

Behandlung extrapyramidaler Bewegungsstörungen mit Tiaprid

D. Claus und J. C. Aschoff

Universität Ulm, Abteilung Neurologie, Neurologische Klinik Dietenbronn, D-7959 Schwendi,
Bundesrepublik Deutschland

Therapy of Extrapyramidal Motor Disturbances by Tiaprid

Summary. In animal experiments Costall and Naylor (1977) showed that Tiaprid, a benzamide derivative of the orthopamids, inhibits dopamine receptors in the caudate nucleus and putamen but not in the mesolimbic system. Involuntary movements in patients with extrapyramidal movement disorders were reduced by 300 mg daily. Good results were obtained in 56% of 93 patients (25 in this study and 68 from the literature). On the whole the efficacy of Tiaprid seems far better than that of neuroleptics, and side effects are definitely fewer.

Key words: Extrapyramidal movement disorders – Tiaprid medication – Dopamine.

Zusammenfassung. Tiaprid, ein Benzamid-Derivat aus der Reihe der Orthopamide, inhibiert nach tierexperimentellen Befunden (Costall and Naylor, 1977) relativ spezifisch Dopaminrezeptoren von Caudatum und Putamen, ohne daß die Dopaminrezeptoren im mesolimbischen System wesentlich beeinflußt werden. Im klinischen Versuch mit 3×100 mg Tiaprid pro Tag konnten extrapyramidale Bewegungsstörungen bei etwa der Hälfte der untersuchten 25 Patienten deutlich gebessert werden. In Verbindung mit Untersuchungsergebnissen anderer Autoren (insgesamt 93 Patienten) ist ein guter Erfolg bei 56% der Patienten zu verzeichnen. Dabei sprechen Chorea-athetosen und Hyperkinesen, insbesondere im Gesichtsbereich, und zwar unabhängig vom Entstehungsmodus günstiger an als Torticollis und Torsionsdystonien.

Da bisherige Therapieversuche mit Neuroleptika weniger günstige Ergebnisse und insgesamt mehr Nebenwirkungen aufweisen, stellt Tiaprid eine

Bereicherung für die medikamentöse Behandlung extrapyramidalen Bewegungsstörungen dar.

Schlüsselwörter: Extrapyramidale Bewegungsstörungen – Tiaprid-Therapie – Dopamininteraktion.

Einleitung

Die pathophysiologischen Mechanismen bei klinisch manifesten extrapyramidalen Hyperkinesen sind derzeit noch nicht vollständig geklärt. Ursächlich stehen morphologische Störungen im Stammganglienbereich im Vordergrund, als deren Folge dann das Zusammenspiel hemmender und erregender Neurotransmitter (Abb. 1) gestört ist. Am besten zu verstehen sind extrapyramidale Bewegungsstörungen als Folge einer Neuroleptika-Medikation im Sinne einer Übersensibilisierung dopaminerger Striatumneurone, sowie das Auftreten vorwiegend perioraler Hyperkinesen bei einer L-Dopa-Therapie von Parkinsonkranken. Beidesmal ist das funktionelle Gleichgewicht zwischen Acetylcholin und Dopamin zugunsten des Dopamins verschoben (Davis und Berger, 1978; Sears, 1977; De Silva, 1977; Klawans und Weiner, 1976; Barbeau, 1976; Mc Geer et al., 1973) und wahrscheinlich auch das Gleichgewicht Serotonin/Histamin verändert (Goldhahn, 1977; De Silva, 1977). Auch die Neurotransmitter Gaba, Noradrenalin und möglicherweise die Substanz P sind wahrscheinlich in das extrapyramidale Geschehen mit einbezogen (Sears, 1977; De Silva, 1977; Bird und Iversen, 1974; Chase, 1976).

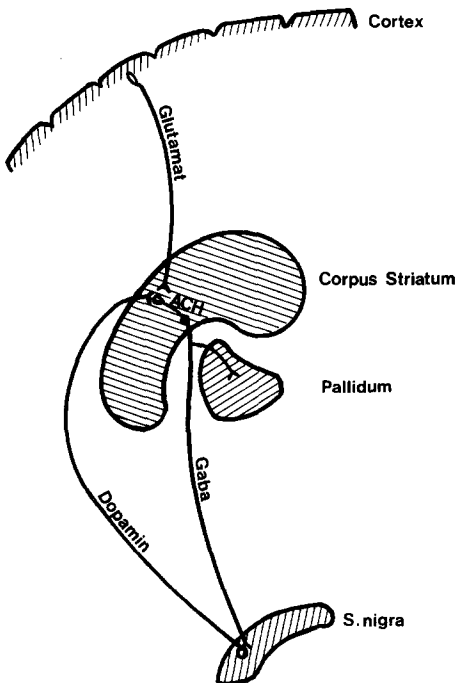


Abb. 1. Neuronale Verbindungen des extrapyramidalen Systems, vereinfacht nach: Poirier und Filion, 1975; Hassler et al., 1978; Eckernaes, 1977; Duus, 1976; Wolfarth, 1976; Goldhahn, 1977

Mit *Tiaprid* (Tiapridex®, Hersteller Schürholz Arzneimittel GmbH) wurde ein weiteres Benzamid-Derivat aus der Reihe der Orthopramide entwickelt, welches nach tierexperimentellen Befunden relativ spezifisch Dopaminrezeptoren in medialen und posterioren Regionen von Caudatum und Putamen inhibiert und kaum — wie es allgemein bei Neuroleptika der Fall ist — die Dopaminrezeptoren im mesolimbischen System beeinflußt (Costall und Naylor, 1977; Serratrice, 1977; Rouger, 1977).

Unter der Annahme, daß es sich bei extrapyramidalen Bewegungsstörungen ganz allgemein — entsprechend der tardiven Dyskinesie — um eine Überempfindlichkeit dopaminerges Striatumneurone, insgesamt also um ein Überwiegen des dopaminergen Zügels über die cholinerge Rückkoppelung handelt, wurde Tiaprid in einer offenen Untersuchung an 25 Patienten mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen klinisch erprobt.

Methodik

25 Patienten (11 Männer und 14 Frauen) im Alter von 20 bis 84 Jahren (Durchschnittsalter 56 Jahre) wurden unter stationären Bedingungen mit Tiaprid behandelt.

10 Patienten waren an Torsionsdystonien (davon 6mal Torticollis spasticus, 4mal einschließlich Rumpf- und/oder Extremitätenbeteiligung), 5 Patienten an choreatischen Störungen erkrankt. 2 Patienten wurden wegen Hemiathetose behandelt. Bei den übrigen 8 Patienten handelt es sich um Hyperkinesen unterschiedlicher Genese (4mal Dopaminnebenwirkung, 2mal Myoklonien, 2mal vorwiegend Gesichtshyperkinesen bei schwerer cerebraler Arteriosklerose). Bei allen Patienten waren schon verschiedene Behandlungsversuche mit Neuroleptika, Tranquilizern, stereotaktische Operationen (in 5 Fällen) sowie psychotherapeutische Maßnahmen ohne entscheidenden Erfolg durchgeführt worden.

Bei allen Patienten wurden bisherige antidyskinetische Medikamente mehrere Tage vor Beginn der Tiaprid-Therapie abgesetzt, lediglich bei Parkinson-Patienten die Antiparkinson-Therapie belassen. Die Behandlung erfolgte über drei Wochen mit täglich 3mal einer Tablette Tiaprid à 100 mg, bei mangelhafter klinischer Besserung am Ende der ersten Woche wurde bis zu 1000 mg pro Tag gesteigert.

Neben neurologischem Befund zu Beginn der Untersuchung wurde bei allen Patienten ein axiales Computertomogramm des Schädels erstellt und ein EEG abgeleitet. Der Erfolg der Therapie wurde nach einem Dreistufen-Schema mit den Kriterien „gut“, „unsicher“ und „schlecht“ beurteilt. „Gut“ bedeutete subjektive *und* objektive Besserung, wobei im klinischen Befund Bewegungsabläufe einschließlich Gangbild und Feinmotorik (Mimik, Schriftprobe, Sprachfluß), Fehlhaltungen, Dyskinesien, Muskelverspannungen und Tremor, vor allem aber auch der Grad der Selbständigkeit bei alltäglichen Verrichtungen wie Körperpflege, An- und Auskleiden, Nahrungsaufnahme beurteilt wurden. „Unsicher“ bedeutet, daß subjektiv zwar eine Besserung des Beschwerdebildes eintrat, diese sich aber nicht sicher objektivieren ließ. „Schlecht“ bedeutete keine Änderung, d. h., daß weder subjektiver noch objektiver Therapieerfolg nachweisbar war.

An Nebenwirkungen wurden neben Spontanäußerungen der Patienten auf Vigilanzschwankungen, Appetit, endokrine Nebenwirkungen (Menstruationszyklus, Mammæ) und vegetative Symptome geachtet.

Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Subjektive *und* objektive Befundbesserung konnten bei 12 der 25 Patienten (48%) verzeichnet werden.

| | | Therapie - Erfolg | | |
|---------------------|----|-------------------|----------|----------|
| | | gut | unsicher | schlecht |
| Torsionsdystonie | 10 | 4 | 5 | 1 |
| Choreo - Athetose | 7 | 3 | 4 | 0 |
| andere Hyperkinesen | 8 | 5 | 3 | 0 |
| n= | 25 | 12 | 12 | 1 |
| | | 48% | 48% | 4% |

Tabelle 1. Therapieerfolg bei 25 Patienten mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen unter Behandlung mit 300 mg Tiaprid

Dabei sprachen die unterschiedlichen Bewegungsstörungen in etwa gleich gut an, wenn dies auch bei der geringen Fallzahl keineswegs statistisch zu sichern ist. Bis auf eine Patientin mit Torticollis spasticus verzeichneten auch die übrigen Patienten (48%) subjektiv eine Besserung, wenn diese auch nicht zu objektivieren war.

Das „schlechte“ Behandlungsergebnis wurde bei einer Patientin mit Schiefhals verzeichnet, bei der nach erfolglosen medikamentösen Behandlungsversuchen bereits der M. sternocleidomastoideus rechts durchtrennt und eine Rhizotomie im Halsmarkbereich vorgenommen worden war.

Lebensalter, Geschlecht, computertomographischer oder hirnelektrischer Befund ließen sich nicht zu den verschiedenen Therapieergebnissen korrelieren. Wurde ein therapeutischer Erfolg verzeichnet, so war er bei allen Patienten innerhalb weniger Tage bemerkbar. Die Dosierung von täglich 3×100 mg Tiaprid war meist ausreichend, um eine Veränderung hervorzurufen; der Erfolg ließ sich in einigen Fällen durch Dosiserhöhung bis auf 1000 mg pro Tag verbessern.

Besondere Teilsymptome innerhalb der extrapyramidalen Bewegungsstörung ließen sich im Behandlungsergebnis nicht gegenüber anderen hervorheben. Man gewinnt zwar den Eindruck, daß Bewegungsstörungen im Gesichtsbereich mehr als solche des Rumpfes und der Extremitäten ansprechen, für eine statistische Absicherung wurden jedoch insgesamt in den einzelnen Untergruppen zu wenig Patienten behandelt. Zu bemerken ist, daß in Einzelfällen eine schwere und bislang therapieresistente extrapyramidale Bewegungsstörung unter Tiaprid innerhalb von 2 Tagen sistierte.

Nebenwirkungen wurden selten verzeichnet, waren von leichter Art und meist vorübergehend. Vier der fünfundzwanzig Patienten klagten in den ersten Behandlungstagen über vermehrte Müdigkeit, die sich aber auch ohne Dosisreduzierung im weiteren Behandlungsverlauf wieder normalisierte. Zwei Patienten klagten über vermehrtes Schwitzen, ein Patient bemerkte eine leichte Appetitsteigerung.

Diskussion

Summarisch gesehen liegt bei extrapyramidalen Bewegungsstörungen in erster Linie ein absolutes oder relatives Dopaminüberangebot vor, weshalb zur Behandlung extrapyramidalen Bewegungsstörungen Dopaminantagonisten bzw. Dopamin-Rezeptorenblocker Verwendung finden. Als zentrale Dopamin-Rezeptorenblocker sind Neuroleptika vom Typ der Butyrophenone oder Phenothiazine bekannt (Marsden, 1975; Lhermitte et al., 1977; De Silva, 1977; Sears, 1977;

Tabelle 2. Ergebnisse französischer Autoren bei 68 Patienten mit extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörungen unter einer Therapie mit Tiaprid

| | | Therapie-Erfolg | | |
|---------------------|--------|-----------------|----------|----------|
| | | gut | unsicher | schlecht |
| Torsionsdystonie | 14 | 2 | 12 | 0 |
| Choreo-Athetose | 28 | 22 | 6 | 0 |
| andere Hyperkinesen | 26 | 16 | 10 | 0 |
| | n = 68 | 40 | 28 | 0 |
| | | 59% | 41% | 0% |

Ergebnisse von Trillet, Joyeux, Masson 1977;
L'Hermite 1977;
Emile, Bastard, Truelle 1977

Eckernaes, 1977; Chase, 1976), als Dopaminantagonisten Tetrabenazin und Reserpin.

Mit dem Benzamid-Derivat Tiaprid wurde nun ein Dopamin-Rezeptorenblocker entwickelt, der nach Tierversuchen (Costall und Naylor, 1977) im Gegensatz zu herkömmlichen Neuroleptika die mesolimbischen Dopaminrezeptoren wenig beeinflußt, damit auch nicht als klassisches Neuroleptikum eingestuft werden kann (Laville und Margarit, 1977; Emile et al., 1977). Tiaprid scheint vielmehr relativ spezifisch die Dopaminrezeptoren in medialen und posterioren Regionen von Caudatum und Putamen zu hemmen.

Tiaprid zeigt beim Hund zwar eine starke antagonistische Wirkung gegenüber zentralen Emetika wie Apomorphin, Mutterkornalkaloiden und Lanatosid C (Laville und Margarit, 1977), zeigt aber keine kataleptische Wirkung bzw. trat eine solche nur bei 30% der Versuchstiere und auch erst nach einer weit außerhalb der therapeutischen Dosis liegenden Verabreichung von 200 mg pro kg Körpergewicht auf (Costall und Naylor, 1977).

Bereits aufgrund der Tierversuche war vorauszusehen, daß Tiaprid sich zur Behandlung extrapyramidalen Bewegungsstörungen eignet. Untersuchungen in mehreren französischen Kliniken mit einer offenen Prüfung an insgesamt 68 Patienten (Trillet et al., 1977; Lhermitte et al., 1977; Emile et al., 1977) ergaben einen nach unseren Kriterien guten Erfolg bei 6 von 10 Patienten (59%). Verschlechterungen oder wesentliche Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet (Tabelle 2). Bei der eigenen Untersuchung, die ebenfalls als offene Studie durchgeführt wurde, zeigten 12 von 25 Patienten eine Besserung, was gut mit den französischen Ergebnissen übereinstimmt.

Tabelle 3 faßt die französischen und unsere eigenen Untersuchungen an insgesamt 93 Patienten mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen zusammen, wobei das gemeinsame Ergebnis die Schlußfolgerung zuläßt, daß extrapyramidale Bewegungsstörungen vor allem in Form choreatischer und athetotischer Störungen, bei durch Neuroleptika induzierter tardiver Dyskinesie, bei L-Dopa-induzierten perioralen Automatismen und bei Tics in 67% durch Tiaprid günstig beeinflußt werden. Weniger gut sprechen Torsionsdystonien und Torticollis spasticus an.

Insgesamt ist der therapeutische Erfolg damit mindestens vergleichbar mit einer großen Anzahl therapeutischer Berichte (Sears, 1977; Klawans und Weiner, 1976; Casey, 1977; Bedard et al., 1978), die mit den oben erwähnten zentralen

Tabelle 3. Therapeutische Ergebnisse einer Therapie mit Tiaprid bei insgesamt 93 Patienten mit extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörungen

| | | Therapie-Erfolg | | |
|---------------------|----|-----------------|----------|----------|
| | | gut | unsicher | schlecht |
| Torsionsdystonie | 24 | 6 | 17 | 1 |
| Choreo-Athetose | 35 | 25 | 10 | 0 |
| andere Hyperkinesen | 34 | 21 | 13 | 0 |
| n = | 93 | 52 | 40 | 1 |
| | | 56% | 43% | 1% |

Zusammenfassung eigener Ergebnisse und der Ergebnisse aus der Literatur

Dopamin-Rezeptorenblockern (Neuroleptika), Dopaminantagonisten oder mit Medikamenten erzielt wurden, die die Neurotransmitter beeinflussen, so etwa den Gaba-Stoffwechsel mit Isonikotinsäure (Perry und Hansen, 1973; Perry et al., 1977; Perry, 1978), Aminoxyacetylsäure, Natrium-Valproinat (Shoulson et al., 1976) oder Phenelzin (Perry und Hansen, 1973) den Serotonin- und Noradrenalin-Stoffwechsel (Fusarsäure, Methysergid, Parachlorophenylalanin) (Viukari und Linnoila, 1977), bzw. mit Medikamenten, deren Wirkungsmechanismus nicht genau geklärt ist (Chlornazepam, Chlordiazepoxyd, Diazepam, Amantadin, Salicylate, Corticosteroide) (Caro und Caro, 1978; Chase, 1976; Sears, 1977, de Silva, 1977).

In unserer offenen Studie wurden die positiven Behandlungsergebnisse mit einer Dosierung von 3×100 mg Tiaprid pro Tag erzielt. In einigen Fällen konnte ein positiver Effekt durch Dosissteigerung bis auf 1000 mg/Tag verstärkt werden; inwieweit bei Therapieversagern erst auf höhere Dosierung hin noch Erfolge eintreten können, muß offen bleiben, ebenso die Frage einer initial hohen Dosierung bei bestimmten Krankheitsbildern, etwa bei Torticollis spasticus. Bei L-Dopa-induzierten Hyperkinesen wurde mit geringeren Dosen (einschleichend beginnend mit 25 mg und bis maximal 100 mg pro Tag) gearbeitet, wobei sich eine Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik nicht nachweisen ließ.

Insgesamt waren Nebenwirkungen kaum festzustellen, in einzelnen Fällen wurde über eine leichte Müdigkeit zu Beginn der Behandlung, einmal auch über vermehrtes Schwitzen und über eine Appetitsteigerung berichtet. Eine Dosisänderung war nicht erforderlich. Dies entspricht den nur seltenen und geringen Veränderungen im Elektroencephalogramm sowie einer gegenüber Placebo nur minimalen Veränderung der Blickmotorik, wie sie regelmäßig und reproduzierbar nach Tranquilizer-Applikation auftritt (Aschoff et al., 1979).

Nach unseren, wenn auch limitierten Erfahrungen in einer offenen Untersuchung an 25 Patienten mit extrapyramidalen Bewegungsstörungen kann in Verbindung mit den an gleichartigen Patienten erhobenen Befunden der Literatur (insgesamt 93 Patienten) Tiaprid als Präparat der ersten Wahl zur Behandlung extrapyramidalen Bewegungsstörungen angesehen werden. Bei einer in etwa gleich guten Erfolgsquote zeigt es gegenüber den bisher üblichen Medikamenten (Neuroleptika) weitaus weniger Nebenwirkungen und kann auch bei Patienten höheren Alters in üblicher Dosierung gefahrlos eingesetzt werden.

Literatur

- Aschoff, J. C., Becker, W., Jürgens, R.: Befindlichkeit und Vigilanzverhalten unter Tiaprid-Medikation. *Arzneim.-Forsch.* (1979, in Vorbereitung)
- Barbeau, A.: Recent developments in Parkinson's disease and Huntington's chorea. *Int. J. Neurol.* **11**, 17—27 (1976)
- Bedard, P., Parkes, J. D., Marsden, C. D.: Effect of new dopamine-blocking agent (oxiperomide) on drug-induced dyskinesia in Parkinson's disease and spontaneous dyskinesias. *Br. Med. J.* **1978 I**, 954—956
- Bird, E. D., Iversen, L. L.: Huntington's chorea: post mortem measurement of glutamic acid decarboxylase, cholin acetyltransferase and dopamine in basal ganglia. *Brain* **97**, 457—472 (1974)
- Caro, A. J., Caro, S.: Vitamin E in treatment of Huntington's chorea. *Br. Med. J.* **1978 I**, 153
- Casey, D. E.: Deanol in the management of involuntary movement disorders. *Dis. Nerv. Syst.* **38**, 7—15 (1977)
- Chase, T. N.: Rational approaches to the pharmacotherapy of chorea. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* **55**, 337—350 (1976)
- Costall, B., Naylor, R. J.: Démonstration neuropharmacologique de l'effet antidyskinétique du tiapride. *Sem. Hôp.* **53**, 72—76 (1977)
- Davis, K. L., Berger, P. A.: Pharmacological investigations of the cholinergic imbalance hypotheses of movement disorders and psychosis. *Biol. Psychiatry* **13**, 23—49 (1978)
- Duus, P.: *Neurologisch-topische Diagnostik*. Stuttgart: G. Thieme 1976
- Eckernaes, S. A.: Plasma cholin and cholinergic mechanisms in the brain. *Acta Physiol. Scand.* [Suppl.] **449**, 1—62 (1977)
- Emile, J., Bastard, J., Truelle, J. L.: Utilisation du tiapride en neurologie. Résultats préliminaires. *Sem. Hôp.* **53**, 16—20 (1977)
- Goldhahn, W. E.: *Stereotaktische Neurochirurgie*. Leipzig: J. A. Barth 1977
- Hassler, R., Ahn, E. T., Wagner, A., Kim, J. S.: Experimenteller Nachweis von intrastriatalen Synapsentypen und Axon-Kollateralen durch Isolierung des Fundus striati von allen extrastriatalen Verbindungen. *Anat. Anz.* **143**, 413—436 (1978)
- Klawans, H. L., Weiner, W. J.: The pharmacology of choreatic movement disorders. *Progr. Neurobiol.* **6**, 49—80 (1976)
- Laville, C. I., Margarit, J.: Propriétés pharmacodynamiques du tiapride. *Sem. Hôp.* **53**, 77—83 (1977)
- Lhermitte, F., Signoret, J. L., Agid, Y.: Etude des effets d'une molécule originale, le tiapride, dans le traitement des mouvements anormaux d'origine extrapyramidale. *Sem. Hôp.* **53**, 9—15 (1977)
- Marsden, C. D.: The neuropharmacology of abnormal involuntary movement disorders. *Mod. Trends Neurol.* **6**, 141—166 (1975)
- McGeer, P. L., McGeer, E. G., Fibiger, H. C.: Choline acetylase and glutamic acid decarboxylase in Huntington's chorea. *Neurology* **23**, 912—917 (1973)
- Perry, T. L.: Isoniazid and Huntington's chorea. *N. Engl. J. Med.* **298**, 1092—1093 (1978)
- Perry, T. L., Hansen, S.: Sustained drug-induced elevation of brain gaba in the rat. *J. Neurochemistry* **21**, 1167—1175 (1973)
- Perry, T. L., MacLeod, P. M., Hansen, S.: Treatment of Huntington's chorea with isoniazid. *N. Engl. J. Med.* **297**, 840 (1977)
- Poirier, L. J., Filion, M., Larochelle, L., Pechadre, J.: Physiopathology of experimental parkinsonism in the monkey. *Can. J. Neurol. Sci.* **2**, 255—263 (1975)
- Rouger, E.: Indications et contre-indications du tiapride dans les mouvements anormaux. *Sem. Hôp. Paris Ther.* **53**, 341—399 (1977)
- Sears, E. S.: Therapeutics of disordered movement. *Am. Fam. Physician* **16**, 145—154 (1977)
- Serratrice, G.: Introduction à l'étude du tiapride et de ses effets neuro-pharmacologiques. *Sem. Hôp.* **53**, 5—8 (1977)
- Shoulson, I., Kartzinel, R., Chase, T. N.: Huntington's disease: Treatment with dipropylacetic acid and gamma-aminobutyric acid. *Neurology* **26**, 61—63 (1976)

- De Silva, L.: Biochemical mechanisms and management of choreiform movement disorders. *Drugs* **14**, 300—310 (1977)
- Trillet, M., Joyeux, O., Masson, R.: Tiapride et mouvements anormaux. *Sem. Hôp.* **53**, 21—27 (1977)
- Viukari, M., Linnoila, M.: Effect of fusaric acid on tardive dyskinesia and mental state in psychogeriatric patients. *Acta Psychiatr. Scand.* **56**, 57—61 (1977)
- Wolfarth, S.: Experimental basis of the therapy of Parkinson's disease and the cholinergic-dopaminergic equilibrium in basal brain nuclei. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* **28**, 469—493 (1976)

Eingegangen am 15. März 1979