

Begleitwirkungen, Komplikationen und Unverträglichkeitserscheinungen bei psychiatrischer Pharmakotherapie

F. CORNU

Psychiatrische Universitätsklinik Bern (Direktor: Prof. H. WALTHER)

Eingegangen am 2. April 1967

Den unbestreitbaren therapeutischen Erfolgen, die die Psychopharmaka mit sich gebracht haben, steht eine außerordentliche Vielfalt von unerwünschten Begleitwirkungen gegenüber. Wenn auch die Zahl ernsthafter Komplikationen vergleichsweise derart gering ist, daß keine generellen Bedenken gegen die Psychopharmakotherapie vorzubringen sind, ist ihre exakte Kenntnis doch notwendig, damit das Behandlungsrisiko möglichst vermindert wird. Unter Komplikationen im engeren Sinne werden im folgenden nur solche Nebenwirkungen oder Begleiterscheinungen angegeben, die im Zusammenhang mit der Therapie ein erhebliches Ausmaß annehmen oder den Patienten gar vital gefährden.

1. Psychische Störsyndrome

a) Zunächst sind unter dem Oberbegriff „psychische Störsyndrome“ die *paradoxen Reaktionen* mit ängstlicher Unruhe und Erregung zu nennen. Obwohl z. B. die pharmakodynamische Eigenwirkung der Neuroleptica in Richtung einer Dämpfung des psychisch-energetischen Geschehens geht, sind aber psychodynamische Faktoren dafür entscheidend, wie dieser psycho-physische Effekt erlebt und mit welcher Verhaltensweise darauf geantwortet wird. Über die Frage, ob eine seelische Beruhigung eintritt, entscheidet somit nicht nur die Medikation als solche, sondern auch die psychodynamische Konstellation und Reaktion der Persönlichkeit. Es gibt immer wieder Fälle, bei denen das Erleben der Aktivitätsminderung in der psychischen Vitalsphäre anders als in Richtung einer Beruhigung ausgestaltet wird. Persönlichkeiten mit ausgeprägter sthenischer Dauerhaltung können den medikamentösen Effekt als Bedrohung ihrer inneren Dynamik empfinden und sich dagegen mit elementarer Erregung zur Wehr setzen, begleitet von starken vegetativen und aggressiven Entäußerungen. Eine weitere paradoxe Verarbeitung des neuroleptischen Effektes ist bei Psychasthenikern und Depressiven zu beobachten, die durch starke Unsicherheit gekennzeichnet sind, weshalb die medikamentöse Dämpfung der Vitalsphäre zu Entfremdungs-

erlebnissen führt. Es kann zu kompensatorischen Erregungen im vegetativen Bereich kommen und unter Umständen zu einer eigentlichen Existenzkrise (BENTE). Solche Beobachtungen gelten übrigens nicht nur für Neuroleptica, sondern unter bestimmten Bedingungen auch für vorwiegend thymoleptisch wirksame Substanzen.

Bei der Vertiefung einer Depression oder Nachahmung einer Depression handelt es sich meist auch um die Folge der psychischen Verarbeitung des Antriebsverlustes und der inneren Leere unter dem Einfluß von Neuroleptica, nicht um eine toxische Wirkung (HÄFNER).

b) Ebenfalls in den Vordergrund zu stellen sind die *akuten exogenen Reaktionstypen*, weil sie oft am eindrucksvollsten, vor allem aber am gefährlichsten sind. Am häufigsten sind die dem alkoholischen Delirium tremens vergleichbaren toxischen Delirien festzustellen, die bei praktisch allen Neuroleptica und bei den verschiedenen tricyclischen Antidepressiva in den ersten Behandlungswochen auftreten können. Nebst der Dosis bzw. einem raschen Dosisanstieg, der Art der Substanz und möglicherweise auch einer konstitutionellen Disposition wirken Alter und cerebrale Vorschädigungen disponierend. Am ehesten kommt es anscheinend zu toxischen Delirien, wenn eine cholinergisch gerichtete neuroleptische Vorbehandlung mit anticholinergisch wirkenden Antidepressiva oder Antiparkinson-Mittel kombiniert wird. Eine weitere Vorbedingung scheint die hypnotisch-sedierende Wirkung gewisser Antidepressiva zu sein. Antidepressiva, die gleichzeitig auch sedieren, führen eher zu Delirien als gleich starke reine Anticholinergica. Dies zeigt sich einerseits beim Vergleich von Amitriptylin (Laroxyl®, Saroten®, Tryptizol®) und Imipramin (Tofranil®), indem toxische Delirien häufiger bei der parenteralen Applikation von Amitriptylin auftreten, andererseits bei der Kombination solcher Psychopharmaka mit Barbituraten. Man sieht dies bei schlaflosen, agitierten Kranken, die solche Kombinationen am häufigsten benötigen. Auch psychische Belastungen können gelegentlich zum Ausbruch eines Delirs führen.

Toxische Delirien können unterschiedlich verlaufen. Das Syndrom kann zum Tod führen. Häufiger wird ein psychoorganisches Syndrom demaskiert, wenn eine cerebrovaskuläre Insuffizienz unter der medikamentösen Blutdruckerniedrigung noch verstärkt wird.

Eine wirksame Delirprophylaxe kann mit den Sympathicolytica Hydergin® oder Dihydergot® durchgeführt werden. Die übliche Behandlung des Delirs besteht im Absetzen des Psychopharmakons, Vitamingaben, Stützung von Herz- und Kreislauf. Vielfach klingen die Delirien ohne zusätzliche Behandlung nach 1—3 Tagen ab, manchmal sogar, wenn die thymoleptische Behandlung weitergeführt wird. Doch empfiehlt es sich gewöhnlich, die Medikation für einige Tage zu unterbrechen. Bei starker und anhaltender Erregung müssen die Kranken gedämpft

werden, z. B. durch i.v. Applikation von 100–150 mg Promazin (Prazin®; Protactyl®, Verophen®), 100 mg Chlordiazepoxyd (Librium®) oder 10–30 mg Diazepam (Valium®). Auch Haloperidol® kann verwendet werden, da Haloperidol® offenbar als bisher einziges Neurolepticum nicht zu Delirien führt (HELMCHEN u. HIPPPIUS; PÖLDINGER).

c) Im Zusammenhang mit den Delirien ist auch auf die *Unverträglichkeit von Monoaminoxidase-Hemmern mit nachfolgender thymoleptischer Medikation* hinzuweisen. Während die zusätzliche Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern nach längerer Vorbehandlung mit Thymoleptica in der Regel gut vertragen wird, kommt es beim umgekehrten Vorgehen, nach Vorbehandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern, nicht selten zu schwersten vegetativen Krisen mit Steigerung bis zu deliranten oder soporösen Syndromen. Thymoleptica sollten erst nach einer ein- bis zweiwöchigen Pause nach Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern verabreicht werden. Aus biochemischen Untersuchungen geht hervor, daß die Antidepressiva den Monoaminstoffwechsel des Gehirns beeinflussen. Monoaminoxidase-Hemmer vermindern die Aktivität des Fermentes Monoaminoxidase und bewirken deshalb eine Anhäufung von Monoaminen im Bereich der Speicherstellen und Synapsen. Thymoleptica hemmen die Aufnahme der Monoamine in die Speicherstellen, was zu einer Vermehrung der freien, aktiven Monoamine im Bereich der Synapsen führt (PLETSCHER). Auf diese relativ rasch einsetzende Zunahme von Monoaminen an den Synapsen ist wahrscheinlich die Inkompatibilität zwischen tricyclischen und monoaminoxidase-hemmenden Antidepressiva zurückzuführen. Die Unverträglichkeit ist allerdings nicht absolut, da bei geringer und einschleichender Dosierung die Kombination auch störungsfrei vertragen werden kann. Im übrigen sind die Monoaminoxidase-Hemmer aus dem Behandlungsplan der Depressionen in Europa weitgehend verschwunden. Gründe dafür sind die oft ungenügende therapeutische Wirksamkeit bei schweren Erkrankungen, die vielfach zu beobachtende Verschlimmerung der depressiven Schlafstörung sowie die Toxicität einzelner Stoffe.

d) Bei der psychiatrischen Pharmakotherapie muß nicht nur mit vielfältigen reversiblen, sondern auch mit *irreversiblen psychischen Nebenwirkungen* gerechnet werden. Hier sind vor allem antriebsarm-subdepressive, affektmatte oder auch endogen-depressiv anmutende Syndrome zu nennen, die in der Regel unter neuroleptischer Dauertherapie auftreten. Bilden sie sich innerhalb einiger Wochen nach Behandlungsende zurück, so hat es sich am ehesten um ein affektives Durchgangssyndrom gehandelt, um die Folge einer nicht mehr indizierten und zu lange betriebenen Neurolepsie. Mit anderen Worten kann es pharmakogen zu einem asthenischen oder depressiven Syndrom kommen. Behandelt man diese Syndrome mit hochdosierten Thymo-

leptica, ist die Möglichkeit einer Reaktivierung eines schizophrenen Schubes ins Auge zu fassen. Persistieren diese Syndrome nach Absetzen der Therapie, ist man nicht ohne weiteres berechtigt, einfach einen morbogenen Defekt anzunehmen. Die Möglichkeit von irreversiblen neurologischen Störungen (siehe später) weist darauf hin, daß es auch persistierende pharmakogene psychische Nebenwirkungen nach neuroleptischer Dauerbehandlung von Schizophrenen geben könnte. Diesem Zustandsbild der „gebrochenen Feder“ ist zwar nicht anzusehen, ob es überwiegend morbogen im Sinne des schizophrenen Defektes ist oder ob es überwiegend pharmakogen ist. Auf jeden Fall besteht aber eine derartige dynamische Entleerung, daß eine Symptomprovokation durch Antidepressiva nicht mehr möglich ist (PETRILOWITSCH 1, 2).

e) Bei allen Substanzen mit deutlicher Tranquillizer-Wirkung ist stets mit Nebenwirkungen und bei langfristiger Anwendung mit erhöhter Toleranz, *süchtigem Mißbrauch, chronischen Intoxikations- und Entziehungserscheinungen* zu rechnen. Schon seit 1955 sind Entziehungsdelirien nach längerer Einnahme von methylpentinolhaltigen Präparaten bekannt, ebenso Symptome chronischer Vergiftung wie Leistungsabfall, Benommenheit, Dysarthrie, Schwindel und Ataxie. Man sieht in zunehmendem Maße psychopathologische und neurologische Krankheitsbilder, die auf die länger dauernde Einnahme von Tranquillizern zurückzuführen sind und deren toxische Genese zunächst nicht ohne weiteres erkennbar ist. Viele Patienten, die den Entlastungseffekt eines Tranquillizers einmal kennengelernt haben, nehmen das Mittel unter Umständen lebenslang weiter. Chlormethiazol (Hemineurine®, Distraneurin®) kann übrigens auch zu Mißbrauch und sekundärer Sucht führen (HUBER).

2. Vegetative Begleiterscheinungen

Die hauptsächlichsten vegetativen Nebenwirkungen sind Blutdruckabfall und Kollapsneigung, Tachykardie oder Bradykardie, Bradypnoe, Hypothermie, Trockenheit der Schleimhäute, Schweißausbrüche, Akkommodationsstörungen, Gewichtszunahme und Magen-Darmstörungen.

a) Die häufige *Senkung des Blutdrucks* nimmt dann das Ausmaß einer Komplikation an, wenn es zu schwerem Kollaps mit Bewußtseinsverlust kommt. Dies ist meist in den ersten Behandlungswochen zu beobachten, vor allem beim Aufstehen oder Aufsitzen im Bett. Kranke mit Herzinsuffizienz, Arteriosklerose und Hypertonie sind besonders gefährdet. Todesfälle treten ausschließlich bei älteren Patienten mit erheblichen Vorschäden am Herz-Kreislaufsystem auf. Bei hochdosierten Kuren mit reinen Neuroleptica können Sympathicomimetica wie z. B. Oxedrinium (Sympatol®), Äthyladrianol (Effortil®) und Novadral® hypotonen Komplikationen vorbeugen (HÄFNER).

Beim Kreislaufkollaps unter Imipramin (Tofranil®) bis zu komatösen Zustandsbildern infolge Intoxikation muß aber berücksichtigt werden, daß die peripheren Synapsen für Noradrenalin sensibilisiert wurden. Noradrenalin und andere Adrenergica sollen daher nur mit äußerster Vorsicht (Infusionen) verabreicht werden, damit es nicht zu einem Umschlag in hypertensive Krisen kommt. Zur Behandlung des Blutdruckabfalls ist dagegen Angiotensinamid (Hypertensin®) angezeigt (POELDINGER).

Ähnliche Überlegungen gelten für die Monoaminoxidase-Hemmer, wie z. B. Nialamid (Niamid®) und Isocarboxazid (Marplan®), die zu einer Anhäufung von Noradrenalin im Bereich der Speicherstellen und Synapsen führen (PLETSCHER).

Monoaminoxidase-Hemmer können auch nach Genuß von Käse oder Bohnen zu Zwischenfällen führen mit Kopfschmerzen, Herzklöpfen, Schweißausbrüchen, heftigem Erbrechen und anschließendem Kollaps. Die meisten Zwischenfälle scheinen unter der Behandlung mit Tranylcypromin (Parnate®) aufzutreten, aber auch mit Phenelzin (Nardil®), Nialamid (Niamid®) und Pargylin (Eutonin®).

b) Es kann nicht nur zu Blutdruckabfall, sondern auch zu *Blutdrucksteigerung* von Normalwerten auf systolische Werte von 200 mm Hg oder bei essentieller Hypertonie sogar bis auf Werte um 300 mm Hg kommen. In mehreren Fällen von hypertonen Krisen traten intrakranielle Blutungen (multiple arterielle petechiale Blutungen in grauer und weißer Substanz) mit zum Teil letalem Ausgang auf. Wahrscheinlich ist das im Käse enthaltene Tyramin für hypertone Krisen verantwortlich, indem Tyramin nach Hemmung der Monoaminoxidase in derart großen Mengen in den Kreislauf gelangt, daß ein sympathicomimetischer Effekt ausgelöst wird. Nach Genuß von Bohnen scheint das in einigen Hülsenfrüchten vorhandene Dopa für die Komplikationen verantwortlich zu sein. Hypertone Krisen treten auch bei Patienten auf, die gleichzeitig mit Monoaminoxidase-Hemmern Amphaetamin (Benzidrin®) oder Metamphaetamin (Pervitin®) erhalten. Nach gleichzeitiger Verabreichung von Ephedrin wurde eine Tachykardie mit Hyperpyrexie und letalem Ausgang beschrieben. Auf keinen Fall soll ein Therapiezweifall mit Pethidin (Dolantin®) behandelt werden, da die Kombination toxische Reaktionen mit tödlichem Ausgang bewirken kann. Auffällig ist, daß die angegebenen Zwischenfälle nicht regelmäßig auftreten und sich toxische Reaktionen in einzelnen Fällen erst nach mehrmonatiger Behandlung einstellen. Wir beobachteten im Verlaufe von hochdosierten parenteralen Niamidbehandlungen depressiver Syndrome Hyperexcitation und Erregungszustände einmal unmittelbar nach zusätzlicher Verabreichung einer Ampulle Imipramin und einmal bei einer schweren Hypertoniekrise mit Übelkeit, Erbrechen, Schwindel und

stärksten Nackenkopfschmerzen nach Applikation einer Ampulle Depot-Novadral wegen starken Blutdruckabfalles (CORN u. HODEL). Hypertoniekrisen können mit Phentolamin (Regitin®) oder Hydergin® behandelt werden (MUSCHOLL).

Außer dem Kreislaufkollaps, der häufiger beim weiblichen Geschlecht und in der ersten Behandlungszeit auftritt (HÄFNER), können unter neuroleptischen und thymoleptischen Kurbehandlungen auch erhebliche Tachykardien oder stenokardische Beschwerden ein solches Ausmaß erreichen, daß die Behandlung abgebrochen werden muß.

c) Neben der Kreislaufwirkung ist der vegetative Einfluß der Neuroleptica und Thymoleptica auf die *Magen-Darm-Tätigkeit* von Bedeutung. Erbrechen, Gastritis, Gastroenteritis oder erhebliche Diarrhoen unter neuroleptischen Kuren wurden von HÄFNER in 3,2% beobachtet, wobei die Häufigkeit beim männlichen Geschlecht fast doppelt so hoch war wie beim weiblichen. Gelegentlich kann es zu schweren Miktionsstörungen, teilweise verbunden mit Obstipation kommen. Zu den ernsten Komplikationen gehört der seltene paralytische Ileus bzw. Sub-Ileus, jeweils verbunden mit ausgeprägten Miktionsstörungen bis zur Anurie. Fördernd wirken bei den gastrointestinalen Komplikationen hohe Dosen und längere Behandlungsdauer.

d) Wegen ihrer anticholinergischen Wirkungskomponenten sind Thymoleptica wie Imipramin (Tofranil®), Desipramin (Norprammin®, Pertofran®) und Amitriptylin (Laroxyl®, Saroten®, Tryptizol®) bei *Glaukompatienten* nur mit Vorsicht und nur unter ophthalmologischer Kontrolle zu verwenden.

3. Motorische Begleiterscheinungen und Komplikationen

a) Sämtliche Neuroleptica bewirken gewöhnlich nach länger dauernder Verabreichung in mehr oder weniger hoher Dosierung als unerwünschten Begleiteffekt eine Verarmung und Verlangsamung der unwillkürlichen Motorik bis zur Erstarrung von Mimik und Gestik. Ferner kommt es zu Rigor und Erschlaffung der gesamten Muskulatur, kleinschrittigem, nach vorn geneigtem Gang, grob- bis mittelschlägigem Tremor, zu Sprachmonotonie mit schwerer Zunge und grobem Stottern sowie zu Speichelfluß. Das Zustandsbild wird als *hypokinetic-rigides Syndrom bzw. Pseudoparkinson-Syndrom* bezeichnet. Um eine eigentliche Komplikation handelt es sich dann, wenn Rigor, Tremor, Bewegungsarmut und Hal tungsanomalien so stark ausgeprägt sind, daß die Kranken im Gehen, Sprechen oder bei der Nahrungsaufnahme wesentlich behindert werden. Die Zugabe von Antiparkinsonmitteln wie Biperiden (Akineton®), Phen glutarimid (Aturban®), Benzatropin (Cogentin®), Orphenadrin (Disipal®), Mephenamin®, Norflex®), Ethybenzatropin (Ponalid®), Methyl piperidinmethylthiaxanthen (Tremaril®) von Anfang an kann vor

beugend wirken (HÄFNER). Doch sollten — wie später noch zu begründen sein wird — Antiparkinsonmittel grundsätzlich nicht routinemäßig von vornherein gegeben werden. Sie dürfen, falls trotz vorsichtiger Dosierung extrapyramidalen Syndrome auftreten, nur bei gleichzeitiger Dosisverringerung des Neurolepticums verordnet werden (HUBER). Das Pseudoparkinson-Syndrom ist im übrigen nicht nur von der chemischen Struktur des Neurolepticums abhängig, sondern auch von der Disposition. Es besteht eine eindeutige genetische Disposition für extrapyramidal-motorische Begleiterscheinungen (ANGST).

b) Zu Beginn der Behandlung oder bei Dosissteigerung kann es oft zu anfallsweise auftretenden Krämpfen im Mund-Zungen-Schlund-Bereich kommen — zuweilen mit extremem Herausstrecken der Zunge — ferner zu torticollisartigen tonischen Krämpfen der Schulter- und Nackenmuskulatur, Schauanfällen und verschiedenartigen weiteren extrapyramidalen Bewegungsanomalien. Derartige *Hyperkinesien* oder *Dyskinesien* sind für die Betroffenen sehr unangenehm und meist auch beängstigend. Während des Anfalls bestehen nicht selten eine Schluckstörung und Sprechunfähigkeit. Gelegentlich ist auch die Atmung behindert. In Einzelfällen kann es zu ausgesprochen qualvollen Schling- und Schluckkrämpfen kommen. Ein sofortiges ärztliches Eingreifen ist geboten, obwohl die meisten derartigen Anfälle auch spontan wieder abklingen würden. Sie lassen sich fast immer durch Antiparkinsonmittel beseitigen, wobei solche vorzuziehen sind, die parenteral appliziert werden können wie z. B. Biperiden (Akineton®), Orphenadrin (Disipal®), Mephenamin®), Norflex®) und Ethybenzatropin (Ponalid®). Man gibt in der Regel 1–2 Ampullen i.m. Bei zusätzlicher Verabreichung von Antiparkinsonmittel ist es nicht unbedingt notwendig, das Neurolepticum abzusetzen. Nach einigen Tagen können meist zugleich das Psychopharmakon wie das Antiparkinsonmittel per os verabreicht werden (POELDINGER). Bleibt ein Erfolg solcher Maßnahmen aus, ist die Unterbrechung der Neurolepsie durch Coffeininjektionen anzuraten. Gleich wie das Pseudoparkinson-Syndrom treten die Dyskinesien bei bestimmten Neuroleptica häufiger auf als bei anderen, z. B. bei Reserpin (Phasein®, Repicin®, Serpasil®, Sedaraupin®), Prochlorperazin (Nipodal®, Stemetil®), Trifluoperazin (Jatroneural®, Eskazinyl®, Stelazine®), Thioperazin (Majequil®, Vontil®), Perphenazin (Decentan®, Trilafon®), Fluphenazin (Lyogen®, Omca®, Prolixin®, Permitil®, Sevinol®, Moditen®), Clopenthixol (Ciatyl®, Sordinol®), Haloperidol® und Triperidol®. Aber auch hier spielen genetische und andere dispositionelle Faktoren eine Rolle (HÄFNER).

c) Im Gegensatz zu den initialen und nur anfallsweise auftretenden Dyskinesien gibt es choreiforme Dauerhyperkinesien vorwiegend im Mund-Zungen-Schlund-Bereich, die sich nach hochdosierter neurolep-

tischer Behandlung und Langstreckentherapie entwickeln (HADDENBROCK). Das Phänomen wird als *terminales extrapyramidales Insuffizienzsyndrom* bezeichnet. Es handelt sich hier um ein Spätsyndrom und gelegentlich sogar um ein möglicherweise irreversibles Dauersyndrom. Vermutlich kommt es bei derartigen Dauerhyperkinesien zu einer schweren und zum Teil möglicherweise irreversiblen Schädigung des Corpus Striatum — analog der degenerativen Chorea. Im günstigen Fall klingen die Hyperkinesien entweder nach Dosisreduktion oder nach Absetzen des Neurolepticums im Verlaufe von Tagen bis Monaten spontan wieder ab oder aber sie können — gleichsam im Paradoxeffekt — zum Erlöschen gebracht werden, wenn ein Neurolepticum hochdosiert weitergegeben wird. Das terminale extrapyramidale Insuffizienzsyndrom mit choreiformen Dauerhyperkinesien wurde bisher vor allem bei monate- bis jahrelanger kontinuierlicher und hochdosierter Therapie mit Perphenazin (Decantan®, Trilafon®), Haloperidol® u. a. Butyrophenon-derivaten beobachtet.

In der Zeitstruktur stehen choreiforme Dauerhyperkinesien also am Ende, hinter dem Pseudoparkinson-Syndrom. Sie können sich auch dann entwickeln, wenn dieses durch gleichzeitige Gaben von Antiparkinsonmitteln gemildert wurde. Möglicherweise wird sogar durch die monate- bis jahrelange gleichzeitige Gabe zweier oder mehrerer stammhirnaffiner Medikamente der Entwicklung von hyperkinetischen Residualsyndromen Vorschub geleistet. Es scheint auch, daß die Kombination einer größeren Elektrokrampfserie mit unmittelbar anschließender neuroleptischer Therapie — vor allem bei älteren Frauen — den Boden für die unter Umständen erst Jahre später sich manifestierenden Hyperkinesien vorbereitet. In weiteren Fällen waren über Jahre hindurch nicht allzu hoch dosierte Neuroleptica kombiniert mit barbiturathaltigen und barbituratfreien Schlafmitteln genommen worden. Antiparkinsonmittel nützen therapeutisch in der Regel bei terminalen Hyperkinesien nichts. Weibliches Geschlecht, höheres Lebensalter und vorgeschädigte Hirnsysteme können, aber müssen nicht, Voraussetzungen für terminale Hyperkinesien sein.

Sicher spielt ein dispositioneller Faktor eine Rolle (HIRSCHMANN). Es ließe sich vermuten, daß eine bei vielen Schizophrenen vorhandene und vor der pharmakotherapeutischen Ära gewöhnlich latent gebliebene Disposition durch die Belastung der Neurolepsie zur Manifestation gebracht wird. Schon vor Einführung der Psychopharmaka gab es organische Bewegungsstörungen mit psychomotorisch-neurologischem Übergangscharakter, choreiforme und athetoiden Bewegungsentgleisungen, Automatismen im Bereich von Gesicht, Rumpf, Becken und Extremitäten. Doch waren solche Hyperkinesien bei Schizophrenen damals weit seltener, als sie seit 1959 besonders dort beobachtet wurden, wo hohe

Dosen von Neuroleptica langfristig gegeben werden (HUBER). Nach demselben Autor lassen sich die pharmakogenen Hyperkinesien nicht ohne weiteres in eines der bekannten extrapyramidalen Syndrome einordnen — ein Charakteristicum, das sie mit den spontanen, nicht zu den katatonen Bewegungs- und Haltungsstereotypien zu rechnenden Hyperkinesien der Schizophrenen vor der somatotherapeutischen Ära gemeinsam haben.

Die Zahlenangaben über die Häufigkeit des terminalen extrapyramidalen Insuffizienzsyndroms an den einzelnen Krankenhäusern sind außerordentlich unterschiedlich. Zudem wird vielfach nicht zwischen chronisch-langanhaltenden Reizsyndromen ohne bleibende organische Veränderungen und eigentlich irreversiblen, nicht rückbildungsfähigen Schäden unterschieden. Ein Anhalten der Veränderungen über Jahre hinaus bis zum Lebensende des Trägers ist bisher nicht beobachtet worden, nur dies wäre aber genaugenommen irreversibel gewesen (H.-H. MEYER).

DEGKWITZ et al. kommen ihrerseits zum Schluß, es bestehe kein Zweifel, daß es nach langfristiger Anwendung von Neuroleptica chronische choreiforme Hyperkinesen als Ausdruck einer irreversiblen Schädigung des Zentralnervensystems gebe. Nach ihren eigenen Untersuchungen in zwei psychiatrischen Krankenhäusern ergab sich, daß 20—27% der Frauen und 10—18% der Männer chronische extrapyramidale Hyperkinesien zeigen. Nach Angaben von H.-H. MEYER sollen derartige über Jahre andauernde und möglicherweise irreversible Schäden in den deutschen psychiatrischen Kliniken und Anstalten die 1%-Grenze aber nie überschritten haben und wahrscheinlich nicht einmal 1% der Gesamtzahl aller mit Psychopharmaka Therapierten erreichen. Sie würden also als Therapiekomplikation nicht über die Grenze hinausgehen, die eine entsprechende Aufklärung durch den Arzt und die ausdrückliche Einwilligung des zu Behandelnden in die Therapie erforderlich mache (BRONISCH).

d) Im Zusammenhang mit der Diskussion um das terminale extrapyramidale Insuffizienzsyndrom und insbesondere um die Häufigkeit von dessen Auftreten ist auf primär völlig andersgerichtete Untersuchungen zu verweisen, die indirekt aber doch auch in dieser Hinsicht aufschlußreich sind. BATTEGAY stellte anhand von Untersuchungen an 81 Patienten, bei denen jahre- bzw. monatelang applizierte Neuroleptica bzw. Neuroleptica und Antiparkinsonmittel abrupt abgesetzt worden waren, fest, daß bei Entzug dieser Pharmaka *Abstinenzsymptome* auftreten können. Sie bestehen in Hitzegefühl, Frieren, Schwitzen, Schwindelgefühl, Tachykardie, Kollapsneigung, Kopfschmerzen, Insomnie, Nausea, Erbrechen. Ferner wird verstärkter oder erstmalig aufgetretener Tremor, intensiviertes oder erstmalig auftretendes Mund-Zungen-Schlund-Syndrom beobachtet. Ältere Menschen und weibliches Geschlecht sind für das Entstehen von Entziehungssymptomen nach

Absetzen langandauernder Neuroleptica- oder Neuroleptica/Antiparkinsonmittel-Medikation besonders prädisponiert. Vergleichend untersucht ergibt sich, daß die Neuroleptica im Unterschied zu den Tranquilitzern (Meprobamat) keine Toleranz und bei Entzug kein unwiderstehliches Verlangen, keine Psychosen, keine Muskelzuckungen oder Grand Mal-Anfälle, dafür aber die erwähnten extrapyramidalen Reizsyndrome hervorrufen. Die das Vegetativum betreffenden Abstinenzsymptome haben Neuroleptica und Tranquilizer gemeinsam. BATTEGAY diskutiert die Erweiterung des Begriffes „Drogenabhängigkeit“ und schlägt vor, daß darunter auch ein Neuroleptica-Typ subsummiert werden sollte. Dieser Typ wäre durch eine körperliche Abhängigkeit ohne Toleranz mit entsprechenden vegetativen und extrapyramidalen Abstinenzsymptomen und fehlender psychischer Abhängigkeit gekennzeichnet. Die Kenntnis dieser Art von Drogenabhängigkeit ist wichtig, weil damit die Begleitwirkungen plötzlichen Entzugs dieser Medikamente bekannt werden und gegen die Symptome eines Krankheitsrezidivs abgegrenzt werden können. In einer Bemerkung zur Arbeit von BATTEGAY weist DEGWITZ darauf hin, daß die Wiederaufnahme der Medikation nicht nur die Entziehungserscheinungen, sondern auch die extrapyramidalen Hyperkinesien zum Abklingen brachte. In der Diskussion über das terminale extrapyramidalen Insuffizienzsyndrom sei dies bisher nicht genügend beobachtet worden. Es werde immer wieder betont, daß terminale extrapyramidal Hyperkinesen nur ganz selten beobachtet worden sind. Da terminale extrapyramidale Hyperkinesien sich aber durch Neuroleptica beseitigen ließen, könne man erst nach Dosisreduktion oder Absetzen der Neuroleptica erkennen, ob solche vorliegen. Die Absetzversuche von BATTEGAY hätten nun aber bestätigt, daß die Entziehungserscheinungen häufig sehr heftig sind. Bereits nach 1—7 Tagen mußten bei 46 von 55 Patienten erneut Neuroleptica gegeben werden. Dies hindere viele Untersucher daran, die Mittel für längere Zeit abzusetzen und lasse dann auch deshalb die Häufigkeit des terminalen extrapyramidalen Syndroms nicht erkennen, weil es oft erst 8—21 Tage nach dem Absetzen auftrete.

Die terminalen Hyperkinesien weisen im übrigen auf ärztliche Grenzen in der neuroleptischen Dauerbehandlung hin. Die alte Erfahrung, daß schizophrene Psychosen somatotherapeutisch nur durch cerebral-schädigende Eingriffe zurückgedrängt werden können, wird auf dem Weg vom Insulinkoma über die Elektroschock-Behandlung und Leukotomie zur modernen neuroleptischen Therapie auch von dieser nicht prinzipiell durchbrochen. Dies soll aber keinen Verzicht auf neuroleptische Medikamente nahelegen, da deren therapeutische Breite, Steuerbarkeit und relative Ungefährlichkeit sicher ein echter medizinischer Fortschritt bleibt. Nur darf die ärztliche und pflegerisch leichtere neuroleptische Somatherapie nicht dazu verführen, ihre Grenzen zu überschreiten und

psychotherapeutischen Maßnahmen im weitesten Sinne des Wortes auszuweichen (HADDENBROCK).

e) Andere neurologische Komplikationen — ebenfalls im motorischen Bereich — treten meist bei älteren Leuten nach Einnahme von Psycho- und Muskelrelaxantia auf. Durch Hemmung polysynaptischer Reflexe kommt es zu Innervationsstörungen, wodurch die Patienten ataktisch werden oder beim Gehen plötzlich zusammensacken. Bei alten Leuten kann es nach Einnahme von Chlordiazepoxyd (Librium®) und Diazepam (Valium®) zu derartigen Störungen kommen, ferner zu kloßiger Sprache bis *aphasieähnlichen Zustandsbildern* (LOEFFLER-SCHNEBLI; HODEL) oder zu Innervationsstörungen im Bereich der am Schluckakt beteiligten Muskeln mit Unfähigkeit, zu schlucken, und Vortäuschung einer Bulbärparalyse. Die Schluckstörung kann gelegentlich durch Neostigmin (Prostigmin®) behoben werden (POELDINGER).

4. Epileptische Anfälle

Die Neuroleptica und Thymoleptica erhöhen bei manchen Patienten die zentrale Krampfbereitschaft. Wenn es auch nur selten zu manifesten Anfällen kommt, so sind doch bei hohen Dosen relativ häufig im Elektroenzephalogramm pathologische Abläufe bis zu paroxysmalen Ausbrüchen nachzuweisen. Bei extrem hohen Dosen werden in der ersten Behandlungszeit recht häufig auch manifeste Anfälle provoziert (HÄFNER). Bei Hirngesunden macht das Auftreten eines epileptischen Anfalles eine Unterbrechung der neuroleptischen Behandlung nicht unbedingt erforderlich. Bei cerebral Geschädigten mit einer niederen Krampfschwelle und bei Epileptikern können sich bereits übliche therapeutische Dosen als anfallsprovozierend erweisen. In diesen Fällen ist es ratsam, auf die Mittel zu verzichten.

Die zentral anticholinergische Wirkungskomponente von Neuroleptica und Thymoleptica spielt beim Zustandekommen epileptischer Anfälle wohl ebenso eine Rolle wie beim Auftreten deliranter Syndrome. Beide Komplikationen können sowohl bei cerebral Geschädigten wie Nicht-Geschädigten auftreten, außerdem sowohl zu Beginn der Behandlung als auch während der Kurphase. Nach Absetzen der Mittel können die Komplikationen wieder auftreten oder ausbleiben. Wie bei den Delirien kann auch bei den epileptischen Anfällen ein atropinartig wirkendes Additivum auslösend wirken (BAUER).

5. Toxische Leberfunktionsstörungen

Phenothiazin-Derivate können zum Bild eines Verschlußikterus führen, wahrscheinlich infolge allergisch bedingter Verquellung der Gallencapillaren. Eine direkte Leberzelltoxicität ist nicht sehr wahrscheinlich. Der Verlauf ist meist ungefährlich. Unter Leberschutztherapie

oder spontan — selbstverständlich nach sofortigem Absetzen des Neurolepticums — klingt der Ikterus im allgemeinen nach etwa 2 Wochen ab. Zu einer Cirrhose kommt es nur in vereinzelten Fällen. Vorschädigungen der Leber sind von Bedeutung. Am häufigsten, in etwa 1—2%, tritt ein Ikterus unter Chlorpromazin-Behandlung auf. Bei Imipramin sind hepatische Komplikationen sehr selten und unter Butyrophenen-Derivaten wie z. B. Haloperidol® kommt es wahrscheinlich überhaupt nicht zu toxischen Leberfunktionsstörungen (HÄFNER). Hingegen wurde der Monoaminoxidase-Hemmer Iproniazid (Ipronin®, Marsilid®) wegen der Lebertoxizität aus dem Handel gezogen. Isocarboxazid (Marplan®) und Nialamid (Niamid®) machen nur ausnahmsweise eine Leberschädigung. Zur Früherfassung eines Leberschadens bei Monoaminoxidase-Hemmern empfiehlt sich die wöchentliche Bestimmung der Transaminase-Aktivität. Steigt diese an, sind Leberfunktionsprüfungen wie z. B. die Bromsulphaleinprobe anzuschließen. Beim Chlorpromazin-Ikterus hingegen fallen Tests, die den Zustand des Leberparenchyms wiedergeben, normal oder nur leicht pathologisch aus. Zur frühen Erfassung des Ikterus soll der Patient in der kritischen Zeit der Behandlung — vor allem in der 3. oder 4. Woche — genau beobachtet werden. Eine erste Bestätigung des klinischen Verdachtes kann die gelbliche Serumfarbe, die sich im Senkungsröhrchen gut und frühzeitig erkennen lässt, oder die Bilirubinbestimmung im Urin bringen. Wenn der Bilirubin gehalt des Serums pathologische Werte erreicht, ist der Ikterus meist bereits klinisch gesichert. Anhand des Serumbilirubins lässt sich im weiteren der Verlauf des Ikterus verfolgen. Klinische und typische Frühzeichen des einsetzenden Chlorpromazin-Ikterus sind neben der Gelbfärbung der Skleren ein Fieberschub, Pruritus am ganzen Körper, Nausea und unbestimmte Abdominalbeschwerden. Bei Patienten mit vorbestehenden Leberschäden, Abnormitäten und Erkrankungen der Gallenwege, hypoproteinämischen Zuständen und chronischem Alkoholismus ist Chlorpromazin kontraindiziert (FEER).

6. Leukopenien und Agranulocytosen

Die Schäden am hämatopoietischen System gehören zu den gefährlichen Komplikationen der neuroleptischen Therapie, weil sie nicht selten letal ausgehen. Allerdings treten Agranulocytosen nur spärlich, höchstens in etwa 0,1—0,3% der Fälle auf. Eine eindeutige Abhängigkeit von der Dosis oder einer bestimmten Substanz ist bisher nicht nachgewiesen worden (HÄFNER). Die Agranulocytose tritt bevorzugt in der 6. bis 10. Woche einer Chlorpromazin-Behandlung bei Frauen in mittlerem und höherem Lebensalter auf. Doch ist bereits nach 2 Wochen — besonders wenn der Patient zuvor mit anderen Phenothiazinen behandelt

wurde — oder auch nach einer Dauerbehandlung von mehr als 1 Jahr eine Agranulocytose möglich. Klinisch tritt sie akut in Erscheinung mit septischem Fieber und nekrotisierender Angina. Das Knochenmark ist aplastisch, seltener hyperregeneratorisch. Die Letalität ist auch bei sofort einsetzender Therapie mit etwa 40% hoch. Um eine Agranulocytose schon im frühesten Beginn zu erfassen, werden öfters regelmäßige Kontrollen des Blutbildes in den ersten 3 Monaten einer neuroleptischen Kur als erforderlich erachtet. Zum Nachweis einer Agranulocytose sind häufige klinische Kontrollen aber wichtiger und weniger aufwendig als regelmäßige Kontrolle des Blutbildes. Beim geringsten Verdacht ist der Blutausstrich zu differenzieren und täglich die Zählung der Leukocyten zu wiederholen. Wenn deren Zahl kontinuierlich sinkt oder bereits $2500/\text{mm}^3$ oder weniger beträgt, oder wenn der Anteil der segmentkernigen Neutrophilen 30% oder weniger ist, muß die Therapie abgebrochen werden. Eine vorübergehende Leukopenie nicht unter $2500/\text{mm}^3$ ist häufig und harmlos. Ebenso belanglos sind eine vorübergehende Leukocytose und Eosinophilie. Nach einer Agranulocytose oder einer bedrohlichen Leukopenie infolge Chlorpromazin darf die neuroleptische Behandlung mit einem anderen Phenothiazin-Derivat nur mit größter Vorsicht weitergeführt werden. Die Empfindlichkeit auf Chlorpromazin ist oft mit einer Idiosynkrasie auf andere Neuroleptica verbunden (HÄFNER).

Ganz selten einmal kann es zu einer Thrombopenie mit Blutungsneigung kommen. Hämorragische Diathesen fallen im übrigen aber nicht ins Gewicht (HÄFNER).

7. Thrombosen und Thromboembolien

Die gefährlichste und oft unterschätzte Komplikation der Neuroleptica-Behandlung stellen die Thrombosen und Thromboembolien dar. HÄFNER fand unter 1590 Behandelten 49 Fälle (3,3%), wovon 9 (0,6%) unter dem Bild von Lungenembolien tödlich verliefen. Gefährdet sind fast ausschließlich bettlägerige Kranke. Disponierend wirken Herz-Kreislauferkrankungen oder ein varicöser Symptomenkomplex. Nach HÄFNER können jedoch Thrombosen und Thrombophlebitiden auch bei jugendlichen Kranken ohne Disposition zur Varicosis auftreten. Pathogenetisch scheinen die motorische Ruhigstellung durch die Neurolepsie und die Bettruhe, die zur Senkung des Muskeltonus und einer Stase im venösen Rückfluß führt, eine wesentliche Rolle zu spielen. HÄFNER empfiehlt deshalb, neuroleptische Schlafkuren mit Bettruhe nur noch bei strengster Indikation und vor allem nicht bei älteren und zu varicösen Erkrankungen neigenden Patienten einzuleiten. Bei hochdosierten neuroleptischen Kuren sollte außerdem eine krankengymnastische Behandlung zur Verhütung der venösen Stase durchgeführt werden.

8. Weitere körperliche Begleiterscheinungen

Die chronische Phenothiazin-Medikation führt nicht selten zu einer *Amenorrhoe*. Zurückhaltung ist geboten bei der Verabreichung von Psychopharmaka an schwangeren Frauen. Wenn nötig sollen nur solche Präparate gewählt werden, die am längsten eingeführt sind und über die die meisten Beobachtungen vorliegen. Beim Mann kann es nach langdauernder Verabreichung von Reserpin, dämpfenden Neuroleptica und Thymoleptica zu einer *Beeinträchtigung von Libido und Potenz* kommen (POELDINGER). Auch eine längere Einnahme von Chlordiazepoxyd (Librium®) kann gelegentlich zu einer Verminderung von Libido und Potenz führen. Es scheint aber, daß Librium® bei Männern vor allem ein überstarkes sexuelles Verlangen dämpft (KRAUSE).

Zusammenfassung

Es wird ein kurzer Überblick über die wichtigsten Komplikationen und Unverträglichkeitserscheinungen bei psychiatrischer Pharmakotherapie vermittelt. Unter dem Oberbegriff *psychische Störsyndrome* werden geschildert: 1. paradoxe Reaktionen (aus psychodynamischen Konstellationen und Reaktionen der Persönlichkeit); 2. Inkompatibilitätserscheinungen zwischen Monoaminoxydase-Hemmern und Thymoleptica; 3. akute exogene Reaktionstypen und mögliche irreversible psychische Nebenwirkungen unter Neuroleptica- und Thymoleptica-Behandlung. Ferner wird auf den süchtigen Mißbrauch von Tranquilitzern und anderen Substanzen hingewiesen.

Als *vegetative Begleiterscheinungen* werden Hypotonie und Kollaps, hypertensive Krisen und die Behandlung der Kreislaufstörungen dargestellt. Komplikationen von seiten des Magen-Darm-Traktes und Kontraindikationen bei Glaukompatienten werden erwähnt.

Als *motorische Komplikationen* werden die initialen und terminalen extrapyramidalen Reizsyndrome beschrieben, besonders die terminalen extrapyramidalen Insuffizienzsyndrome. In diesem Zusammenhang wird auf Abstinenzsymptome nach abruptem Absetzen von Neuroleptica eingegangen. Nach Erwähnung der neurologischen Komplikationen bei Tranquilitzern wird das Auftreten von epileptischen Anfällen, Leberfunktionsstörungen, Leukopenien und Agranulocytosen, Thrombosen und Thromboembolien sowie endokrinen Störungen unter Psychopharmakotherapie abgehandelt.

Literatur

- ANGST, J.: Psychopharmakologie und Familienforschung. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 91, 267—272 (1963).
- BATTEGAY, R.: Entziehungserscheinungen nach abruptem Absetzen von Neuroleptica als Kriterien zu ihrer Differenzierung. Nervenarzt 37, 552—556 (1966).

- BAUER, A.: Über das Auftreten von epileptischen Anfällen unter neuroleptischer Behandlung. In: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. Hrsg. H. KRANZ u. K. HEINRICH. Stuttgart: G. Thieme 1964.
- BENTE, D.: Psychodynamische Aspekte der neuroleptischen Behandlungsverfahren. *Z. Psychother. med. Psychol.* 8, 127—132 (1958).
- BRONISCH, F. W.: Diskussionsbemerkung zu: HELMCHEN, H., u. H. HIPPIUS: Psychische Nebenwirkungen der psychiatrischen Pharmakotherapie. In: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. Hrsg. H. KRANZ u. K. HEINRICH. Stuttgart: G. Thieme 1964.
- CORNU, F., u. J. HODEL: Zur hochdosierten parenteralen Niamidbehandlung depressiver Syndrome. *Nervenarzt* 36, 515—518 (1965).
- DEGWITZ, R.: Entziehungserscheinungen nach abruptem Absetzen von Neuroleptica als Kriterien zu ihrer Differenzierung. *Nervenarzt* 37, 556 (1966).
- W. WENZEL, K.-F. BINSACK, H. HERKERT u. O. LUXENBURGER: Zum Problem der terminalen extrapyramidalen Hyperkinesen an Hand von 1600 langfristig mit Neuroleptica Behandelten. *Arzneimittel-Forsch. (Drug. Res.)* 16 (2a), 276—279 (1966).
- FEER, H.: Durch Laboratoriumsuntersuchungen erfassbare Begleiterscheinungen. In: Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis. Hrsg. P. KIELHOLZ. Bern u. Stuttgart: Huber 1965.
- HADDENBROCK, S.: Hyperkinetische Dauersyndrome nach hochdosierter und Langstreckenbehandlung mit Neuroleptica. In: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. Hrsg. H. KRANZ u. K. HEINRICH. Stuttgart: G. Thieme 1964.
- HÄFNER, H.: Komplikationen der Behandlung mit Neuroleptica in der Klinik. In: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. Hrsg. H. KRANZ u. K. HEINRICH. Stuttgart: G. Thieme 1964.
- HELMCHEN, H., u. H. HIPPIUS: Psychische Nebenwirkungen der psychiatrischen Pharmakotherapie. In: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. Hrsg. H. KRANZ u. K. HEINRICH. Stuttgart: G. Thieme 1964.
- HIRSCHMANN, J.: Extrapiramidale Bewegungsstörungen und psychotrope Drogen. In: Neurolepsie und Schizophrenie. Hrsg. H. KRANZ u. K. HEINRICH. Stuttgart: G. Thieme 1962.
- HODEL, J.: Valium — ein Hypno-Tranquillizer. *Psychiat. Neurol. (Basel)* 151, 259—275 (1966).
- HUBER, G.: Psychopharmaka in der ambulanten Praxis. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 461—466 (1967).
- KRAUSE, W. F. J.: Freiwillige Entmannung aus medizinischer und kriminobiologischer Indikation — Grundlagen und Folgerungen. Stuttgart: Enke 1964.
- LÖFFLER-SCHNEEBLI, M.: Librium und seine Nebenwirkungen in der Geriatrie. *Schweiz. med. Wschr.* 91, 1320—1322 (1961).
- MEYER, H.-H.: Zur Frage möglicherweise irreversibler Störungen bei Psychopharmakotherapie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 208, 345—359 (1966).
- MUSCHOLL, E.: Akute Hypertonie nach Monoaminoxidase-Hemmstoffen und Genuss von Käse. *Dtsch. med. Wschr.* 90, 38—39 (1965).

112 CORNU: Begleitwirkungen und Unverträglichkeit bei Psychopharmakotherapie

- PETRILOWITSCH, N.: (1) Die Kombinationstherapie im Lichte der psychiatrischen Krankheitslehre. In: Probleme der pharmakopsychiatrischen Kombinations- und Langzeitbehandlung. Hrsg. H. KRANZ u. N. PETRILOWITSCH. Basel u. New York: Karger 1966.
- (2) Psychiatrische Krankheitslehre und psychiatrische Pharmakotherapie. Basel u. New York: Karger 1966.
- PLETSCHER, A.: Zentrale Wirkungsmechanismen von Psychopharmaka. In: Funktionsabläufe unter emotionellen Belastungen. Hrsg. K. FELLINGER. Basel u. New York: Karger 1964.
- PÖLDINGER, W.: Begleiterscheinungen („Nebenwirkungen“), Applikation und Dosierung der Psychopharmaka. In: Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis. Hrsg. P. KIELHOLZ. Bern u. Stuttgart: Huber 1965.

Dr. F. CORNU
Psychiatrische Universitätsklinik
CH 3072 Waldau/Bern (Schweiz)