

Genuine und Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen bei schizophrenen Psychosen

Matthias Dose, BKH Taufkirchen



Matthias Dose

psycho^{neuro} 2005; 31 (7+8): 358–364

Bezüglich der Pathophysiologie Neuroleptika-induzierter, extrapyramidaler Bewegungsstörungen, ihrem Zusammenhang zu objektivierbaren motorischen Funktionsstörungen einiger schizophren erkrankter Patienten (auch vor akuter Erkrankung und neuroleptischer Behandlung) sind weiterhin mehr Fragen offen als gelöst. Auch wenn der Einsatz neuentwickelter, atypischer Neuroleptika das Risiko extrapyramidaler Nebenwirkungen verringert – aus der Welt ist das Problem damit nicht. Vor allem die steigende Zahl von Kombinationsbehandlungen mit antipsychotischen Substanzen birgt auf Grund derzeit noch unbekannter Interaktionen neue Risiken. Daher kommt dem rechtzeitigen Erkennen und Behandeln neuroleptisch bedingter, extrapyramidaler Nebenwirkungen für das Wohlbefinden, die Lebensqualität und Kooperationsbereitschaft der Patienten im Rahmen einer rezidivprophylaktischen Langzeitbehandlung weiterhin große Bedeutung zu.

Infolge der Hochdosierung stark wirksamer Neuroleptika wie Haloperidol (noch in den 80er-Jahren hielten manche Klinikpsychiater Dosierungen unter 30 mg/d zur Behandlung akuter Psychosen für „homöopathisch“) wurden insbesondere bei chronisch schizophren erkrankten Patienten tardive Dyskinesien zu einem (in Langzeiteinrichtungen bis heute) unübersehbaren Problem. Zur Verharmlosung des ursächlichen Beitrags der Neuroleptika zur Entstehung dieser Bewegungsstörungen wurde gern ins Feld geführt, Kraepelin habe schon vor der Neuroleptika-Ära akute Dystonien („Schnauzkrämpfe“) und andere Bewegungsstörungen beschrieben.

Auch die Tatsache, dass bis in die 60er-Jahre bei mehr als 25% der schizophren erkrankten Patienten psychomotorische Symptome diagnostiziert wurden, während dies gegenwärtig nur bei 2–8% der Fall ist (6), wurde als Erklärung herangezogen, dass genuine psychomotorische Bewegungsstörungen fälschlich als neuroleptisch induziert angesehen würden. Tatsächlich stützte sich die

„traditionelle“ Diagnostik auf ein breiteres Spektrum katatoner Symptome als das an operationalisierten Kriterien orientierte Konzept von ICD-10 und DSM-IV. Andererseits können durch moderne diagnostische Verfahren kataton anmutende Symptome organisch bedingten Psychosen zugeordnet werden, sodass bezweifelt werden muss, ob die Inzidenz katatoner Symptome tatsächlich zugunsten medikamentös induzierter Bewegungsstörungen unterschätzt wird. Letztlich ist die Frage, ob überhaupt und in welchem Zusammenhang genuine und neuroleptisch bedingte psychomotorische Störungen stehen, gegenwärtig noch ungelöst.

Häufigkeit von Bewegungsstörungen bei neuroleptisch unbehandelten Patienten

In einer der „Kronzeugen“-Studien, mit denen in den 80er-Jahren Bedenken bezüglich der Auslösung tardiver Dyskinesien durch Neuroleptika zerstreut werden sollten, wurde verglichen, wie häufig „abnorme, unwillkürliche Bewegungen“

bei chronisch psychisch Kranken mit und ohne neuroleptische Vorbehandlung auftreten (10). Die Untersuchung von Owens ergab bei 411 Patienten, von denen lediglich 47 unbehandelt waren, keine signifikanten Unterschiede bezüglich „abnormer unwillkürlicher Bewegungen“ zwischen den beiden Gruppen. Das Ergebnis stellt sich allerdings bereits dann anders dar, wenn die Altersunterschiede in den beiden Gruppen berücksichtigt werden: die unbehandelten Patienten waren im Durchschnitt 10 Jahre älter als die neuroleptisch Behandelten, so dass von einer höheren Rate spontaner, unwillkürlicher Bewegungen im höheren Lebensalter ausgegangen werden muss. Nach entsprechender Alterskorrektur unterschied sich die (zahlenmäßig fast zehnmals größere) neuroleptisch behandelte Gruppe hinsichtlich der Häufigkeit abnormer, unwillkürlicher Bewegungen doch signifikant von der unbehandelten Gruppe (10). Auch mehrere Replikationsstudien (Übersicht bei 2) mit unbehandelten, an Schizophrenie Erkrankten in Marokko und Nigeria bestätigten die ursprünglichen Befunde von Owens nicht. Lediglich eine retrospektive Analyse motorischer Auffälligkeiten von „Chestnut Lodge“-Patienten (einer Klinik in der überwiegend psychotherapeutisch behandelt wurde) fand unter 100 retrospektiv als „schizophren“ diagnostizierten Patienten, die niemals Neuroleptika erhalten hatten, bei 23% nicht näher definierte „motorische Auffälligkeiten“

und bei 15% „beinahe sicher“ orofaziale Dyskinesien. Eine weitere Untersuchung in Madras/Südindien lieferte keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz motorischer Störungen (38% bei den unbehandelten, 41% bei den behandelten Patienten, Durchschnittsalter 65 Jahre), die anhand der „Skala für abnorme, unwillkürliche Bewegungen (AIMS)“ erfasst wurde. In ähnliche Richtung deuten Ergebnisse einer Untersuchung an neuroleptisch unbehandelten, erstmals schizophren erkrankten Patienten. Bei 20–30% wurden extrapyramidale Symptome beobachtet, die sich im Verlauf einer neuroleptischen Behandlung als prädiktiv für schlechtes Ansprechen auf Neuroleptika, negative und extrapyramidale Symptome erwiesen haben sollen (1). Diese hohe Prävalenz (nicht näher charakterisierter) Bewegungsstörungen neuroleptisch unbehandelter, an Schizophrenie Erkrankter steht in deutlichem Widerspruch zu anderen Studien: So fanden Liebermann et al. (9) bei Altersheimbewohnern in den USA Dyskinesien bei 1,2% der Bewohner, wenn diese lebenslang medikamentös unbehandelt und nicht schizophren erkrankt waren, gegenüber 66,7% der neuroleptisch behandelten, gerontopsychiatrischen erkrank-

ten Bewohner. Andere mögliche Einflüsse (körperliche Erkrankung, somatische Medikamente etc.) zeigten sich daran, dass 4,8% der Bewohner, die körperlich erkrankt waren, ebenfalls Dyskinesien aufwiesen. Die hohe Prävalenz von Dyskinesien ist möglicherweise damit zu erklären, dass in der indischen Volksmedizin traditionell Extrakte der 1582 von Leonard Rauwolf beschriebenen Pflanzengruppe der Aponcynaceae (*Rauwolfia tetraphylla*) zur Behandlung psychischer Störungen eingesetzt werden. Durch die Entleerung präsynaptischer Dopaminspeicher führen *Rauwolfia*-Extrakte (wie auch das 1952 aus *Rauwolfia serpentina* dargestellte Reserpin) zu extrapyridalen Nebenwirkungen, die 1931 erstmals beschrieben wurden (11).

Für einen wesentlichen Einfluss der neuroleptischen Medikation auf die Schwere und Häufigkeit von Bewegungsstörungen bei schizophren erkrankten Patienten spricht auch deren rückläufige Prävalenz im Zusammenhang mit niedrigeren Dosierungen herkömmlicher und dem vermehrten Einsatz neu entwickelter Neuroleptika. So ergab sich ab den 60er-Jahren – parallel zu der weltweit bis in die 90er-Jahre praktizierten „Hochdosierung“ – ein stetiger Anstieg (Tab. 1) der Häufigkeit tardi-

ver Dyskinesien, der glücklicherweise heute rückläufig ist. So ergab eine Metaanalyse von elf Langzeitstudien unter der Anwendung neu entwickelter Antipsychotika (Risperidon, Olanzapin, Quetiapin, Amisulprid und Ziprasidon) nach 1-jähriger Behandlung eine durchschnittliche Inzidenz von 2,1% für die Entwicklung einer tardiven Dyskinesie, während unter Haloperidol tardive Dyskinesien bei 5,4% der behandelten Patienten auftraten (1). Dabei ist allerdings – wie die Autoren selbst einräumen – zu berücksichtigen, dass die Haloperidoldosierung in den analysierten Studien durchschnittlich 14 mg/d betrug und damit bei der bekannten Dosisabhängigkeit extrapyridaler Symptome (einschließlich tardiver Dyskinesien) eigentlich kein wissenschaftlich fundierter Vergleich möglich ist.

Doch auch wenn der Einfluss der neuroleptischen Medikation auf die Häufigkeit von Bewegungsstörungen bei schizophren erkrankten Patienten unbestreitbar ist, bleibt die Frage ungeklärt, ob eine Prädisposition zu motorischen Störungen zu einem erhöhten (oder dem) Risiko zur Entwicklung neuroleptisch induzierter Dyskinesien führt. Ein eindeutiger Zusammenhang besteht zwischen dem Auftreten akuter und tardiver Dyskinesien: Während Anticholinergika (entgegen zeitweise gehegten Befürchtungen) das Risiko der Entstehung tardiver Dyskinesien mindern (19), erhöht das Auftreten früher Dyskinesien das Risiko, dass es unter längerfristiger Neuroleptika-Medikation zu Spätdyskinesien kommt (12). Ob demgegenüber die in verschiedenen Untersuchungen (Übersicht bei 7, siehe auch Beitrag von Jahn in diesem Heft) gefundenen diskreten motorischen Koordinationsstörungen (neurologische „soft signs“) tatsächlich „trait-marker“ einer basalen, neurointegrativen Funktionsstörung bei Menschen mit einem erhöhten Risiko, an einer schizophrenen Psychose zu erkranken, darstellen, ist noch unklar. Möglicherweise trifft dies auf eine Untergruppe der Patienten zu, die in der Folge dieser Funktionsstörung auch ein höheres Risiko zur Entwicklung medikamentös induzierter, extrapy-

Tab. 1 Prävalenzraten für tardive Dyskinesien

Zeitperiode	Zahl der Studien	Eingeschlossene Patienten	Prävalenz tardiver Dyskinesien (%)
1952–1965	3	821	5,5
1966–1970	16	6 800	14,7
1971–1975	6	2 211	20,2
1976–1980	12	3 098	25,6
1981–1985	14	6 270	26,2 (modifiziert nach 4)

Tab. 2 Situationen, in denen akute Dystonien unter Neuroleptika auftreten können

- Beginn einer neuroleptischen Behandlung
- Dosissteigerung (in der Regel nach 3–5 Tagen)
- Dosisreduktion (in der Regel nach 3–5 Tagen)
- Reduktion oder Absetzen von Anticholinergika, anticholinerg wirksamen Antidepressiva, Benzodiazepinen
- Schwankungen des Plasmaspiegels von Neuroleptika (auf Grund von Arzneimittelinteraktionen, Resorptionsstörungen durch z.B. Kaffee, Tee bei oraler Medikation; Injektion von Depotpräparaten ins subkutane Fettgewebe)
- Physischer oder psychischer Stress

ramidaler Störungen haben. Es wird weiterer Forschung auf diesem Gebiet überlassen bleiben, die offenen Fragen zu klären.

Von hoher klinischer Relevanz – da für die Lebensqualität und damit auch Kooperationsbereitschaft von Patienten im Rahmen einer neuroleptischen Behandlung wichtig – ist demgegenüber das frühzeitige Erkennen und Behandeln neuroleptisch induzierter Bewegungsstörungen.

Geschichtliches

Zwei Jahre nachdem 1952 Delay und Deniker ihre Erfahrungen mit Chlorpromazin referiert hatten, berichtete der Schweizer Neurologe Hans Steck über ein reversibles, dosis-abhängiges Syndrom mit Parkinsonismus und Akathisie, das er unter der Behandlung mit Chlorpromazin und Reserpin an 111 von 299 (37%) meist chronisch an Schizophrenie Erkrankten beobachtet hatte. In Anlehnung an vergleichbare Symptome im Verlauf einer Encephalitis lethargica nannte Steck (13) die beobachtete Symptomatik ein „extrapyramidales-diencephales“ Syndrom. Beobachtungen an chronisch an Schizophrenie Erkrankten, bei denen die Entwicklung eines Parkinson-Syndroms im Rahmen einer Encephalitis lethargica zur Besserung der psychotischen Symptomatik geführt hatte, führten Steck zu der Hypothese, dass Chlorpromazin und Reserpin ähnlich einer Enzephalitis den natürlichen Verlauf der psychotischen Krankheit von einem erregten Initialstadium zu einem akinetischen Stadium bis zur Möglichkeit einer Heilung der psychotischen Symptomatik beschleunigen würden. Unterstützt wurde Stecks Hypothese von dem deutschen Psychiater Haase (6), der mit einem Handschrift-Test ein erstes operationalisiertes Verfahren zur Erfassung extrapyramidaler Neuroleptikawirkungen entwickelte, die er in Form einer milden Akinesie als Voraussetzung der antipsychotischen Wirkung der Neuroleptika ansah.

Heute ist bekannt: nicht nur Neuroleptika rufen extrapyramidale Symptome hervor. Auch das Antiemetikum Metoclopramid, SSRI, Antihistaminika, Malariamittel, Te-trabenazin, Mefenamensäure-hal-

Tab. 3 Motorische Symptome akuter Dystonien

Haltungsanomalien	Retrocollis, Torticollis, Opisthotonus, Rumpf- und Hüfttorsion
Mund- und Kieferbereich	Zungen-Schlund-Krampf, Kiefersperre, Mund-aufreißen, Grimassen, Zungenprotrusion
Augen	Okulogyre Krise (konjugierte Blickwendung in der Regel nach oben, z.T. seitwärts); Blepharospasmus
Sprechen, Schlucken, Atmung	Dysarthrie, Dysphonie, Dysphagie

tige, nichtsteroidale Antirheumatika und Kalzium-antagonistische Substanzen (z.B. Flunarizin) können extrapyramidale Störungen induzieren.

■ Akute Dystonien

Dieses im deutschen Sprachraum (weil sie nicht nur „früh“, sondern zu verschiedenen Zeitpunkten einer Behandlung auftreten können) fälschlicherweise als Frühdyskinesien bezeichnete Störungsbild tritt als Ausdruck eines Ungleichgewichts der dopaminergen und cholinergen synaptischen Transmission im Bereich der Basalganglien zu verschiedenen Zeitpunkten einer neuroleptischen Medikation (Tab. 2) auf. Entsprechend einer frühen, retrospektiven Studie treten 90% aller akuten Dystonien innerhalb der ersten fünf Behandlungstage auf. Sie können aber auch im weiteren Behandlungsverlauf (immer wieder) auftreten. Insgesamt wird die Inzidenz akuter Dystonien im Verlauf einer neuroleptischen Behandlung eher unterschätzt: auf Grund ihrer häufigen Kopplung an psychopathologische Phänomene werden sie oft als Ausdruck einer psychotischen Symptomatik missdeutet und fehlbehandelt. So wird das Phänomen, dass es drei bis fünf Tage nach Dosisreduktion stark wirksamer Antipsychotika zu Symptomen wie Angst, Anspannung und Halluzinationen in Verbindung mit „starrm Blick“, „hölzernen“ Bewegungen, Haltungsverharren oder rastloser Bewegung kommen kann, in der Regel als „Wieder-aufflackern“ der psychotischen Symptomatik mit der Konsequenz einer Erhöhung der Neuroleptikadosis gedeutet. Fluktuierende Plasmaspiegel von Neuroleptika (z.B. durch unterschiedliche Resorptions-

bedingungen aus dem Darm) führen auf Rezeptorebene zu einem ständigen An- und Abfluten und damit verbundenem Ungleichgewicht der dopaminergen/cholinergen Transmission, das zu akuten Dystonien führen kann. Psychischer oder körperlicher Stress können im Rahmen einer bereits nebenwirkungsfrei vertragenen neuroleptischen Medikation akute Dystonien (v.a. okulogyre Krisen) hervorrufen, die den betroffenen Patienten häufig den Vorwurf einbringen, eine „Blickstarre“ zu simulieren, um sich einer unangenehmen Situation zu entziehen.

Symptomatik

Die sichtbaren motorischen Symptome Neuroleptika-bedingter, akuter Dystonien sind Ausdruck vorübergehend anhaltender, unwillkürlicher Muskelkontraktionen. Sie führen zu teilweise bizarr wirkenden Haltungsanomalien, aber auch zu Blick-, Sprach- und Schluckstörungen (Tab. 3).

In der Regel handelt es sich um langsame („tonische“) Kontraktionen, es sind aber auch myoklonische Dystonien beschrieben. Den sichtbaren motorischen Symptomen können subklinische Prodromalsymptome vorausgehen, die objektiv kaum oder nicht wahrnehmbar sind und daher oft nicht- oder fehldiagnostiziert und -behandelt werden. Zu typischen Beschwerden und Klagen solcher Patienten gehören Druck auf den Augen, Augenbrennen, pelziges Gefühl an Lippen und Wangen, kloßige Zunge und Sprache, Zahn- und Kieferschmerzen, Muskelschmerzen und -steifigkeit.

Neuroleptika-erfahrene Patienten befürchten in dieser Situation zu Recht, dass sich eine akute Dystonie ankündigt und verlangen (oft drän-

gend) nach Anticholinergika, was ihnen häufig als Suchtverhalten angelastet wird. Außerdem kann das subjektiv empfundene Spannungsgefühl zur Exazerbation bzw. Verstärkung psychotischer Symptome führen, die Anlass weiterer Fehldeutungen und -behandlungen (Dosiserhöhung von Neuroleptika statt Gabe von Anticholinergika) bieten können.

Neuroleptika-induziertes Parkinson-Syndrom

Erste Beschreibungen eines medikamentös induzierten Parkinson-Syndroms (parkinsonoid) stammen aus dem Jahr 1944 aus Indien und beziehen sich auf als Sedativa eingesetzte Rauwolfia-Alkaloide. Nach Einführung der Neuroleptika in Europa wurden Parkinson-ähnliche Symptome immer wieder beschrieben, fanden jedoch keine besondere wissenschaftliche Beachtung. Möglicherweise hängt das damit zusammen, dass die mit der Entwicklung eines Neuroleptika-induzierten Parkinsonsyndroms verbundene „psychomotorische Retardierung“ der Patienten unter Nichtbeachtung ihres subjektiven Erlebens als therapeutisch erwünscht angesehen wurde.

Symptomatik

Die Kardinalsymptome des neuroleptisch induzierten Parkinson-Syndroms entsprechen denen des idiopathischen Morbus Parkinson: Rigor, Tremor, Akinese (Bradykinese), begleitet von einer Fülle weiterer klinischer Symptome.

Im Unterschied zum idiopathischen Parkinson-Syndrom ist der Neuroleptika-induzierte Tremor häufig grobschlägig und nicht unilateraler. Bezüglich neuroleptisch-induzierter Parkinson-Syndrome hat die von ihren Erstbeschreibern mit einer Inzidenz von 30% angegebene „akinetische Depression“ Eingang in die Nomenklatur der Neuroleptika-Nebenwirkungen gefunden, die mit Sicherheit zu dem als sekundäre Negativsymptomatik charakterisierten Symptomenkomplex beiträgt. An autonomen Funktionsstörungen werden orthostatische Dysregulation, Obstipation, Potenz- und Blasenentleerungsstörungen beobachtet.

Im Zusammenhang mit der Einnahme von Neuroleptika können diese Störungen auch unabhängig von der Entwicklung eines Parkinson-Syndroms auftreten. Häufig zu beobachten ist jedoch im Rahmen des neuroleptisch-induzierten Parkinson-Syndroms eine Seborrhöe, die neben der Maskenhaftigkeit des Gesichtsausdrucks zum so genannten Salbengesicht führen kann.

Akathisie

Die Einführung des Begriffs „Akathisie“ wird dem böhmischen Neurologen Haskovec zugeschrieben, der ihn 1901 zur Charakterisierung zweier neurotischer Patienten verwendete, die unruhig waren und nicht still sitzen konnten (*kathizein* = griech. *sitzen*). Nach der Einführung der Neuroleptika berichteten verschiedene Autoren von Patienten, die unter Neuroleptika unruhig waren, nicht ruhig sitzen konnten und ständig hin- und herliefen.

Neben den zunächst beschriebenen akuten Akathisieformen, die innerhalb eines 6-Wochenzeitraums im Zusammenhang mit einer neuroleptischen Medikation auftreten können, wurden schon bald Formen von Akathisie erkannt, die sich als verzögerte Nebenwirkung bei Patienten unter neuroleptischer Dauermedikation sowohl unter kontinuierlicher Gabe als auch bei Reduktion oder Absetzen entwickeln können. Analog zur tardiven Dyskinesie zur Charakterisierung von im Verlauf einer längerfristigen neuroleptischen Behandlung verzögert (*tardus* = lat. *langsam*) auftretenden Dyskinesien, wurde dafür der Begriff der „tardiven Akathisie“ geprägt.

Diagnostik

Die Diagnose einer Neuroleptika-bedingten Akathisie wird gestellt, wenn neben der Entwicklung „subjektiver Beschwerden mit starker Unruhe nach Einnahme eines Neuroleptikums“ mindestens eins der folgenden Symptome besteht:

- Zappelige Bewegungen oder Schwingen der Beine
- Von einem Fuß auf den anderen Schaukeln beim Stehen
- Auf- und Abgehen zur Erleichterung der Unruhe

Tab. 4 Differenzialdiagnosen zur Neuroleptika-bedingten Akathisie

- Psychotische Unruhe
- Agitierte Depression
- Idiopathischer M. Parkinson
- Restless Legs Syndrom
- Subthalamische Läsionen
- Neuro- und Myelopathien
- Eisen- und Folsäuremangel
- Metabolische Störungen
- Serotonerges Syndrom (z.B. unter SSRI)

- Unfähigkeit, für wenigstens einige Minuten still zu sitzen oder zu stehen.

Differenzialdiagnostisch sind psychomotorische Erregungs- und Unruhezustände im Rahmen der Grunderkrankung (schizophrene Psychosen, agitierte Depression, organisch bedingte psychische Störungen) zu erwägen, weil die subjektiv erlebten Symptome eine derartige Störung vortäuschen, bzw. bestehende psychotische Symptome unter dem „Stress“ der akuten Akathisie potenziert werden und/oder exazerbieren können. Differenzialdiagnostisch hilfreich ist in erster Linie die Frage nach dem zeitlichen Zusammenhang des Auftretens der Symptomatik mit dem Beginn oder Ende bzw. der Dosisänderung einer Behandlung mit einschlägigen Medikamenten.

Weitere differenzialdiagnostische Möglichkeiten betreffen verschiedene neurologische und internistische Erkrankungen. Mit Hinblick auf die weite Verbreitung ihres Einsatzes (auch in der Allgemeinpraxis) ist immer an die Möglichkeit eines serotonergen Syndroms unter SSRI zu denken (Tab. 4).

Therapie

Vergleichbar konfus zur Situation der Klassifikation und Diagnostik der Neuroleptika-bedingten Akathisie stellt sich die Datenlage zur Therapie dar. Analog zur Wirksamkeit bei akuten Dystonien und mit Hinblick auf günstige Wirkungen, die in einer der ersten Studien (14) beobachtet wurden, wäre von Anticholinergika eine gute therapeutische Effizienz zu-

Differenzialdiagnose

Auch wenn die statistische Wahrscheinlichkeit hoch ist, dass es sich beim Auftreten abnormer, unwillkürlicher Bewegungen bei chronisch psychiatrisch Kranken unter Neuroleptika um Neuroleptika-induzierte, tardive Dyskinesien handelt, sollten doch alternative Erklärungsmöglichkeiten (Tab. 5) für die bestehende Symptomatik geprüft werden. Die Möglichkeit, dass es sich trotz Neuroleptika in der Vorgeschichte nicht um tardive Dyskinesien handelt, ist dann in Betracht zu ziehen, wenn sich die Symptomatik rasch und progredient verschlechtert (tardive Dyskinesien bleiben im Verlauf symptomatisch meist stabil), wenn zusätzliche Symptome (z.B. Wahrnehmungsstörungen, Inkontinenz) auftreten, wenn ein dementielles Syndrom oder andere körperliche Symptome (Fieber, Gelbsucht, Hautreaktionen, Tachykardie etc) hinzutreten.

Behandlung

Entsprechend den unterschiedlichen Hypothesen zur Entstehung tardiver Dyskinesien sind zur Behandlung Dopamin-Antagonisten,

noradrenerge Antagonisten, cholinerge Substanzen und GABAerge Substanzen eingesetzt und unterschiedlich erfolgreich bewertet worden. Nach einer Meta-Analyse dieser Publikationen führten Neuroleptika, noradrenerge Antagonisten und das Absetzen von Anticholinergika zu einer durchschnittlichen Besserungsrate von 60–63%, gefolgt von GABAergen Substanzen mit 42%. Dabei ist zu bedenken, dass das in Europa erfolgreich zur Behandlung tardiver Dyskinesien eingesetzte Tiaprid in den USA nicht vermarktet wird. Die sicherste Behandlung tardiver Dyskinesien besteht darin, beim ersten Auftreten von Symptomen auf ein Neuroleptikum mit geringem EPS-Risiko (unter Clozapin bessern sich abnorme, unwillkürliche Bewegungen um 50% bei 43% der behandelten Patienten) umzustellen.

Pathophysiologie der Neuroleptika-induzierten Bewegungsstörungen

Die Hemmung bzw. Blockade der dopaminergen Neurotransmission im Bereich der nigrostriatalen Bahnen und das dadurch hervorgerufene azetylcholinerge/dopaminerge Ungleichgewicht ist mit Sicherheit an der Entstehung der als „extrapyramidal“ (EPS) bezeichneten Nebenwirkungen sämtlicher antipsychotischer Substanzen beteiligt. Dafür spricht die therapeutische Effizienz der „Korrektur“ dieser Imbalance durch Anticholinergika – zumindest bei den akuten Formen und beim Parkinson-Syndrom. Darüber hinaus sind mit hoher Wahrscheinlichkeit weitere Transmittersysteme („protektive“ Wirkung eines kombinierten Dopamin/Serotoninantagonismus) und Substanzeigenschaften von Bedeutung. In jüngster Zeit ist von der Arbeitsgruppe Seeman/Kapur das „loose binding“ Konzept zur Erklärung der unterschiedlichen Inzidenz extrapyramidalen Nebenwirkungen entwickelt worden: danach unterscheiden sich atypische Neuroleptika wie Clozapin und Olanzapin von „typischen“ weniger durch die Geschwindigkeit und Festigkeit des Andockens an Dopaminrezeptoren, sondern vielmehr dadurch, wie

rasch sie sich wieder von den Rezeptoren lösen, um körpereigenem Dopamin Platz zu machen, wodurch im Bereich der nigrostriatalen dopaminergen Bahn offensichtlich extrapyramidale Nebenwirkungen verhindert werden.

Ausblick

Ob und welche Zusammenhänge zwischen motorischen Störungen bei unbehandelten schizophrenen Erkrankten zur schizophrenen Erkrankung und der Entwicklung extrapyramidalen Nebenwirkungen bestehen, kann gegenwärtig nicht abschließend beantwortet werden. Die durch antipsychotisch wirksame Substanzen hervorgerufenen motorischen Störungen stellen nach wie vor eine der größten Belastungen der neuroleptischen Behandlung schizophrener Psychosen dar. Auch wenn manche Hersteller neu entwickelter Substanzen gerne die Botschaft vermitteln möchten, das Problem extrapyramidalen Nebenwirkungen gehöre der Vergangenheit an: ganz so ist es nicht. Einige der atypischen Substanzen weisen (insbesondere bei höheren Dosierungen) den herkömmlichen Neuroleptika vergleichbare EPS-Risiken auf, und die steigende Zahl von „Kombinationen“ (die häufigste Entlassungsmedikation aus US-Kliniken ist die Kombination Olanzapin-Haloperidol) antipsychotisch wirksamer Substanzen birgt unter anderem die Gefahr, dass es durch Interaktionen zu einem höheren EPS-Risiko kommt.

Key Words

extrapyramidal movement disorders – neuroleptics – schizophrenia

Literatur und Summary bei der Redaktion / im Internet unter www.psychoneuro.info

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Matthias Dose
 Ärztlicher Direktor des BKH Taufkirchen
 Bezirkskrankenhaus Taufkirchen
 Bräuhausstraße 5
 84416 Taufkirchen (Vils)

Tab. 5 Differenzialdiagnosen zur tardiven Dyskinesie

Bewegungsstörungen im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen

- Huntington Krankheit
- M. Wilson
- Neuroakanthozytosen

Andere erbliche, choreatische Syndrome

- Sydenham Chorea
- Chorea gravidarum

Spontane Dyskinesien, senile Chorea

L-DOPA-induzierte Bewegungsstörungen,

Bewegungsstörungen durch

- Anticholinergika
- Antihistaminika
- Methylphenidat
- Phenytoin
- Amphetamin

Enzephalitis

Schwermetallintoxikationen

Meige-Syndrom

Hypoparathyreoidismus, Hyperthyreose

Hypernatriämie, Dehydratation

Systemischer Lupus erythematodes

Ticstörung