

Zur Therapie mit Dimethylaminoäthan (Deanol) bei neuroleptikainduzierten extrapyramidalen Hyperkinesen

S. BOCKENHEIMER und G. LUCIUS

Psychiatrische und Nervenklinik der Universität Freiburg, Hauptstr. 5,
D-7800 Freiburg/Br., Bundesrepublik Deutschland

Eingegangen am 12. März 1976

DEANOL IN TARDIVE DYSKINESIA: A DOUBLE-BLIND STUDY

SUMMARY. Tardive dyskinesia following long-term application of neuroleptics is resistant to treatment. According to the hypothesis of a relative central nervous system acetylcholine lack as the underlying mechanism 20 patients were treated with dimethylaminoethanol (Deanol) in a double-blind study. Deanol is known to be a direct precursor of intracerebral acetylcholine. For several reasons (which are discussed) the data of but 11 patients were statistically evaluated. The results suggest some therapeutic effect in some of the patients only (significant improvement of oral hyperkinesia).

KEY WORDS: Tardive Dyskinesia - Movement Disorders - Neuroleptics - Deanol.

ZUSAMMENFASSUNG. Neuroleptikainduzierte extrapyramidale Hyperkinesen lassen sich bisher therapeutisch nicht beeinflussen. Nach der Hypothese eines relativen zentralen Cholinmangels als ursächlichem Mechanismus prüften wir bei 20 Patienten in einer Doppelblindstudie die Wirksamkeit von Dimethylaminoäthan (Deanol). Von Deanol ist bekannt, daß es als direkter Vorläufer das intracerebrale Acetylcholin erhöht. Nur von 11 Patienten konnten die erhobenen Daten statistisch analysiert werden. Die Gründe hierfür werden diskutiert. Die statistische Analyse läßt den Schluß zu, daß Deanol nur bei einem Teil von Patienten wirksam ist (signifikante Besserung der oralen Hyperkinesen).

SCHLÜSSELWÖRTER: Extrapiramidale Hyperkinesen - Neuroleptika - Therapie - Deanol.

Als häufige Folge langfristiger neuroleptischer Behandlung wurden seit 1959 extrapyramidale Hyperkinesen beschrieben, die sich nach Absetzen der Neuroleptika nicht zurückbilden (Degkwitz et al., 1966, 1967; Crane, 1968; Faurbye, 1970; Klawans, 1973). Die Störung manifestiert sich als bucco-linguo-mastikatorisches dyskinetisches Syndrom, oft unter Mitbeteiligung der Extremitäten und des Rumpfes in Form von choreatischen, athetotischen oder ballistischen Bewegungen. Eine wirksame Behandlung ist

nicht möglich. Bei Dosisreduktion oder Absetzen des Neuroleptikums treten die Störungen noch stärker in Erscheinung (Degkwitz & Luxenburger, 1965). Auch Atemstörungen, Dystonien und Haltungsanomalien lassen sich im Wechsel mit den Hyperkinesen beobachten.

Als ursächlicher Mechanismus wird ein Ungleichgewicht zwischen dopaminergem und cholinergem System im Gehirn diskutiert, wobei eine Dopaminüberempfindlichkeit als überschießende Reaktion des Körpers auf Neuroleptika zu einer relativen zentralen Acetylcholinverarmung führen soll (Degkwitz & Luxenburger, 1965; Klawans & McKendall, 1971; Gerlach et al., 1974). Nach dieser Hypothese könnten cholinerge Substanzen therapeutisch gegen das extrapyramidale hyperkinetische Insuffizienzsyndrom - im angelsächsischen Schrifttum als tardive dyskinesia bezeichnet - wirksam sein. Miller berichtete 1974 über die erfolgreiche Behandlung von zwei Patienten mit Deanol, dem p-Acetamidobenzoat des Dimethylaminoäthanols, das nach neueren Untersuchungen die Bluthirnschanke passiert und als direkter Vorfänger das intracerebrale Acetylcholin erhöht (Ré, 1974; Haubrich et al., 1975). Weitere Veröffentlichungen über die Therapie mit Deanol bei einzelnen Patienten, die an neuroleptikainduzierten Hyperkinesen litten, brachten widersprüchliche Ergebnisse (Casey & Denney, 1974, Curran et al., 1975; Escobar & Kemp, 1975; Crane, 1975; Fann et al., 1975; De Silva & Huang, 1975). Es schien uns daher angezeigt, eine größere Patientenstichprobe in einer Doppelblindanordnung zu untersuchen.

METHODIK

Wir wählten 20 langfristig hospitalisierte Patienten aus, die aufgrund ihrer Vorgesichte und ihres gegenwärtigen Befindens für diese Untersuchung geeignet schienen. Es handelte sich um 15 Frauen und 5 Männer im Alter von 28 bis 75 Jahren (durchschnittlich 55 Jahre), die alle an ausgeprägten oralen und in 15 Fällen auch an zusätzlichen Extremitäten-Hyperkinesen litten. Als Grunderkrankung war in 18 Fällen die Diagnose einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis, einmal die Diagnose Zyklothymie und einmal die Diagnose Cerebralsklerose gestellt worden. Der durchschnittliche Krankheitsbeginn lag 20,8 Jahre zurück, eine dauernde Gabe von Neuroleptika war nach den Krankenblattunterlagen im Durchschnitt seit 12 Jahren, im kürzesten Fall seit 2 Jahren erfolgt. In mindestens 10 Fällen wurden die Hyperkinesen bereits seit mehreren Jahren im Krankenblatt beschrieben, die früheste Aufzeichnung datierte von 1963. Alle Patienten hatten über längere Zeiträume schwach- bis hochpotente Phenothiazinderivate erhalten, meist Chlorperphenazin und Levomepromazin.

Nach einer anfänglichen Beobachtungsperiode wurden die Patienten einander paarweise zugeordnet. Als Kriterium hierfür galten Art und Ausprägungsgrad der Hyperkinesen, Länge der Erkrankung, Alter und Geschlecht, neuroleptische Medikation und bei einem Paar neurochirurgische Intervention in der Vorgesichte (Leukotomie). Anschließend wurden die Partner jeden Paares in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die Zuordnung zu Gruppe A oder B nach Zufall erfolgte. Um eine optimale Kontrolle der zahlreichen Störvariablen, wie psychische und situationsbedingte Beeinflussbarkeit der Hyperkinesen, Un-

tersuchereffekte und Wandel der Grunderkrankung, zu gewährleisten, erfolgte die Untersuchung nach Art eines gekreuzten Doppelblindversuches. Gruppe A erhielt zunächst 5 Wochen lang das Medikament Deanol, Gruppe B das Placebo. Nach einer 3-tägigen Medikamentenpause wurde in einer neuen 5-wöchigen Periode Gruppe A mit dem Placebo, Gruppe B mit Deanol behandelt. Innerhalb einer Periode wurde die Medikamentendosis von einer initialen Gabe von 300 mg pro die in 14 Tagen auf 1200 mg gesteigert, 14 Tage auf dieser Höhe belassen und anschließend noch einmal für 7 Tage auf 1500 mg pro die gehoben. Vor jeder Dosiserhöhung fanden die Kontrolluntersuchungen statt. Während der 10 1/2-wöchigen Untersuchungsdauer wurden pro Patient insgesamt 15 viertelstündige Untersuchungen in standardisierter Form und unter standardisierten Bedingungen, d. h. zu gleicher Zeit und im selben Raum, vorgenommen. Zur Aufzeichnung der Befunde diente ein Erhebungsbogen, der nach den Erfahrungen bei den Voruntersuchungen zusammengestellt worden war. Die Bewertung des Grades der Hyperkinesen erfolgte durch zwei unabhängige Beobachter für 8 Körperbereiche nach einem Achtpunktesystem. Antiparkinsonmittel waren spätestens 8 Tage vor Versuchsbeginn abgesetzt worden.

ERGEBNISSE

Im Verlauf der Untersuchung zeigten sich keine Nebenwirkungen, die eindeutig auf das Deanol zurückzuführen waren. Auch für eine Beeinflussung der Grunderkrankung durch das Medikament ergab sich kein Hinweis. Zwei Patienten mußten wegen einer Pyelonephritis und einer Verschlechterung der Grunderkrankung aus der Untersuchung entlassen werden. Als großes Problem erwies es sich, daß es trotz Bemühungen der behandelnden Ärzte nicht bei allen Patienten möglich war, über den langen Zeitraum hinweg die Dosis der Neuroleptika konstant zu halten. Außerdem mußte gegen Ende der ersten Periode ein Neuroleptikum, das 8 Patienten erhalten hatten, wegen der Veröffentlichung über gravierende Nebenwirkungen durch ein anderes mit entsprechender neuroleptischer Potenz ersetzt werden. Zur statistischen Verrechnung konnten insgesamt nur die Daten von 11 Versuchspersonen gelangen, bei denen auch die Neuroleptikadosis konstant geblieben war. Aus diesem Grunde mußte der Versuchsplan der "Matched pairs" aufgegeben werden. Die Daten wurden für jede Versuchsperson in 3 Bereiche (oral, obere Extremität, untere Extremität) zusammengefaßt und auf zwei verschiedene Weisen verrechnet:

1. in einer dreifaktoriellen Varianzanalyse mit den Faktoren Versuchspersonen, Meßzeitpunkte und Art des Medikamentes,
2. in einem direkten Paarvergleich der korrespondierenden Messungen der beiden Phasen.

In der Varianzanalyse ließen die Daten der Extremitäten aller Versuchspersonen und die oralen Meßwerte der Gruppe B (zunächst Placebo, dann Deanol) keinen signifikanten Effekt erkennen. Als signifikant erwiesen sich die Daten aus dem oralen Bereich der 5 Versuchspersonen der Gruppe A, die zunächst Deanol und später Placebo erhalten hatten (Tabelle 1: Wechselwirkung B x C). Unter der Dosisteigerung von Deanol sanken die Mittelwerte, um unter Placebogabe wieder anzusteigen. Dabei blieben insgesamt

Tabelle 1. Ergebnisse der varianzanalytischen Verrechnung der Patienten-
gruppe A (n = 5)

Quelle der Variation	df	MQS	F	P <
A (Versuchspersonen)	4	1. 994	144. 09	0. 001
B (Medikament)	1	3. 214	0. 07	-
C (Zeitpunkt der Messungen)	6	7. 261	0. 26	-
A x B	4	4. 696	3. 39	0. 05
A x C	24	2. 764	2. 00	0. 05
B x C	6	6. 488	4. 69	0. 01
Fehler	24	1. 383		

die Werte unter Placebo jedoch deutlich niedriger als die unter Deanol, wie sich aus dem t-Test für Paardifferenzen ergibt, der ja keine Aussage über den Verlauf der Änderungen innerhalb einer Medikamentenphase macht. Es zeigt sich im Gegenteil, daß einmal sogar innerhalb der oralen Werte dieser Gruppe die Paardifferenz signifikant im Sinne von niedrigeren Werten unter Placebo ist. Dies ließe auf eine verlängerte oder verzögerte Wirksamkeit von Deanol noch während der Placebogabe schließen, zumal sich dieser Effekt auch bei 4 Patienten dieser Gruppe bei den Werten der oberen Extremitäten zeigt. Er läßt sich hingegen auch dreimal bei Patienten der Placebo-Deanol-Gruppe B beobachten. Signifikant im Sinne einer Wirksamkeit von Deanol erwiesen sich im t-Test nur die oralen Daten zweier Patienten der B-Gruppe (Tabelle 2: P = 0, 05 und P = 0, 1).

DISKUSSION

Die vorliegende Untersuchung zeigt nur bei einer Gruppe von zunächst 20 mit Deanol behandelten Patienten eine signifikante Besserung der Hyperkinesen nach Langzeitbehandlung mit Neuroleptika. Diese Besserung be traf im wesentlichen nur die oralen Hyperkinesen. Die Gruppe der Patienten mit signifikanter Wirkung von Deanol variiert im Hinblick auf die bedeutsamen Merkmale, die Art und Länge der verabreichten Neuroleptika, Alter, Dauer und Ausprägung der Hyperkinesen und mögliche cerebrale Vorschädigung ebenso wie die andere Gruppe. Da große interindividuelle Unterschiede bei der Reaktion auf Dosissteigerung und Art des Medikaments bestanden und die antipsychotische Weiterbehandlung nicht bei allen Patienten konstant gehalten werden konnte, ist zu vermuten, daß bei einigen eine Änderung der Neuroleptikadosis die Wirkung des Deanol auf die Hyperkinesen übertraf und einen möglichen Effekt verdeckte. Zur Erklärung der uneinheitlichen Wirkung ist auch die Ansicht von Granacher et al., 1975, anzuführen, wonach "tardive dyskinesia" als ein Syndrom unterschiedlicher pathophysiologischer Mechanismen anzusehen ist, das nicht

Tabelle 2. Ergebnis der Berechnungen nach dem t-Test für abhängige Messungen (Paardifferenzen)

	oral M _{P1}	M _D	t	P <	obere Extremität M _{P1}	M _D	t	P <	untere Extremität M _{P1}	M _D	t	P <
1a	29.28	35.71	-2.71	0.05*	7.14	12.85	-1.70	0.1*	13.5	11.42	0.78	-
4a	7.85	8.57	-0.227	-	17.85	22.14	-1.87	0.1*	15.71	17.14	-0.795	-
5a	22.85	22.85			6.42	10.71	-1.87	0.1*	10	10.71	-0.224	-
7a	12.85	10.71	0.749	-	7.14	15.71	-2.827	0.05*				
10a					26.42	23.57	1.079	-				
1b	32.85	32.14	0.279		20.71	19.28	1.001	-	22.14	19.28	1.19	-
2b	21.42	12.85	3.03	0.05								
3b	29.28	32.14	-1.92	0.1*	21.42	22.14	-0.356	-	17.85	18.57	-0.313	-
6b	7.14	14.28	-3.87	0.01*								
7b	17.14	10	1.55	0.1	25.71	24.28	0.67	-	24.28	22.14	0.998	-
10b	4.28	12.85	-1.49	0.1*								

df = 6

t_{0, 05} = 1.943

t_{0, 01} = 3.143

t_{0, 1} = 1.440

* sign. entgegengesetzt der Hypothese

in allen Fällen allein durch ein Überwiegen dopaminerger Steuerung im notwendigen Gleichgewicht zwischen cholinergem und dopaminerger System zu erklären ist. Während Klawans, 1973, z. B. eine Verschlechterung der Hyperkinesen unter dem anticholinergischen Benztropin feststellte, beobachtete Granacher bei zwei seiner Patienten nach intravenöser Gabe von 2 mg Benztropin ein völliges Erlöschen der Symptomatik, die sich dann im Laufe einer Stunde in alter Stärke wieder einstellte. Weitere Untersuchungen sollten deshalb die Frage klären, welche Arten von Hyperkinesen nach Ausprägung und pathophysiologischem Ursprung welcher Art von pharmakologischer Therapie zugänglich sind. Bei solchen Untersuchungen könnten elektrophysiologische Aufzeichnungen der Hyperkinesen, die die Datenerhebung objektivieren, von Bedeutung sein. Einen ersten, wenn auch bei der psychischen Überlagerung des Syndroms klinisch in größerem Rahmen schwer durchzuführenden Ansatz bieten Denney & Casey (Denney & Casey, 1975). Da unser vorläufiges Material in einigen Fällen eine Wirksamkeit des Deanol nicht ausschließt und das Medikament bei seiner guten Verträglichkeit für die Patienten nur eine vergleichsweise geringe Belastung darstellt, scheint ein weiterer Therapieversuch mit Deanol bei "tardive dyskinesia" angezeigt.

Wir danken Herrn Direktor Dr. med. O. Luxenburger für die Erlaubnis, die Untersuchungen an Patienten des Psychiatrischen Krankenhauses Heppenheim durchführen zu dürfen und für seine freundliche Unterstützung und Beratung.

Die statistische Berechnung wurde im Institut für medizinische Statistik und Dokumentation (Direktor Prof. Dr. Walter) der Universität Freiburg unter Beratung von Herrn Dr. Bammert durchgeführt, wofür wir ebenfalls danken (Varianzanalyse).

LITERATUR

- Casey, D. E., Denney, D. : Dimethylaminoethanol in tardive dyskinesia. N. Engl. J. Med. 291, 797 (1974)
- Crane, G. E. : Tardive dyskinesia in Patients treated with Major Neuroleptics: A Review of the Literature. Amer. J. Psychiat. 124, 8, 40-48, 1968 Supp.
- Crane, G. E. : Deanol for tardive dyskinesia (cont.). N. Engl. J. Med. 292, 926-927 (1975)
- Curran, D. J., Nagaswami, S., Mohan, K. J. : Treatment of Phenothiazine induced bulbar persistent dyskinesia with deanol acetamidobenzoate. Dis. Nerv. Syst. 36, 71-73 (1975)
- Davies, K., Berger, P., Hollister, L. : Choline for tardive dyskinesia. N. Engl. J. Med. 293, 152 (1975)
- Degkwitz, R., Luxenburger, O. : Das terminale extrapyramidalen Insuffizienz- bzw. Defektsyndrom infolge chronischer Anwendung von Neurolepticis. Nervenarzt 36, 173-175 (1965)
- Degkwitz, R., Wenzel, W., Binsack, K. -F., Herkert, H., Luxenburger, O. : Zum Problem der terminalen extrapyramidalen Hyperkinesen an Hand von 1600 langfristig mit Neuroleptika Behandelten. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 16, 276-279 (1966)

- Degkwitz, R., Binsack, K.-F., Herkert, H., Luxenburger, O., Wenzel, W.: Zum Problem der persistierenden extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger Anwendung von Neuroleptika. *Nervenarzt* 38, 170-174 (1967)
- Denney, D., Casey, D.: Technical contribution. An objective method for measuring dyskinetic movements in tardive dyskinesia. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 38, 645-646 (1975)
- Escobar, J. L., Kemp, K. F.: Dimethylaminoethanol for tardive dyskinesia. *N. Engl. J. Med.* 292, 317-318 (1975)
- De Silva, L., Huang, C. Y.: Deanol in tardive dyskinesia. *Brit. Med. J.* 3, 466 (1975)
- Fann, W. E., Sullivan, J. L., Miller, R. D., McKenzie, G. H.: Deanol in tardive dyskinesia: a preliminary report. *Psychopharmacologia (Berl.)* 42, 135-137 (1975)
- Faurbye, A.: The structural and biochemical basis of movement disorders in treatment with neuroleptic drugs and in extrapyramidal diseases. *Comprehensive Psychiatry* 11, 205-225 (1970)
- Gerlach, J., Reisby, N., Randrup, A.: Dopaminergic hypersensitivity and cholinergic hypofunction in the pathophysiology of tardive dyskinesia. *Psychopharmacologia (Berl.)* 34, 21-35 (1974)
- Granacher, R. P., Baldessarini, R. J., Cole, J. O.: Deanol for tardive dyskinesia. *N. Engl. J. Med.* 292, 926-927 (1975)
- Haubrich, D., Wang, P., Clody, D., Wedeking, P.: Increase in rat brain acetylcholine induced by choline or Deanol. *Life Sciences* 17, 975-980 (1975)
- Klawans, H. L., McK Kendall, R. R.: Observations on the effect of L-dopa on tardive lingual-facial-buccal dyskinesia. *J. Neurol. Sci.* 14, 189-192 (1971)
- Klawans, H. L.: The pharmacology of tardive dyskinesia. *Am. J. Psychiat.* 130, 82-86 (1973)
- Klawans, H. L.: The Pharmacology of Extrapyramidal Movement Disorders. Monographs in Neurol. Sciences, Vol. 2. Editor: M. M. Cohen, Chicago, Ill., Basel-München-Paris-London-New York-Sidney: S. Karger 1973
- Miller, E. M.: Deanol: a solution for tardive dyskinesia? *N. Engl. J. Med.* 291, 796-797 (1974)
- Ré, O.: 2-Dimethylaminoethanol (Deanol): a brief review of its clinical efficacy and postulated mechanism of action. *Curr. Ther. Res.* 16, 1238-1242 (1974)