

Tardive Dyskinesien unter Neuroleptika-Behandlung

Wolfgang Gaebel

Die Einführung der Neuroleptika in die psychiatrische Behandlung durch Delay und Deniker vor 40 Jahren stellte einen entscheidenden Durchbruch in der Somatotherapie psychiatrischer Krankheiten dar. Das breite, nosologisch unspezifische Wirkungsspektrum hat diese pharmakologisch heterogene Medikamentengruppe rasch zu einem unentbehrlichen Bestandteil psychiatrischer Pharmakotherapie werden lassen. Hauptindikationsgebiet sind Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis, bei denen durch Einsatz von Neuroleptika in der Akuttherapie und eine anschließende Rezidivprophylaxe rehabilitative Maßnahmen überhaupt erst wirksam werden. Weitere psychiatrische Indikationen (oft im Rahmen von Kombinationstherapien) sind zum Beispiel Manien, wahnhaftige Depressionen und hirnorganische Syndrome, daneben aber auch psychoreaktive Störungen und Angstsyndrome. Aufgrund der psychovegetativ unspezifisch dämpfenden Begleitwirkung bei großer Toleranzbreite geht der Einsatz der Neuroleptika allerdings weit über den psychiatrischen Indikationsbereich hinaus.

Der empirisch zweifelsfrei belegten Wirksamkeit in der Akut- wie Langzeitbehandlung schizophrener Psychosen (zum Beispiel 7) steht eine Reihe unerwünschter Medikamentenwirkungen gegenüber, deren Risiko allerdings in den meisten Fällen gut abschätzbar ist. Unter den eng mit den Wirkmechanismen der Neuroleptika verbundenen neurologischen Nebenwirkungen hat jedoch eine Gruppe von Phänomenen zunehmend Bedeutung erlangt und die Neuroleptika-Behandlung gelegent-

Insbesondere bei Risikopatienten können im Verlauf einer längerdauernden Neuroleptikatherapie Bewegungsstörungen auftreten, sogenannte tardive Dyskinesien. Ihre pathophysiologischen Grundlagen sind noch kaum bekannt, so daß die Entwicklung therapeutischer Möglichkeiten bisher unbefriedigend geblieben ist. Prophylaktische Maßnahmen, die das Risiko des Auftretens einer solchen Erkrankung verringern, bestehen gegenwärtig in einer strengen Indikationsstellung zur Neuroleptikabehandlung und im möglichst niedrig dosierten Einsatz eher mittelpotenter oder atypischer Neuroleptika, verbunden mit einer regelmäßigen Befundkontrolle.

lich in Mißkredit gebracht: die sogenannten tardiven Bewegungsstörungen. Diese unterscheiden sich von den frühen Störungen, die unmittelbar (Frühdyskinesien) beziehungsweise nach Tagen oder Wochen auftreten können (Akathisie, Parkinsonoid), durch ihr vergleichsweise spätes Auftreten im Behandlungsverlauf, ihr klinisches Bild sowie die Gefahr einer möglichen Irreversibilität.

Klinisches Bild

Terminologie – Subtypologie

Der Sammelbegriff „tardive Dyskinesien“ (TD) faßt verschiedene nach mehrmonatigem bis mehr-

jährigem Behandlungsverlauf auftretende unwillkürliche, extrapyramidalmotorische Bewegungsstörungen aufgrund ihrer vermuteten Ätiologie – längerdauernde Neuroleptika-Behandlung – zusammen. Häufig treten TD erstmals bei Reduktion oder Absetzen von Neuroleptika auf – besonders rasch nach oraler Applikation – beziehungsweise bei Gabe von Anticholinergika aus der Latenz. Die benutzte Terminologie bei der Beschreibung und Unterteilung des Syndroms ist uneinheitlich. Eine Differenzierung von symptomatologisch, epidemiologisch, pathogenetisch und möglicherweise therapeutisch abgrenzbaren Unterformen (49, 35) berücksichtigt neben dem Verlauf (Reversibilität) vor allem

- topographische Charakteristika:
 - Bucco-linguo-mastikatorisch (orofazial);
 - gliedmaßenbetont;
 - rumpfbetont; sowie
- bewegungsspezifische Aspekte:
 - choreatiform, athetotisch, ballistisch;
 - dyston;
 - tic-artig, zum Teil mit Vokalisation (tardives Tourette-Syndrom).

Besonders charakteristisch sind periorale Bewegungsunruhe und unwillkürliche Wälzbewegungen der Zunge. Eine seltene Sonderform stellt das wegen einer tonischen Schiefhaltung von Kopf, Hals und oberem Rumpf als „Pisa-Syndrom“ bezeichnete Bild dar (11). Beim ebenfalls seltenen „Rabbit-Syndrom“ handelt es sich dagegen um einen rhythmischen Lippentremor.

Psychiatrische Klinik
– Rheinische Landes- und Hochschulklinik –
(Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Gaebel)
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gelegentlich werden auch tardive Akathisien beobachtet und den TD zugerechnet (40). Darüber hinaus finden sich Berichte einer häufigeren Assoziation von TD mit kognitiven Störungen (41) und sogenannter Negativsymptomatik (47, 28). Als medizinische Komplikationen schwerer Formen von TD werden unter anderem bukkale Ulzerationen, Verlust der Bewegungskontrolle, Aspirationspneumonie und Gewichtsverlust (Schluckstörungen) sowie Dyspnoe (Glottisspasmen) beobachtet (48). Zu den psychosozialen Komplikationen rechnen Suizidalität, Behinderung bei der Berufsausübung und soziale Stigmatisierung (51).

Differentialdiagnose

Bewegungsstörungen bei psychiatrischen Patienten – insbesondere aus dem schizophrenen Formenkreis – sind bereits vor der Neuroleptika-Ära beschrieben worden (37). Die terminologische Uneinheitlichkeit erschwert allerdings einen Vergleich mit den heute als TD beschriebenen Störungen. Es stellt sich demnach die Frage, ob TD eine nosologisch einheitliche Entität innerhalb der Bewegungsstörungen darstellen und welche ätiologische Rolle Neuroleptika tatsächlich spielen. Klinisch bedeutet dies, daß die gesamte Palette von Bewegungsstörungen differentialdiagnostisch in Rechnung gestellt werden muß. Hierzu gehören vor allem Phänomene wie Stereotypien und Manierismen im Rahmen katonen und atypischer Psychosen, Tics unterschiedlicher Genese sowie choreatische, athetotische, ballistische oder dystone Phänomene primär organischer Genese.

Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung folgt dem in einschlägigen neurologischen Lehrbüchern beschriebenen Untersuchungsgang von Bewegungsstörungen. Dabei sind neben der genauen Beobachtung und Beschreibung der spontanen Störung, der Motilitäts-, Tonus- und Reflexprüfung auch Modifikationen durch bahnende und hemmende Einflüsse wie Willkürinnervation, Aufmerksamkeitslenkung, affektiver und si-

tuativer Kontext sowie Vigilanzniveau zu beachten. TD werden üblicherweise durch affektive Erregung sowie Willkürinnervation in nicht betroffenen Körperregionen aktiviert, können willentlich oder durch intendierte Bewegungen im betroffenen Gebiet kurzfristig unterdrückt werden und sistieren im Schlaf. Oft werden sie von den Patienten selbst nicht bewußt wahrgenommen.

Zur quantitativen Erfassung von TD im Rahmen von (wissenschaftlichen) Verlaufsbeobachtungen wird heute – neben anderen verfügbaren Skalen und objektiven Meßverfahren (5) – vor allem die Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS; 36) benutzt, von der eine deutsche Version vorliegt (31). Die Skala bildet getrennt auf jeweils fünfstufigen Subskalen faziale und orale sowie Extremitäten- und Rumpfbewegungen ab, darüber hinaus erlaubt sie die Beurteilung des Gesamtschweregrades, des Ausmaßes der resultierenden Behinderung, des Bewußtseins des Patienten über die Störung, und berücksichtigt schließlich den Zahnstatus als möglichen intervenierenden Faktor. Die Reliabilität der Skala gilt als gut.

Epidemiologie

Vorkommen

Aufgrund der Heterogenität der untersuchten Patientenpopulationen (Diagnose, soziodemographische Merkmale, Behandlungsdauer, Dosierung etc.) sowie infolge meßmethodischer Probleme (Faldefinition, Meßinstrument, Datenqualität etc.) ist die Frage der Prävalenz und Inzidenz von TD nicht eindeutig zu beantworten. Dazu kommt die Möglichkeit einer Maskierung durch Neuroleptika selbst. Grundsätzlich werden TD unter neuroleptischer Behandlung auch an nichtpsychotisch Erkrankten beobachtet (30). Angaben zur Punktprävalenz orofazialer TD unter chronischer Neuroleptika-Behandlung liegen zwischen 0,5 Prozent und 65 Prozent, im Mittel bei 20 Prozent (44, 25, 35). Da die Prävalenzrate vergleichbarer spontaner Dyskinesien nur bei etwa fünf Prozent liegt (35), muß davon ausge-

gangen werden, daß Neuroleptika eine Rolle bei der Entstehung von TD spielen, ohne daß damit ihre kausale Bedeutung bewiesen wäre. Eine solche Schlußfolgerung wäre nur möglich, wenn Prävalenzraten in parallelisierten klinischen Stichproben mit und ohne Neuroleptika-Behandlung vorlägen, was nicht der Fall ist. Daß nach Einführung der Neuroleptika ein Anstieg der Prävalenzraten zu verzeichnen ist (25, 23), kann allerdings ebenfalls – neben einer verbesserten Diagnostik – als ein indirekter Hinweis auf die ätiopathogenetische Rolle der Neuroleptika gewertet werden.

Frühestes Auftreten ist bereits nach mehrwöchiger Neuroleptika-Behandlung beschrieben worden, in der Regel entwickeln sich TD erst nach mehrmonatiger beziehungsweise mehrjähriger Therapie. Aus prospektiven Untersuchungen weiß man, daß die jährlichen Inzidenzraten von TD unter einer neuroleptischen Behandlung bei etwa drei bis vier Prozent liegen (27).

Verlauf

Meßmethodische Probleme erschweren die Verlaufsbeurteilung von TD (3, 2). Bei manifesten TD werden im Mittel etwas ein halbes Jahr nach Absetzen der Neuroleptika Besserungen um 50 Prozent gegenüber dem Ausgangsbefund beobachtet (14). Der Anteil gebesserter Patienten nach Absetzen wächst mit der Zeit und erreicht nach drei bis fünf Jahren etwa 60 Prozent (35). Auch unter weitergeführter Behandlung werden bei bis zu 50 Prozent der Patienten Besserungen oder zumindest Stabilisierungen beobachtet, vorzugsweise bei jüngeren Patienten sowie unter Niedrigdosierung (4). Unter Berücksichtigung einer Gesamtprävalenz für TD von 20 Prozent errechnet sich eine Punktprävalenz für persistierende TD von nur acht Prozent – bei einer Spontanprävalenz von fünf Prozent kein sicherer Beleg für eine kausale Rolle der Neuroleptika (35). Wie die Studien zeigen, kann die Frage der Reversibilität erst nach ein- bis mehrjähriger Verlaufsbeobachtung verlässlich beantwortet werden. ▷

Risikofaktoren

Alter ist einer der wesentlichen Risikofaktoren: höheres Alter – über 50 Jahre, insbesondere bei schizophrenen Kranken (50) – erhöht das Risiko für das Auftreten schwerer und persistierender Formen von TD (25, 26). Weibliches Geschlecht stellt einen weiteren relativ gesicherten Risikofaktor dar. Bezüglich der Art und Applikationsform des Neuroleptikums bestehen keine eindeutigen Erkenntnisse; dies gilt insbesondere hinsichtlich hochpotenter und in Depotform verabreichter Neuroleptika. Nach Clozapin sind bisher keine, nach Thioridazin vergleichsweise seltener TD beobachtet worden. Einige Studien konnten einen Zusammenhang zwischen kumulativer Dosis beziehungsweise Behandlungsdauer und TD-Risiko aufzeigen. Weitere potentielle Risikofaktoren sind hirnorganische Vorschädigung, Auftreten früher extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen (Parkinsonoid), längere Einnahme anticholinergischer Substanzen, intermittierende Neuroleptika-Behandlung sowie affektive oder schizoaffektive Erkrankungen (26). Möglicherweise weisen aber Patienten mit affektiven Erkrankungen eine bessere Remissionstendenz nach Absetzen der Neuroleptika auf (16).

Prädiktoren

Die vorgenannten Risikofaktoren erlauben nicht, im Einzelfall das Auftreten von TD mit ausreichender Sicherheit zu präzisieren, da Sensitivität und Spezifität der jeweiligen Prädiktormerkmale nicht genügend hoch sind. Sie sollten aber – insbesondere bei einer Häufung derartiger Faktoren – zu einer erhöhten Wachsamkeit, besserer Risiko/Nutzen-Abwägung und gegebenenfalls zur Wahl alternativer Behandlungsstrategien beitragen. Die Verlaufsprognose ist offensichtlich am günstigsten, wenn bereits beim ersten Auftreten von Anzeichen Therapie-maßnahmen ergriffen werden. Dies unterstreicht die Bedeutung der Frühdiagnose. Einige Befunde weisen darauf hin, daß möglicherweise das Auftreten eines Parkinson-Syndroms unter Neuroleptika-Behand-

lung das spätere Auftreten von TD prädisponiert (9). Es ist aber ungeklärt, ob hierbei der oft praktizierte Einsatz von Anticholinergika eine komplizierende Rolle spielt.

Ätiopathogenese

Die Pathophysiologie von TD ist bisher nicht ausreichend geklärt; dies liegt nicht zuletzt an der Heterogenität des Syndroms. Da TD häufig erst nach dem Absetzen von Neuroleptika manifest werden und andererseits durch antidopaminerge Substanzen unterdrückbar sind, wurde zunächst die Hypothese einer Hypersensitivität der Dopaminrezeptoren aufgestellt. Danach kommt es durch die Rezeptorblockade zu einer Vermehrung nigro-striataler postsynaptischer Dopaminrezeptoren, konsekutiver cholinergischer Hypofunktion – die eine Demaskierung oder Verschlechterung durch Anticholinergika erklären würde – und adaptiven Veränderungen in anderen Transmittersystemen. Diese Hypothese einer Imbalance des dopaminergen und cholinergen Transmittersystems hat allerdings keine durchgehende Bestätigung gefunden. Vielmehr wird heute aufgrund klinischer und tierexperimenteller Befunde von einer pathogenetisch relevanten Imbalance verschiedener Transmittersysteme (zum Beispiel DA, ACh, 5-HT, NA, GABA) ausgegangen (10, 13, 43, 4, 15, 33, 39). Möglicherweise löst die neuroleptische Behandlung vor allem bei (genetisch oder durch zerebrale Vorschädigung) zu Bewegungsstörungen disponierten Individuen tardive Dyskinesien aus (1, 35). Histopathologische und morphometrische Untersuchungen bei Patienten mit TD führten bisher allerdings zu uneinheitlichen Befunden (19, 20, 42, 8).

Therapie

Prophylaxe

Die Entscheidung zur neuroleptischen Langzeitmedikation muß nach den klinischen Umständen des Einzelfalles getroffen werden. Bei gegebener Indikation kommt einem

regelmäßigen, gut dokumentierten klinischen Monitoring entscheidende Bedeutung zu – dies gilt insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen von Risikofaktoren (29). Der Früherkennung dient vor allem die regelmäßige Untersuchung auf periorale Unruhe und Wälzbewegungen der Zunge. Frequentes Lidblinken – Indikator einer dopaminergen Hyperaktivität – ist ebenfalls als Frühzeichen beschrieben worden (12). Die Verordnung der Neuroleptika in möglichst niedriger Dosierung, die eben noch zur Rezidivprophylaxe oder Symptomsuppression ausreicht, ist zu empfehlen, die langfristige Gabe von Anticholinergika zu vermeiden. Leider haben sich die Hoffnungen auf eine ausreichende rezidivprophylaktische Wirksamkeit einer neuroleptischen Intervallbehandlung nicht erfüllt (38). Darüber hinaus ist eine intermittierende Behandlung offensichtlich auch nicht mit einem geringeren, sondern mit einem gleich hohen (6, 38) oder sogar höheren Risiko von TD verknüpft (21, 17).

Kurative Behandlung

In Anbetracht der bisher noch ungeklärten Pathophysiologie sowie aufgrund der häufigen Reversibilität selbst unter fortgeführter Behandlung empfiehlt sich beim Auftreten von TD zunächst in der Regel eine abwartende therapeutische Haltung ohne pharmakologische Intervention (4). Dosisreduktion und/oder Umstellung auf ein anderes Neuroleptikum (zum Beispiel Clozapin) sind – insbesondere bei leichteren Formen – Maßnahmen der Wahl. In Fällen persistierender TD wurde in 43 Prozent – insbesondere bei dystonen Bildern – eine Besserung unter langfristiger Clozapinbehandlung beobachtet (34). In Fällen schwerer und persistierender TD mit Komplikationen ist unter Umständen sogar eine Dosiserhöhung oder der Einsatz hochpotenter Neuroleptika beziehungsweise anderer antidopaminergischer Substanzen (Tiaprid) nicht zu vermeiden. Anticholinergika sind – von Ausnahmen wie beim Pisa- und Rabbit-Syndrom abgesehen – wirkungslos oder wirken eher verschlechternd. Dopaminagonisten (L-Dopa,

Bromocriptin, Amantadin) und Cholinergika (Deanol, Lecithin) zeigen insgesamt keine überzeugenden Effekte. Gabaerge Substanzen (Baclofen, Valproinsäure, Benzodiazepine) sind möglicherweise besonders bei jüngeren Patienten mit remittierenden Verlaufsformen hilfreich (45). Unter Einsatz verschiedener anderer Medikamente mit unterschiedlichsten Wirkmechanismen (zum Beispiel Vitamin E) sind überzeugende Erfolge bisher ausgeblieben oder aus methodischen Gründen keine sicheren Effizienzaussagen zu erreichen (23, 46, 4). Im Einzelfall kann unter Umständen der Versuch einer pharmakologischen Charakterisierung des Syndroms weiterhelfen: Bei Verschlechterung unter einer Testdosis von Anticholinergika probatorische Gabe von Cholinergika, bei Besserung unter Apomorphin Behandlungsversuch mit Dopaminagonisten (32).

Risiko/Nutzen-Abwägung

Bereits im Vorfeld der Behandlung sowie erst recht bei unter laufender Behandlung auftretenden TD ist eine Abwägung zwischen dem Risiko und den Konsequenzen einer psychotischen Exazerbation ohne Behandlung, dem voraussichtlichen Nutzen einer prophylaktischen Medikation sowie dem Risiko des Auftretens oder der Persistenz von TD erforderlich. Diese Gratwanderung erfordert eine gestufte diagnostische und therapeutische Vorgehensweise, wie sie etwa im Task Force Report der American Psychiatric Association (44) vorgeschlagen wurde. Bei gegebener Indikation zur neuroleptischen Langzeitmedikation wird man diese wegen des potentiellen TD-Risikos keinem Patienten vorenthalten. Kommt es unter einer lege artis durchgeführten Behandlung dann doch zum Auftreten von TD, wird man – falls nicht schon geschehen – einen Dosisreduktionsversuch machen oder zum Beispiel auf Clozapin umstellen, bevor man einen Absetzversuch unter engmaschiger Befundkontrolle unternimmt. Bleibt der Patient rezidivfrei, richtet sich das weitere Vorgehen nach dem Verhalten der TD. Gehen diese zurück, erge-

ben sich keine weiteren Maßnahmen. Persistieren sie auch nach längerer Beobachtung, wird man einen der kurativen Behandlungsversuche unternehmen. Kommt es dagegen zum Psychoserezidiv, muß man unter besonderer Vorsicht erneut neuroleptisch behandeln und gegebenenfalls zusätzlich kurative Maßnahmen ergreifen.

Aufklärung

Eine Aufklärung über das Risiko von TD wird in der Regel am Übergang von Akut- zu Langzeitbehandlung erforderlich. Wie Umfragen in psychiatrischen Institutionen zeigen, wird die Aufklärung sehr unterschiedlich gehandhabt (18). Es besteht Verunsicherung darüber, die ethische und juristische Forderung nach Aufklärung mit der befürchteten Folge einer aufklärungsbedingten Ablehnung einer indizierten Langzeitbehandlung in Einklang zu bringen. Dieses Dilemma ist künftig nur durch Verbesserung der empirischen Grundlagen zur Risiko/Nutzen-Abwägung und des Ausbildungsstandes zur Aufklärung zu beheben.

Schlußfolgerungen

Tardive Dyskinesien unter Neuroleptikabehandlung stellen eine mittlerweile recht gut erforschte, in ihren pathophysiologischen Grundlagen und therapeutischen Möglichkeiten aber noch unbefriedigend geklärte Nebenwirkung dar. Strenge Indikationsstellung zur Neuroleptikabehandlung (insbesondere bei nicht psychotisch Erkrankten), Niedrigdosierung und Einsatz eher milderpotenter oder atypischer Neuroleptika (Clozapin), regelmäßige Befundkontrolle und adäquate Aufklärung stellen prophylaktische Maßnahmen dar, die das Auftretensrisiko gering halten und Frühsymptome rechtzeitig erkennen lassen. Treten dennoch Bewegungsstörungen auf, hängt die Entscheidung zu weiteren Maßnahmen wesentlich von einer Nutzen-Risiko-Analyse ab, in der vor allem das Risiko eines Psychoserezidivs bei Dosisreduktion oder Absetzen der Neuroleptika abgeschätzt

werden muß. An kurativen Möglichkeiten stehen – bei relativ niedriger spontaner Persistenz selbst unter weitergeführter Behandlung – vor allem Änderungen der neuroleptischen Behandlungsstrategie im Vordergrund (Dosisreduktion, -erhöhung, Absetzen, Umstellen). Der Einsatz anderer pharmakologischer Strategien hat bisher allenfalls experimentelle Bedeutung und sollte daher erst nach Erfolglosigkeit der vorgenannten Maßnahmen zum Zuge kommen.

Dt. Ärztebl. 90 (1993) A₁-1041-1046
[Heft 14]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über den Verfasser.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Wolfgang Gaebel
Psychiatrische Klinik der
Universität Düsseldorf
Rheinische Landes- und
Hochschulklinik
Bergische Landstraße 2
W-4000 Düsseldorf 12