalm.* (Chicago) 93 (1975) 432-433
- <sup>21</sup> *Polak, B. C. P.*: Drugs used in ocular treatment. In *Dukes ed. Meyler's Side Effects Of Drugs*. 10th edition. ch. 49. S. 875-878. Elsevier Science Publishers 1984
- <sup>22</sup> *Praeger, D. L., S. N. Miller*: Toxic effects of cyclopentolate (cyclogel). *Amer. J. Ophthalm.* 58 (1964) 1060-1061
- <sup>23</sup> *Rengstorff, R. H., C. B. Doughy*: Mydriatic and cycloplegic drugs: A review of ocular and systemic complications. *Amer. J. Optom. Physiol. Opt.* 59 (1982) 162-177
- <sup>24</sup> *Schmidt, I.*: Two patients with unusual reaction to drugs used in optometric practice. *Amer. J. Optom. Arch. Amer. Acad. Optom.* 47 (1970) 312-315
- <sup>25</sup> *Shibab, Z. M.*: Psychotic reaction in an adult after topical cyclopentolate. *Ophthalmologica* (Basel) 181 (1980) 228-230
- <sup>26</sup> *Simcoe, C. W.*: Cyclopentolate (Cyclogyl) toxicity. *Arch. Ophthalm.* (Chicago) 67 (1962) 406-408
- <sup>27</sup> *Wang, M. K., J. R. Tatane*: Other systemic effects of eye drops. *Brit. Med. J.* 1/1974 453-454

Manuskript erstmals eingereicht 27. 1. 1987, zur Publikation in der vorliegenden Form angenommen 3. 5. 1988.

*Dr. Ulrich Kellner*  
*Dr. Joachim Esser*

Univ.-Augenlinik  
Hufelandstr. 55  
4300 Essen 1