

Aus der Universitäts-Klinik für psychische und Nervenkrankheiten, Göttingen
(Ehemal. Direktor: Prof. Dr. G. EWALD)

Beitrag zur Frage der Bedeutung des Reserpin-bedingten Parkinson-Syndroms für die Behandlung der Schizophrenie*

Von

H. BAYREUTHER

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 11. März 1958)

Im Verlauf der hochdosierten Reserpin-Behandlung endogener Psychosen, insbesondere der Schizophrenie, tritt bei einem großen Anteil der Fälle ein extrapyramidales Symptomenbild — gekennzeichnet durch Hypo- bis Akinese, Salbengesicht, Speichelfluß, Rigor, Tremor und bisweilen sogar durch Schauanfälle — auf, welches weitgehend dem als Parkinson-Syndrom bekannten Zustand entspricht. Über die Bedeutung dieses medikamentös hervorgerufenen Symptomenkomplexes für die Therapie gehen die Meinungen zur Zeit noch auseinander. Auf der einen Seite stehen Autoren (FLÜGEL, HAASE u. a.), die die Auffassung vertreten, daß die Herbeiführung dieses Zustandes therapeutisch wünschenswert sei, andere hingegen (FREEMAN, MIELKE, SCHEURLE, SIMKO u. a.; zum Teil mit Einschränkungen) glauben eine störende Nebenwirkung vor sich zu haben, die es zu vermeiden und zu unterdrücken gilt. Einmütigkeit besteht aber darüber, daß die Bedingungen, die zur Manifestation der genannten Erscheinungen führen, recht unterschiedlich sein können. Selbst bei dem gleichen Patienten können zu verschiedenen Zeiten desselben Schubes oder im Verlauf verschiedener Schübe erheblich unterschiedliche Dosierungsformen zum gleichen Effekt führen. Bei dieser Sachlage liegt die Vermutung nahe, daß die Irritabilität der entsprechenden zentralen Strukturen in einem Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Erkrankung steht. Von diesen Erwägungen ausgehend, haben wir versucht, Beziehungen zwischen der Erkrankung, der Reserpin-Dosierung und -Wirkung zu finden.

Material und Methodik

Aus den von uns mit Reserpin behandelten Patienten wurde eine Gruppe von 30 an Schizophrenie leidenden Männern ausgewählt, bei denen während der Reserpinkur ein Parkinson-Syndrom auftrat. Die hinsichtlich extrapyramidaler Erscheinungen unterdosierten Fälle blieben also unberücksichtigt, wobei allerdings

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

die Dosierung bei einigen Patienten höher als in der oben genannten Gruppe gelegen hat. Die Behandlung — das muß noch erwähnt werden — war nicht auf die Herbeiführung eines Parkinson-Syndroms um jeden Preis ausgerichtet.

Es handelt sich um das Krankengut einer klinischen Abteilung. Daher fehlen Patienten mit schwerem Defekt und chronische Endzustände, soweit sie dauernd anstaltspflegebedürftig sind. Somit stehen Erkrankungen vornehmlich schubförmiger Verlaufstendenz im Vordergrund. Im einzelnen wurde in 5 Fällen diagnostisch eine Hebephrenie, in 6 Fällen eine paranoid-halluzinatorische Schizophrenie und in 19 Fällen eine Katatonie angenommen. Bei der Hälfte der Patienten konnte in der näheren Verwandtschaft ein Vorkommen von Schizophrenie eruiert werden. In 50% der Fälle fand sich eine schubweise, in 33% eine chronische und in 17% eine progrediente Verlaufsform. Die Hälfte der Kranken kamen in den ersten beiden Jahren nach Beginn der Erkrankung zur Behandlung, bei einem Sechstel lag der Anfang schon mehr als 5 Jahre zurück. Das Lebensalter bei der Aufnahme schwankte zwischen 17 und 64 Jahren. In einigen Fällen war bereits vor der Aufnahme und Behandlung ein Defekt unverkennbar, jedoch erreichte dieser nicht ein Ausmaß, welches einen dauernden Anstaltsaufenthalt bedingt hätte. Weiterhin wurde in allen Fällen therapeutisch ein Stadium erreicht, das eine — zumindest vorübergehende — Entlassung aus der Klinik ermöglichte.

Zur Festlegung des zu untersuchenden Reserpin-Effektes — nämlich des Parkinson-Syndromes — wurde folgender Weg eingeschlagen: Von den extrapyramidalen Symptomen wurde die Hypokinese, das Salbengesicht, der Speichelfluß und die Sprachstörung gewertet. Das Fehlen bzw. die Intensität der Ausbildung dieser Symptome wurde täglich registriert. Hiermit ließ sich ein Toleranz- und ein Schwellenstadium abgrenzen. Dementsprechend gibt die „Toleranzdosis“ das Maximum erscheinungsfrei vertragenen und die „Schwellendosis“ das Minimum des zur Manifestation eindeutiger Erscheinungen erforderlichen Reserpines an. Auf diese Weise läßt sich die „Parkinson-Grenzdosis“ hinreichend genau festlegen. Im einzelnen wurde bei der Parkinson-Grenzdosierung zwischen der bis zum Eintritt des entsprechenden Effektes verflossenen Anzahl von Behandlungstagen (Behandlungsdauer), der in dieser Zeit im Mittel pro Tag verabreichten Menge (mittlere Tagesdosis) und der bis dahin insgesamt gegebenen Dosis (Gesamtdosis) unterschieden. Kam es während einer Kur mehrmals zu extrapyramidalen Symptomen, so wurden nur die Daten der Erstmanifestation berücksichtigt.

Zur Charakterisierung der klinischen Situation wurde neben Diagnose und Symptomen das Alter bei Beginn der Erkrankung und zum Zeitpunkt der Behandlung, die Verlaufsform und -dauer, sowie die Schubdauer herangezogen. Die Ergebnisse sind in der Abbildung zu Diagrammgruppen zusammengefaßt. Auf der Abszisse findet sich das Merkmal, innerhalb welchem jeweils eine Gruppenbildung nach unterschiedlicher Ausbildung desselben erfolgte. Der Einfluß der Gruppierung und somit der abgestuften Intensität einer der untersuchten Bedingungen auf alle übrigen Faktoren läßt sich aus den übereinanderstehenden zusammengehörigen Diagrammen erkennen.

Ergebnisse

Zur Klärung der Bedeutung der Form der Dosierung wurden die Fälle unter Zugrundelegung der Dosierung für das Toleranzstadium nach steigender Gesamt-Reserpinmenge (1), mittlerer Tagesdosis (2) und Behandlungsdauer (3) zusammengefaßt.

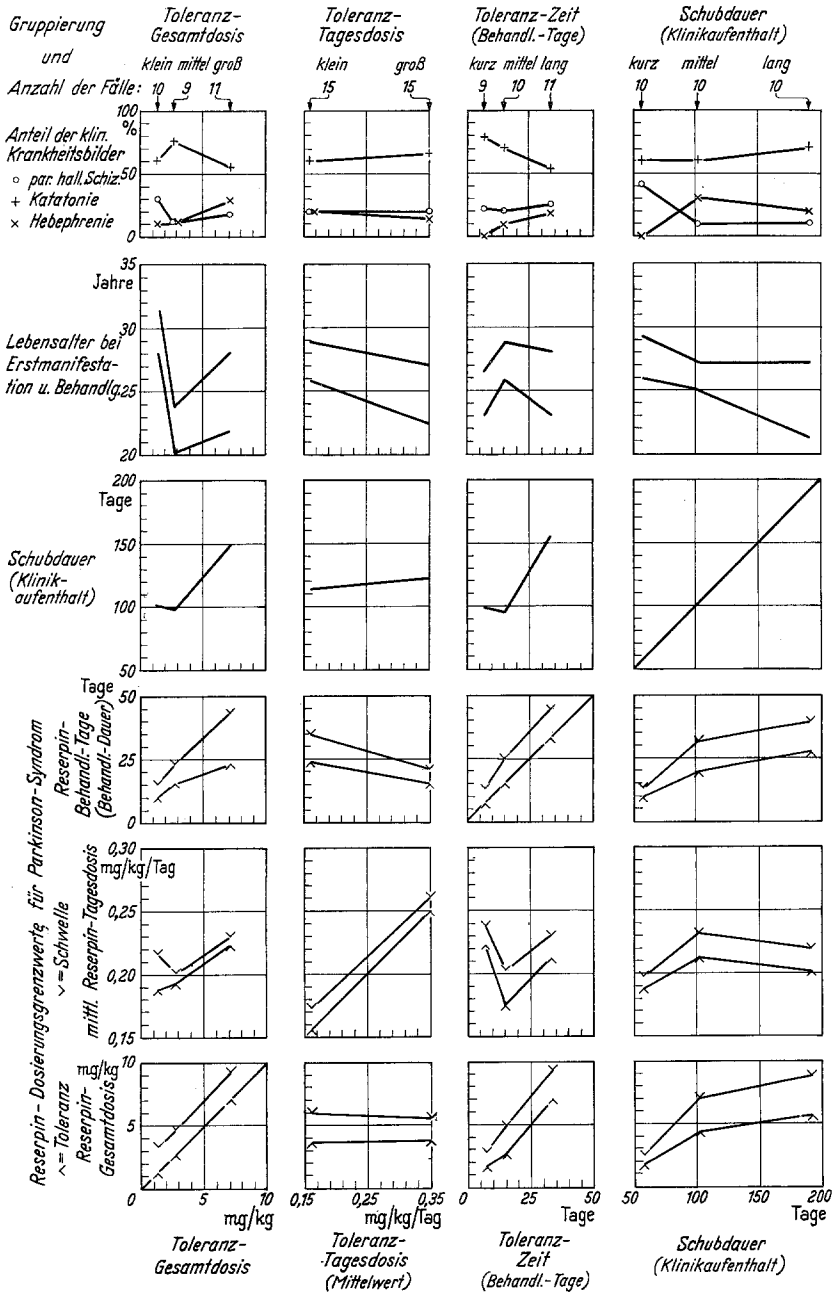
Bemerkenswert ist das Ergebnis, das sich aus Diagramm-Gruppe 2 ablesen läßt: Bei einer mittleren Tagesdosis von etwa 0,15 mg/kg waren

ungefähr 25 Behandlungstage erforderlich. Bei annähernd doppelt so großer Tagesdosis verminderte sich die Anzahl der Behandlungstage auf die Hälfte. Unter diesen Umständen fiel die Gesamtdosis in beiden Gruppen gleich groß aus. Für die Auslösung des Parkinson-Syndromes kam es demnach bei der Dosierung in erster Linie auf die Gesamtdosis und weniger auf die Form ihrer Darreichung an. Demnach ist zur Erreichung eines bestimmten Effektes eine Anreicherung der wirkungsübertragenden Substanz im Erfolgsorgan bis zu einer bestimmten Grenze erforderlich, so daß man von der Abdeckung eines Schwellenbedarfes sprechen könnte.

Dieser „Bedarf“ entspricht der „Reserpin-Schwellen-Dosis“. Änderungen des „Bedarfes“ lassen sich klinisch aus den Unterschieden der jeweils benötigten Dosierungen erschließen. Die Dosis kann also auch gewissermaßen als Test für den Funktionszustand und die medikamentöse Ansprechbarkeit der betreffenden Zentren gelten. Nach dem Gesagten erscheint als Maß die Gesamt-Dosis — solange nicht extreme Tagesdosen und Zeiten vorkommen — als am besten geeignet.

Die Bedingungen, die einem veränderten Bedarf oder Schwellenwert zugrunde liegen, lassen sich ermitteln, wenn man nach der Höhe der Gesamtdosis zusammenfaßt. Die Ergebnisse sind unter „1“ dargestellt. Es stehen sich hier Gruppen zweifelsfrei unterschiedlicher Toleranz gegenüber, denn mit steigender Gesamtdosis wächst die Tagesdosis und die Behandlungszeit gleichermaßen. Zur Erklärung dieser unterschiedlich hohen Schwelle lassen sich die ebenfalls zur Darstellung gebrachten klinischen Befunde heranziehen. Während sich unter „2“ Gruppen etwa gleichartiger Zusammensetzung gegenüberstehen, treten unter „1“ mit steigender Gesamtdosis bei den Patienten prognostisch ungünstig zu wertende Merkmale in den Vordergrund. Bei niedriger Toleranz (also leichter medikamentöser Ansprechbarkeit) überwogen paranoide Psychosen, während hebephrene fehlten. Es handelte sich hier vornehmlich um relativ spät erkrankte und somit ältere Patienten, die darüber hinaus noch eine kurze Vorgeschichte hatten. Die Schubdauer fiel demzufolge kurz aus. Mit steigender Schwelle verschob sich diese Konstellation erheblich zur ungünstigen Seite: Es handelte sich dann um jüngere, schon längere Zeit kranke Menschen mit Psychosen vorzüglich hebephrenen Gepräges. Hiermit war eine Verlängerung der Schubdauer von 100 auf 150 Tage verbunden.

Untersucht man die Bedeutung des Zeitfaktors für die Dosierung, so ergeben sich die unter „3“ wiedergegebenen Verhältnisse. Da die Behandlungsdauer in hohem Maße die Gesamtdosis bestimmt, ergibt sich eine weitgehende Übereinstimmung der Kurven von „1“ und „3“. Es kann also das bisher gesagte durch die Darstellung in dieser Form nur bestätigt werden: Das extrapyramidale Syndrom tritt bei prognostisch



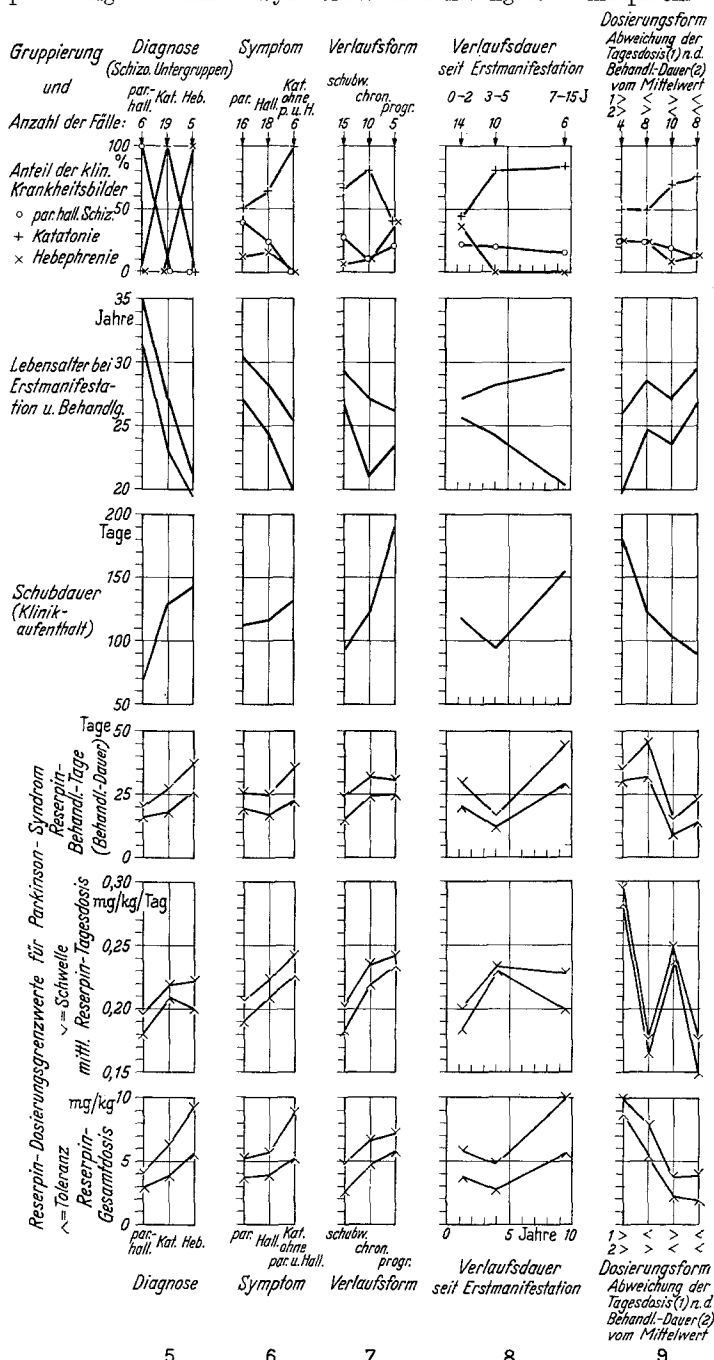
Diagrammgruppe: 1

2

3

4

Abb. 1. Die Beziehungen zwischen Reserpindosis, Parkinson-Syndrom und



günstigen Psychosen am *frühesten* auf. Je *eher* es erscheint, umso *kürzer* ist die Schubdauer. Ein *frühes* Auftreten wird durch *hohe* Tagesdosen begünstigt.

Schlechte Ansprechbarkeit auf Reserpin war also mit prognostisch ungünstigen klinischen Kriterien verbunden. Diese dokumentieren die Schwere der Erkrankung. Je schwerer die Erkrankung, desto mehr Reserpin ist zur Auslösung des Parkinson-Syndromes erforderlich. Die Reserpinschwelle steigt mit sinkender Remissionsfähigkeit; mit anderen Worten: Je festgefügtter und unkorrigierbarer die der Psychose zugrundeliegenden pathophysiologischen Vorgänge sind, umso geringer fällt die medikamentöse Angreifbarkeit des extrapyramidalen Systemes aus.

Schon nach Analyse der Bedingungen der Dosierung muß vermutet werden, daß zwischen Reserpineffekt und klinischer Erkrankung Beziehungen bestehen. Im folgenden soll nun umgekehrt untersucht werden, in welcher Weise klinische Gegebenheiten die Dosierung bestimmen.

Zur Klärung dieser Frage wurde von der Schubdauer ausgegangen (4). Erblickt man in dieser ein Maß für die Intensität der Erkrankung, so läßt sich zeigen, daß mit zunehmender Schwere der Erkrankung die Reserpinschwelle steigt. Die Beziehungen zum Lebensalter und der Erkrankungsform treten auch hier wieder in der gleichen Weise wie oben beschrieben in Erscheinung.

Wenn man nach klinischem Bild (5), nach Hauptsymptomen (6), nach Verlaufsformen (7) und -dauer (8) gruppiert, lassen sich die Beziehungen zwischen Schwere der Erkrankung und Schwelle noch weiter bestätigen.

Die bisher dargelegten Befunde legen die Auffassung nahe, daß die Manifestation des Parkinson-Syndromes den Beginn oder die Möglichkeit der Reversibilität der pathophysiologischen Vorgänge und damit das Herannahen der Remission anzeigt. Damit erhebt sich die Frage, ob eine frühzeitige Herbeiführung dieses Stadiums durch Steigerung der Dosis möglich und im Hinblick auf den sich in der Schubdauer offenbarenden Gesamteffekt günstig ist. Zur Beantwortung dieser Frage wurden die Fälle nach Tagesdosis und Behandlungsdauer gleichzeitig gruppiert (9) und zwar so, daß die 4 Möglichkeiten der Kombination der Abweichungen von den Zeit- und Dosismittelwerten einander gegenübergestellt wurden. Bei den „hoch- und lang“ dosierten Fällen finden sich die Psychosen mit den ungünstigen, bei den „kurz und niedrig“ dosierten diejenigen mit den günstigen klinischen Verlaufskriterien. In den beiden weiteren Gruppen, nämlich den „hoch und kurz“ und den „niedrig und lang“ dosierten, stehen sich klinisch etwa gleichwertige Fälle gegenüber. Da nun bei der Kombination „hoch und kurz“ die Schubdauer gegenüber „niedrig und lang“ um etwa 20% kürzer ausfällt und sich dieser Unterschied nicht aus den klinischen Kriterien

erklären läßt, diese im Gegenteil bei den ersteren im Hinblick auf das Alter und die Diagnose eher noch ungünstiger ausfallen, wird man die Abkürzung der Schubdauer auf die durch höhere Dosierung frühzeitig herbeigeführte medikamentöse Ansprechbarkeit der Zentren beziehen müssen.

Von weiteren untersuchten, aber nicht in der Abbildung dargestellten Beziehungen sei noch folgendes erwähnt: Die Gewichtszunahme ist in erster Linie eine Funktion der Behandlungsdauer. Sie beträgt bei der Erreichung der Parkinson-Schwelle etwa 5%. Mit steigender Schwelle wächst sie durch die damit verbundenen längeren Zeiten von 2 auf 10%. Bei gleichen Zeiten nahmen jedoch die schneller remittierenden Patienten stärker zu, so daß man im Ausmaß der Gewichtszunahme ein prognostisches Kriterium erblicken darf.

Nachweisbare hereditäre Belastung war mit schwerer Erkrankung verbunden. Das zeigte sich vor allen Dingen in einer längeren Schubdauer. Demzufolge lag die Schwelle bei diesen Patienten etwas höher und die Gewichtszunahme war etwas geringer als bei den übrigen. Schnellere Erreichung der Parkinson-Schwelle bewirkte auch bei diesen Patienten (bei gleichem Alter) eine Schubabkürzung.

Insgesamt glauben wir sagen zu können, daß alle Faktoren, soweit sie mit schwererer Erkrankung verbunden waren, auch zu einer Erhöhung der Schwelle führten. Die Kriterien für die Schwere der Erkrankung zur Zeit der Behandlung erwiesen sich als entscheidend für die Schwelle.

Zusammenfassung

Es wurde versucht, durch Analyse der Reserpinschwelle von 30 männlichen Schizophrenen, bei denen es zur Ausbildung eines Reserpin-Parkinson-Syndromes gekommen war, Aufschlüsse über die Beziehungen zwischen zugrundeliegender Erkrankung, Reserpindosis und -effekt zu gewinnen. Wenn auch die geringe Anzahl der Fälle eine statistische Sicherung noch nicht zuläßt, glauben wir doch unsere Ergebnisse wie folgt interpretieren zu dürfen:

1. Zur Auslösung extrapyramidaler Erscheinungen muß in den verantwortlichen Zentren eine bestimmte Konzentrationsschwelle der wirksamen Substanz überschritten werden.
2. Die Wirkung muß von einer stoffwechselträgen Substanz ausgehen, da der Effekt in erster Linie von der Menge des angewandten Reserpines und nur in geringerem Maße von der Zeit der Anwendung abhängig ist.
3. Die Höhe der Schwelle ist von der Schwere der Erkrankung abhängig. Sie scheint sich im Verlauf derselben ändern zu können, wobei ein Absinken auf eine sich anbahnende Remission hinweisen kann.
4. Durch frühzeitige Auslösung des Parkinson-Syndromes mittels hoher Dosierung bzw. durch initial intensive Therapie scheint eine Abkürzung der Schubdauer möglich.

Literatur

AVENARIUS, R.: Zur Wirkungsweise von Rauwolfia-Alkaloiden und Phenothiazin-derivaten bei Schizophrenien. *Nervenarzt* **10**, 454 (1956). — BARSA, J. A., u. N. S. KLINE: Eine vergleichende Studie über Behandlung mit Reserpin und Chlorpromazin und deren Kombinationen. *Amer. J. Psychiat.* **112**, 684 (1956). — BENTE, D., u. T. ITIL: Das Verhalten des Hirnstrombildes bei hochdosierter Behandlung mit Reserpin und bei medikamentös erzeugten, Parkinsonähnlichen Zustandsbildern. *Med. Klin.* **1955**, 1296. — BLEULER, M.: Das Wesen der Serpasil-Behandlung an Schizophrenen. *Schweiz. med. Wschr.* **85**, 443 (1955). — CONRAD, K., K. DOMANOWSKI u. S. WIESER: Über extrapyramidale Anfallszustände bei Behandlung mit Phenothiazinen. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **24**, 505 (1956). — ERDMANN, C. E.: Neues über die Rauwolfia-Behandlung unter besonderer Berücksichtigung der Literatur in den USA. *Nervenarzt* **27**, 75 (1956). — FLÜGEL, F.: Neuropsychiatrische Erfahrungen über die Wirkung des Rauwolfia-Alkaloides Reserpin (Serpasil). *Med. Klin.* **1955**, 509. — Über medikamentös erzeugte parkinsonähnliche Zustandsbilder. *Med. Klin.* **1955**, 634. — FLÜGEL, F., u. D. BENTE: Das akinetisch-abulische Syndrom und seine Bedeutung für die pharmakologische, psychiatrische Forschung. *Dtsch. med. Wschr.* **1956**, 2071. — FREEMAN, H.: Eine Kritik der Beruhigungsdrogen Chlorpromazin und Reserpin in der Neuropsychiatrie. *New Engl. J. Med.* **1956**, 877. — FREYHAN, F. A.: Psychomotilität, extrapyramidale Syndrome und Wirkungsweise neurleptischer Therapien. *Nervenarzt* **28**, 504 (1957). — GANGLOFF, H., u. M. MONNIER: Topische Bestimmung des cerebralen Angriffes von Reserpin. *Experientia*, **II**, 404 (1955). — GELLER, W., u. C. MAPPE: Über die Verträglichkeit hoher Serpasildosen. *Ärzt. Wschr.* **1956**, 413. — HAASE, H. J.: Psychiatrische Erfahrungen mit Megaphen (Largactil) und dem Rauwolfia-Alkaloid Serpasil unter dem Gesichtspunkt des psychomotorischen Parkinson-Syndromes. *Nervenarzt* **26**, 507 (1955). — Über Vorkommen und Deutung des psychomotorischen Parkinson-Syndromes beim Megaphen- bzw. Largactil-Dauerbehandlung. *Nervenarzt* **25**, 486 (1954). — HILDEBRANDT, H. J.: Erfahrungen bei der Behandlung psychisch Kranker mit Serpasil. *Münch. med. Wschr.* **1956**, 1093. — HORMIA, A.: Vergleich zwischen der kombinierten Reserpin-Chlorpromazin- und der Chlorpromazin-Therapie in der Psychiatrie. *Acta psychiat. (Kbh.)* **31**, 437 (1956). — JANZARIK, W.: Die Bedeutung der neuroplegischen Therapie für die Psychopathologie des schizophrenen Wahns. *Encephale* **45**, 635 (1956). — LOCH, W.: Zur Behandlung fortgeschrittener Schizophrenien mit Megaphen und Reserpin. *Nervenarzt* **27**, 462 (1956). — LUSTIG, B.: Über Erfahrungen mit Sedaraupin bei chron. Geisteskranken. *Med. Klin.* **1957**, 2170. — MEYER, H. H.: Die Phenothiazin- und Reserpintherapie der Schizophrenie. *Med. Klin.* **1957**, 2253. — MIELKE, F. A.: Über das Rauwolfia-Alkaloid Reserpin in der Psychiatrie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **194**, 263 (1956). — MORGAN, D. R.: Chlorpromazin und Reserpin in der Behandlung chronischer Geisteskranker. *Med. J. Austr.* **1956** **II**, 57. — SCHEURLE, G.: Haben Reserpin-Nebenwirkungen therapeutische Bedeutung. *Dtsch. med. Wschr.* **1957**, 2227. — SIMKO, A.: Die unerwünschten Nebenwirkungen des Reserpins und ihre Bekämpfung. *Z. ärzt. Fortbild.* **1958**, 9. — WALTHER-BÜEL, H.: Zur Serpasil-Behandlung neuropsychiatrischer Zustände. *Praxis* **1956**, 733.

Dr. H. BAYREUTHER, Göttingen, Univ.-Nervenklinik