

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Fritz Hohagen

Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen bei

verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Katja Doerry

aus Karlsruhe

Lübeck 2014

1. Berichterstatterin: Frau Prof. Dr. med. Meike Kasten

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Frau Prof. Dr. med. Ute Thyen

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.10.2014

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
1 Einleitung und Fragestellung.....	1
1.1 Neuroleptika	1
1.2 Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen	3
1.2.1 Pathogenese	3
1.2.2 Epidemiologie und Risikofaktoren.....	4
1.2.3 NBS-Subtypen.....	5
1.3 Primäre Bewegungsstörungen	10
1.3.1 Parkinsonsyndrom.....	10
1.3.2 Primäre Dystonie	11
1.3.3 Essentieller Tremor	12
1.4 Einsatz von Neuroleptika - neue Indikationen.....	13
1.5 Leitlinien zur Verordnung von Neuroleptika	16
1.6 Abschluss	18
1.7 Ziele der Arbeit	18
2 Material und Methoden	19
2.1 Studiendesign und Patientenrekrutierung	19
2.2 Psychiatrische Diagnostik.....	21
2.2.1 Psychiatrische Anamnese.....	21
2.2.2 Psychiatrische Diagnose	21
2.2.3 Bewertung der psychiatrischen Erkrankung.....	22
2.3 Neurologische Diagnostik	23
2.3.1 Körperliche Untersuchung.....	23
2.3.2 Bewertung einer Neuroleptika-induzierten Bewegungsstörung.....	24
2.4 Interviews.....	29
2.4.1 Semi-strukturiertes Interview zu bisheriger Medikation und Nebenwirkungen.....	29
2.4.2 Semi-strukturiertes Interview zur Erhebung der Familienanamnese	29
2.5 Blutuntersuchung	30
2.6 Statistische Verfahren und Software	31
2.6.1 Univariate Analysen.....	31

2.6.2	Multivariate Analysen	31
3	Ergebnisse	33
3.1	Charakterisierung der Gesamtgruppe	33
3.1.1	Alter und BPRS-Score.....	33
3.1.2	Geschlechterverteilung.....	34
3.1.3	Neuroleptische Medikation	35
3.2	Vergleich der neuen und alten Gruppe.....	36
3.2.1	Alter und BPRS-Score.....	36
3.2.2	Geschlechterverteilung.....	37
3.2.3	Neuroleptische Medikation	37
3.3	NBS-Prävalenz.....	39
3.4	Risikofaktoren für NBS in der Gesamtgruppe	41
3.4.1	Alter	41
3.4.2	Geschlecht	42
3.4.3	Einnahmedauer der Neuroleptika.....	42
3.4.4	Dosierung der Neuroleptika.....	42
3.4.5	Psychiatrische Diagnose	42
3.4.6	Familienanamnese für primäre Bewegungsstörungen	43
3.4.7	Prädiktoren einer NBS – Logistische Regression der Gesamtgruppe	47
3.5	NBS-Prävalenz in Abhängigkeit von der Diagnose	51
3.5.1	Häufigkeit von NBS-Subtypen bei schizophrenen und nicht-schizophrenen Patienten	51
3.5.2	Vergleich der demographischen Daten von schizophrenen und nicht-schizophrenen Patienten	52
3.5.3	Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse.....	54
4	Diskussion.....	55
4.1	Prävalenz von NBS	55
4.2	Risikofaktoren für NBS.....	57
4.2.1	Alter und Geschlecht.....	58
4.2.2	Dosierung und Dauer der neuroleptischen Medikation.....	59
4.2.3	Familienanamnese.....	60
4.2.4	Diagnose.....	63
4.3	Diskussion der Methoden.....	68
4.3.1	Studienpopulation	68

4.3.2	Erhebung des aktuellen NBS-Status' und der Diagnose.....	69
4.3.3	Anamnese bezüglich neuroleptischer Vorbehandlung.....	70
4.3.4	Familienanamnese.....	71
4.3.5	Zusätzliche Stärken	72
4.4	Ausblick.....	72
4.5	Schlussfolgerungen	73
5	Zusammenfassung.....	76
6	Literaturverzeichnis	77
7	Anhänge	V
7.1	Tabellen.....	V
7.2	Abbildungen.....	X
7.3	Interviews.....	XXX
8	Danksagungen	XLI
9	Lebenslauf.....	XLII
10	Publikationsliste	XLIV
11	Eidesstattliche Erklärung.....	XLV

Abkürzungsverzeichnis

AIMS	<i>Abnormal Involuntary Movement Scale</i>	NL	Neuroleptika
bzw.	beziehungsweise	ns	nicht signifikant
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>	pBS	primäre Bewegungsstörung
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde	PD	Privatdozent
d. h.	das heißt	Prof.	Professor
DNA	= DNS = Desoxyribonukleinsäure	RLS	Restless Legs Syndrom
<i>DSM-IV</i>	<i>Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders</i> , 4.Auflage	s. a.	siehe auch
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure	s. Abb.	siehe Abbildung
ET	Essentieller Tremor	s. d.	<i>standard deviation</i> (Standardabweichung)
et al.	und andere	SKAUB	Skala für abnormale unwillkürliche Bewegungen
FA	Familienanamnese	s.o./s.u	siehe oben/siehe unten
GAF	<i>Global Assessment of Functioning Scale</i>	SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
ggf.	gegebenenfalls	syn.	Synonym
<i>ICD 10</i>	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10</i>	u. a.	unter anderem
mg	Milligramm	UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
<i>n.a.</i>	<i>not applicable</i> (nicht geeignet)	z. B.	zum Beispiel
NBS	Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörung	WHO	<i>World Health Organization</i>

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Neuroleptika

Als Neuroleptika in den 1950er Jahren auf den Markt kamen, ermöglichten sie erstmals die erfolgreiche Behandlung von Psychosen. Dies bot den oft sehr jungen Patienten die Chance auf eine Symptomlinderung und ein selbstbestimmtes Leben. Doch dieser Fortschritt war fest verknüpft mit typischen Nebenwirkungen - den extrapyramidal motorischen Bewegungsstörungen. Man war damals sogar davon überzeugt, dass Neuroleptika (NL) ihre volle Wirksamkeit erst dann erreicht hatten, wenn die Neuroleptika-induzierten Bewegungsstörungen (NBS) aufgetreten waren.

Definition	Neuroleptika (syn. Antipsychotika) sind Psychopharmaka mit antipsychotischem, sedierendem und psychomotorisch dämpfendem Effekt. Sie werden angewendet bei akuter Psychose und Schizophrenie. Ihre Wirkung erreichen sie unter anderem durch eine prä- und postsynaptische Dopamin-Rezeptorblockade. Nebenwirkungen sind extrapyramidal-motorische Symptome wie Früh- und Spätdyskinesien, Parkinsonoide und Akathisien, sowie vegetative Symptome oder Blutbildveränderungen [1; 2].
-------------------	---

Erst mit der Einführung des Wirkstoffes Clozapin konnte man von diesem Konzept abrücken - es war ein Neuroleptikum kreiert worden, dessen antipsychotische Wirkung nicht mit der Häufigkeit und Intensität von NBS korreliert. Der Begriff „atypisch“ war geboren, um diese neue Generation zu bezeichnen. Heute gehören zu dieser Gruppe weitere Medikamente wie zum Beispiel Quetiapin, Olanzapin, Risperidon oder Amisulprid. „Typische“ oder auch „klassische“ Neuroleptika hingegen sind Haloperidol oder Flupentixol.

Allen Neuroleptika gemeinsam ist, psychotische Symptome, wie sie bei schizophrenen, aber auch anderen psychiatrischen Erkrankungen vorkommen können, zu reduzieren. Zu diesen zählen Halluzinationen und inhaltliche oder formale Denkstörungen, welche auch als Positivsymptome bezeichnet werden. Negativsymptome hingegen sind Apathie, Aufmerksamkeitsstörung, Affektverflachung oder sozialer

Rückzug. Im Vergleich mit typischen Neuroleptika haben atypische Neuroleptika auch auf Negativsymptome einen positiven Einfluss [2; 3].

Unglücklicherweise kommt aber auch die neue, atypische Gruppe nicht ohne Nebenwirkungen aus. So ist Clozapin der gefürchtete mögliche Auslöser einer Agranulozytose, andere „Atypika“ haben metabolische Nebenwirkungen (siehe unten). In Bezug auf die NBS auslösende Wirkung werden die typischen Neuroleptika in hoch-, mittel- und niedrigpotent eingeteilt. Hochpotent bedeutet, dass bereits geringe Dosen NBS hervorrufen, aber auch eine gute antipsychotische und wenig sedierende Wirkung vorliegt. Niedrigpotente Neuroleptika wirken weniger antipsychotisch und NBS auslösend, aber eher sedierend und vegetative Nebenwirkungen-provozierend. Bezüglich der NBS-Potenz werden die heute verschriebenen Medikamente in folgende Reihenfolge gebracht: Typische Neuroleptika (hochpotent > mittelpotent > niedrigpotent) > atypische Neuroleptika (Risperidon > Ziprasidon ≥ Olanzapin > Quetiapin ≥ Clozapin) [4]. Die Diskussion, ob Atypika wirklich weniger NBS produzieren, ist noch nicht abgeschlossen. Neueste Studien zeigen, dass der Unterschied in der NBS auslösenden Wirkung vielleicht nicht so groß ist, wie angenommen [5].

Gemeinsamer Nenner aller Neuroleptika ist die Bindung an Dopamin D₂-Rezeptoren. Daneben zeigen sich unterschiedliche Affinitäten zu anderen Rezeptoren. So entsteht für jedes Medikament ein eigenes Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil. Die Blockade von D₂-Rezeptoren spielt eine Rolle bei der Therapie von Positivsymptomen, ist aber auch mit der Provokation von NBS verbunden [6]. Werden 60-70% dieser Rezeptoren durch Neuroleptika besetzt, scheint dies eine antipsychotische Wirkung zu haben. NBS sollen hingegen erst ab einer Blockade von 75-80% entstehen. Auffällig ist, dass Clozapin und Quetiapin aber nur bis zu 50 % der Rezeptoren besetzen. Diese geringere Blockade ist vor allem durch das schnelle Abdiffundieren vom Rezeptor und die lockerere Bindung zu erklären („*loose-binding*“-Konzept). Da es im Striatum eine höhere Dopaminkonzentration gibt (im Vergleich mit anderen Wirkorten der Neuroleptika), werden die Rezeptoren dort weniger von atypischen Neuroleptika blockiert und der Effekt auf die extrapyramidale Motorik ist geringer. Dies ist eine Erklärung für die niedrige NBS-Rate der Atypika [7]. Auch die

stärkere Affinität zu D₄-Rezeptoren und Serotoninrezeptoren, insbesondere zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren, im Vergleich zu D₂-Rezeptoren wird als Ursache für eine niedrigere NBS-Rate unter atypischen Neuroleptika in Betracht gezogen [8; 9]. Die Bindung an Acetylcholin-, Histamin und adrenerge Rezeptoren könnte ebenfalls vor NBS schützen. Daneben wird die Bindung an M₁-Rezeptoren für anticholinerge Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Übelkeit, Harnverhalt oder Sehstörungen verantwortlich gemacht [6]. Die Blockade von H₁-Rezeptoren und adrenergen α_1 -Rezeptoren hat einen sedierenden Effekt, letztere bedingen auch orthostatische Hypotension und Reflextachykardien als Nebenwirkungen. Andere Mechanismen für die geringere NBS-Potenz einiger Wirkstoffe sind neben dem erwähnten unterschiedlichen Bindungsverhalten, eine präferierte Bindung an Rezeptoren im limbischen System und eine geringere Affinität zu Rezeptoren im nigrostriatalen System [6]. Zu den Medikamenten mit selteneren motorischen Nebenwirkungen gehören zum Beispiel Quetiapin, Olanzapin oder Clozapin. Allerdings sollte nicht vergessen werden, dass auch diese NBS auslösen können [7; 8].

1.2 Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen

Akathisie	Frühdyskinesien	Parkinsonoid	Spätdyskinesien
• Subjektives Gefühl der Ruhelosigkeit, mit dem ständigen Drang, sich zu bewegen	• Reversible Dystonien, v.a. im Gesichts- und Halsbereich	• Reversible nach Neuroleptikaeinnahme auftretende Parkinson-ähnliche Symptome	• Unwillkürliche Bewegungen, die meist erst nach längerer NL-Einnahme auftreten

Abbildung 1: NBS-Subtypen

Im Folgenden soll auf die Nebenwirkungen einer Neuroleptikatherapie erst allgemein eingegangen werden, bevor anschließend die einzelnen Subtypen erläutert werden.

1.2.1 Pathogenese

Grundsätzlich geht man davon aus, dass extrapyramidal-motorische Syndrome wie NBS durch die antidopaminerge Wirkung der Neuroleptika in den nigro-striatalen Bahnen zu Stande kommen [2]. Diese Bahnen verlaufen zwischen den Basalganglien, die bei der Planung und Durchführung der Bewegungen eine Rolle spielen und die zentrale Schaltstelle des extrapyramidal-motorischen Systems sind. Neben dem

extrapyramidalen gibt es auch ein pyramidales System (Pyramidenbahn). Die Basalganglien haben einen wichtigen Einfluss darauf, ob ein Bewegungsimpuls zum motorischen Kortex weitergeleitet wird und von dort über die Pyramidenbahn ins Rückenmark gelangt. Sie bestimmen also darüber, ob der Impuls in einer Bewegung resultiert. Typische Erkrankungen des extrapyramidal-motorischen Systems sind das Parkinsonsyndrom und Chorea Huntington [2]. Da hierbei vor allem der Muskeltonus und der Bewegungsfluss gestört werden, kommt es zu Hypo- oder Akinesen bzw. zu Hyperkinesen.

1.2.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Angaben zur Häufigkeit von Neuroleptika-induzierten Bewegungsstörungen reichen von 2 % [10] bis hin zu 75-90 % [11]. Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2009 (SOHO) mit 4939 Patienten zeigte, dass je nachdem welches Neuroleptikum eingenommen wurde, 32 % bis 44 % der Studienteilnehmer NBS entwickelten [12]. Dies deckt sich auch mit einer anderen älteren großen Studie von 1961 (n = 3775), dort entwickelten 39 % der Patienten NBS [13]. Die unterschiedlichen Angaben lassen sich sowohl durch methodische als auch durch diagnostische Unterschiede zwischen den Studien erklären [14]. Wichtig ist es hierbei zu beachten, dass in großen, aktuellen Studien („SOHO“ (n = 4939) oder „CATIE“ (n = 1493) [5; 12]) gezeigt werden konnte, dass auch atypische Neuroleptika in nicht unerheblichem Maße NBS verursachen. NBS gehören also keineswegs durch die heute seltenere Einnahme von typischen Neuroleptika der Vergangenheit an, sondern sind immer noch aktuell.

Das Risiko, eine NBS zu entwickeln, soll mit längerer Einnahme von Neuroleptika steigen [15], eine Abhängigkeit von der Höhe der Dosierung konnte bisher nicht eindeutig bewiesen werden. Ein weiterer, bislang wenig beachteter Risikofaktor könnte die Familienanamnese für primäre Bewegungsstörungen (pBS) sein. Es stellt sich die Frage, ob Patienten mit Angehörigen mit pBS ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Neuroleptika-induzierten Bewegungsstörung haben. Sowohl neueste genetische Erkenntnisse [16], als auch das auffallend ähnliche Erscheinungsbild von pBS und NBS legen nahe, dass hier ein Zusammenhang bestehen könnte. Eine erste Studie zum Einfluss der Familienanamnese auf die Entwicklung von sekundären

Bewegungsstörungen kam zu dem Ergebnis, dass eine positive Familienanamnese für pBS das Risiko für NBS erhöht [17]. Eine andere Studie konnte nun zeigen, dass dies allerdings nicht für alle Subtypen gilt [16]. Da es, abgesehen von den beiden genannten Arbeiten bislang noch keinerlei Erforschung dieses Risikofaktors gab, soll diesem Thema mit der vorgelegten Studie weiter nachgegangen werden. Ein weiterer interessanter Risikofaktor ist die psychiatrische Diagnose eines Patienten. Es gibt Hinweise darauf, dass affektive Störungen das Risiko für sekundäre Bewegungsstörungen erhöhen. Dies gilt sowohl für NBS allgemein [18; 19; 20] als auch für einzelne Subtypen [21; 22; 23; 24; 25]. Allerdings gibt es auf der anderen Seite auch die Theorie, dass schizophrene Patienten allein auf Grund ihrer psychiatrischen Erkrankung ein höheres NBS-Risiko haben als Patienten mit anderen psychiatrischen Diagnosen [26; 27; 28; 29]. Da im Zuge der Indikationserweiterung (siehe Kapitel 1.4) für Neuroleptika auch immer mehr nicht-schizophrene Patienten diese Medikamente einnehmen, ist das Thema, welches Patientenkontinuum besonders stark zu NBS neigt, höchst aktuell und für Kliniker sehr interessant. Daher möchte die vorliegende Studie einen Beitrag zu dieser Diskussion leisten und untersucht daher auch die Diagnose als Risikofaktor für NBS.

1.2.3 NBS-Subtypen

1.2.3.1 Frühdyskinesie

Definition Frühdyskinesie	Reversible Dystonien, die in 90 % der Fälle im Zeitraum von 5 Tagen nach der ersten Neuroleptikaeinnahme auftreten. Dazu gehören der Schiefhals (Torticollis), eine Überstreckung des Rumpfes (Opisthotonus), Lid- und Blickkrämpfe mit bizarrer Fehlstellung der Augen („okulogyre Krise“), ein Kaumuskelkrampf mit Kiefersperre (Trismus), eine Schrägstellung des Rumpfes (Pisa Syndrom) oder Zungenschlundkrämpfe (glossopharyngeale Dystonie). Da besonders laryngopharyngeale Dystonien lebensgefährlich sein können, ist dies eine Notfallsituation, die die Gabe von Anticholinergika (Biperiden) erfordert [2; 30; 31].
----------------------------------	--

Die Angaben zur Häufigkeit der Frühdyskinesien bei Patienten mit Neuroleptikaeinnahme reichen von 2 % (n = 3775) [13] über 10 % (n = 1152) [32] bis hin zu 36 % (n = 70) [10]. Dabei gilt für alle angegebenen Prävalenzen, dass die Unterschiede hauptsächlich durch ein unterschiedliches Studiendesign zu Stande kommen. Besonders junge Patienten sollen ein hohes Risiko für Frühdyskinesien haben [13; 33; 34]. Die eingenommene Dosis des Neuroleptikums konnte bislang nicht als Risikofaktor dieses NBS-Subtyps bestätigt werden, hingegen geht eine längere Einnahmedauer mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit von Frühdyskinesien einher [15]. Ob diese sekundäre Bewegungsstörung eher bei Männern [13; 32] oder doch eher bei Frauen [10] auftritt oder ob das Geschlechterverhältnis hier ausgeglichen ist [34], konnte hingegen noch nicht abschließend geklärt werden. Sicher ist jedoch, dass die Patienten sehr unter den schmerzhaften Frühdyskinesien leiden, sie ein deutliches Risiko für eine verminderte Therapieadhärenz darstellen und die Gefahr einer lebensbedrohlichen laryngopharyngealen Dystonie besteht.

Die genaue Entstehung von Frühdyskinesien ist unklar. Letztlich scheint es sich um ein Ungleichgewicht zwischen dopaminerger und cholinergem Wirkung zu handeln, das durch Stress, bei einer Abnahme des Neuroleptika-Plasmaspiegels oder bei Fluktuationen desselben auftreten kann [35; 31]. Die Wirkung der anticholinergen Substanzen in einem solchen Moment spricht dafür, dass dieser NBS-Subtyp mit einer Zunahme der cholinergen Aktivität einhergeht [36].

1.2.3.2 Akathisie

Definition Akathisie	Subjektives Gefühl der Ruhelosigkeit, mit dem ständigen Drang sich zu bewegen und dem damit verbundenem Unvermögen, ruhig zu sitzen oder zu stehen. Zur Erleichterung geht der Patient auf und ab, auch zappelige Bewegungen der Beine sind möglich. Eine Akathisie tritt meist innerhalb von wenigen Stunden bis ca. 2-4 Wochen nach Behandlungsbeginn auf und wird von den Patienten als unangenehm und quälend empfunden [1; 37; 38].
-----------------------------	--

Die aus einer subjektiven und objektiven Komponente bestehende Akathisie wurde 1901 erstmals von Ladislav Haškovec beschrieben. Angaben zur Prävalenz dieses Subtyps sind aufgrund von Unterschieden in der Methodik und Diagnostik in den Studien verschieden: Sie reichen von 9 % (n = 194) [39], über 18 % (n = 70) [10], über 21 % (n = 3775) [13] bis hin zu 32 % (n = 1559) [15]. Während in einer Studie, das Risiko diese Bewegungsstörung zu entwickeln, für Frauen im Vergleich mit Männern doppelt so hoch war [13], sehen andere Autoren hier keinen geschlechtsspezifischen Unterschied [37]. Ebenfalls zu klären bleibt, ob dieser NBS-Subtyp unabhängig vom Alter auftritt [37], oder bei Menschen im Alter von 30 bis 39 Jahren am häufigsten vorkommt [40]. Die Dosierung des NL konnte bislang nicht als Risikofaktor bestätigt werden, eine längere Einnahmedauer hingegen geht mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit dieses NBS-Subtyps einher [15].

Die pathophysiologische Entstehung der Akathisie ist bis heute nur unzureichend verstanden. Da Anticholinergika alleine nicht zur Kupierung dieses NBS-Subtyps geeignet sind [11], muss ein anderer Entstehungsweg ursächlich sein, als dies zum Beispiel bei Frühdyskinesien der Fall ist. Neben der Blockade der Dopaminrezeptoren im präfrontalen Kortex durch Neuroleptika [41], scheinen auch noradrenerge, serotoninerge und opioide Einflüsse eine Rolle zu spielen. Indirekte Hinweise auf diese Einflüsse erhält man dadurch, dass Akathisien auch unter Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern vorkommen und dadurch, dass Betablocker und Opioidantagonisten eine positive Wirkung auf diesen NBS-Subtyp haben [42]. Auch das Parkinsonsyndrom, eine Enzephalitis oder schwere Kopfverletzungen können die Ursache für diese sekundäre Bewegungsstörung sein [43]. Die Therapie der Akathisie besteht aus einer Dosisreduktion, dem Einsatz von Benzodiazepinen oder Betablockern oder dem Wechsel des Neuroleptikums.

1.2.3.3 Parkinsonoid

Definition Parkinsonoid	Reversible, nach Neuroleptikaeinnahme auftretende Parkinson-ähnliche Symptome (Rigor, Tremor und Bradykinese). Besonders auffällig ist der kleinschrittige Gang mit fehlendem Mitschwingen der Arme. Zusätzlich kann es zu einer Verarmung der Gesichtsmimik, einer salbig glänzenden Gesichtshaut, einem perioralen Tremor („rabbit syndrome“) und vermehrtem Speichelfluss kommen. Die Symptome treten meist in den ersten 10 Wochen nach Beginn der medikamentösen Therapie auf [2; 11; 13; 44].
--------------------------------	---

Während 1961 noch postuliert wurde, dass 15 % der Neuroleptika-einnehmenden Patienten ein Parkinsonoid entwickeln [13], werden seit Beginn der 1990er Jahre Auftretenshäufigkeiten von 36 % [39] bzw. sogar 66 % [15] in Studien berichtet. Frauen sollen diesen NBS-Subtyp fast doppelt so häufig entwickeln, wie Männer [13]. Während einige Studien zeigen konnten, dass ältere Patienten gefährdeter sind, ein Parkinsonoid zu entwickeln [10; 37], zeigte eine andere, dass vor allem 10-19jährige Studienteilnehmer diesen Subtyp entwickeln [40]. Während für die Dosis bislang kein eindeutiger Zusammenhang zur Prävalenz eines Parkinsonoides gezeigt werden konnte, geht eine längere Einnahmedauer mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit dieses NBS-Subtyps einher [15].

Die Blockade der Dopaminrezeptoren im nigro-striatalen Bereich durch Neuroleptika führt dazu, dass dort die dopaminerge Neurotransmission zum Erliegen kommt. Dies wiederum führt zu den Symptomen eines Parkinsonoides [42]. Allerdings tritt diese Bewegungsstörung erst nach einigen Wochen auf, die Rezeptorblockade geschieht jedoch kurz nach der Einnahme des Neuroleptikums. Diese Latenz könnte durch unbekannte kompensatorische zerebrale Prozesse erklärt werden, die auf die Dopaminrezeptorblockade folgen [11].

Therapeutisch kommt neben einer Dosisreduktion oder dem Absetzen des Neuroleptikums auch der Einsatz von Anticholinergika wie Biperiden in Frage [42].

1.2.3.4 Spätdyskinesie

Einige Autoren unterscheiden zwischen tardiven Dyskinesien und tardiven Dystonien. Dem allgemeinen klinischen Sprachgebrauch folgend, benutzt diese Arbeit den Oberbegriff der tardiven bzw. Spätdyskinesien für diese Bewegungsstörung. Der Zusatz „tardive“ oder „spät“ verdeutlicht den Unterschied zu den Frühdyskinesien, nämlich, dass die Spätdyskinesien erst nach langer Einnahme von Neuroleptika auftreten.

Definition Spätdyskinesie	Syn. Tardive Dyskinesie; Unwillkürliche Bewegungen, die asymmetrisch, plötzlich einschließend (choreatisch), heftig schleudernd und weit ausfahrend (ballistisch) oder auch wurmförmig und langsam (athetoid) sein können. Diese Hyperkinesen treten vor allem im Gesichtsbereich, zum Beispiel als Schmatz- und Kaubewegung, Grimassieren, Zungenwälzen und unwillkürliches Herausfahren der Zunge aus dem Mund („fly catchers tongue“) auf. Spätdyskinesien sind in ca. 1 % der Fälle irreversibel, werden vom Patienten oft nicht bemerkt und können auch an den Händen oder Füßen auftreten. Meistens treten diese Bewegungsstörungen erst nach längerer Einnahme auf (Monate bis Jahre) [2; 30; 31].
----------------------------------	---

Die Prävalenz von Spätdyskinesien wird in der Literatur mit 20 % [45] bis 40 % [39] für Patienten mit Neuroleptikaeinnahme angegeben. Bei älteren Patienten, die lange mit Neuroleptika behandelt wurden, liegt die Prävalenz sogar bei bis zu 80 % [11]. Höheres Alter und weibliches Geschlecht, affektive Störungen und eine längere Neuroleptikaeinnahme sind Risikofaktoren für die Entwicklung von Spätdyskinesien [11; 21; 46; 47]. Die Dosis konnte bislang nicht als eindeutiger Risikofaktor identifiziert werden, allerdings besteht beim abrupten Absetzen des Neuroleptikums die Gefahr einer „Absetzdyskinesie“.

Spätdyskinesien entstehen vermutlich auf folgendem Weg: Durch die Blockade der D₂-Rezeptoren kommt es gegenregulatorisch zu einer vermehrten Synthese und Freisetzung von Dopamin. Das Dopamin wiederum besetzt diese supersensitiven, postsynaptischen D₂-Rezeptoren im Striatum, was auch zu einer verstärkten Stimu-

lation der postsynaptischen D₁-Rezeptoren führt. Durch die Wirkung des Dopamins an den D₁-Rezeptoren, kommt es in der Folge zu Spätdyskinesien. Weiterhin könnte es sich außerdem um eine Unteraktivität der Projektionen vom Nucleus subthalamicus zum Pallidum und zur Substantia nigra und einen damit verbundenen Verlust der GABAergen Hemmung auf den Thalamus handeln [31].

Die Therapie der Spätdyskinesien ist schwierig, da diese nicht gut auf Medikamente ansprechen. Anticholinergika zum Beispiel verstärken diese Bewegungsstörungen eher [46]. Die Angaben dazu, wie viele der Spätdyskinesien reversibel sind, reichen von ca. 5 bis 40 % bzw. 50 bis 90 % [48]. Bei jüngeren Patienten ist die Chance, diese Bewegungsstörung zu therapieren, größer [11]. Zeigen sich erste Symptome einer Spätdyskinesie, sollte das Neuroleptikum langsam reduziert werden, um eine „Absetzdyskinesie“ zu verhindern. Eine Umstellung auf ein niedrig dosiertes, atypisches Neuroleptikum ist möglich, auch andere Medikamente wie Tiaprid, Tetrabenazin, Lithium oder Benzodiazepine werden eingesetzt. Ebenso sind lokale Botulinumtoxin-Injektionen und die tiefe Hirnstimulation neue Therapieansätze. Das Sistieren der Bewegungsstörungen kann Monate dauern. Falls sich über einen Zeitraum von 5 Jahren nach Absetzen keine Besserung ergibt, kann von einer irreversiblen Störung ausgegangen werden [2; 30; 46].

1.3 Primäre Bewegungsstörungen

1.3.1 Parkinsonsyndrom

1817 wurde James Parkinsons *“Essay on the Shaking Palsy”* von Sherwood, Neely und Jones in London veröffentlicht. Darin beschrieb er die Erkrankung, die klinisch anhand der vier motorischen Kardinalsymptome Rigor, Tremor, Bradykinese und posturale Instabilität diagnostiziert wird: Das Parkinsonsyndrom. Diese Kardinalsymptome sind auch Bestandteil der aktuell zur Diagnostizierung verwendeten *„UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria“* [49]. Allerdings weiß man heute, dass auch nicht-motorische Anzeichen Teil der Erkrankung sind. Zu ihnen gehören neuropsychiatrische Symptome wie Depression, kognitive Dysfunktion oder Demenz, aber auch Geruchs-, Seh- und Schlafstörungen, autono-

me Funktionsstörungen und die Mikrographie [50; 51]. Aktuelle Studien ergeben eine alterskorrigierte Prävalenz für das idiopathische Parkinsonsyndrom von 100 - 200 / 100.000 Einwohner, was mit ca. 80-90 % der Fälle die häufigste Parkinson-Form ist [2; 52; 53]. Es tritt sporadisch auf, hat eine bisher ungeklärte Genese und kann in einen Tremordominanten, einen akinetisch-rigiden und einen gemischten Typ unterschieden werden. Wie oben beschrieben, wird für sekundäre Bewegungsstörungen wie NBS eine Vererblichkeit diskutiert, die im Rahmen dieser Studie weiter untersucht wird. Interessant ist, dass dies auch bei primären Bewegungsstörungen eine Rolle spielt: Neben dem idiopathischen, klassischen und dem symptomatischen Parkinsonsyndrom, das nach einem Trauma, Hirntumoren oder postenzephalitisch auftreten kann [2; 50], gibt es monogene Parkinsonsyndrome, die ca. 5 % der Fälle ausmachen. Patienten mit einer positiven Familienanamnese für das Parkinsonsyndrom haben insgesamt ein erhöhtes Risiko, ebenfalls zu erkranken [54; 55].

Ursache des Parkinsonsyndromes sind neurodegenerative Prozesse in den Basalganglien mit einem Verlust der nigro-striatalen dopaminergen Neurone in der Substantia nigra und dem Auftreten von Lewy-Körperchen [30]. Zusätzlich kommt es zu einem pathologischen Prozess, der vom dorsalen Motorkern des N. Vagus ausgeht, sich über die Medulla oblongata, das pontine Tegmentum, das Mittelhirn und basale frontale Hirnanteile ausbreitet und im Endstadium den zerebralen Kortex erreicht [56]. Hierbei ist auch das cholinerge Nervensystem betroffen. Therapeutisch wird zum Ausgleich des Dopamin-Defizites L-Dopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer, der die direkte Verstoffwechslung des Medikamentes in der Leber verhindert, gegeben. Auch Dopamin-Agonisten, Amantadin, Mao-B-Hemmer oder COMT-Hemmer werden alleine oder in Kombination mit L-Dopa eingesetzt [30].

1.3.2 Primäre Dystonie

Mit einer Prävalenz von 39/100 000 sind Dystonien häufige Krankheitsbilder bei denen es sich in 80 % um primäre Formen mit ungeklärter Ursache oder genetischem Ursprunges und in 20 % um sekundäre Formen nach metabolischer Erkrankung, struktureller Läsion, oder Einnahme eines Toxins oder Medikamentes handelt [30;

57]. Bei der primären Form ist die dystone Bewegungsstörung das einzige Symptom, bei der sekundären Form kommt es zu verschiedenen Krankheitszeichen [58]. Dystonien sind anhaltende, manchmal schmerzhafte Muskelkontraktionen, die zu verzerrenden und repetitiven Bewegungen oder abnormalen Stellungen führen. Ursache sind bestimmte „Muster zentralnervöser Fehlfunktion bei der Bewegungs- und Haltungskontrolle“, die sich in den Basalganglien abspielen [42]. Sie können auf eine Körperregion begrenzt (fokal) auftreten, zum Beispiel als Lidkrämpfe (Blepharospasmus) oder zervikale Dystonien (Verkrampfungen der Hals- und Nackenmuskulatur) oder mehrere Muskelgruppen betreffen. Bei der generalisierten Dystonie kommt es durch drehende, ziehende Bewegungen des gesamten Rumpfes zur Deformationen des Bewegungsapparates (Torsionsdystonie) [30]. Die Forschung auf diesem Gebiet ist derzeit sehr aktiv und so konnten bereits viele verschiedene Dystonieformen genetisch identifiziert werden [30; 57]. Eine positive Familienanamnese für eine Dystonie scheint das Risiko für die Entwicklung dieser Bewegungsstörung zu erhöhen. Dies gilt interessanterweise aber eher für komplexe, fokale Dystonien als für einfache, fokale Dystonien [58]. Allen Formen gemeinsam ist, dass bestimmte Bewegungen oder Manöver („geste antagonistique“), zum Beispiel Gegenhalten mit dem Finger bei zervikalen Dystonien, die Verkrampfungen vorübergehend lindern können. Die Therapiemöglichkeiten sind begrenzt, lokale Injektionen von Botulinumtoxin, Einnahme von Anticholinergika, Benzodiazepinen oder Tetrabenazin, tiefe Hirnstimulation und unterstützende Physiotherapie können helfen. Da es eine L-Dopa sensitive Dystonie (Segawa-Syndrom) gibt, wird bei Kindern und Jugendlichen zuerst ein Therapieversuch mit L-Dopa unternommen [30; 42].

1.3.3 Essentieller Tremor

Der Essentielle Tremor ist zwanzigmal häufiger als der Ruhetremor im Rahmen des Parkinsonsyndromes und tritt außerdem überwiegend als Haltetremor auf, seltener als Aktionstremor. Mit einer Prävalenz von 2 - 4 % ist diese Erkrankung damit die häufigste Bewegungsstörung [59]. Die Erkrankung verschlimmert sich langsam über mindestens 3 Jahre. Epidemiologische Studien konnten eine genetische Ursache nachweisen; in ca. 60 - 80 % der Fälle liegt eine positive Familienanamnese vor,

meist mit autosomal dominanter Vererbung. Daneben gibt es auch sporadische Fälle. Im Gegensatz zum Tremor beim Parkinsonsyndrom, der eine Frequenz von 3-8 / Sekunde hat, hat der essentielle Tremor eine Frequenz von 8-13 / Sekunde. Außerdem tritt er beidseitig, fast symmetrisch auf und betrifft in 90 bis 100 % die Hände und Unterarme sowie in 40 bis 60 % den Kopf, kann aber generell in jedem Körperteil vorkommen [2; 30]. Diese Bewegungsstörung hat zwei Häufigkeitsgipfel; zum einen erkranken Patienten um das 20. Lebensjahr, zum anderen aber auch ebenso häufig Patienten um das 60. Lebensjahr. Bei 70 % der Patienten verbessert sich der Tremor kurzzeitig nach dem Trinken kleiner Mengen Alkohol. Da eine Läsion des Kleinhirns die Bewegungsstörung ipsilateral beenden kann, geht man davon aus, dass dieser Teil des Gehirns eine große Rolle bei der Entstehung des essentiellen Tremors spielt. Daneben ist aber wohl auch die Olive beteiligt. Die genaue Pathophysiologie ist unklar. Die Therapie beinhaltet Betablocker, Antiepileptika (Primidon), aber auch Benzodiazepine und die tiefe Hirnstimulation [59].

1.4 Einsatz von Neuroleptika – neue Indikationen

Neuroleptika liegen im Arzneiverordnungs-Report 2013 auf Platz 11 der verordnungsstärksten Medikamente in Deutschland 2012 [60]. Sie stehen damit dicht hinter Schmerzmitteln und Antibiotika, sowie Medikamenten chronischer Erkrankungen wie Bluthochdruck, Asthma oder Diabetes. Die Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen sind im Vergleich zu 2012 gleich geblieben und liegen bei 237 Millionen. Die definierte Tagesdosis (englisch: DDD = „*Defined Daily Dose*“) ist nach der WHO die angenommene mittlere Tagesdosis eines Wirkstoffes bei Erwachsenen, der für seine Hauptindikation eingesetzt wird. Wie in Abbildung 2 zu sehen ist, haben die Verordnungen atypischer Neuroleptika über die Jahre hinweg drastisch zugenommen. Das größte Volumen haben hierbei die Verschreibungen von Quetiapin erreicht, 2012 nahmen sie im Vergleich zu 2011 nochmals um 4.1 % zu.

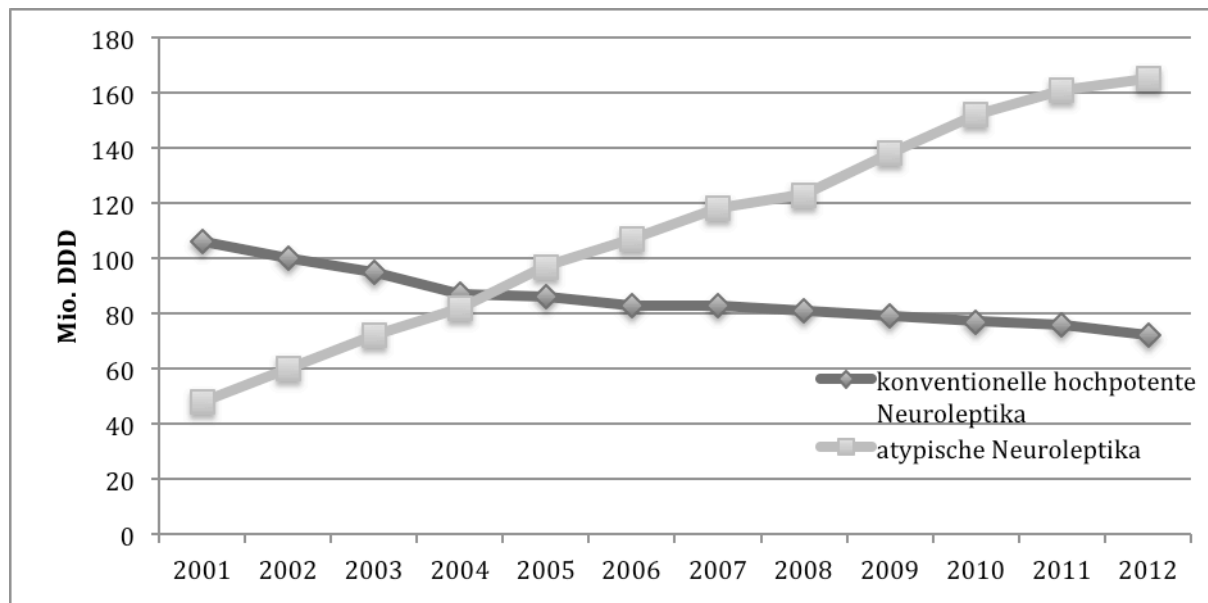


Abbildung 2: Verordnung der Neuroleptika von 2001 bis 2012; DDD = „Defined Daily Dose“ = definierte Tagesdosis, diese ist nach der WHO die angenommene mittlere Tagesdosis eines Wirkstoffes bei Erwachsenen, der für seine Hauptindikation eingesetzt wird, Mio = Millionen; nach einer Grafik des Arzneiverordnung-Reportes 2013 [60]

Obwohl „atypisch“ inzwischen zum Werbeargument geworden ist, sollte dieser Begriff laut den Autoren des Arzneiverordnung-Reportes hinsichtlich seiner „pharmakologischen und klinischen Bedeutung“ hinterfragt werden, genauso wie „Nutzen, Risiken und Kosten“ dieser Medikamente. Besonders die Ausweitung der Indikationsstellung gebe laut den Autoren Anlass zur Sorge. Neuroleptika werden immer mehr bei depressiven und manisch-depressiven Patienten, aber auch im geriatrischen Bereich oder bei chronischen Schmerzzuständen eingesetzt. Es gebe kaum „belastbare Belege für einen „Mehrgewinn““ dieser Strategien und vor allem beruhe der neue Gebrauch häufig auf dem objektiv falschen Argument der angeblich besseren Verträglichkeit atypischer Neuroleptika [61].

Atypische Neuroleptika haben aufgrund ihrer Rezeptoraffinität ein eigenes Nebenwirkungsspektrum. Dies geht einher mit besonderen Gesundheitsrisiken wie Gewichtszunahme und kardiovaskulären Problemen, sowie endokrinen Veränderungen, wie Hyperglykämien, -lipidämie, oder -prolaktinämie, sowie Diabetes [62]. Lieberman et al. haben im Rahmen der CATIE-Studie, initiiert durch das *National Institute of Mental Health*, USA, typische und atypische Neuroleptika betrachtet. Es kam heraus, dass Patienten mit Olanzapin im Vergleich die größte Gewichtszunahme zu

verzeichnen hatten. Außerdem wirkte sich die Einnahme dieses Neuroleptikums auf die Entwicklung eines metabolischen Syndromes aus, erhöhte Cholesterin- und Triglyzeridwerte sowie erhöhte Mengen glykosyliertes Hämoglobin waren die Folge. Ziprasidon hingegen verbesserte die genannten Werte und Risperidon war assoziiert mit erhöhten Prolaktinspiegeln [5]. Diese speziellen Nebenwirkungen sind daher nicht nur eine große gesundheitliche Gefahr, sondern beeinflussen vor allem die *Adherence* der Patienten [62].

Betrachtet man den Gebrauch von antipsychotischen Medikamenten in den USA zwischen 1996 und 2005, so hat sich die Anzahl der Menschen, die atypische Neuroleptika einnahmen, in diesem Zeitraum fast versiebenfacht und das bei einer ziemlich gleich bleibenden Prävalenz psychiatrischer Erkrankungen. Die Behandelten seien heute im Durchschnitt jünger, die Dosierung der Neuroleptika habe sich aber über die Jahre kaum verändert. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine affektive Störung mit Neuroleptika behandelt wurde, war 2005 vierzehnmal höher als 1996. In diesem Patientenkollektiv verbergen sich die neuen „Nutzer“ der Neuroleptika. Während die Anzahl der mit Neuroleptika behandelten schizophrenen Patienten eher gleich blieb, nahm der Gebrauch „*on-label*“ bei affektiven Störungen und auch *off-label* deutlich zu [63]. 2008 waren Antipsychotika sogar die am meisten verkauften Medikamente in den USA. Diese Verkaufszahlen wären ohne einen *off-label* Gebrauch nicht zu erreichen. Bis zu 60 % der antipsychotisch behandelten Patienten, bekommen Neuroleptika verschrieben, ohne eine entsprechende Diagnose aufzuweisen. Dieser *off-label*-Gebrauch findet statt, obwohl es immer mehr Zeichen dafür gibt, dass atypische Neuroleptika nicht viel wirksamer sind als typische, hingegen aber mit einer Reihe von eigenen metabolischen Nebenwirkungen einhergehen. Gründe für den Einsatz abseits der Empfehlungen seien, dass Ärzte einzelne Berichte von der Wirksamkeit der Neuroleptika bei nicht-schizophrenen Erkrankungen gehört haben oder mit den aktuellen Empfehlungen nicht ausreichend vertraut sind. Vier bis fünf Billionen der 13,1 Billionen US Dollar, die im Jahr 2007 für Antipsychotika ausgegeben wurden, gingen in den *off-label* Kauf [64]. Eine Studie zum *off-label*-Gebrauch von atypischen Neuroleptika in Canterbury, Neuseeland ergab, dass 46 der teilneh-

menden 48 Psychiater Neuroleptika außerhalb des in der Zulassung genehmigten Gebrauchs verschrieben, am häufigsten dabei Quetiapin. Der Einsatz erfolgt am ehesten aufgrund der anxiolytischen und sedierenden Wirkung der Medikamente [65]. In Deutschland wurden zwischen April und Juni 1997 nach Angaben des Instituts für Medizinische Statistik (IMS) in Frankfurt nur 14 % der verordneten Neuroleptika für Schizophrenien eingesetzt, 18 % für andere paranoide Psychosen, 5 % für affektive Störungen und 63 % für neurotische und Schlafstörungen sowie Demenz. Aus pharmakoepidemiologischer Sicht wurden Neuroleptika danach eher anti-neurotisch oder hypnotisch als anti-psychotisch genutzt. Dies liegt unter anderem zum Beispiel an der sedierenden Wirkung der Neuroleptika, die gut zu den neuen Indikationen passt [66].

1.5 Leitlinien zur Verordnung von Neuroleptika

Bereits in einer Studie aus dem Jahr 1996 stellte sich heraus, dass mehr als zwei Drittel der manisch-depressiven Patienten in psychiatrischen Praxen (n = 222) mindestens ein Neuroleptikum einnahmen [67]. Während die Leitlinien die Verordnung von atypischen Neuroleptika bei nicht-schizophrenen Patienten durchaus empfehlen (siehe unten) muss man sich bei typischen Neuroleptika die Frage stellen, ob der Einsatz bei diesem Patientenkontext notwendig ist. Brotman et al. haben herausgefunden, dass nur 13 % von 133 bipolaren Patienten nach der Entlassung mit typischen Neuroleptika behandelt werden mussten, vor der Aufnahme in die Forschungseinrichtung wurden 72 % mit diesen Medikamenten behandelt [3].

Die Leitlinien der DGPPN empfehlen vor allem in der Therapie bipolarer Störungen einige atypische Neuroleptika. So wird zum Beispiel Aripiprazol in manischen Phasen oder als Phasenprophylaxe vorgeschlagen, allerdings wird es für depressive Episoden nicht empfohlen und es wird auf das erhöhte Akathisie-Risiko hingewiesen. Olanzapin ist ebenfalls für die genannten Einsatzgebiete indiziert, zusätzlich kann es aber auch *off-label* zur Akutbehandlung der bipolaren Depression eingesetzt werden. Quetiapin kann zur Therapie manischer und depressiver Phasen verabreicht werden, wird aber zur Phasenprophylaxe nicht empfohlen. Es heißt „Extrapyramidale Nebenwirkungen sind bei längerfristiger Behandlung zu beachten.“. Eine

Cochrane-Analyse von 28 Studien konnte zeigen, dass eine Augmentation von Antidepressiva mit atypischen Neuroleptika durchaus Vorzüge im Vergleich mit Placebo hat, wenn es um die Behandlung einer *Major Depression* geht. Allerdings wiesen die meisten der Medikamente eine schlechtere Toleranz durch die Patienten auf Grund von metabolische Nebenwirkungen oder NBS auf. Daher sind Antipsychotika ansonsten auch nur bei wahnhaften Depressionen indiziert [68]. Einzig Quetiapin konnte auch in Monotherapie eine bessere Symptomreduktion bewirken als ein Placebo [69]. Dazu passend ist seit Ende des Jahres 2010 Quetiapin nun als erstes atypisches Neuroleptikum in retardierter Form auch zur Behandlung von Episoden einer *Major Depression* als Zusatztherapie bei Patienten zugelassen, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben. Das typische Neuroleptikum Haldol sollte hingegen nach den Leitlinien vor allem in der Notfallsituation und zur Kurzzeittherapie genutzt werden. Der guten Evidenzlage für Wirksamkeit stehe die hohe Nebenwirkungsrate (NBS) gegenüber. Risperidon kann zur Behandlung der Manie und *off-label* zur Phasenprophylaxe eingesetzt werden. NBS bei höheren Dosierungen sind allerdings zu beachten. Neu ist der Wirkstoff Asenapin, der als Monotherapie zur Behandlung der Manie eingesetzt werden kann. Daten zur Langzeitbehandlung lagen nur aus einer Studie vor, so dass zu Nebenwirkungen bei längerfristiger Einnahme noch Forschungsbedarf besteht [70]. Die amerikanischen Leitlinien der *American Psychiatric Association* befürworten den Einsatz von Neuroleptika bei bipolaren Patienten auf Grund des Nebenwirkungsspektrums nur für therapierefraktäre Patienten und empfehlen ansonsten eine Monotherapie mit Stimmungsstabilisatoren [67].

Zusammenfassend kann man sagen, dass Neuroleptika im Zuge einer Indikationserweiterung immer mehr auch bei nicht-schizophrenen Patienten eingesetzt werden. Ungewiss ist jedoch, wie sich das Auftreten von NBS bei diesem neuen Patienten-klientel verhält. Haben nicht-schizophrene Patienten weniger NBS als schizophrene Patienten und ist es daher vertretbar, dass sie immer mehr Neuroleptika verschrieben bekommen? Oder ist das NBS-Risiko sogar höher als bei schizophrenen Pati-

enten? Diese Fragen sind in der Literatur nicht hinreichend beantwortet, weshalb sich die vorgelegte Studie intensiv mit diesem Thema beschäftigt hat.

1.6 Abschluss

Obwohl im Rahmen dieser Arbeit die negativen Nebenwirkungen der Neuroleptika im Vordergrund stehen, sollte nicht vergessen werden, dass diese Medikamentengruppe deutlich positive Effekte im Rahmen der psychiatrischen Behandlung erzielt. Vielen Patienten bleibt heute dank dieser Medikamente ein jahrelanger Aufenthalt auf geschützten Stationen erspart. Die Rezidivrate der Schizophrenien wird durch Neuroleptika etwa halbiert [2].

1.7 Ziele der Arbeit

Die vorgelegte Arbeit befasst sich mit dem Einfluss bestimmter Risikofaktoren auf die NBS-Prävalenz. Besonderes Augenmerk wird dabei auf die Familienanamnese für pBS und die psychiatrische Diagnose des Patienten gelegt. Insbesondere das Auftreten von NBS bei nicht-schizophrenen Patienten ist von Interesse.

1. Wie häufig sind NBS und ihre Subtypen in einer Stichprobe psychiatrischer Patienten im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck?
2. Welche der folgenden Risikofaktoren für NBS bestätigen sich: Alter und Geschlecht der Patienten, Dauer und Dosis der Neuroleptikaeinnahme oder eine Familienanamnese für primäre Bewegungsstörungen?
3. Welche Bedeutung hat die psychiatrisch diagnostizierte Erkrankung als Risikofaktor für NBS? Wie hoch ist die NBS-Prävalenz bei schizophrenen und nicht-schizophrenen Patienten?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenrekrutierung

Diese klinische, analytische Querschnittsstudie ist Teil eines im Jahr 2000 begonnenen Projektes, das an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, motorische Nebenwirkungen einer Neuroleptikatherapie erforscht.

Insgesamt nahmen 245 Patientinnen und Patienten¹ teil, 145 davon im Rahmen dieser Arbeit. Die Datenerhebung der vorliegenden Studie begann im Oktober des Jahres 2008 und dauerte bis zum August 2010.

Für die Rekrutierung lud ich Patienten zur Teilnahme an der Studie ein, die zur stationären Behandlung auf die Stationen 3, 5 und 7 in die Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, aufgenommen worden waren und die das Einschlusskriterium erfüllten.

Als Einschlusskriterium wurde festgelegt:

- Die Einnahme einer konstanten Dosis eines typischen oder atypischen Neuroleptikums für mindestens eine Woche

Die Neuroleptika waren dabei Teil der im Rahmen der stationären Behandlung verordneten Medikation.

Zum Ausschluss aus der Studie führten diese Kriterien:

- Eine neurologische Erkrankung, die zu Bewegungsstörungen führen kann
- Hinweise in der Anamnese auf ein signifikantes Schädel-Hirn-Trauma
- Die Einnahme anderer Medikamente, die ebenfalls Bewegungsstörungen verursachen können

¹ In der vorliegenden Dissertation bezeichnet der Ausdruck „Patient“, „Arzt“, etc. der Einfachheit halber gleichermaßen Patientinnen und Patienten, Ärztinnen und Ärzte etc.

Die Auswahl der Patienten erfolgte unabhängig von bestehenden oder anamnestisch bekannten Neuroleptika-induzierten Bewegungsstörungen (NBS) sowie von der psychiatrischen Diagnose.

Für die Patientenrekrutierung war ein enger und zeitintensiver Kontakt zu dem Pflegepersonal und den behandelnden Ärzten der betroffenen Stationen notwendig. Falls einzelne Patienten nicht teilnehmen wollten, wurde kurz vermerkt, warum dies nicht der Fall war. Konnten sie hingegen eingeschlossen werden, vereinbarte ich einen Termin für die körperliche Untersuchung und Befragung, die immer nach demselben Untersuchungsskript durchgeführt wurden. Der Zeitaufwand dafür betrug pro Studienteilnehmer mindestens zwei Stunden.

Anhand der Patientenakten wurden die psychiatrische Diagnose, andere bekannte Erkrankungen, die Medikation der Patienten sowie demographische Daten ermittelt.

Die Aktenanalyse, die Befragung und die Untersuchung wurden immer von derselben Person, also von mir, ausgeführt, um eine gleichartige Durchführung und Bewertung der Ergebnisse zu gewährleisten.

Alle Patienten wurden mündlich und mittels eines Informationstextes über Ziele und Hintergründe der Studie, datenschutzrechtliche Bedingungen, die ihnen bevorstehende körperliche Untersuchung und die Möglichkeit einer Blutentnahme aufgeklärt.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck in der Sitzung vom 22.2.2007 geprüft und zugelassen (Aktenzeichen 06-219).

Aus methodischen Gründen wurden für diese Arbeit einige der bewährten Vorgehensweisen aus der Rekrutierung und Untersuchung der bereits vorher eingeschlossenen Patienten übernommen. Die Ergebnisse einer Analyse der Daten der ersten 100 Patienten sind Bestandteil der Doktorarbeit von Herrn Dr. Gunnar Eismann [17]. Für die Auswertung im Rahmen dieser neuen Arbeit werden Daten aller 245 Patienten herangezogen, die Fragestellung ist naturgemäß eine neue. Somit können bereits vorhandene Ressourcen optimal genutzt werden, um neue Erkennt-

nisse auf dem Gebiet der Nebenwirkungen von Neuroleptika zu gewinnen. Da es in dieser Arbeit auch darum geht, die Diagnose als Prädiktor einer sekundären Bewegungsstörung zu untersuchen, wurde in der zweiten Rekrutierungsphase durch mich eine weitere Station der Psychiatrischen Klinik eingeschlossen, die vorwiegend nicht-schizophrene Patienten behandelt. Die erste Rekrutierungsphase war hingegen auf einer Station durchgeführt worden, die eher Patienten mit Diagnosen des schizophrenen Formenkreises behandelt.

Seit der Fertigstellung der Doktorarbeit von Herrn Dr. Gunnar Eismann waren zusätzlich 58 Patienten von Frau Prof. Dr. Meike Kasten und Frau Dr. Anja Hiller (zu dieser Zeit Assistenzärzte an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. Klinik für Neurologie des UKSH, Lübeck) untersucht worden. Die dort gewonnenen Daten wurden von mir in die unten beschriebene Datenbank eingegeben. Da für die Bearbeitung der neuen Fragestellung von mir zusätzliche Variablen eingefügt wurden, mussten diese nachträglich auch für die ersten 100 Patienten ausgefüllt werden. Dies erforderte ein ausführliches Studium der alten Akten.

2.2 Psychiatrische Diagnostik

2.2.1 Psychiatrische Anamnese

Die psychiatrische Anamnese wurde unter Verwendung eines kurzen, selbst erstellten Fragebogens (siehe Anhang Abbildung 1) erhoben. So wurden die ersten Symptome der psychiatrischen Erkrankung, der Zeitpunkt der Erstmanifestation sowie die stationären Aufenthalte in psychiatrischen Kliniken und die erstmalige Einnahme von Neuroleptika ermittelt.

2.2.2 Psychiatrische Diagnose

In Anlehnung an die DSM-IV und ICD-10 Einteilungen wurden vier Kategorien von psychiatrischen Diagnosen erstellt:

- F0/1: Organisch bedingte psychische Störungen und Abhängigkeits-
erkrankungen
- F2: Schizophrenie/Psychosen

F3: Affektive Störungen

Fx: Andere Achse I/II-Störungen²

Die Diagnose des Patienten wurde aus der Krankenhausakte ermittelt und in eine der vier Kategorien eingeteilt. Hierzu wurde Rücksprache mit dem behandelnden Arzt der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des UKSH, Campus Lübeck, gehalten. Für einen Teil der Auswertung werden die Studienteilnehmer in zwei Gruppen eingeteilt, die mit „schizophren“ und „nicht-schizophren“ bezeichnet werden. Dabei umfasst die erste Gruppe Patienten, die zur Diagnosegruppe F2 gehören. Selbstverständlich sind die Angehörigen dieser Kategorie auch von anderen Erkrankungen betroffen, die Formulierung „schizophren“ wurde hierfür nur der Einfachheit halber gewählt.

2.2.3 Bewertung der psychiatrischen Erkrankung

2.2.3.1 Brief Psychiatric Rating Scale

Die Kurze Psychiatrische Beurteilungsskala (*Brief Psychiatric Rating Scale*, BPRS; Overall und Gorham, 1962) [71] dient der Einschätzung des psychopathologischen Befundes eines Patienten und „zählt [...] auch heute noch zu den meistverwendeten Methoden in der psychiatrischen Forschung“ [72].

Die Skala (siehe Anhang Abbildung 2) beinhaltet 18 Symptomkomplexe, die hauptsächlich aus generellen psychopathologischen, affektiven und Positivsymptomen bestehen. Für einige Items (z.B. Maniertheit, Feindseligkeit) reicht die Beobachtung des Patienten durch den Untersucher aus, für andere (z.B. Schuldgefühle oder Angst) muss sich der Patient selbst einschätzen. Die Beurteilung erfolgt anhand einer siebenstufigen Skala, die von „nicht vorhanden“ bis „extrem stark“ reicht. Zur Interpretation im Rahmen dieser Arbeit wurden die Werte aller 18 Items addiert und der Gesamtwert ermittelt. Dieser „kann als Ausmaß der psychischen Gestörtheit interpretiert werden.“ [71] Unter einer Schwelle von 20 Punkten gilt ein Patient ge-

² Achse I (klinische psychische Störungen), Achse II (Persönlichkeitsstörungen) nach DSM-IV

mäß klinischer Erfahrung als leicht beeinträchtigt, bis 43 Punkte als mittelschwer und ab 44 Punkten als schwer beeinträchtigt.

2.2.3.2 GAF-Skala

Zusätzlich zur BPRS wurde die GAF-Skala (*Global Assessment of Functioning Scale* [73]) zur Beurteilung des Schweregrades der psychiatrischen Erkrankung herangezogen. Diese Skala ist Bestandteil der Achse V des DSM-IV und hilft bei der Einschätzung der Beeinträchtigung des Patienten durch die Erkrankung in psychischen, sozialen und beruflichen Bereichen. Die Bewertung sollte unabhängig von körperlichen oder Umgebungsbedingten Beeinträchtigungen erfolgen und sich auf einen Zeitraum von sieben Tagen beziehen. Die Skala deckt ein Spektrum von uneingeschränkter psychischer Gesundheit bis hin zu schwerer psychopathologischer Beeinträchtigung ab und misst damit ganz allgemein, wie der Patient im Alltag zurechtkommt. Dafür umfasst sie insgesamt 100 Punkte und ist in 10 Abschnitte von jeweils 10 Punkten aufgeteilt (s. Anhang Abbildung 3). Diese Intervalle werden durch kurze Beschreibungen der Symptome des Patienten erläutert. Zum Beispiel enthält das Intervall von 1 bis 10 Punkten die stärkste Funktionsbeeinträchtigung („Ständige Gefahr, sich oder andere schwer zu schädigen“) und das von 91-100 Punkten die geringste („Hervorragende Funktion in einem großen Bereich von Aktivitäten“). Der Untersuchende kann innerhalb der Intervalle eine noch feinere Einteilung vornehmen, um Abstufungen entsprechend zu verschlüsseln. So ist es auch möglich, Zwischenwerte (z. B. 37 oder 62) zu wählen.

2.3 Neurologische Diagnostik

2.3.1 Körperliche Untersuchung

Eine komplett standardisierte, neurologische Untersuchung wurde von mir bei jedem Patienten durchgeführt (s. Anhang Abbildung 4). Im Sinne eines „*Rater-Trainings*“ unterstützte Frau Prof. Dr. Meike Kasten mich dabei während des ersten Jahres, um eine immer gleiche Untersuchung zu gewährleisten. Nach dieser Einarbeitungsphase wurden die von mir eingeschlossenen Patienten stichprobenartig von Frau Prof. Dr. Meike Kasten nachuntersucht.

Neben der eben genannten Untersuchung wurden die nun folgenden Rating-Skalen von mir genutzt, um Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen zu diagnostizieren.

2.3.2 Bewertung einer Neuroleptika-induzierten Bewegungsstörung

Mittels der folgenden Skalen wurden der Schweregrad der diagnostizierten NBS bewertet und differentialdiagnostisch mögliche Bewegungsstörungen, wie z. B. ein essentieller Tremor, ausgeschlossen:

Tabelle 1: Skalen zur Bewertung einer NBS

Akathisie	Frühdyskinesie	Tardive Dyskinesie	Parkinsonoid
Hillside-Akathisieskala	Skala für abnormale unwillkürliche Bewegungen (SKAUB)		<i>Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Part III</i>
Barnes-Akathisieskala	Beurteilungsskala für zervikale Dystonien (Tsui-Skala)		Schriftprobe und Archimedisches Spiralen
	Beurteilungsskala für die idiopathische Torsionsdystonie (Burke-Skala)		

Im Folgenden wird auf die verwendeten Skalen näher eingegangen:

2.3.2.1 Hillside-Akathisieskala

Die deutsche Version der Hillside-Akathisieskala [74] beurteilt den Patienten im Sitzen, Stehen und Liegen für jeweils 2 Minuten (siehe Anhang Abbildung 5). Dabei werden zuerst subjektive Kriterien abgefragt, bevor der Untersuchende die Akathisie in verschiedenen Körperteilen objektiv mit 0 bis 4 Punkten bewertet. Für diese Studie wurde nur der letzte Abschnitt der Skala genutzt und die erreichte Gesamtpunktzahl in die Auswertung einberechnet. Dazu wird eine Globalbeurteilung des Schweregrades der Beeinträchtigung von 0 (= „Nicht beurteilbar“) bis 7 (= „Akathisie schwerster Ausprägung“) vorgenommen.

2.3.2.2 Barnes-Akathisieskala

Auch die Barnes-Akathisieskala [75] besteht aus subjektiven und objektiven Anteilen. Zuerst beobachtet der Untersuchende die Bewegungen im Sitzen und Stehen, dabei kann er diese mit „0 Punkte“ (= „normal“) bis „3 Punkte“ (= „ständige ruhelose Bewegungen“) bewerten. Danach wird der Patient nach subjektiven Merkmalen wie „Wissen um die Ruhelosigkeit“ und „Leidensdruck durch die Ruhelosigkeit“ befragt. Die Antworten werden mit „0 Punkte“ (= „Keine innere Ruhelosigkeit bzw. kein Leidensdruck“) bis „3 Punkte“ (= „Bewusstsein eines dringenden Bedürfnisses, sich ständig zu bewegen und / oder starker Wunsch zu gehen bzw. starker Leidensdruck“) bewertet. Zusammenfassend wird am Ende das Merkmal „Globale klinische Beurteilung der Akathisie“ von „0 Punkte“ (= „Nicht vorhanden“) bis „5 Punkte“ (= „Schwere Akathisie“) in sitzender und stehender Position erfasst. Die Werte der einzelnen Abschnitte der Skala wurden für die Auswertung zu einem Gesamtwert addiert (s. Anhang Abbildung 6).

2.3.2.3 Skala für abnormale unwillkürliche Bewegungen (SKAUB)

Zur Bewertung von Spätdyskinesien wurde die Skala für abnorme unwillkürliche Bewegungen (Deutsche Version: SKAUB, Seeler und Kulhanek, 1980; englische Originalversion: *Abnormal Involuntary Movement Scale* - AIMS, [76]) verwendet.

Sie ist in fünf Untergruppen (Faziale und orale Bewegungen, Extremitäten- und Rumpfbewegungen, Gesamtbeurteilung und Zahnstatus) aufgeteilt (s. Anhang Abbildung 7). Der Untersuchende muss verschiedene Symptome – zum Beispiel Bewegungen der mimischen Muskulatur oder der oberen Extremität – beurteilen. Hierfür existieren fünf Abstufungen (0 = keine, 1 = minimale, möglicherweise sogar normale, 2 = leichte, 3 = mäßige, 4 = schwere Bewegung). Während der Zahnstatus zusätzlich zur Diagnose von oralen Dyskinesien begutachtet wird, kann im Rahmen der Gesamtbeurteilung bewertet werden, in welchem Umfang sich der Patient der abnormen Bewegungen bewusst ist.

2.3.2.4 Beurteilungsskala für zervikale Dystonien (Tsui-Skala)

Litten Patienten an zervikalen Dystonien, wurden diese mittels der Tsui-Skala (*Tsui Rating Scale for Cervical Dystonia*) [77] dokumentiert.

Hierbei handelt es sich um ein Untersuchungsinstrument, welches im Sitzen, Stehen und Gehen das Ausmaß der Dystonie erfasst. Der Grad der Halsdrehung oder -neigung sowie die Dauer der Verkrampfung, aber auch ein zusätzliches Auftreten von Schulter elevation oder Tremor werden beurteilt. Der addierte Gesamtwert aller dieser Faktoren ergibt den Schweregrad dieser Bewegungsstörung (s. Anhang Abbildung 8).

2.3.2.5 Beurteilungsskala für die idiopathische Torsionsdystonie (Burke-Skala)

Die Beurteilungsskala für die idiopathische Torsionsdystonie besteht aus zwei Abschnitten und wurde von Burke et al. [78] erstellt.

Der erste Teil beinhaltet die „Behinderungsskala“ – hier soll der Patient Auskunft über die Fähigkeit zur Durchführung von sieben Alltagsaktivitäten geben. Für jede Tätigkeit kann der Untersucher null bis vier Punkte vergeben, wobei null für keine und vier für eine schwere Funktionsbeeinträchtigung steht. Am Ende werden die Punkte der einzelnen Aktivitäten zu einem Gesamtwert addiert. Je höher dieser ist, desto größer ist die Einschränkung des Patienten im täglichen Leben.

Im zweiten Teil geht es um die Einschätzung des Schweregrades der Dystonie durch den Untersuchenden. Dabei wird die Ausprägung der Bewegungsstörung allgemein sowie beim Sprechen und Schlucken beobachtet und als „Provokationsfaktor“ bezeichnet. Danach wird der Grad der Dystonie in sechs Körperregionen als so genannter „Schwerefaktor“ eingestuft.

Am Ende werden die Werte des entsprechenden Provokationsfaktors mit den Werten der Schwerefaktoren (die zuvor noch mit 0,5 bzw. 1 gewichtet werden) in einer Auswertungstabelle multipliziert und die Ergebnisse addiert (s. Anhang Abbildung 9). Erreicht ein Patient den Maximalwert von 120 Punkten, deutet das auf eine stark ausgeprägte motorische Störung hin.

2.3.2.6 Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Die *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, Part III nach Fahn und Elton [79] gehört laut Ramaker et al. zu den am meisten „evaluierten, validen und bewährten Skalen“, die zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes und Schweregrades des Parkinsonsyndroms weltweit eingesetzt werden [80]. In der vorliegenden Studie wurde nur der dritte Teil „Motorische Untersuchung“ durchgeführt (siehe Anhang Abbildung 10). Diese standardisierte klinische Untersuchung erfasst die motorischen Fähigkeiten eines Patienten und dient damit der Quantifizierung der Symptomschwere. Hierzu werden 14 verschiedene Symptome überprüft und mit „0 Punkte“ (Symptom fehlt) bis „4 Punkte“ (starke Ausprägung des Symptoms) bewertet. Insgesamt können 56 Punkte erreicht werden.

Dadurch sollen die Kardinalsymptome eines Parkinsonsyndroms, nämlich Rigor, Ruhetremor, Bradykinese und posturale Instabilität, ermittelt werden. Mithilfe der „*UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria*“ [49], nach denen ein Patient an einer Bradykinese und mindestens einem weiteren Symptom wie Rigor, Tremor oder posturaler Instabilität leiden muss, konnte dann die Diagnose eines Parkinsonsyndroms gestellt werden. Diese Kriterien, die zur Diagnostizierung eines primären Parkinsonsyndroms herangezogen werden, wurden hier angewandt, um ein sekundäres Parkinsonsyndrom zu definieren.

Nicht beachtet wurden die Ausschlusskriterien „Neuroleptikaeinnahme“ und „positive Familienanamnese“ dieses Diagnoseinstrumentes, um dem Studienziel gerecht zu werden.

2.3.2.7 Schriftprobe und Archimedische Spiralen:

Während in der körperlichen Untersuchung bereits untersucht wurde, ob ein Ruhe-, Aktions- oder Haltetremor vorliegt, dienten die folgenden zwei Tests der Dokumentation dieser Tremorformen sowie der Überprüfung der Handschrift und der Fähigkeit zu koordinierten Handbewegungen. Beide Untersuchungen sind Teil einer klinischen Tremor-Beurteilungsskala [81], die von Fahn et al. entworfen und in einem Buch über die Parkinson-Erkrankung und Bewegungsstörungen veröffentlicht wurde. Im

Rahmen dieser Studie wurde nur ein Teil der Skala verwendet (siehe Anhang Abbildung 11). Patienten mit einem Tremor sollten identifiziert werden; im Anschluss daran musste festgestellt werden, ob es sich zum Beispiel um einen essentiellen oder um einen medikamentös-induzierten Tremor handelte. Außerdem wurde bei der Schriftprobe darauf geachtet, ob eine Mikrographie zu beobachten ist, also ein Symptom des Parkinsonsyndroms, wie durch Jankovic 2008 beschrieben [50].

2.3.2.8 Schriftprobe

Alle Patienten wurden gebeten, mit einem Kugelschreiber den Satz „Die Wellen schlagen hoch“ auf ein weißes Blatt Papier zu schreiben. Die Bewertung erfolgte nach Fahn et al. mittels einer Skala von null bis vier (siehe Anhang Abbildung 11), wobei „vier“ eine starke Beeinträchtigung bzw. die Unfähigkeit zur Ausführung bedeutet. Um eine Mikrographie zu erkennen, wurde auf eine Verkleinerung des Schriftbildes im Satzverlauf geachtet.

2.3.2.9 Archimedische Spirale

Das Zeichnen von archimedischen Spiralen ist nach Saunders-Pullman et al. ein objektiver Test, der zur „Quantifizierung motorischer Funktionen“ bei Parkinsonsyndromen eingesetzt wird [82]. Hierfür befinden sich auf einem Untersuchungsbogen (siehe Anhang Abbildung 11) zwei vorgezeichnete Spiralen. Die Patienten wurden gebeten, einmal mit der linken und einmal mit der rechten Hand zwischen den Linien der Spirale mit einem Kugelschreiber ebenfalls eine Spirale zu zeichnen und so die vorgegebenen beiden schwarzen Punkte zu verbinden. Außerdem sollten sie weitere Punkte waagrecht miteinander verbinden und dabei Abstand zur Randmarkierung einhalten. Das Aufstützen der Hand oder des Armes wurde nicht erlaubt. Entscheidend für das Ergebnis war, ob eine Verlangsamung der Linienzüge im Verlauf des Zeichnens oder eine Übermalung der Linien festgestellt werden konnte.

2.4 Interviews

2.4.1 Semi-strukturiertes Interview zu bisheriger Medikation und Nebenwirkungen

Alle Teilnehmer wurden zur bisherigen Einnahme von Neuroleptika befragt (siehe Anhang Interview 1). Der Untersuchende notierte dabei Dosis und Dauer der Medikation, sofern sich der Patient daran erinnern konnte. Das Auftreten von NBS in der Vergangenheit, also von typischen Symptomen eines Parkinsonoids, einer Früh- oder Spätdyskinesie bzw. Akathisie, wurde ebenfalls ermittelt. Der Untersuchende hielt daraufhin fest, ob therapeutische Konsequenzen gezogen worden waren, wie etwa eine Änderung der Medikation, die Gabe eines Anticholinergikums oder ein Absetzen des Neuroleptikums, und überprüfte soweit möglich die Angaben der Patienten mittels früherer Akten.

2.4.2 Semi-strukturiertes Interview zur Erhebung der Familienanamnese

Bei allen Teilnehmern der Studie wurde die Familienanamnese für primäre extrapyramidal-motorische Bewegungsstörungen erhoben (s. Anhang Interview 2). Zu diesem Zweck wurde jeder Verwandte ersten bis dritten Grades mit Hilfe des Fragebogens besprochen. Als Angehörige ersten Grades gelten leibliche Eltern, Geschwister und Kinder der Patienten.

Ein erstes Interview war 1999 durch Klein et al. in einer großen epidemiologischen Studie in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, etabliert worden [83] und hatte dort bereits verlässliche Daten erbringen können. Für die vorliegende neue Studie wurde das Interview angepasst. Da die Erkrankungen Restless Legs und Essentieller Tremor zu den häufigsten Bewegungsstörungen zählen, wurden sie ebenfalls aufgenommen. In der Auswertung wurden allerdings nur jene Variablen berücksichtigt, die für *alle* Patienten erhoben worden waren. Wichtig war dabei, dass der Untersuchende einzelne Symptome der Krankheitsbilder beschrieb und nicht nur den medizinischen Fachterminus der Erkrankung nannte. Dies diente dazu, Patienten, die mit medizinischen Ausdrücken nicht vertraut sind, die Befragung zu erleichtern und gegebenenfalls auch nicht di-

agnostizierte Erkrankungen in der Familie zu erfassen. Milde Ausprägungen verschiedener Bewegungsstörungen wie Dystonien oder essentieller Tremor bleiben nämlich häufig undiagnostiziert.

Mithilfe dieses Interviews wurden Hinweise für Symptome folgender Erkrankungen ermittelt:

- Parkinsonsyndrom
- Essentieller Tremor
- Formen der primären Dystonie
- Psychiatrische Erkrankung, sowie gegebenenfalls genauere Angaben zur Diagnose, zur (medikamentösen) Therapie und zum Auftreten von NBS

Die Diagnosen wurden dann mit Hilfe der im Anhang (siehe

Anhang Tabelle 2-5) abgebildeten Kriterien für die jeweilige Bewegungsstörung gestellt. Allerdings konnten nicht alle Kriterien eingehend geprüft werden. So ließen sich zum Beispiel die Ausschlusskriterien für die Diagnose Restless Legs (Niereninsuffizienz, Schwangerschaft) nur aus den mündlichen Angaben des Patienten erschließen.

Es wurde zusätzlich erhoben, ob Kontakt zu dem jeweiligen Angehörigen besteht, um sicherzustellen, dass die Antworten des Patienten zuverlässig waren.

Jeder Patient wurde befragt, ob der Untersuchende seine Familie kontaktieren dürfe, um diese ebenfalls zu befragen und neurologisch zu untersuchen.

2.5 Blutuntersuchung

Im Rahmen der Untersuchungen habe ich, sofern der Patient einverstanden war, jeweils zwei EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure) - Röhrchen venöses Blut abgenommen. Daraus wurde im Labor des Instituts für Neurologie, Sektion für Neurogenetik, DNA extrahiert und zunächst gelagert. Im Rahmen verschiedener genetischer Projekte wurden Kandidatengene für NBS untersucht, so zum Beispiel Polymorphismen im *MDR1*, *ATP1A3* und *DYT 1* Gen. Die Ergebnisse sind von Kasten et al. im Jahr 2010 veröffentlicht worden [16].

2.6 Statistische Verfahren und Software

Bei der Auswahl der statistischen Analyseverfahren unterstützte Frau Prof. Dr. Meike Kasten die Studie.

Die statistischen Analysen wurden mit dem *Statistical Package for Social Science* (SPSS) Version 18.0 durchgeführt. Hierfür wurden die Daten aller 245 Patienten pseudonymisiert und in 183 Variablen einer SPSS-Tabelle eingefügt. Fehlte ein Parameter, wurde dieser nicht ausgewertet; somit wurden nur vollständige Datensätze verwendet. Mit Hilfe einer nicht an der Dateneingabe beteiligten Person wurden redundante Daten auf Stimmigkeit überprüft und mögliche Eingabefehler identifiziert. Dies erfolgte mittels Plausibilitätsprüfungen, zum Beispiel ob Symptome und Diagnosen der Patienten übereinstimmten. Außerdem wurden die an unterschiedlichen Stellen (redundant) in der Datenbank eingegebenen Variablen kontrolliert. Stichprobenartig wurden Einträge in den Untersuchungsskripten mit denen in der Datenbank verglichen und alle Variablen auf ungültige Zahleneingaben überprüft.

Es wurde bestimmt, dass ein $p\text{-Wert} < 0,05$ als Zeichen statistischer Signifikanz angesehen wird.

2.6.1 Univariate Analysen

Während für kategoriale Variablen Häufigkeiten, Kreuztabellen und Chi-Quadrattests berechnet wurden, führte ich für numerische Variablen abhängig von der Zahl zu vergleichender Gruppen ANOVA-Analysen durch.

Um eine Darstellung zu erlauben, die zugleich Präzision und Signifikanz veranschaulicht, wurden 95%-Konfidenzintervalle berechnet.

2.6.2 Multivariate Analysen

Die Variablen, für die sich in den univariaten Analysen ein signifikanter Zusammenhang zeigte, wurden dann mittels logistischer Regression weiter untersucht, um signifikante Prädiktoren zu identifizieren. Hierbei ging es auch darum, herauszufinden, wie häufig NBS in Abhängigkeit von der psychiatrischen Diagnose auftreten.

Als abhängige Variable galt das Auftreten von NBS aktuell oder in der Vergangenheit, zusätzlich mit Unterteilung in die vier Subtypen.

Unabhängige Variablen waren das Geschlecht, die psychiatrische Diagnose, die positive oder negative Familienanamnese hinsichtlich primärer Bewegungsstörungen, der BPRS-Schweregrad (eingeteilt wie oben beschrieben), sowie die folgenden von mir definierten Gruppen:

Tabelle 2: Definierte Gruppen für die logistische Regression

Alter:

(1) 18-40 Jahre,	(2) 41-60 Jahre,	(3) > 60 Jahre
------------------	------------------	----------------

Dauer der Medikation:

(1) < 6 Monate	(2) 6 Monate-5 Jahre	(3) > 5 Jahre
----------------	----------------------	---------------

Dosis:

(1) Niedrig	(2) Mittel	(3)Hoch
-------------	------------	---------

Die Dauer der Medikation wurde dabei für die Therapie mit typischen und atypischen Neuroleptika und für die Einnahme von Neuroleptika ohne Differenzierung der Art des Neuroleptikums notiert. Im Anhang (siehe Anhang Tabelle 1) finden sich die Dosisintervalle basierend auf klinischer Praxis in drei Kategorien eingeteilt.

3 Ergebnisse

In diesem Abschnitt erfolgt zunächst eine Charakterisierung der Gruppen, die zur Auswertung der Daten erstellt wurden. Insgesamt nahmen an dieser Studie 245 Patienten teil. Die Zusammensetzung der Gruppen erfolgte folgendermaßen:

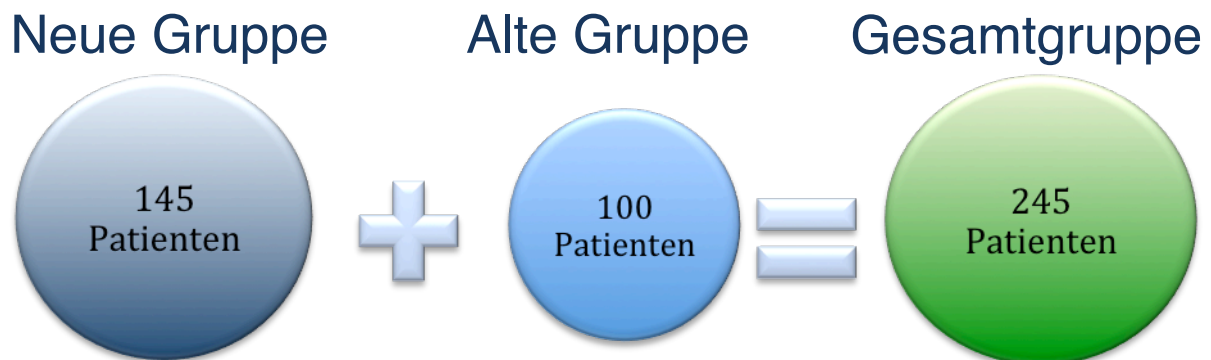


Abbildung 3: Zusammensetzung der Studienpopulation

Die neue Gruppe beinhaltet die von mir rekrutierten 87 Patienten sowie die Daten der zuvor von Frau Prof. Dr. Meike Kasten und Frau Dr. Anja Hiller eingeschlossenen 58 Patienten. Die Patienten der alten Gruppe wurden wie oben bereits erläutert von Herrn Dr. Gunnar Eismann im Rahmen seiner Dissertation untersucht. Zum besseren Verständnis wird im weiteren Verlauf zu Beginn jedes Abschnitts eine Übersicht über die für diesen Teil berücksichtigten Gruppen gegeben.

3.1 Charakterisierung der Gesamtgruppe

3.1.1 Alter und BPRS-Score

Wie in Tabelle 3 zu sehen ist, verteilten sich die 245 Patienten auf die vier von uns gewählten Diagnosegruppen. Es nahmen 106 Männer und 139 Frauen an der Studie teil. Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises waren die häufigste Diagnose, gefolgt von den affektiven Störungen. Die anderen beiden Diagnosegruppen waren seltener vertreten.

Eine ANOVA-Analyse zeigte, dass Patienten mit einer affektiven Störung durchschnittlich signifikant älter waren als die Patienten mit anderen Diagnosen ($p < 0,001$). Die Patienten mit den Fx-Diagnosen waren im Durchschnitt am jüngsten. Die

am häufigsten vertretene Diagnose in der Gruppe Fx war die Borderline-Persönlichkeitsstörung.

Betrachtet man den BPRS-Wert, zeigt sich, dass der Großteil der Patienten mit einer mittleren Punktzahl beurteilt wurde.

Tabelle 3: Charakterisierung der Gesamtgruppe

Psychiatrische Diagnose	F0/1	F2	F3	Fx	Gesamt
Patientenanzahl	20	121	84	20	245
Alter (s. d.)	42,8 (18,1)	38,2 (13,2)	49,3 (13,3)	33,7 (10,3)	42,0 (14,5)
BPRS „niedrig“	1	4	2	1	8
BPRS „mittel“	14	78	69	16	177
BPRS „hoch“	5	39	13	3	60

3.1.2 Geschlechterverteilung

Unter den Patienten mit einer affektiven Störung waren mehr als doppelt so viele Frauen wie Männer vertreten, unter denen mit einer Fx-Diagnose sogar dreimal so viele. In den Gruppen mit den Patienten mit den Diagnosen F0/1 und F2 überwogen hingegen die Männer.

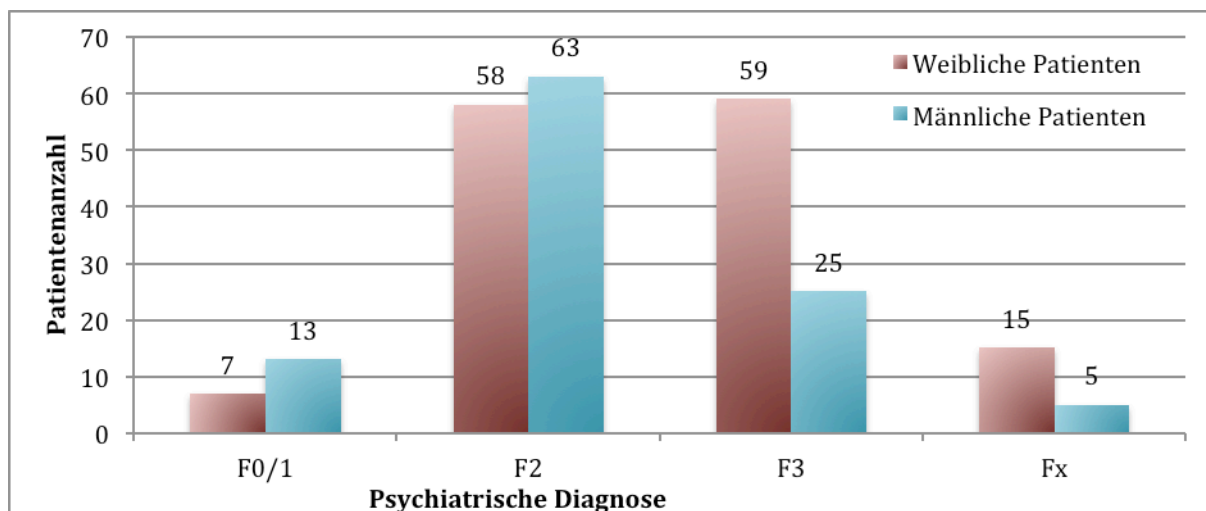


Abbildung 4: Geschlechterverteilung bezogen auf die psychiatrische Diagnose in der Gesamtgruppe

3.1.3 Neuroleptische Medikation

3.1.3.1 Expositionsdauer und Dosierung

Die Expositionsdauer zu typischen und/oder atypischen Neuroleptika war signifikant am längsten in der Gruppe der Patienten mit F2-Diagnosen ($p < 0,001$). Insgesamt nahm der größte Teil der Studienteilnehmer die Neuroleptika allerdings erst weniger als 6 Monate ein.

Tabelle 4: Expositionsdauer zu Neuroleptika in der Gesamtgruppe

Psychiatrische Diagnose	Expositionsdauer		
	<6 Monate	6 Monate bis 5 Jahre	> 5 Jahre
F0/1	11	6	3
F2	34	41	46
F3	50	23	11
Fx	6	10	4
Gesamt	101	80	64

231 Patienten hatten entweder irgendwann in ihrem Leben ein atypisches Neuroleptikum erhalten oder nahmen es aktuell ein. 126 Studienteilnehmer waren hingegen in der Vergangenheit oder aktuell exponiert zu typischen Neuroleptika. 112 Patienten hatten entweder berichtet, dass sie bereits beide Typen eingenommen hatten, oder nahmen sie gegenwärtig. Von den 93 Patienten in der Gesamtgruppe die zum Zeitpunkt der Untersuchung akut NBS zeigten, nahmen 84 (90 %) ein atypisches Neuroleptikum und 9 (10 %) ein typisches ein. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht oder BPRS-Score zwischen jenen Patienten, die mit typischen, und denen, die mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden.

Bezüglich der Neuroleptika - Dosierung zeigt sich, dass aktuell 27 % der Patienten der Gesamtgruppe eine niedrige Dosis, 50 % eine mittlere und 23 % eine hohe zu

sich nahmen. Betrachtet man nur die Patienten mit NBS zum Zeitpunkt der Untersuchung, nahmen 22 % ihre Neuroleptika in niedriger, 53 % in mittlerer und 26 % in hoher Dosierung ein.

3.2 Vergleich der neuen und alten Gruppe

3.2.1 Alter und BPRS-Score

In die neue Gruppe wurden 58 Männer und 87 Frauen eingeschlossen, in die alte 48 Männer und 52 Frauen. Es zeigte sich in beiden Gruppen, dass die Patienten mit einer F2 - Diagnose durchschnittlich jünger waren als Patienten mit einer affektiven Störung. In der neuen Gruppe waren die Patienten mit F0/1 Diagnosen signifikant am ältesten ($p < 0,001$), in der alten Gruppe waren es die Patienten mit F3-Diagnosen ($p = 0,020$). Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit des Patienten wurde durch die Untersuchenden am häufigsten ein mittlerer BPRS-Score vergeben. Bemerkenswert ist, dass die neue Gruppe einen höheren Anteil an Studienteilnehmern mit einer F3-Diagnose einschließt als die alte. In letzterer sind die schizophrenen Patienten hingegen verhältnismäßig häufiger vertreten.

Tabelle 5: Vergleich der neuen und alten Gruppe

Psychiatrische Diagnose	F0/1	F2	F3	Fx	Gesamt
Patientenanzahl: neue /alte Gruppe	6/14	59/62	66/18	14/6	145/100
Alter (s. d.) neue Gruppe	54,5 (20,5)	38,5 (12,5)	50,0 (12,6)	33,6 (10,7)	43,9 (14,3)
Alter (s. d.) alte Gruppe	37,8 (14,9)	38,0 (13,9)	49,8 (15,9)	37,0 (9,2)	40,0 (14,7)
BPRS niedrig neue/alte Gruppe	0/1	2/2	2/0	1/0	5/3

BPRS mittel neue/alte Gruppe	4/10	39/39	55/14	13/3	111/66
BPRS hoch neue/alte Gruppe	2/3	18/21	9/4	0/3	29/31

3.2.2 Geschlechterverteilung

Vergleicht man die Geschlechterverteilung abhängig von den Diagnosegruppen in der neuen und alten Gruppe, fällt folgendes auf: In den Diagnosegruppen F3 und Fx ist der Frauenanteil erhöht, dies gilt für die alte und für die neue Gruppe. In der Gruppe der Patienten mit Diagnosen des schizophrenen Formenkreises überwiegt in der neuen Gruppe hingegen der Männeranteil, in der alten Gruppe ist das Verhältnis ausgeglichen.

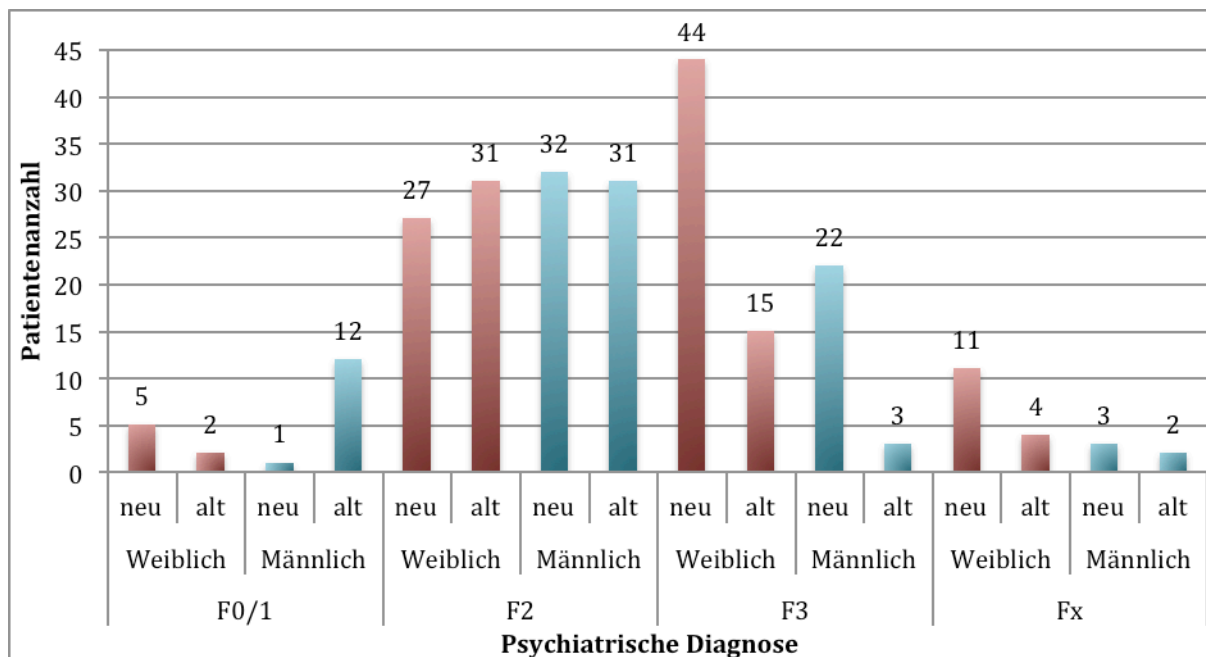


Abbildung 5: Geschlechterverteilung bezogen auf die Diagnosegruppe in der neuen und alten Gruppe, neu = neue Gruppe, alt = alte Gruppe

3.2.3 Neuroleptische Medikation

3.2.3.1 Expositionsdauer und Dosierung

Patienten mit Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises erhielten ihre neuroleptische Medikation signifikant am längsten (neue Gruppe: $p < 0,001$, alte Gruppe: $p = 0,046$). Während in der alten Gruppe die Patienten mit einer mittleren Expositi-

onsdauer überwiegen, nahmen die Studienteilnehmer in der neuen Gruppe ihre Medikamente am häufigsten kürzer als 6 Monate ein.

Tabelle 6: Expositionsdauer zu Neuroleptika in der neuen und alten Gruppe

	Expositionsdauer		
Psychiatrische Diagnose	<6 Monate	6 Monate bis 5 Jahre	> 5 Jahre
F0/1 (alte/neue Gruppe)	4/7	2/4	0/3
F2 (alte/neue Gruppe)	17/17	16/25	26/20
F3 (alte/neue Gruppe)	40/10	16/7	10/1
Fx (alte/neue Gruppe)	3/2	7/3	3/1
Gesamt (alte/neue Gruppe)	64/36	41/39	39/25

Alle Patienten der neuen Gruppe hatten irgendwann in ihrem Leben oder aktuell ein atypisches Neuroleptikum erhalten, 42 % ein typisches. In der alten Gruppe waren es nur 87 % der Patienten, die entweder früher oder derzeit ein atypisches Neuroleptikum einnahmen, 66 % waren hingegen in der Vergangenheit oder aktuell exponiert zu typischen Neuroleptika.

Patienten mit typischen Neuroleptika unterschieden sich bezüglich des Alters, des Geschlechts oder des BPRS-Scores nicht von Patienten mit atypischen Neuroleptika. Dies gilt für die neue und die alte Gruppe.

Ebenfalls für beide Gruppen gilt, dass wenn ein Neuroleptikum erst kürzer als 5 Jahre eingenommen wurde, es mehr als doppelt so häufig ein atypisches war. Lag die Einnahmedauer hingegen bei mehr als 5 Jahren, war das Verhältnis zwischen den Patienten mit typischen Neuroleptika und denen, die ein atypisches einnahmen, ausgeglichen.

Von den Patienten mit NBS in der neuen Gruppe nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung 23 % ihre Neuroleptika in niedriger, 48 % in mittlerer und 28 % in hoher

Dosierung ein. Für alle Patienten dieser Gruppe galt, dass 32 % eine niedrige Dosis, 46 % eine mittlere und 22 % eine hohe einnahmen. In der alten Gruppe nahmen aktuell 21 % eine niedrige, 54 % eine mittlere und 25 % eine hohe Dosierung ein, Patienten mit NBS nahmen hier in 18 % aktuell eine niedrige, in 61 % eine mittlere und in 21 % eine hohe Dosis ein.

3.2.3.2 Medikation der Patienten ohne NBS

Von den Studienteilnehmern, die keine NBS zeigten, nahmen in der Gesamtgruppe 94 % der Patienten aktuell oder in der Vergangenheit ein atypisches Neuroleptikum und 34 % der Patienten ein typisches. Die Dosis dieser Patienten war aktuell in 30 % der Fälle niedrig, in 53 % mittel und in 17 % hoch.

3.3 NBS-Prävalenz

Insgesamt zeigten 142 von 245 und damit 58 % der Patienten NBS. In der neuen Gruppe waren es 76 (= 52 %) Patienten, in der alten 66 (= 66 %). Hier wurden sowohl akut aufgetretene als auch von den Patienten nur berichtete Nebenwirkungen berücksichtigt. Aktuell durch die Untersucher diagnostizierte NBS waren in der Gesamtgruppe bei 38 % der Patienten, in der neuen Gruppe bei 41 % und in der alten Gruppe bei 33 % vertreten.

Unter den Studienteilnehmern mit NBS (aktuell oder berichtet) in der Gesamtgruppe zeigten sich die verschiedenen Subtypen mit der in Abbildung 6 dargestellten Häufigkeit. Von allen in die Gesamtgruppe / neue Gruppe eingeschlossenen Patienten zeigten 25 % / 15 % eine Frühdyskinesie, 37 % / 36 % ein Parkinsonoid, 20 % / 21 % eine Akathisie und 9 % / 11 % eine Spätdyskinesie. 48 % der Patienten der Gesamtgruppe mit einer Frühdyskinesie, 47 % der Patienten mit einem Parkinsonoid und 59 % der Patienten mit einer Spätdyskinesie waren männlich. Bei der Akathisie war das Geschlechterverhältnis ausgeglichen.

Zu beachten ist, dass einige Patienten mehr als einen Subtyp aktuell oder in der Vergangenheit aufwiesen. Am häufigsten (91 von den 142 Patienten mit NBS) trat ein Parkinsonoid auf.

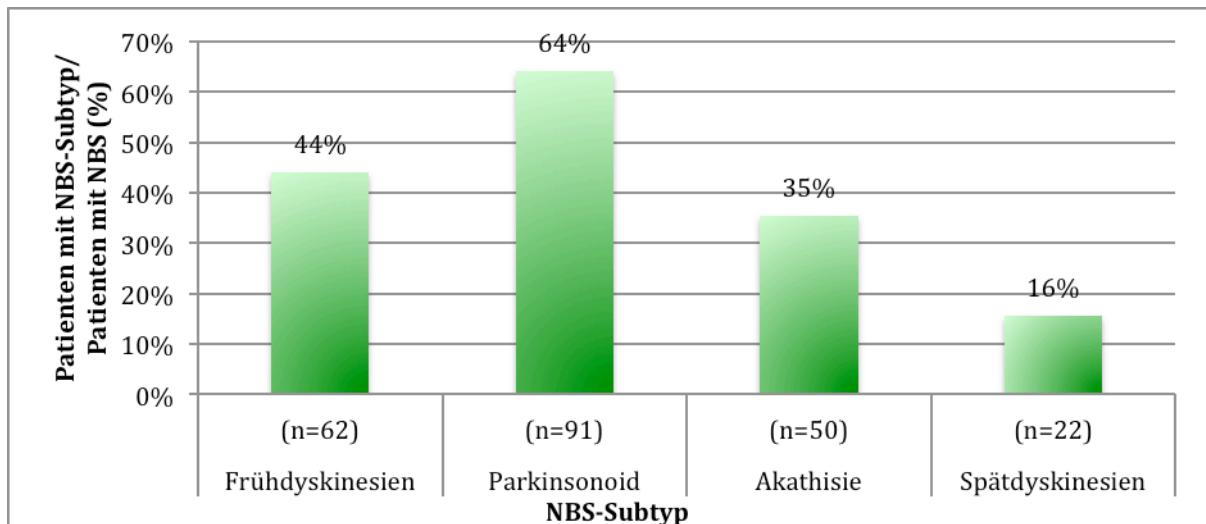


Abbildung 6: Häufigkeit der NBS-Subtypen in der Gesamtgruppe. Die Prozentzahlen zeigen jeweils den Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Subtyp von allen Patienten mit NBS in der Gesamtgruppe.

Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Subtypen in der neuen und in der alten Gruppe. Hier wird deutlich, dass unter den ersten 100 Patienten mehr Patienten eine Frühdyskinesie zeigten. Die anderen Subtypen waren hingegen bei den Studienteilnehmern der neuen Gruppe etwas häufiger.

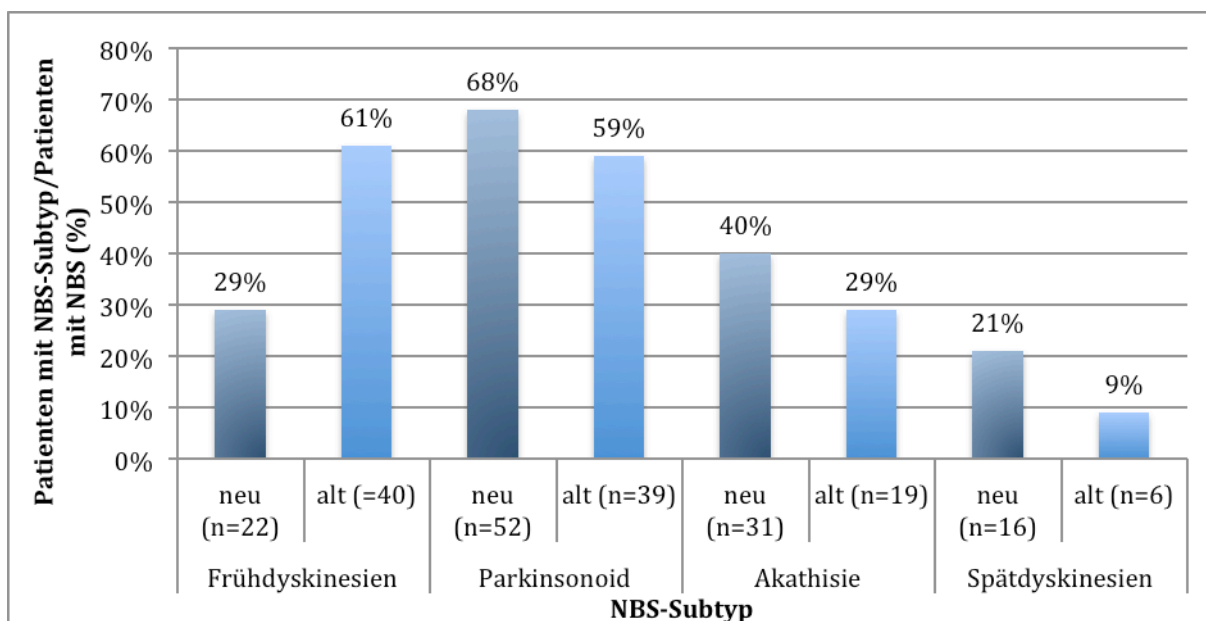


Abbildung 7: Häufigkeit der NBS-Subtypen in der neuen und alten Gruppe (neu = neue Gruppe, alt = alte Gruppe). Die Prozentzahlen zeigen jeweils den Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Subtyp von allen Patienten mit NBS in der entsprechenden Gruppe.

Von den 22 Patienten mit Spätdyskinesien in der Gesamtgruppe hatte nur einer keine zusätzlichen NBS; alle bis auf zwei dieser Patienten hatten ihre Neuroleptika mehr als 6 Monate eingenommen.

3.4 Risikofaktoren für NBS in der Gesamtgruppe

Der Aufbau des folgenden Kapitels setzt sich folgendermaßen zusammen: Um signifikante Risikofaktoren für NBS zu ermitteln, wurden unterschiedliche χ^2 -Tests durchgeführt. Hierfür wurden die folgenden möglichen Risikofaktoren getestet:

- ✓ Alter der Patienten
- ✓ Geschlecht der Patienten
- ✓ Einnahmedauer der Neuroleptika
- ✓ Dosierung der Neuroleptika
- ✓ Psychiatrische Diagnose
- ✓ Familienanamnese für pBS

Da insbesondere die Familienanamnese für pBS in dieser Studie eine große Rolle spielt, wird auf diesen Risikofaktor im Anschluss an die Präsentation der Ergebnisse des χ^2 -Tests ausführlich eingegangen. Um einer weiteren Fragestellung dieser Arbeit intensiver nachzugehen, folgt danach eine zusätzliche Betrachtung des Risikofaktors „psychiatrische Diagnose“.

3.4.1 Alter

Eine statistisch signifikante Beziehung besteht zwischen dem Alter der Patienten und der Lebenszeitprävalenz von NBS ($p = 0,006$). Während bei den Patienten unter 40 Jahren 69 % Nebenwirkungen zeigten, waren diese bei den 40 bis 60jährigen in 47 % und bei den über 60jährigen Patienten in 55 % der Fälle vertreten.

Frühdyskinesien sind häufiger bei jungen Patienten: 65 % der Studienteilnehmer mit dieser Nebenwirkung waren unter 40 Jahre alt, 27 % zwischen 40 und 60 und nur 8 % waren über 60 Jahre alt ($p = 0,002$).

Das Auftreten von Parkinsonoid, Spätdyskinesie und Akathisie ist nicht mit dem Alter assoziiert.

3.4.2 Geschlecht

Während 65 % der Männer NBS zeigten, waren es nur 53 % der Frauen. Damit konnte für das Geschlecht ebenfalls eine statistisch signifikante Beziehung zu dem Auftreten von NBS nachgewiesen werden ($p = 0,048$).

3.4.3 Einnahmedauer der Neuroleptika

Auch die Dauer der Exposition zu Neuroleptika (unabhängig von der Art des Medikamentes) ist signifikant mit der Lebenszeitprävalenz von NBS verbunden ($p < 0,001$). Während Patienten, die ein Neuroleptikum erst seit weniger als 6 Monaten einnahmen, nur in 39 % der Fälle eine Nebenwirkung zeigten, waren es unter den Patienten mit einer Einnahmedauer von 5 Monaten bis 6 Jahren bereits 61 % und bei einer Exposition von mehr als 6 Jahren 84 %.

3.4.4 Dosierung der Neuroleptika

Für die Variable Dosis ergab sich bei den χ^2 -Tests keine statistische Beziehung zur Lebenszeitprävalenz von NBS. Für diese Berechnung wurde nur die aktuelle Dosis mit akuten Nebenwirkungen verglichen, die von den Patienten berichteten NBS wurden vernachlässigt. Zum Zeitpunkt der Untersuchung zeigten 93 von 245 beziehungsweise 60 von 145 Patienten NBS; ihre Datensätze konnten daher in diese Auswertung einbezogen werden.

3.4.5 Psychiatrische Diagnose

Die psychiatrische Diagnose ist signifikant mit der Lebenszeitprävalenz von NBS verbunden ($p < 0,001$). In den verschiedenen Diagnosegruppen waren NBS dabei mit der folgenden Häufigkeit vertreten:

Tabelle 7: NBS-Häufigkeit in den verschiedenen Diagnosegruppen

F0/1	F2	F3	Fx
45 % der Patienten mit diesen Diagnosen hatten NBS	71 % der Patienten mit dieser Diagnose hatten NBS	45 % der Patienten mit dieser Diagnose hatten NBS	45 % der Patienten mit diesen Diagnosen hatten NBS

3.4.6 Familienanamnese für primäre Bewegungsstörungen

Insgesamt wurden Informationen über 3799 Verwandte gesammelt. Darunter waren 1175 erstgradige Angehörige (528 Geschwister und 647 Eltern oder Kinder) und 2624 entferntere Verwandte. Eine positive Familienanamnese und die Anzahl der bekannten Angehörigen korrelieren nicht miteinander ($r = 0,084$, $p = 0,196$). Bei 61 Angehörigen ließ sich anamnestisch eine primäre Bewegungsstörung vermuten. Am häufigsten war dabei der Essentielle Tremor mit 23 Angehörigen vertreten (0,6 % der Verwandten). Bei weiteren 21 Angehörigen wurde von einem Parkinsonsyndrom berichtet (0,6 %), bei 10 von einer Dystonie (0,3 %) und bei weiteren 7 Verwandten waren keine näheren Angaben zur Art der pBS gemacht worden.

3.4.6.1 Häufigkeit der NBS in Abhängigkeit von der Familienanamnese

58 % der Studienteilnehmer zeigten NBS. Von den Patienten mit einer positiven Familienanamnese für primäre Bewegungsstörungen wiesen 77 % Nebenwirkungen auf. War die Familienanamnese hingegen negativ, zeigten nur 52 % der Patienten NBS. Es besteht also ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Familienanamnese für pBS und dem Auftreten von NBS ($p < 0,001$).

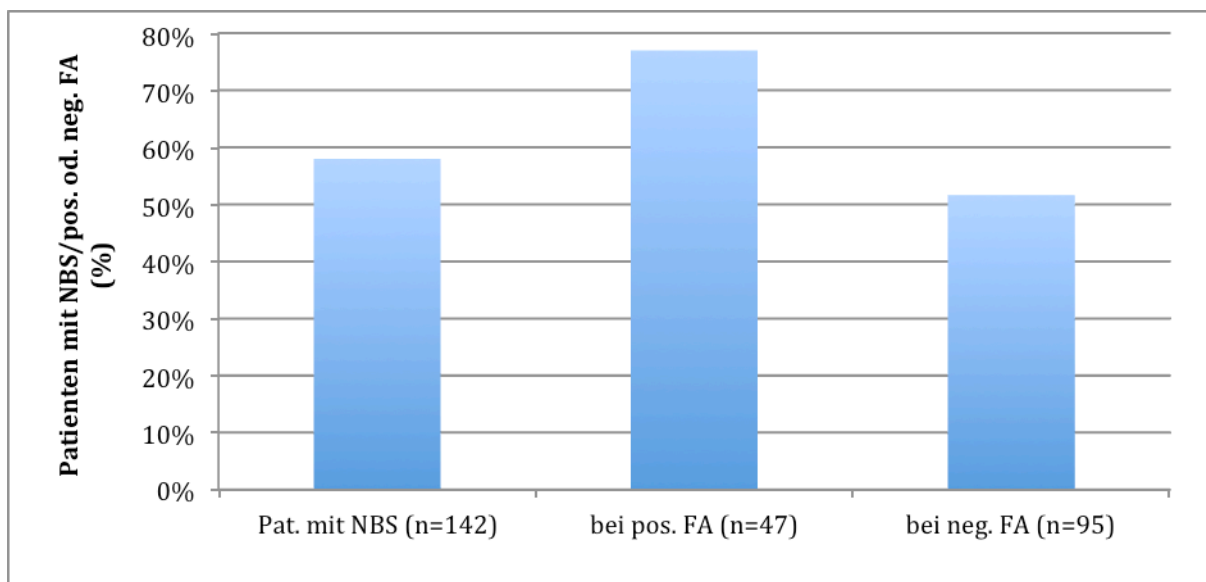


Abbildung 8: NBS-Prävalenz abhängig von der FA

3.4.6.2 Häufigkeit der NBS-Subtypen abhängig von der Familienanamnese

Für die verschiedenen Subtypen von NBS besteht für Frühdyskinesien ein signifikanter Zusammenhang mit der Familienanamnese für primäre Bewegungsstörungen ($p = 0,004$). Der Häufigkeitsunterschied des Parkinsonoid' erreicht hier Trendniveau ($p = 0,052$). Akathisie (ns) und Spätdyskinesie (ns) zeigen keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede in Abhängigkeit von der FA für pBS.

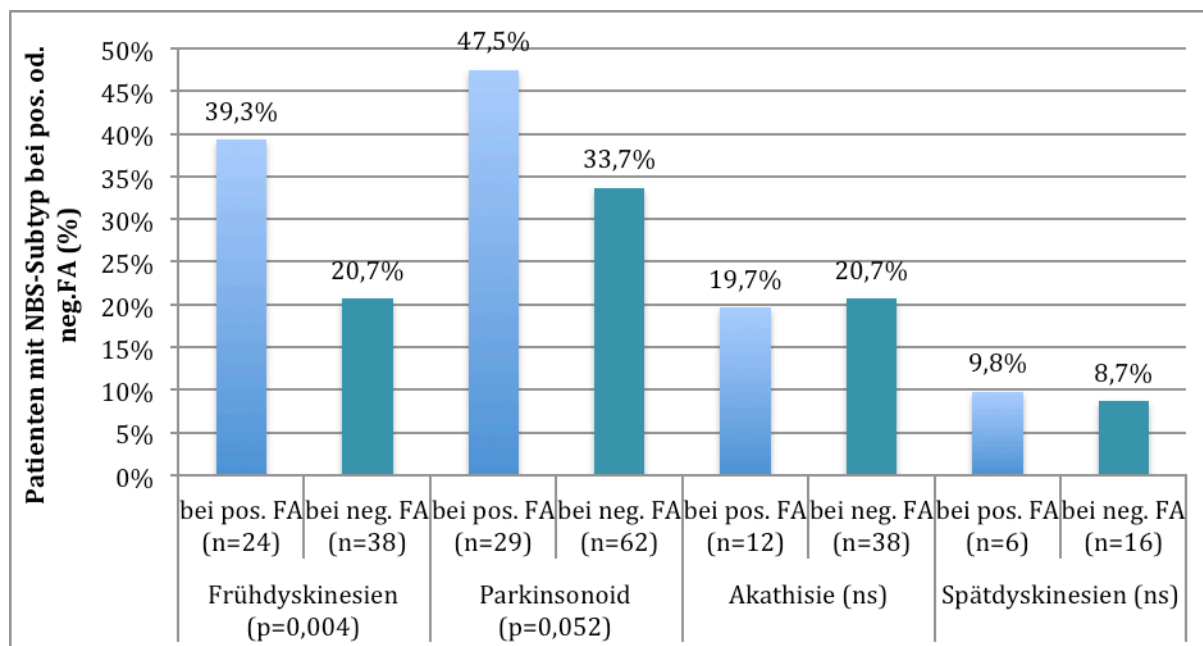


Abbildung 9: Häufigkeit der NBS-Subtypen in Abhängigkeit von der FA

3.4.6.3 Stratifizierte Analyse der Gesamtgruppe

Das Risiko bei einer positiven Familienanamnese eher eine NBS zu entwickeln, wird nur in manchen Untergruppen deutlich. Mittels einer stratifizierten Analyse, dargestellt in Abbildung 10, wird gezeigt, welcher Risikofaktor dabei eine besondere Rolle spielt. Weibliche Patienten mit positiver Familienanamnese drohen demnach eher NBS zu entwickeln als Männer mit positiver FA. Ebenso haben Patienten mit positiver FA unter 60 Jahren sowie einer mittleren Medikationsdauer und niedriger Dosis ein höheres Risiko für Nebenwirkungen:

Ergebnisse

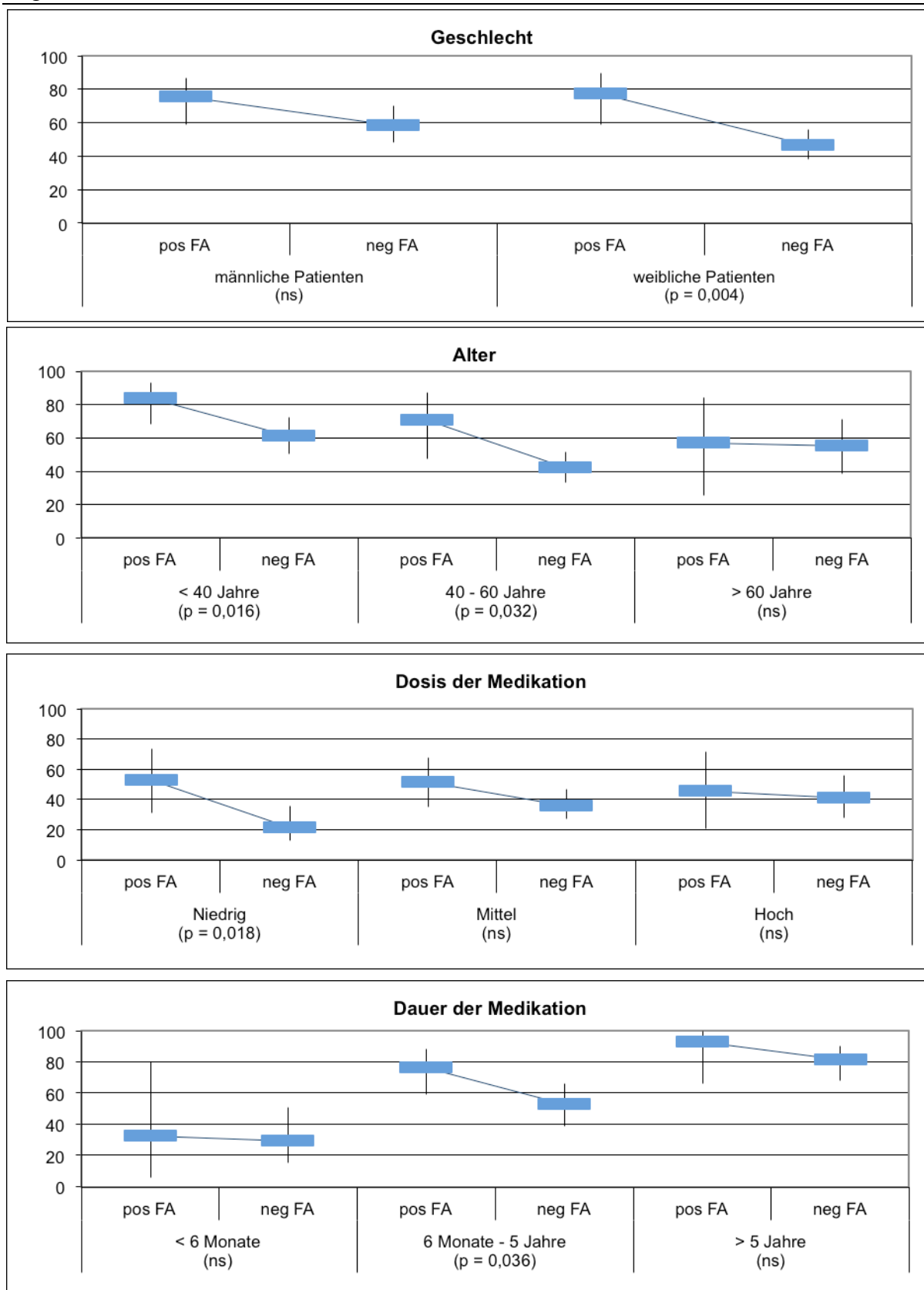


Abbildung 10: Stratifizierte Analyse der Gesamtgruppe: Horizontale Striche zeigen den Anteil der Patienten mit NBS in Prozent in der entsprechenden Gruppe, vertikale Linien entsprechen den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen. Die verbindenden Linien zeigen die Richtung des Zusammenhangs zwischen der FA und NBS. Die Signifikanz ist mit dem p-Wert angegeben.

3.4.6.4 Art der NBS abhängig von der Form der pBS in der Familie in der Gesamtgruppe

Um der Frage nachzugehen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Art der pBS des Familienangehörigen und der vom Patienten entwickelten Art der NBS gibt, wurde ein χ^2 -Test durchgeführt. Dieser ergab, dass ein signifikanter Zusammenhang besteht ($p = 0,007$). Patienten mit Angehörigen, die eine Dystonie aufwiesen, hatten deutlich häufiger eine Frühdyskinesie als einen anderen NBS-Subtyp. Waren die Verwandten an einem Tremor erkrankt, zeigten die Studienteilnehmer von allen NBS-Subtypen am häufigsten das Parkinsonoid; dasselbe war der Fall, wenn die Angehörigen an einem Parkinsonsyndrom litten.

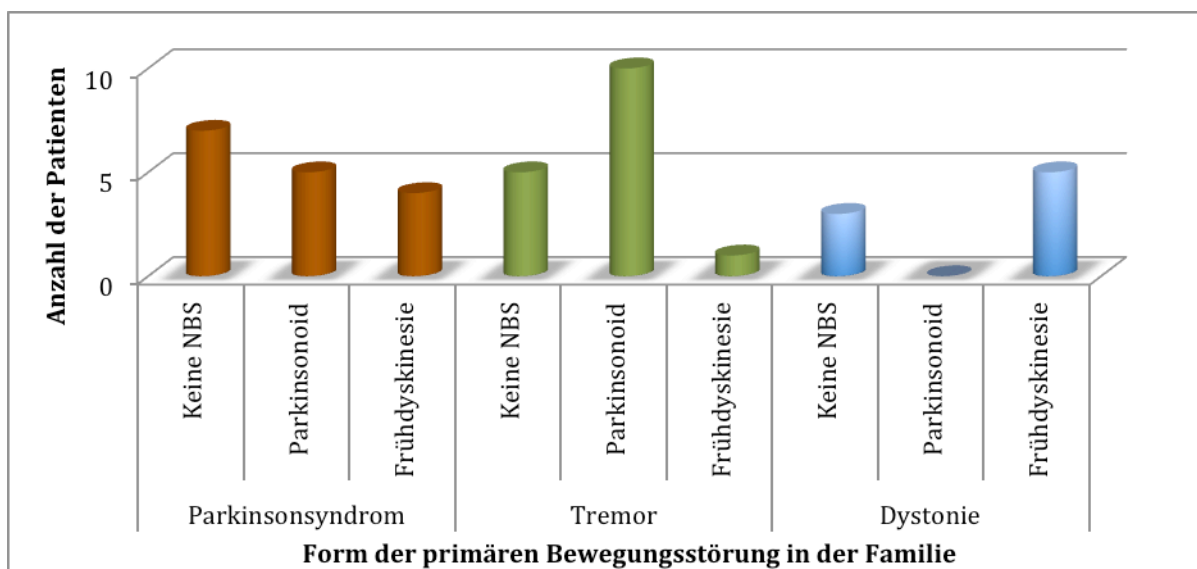


Abbildung 11: NBS-Subtyp des Patienten abhängig von der Form der primären Bewegungsstörung in der Familie

Neun Patienten hatten eine leere Familienanamnese und zeigten selber eine Spätdyskinesie oder Akathisie. Patienten mit positiver Familienanamnese für das Parkinsonsyndrom zeigten in einem Fall, Studienteilnehmer mit Angehörigen mit Tremor in drei Fällen eine Spätdyskinesie oder Akathisie.

Von den Studienteilnehmern mit positiver Familienanamnese für Dystonie hatten 70 % eine Frühdyskinesie, von allen Teilnehmern 26 %. Eine Akathisie oder Spätdyskinesie kam bei Patienten mit dieser Art von pBS in der Familie nicht vor.

Von den Patienten mit Angehörigen mit Parkinsonsyndrom hatten 43 % ein Parkinsonoid, bei Angehörigen mit Tremor 61 %, bei Angehörigen mit Parkinsonsyndrom oder Tremor 52 %. Von allen Patienten hatten 37 % ein Parkinsonoid.

3.4.6.5 Kontakt zu den Angehörigen

Um die Ergebnisse zu validieren, wurden alle Patienten gefragt, ob sie damit einverstanden seien, wenn ihre Verwandten kontaktiert würden. In zwei Familien konnte der neurologische Befund überprüft werden, hier stimmten die Ergebnisse mit den Angaben der Studienteilnehmer überein. Da allerdings knapp 78 % der Patienten eine Kontaktaufnahme ablehnten, wurde dieser Teil der Studie nicht weiter verfolgt.

3.4.7 Prädiktoren einer NBS – Logistische Regression der Gesamtgruppe

Die Variablen, die sich in den χ^2 -Tests als potentielle Prädiktoren erwiesen hatten, wurden in eine schrittweise logistische Regressionsanalyse eingesetzt. Zu diesen Variablen zählten das Alter und Geschlecht der Patienten, die Dosis und Einnahmedauer der Neuroleptika, die Diagnosegruppe und die Familienanamnese hinsichtlich pBS.

Im der logistischen Regression verblieben die folgenden Faktoren als signifikante Prädiktoren einer NBS im Endmodell:



Abbildung 12: Logistisches Regressionsmodell

Die Regressionsanalyse ergab weiterhin, dass eine positive oder negative Vorhersage der NBS-Prävalenz in 71 % der Fälle durch Kenntnis der Medikationsdauer ($p < 0,001$), der Familienanamnese bezüglich primärer Bewegungsstörungen ($p = 0,002$) und der Diagnosegruppe ($p = 0,070$) möglich ist. Im Gegensatz dazu ist eine Vorhersage der NBS-Prävalenz ohne diese Angaben in 58 % der Fälle möglich. Hierfür wurden in diesem Regressionsmodell (schrittweise, rückwärts) Ausgangs- und Endmodell verglichen. Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, NBS zu ent-

wickeln, nimmt mit einer längeren Dauer der Behandlung mit Neuroleptika und einer positiven Familienanamnese für primäre Bewegungsstörungen zu. Für die Diagnosegruppen zeigte sich, dass schizophrene Patienten das höchste Risiko haben, NBS zu entwickeln.

Tabelle 8: Odds Ratio und 95 % Konfidenzintervalle für die signifikanten Prädiktoren einer NBS

		Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Dauer	< 6 Monate	Referenzgruppe		
	6 Monate – 5 Jahre	1,914	0,997	3,675
	> 5 Jahre	6,868	3,017	15,633
pBS in der Familie		3,161	1,546	6,463
Diagnosegruppe	F0/1	1,337	0,339	5,274
	F2	2,920	1,008	8,458
	F3	1,482	0,497	4,422
	Fx	Referenzgruppe		

3.4.7.1 Prädiktoren eines Parkinsonoids

Ob ein Patient ein Parkinsonoid unter neuroleptischer Therapie entwickelt, hängt signifikant von der Dauer seiner Medikamenteneinnahme ($p = 0,003$) und seiner FA für pBS ($p = 0,038$) ab. Dabei steht eine längere Dauer der Behandlung mit Neuroleptika und eine positive Familienanamnese für pBS im Zusammenhang mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Ausprägung eines Parkinsonoids. In Tabelle 9 finden sich die dazugehörigen Odds Ratios und 95 % Konfidenzintervalle.

Tabelle 9: *Odds Ratio* und 95 % Konfidenzintervalle für signifikante Prädiktoren eines Parkinsonoids

		<i>Odds Ratio</i>	95 % Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Dauer	< 6 Monate	Referenzgruppe		
	6 Monate – 5 Jahre	0,883	0,457	1,705
	> 5 Jahre	2,633	1,368	5,066
pBS in der Familie		1,929	1,036	3,592

3.4.7.2 Prädiktoren einer Frühdyskinesie

Eine weitere logistische Regressionsanalyse (schrittweise, rückwärts) zeigte, dass das Auftreten einer Frühdyskinesie signifikant durch die Medikationsdauer ($p < 0,001$), das Alter der Patienten ($p = 0,003$) und die FA für pBS ($p = 0,022$) beeinflusst wird. *Odds Ratios* und 95 %-Konfidenzintervalle befinden sich in Tabelle 10. Dabei sind eine längere Behandlungsdauer, ein niedrigeres Alter sowie eine positive FA für pBS mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Frühdyskinesie assoziiert.

Tabelle 10: *Odds Ratio* und 95 % Konfidenzintervalle für signifikante Prädiktoren einer Frühdyskinesie

		<i>Odds Ratio</i>	95 % Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Alter		0,962	0,937	0,987
Dauer	< 6 Monate	Referenzgruppe		
	6 Monate – 5 Jahre	1,888	0,834	4,273
	> 5 Jahre	6,057	2,670	13,739
pBS in der Familie		2,221	1,123	4,392

3.4.7.3 Prädiktoren einer Akathisie

Ob ein Patient eine Akathisie entwickelt, hängt signifikant von der Dauer der neuroleptischen Therapie ab ($p < 0,001$). Dabei spricht eine längere Einnahme von Neuroleptika für ein höheres Risiko, eine Akathisie zu entwickeln.

Tabelle 11: *Odds Ratio* und 95 % Konfidenzintervalle für signifikante Prädiktoren einer Akathisie

		<i>Odds Ratio</i>	95 % Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Dauer	< 6 Monate	Referenzgruppe		
	6 Monate – 5 Jahre	3,875	1,604	9,359
	> 5 Jahre	6,089	2,507	14,790

3.4.7.4 Prädiktoren einer Spätdyskinesie

Auch für diesen Subtyp der NBS ergab sich, dass die Einnahmedauer das Auftreten signifikant beeinflusst ($p = 0,002$). Dabei ist die längere Einnahmedauer mit einer höheren Wahrscheinlichkeit assoziiert, eine Spätdyskinesie zu entwickeln. Der Häufigkeitsunterschied von NBS in Abhängigkeit vom Geschlecht hat Trendniveau ($p = 0,084$). Männer haben ein höheres Risiko für eine solche Nebenwirkung.

Tabelle 12: *Odds Ratio* und 95 % Konfidenzintervalle für signifikante Prädiktoren einer Spätdyskinesie

		<i>Odds Ratio</i>	95 % Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Dauer	< 6 Monate	Referenzgruppe		
	6 Monate – 5 Jahre	4,398	0,883	21,921
	> 5 Jahre	13,384	2,882	62,162
Geschlecht		2,285	0,894	5,838

3.5 NBS-Prävalenz in Abhängigkeit von der Diagnose

Wie bereits oben beschrieben, steht die Diagnose signifikant mit der Lebenszeitprävalenz von NBS in Beziehung. Die vorliegende Arbeit sollte zudem ermitteln, wie häufig Patienten mit einer Diagnose, die nicht aus dem schizophrenen Formenkreis kommt, NBS entwickeln. Um dies herauszufinden, wurden für einen χ^2 -Test zwei Gruppen von Patienten gebildet. In die erste Gruppe wurden alle Patienten mit Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises eingeschlossen, die zweite umfasste die Patienten mit den F0/1-, F3- und Fx-Diagnosen. In die Studie wurden demnach 121 Patienten mit Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises eingeschlossen und 124 Patienten mit Diagnosen der Kategorien F0/1, F3 und Fx (siehe auch Einteilung der psychiatrischen Diagnosen in Abschnitt 2.2.2). Es ergab sich, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Gruppen und der Lebenszeitprävalenz von NBS besteht ($p < 0,001$). Von den schizophrenen Patienten zeigten 71 % NBS, von den nicht-schizophrenen 45 %.

3.5.1 Häufigkeit von NBS-Subtypen bei schizophrenen und nicht-schizophrenen Patienten

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen den verschiedenen NBS-Subtypen und den beiden oben beschriebenen, nach Diagnosen geordneten Patientengruppen, zeigt sich, dass es für Frühdyskinesien einen entscheidenden Zusammenhang gibt: Es hatten in der Vergangenheit oder haben aktuell signifikant mehr schizophrene Patienten eine solche Nebenwirkung als nicht-schizophrene ($p < 0,001$).

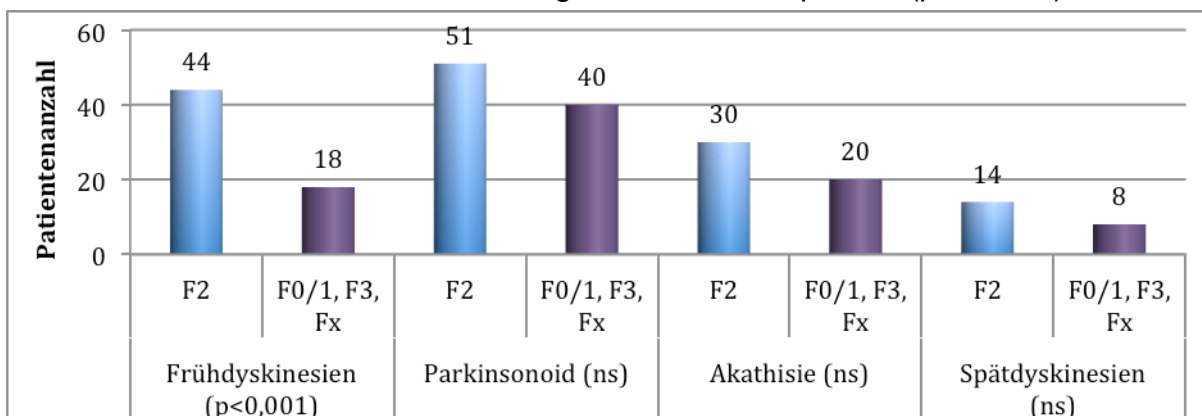


Abbildung 13: Häufigkeit von NBS-Subtypen bei schizophrenen und nicht-schizophrenen Patienten

Für die anderen Subtypen ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht ganz so deutlich. So kommen 44 % der akuten oder berichteten Parkinsonoide, 40 % der Akathisien und 36 % der Spätdyskinesien bei nicht-schizophrenen Patienten vor.

Nicht-schizophrene Patienten mit Parkinsonoid nahmen in 50 % der Fälle die Neuroleptika kürzer als 6 Monate ein. 85 % der nicht-schizophrenen Patienten mit dieser Nebenwirkung nahmen das Medikament in niedriger oder mittlerer Dosierung ein. Nur 33 % der Frühdyskinesien nicht-schizophrener Patienten kamen bei hoher Dosis oder Einnahmedauer über 5 Jahren vor. 90 % der Akathisien der nicht-schizophrenen Patienten zeigten sich bei niedriger und mittlerer Dosis. 50 % der nicht-schizophrenen Patienten mit dieser Nebenwirkung nahmen ihre Neuroleptika zwischen 6 Monaten und 5 Jahren ein. Spätdyskinesien traten bei nicht-schizophrenen Patienten nur bei niedriger beziehungsweise mittlerer Dosis auf. Dieser NBS-Subtyp kam in 75 % der Fälle bei Studienteilnehmern vor, die ihre Medikamente weniger als 5 Jahre lang einnahmen.

Schizophrene Patienten mit Spätdyskinesien nahmen in 78 % ihre Neuroleptika länger als 5 Jahre ein und in 86 % in mittlerer bis hoher Dosis. Von den Akathisien traten nur 13 % bei schizophrenen Patienten mit Einnahmedauer unter 6 Monaten auf und 20 % bei Einnahme einer niedrigen Dosis. 84 % der Frühdyskinesien schizophrener Patienten kamen bei mittlerer oder hoher Dosis vor, nur 11 % bei einer Einnahmedauer von weniger als 6 Monaten. Schizophrene Patienten mit Parkinsonoid hatten in 53 % ihre Neuroleptika länger als 5 Jahre und in 82 % in mittlerer oder hoher Dosis eingenommen.

3.5.2 Vergleich der demographischen Daten von schizophrenen und nicht-schizophrenen Patienten

Um herauszufinden, wie sich die beiden nach Diagnosen geordneten Gruppen unterscheiden, wurden weitere χ^2 -Test benutzt. Hierbei zeigte sich, dass die schizophrenen Patienten signifikant jünger waren ($p < 0,001$) und auch häufiger männlich ($p = 0,006$).

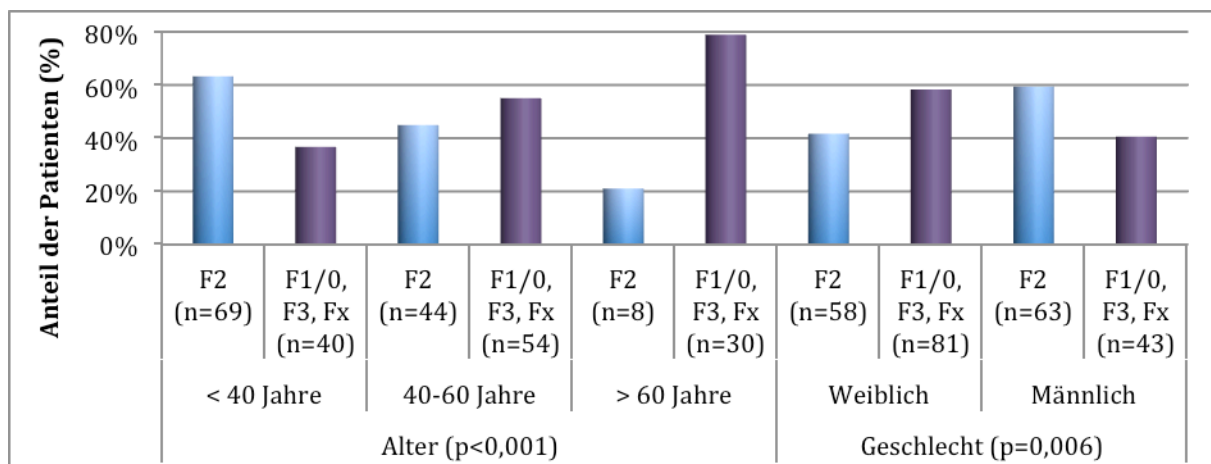


Abbildung 14: Vergleich von Alter und Geschlecht bei schizophrenen und nicht-schizophrenen Patienten

Auch bei Medikationsdosis und -dauer zeigten sich entscheidende Unterschiede: Schizophrene Patienten nahmen signifikant länger Neuroleptika ein ($p < 0,001$) und ihre akute Dosierung war höher ($p < 0,001$).

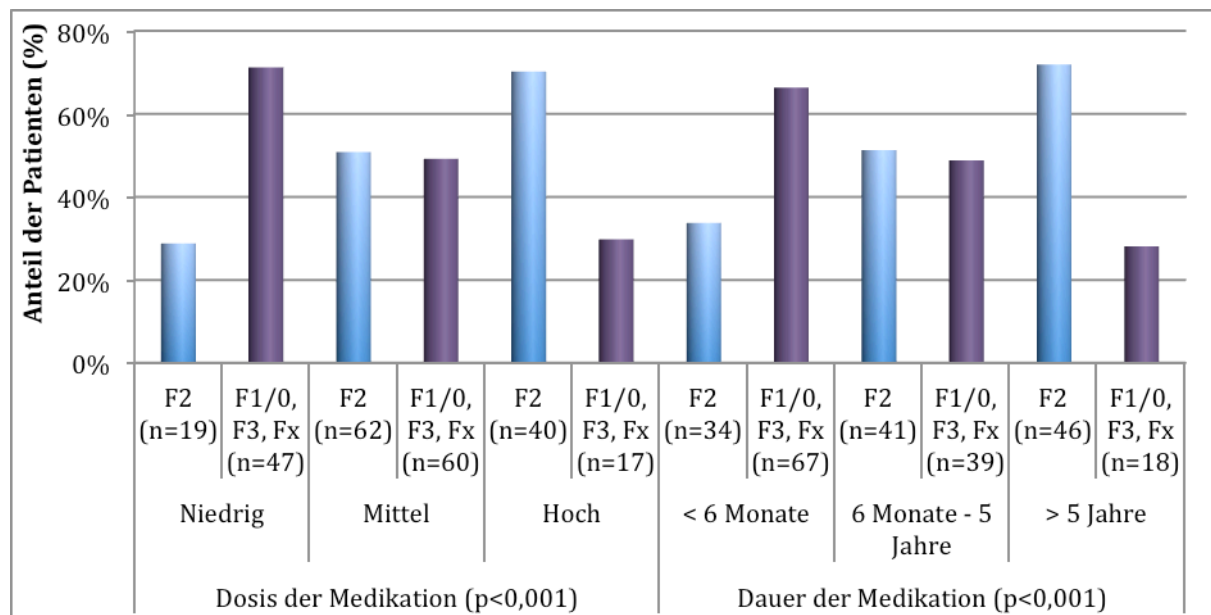


Abbildung 15: Vergleich von Dosis und Dauer der neuroleptischen Medikation bei schizophrenen und nicht-schizophrenen Patienten

33 % der nicht-schizophrenen Patienten zeigten akut NBS. Davon nahmen 12 Patienten (29 %) eine niedrige, 22 (54 %) eine mittlere und 7 (17 %) eine hohe Dosis Neuroleptika. Von den 56 nicht-schizophrenen Patienten, die aktuell oder von ihnen berichtet NBS zeigten, nahmen 41 % ihre Neuroleptika weniger als 6 Monate ein, 38 % zwischen 6 Monaten und 5 Jahren und 21 % über 5 Jahre. In Abschnitt 3.5.1 finden sich die entsprechenden Angaben für die Subtypen von NBS.

3.5.3 Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse

Für die Frage, ob es für die Entwicklung einer NBS einen signifikanten Unterschied macht, ob die Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis kommt oder nicht, wurde eine weitere multivariate, logistische Regressionsanalyse (schrittweise, rückwärts) durchgeführt. Die folgenden Variablen wurden eingesetzt: Alter und Geschlecht der Patienten, Dosis und Einnahmedauer der Neuroleptika sowie die Familienanamnese hinsichtlich pBS. Außerdem wurde berücksichtigt, ob es sich um eine Diagnose des schizophrenen Formenkreises oder eine andere Erkrankung handelte.

Die Analyse ergab, dass das Auftreten einer NBS im Verlauf des Lebens signifikant von der Dauer der Behandlung mit Neuroleptika ($p < 0,001$) und der FA für pBS ($p = 0,002$) beeinflusst wird. Auch die Tatsache, ob der Patient an einer Diagnose aus dem schizophrenen Formenkreis leidet oder nicht, ist ein signifikanter Prädiktor ($p = 0,010$). Dabei gehen eine Diagnose des schizophrenen Formenkreises, eine längere Medikationsdauer und eine positive Familienanamnese für pBS mit einem höheren Risiko für NBS einher.

Tabelle 13: Odds Ratio und 95 % Konfidenzintervalle für signifikante Prädiktoren

		Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Dauer	< 6 Monate	Referenzgruppe		
	6 Monate – 5 Jahre	1,842	0,970	3,499
	> 5 Jahre	6,685	2,949	15,152
pBS in der Familie		3,146	1,540	6,427
Diagnose Schizophren/Nicht-Schizophren		0,467	0,261	0,835

4 Diskussion

In diesem Kapitel werden die Resultate entsprechend ihrer Reihenfolge im Ergebnisteil in einzelnen Abschnitten diskutiert. Eine abschließende Zusammenfassung findet sich auf Seite 76.

4.1 Prävalenz von NBS

Über die Hälfte der Studienteilnehmer in unserer Untersuchung sind von NBS betroffen und das trotz vorwiegender Verwendung atypischer Neuroleptika (94 % der Patienten) in zumeist niedriger Dosierung. Betrachtet man die NBS-Prävalenzen in der Literatur, findet man Angaben von 2 % [10] über 39 % [13] bis hin zu 75-90 % [11]. Die in dieser Studie erhobene Auftretenshäufigkeit lässt sich also im Mittelfeld dieser weitgefächerten Spanne einordnen und vor allem mit der in anderen großen Studien erhobenen Prävalenz vergleichen [84]. Gerade die während der Untersuchung diagnostizierte Häufigkeit von akuten NBS von 38 % ist mit publizierten Daten vergleichbar [12; 13]. Für die Subtypen gilt, dass die Prävalenz von Frühdyskinesien der in der Literatur angegeben entspricht, Parkinsonoide und Akathisien in unserer Studie aber häufiger auftraten als in anderen Quellen [10]. Hier muss beachtet werden, dass in der Literatur sehr unterschiedliche Prävalenzen angegeben werden. Dass in dieser Arbeit eventuell trotzdem mehr Parkinsonoide und Akathisien diagnostiziert wurden, könnte daran liegen, dass sehr detailliert nach Hinweisen für sekundäre Bewegungsstörungen geforscht wurde. Jeder Patient wurde genauestens neurologisch untersucht, in anderen Studien fand zum Teil nur eine Befragung hinsichtlich der Nebenwirkungen oder eine Auswertung von Datenbanken statt. Auch methodische und diagnostische Variationen des Studiendesigns können die Vielfalt an Prävalenzen erklären [14]. So wurden zum Teil unterschiedliche Skalen zur Beurteilung von NBS benutzt. Auch ungleiche Patientenkollektive in den verschiedenen Veröffentlichungen spielen eine Rolle. Häufig gibt es Unterschiede bezüglich des Alters und Geschlechtes der Studienteilnehmer, aber auch hinsichtlich der Neuroleptika und der Dosierung und Dauer der Behandlung [10; 11]. Aufgrund großer Spannweiten in der Altersverteilung ist das Durchschnittsalter der Patienten der vorgelegten Arbeit (42 Jahre) mit den Altersangaben anderer Studien auch schwer zu verglei-

chen. Die Angaben reichen dort von einem Altersdurchschnitt der Studienpopulation von 24 [10] bis hin zu über 55 Jahren [84].

Vergleicht man die NBS-Prävalenz der alten und der neuen Gruppe, so gab es in der alten Gruppe mehr sekundäre Bewegungsstörungen (66 % zu 52 %). Dies lässt sich hauptsächlich auf die dort vorliegende höhere Rate von Frühdyskinesien zurückführen, die anderen Subtypen waren hingegen eher in der neuen Gruppe häufiger vertreten. Eine Erklärung für die erhöhte Prävalenz der Frühdyskinesien in der alten Gruppe könnte sein, dass diese mehr männliche und auch jüngere Studienteilnehmer einschließt. Beide Eigenschaften gelten als Risikofaktoren für die Entstehung dieser Nebenwirkung [13; 32; 33; 34]. Auch hatten in der alten Gruppe mehr Patienten eine längere Einnahmedauer sowie eine höhere Dosis, zudem wurde bei mehr Studienteilnehmern eine Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis diagnostiziert. Diese unterschiedlichen Eigenschaften können mögliche Risikofaktoren für NBS sein, wie in Abschnitt 4.2 erläutert wird.

Zusätzlich kann sich die höhere NBS-Rate unter den ersten 100 Patienten eventuell mit der etwas häufigeren Verordnung von typischen Neuroleptika in der alten Gruppe und atypischen Neuroleptika in der neuen Gruppe erklären. Allerdings wird es kontrovers diskutiert, wie groß der Vorteil von Atypika bezüglich NBS ist. Publiizierte Studien zu dieser Fragestellung zeigen teilweise eine geringere Prävalenz von NBS unter Atypika [4; 6; 37; 85; 86; 87], teils aber auch keinen Unterschied zwischen den beiden Typen von Neuroleptika [88; 89]. Als Ursachen für diese Diskrepanz werden methodische Unterschiede im Studiendesign, unter anderem bei den verabreichten Dosierungen, angeführt. Einzelne Substanzen scheinen sich auch im Maß der „Atypizität“ zu unterscheiden, so sind NBS unter Clozapin nur in Einzelfällen, unter Risperidon aber relativ häufig beschrieben. Die hier vorgestellte Studie hatte ein naturalistisches Design, das heißt, es wurde kein Einfluss auf die Medikation der Studienteilnehmer genommen. Die Zahl der eingesetzten Substanzen und Dosierungen variierte daher stark. Zudem war der Anteil an Patienten, die sowohl zu atypischen als auch zu typischen Neuroleptika exponiert waren, mit 112 von 245 Patienten für die Fragestellung, welche Art von Neuroleptika mehr NBS hervorrufen, zu hoch.

Die vorgelegte Studie zeigt aber nicht nur die Prävalenz von NBS auf, sondern sie gibt auch entscheidende Hilfestellungen für klinische Probleme: Besonders der Subtyp Spätdyskinesie ist aufgrund seiner Irreversibilität gefürchtet. Die beste „Therapie“ ist hier also die Prävention. In diesem Sinne ist es besonders interessant, dass Spätdyskinesien in der vorgelegten Studie mit einer Ausnahme nur vorkamen, wenn im Vorfeld bereits andere Subtypen klinisch sichtbar geworden waren. Auch andere Autoren sehen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Akathisie, Parkinsonoid und Spätdyskinesie [15; 88]. Auf der anderen Seite kann auch das Auftreten einer Spätdyskinesie als Warnsymptom für andere Subtypen angesehen werden. Das Risiko, eine Akathisie zu entwickeln, ist zum Beispiel um das 6-fache erhöht, wenn bereits eine Spätdyskinesie vorhanden ist. Spätdyskinesien sind also nicht nur aufgrund ihrer Irreversibilität gefährlich, sondern auch, weil ihnen häufig andere NBS-Subtypen folgen. Die Gründe für das gemeinsame Auftreten der verschiedenen Subtypen könnten ätiologisch bedingt sein [39]. Auf der einen Seite sollten Ärzte also beim Vorliegen einer Spätdyskinesie auch auf andere NBS achten. Andererseits sollte das Auftreten einer Frühdyskinesie, Akathisie oder eines Parkinsonoides als Warnung angesehen werden, dass Spätdyskinesien mit hoher Wahrscheinlichkeit nachfolgen. Eine Umstellung der Therapie könnte dann die zusätzliche Entwicklung dieser oft irreversiblen Nebenwirkung verhindern.

4.2 Risikofaktoren für NBS

Im Folgenden werden die Risikofaktoren für NBS entsprechend ihrer Reihenfolge im Ergebnisteil mit der Literatur verglichen. Einleitend ist zu sagen, dass die Entstehung von NBS als multikausal gilt. Es wird neben den folgenden allgemeinen Prädiktoren auch eine individuelle Suszeptibilität für NBS diskutiert: Diese Studie zeigt, dass NBS trotz einer kurzen Einnahmedauer und niedrigen Dosis in 58 % der Fälle auftraten. Dabei nahmen 41 % der Patienten ihre Medikamente kürzer als 6 Monate ein, 77 % in niedriger bis mittlerer Dosis. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien [19]. Andere Publikationen hingegen beschreiben, dass mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten keine Nebenwirkungen trotz Neuroleptikatherapie zeigten [13]. Und das, obwohl sie bezüglich der Dosierung und Einnahmedauer der Neuroleptika nicht anders therapiert wurden als die Patienten mit NBS. Ob

Patienten sekundäre Bewegungsstörungen entwickeln, könnte neben den nachfolgend diskutierten Prädiktoren also auch durch eine individuelle Suszeptibilität bedingt sein [10; 13]. Diese unterschiedliche Empfänglichkeit scheint teilweise genetisch bedingt. Um das weiter zu untersuchen, konnte ein Großteil (156 / 245) der für diese Studie untersuchten Probanden in ein genetisches Projekt eingeschlossen werden, das mehrere Kandidatengene für die NBS-Suszeptibilität untersucht. Mittels genetischer Analysen wurden multiallele Dinukleotid Polymorphismen im *ATP1A3*-Gen genotypisiert. Tatsächlich zeigte sich, dass es einen Zusammenhang zwischen der Länge des *ATP1A3* Polymorphismus' und dem Auftreten eines Parkinsonoid gibt. Je kürzer das Allel, desto höher war das Risiko, ein Parkinsonoid zu entwickeln [16]. In einer anderen Arbeit, einer Meta-Analyse von insgesamt 12 Studien mit 2153 Patienten, wurden ebenfalls genetische Faktoren der Suszeptibilität analysiert. Hauptbestandteil waren zwei verbreitete genomische Varianten von Polymorphismen im Dopamin D2 Rezeptor-Gen, *Taq1A* und *-141C Ins/Del*. Die Ergebnisse zeigten, dass *Taq1A* mit Spätdyskinesien assoziiert ist, *-141C Ins/Del* hingegen nicht [90]. Da die individuelle Suszeptibilität bei der Entwicklung von NBS offenbar eine große Rolle spielt, bedarf es weiterer Forschung auf diesem Gebiet. Die bisherigen Ergebnisse erlauben noch keine abschließende Beurteilung, sondern geben nur Hinweise für eine genetische Komponente bei der Entstehung von NBS. Aufgrund dieser Anhaltspunkte hat sich die vorliegende Studie mit dem Einfluss der Familienanamnese auf die NBS-Prävalenz beschäftigt, wie in Abschnitt 4.2.3 ausführlich behandelt wird.

4.2.1 Alter und Geschlecht

Das Alter wurde nur in univariaten Analysen, nicht aber in der logistischen Regression als signifikanter Prädiktor einer NBS im Allgemeinen identifiziert. Nur für den Subtyp Frühdyskinesie zeigte sich, dass dieser signifikant häufiger bei jungen Patienten vertreten ist. Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien [13; 33; 34]. Eine Erklärung für die Alterswendigkeit der Frühdyskinesien könnte sein, dass Neuroleptika eine verstärkte dopaminerge Aktivität und damit NBS auslösen. Kommt es im Alter zur Degeneration des Striatums, wird die Verstärkung der dopaminergen Aktivi-

tät vermindert und damit das Auftreten von Frühdyskinesien reduziert [33]. Für die anderen Subtypen konnte diese Arbeit keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Alter nachweisen. Dies könnte daran liegen, dass die Fallzahlen der eingeschlossenen Patienten mit den anderen Subtypen zu klein waren. Allerdings wird der Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Auftreten von sekundären Bewegungsstörungen auch in der Literatur kontrovers diskutiert. Während Spätdyskinesien eher bei älteren Menschen auftreten sollen, ist es umstritten, ob dies für Parkinsonoide und Akathisien ebenfalls zutrifft [10; 37; 40]. Hier bedarf es also weiterer großer Studien, damit die Fallzahlen verlässliche Ergebnisse erlauben.

In der vorgelegten Studie stand das Geschlecht allein in univariaten Analysen in einem signifikanten Zusammenhang mit der NBS-Prävalenz. Männer entwickelten demnach häufiger NBS. In den multivariaten Analysen konnte dies allerdings nicht bestätigt werden. In der Literatur haben Frauen häufiger sekundäre Bewegungsstörungen, in manchen Studien wird das NBS-Risiko für Patientinnen sogar als doppelt so hoch angegeben [13; 15]. Allerdings wird für den Subtyp Frühdyskinesien in manchen Studien auch eine Männerwendigkeit beschrieben, was zu den präsentierten Ergebnissen passt [13; 32]. Dass Männer in der vorgelegten Studie häufiger NBS entwickeln, könnte daran liegen, dass sie in akuten Situationen eher stark potente Neuroleptika in hohen Dosierungen bekommen [10]. Während also für Frühdyskinesien ein Zusammenhang mit dem männlichen Geschlecht gezeigt werden konnte, ist dies bisher nicht eindeutig als eigener Risikofaktor für NBS generell bestätigt worden und bedarf daher weiterer Untersuchung.

4.2.2 Dosierung und Dauer der neuroleptischen Medikation

Für den Risikofaktor „Dosis“ sahen wir keinen signifikanten Zusammenhang mit der NBS-Prävalenz. Dies deckt sich mit anderen Publikationen [15]. Für einige Neuroleptika, zum Beispiel Risperidon oder Olanzapin, wird aber auch eine dosisabhängige Wahrscheinlichkeit diskutiert, NBS auszulösen [4]. Für Risperidon gilt zum Beispiel, dass das Risiko für NBS bei einer täglichen Dosis von unter 6 mg niedrig ist, bei einer höheren Dosierung aber deutlich häufiger Anti-NBS-Medikamente eingesetzt werden müssen [91]. Andere Autoren wiederum verweisen auf eine NBS-

Prävalenz-Kurve in Form eines „umgekehrten U“. Dabei sind niedrige und hohe Dosen seltener mit NBS assoziiert als mittlere [11; 40]. Auf jeden Fall können aber NBS auch schon bei moderaten Dosen, zum Beispiel außerhalb der Klinik, auftreten [19]. Mögliche Ursachen für diese unterschiedlichen Angaben sind wieder in unterschiedlichen Patientenkollektiven begründet. So nahmen in einer Studie mehr als die Hälfte der Patienten Medikamente gegen Parkinson ein. Dies könnte die eigentliche NBS-Prävalenz verschleiert haben [15]. Auch, wenn man aus klinischer Sicht eine Dosisabhängigkeit vermutet, ist dies also weder in der vorgelegten Arbeit, noch in der Literatur eindeutig belegt. Dies bedeutet aber im Umkehrschluss auch, dass man sich bei keiner Dosierung sicher sein kann, dass man damit sekundäre Bewegungsstörungen verhindert.

Die Einnahmedauer hingegen ist signifikant mit der Lebenszeitprävalenz von NBS und auch der Prävalenz von allen Subtypen verbunden. Je länger ein Patient Neuroleptika einnimmt, desto höher ist sein Risiko für sekundäre Bewegungsstörungen. Hierfür gibt es in der Literatur ähnliche Ergebnisse. Während sich einige Arbeiten dabei nur mit dem häufigeren Auftreten von einem Subtyp bei längerer Einnahmedauer auseinandersetzen [47], verweisen andere auf ein generell erhöhtes Risiko für alle NBS-Subtypen bei ausgedehnterer Neuroleptika -Einnahme [15].

Demnach hat die Dauer der Einnahme einen signifikanten Einfluss auf die NBS-Prävalenz, die Dosis aber nicht. Dies könnte auch am Studiendesign liegen: Möglicherweise können sich Patienten besser an die Dauer ihrer Behandlung mit Neuroleptika erinnern als an die durchschnittliche Dosis in der Vergangenheit [15]. Außerdem ist zu beachten, dass die Dosierung der Neuroleptika über die Jahre hinweg bei einem Patienten nicht gleich bleibt. Das erschwert die Analyse dieses Risikofaktors zusätzlich.

4.2.3 Familienanamnese

Wie einleitend in der Diskussion bereits erwähnt, gibt es Hinweise auf eine genetische Komponente bei der NBS-Entstehung. Dabei sind es aber nicht nur diese neuesten, das Erbgut untersuchenden Studien [16], sondern auch klinische Eindrücke,

die zur Fragestellung für diese Arbeit führten. Diese Idee, dass es einen Zusammenhang zwischen einer pBS in der Familie und einer NBS eines Patienten gibt, stützt sich nämlich auf die Beobachtung, dass es gewisse Gemeinsamkeiten zwischen diesen motorischen Störungen gibt. Vor allem das klinische Erscheinungsbild beziehungsweise die Symptome der Erkrankungen ähneln sich sehr. Manche Autoren sprechen sogar davon, dass zum Beispiel das Parkinsonoid phänomenologisch identisch sei mit dem Parkinsonsyndrom. Als gemeinsame Ursache der NBS und pBS wird eine gestörte basalganglionäre Funktion vermutet [11; 13]. Aufgrund dieser Gemeinsamkeiten der motorischen Bewegungsstörungen hat die vorliegende Studie untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer pBS bei einem Angehörigen und dem einer NBS bei einem Patienten gibt. Es stellte sich heraus, dass dieser Zusammenhang sogar signifikant ist. Haben Patienten eine positive Familienanamnese für primäre Bewegungsstörungen, haben sie gleichzeitig ein höheres Risiko, NBS zu entwickeln. Wenn also die Familienanamnese eines Patienten bekannt ist, kann das Auftreten von NBS besser vorausgesehen und eventuell durch eine Therapieumstellung verhindert werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der ersten 100 Patienten [17]. Neu ist aber, dass die Familienanamnese besonders für einzelne Subtypen als Risikofaktor identifiziert wurde: Für Frühdyskinesien und Parkinsonoide besteht ein signifikanter Zusammenhang. Dies unterstützen auch neueste genetische Erkenntnisse [16]. Die stratifizierte Analyse ergab weiterhin, dass insbesondere Frauen unter 60 Jahren mit mittlerer Einnahmedauer und niedriger Dosis ein höheres NBS-Risiko haben, wenn sie eine positive Familienanamnese aufweisen. Bisher gibt es keine anderen Arbeiten, die die Beziehung zwischen der Familienanamnese als Risikofaktor und dem Auftreten von NBS untersucht haben. Andere Forscher haben sich lediglich mit dem Auftreten von sekundären Bewegungsstörungen in einer Familie beschäftigt. Hierzu wurden 222 schizophrene oder schizoaffektive Patienten hinsichtlich einer Spätdyskinesie und einer Familienanamnese für Spätdyskinesien untersucht. Das Ergebnis war, dass Verwandte von Patienten mit Spätdyskinesien häufiger selbst eine Spätdyskinesie hatten, als Angehörige von gesunden Studienteilnehmern. Diese Arbeit unterstützt also die Hypothese, dass genetische Faktoren bei der Entstehung von Spätdyskinesien eine Rolle spielen.

len [92]. Auch für primäre Bewegungsstörungen wie das Parkinsonsyndrom ist die Vererbung in wichtigen Studien publiziert worden [54; 55]. Ganz aktuell wurden nun auch auf dem Gebiet der Dystonien Mutationen im *GNAL*-Gen als Ursache für Kraniio-zervikale Dystonien entdeckt, diese Mutationen konnten allerdings bei Patienten mit Früh-/Spätdyskinesien nicht nachgewiesen werden [93]. Eventuell ist es also nicht nur möglich, dass Menschen mit Angehörigen, die eine pBS haben, ebenfalls eine pBS bekommen, sondern, dass sie auch für die Entwicklung von NBS veranlagt sind. Die Idee, dass eine pBS in der Familie das Risiko für NBS erhöht, ist nicht ausreichend erforscht, um endgültige Ergebnisse zu liefern. Es ist aber wichtig zu bemerken, dass die beiden Studien, die zu dieser Fragestellung durchgeführt wurden (die vorgelegte und die Arbeit von Lencer et al. [17]), zeigen konnten, dass Patienten mit Angehörigen mit pBS signifikant häufiger NBS entwickeln. Weitere Forschung auf diesem Gebiet könnte zur Fragestellung, welche Patienten eher NBS entwickeln, einen wichtigen Beitrag leisten. Nicht zu vergessen ist hier der klinische Nutzen, dass Patienten durch Kenntnis dieses relativ einfach und vor allem risikofrei zu erfassenden Prädiktors diese sehr unangenehmen Nebenwirkungen erspart bleiben könnten.

Die vorgelegte Studie hat zudem neu untersucht, ob auch der Subtyp der NBS durch die Art der pBS beeinflusst wird – ob also Patienten mit Angehörigen mit einem Parkinsonsyndrom eher ein Parkinsonoid entwickeln als zum Beispiel eine Akathisie. Es zeigte sich, dass Patienten mit Angehörigen, die eine Dystonie aufwiesen, signifikant häufiger eine Frühdyskinesie als einen anderen NBS-Subtyp zeigten. Eine Akathisie oder Spätdyskinesie kam bei Patienten mit dieser Art von pBS in der Familie gar nicht vor. Auffällig ist, dass Patienten eher ein Parkinsonoid entwickelten, wenn ihre Angehörigen an Tremor erkrankt waren, als wenn diese an einem Parkinsonsyndrom litten. Möglich ist, dass es Patienten schwer fiel, bei der Erhebung der Familienanamnese bei Angehörigen zwischen einem Tremor und einem Parkinsonsyndrom zu unterscheiden, und daher nicht alle Verwandten richtig „diagnostiziert“ wurden. Leider gibt es in der Literatur hierzu noch keine Angaben, auch hier ist also

weitere Forschung notwendig, um diese Indizien für einen Zusammenhang zwischen primären und sekundären Bewegungsstörungen zu erhärten.

4.2.4 Diagnose

Eine stetige Indikationserweiterung für Neuroleptika, wie sie momentan praktiziert wird, bedeutet, dass auch immer mehr nicht-schizophrene Patienten diese Medikamente einnehmen. Wenig ist bisher darüber bekannt, wie häufig dieses neue Patientenklientel NBS entwickelt, beziehungsweise ob die Prävalenz sekundärer Bewegungsstörungen hier ähnlich ist wie bei Patienten mit Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises. Neuroleptika sind hochwirksame und klinisch wichtige Medikamente, aber auch ihre möglichen Nebenwirkungen sind beachtlich. Um die Nebenwirkungsrate von Neuroleptika bei unterschiedlichen Diagnosen besser einordnen zu können, untersucht die vorgelegte Studie NBS bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen. Unsere Ergebnisse werden kurz dargestellt und anschließend mit denen anderer Studien verglichen, um eine Risikoabschätzung zu ermöglichen. Zum einen gibt es Autoren, die NBS als Teil der schizophrenen Erkrankung sehen und nicht als Folge der Einnahme von Neuroleptika. Diese Autoren halten schizophrene Patienten daher für besonders prädestiniert für die Entwicklung von sekundären Bewegungsstörungen. Zum anderen gibt es aber Studien, die zeigen, dass Patienten mit affektiven Störungen im Vergleich zu schizophrenen Patienten ein erhöhtes NBS-Risiko haben. Auf beide Positionen soll im Folgenden eingegangen werden.

4.2.4.1 Unsere Ergebnisse

Die logistische Regressionsanalyse ergab, dass eine Diagnose des schizophrenen Formenkreises mit einem höheren Risiko für NBS, insbesondere für Frühdyskinesien, einhergeht. Das dafür eingesetzte statistische Modell enthielt die Variable „schizophren/nicht-schizophren“. In einem weiteren Modell mit der Variable „psychiatrische Diagnosegruppe“, eingeteilt nach der oben genannten Klassifikation, erreichte der Häufigkeitsunterschied von NBS nur Trendniveau. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von dem der ersten 100 Patienten, hier konnte die diagnostizierte Erkrankung noch nicht als Risikofaktor identifiziert werden – dies könnte allerdings an der geringen Fallzahl der Patienten mit depressiver Störung (3 %) liegen.

4.2.4.2 NBS als Teil der schizophrenen Erkrankung

Passend zu unserem Ergebnis, dass schizophrene Patienten signifikant häufiger NBS entwickeln, finden sich in der Literatur Hinweise darauf, dass schizophrene Patienten allein aufgrund ihrer Erkrankung ein höheres NBS-Risiko haben. Besonders interessant sind in diesem Zusammenhang Studien mit Patienten, die niemals Neuroleptika eingenommen haben. Fenton et al. konnten zeigen, dass Studienteilnehmer mit Diagnosen aus dem schizophrenen Formenkreis häufiger dyskinetische Bewegungen zeigten als Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen. Keiner der 273 eingeschlossenen Patienten hatte jemals Neuroleptika eingenommen [26]. Auch andere Studien kommen zu dem Ergebnis, dass NBS Teil der schizophrenen Erkrankung sind [27] und sie durch eingenommene Neuroleptika nicht etwa ausgelöst, sondern lediglich in ihrer Darstellung beeinflusst werden [28]. In den genannten Studien wurden insbesondere Parkinsonoide und Früh- beziehungsweise Spätdyskinesien als Subtypen untersucht. Eine mögliche Ursache für NBS bei Patienten ohne Neuroleptikaeinnahme könne eine besonders schwere Form der basalganglionären Dysfunktion sein [29].

Auch wenn unser Ergebnis zeigt, dass schizophrene Patienten signifikant häufiger motorische Nebenwirkungen einer Neuroleptikatherapie entwickeln und dies auch in der Literatur Unterstützung findet, ist Folgendes zu beachten: Erstens kann nicht abschließend geklärt werden, ob die Bewegungsstörungen bei nicht-exponierten Patienten tatsächlich ganz genau so aussehen wie bei Patienten mit Neuroleptika-Einnahme. Und zweitens finden sich mögliche *Confounder* in den demographischen Daten der Patientengruppen: Die schizophrenen Patienten dieser Studie waren signifikant häufiger männlich und jünger als die nicht-schizophrenen Patienten. Da diese beiden Merkmale, wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben, Risikofaktoren für eine Frühdyskinesie sind, könnte das Ergebnis dadurch beeinflusst worden sein. Außerdem hatten die Patienten mit F2-Diagnosen signifikant höhere Dosen und eine längere Einnahmedauer, zumindest letzteres gilt in der Literatur (s. Abschnitt 4.2.2) ebenfalls als Risikofaktor für NBS. Diese Studie kann also nicht eindeutig zeigen, ob schizophrene Patienten ein höheres NBS-Risiko haben als Patienten mit anderen

psychiatrischen Erkrankungen. Auch wenn es in der Literatur Belege für diese Theorie gibt, teilen nicht alle Autoren diese Meinung, wie im Folgenden deutlich wird.

4.2.4.3 Patienten mit affektiven Störungen haben ein erhöhtes NBS-Risiko

Eine andere Auffassung lautet, dass nicht-schizophrene Patienten ein höheres NBS-Risiko haben als schizophrene. Dieser Standpunkt steht damit in deutlichem Gegensatz zu dem gerade vorgestellten. Die Ergebnisse dieser Studie verdeutlichen, dass NBS auch bei nicht-schizophrenen Patienten nicht selten vorkommen. Immerhin fast die Hälfte dieser Patienten zeigte akut NBS oder berichtete über sekundäre Bewegungsstörungen unter der Einnahme von Neuroleptika. Dabei sind besonders die niedrige Dosis und die kurze Einnahmedauer dieser Studienpopulation hervorzuheben: 41 % der nicht-schizophrenen Patienten nahmen ihre Medikamente kürzer als 6 Monate ein, 33 % entwickelten trotzdem akut NBS, davon 83 % bei niedriger oder mittlerer Neuroleptikadosis. Unsere Ergebnisse decken sich mit den Erkenntnissen anderer Studien, dass NBS unter niedrigen Dosen häufiger sind, als man es bisher vermutet hatte [19]. Die doch recht hohen NBS-Prävalenzen bei nicht-schizophrenen Patienten sind also eventuell nicht alleine durch Risikofaktoren wie die Dosierung und Einnahmedauer der Neuroleptika zu erklären.

Dazu passen die Ergebnisse anderer Studien, wonach Patienten mit bipolaren Störungen trotz niedriger Dosis unter Haloperidol mehr NBS im Allgemeinen aufwiesen als Patienten mit Diagnosen des schizophrenen Formenkreises. Dies galt allerdings nicht für Olanzapin, dieses atypische Neuroleptikum scheint das Risiko für NBS bei bipolaren Störungen nicht zu erhöhen. Die Pathophysiologie dieses Effektes ist unklar [18]. Für unipolar-depressive Patienten gilt, dass das Risiko sekundärer Bewegungsstörungen für sie noch höher ist als das für Patienten mit bipolaren Störungen [21; 22].

Bei den Subtypen ist beachtenswert, dass sich fast die Hälfte der Parkinsonoide dieser Studie akut bei den nicht-schizophrenen Patienten zeigte (oder von ihnen berichtet wurde), und das in 85% bei niedriger oder mittlerer Dosis. Dazu passen Erkenntnisse der Literatur, dass das Risiko für diesen NBS-Subtyp gerade bei uni-

polar-depressiven Patienten höher ist als bei schizophrenen Patienten, trotz niedrigerer Dosis und kürzerer Einnahmedauer. Immerhin 36 % der Spätdyskinesien und 29 % der Frühdyskinesien der vorgelegten Arbeit zeigten sich bei nicht-schizophrenen Patienten. Der zuerst genannte Subtyp kam dabei nur bei niedriger oder mittlerer Dosierung der Neuroleptika vor. In der Literatur findet sich die Beobachtung, dass Patienten mit bipolaren Störungen ein teilweise bis zu 4-fach höheres Risiko für diese NBS-Subtypen haben als schizophrene Patienten [20; 21]. Dies konnte die vorgelegte Studie allerdings nicht nachweisen. Eine mögliche Erklärung für die Theorie, dass bipolare Patienten anfälliger für die Entwicklung von NBS sind, könnte lauten, dass sie eine erhöhte noradrenerge Aktivität besitzen, die wiederum anfälliger für sekundäre Bewegungsstörungen macht. Auch für unipolar-depressive Patienten soll das Risiko einer Früh- oder Spätdyskinesie höher sein als für Patienten mit F2-Diagnosen [22; 24; 25], abschließende Ergebnisse gibt es hierzu aber noch nicht. Patienten mit organischen psychiatrischen Erkrankungen zeigten in einer Studie (n = 328) ebenfalls mehr Spätdyskinesien als schizophrene Patienten. Möglicherweise fördern Schädel-Hirn-Traumata die Entwicklung von sekundären Bewegungsstörungen [94]. Für Akathisien gilt, dass sich 40 % in der vorgelegten Arbeit bei Patienten mit F0/1, F3 und Fx-Diagnosen zeigten und das in 90 % der Fälle bei niedriger oder mittlerer Dosis. Laut Literatur kommen Akathisien nicht nur häufiger bei unipolar-depressiven Patienten vor, sondern zeigen auch eine stärkere Ausprägung als bei schizophrenen Patienten [23]. Mögliche Erklärungen für das höhere NBS-Risiko depressiver Patienten sind die zyklische Mono- und Katecholaminaktivität während der Stimmungsschwankungen oder eine Interaktion zwischen Neuroleptika und Antidepressiva, die das Gehirn für NBS anfälliger machen [21]. Eine weitere Erklärung für das höhere NBS-Risiko von nicht-schizophrenen Patienten im Vergleich zu schizophrenen ist, dass der Einsatz von Neuroleptika bei affektiven Störungen anders ausgeprägt sein könnte. Bei akut manischen Patienten kommen zum Beispiel über einen kurzen Zeitraum sehr hohe Dosen von Neuroleptika zum Einsatz. Dies könnte das NBS-Risiko erhöhen [21]. Allerdings ist die Dosis bisher nicht eindeutig als Risikofaktor für NBS bestätigt worden.

Da die vorgelegte Studie die Gruppe der nicht-schizophrenen Patienten nicht weiter unterteilt hat, kann sie zu dem Thema, ob nun unipolar-depressive oder Patienten mit bipolaren oder organischen psychiatrischen Störungen das höhere NBS-Risiko haben, keinen Beitrag leisten. Zu beachten ist aber, dass es methodische Unterschiede und auch Schwächen in den hierzu angeführten Studien gibt. So wurden zum Beispiel in einer Arbeit keinerlei Angaben zur vorherigen Medikation aufgenommen. Eine zu kurze „wash-out-period“ konnte so nicht ausgeschlossen werden. Außerdem waren unter den Studienteilnehmern eventuell Patienten, die noch nie Neuroleptika eingenommen hatten. Da dies als möglicher Risikofaktor für NBS diskutiert wird, könnte es zu einer zu hohen Prävalenz von sekundären Bewegungsstörungen gekommen sein [18].

4.2.4.4 Zusammenfassung „Diagnose als Risikofaktor für NBS“

Die vorgelegte Studie zeigt, dass schizophrene Patienten ein signifikant höheres NBS-Risiko haben. Dies passt zu den vorgestellten Arbeiten, die die Diagnose Schizophrenie als eigenen Risikofaktor werten. Auf der anderen Seite sind die NBS-Prävalenzen auch bei nicht-schizophrenen Patienten in dieser Studie erschreckend hoch und die Theorie, dass nicht-schizophrene Patienten ein höheres NBS-Risiko haben als Patienten mit F2-Diagnosen, ist daher ebenfalls nicht auszuschließen. Die vorgelegten Resultate können also keine Sichtweise entkräften, sondern bieten Argumente für beide Ansätze. Die Literaturrecherche hat ergeben, dass es derzeit mehr Studien zu NBS bei schizophrenen Erkrankungen als zu anderen psychiatrischen Erkrankungen gibt und daher endgültige Ergebnisse nicht möglich sind. Auch nahmen in manchen Studien alle nicht-schizophrenen Patienten Lithium ein [20], was als eigener Risikofaktor für NBS gilt [95]. Das muss ebenfalls bei der Therapie nicht-schizophrener Patienten mit Neuroleptika bedacht werden. Neuroleptika sollten für akute psychotische Zustände eingesetzt und ansonsten für Patienten mit affektiven Störungen reserviert werden, bei denen andere Therapien nicht anschlagen [21]. Etliche Autoren appellieren deshalb an behandelnde Ärzte, bei nicht-schizophrenen Patienten die Dosierung und Indikation der neuroleptischen Therapie immer wieder zu überprüfen [94; 96]. Abschließend ist festzuhalten, dass die diag-

nostizierte Erkrankung ein Risikofaktor sein mag, letzten Endes aber jeder Patient, der Neuroleptika einnimmt, ein Risiko hat, NBS zu entwickeln. Die Vorstellung, dass nicht-schizophrene Patienten aufgrund ihrer eher niedrigeren Neuroleptika-Dosierungen und häufig kürzeren Einnahmedauer ein geringeres NBS-Risiko haben könnten, muss überdacht werden. Als behandelnder Arzt sollte man immer berücksichtigen, dass es keine „sichere“ Dosis, Einnahmedauer oder Diagnose gibt und daher der Einsatz von Neuroleptika bei jedem Patienten individuell angepasst sein sollte. Dies ist besonders in Hinblick auf die aktuell stetige Indikationserweiterung zu bedenken.

4.2.4.5 Zusammenfassung „Risikofaktoren für NBS“

Zusammenfassend konnten wir die Risikofaktoren „Einnahmedauer der Neuroleptika“ und „Familienanamnese“ bestätigen. Das „Alter“ zeigte sich in der vorgelegten Studie nur für Frühdyskinesien als Risikofaktor. Zusätzlich hat sich aber auch die „psychiatrische Diagnose“ als signifikanter Prädiktor einer NBS herausgestellt.

4.3 Diskussion der Methoden

4.3.1 Studienpopulation

In regelmäßigen Abständen wurden alle Patienten, die das Einschlusskriterium erfüllten, auf den drei an der Studie teilnehmenden Stationen eingeladen. Da nicht alle Patienten der Teilnahme zustimmten, könnte es zu einem Selektionsbias gekommen sein. Der Grund für die Absage war häufig, dass sie sich zunächst mit ihrer Therapie auseinandersetzen wollten oder Angst vor einer Überforderung hatten. Jedem Patienten wurden alle Einzelheiten der Durchführung der Studie genauestens erklärt, um falsche Vorstellungen, die zu einer Nicht-Teilnahme führen könnten, aus dem Weg zu räumen. Eventuell wurden durch unsere Rekrutierung eher Patienten ausgewählt, die sehr unter ihrer Erkrankung und den damit verbundenen Medikamenten litten und daher gerne bei der Verbesserung der Therapiemöglichkeiten helfen wollten. Es könnte aber auch sein, dass schwer kranke Patienten durch ihre Erkrankung so eingeschränkt waren, dass ihnen eine Teilnahme nicht möglich war. Die Doktorandin stand dafür in engem Kontakt zu dem Pflegepersonal, was stets um eine Einschät-

zung gebeten wurde, ob der Patient sich zum Beispiel über zwei Stunden konzentrieren könnte.

Die Daten zur Studienpopulation decken sich weitgehend mit epidemiologischen Daten zu den Erkrankungshäufigkeiten [97] sowie mit der Basisdokumentation der Klinik, in der die Aufnahme- und Entlassungsdiagnosen sowie Alter und Geschlecht aller in der Klinik behandelten Patienten erfasst werden. Die Unterschiede im Patientenkollektiv – zum Beispiel, dass Patienten mit affektiven Störungen signifikant älter waren als andere Studienteilnehmer und sich unter ihnen auch häufiger Frauen befanden – könnten als *Confounder* gewirkt haben. Auf der anderen Seite sind diese unterschiedlichen Eigenschaften repräsentativ für das Patientenkollektiv einer psychiatrischen Klinik und damit wichtig für die Anwendbarkeit der Ergebnisse.

4.3.2 Erhebung des aktuellen NBS-Status' und der Diagnose

Die Diagnose einer NBS kann Untersuchern Schwierigkeiten bereiten. Die negativen Symptome eines Patienten können ihn davon abhalten, von NBS zu berichten, und positive Symptome können NBS überlagern [91]. Auch könnten Akathisie, Akinesie und akute Dystonien wie psychiatrische Symptome wirken und daher schlechter erkannt werden.

Auf der anderen Seite gibt es auch den Fall der falsch-positiven-Rate von NBS. So zeigten chronisch schizophrene Patienten mit Placebo als Medikation in der Vergangenheit durchaus NBS-Prävalenzen von 15 - 27 %. Folgende Gründe könnten fälschlicherweise zur Diagnose von NBS geführt haben: ein zu geringer zeitlicher Abstand zur vorherigen neuroleptischen Medikation (eine so genannte zu kurze „*wash-out period*“), eine Verkennung psychiatrischer Symptome wie Agitation oder Depression als Akathisie oder Akinesie, das Auftreten einer Absetzdyskinesie durch Beenden der vorherigen Medikation oder eine Verwechslung einer idiopathischen mit einer sekundären oder schizophrenie-inhärennten Bewegungsstörung [98].

Für diese Studie trifft zu, dass es eventuell zu einem zu kurzen zeitlichen Abstand zur Einnahme der vorherigen Medikation kam. Das Einschlusskriterium einer konstanten Dosis eines typischen oder atypischen Neuroleptikums für mindestens eine

Woche kann nicht ausschließen, dass vorher ein anderes Neuroleptikum eingenommen wurde, was für aktuell auftretende NBS ursächlich ist. Allerdings ist es im klinischen Alltag schwierig, eine andere Handhabung durchzusetzen, wenn man nicht in den normalen Therapieablauf der Station eingreifen möchte. Außerdem ist diese Problematik für die vorliegende Arbeit von untergeordneter Bedeutung, da der Einfluss des Medikamententyps beziehungsweise der einzelnen Substanz nicht untersucht wurde.

Um zu verhindern, dass NBS nicht oder falsch diagnostiziert werden, waren alle Untersucher speziell geschult. Die Doktorandin wurde über ein Jahr von Prof. Dr. Meike Kasten eingearbeitet, um die richtige Durchführung der Untersuchung zu erlernen. Auch nach dieser Phase wurden die neu eingeschlossenen Patienten von Frau Prof. Dr. Meike Kasten stichprobenartig nachuntersucht. Hierbei gab es keine Unterschiede zu den Untersuchungsergebnissen der beiden Untersucherinnen. Für die anderen Untersucher der bereits eingeschlossenen Patienten und auch Frau Prof. Dr. Meike Kasten gilt, dass sie allesamt Assistenzärzte an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie bzw. Klinik für Neurologie des UKSH, Campus Lübeck waren und durch Spezialisten für Bewegungsstörungen der Spezialambulanz derselben Klinik (Prof. C. Klein, PD Dr. J. Hagenah) ausgebildet wurden.

Eine erneute retrospektive Beurteilung von Patienten mit Schizophrenie kann dazu führen, dass eher eine affektive Störung diagnostiziert wird [21]. Für unsere Studie wurden sowohl die diagnostizierten NBS als auch die psychiatrischen Diagnosen regelmäßig mit den Einschätzungen der behandelnde Stationsärzte verglichen und wir gehen daher davon aus, dass unsere Diagnosen ein hohes Maß an Präzision und Validität erreichten.

4.3.3 Anamnese bezüglich neuroleptischer Vorbehandlung

Die Patienten wurden in einem Interview zu ihren Erfahrungen mit Neuroleptika in der Vergangenheit und eventuell aufgetretenen NBS befragt. Unklar bleibt, inwiefern Patienten die Nebenwirkungen ihrer Therapie richtig einschätzen können. Manche mögen sich vielleicht an die Ereignisse in der Vergangenheit nicht mehr richtig erinnern, oder waren durch ihre psychiatrische Erkrankung zu stark eingeschränkt.

Louis et al. haben Patienten mittels eines Interviews um eine Einschätzung ihres Essentiellen Tremors gebeten [99]. Diese wurde dann mit den Ergebnissen einer Untersuchung durch zwei Neurologen verglichen. Es kam heraus, dass das benutzte Interview eine Sensitivität von 73 % und eine Spezifität von 96 % hatte. Geht man davon aus, dass die Patienten unserer Studie die Nebenwirkungen ihrer Neuroleptikatherapie mit Hilfe unserer Fragen ähnlich einschätzen konnten, wäre die NBS-Prävalenz also eher unterschätzt.

An ihre medikamentöse Therapie in der Vergangenheit können sich nicht alle Patienten gleich gut erinnern. Die Untersucher bemühten sich daher stets, anhand von alten Akten die Medikamente und deren Dosierung in der Vergangenheit zu überprüfen oder zu ermitteln. Um sicher zu gehen, dass für die Auswertung die korrekte Dosis verwendet wurde, wurden nur die aktuellen NBS und die aktuelle Dosis miteinander verglichen.

4.3.4 Familienanamnese

Der Familienanamnesen-Ansatz könnte im Sinne eines Bias zu einer falsch-positiven oder falsch-negativen FA geführt haben. Eine berichtete negative FA für den Essentiellen Tremor oder eine Dystonie entspricht zum Beispiel häufig nicht der Wahrheit [100; 101; 102; 103]. Es ist vorstellbar, dass Patienten einen Essentiellen Tremor oder auch ein Restless Legs Syndrom bei ihren Angehörigen übersehen, schließlich sind sich diese bei milden Formen vielleicht manchmal selbst ihrer Erkrankung nicht bewusst. Bezieht man das auf die vorliegende Studie, könnte es also sein, dass tatsächlich eher noch mehr Angehörige an primären Bewegungsstörungen litten. Die von uns erhobenen Prävalenzen der pBS liegen aber durchaus im Rahmen der in der Literatur angegeben, teilweise sogar darüber. Die Prävalenz wird mit 0,1-0,2 % für das idiopathische Parkinsonsyndrom [2; 52; 53], was mit ca. 80-90 % der Fälle die häufigste Parkinson-Form ist (unsere Studie 0,6 %), 2-4 % für den Essentiellen Tremor [59] (unsere Studie 0,6 %) und 0,04 % für die Formen der primären Dystonie [30; 57] (unsere Studie 0,3 %) angegeben.

Im ersten Teil dieser Studie konnten die Untersucher die Informationen zur Familienanamnese für 27 Angehörige persönlich überprüfen. Im Rahmen der vorgelegten Studie gelang dies für zwei Familien. Zur Risikoabschätzung bezüglich NBS im klinischen Alltag sind keine allzu komplizierten Verfahren geeignet. Eine kurze Erhebung der FA bietet sich daher an.

4.3.5 Zusätzliche Stärken

Eine Stärke dieser Studie ist außerdem die Stichprobengröße, die mit 245 Patienten im Vergleich zur Vorstudie erheblich erweitert werden konnte ($n=100$) [17]. Durch eine intramurale Förderung der Universität zu Lübeck konnte die Studie zudem vollkommen unabhängig von Industrieunterstützung durchgeführt werden. Die Durchführung umfangreicher klinische Untersuchungen und Tests einschließlich des kognitiven Status' sowie ausführlicher Interviews ermöglichen tiefe Einblicke und geben Raum für weiterführende Studien auf dem Gebiet der Nebenwirkungen dieser wichtigen Medikamentengruppe.

4.4 Ausblick

Diese Studie zeigt, dass Neuroleptika-induzierte Bewegungsstörungen trotz der zunehmenden Verschreibung von atypischen Neuroleptika ein (leider) aktuelles Thema sind. Da es im Zuge der Indikationserweiterung immer mehr Patienten gibt, die diese Medikamente einnehmen, ist die Erforschung der Nebenwirkungen besonders wichtig. Angesichts der Vielzahl verfügbarer Substanzen mit unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil ist es ein für die Praxis hochrelevantes Ziel, bereits im Voraus zu wissen, ob ein Patient NBS entwickeln wird oder nicht, um diese Überlegung in die Wahl des geeigneten Medikamentes einzubeziehen. Einige Prädiktoren wie eine längere Einnahmedauer konnten bereits bestätigt werden [15; 47]. Diese Studie konnte dies bekräftigen und zusätzlich eine positive Familienanamnese und die psychiatrische Diagnose als Eigenschaften identifizieren, die mit einer höheren NBS-Prävalenz assoziiert sind. Auf dem Gebiet der Familienanamnese und damit verbunden dem der Vererbung wird gerade der Zusammenhang zwischen primären und sekundären Bewegungsstörungen in der aktuellen Forschung klar wahrgenommen: So wurde damit begonnen, Mutationen, die in Genomstudien als ursächlich für pri-

märe Bewegungsstörungen herausgefunden wurden, auch für sekundäre Bewegungsstörungen zu untersuchen. Dies geschieht in besonderem Maße gerade für Dystonien [93] und Parkinsonoide [16]. Das Wissen, dass genetische Hintergründe bei der Entwicklung von primären und sekundären Bewegungsstörungen eine Rolle spielen, sollte in der Zukunft auch weiterhin bei genetischen Projekten mitbedacht und erforscht werden.

Wenn mehr über die Risikofaktoren bekannt ist, könnte das Auftreten von NBS vielleicht sogar ganz verhindert werden und es Patienten erspart bleiben, unter sekundären Bewegungsstörungen durch ihre Neuroleptika-Therapie zu leiden.

4.5 Schlussfolgerungen

Die in Abschnitt 1.7 gestellten Fragen sollen nun abschließend beantwortet werden.

1. Wie häufig finden sich NBS und ihre Subtypen in einer Stichprobe psychiatrischer Patienten im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck?

In die vorgelegte Studie wurden insgesamt 245 Patienten eingeschlossen, von ihnen zeigten 58 % akut NBS oder berichteten über sekundäre Bewegungsstörungen in der Vergangenheit. Am häufigsten war dabei das Parkinsonoid (37 %), gefolgt von Frühdyskinesien (25 %), Akathisien (20 %) und Spätdyskinesien (9 %). Die Studienteilnehmer waren in eine neue und in eine alte Gruppe eingeteilt. In der neuen Gruppe wurden NBS (vor allem der Subtyp Frühdyskinesie) etwas seltener beobachtet oder berichtet als in der alten. Dies könnte sich durch eine längere Einnahmedauer, den häufigeren Gebrauch typischer Neuroleptika, den höheren Männeranteil, das jüngere Alter und den größeren Anteil schizophrener Patienten in der alten Gruppe erklären lassen. Klinisch besonders bedeutsam ist, dass alle bis auf einen Patienten mit Spätdyskinesien im Vorfeld bereits andere NBS-Subtypen entwickelt hatten und alle bis auf zwei dieser Patienten ihre Neuroleptika mehr als 6 Monate eingenommen hatten. Da Spätdyskinesien aufgrund ihrer potentiellen Irreversibilität gefürchtet sind, sollte das Auftreten anderer Subtypen immer als Warnhinweis gesehen werden, dass Spätdyskinesien mit hoher Wahrscheinlichkeit nachfolgen. Eine Therapieumstellung könnte diese Folgen dann verhindern.

2. Welche der folgenden Risikofaktoren für NBS konnten bestätigt werden: Alter und Geschlecht der Patienten, Dauer und Dosis der Neuroleptikaeinnahme oder eine Familienanamnese für primäre Bewegungsstörungen?

Die Entstehung von NBS gilt als multikausal. Neben den folgenden Risikofaktoren spielt die individuelle Suszeptibilität eine Rolle. Für die Untersuchung der genetischen Einflüsse dieser unterschiedlichen Empfänglichkeit konnte ein Großteil der für diese Studie untersuchten Probanden in ein Projekt eingeschlossen werden, dass mehrere Kandidatengene für die NBS-Suszeptibilität erforschte. Tatsächlich zeigte sich hier ein Zusammenhang mit einem Polymorphismus im *ATP3A1* Gen.

Um den genetischen Aspekt noch weiter zu verfolgen, wurde der Einfluss der Familienanamnese auf die Entstehung von NBS untersucht und als Risikofaktor bestätigt. Eine positive Familienanamnese für pBS geht mit einer signifikant höheren NBS-Prävalenz einher als eine negative. 77 % der Patienten mit positiver FA für pBS und 52 % der Patienten mit negativer FA zeigten NBS. Bemerkenswert ist, dass dieser Zusammenhang für die Subtypen Parkinsonoid und Frühdyskinesie ebenfalls besteht, was durch die oben genannten genetischen Erkenntnisse unterstützt wird. Weiterhin neu ist, dass auch die Art der pBS in der Familie einen signifikanten Einfluss auf den NBS-Subtyp hat. Während Patienten mit Angehörigen mit einer Dystonie deutlich häufiger eine Frühdyskinesie bekamen, zeigten Studienteilnehmer mit Angehörigen mit Tremor oder Parkinsonsyndrom eher ein Parkinsonoid.

Neben der Familienanamnese konnte auch die Einnahmedauer als Prädiktor einer NBS bestätigt werden. Eine längere Einnahme von Neuroleptika ist signifikant mit dem häufigeren Auftreten von sekundären Bewegungsstörungen verbunden.

Das Alter zeigte sich in der vorgelegten Studie nur für Frühdyskinesien als Risikofaktor, dieser Subtyp tritt signifikant häufiger bei jungen Patienten auf. Die Ursache könnte in einer alters-abhängigen Degeneration des Striatums liegen. Die Dosis sowie das Geschlecht sind keine eindeutigen Prädiktoren einer NBS.

3. Welche Bedeutung hat die psychiatrische diagnostizierte Erkrankung als Risikofaktor? Gibt es Unterschiede in der NBS-Prävalenz schizophrener und nicht-schizophrener Patienten?

Die Diagnose hat sich als signifikanter Prädiktor einer NBS herausgestellt. Schizophrene Patienten haben signifikant mehr NBS als nicht-schizophrene. Dies gilt auch für den Subtyp Frühdyskinesie. Die schizophrenen Patienten waren allerdings jünger, häufiger männlich, hatten eine höhere Dosierung und längere Einnahmedauer. Da diese Eigenschaften als eigene Risikofaktoren einer NBS beziehungsweise Frühdyskinesie gelten, könnten sie als *Confounder* gewirkt haben.

Wichtig ist die Erkenntnis, dass auch nicht-schizophrene Patienten häufig unter NBS leiden und nicht etwa aufgrund ihrer geringeren Dosis oder kürzeren Einnahmedauer im Vergleich mit schizophrenen Patienten weniger gefährdet sind. Nicht-schizophrene Patienten zeigten immerhin in 45 % NBS – und das in 83 % bei niedriger oder mittlerer Dosis und in 41 % bei einer Einnahmedauer, die kürzer als 6 Monate war. Fast die Hälfte der Parkinsonoide, 40 % der Akathisien und 36 % der Spätdyskinesien kamen akut bei den nicht-schizophrenen Patienten vor oder wurden aus der Vergangenheit berichtet.

Schließlich muss beachtet werden, dass es keine „sichere“ Diagnose, Dosis oder Dauer gibt, die die Entwicklung von NBS verhindern könnte. Die Indikation für eine Therapie mit Neuroleptika sollte bei allen Patienten kritisch gestellt und kontinuierlich überprüft werden.

5 Zusammenfassung

Diese Arbeit befasst sich mit dem Einfluss bestimmter Risikofaktoren auf die Prävalenz Neuroleptika-induzierter Bewegungsstörungen (NBS), insbesondere dem der Familienanamnese für primäre Bewegungsstörungen und der psychiatrischen Diagnose des Patienten. 245 Studienteilnehmer wurden einem strukturierten Interview und einer neurologischen Untersuchung unterzogen, wovon 58 % akut NBS zeigten oder über vergangene sekundäre Bewegungsstörungen berichteten (Parkinsonoid 37 %, Frühdyskinesien 25 %, Akathisien 20%, Spätdyskinesien 9 %). Eine längere Einnahmedauer ist ein Risikofaktor für NBS, ein jüngeres Alter spielt nur als Risikofaktor für Frühdyskinesien eine Rolle. Die Ursache könnte in einer alters-abhängigen Degeneration des Striatums liegen. Auch eine positive Familienanamnese für primäre Bewegungsstörungen geht mit einer signifikant höheren NBS-, Parkinsonoid- und Frühdyskinesie-Häufigkeit einher. Dies kann ein Hinweis auf gemeinsame, wahrscheinlich genetische, Hintergründe primärer und sekundärer Bewegungsstörungen sein. Auch die Art der primären Bewegungsstörung in der Familie spielt eine signifikante Rolle. Während Patienten mit Angehörigen mit einer Dystonie deutlich häufiger eine Frühdyskinesie bekamen, zeigten Studienteilnehmer mit Angehörigen mit Tremor oder Parkinsonsyndrom eher ein Parkinsonoid. Die Dosis des Neuroleptikums und das Geschlecht der Patienten sind keine eindeutigen Prädiktoren einer NBS, aussagekräftig ist hingegen die Diagnose. Schizophrene Patienten haben signifikant mehr NBS und Frühdyskinesien als nicht-schizophrene. Die schizophrenen Patienten waren aber jünger, häufiger männlich, hatten eine höhere Dosierung und längere Einnahmedauer. Diese Eigenschaften könnten als eigene Risikofaktoren für NBS als *Confounder* gewirkt haben. Nicht-schizophrene Patienten zeigten in 45 % NBS – und das in 83 % bei niedriger oder mittlerer Dosis und in 41 % bei einer Einnahmedauer, die kürzer als 6 Monate war. Diese Patienten haben also kein geringeres NBS-Risiko aufgrund der eher niedrigeren Neuroleptika-Dosierungen und häufig kürzeren Einnahmedauer. Abschließend gilt zu beachten, dass es keine „sichere“ Dosis, Einnahmedauer oder Diagnose gibt und daher der Einsatz von Neuroleptika bei jedem Patienten individuell angepasst sein sollte. Dies ist besonders in Hinblick auf die aktuell stetige Indikationserweiterung zu bedenken.

6 Literaturverzeichnis

- [1]. *Pschyrembel. Klinisches Wörterbuch*. 260. Auflage. Berlin, New York : Walter de Gruyter, 2004. S. 33, 1267.
- [2]. **Gleixner, C, Müller, M und Wirth, S.** Extrapiramidale Syndrome, Psychosen. *Neurologie und Psychiatrie*. 7. Auflage. Breisach : Medizinische Verlags- und Informationsdienste, 2009/2010, S. 76-85, 321-324.
- [3]. **Brotman, MA, et al.** High exposure to neuroleptics in bipolar patients: a retrospective review. *J Clin Psychiatry*. 2000, Bd. 61, 1, S. 68–72.
- [4]. **Caroff, SN, et al.** Movement disorders associated with atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2002, Bd. 63, Suppl 4, S. 12–19.
- [5]. **Lieberman, JA, et al.** Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005, Bd. 353, 12, S. 1209–1223.
- [6]. **Horáček, J.** Novel antipsychotics and extrapyramidal side effects. Theory and reality. *Pharmacopsychiatry*. 2000, Bd. 33, Suppl 1, S. 34–42.
- [7]. **Seeman, P.** Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry*. 2002, Bd. 47, 1, S. 27–38 .
- [8]. **Goldstein, JM.** The new generation of antipsychotic drugs: how atypical are they? *Int J Neuropsychopharmacol*. 2000, Bd. 3, S. 339-349.
- [9]. **Benkert, O, Hippus, Hanns und Fehr, C.** *Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie*. 7. Auflage. s.l. : Springer DE, 2011. S. 184.
- [10]. **Chakos, MH, et al.** Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first episode of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*. 1992, Bd. 28, 1, S. 81–86.

-
- [11]. **Casey, DE.** Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res.* 1991, Bd. 4, 2, S. 109–120.
- [12]. **Novick, D, et al.** Tolerability of outpatient antipsychotic treatment: 36-month results from the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2009, Bd. 19, 8, S. 542–550.
- [13]. **Ayd, FJ.** A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *JAMA.* 1961, Bd. 175, S. 1054–1060.
- [14]. **Gray, R und Gournay, K.** What can we do about acute extrapyramidal symptoms. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2000, Bd. 7, 3, S. 205–211.
- [15]. **Muscettola, G, et al.** Extrapyramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: prevalence, risk factors, and association with tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol.* 1999 , Bd. 19, 3, S. 203–208.
- [16]. **Kasten, M, et al.** Risk for antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms: influence of family history and genetic susceptibility. *Psychopharmacology.* 2010, 214, S. 729-736.
- [17]. **Lencer, R, et al.** Family history of primary movement disorders as a predictor for neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms. *Br J Psychiatry.* 2004, 185, S. 465-471.
- [18]. **Cavazzoni, PA, et al.** Comparison of treatment-emergent extrapyramidal symptoms in patients with bipolar mania or schizophrenia during olanzapine clinical trials. *J Clin Psychiatry.* 2006, Bd. 67, 1, S. 107–113.
- [19]. **Berardi, D: Giannelli, A, Biscione, R und G, Ferrari.** Extrapyramidal symptoms and residual psychopathology with low-dose neuroleptics. *Hum Psychopharmacol.* 2000, Bd. 15, 2, S. 79-85.

-
- [20]. **Nasrallah, HA, Churchill, CM und Hamdan-Allan, GA.** Higher frequency of neuroleptic-induced dystonia in mania than in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1988, Bd. 145, 11, S. 1455–1456.
- [21]. **Casey, DE.** Affective disorders and tardive dyskinesia. *Encephale*. 1988, Bd. 14, S. 221–226 .
- [22]. **Cole, JO, et al.** Early dyskinesia--vulnerability. *Psychopharmacology*. 1992, Bd. 107, 4, S. 503–510.
- [23]. **Gardos, G, et al.** Quantitative assessment of psychomotor activity in patients with neuroleptic-induced akathisia. *Neuropsychopharmacology*. 1992, Bd. 6, 4, S. 241–247 .
- [24]. **Sachdev, PS.** Neuroleptic-induced movement disorders: an overview. *Psychiatr Clin North Am*. 2005, Bd. 28, 1, S. 255–274.
- [25]. **Jeste, DV und Caligiuri, MP.** Tardive dyskinesia. *Schizophr Bull*. 1993, Bd. 19, 2, S. 303–315.
- [26]. **Fenton, WS, et al.** Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenic and non-schizophrenic psychiatric patients. *Br J Psychiatry*. 1997, Bd. 171, S. 265–268.
- [27]. **McCreadie, RG, et al.** Spontaneous dyskinesia and parkinsonism in never-medicated, chronically ill patients with schizophrenia: 18-month follow-up. *Br J Psychiatry*. 2002, Bd. 181, S. 135–137.
- [28]. **Rogers, D und Hymas, N.** Sporadic facial stereotypies in patients with schizophrenia and compulsive disorders. *Adv Neurol*. 1988, Bd. 49, S. 383–394 .
- [29]. **Honer, WG, Kopala, LC und Rabinowitz, J.** Extrapyrarnidal symptoms and signs in first-episode, antipsychotic exposed and non-exposed patients with schizophrenia or related psychotic illness. *J Psychopharmacol*. 2005, Bd. 19, 3, S. 277–285.

-
- [30]. **Berlit, Peter.** Bewegungsstörungen. *Basiswissen Neurologie*. 5. Auflage. Heidelberg : Springer Verlag, 2007, S. 221-232.
- [31]. **Masuhr, KF.** Pharmakogene Hyperkinesen. *Extrapyramidale Hyperkinesen: Ein Leitfaden für Klinik und Praxis*. 1. Auflage. s.l. : Georg Thieme Verlag, 2000, S. 37-42.
- [32]. **Swett, C.** Drug-induced dystonia. *Am J Psychiatry*. 1975, Bd. 132, 5, S. 532–534.
- [33]. **Addonizio, G und Alexopoulos, GS.** Drug-induced dystonia in young and elderly patients. *Am J Psychiatry*. 1988, Bd. 145, 7, S. 869–871.
- [34]. **Singh, H, et al.** Acute dystonia during fixed-dose neuroleptic treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 1990, Bd. 10, 6, S. 389–396.
- [35]. **Dose, M.** Recognition and management of acute neuroleptic-induced extrapyramidal motor and mental syndromes. *Pharmacopsychiatry*. 2000, Bd. 33, 1, S. 3–13.
- [36]. **Garver, DL, et al.** Dystonic reactions following neuroleptics: time course and proposed mechanisms. *Psychopharmacologia*. 1976, Bd. 47, 2, S. 199–201.
- [37]. **Caligiuri, MR, Jeste, DV und Lacro, JP.** Antipsychotic-Induced movement disorders in the elderly: epidemiology and treatment recommendations. *Drugs Aging*. 2000, Bd. 17, 5, S. 363–384.
- [38]. **Jahn, T (Hrsg.).** Neuroleptika-induzierte vs. genuine Bewegungsstörungen. *Bewegungsstörungen bei psychischen Erkrankungen*. 1. Auflage. Berlin : Springer Verlag, 2004, S. 44-47.
- [39]. **van Harten, PN, et al.** The inter-relationships of tardive dyskinesia, parkinsonism, akathisia and tardive dystonia: the Curaçao Extrapyramidal Syndromes Study II. *Schizophr Res*. 1997, Bd. 26, 2-3, S. 235–242.

-
- [40]. **Keepers, GA, Clappison, VJ und Casey, DE.** Initial anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes. *Arch Gen Psychiatry.* 1983, Bd. 40, 10, S. 1113–1117.
- [41]. **Marsden, CD und Jenner, P.** The pathophysiology of extrapyramidal side-effects of neuroleptic drugs. *Psychol Med.* 1980, Bd. 10, 1, S. 55–72.
- [42]. **Ceballos-Baumann, A und Abele, M (Hrsg.).** Medikamentös induzierte Bewegungsstörungen. *Bewegungsstörungen.* 2. Auflage. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2005, S. 128ff, 340-344.
- [43]. **Sachdev, P.** The development of the concept of akathisia: a historical overview. *Schizophr Res.* 1995 , Bd. 16, 1, S. 33–45.
- [44]. **Bäumli, J.** *Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis.* 2. Auflage. Heidelberg : Springer Medizin Verlag, 2008. S. 104.
- [45]. **Basile, VS, et al.** Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. *Hum Mol Genet.* 2002, Bd. 11, 20, S. 2517–2530.
- [46]. **Ganos, C und Münchau, A.** Spätdyskinesien - Geschichte, Definition, Differenzialdiagnose und Therapie. Tardive Syndromes - Historical Aspects, Definition, Differential Diagnosis and Treatment. *Aktuelle Neurologie.* 2011, Bd. 38, 6, S. 309-314.
- [47]. **Jeste, DV.** Tardive dyskinesia in older patients. *J Clin Psychiatry.* 2000, Bd. 61, Suppl 4, S. 27–32.
- [48]. **Kaplan, HI und Sadock, BJ.** *Klinische Psychiatrie.* [Übers.] Houben I, Norra C, Saß H deutsche Übersetzung und Bearbeitung von Habermeyer E. 1. Auflage. Göttingen : Hogrefe, Verlag für Psychologie, 2000. S. 439ff.
- [49]. **Hughes, A J, et al.** Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992, 55, S. 181-184.

-
- [50]. **Jankovic, J.** Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *JNNP*. 2008, 79, S. 368-376.
- [51]. **Chaudhuri, KR und Schapira, AHV.** Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009, Bd. 8, 5, S. 464–474.
- [52]. **Hobson, P, Gallacher, J und Meara, J.** Cross-sectional survey of Parkinson's disease and parkinsonism in a rural area of the United Kingdom. *Mov Disord*. 2005, Bd. 20, 8, S. 995–998.
- [53]. **Wickremaratchi, MM, et al.** Prevalence and age of onset of Parkinson's disease in Cardiff: a community based cross sectional study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009, Bd. 80, 7, S. 805–807.
- [54]. **Marder, K, et al.** Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study. *Neurology*. 1996, Bd. 47, 1, S. 155–160.
- [55]. **Sveinbjörnsdottir, S, et al.** Familial aggregation of Parkinson's disease in Iceland. *N Engl J Med*. 2000, Bd. 343, 24, S. 1765-1770.
- [56]. **Braak, H, et al.** Pathology associated with sporadic Parkinson's disease--where does it end? *J Neural Transm Suppl*. 2006, Bd. 70, S. 89–97.
- [57]. **Klein, C.** Movement disorders: classifications. *J Inherit Metab Dis*. 2005, 28, S. 425-439.
- [58]. **Klein, C und Ozelius, LJ.** Dystonia: clinical features, genetics, and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2002, Bd. 15, 4, S. 491–497.
- [59]. **Deuschl, G und Lorenz, D.** Essential Tremor. Orphanet Encyclopedia. [Online] 2003. [Zitat vom: 31. 08 2012.] <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-essentialetremor.pdf>.
- [60]. **Paffrath, D und Schwabe, U (Hrsg.).** *Arzneiverordnungs-Report 2012*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2012. S. 4 und 833ff.

-
- [61]. **Schwabe, U und Paffrath, D (Hrsg.).** *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2011. S. 813ff.
- [62]. **Perkins, DO.** Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2002, Bd. 63, 12, S. 1121–1128.
- [63]. **Domino, ME und Swartz, MS.** Who are the new users of antipsychotic medications. *Psychiatr Serv*. 2008, Bd. 59, 5, S. 507–514.
- [64]. **Kuehn, BM.** Questionable antipsychotic prescribing remains common, despite serious risks. *JAMA*. 2010, Bd. 303, 16, S. 1582–1584.
- [65]. **Monasterio, E und McKean, A.** Off-label prescribing of atypical antipsychotic medications. *N Z Med J*. 2011, Bd. 124, 1341, S. 80–82.
- [66]. **Linden, M und Thiels, C.** Epidemiology of prescriptions for neuroleptic drugs: tranquilizers rather than antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*. 2001, Bd. 34, 4, S. 150–154.
- [67]. **Verdoux, H, et al.** A survey of prescribing practice of antipsychotic maintenance treatment for manic-depressive outpatients. *J Affect Disord*. 1996, Bd. 38, 2-3, S. 81–87.
- [68]. **Versorgungsleitlinien, Redaktion Nationale.** www.dgppn.de. [Online] 12 2009. [Zitat vom: 10. 1 2013.] http://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/s3-nvl-unipolare-depression-kf.pdf.
- [69]. **Komossa, K, et al.** Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, Bd. 12, S. CD008121.
- [70]. **DGBS e.V. und DGPPN e.V.** www.dgppn.de. [Online] 5 2012. [Zitat vom: 10. 1 2013.] http://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/s3-leitlinie-bipolar.pdf.

-
- [71]. **Overall, JE und Gorham, DR.** Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS). [Buchverf.] Collegium Internationale Psychiatricae Sclorum (Hrsg.). *Internationale Skalen für Psychiatrie*. 4. Göttingen : Beltz-Test, 1996, S. 105-107.
- [72]. **Maß, R, Burmeister, J und Krausz, M.** Dimensionale Struktur der deutschen Version der Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). *Nervenarzt*. 1997, 68, S. 239-244.
- [73]. **American Psychiatric Association.** Global Assessment of Functioning Scale. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. 2000, S. 34.
- [74]. **Fleischhacker, WW, et al.** The Hillside Akathisia Scale: a reliability comparison of the English and German versions. *Psychopharmacology*. 1991, 105, S. 141-144.
- [75]. **Barnes, T.R.E.** A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry*. 1989, 154, S. 672-676.
- [76]. **Guy, W (ed).** Abnormal Involuntary Movement Scale - AIMS. [Hrsg.] Education, and Welfare US Department of Health. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. 1976, S. 534-537.
- [77]. **Tsui, JK, et al.** Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet*. 1986, 2, S. 245-247.
- [78]. **Burke, RE, et al.** Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology*. 1985, 35, S. 73-77.
- [79]. **Fahn S., Elton R.L. and Members of the UPDRS Development Committee.** Unified Parkinson's disease rating scale. [Buchverf.] S Fahn, et al. *Recent developments in Parkinson's disease Vol II*. Macmillan Healthcare Information. 1987, S. 153-163.

-
- [80]. **Ramaker, C, et al.** Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002, 17, S. 867–876.
- [81]. **Fahn, S, Tolosa, E und Martin, C.** Clinical rating scale for tremor. [Buchverf.] Tolosa E (eds) Jankovic J. *Parkinson's Disease and Movement Disorders.* 1988, S. 225-234.
- [82]. **Saunders-Pullman, R, et al.** Validity of spiral analysis in early Parkinson's disease. *Mov disord.* 2008, 23, S. 531–537.
- [83]. **Klein, C, Breakefield, XO und Ozelius, LJ.** Genetics of primary dystonia. *Semin Neurol.* 1999, 19, S. 271-280.
- [84]. **Owens, DG, Johnstone, EC und Frith, CD.** Spontaneous involuntary disorders of movement: their prevalence, severity, and distribution in chronic schizophrenics with and without treatment with neuroleptics. *Arch Gen Psychiatry.* 1982, Bd. 39, 4, S. 452–461.
- [85]. **Gerlach, J.** Improving outcome in schizophrenia: the potential importance of EPS and neuroleptic dysphoria. *Ann Clin Psychiatry.* 2002, Bd. 14, 1, S. 47–57.
- [86]. **Peacock, L, et al.** Clozapine versus typical antipsychotics. A retro- and prospective study of extrapyramidal side effects. *Psychopharmacology (Berl).* 1996, Bd. 124, 1-2, S. 188–196.
- [87]. **Miller, CH, et al.** The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone, and conventional antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 1998, Bd. 59, 2, S. 69–75.
- [88]. **Miller, DD, et al.** Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry.* 2008, Bd. 193, 4, S. 279–288.
- [89]. **Schillevoort, I, et al.** Antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes. Risperidone compared with low- and high-potency conventional antipsychotic drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001, Bd. 57, 4, S. 327–331.

-
- [90]. **Zai, CC, et al.** Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Mol Psychiatry*. 2007, Bd. 12, 9, S. 794–795.
- [91]. **Weiden, P.J.** EPS Profiles: The Atypical Antipsychotics Are Not All The Same. *J Psychiatr Pract*. 2007, Bd. 13, 1, S. 13-24.
- [92]. **Müller, DJ, et al.** Familial occurrence of tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand*. 2001, Bd. 104, 5, S. 375–379.
- [93]. **Kumar, KR, et al.** Phenotypic spectrum of mutations in GNAL: A novel cause of cranio-cervical dystonia. *Jama Neurology*. in press.
- [94]. **Yassa, R, Nair, V und Schwartz, G.** Tardive dyskinesia and the primary psychiatric diagnosis. *Psychosomatics*. 1984, Bd. 25, 2, S. 135–138.
- [95]. **Addonizio, G, et al.** Increased extrapyramidal symptoms with addition of lithium to neuroleptics. *J Nerv Ment Dis*. 1988, Bd. 176, 11, S. 682–685.
- [96]. **Hamra, BJ, et al.** Psychiatric diagnosis and risk for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry*. 1983, Bd. 40, 3, S. 346–347.
- [97]. **Lieb, K, Frauenknecht, S und Brunnhuber, S.** *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. s.l. : Elsevier, Urban & Fischer, 2008.
- [98]. **Fleischhacker, WW, Lemmens, P und van Baelen, B.** A Qualitative Assessment of the Neurological Safety of Antipsychotic Drugs; an Analysis of a Risperidone Database. *Pharmacopsychiatry*. 2001, Bd. 34, 3, S. 104-110.
- [99]. **Louis, ED, et al.** Does a screening questionnaire for essential tremor agree with the physician's examination? *Neurology*. 1998, Bd. 50, 5, S. 1351–1357.
- [100]. **Busenbark, K, et al.** Accuracy of reported family histories of essential tremor. *Neurology*. 1996, Bd. 4, 1, S. 264–265.

-
- [101]. **Leube, B, et al.** Frequency of familial inheritance among 488 index patients with idiopathic focal dystonia and clinical variability in a large family. *Mov Disord.* 1997, Bd. 12, 6, S. 1000–1006.
- [102]. **Maniak, S, et al.** Focal and segmental primary dystonia in north-western Germany--a clinico-genetic study. *Acta Neurol Scand.* 2003, 107, S. 228-232.
- [103]. **Martino, D, et al.** Validity of family history data on primary adult-onset dystonia. *Arch Neurol.* 2004, Bd. 61, 10, S. 1569–1573.
- [104]. **Deuschl, G, Bain, P und Brin, M.** Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord.* 1998, 13, S. 2-23.
- [105]. **Bain, P, et al.** Criteria for the diagnosis of essential tremor. *Neurology.* 2000, 54, S. 7.
- [106]. **Cohen, O, et al.** Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol.* . 2003, 60, S. 405-410.
- [107]. **Walters, AS.** Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord.* 1995, 10, S. 634-642.
- [108]. **Hening, WA.** Udine special section: Subjective and objective criteria in the diagnosis of the restless legs syndrome. *Sleep medicine.* 2004;, 5, S. 285-292.
- [109]. **Trenkwalder, C.** Sekundäre oder symptomatische Formen des Restless Legs Syndrom. *Restless Legs Syndrom: Klinik, Differentialdiagnose, Neuropsychiologie, Therapie.* s.l. : Springer Verlag, 1998, S. 19-24.

7 Anhänge

7.1 Tabellen

Anhang Tabelle 1: Dosisintervalle Neuroleptika

Name	Generikum	niedrig (mg)	mittel (mg)	hoch (mg)
Typische Neuroleptika				
Ciatyl	Clopenthixol, Zuclopenthixol	bis 25	26 - 100	> 100
Dapotum	Fluphenazin	bis 4	5 - 10	> 10
Decentan	Perphenazin	bis 10	11 - 20	> 20
Dogmatil	Sulpirid	bis 300	301 - 1000	> 1000
Fluanxol	Flupentixol	bis 5	6 – 15	> 15
Glianimon	Benperidol	bis 5	6 – 15	> 15
Haldol	Haloperidol	bis 4	5 – 10	> 10
Impromen	Bromperidol	bis 4	5 - 15	> 15
Neurocil	Levomepromazin	bis 50	51 - 150	> 150
Orap	Pimozid	bis 3	4 - 6	> 6
Taxilan	Perazin	bis 100	101 - 400	> 400
Truxal	Chlorprothixen	bis 100	101-400	> 400
Atypische Neuroleptika				
Abilify	Aripiprazol	bis 7,5	8 - 20	> 20
Leponex	Clozapin	bis 200	201 - 600	> 600
Nipolept	Zotepin	bis 150	151 - 300	> 300
Risperidol	Risperidon	bis 2	3 - 6	> 6
Seroquel	Quetiapin	bis 150	151 - 500	> 500
Solian	Amisulprid	bis 200	201 - 600	> 600
Zeldox	Ziprasidon	bis 40	41 - 80	> 80
Zyprexa	Olanzapin	bis 7,5	8 - 20	> 20

Anhang Tabelle 2: Diagnosekriterien "Parkinsonsyndrom"

Hauptkriterien:
• Bradykinese und mindestens eines der folgenden Kriterien: • Rigor • Ruhetremor (4 - 6 Hertz) • Posturale Instabilität, die nicht primär visuell, vestibulär, cerebellär oder durch propriozeptive Fehlfunktion hervorgerufen ist
Zusatzkriterien: (3 oder mehr notwendig für die Diagnose)
• Einseitiger Beginn der Symptomatik • Progredienter Verlauf • Ruhetremor aktuell
Ausschlusskriterien:
• Wiederholte Kopfverletzungen • Neuroleptische Therapie zu Beginn der Symptomatik • Vorliegen einer anderen bekannten neurologischen Erkrankung (z.B. Dystonie)

Modifiziert nach: *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank clinical diagnostic criteria* [49]

Anhang Tabelle 3: Diagnosekriterien "Essentieller Tremor"

Hauptkriterien:
• Beidseitig, meist symmetrischer Halte- und Aktionstremor der Hände und Unterarme, eher selten Ruhetremor • Teilweise begleitender oder isolierter Kopftremor ohne Zeichen einer Dystonie • Keine weiteren neurologischen Auffälligkeiten • Lange bestehende Symptomatik (mindestens 3 Jahre)

Zusatzkriterien:
• Beschwerden durch den Tremor (im Sinne einer funktionellen Beeinträchtigung) • Besserung nach Alkoholgenuss • Positive Familienanamnese
Ausschlusskriterien:
• Alkoholkrankheit und Alkoholentzug • Vorliegen einer anderen bekannten neurologischen Erkrankung oder Anamnese eines neurologischen Traumas vor Beginn des Tremors • Plötzlicher Beginn oder schubförmiger Verlauf • Gründe für einen verstärkten physiologischen Tremor (z.B. Medikamente, Angst, Hyperthyreose) • Hinweise auf psychogenen Tremor • Isolierter aufgabenspezifischer Tremor • Isolierter Stimm-, Zungen-, Kinn- oder Beintremor

unter Berücksichtigung von: Deuschl et al., 1998 [104]; Bain et al., 2000 [105] und Cohen et al., 2003 [106]; Deuschl und Lorenz, 2003. [59]

Anhang Tabelle 4: Diagnosekriterien "primäre Dystonie"

Hauptkriterien:
• Unwillkürliche Kontraktionen einzelner Muskelgruppen (fokal, segmental oder generalisiert) • Langsame und/oder lang anhaltende Bewegung • Die dystone Symptomatik ist die einzige Symptomatik (mit Ausnahme eines eventuell begleitenden Tremors)
Zusatzkriterien:
• Schmerzhaftes Muskelkontraktion • Im Verlauf fixierte Fehlstellungen (z.B. der Wirbelsäule)

• auf eine Körperregion begrenzt oder im Verlauf weitere Körperregionen erfassend • Begleitender Tremor • Positive Familienanamnese
Ausschlusskriterien:
• Vorliegen einer anderen bekannten neurologischen Erkrankung (z.B. Chorea Huntington) • Behandlung mit Neuroleptika oder anderen Medikamenten, die extrapyramidal-motorische Symptome verursachen können

unter Berücksichtigung von: Klein et al. [83], 1999; Maniak et al., 2003 [102]; Klein, 2005 [57]

Anhang Tabelle 5: Diagnosekriterien "Restless Legs Syndrom"

Hauptkriterien (so genannte Minimalkriterien)
• Bewegungsdrang der Beine, üblicherweise assoziiert mit unangenehmen Sensationen • Motorische Unruhe • Zunahme oder Beginn der Beschwerden in Ruhe mit kompletter oder unvollständiger Erleichterung durch Bewegung • Zunahme der Symptomatik am Abend und in der Nacht
Zusatzkriterien:
• Vorhandensein von PLM (periodic limb movements) am Tag und in der Nacht • Schlafstörungen • Positive Familienanamnese • Unauffälliger neurologischer Status bei der idiopathischen Form • Tendenz zu stärkeren Symptomen mit zunehmendem Alter • Ansprechen auf dopaminerge Behandlung

Ausschlusskriterien:
• Symptomatisches RLS, bei z.B.: • Niereninsuffizienz • Schwangerschaft • Eisenmangelanämie • Polyneuropathie • Rheumatoider Arthritis • Vorliegen einer anderen bekannten neurologischen Erkrankung

unter Berücksichtigung von: International Restless Legs Syndrome Study Group, 1995 [107], Henning, 2004 [108] und Trenkwalder, 1998 [109]

7.2 Abbildungen

Anhang Abbildung 1: Psychiatrische Anamnese

Untersuchung zu Bewegungsstörungen, die durch
Medikamente (Neuroleptika) ausgelöst werden
EPS-Studie

Psychiatrische Anamnese

Erste Symptome (der psychiatrischen Erkrankung) im Alter von: _____

Welche: _____

Erster Nervenarztkontakt. Wann? _____

Wo? _____

Weshalb? _____

Welche Diagnose(n): _____

Stationäre Aufenthalte. Wann? _____

Wo? _____

Welche Diagnose(n): _____

Erste neuroleptische Behandlung. Wann? _____

Welches Medikament? _____

Seitdem kontinuierliche neuroleptische Behandlung? _____

Vorgeschichte:

Anhang Abbildung 2: BPRS

CIPS Collegium Internationale Psychiatricae Scalorum		BPRS Brief Psychiatric Rating Scale	
Anleitung Bitte jeweils nur die zutreffende Ziffer ankreuzen! Bitte alle Feststellungen beantwortet!			
1. Körperbezogenheit Grad der Anteilnahme am augenblicklichen körperlichen Geschehen. Bewerten Sie, in welchem Ausmaß physische Gesundheit vom Patienten als Problem angesehen wird, gleichgültig ob ein realer Grund für die Klagen besteht oder nicht.	1 2 3 4 5 6 7 nicht vorhanden sehr gering gering mäßig stark stark extrem stark	6. Gespanntheit Körperlich-motorische Anzeichen für Gespanntheit, „Nervosität“ und allgemein erhöhte Aktivität. Bewerten Sie nur die körperlichen Anzeichen von Gespanntheit, nicht das geschiedene subjektive Erleben des Patienten.	1 2 3 4 5 6 7 nicht vorhanden sehr gering gering mäßig stark stark extrem stark
2. Angst Besorgnis, Befürchtungen, Überbesorgnis in bezug auf Gegenwart und Zukunft. Bewerten Sie nur die verbalen Äußerungen des Patienten über sein subjektives Erleben. Es soll nicht von körperlichen Symptomen oder neurotischen Abwehrmechanismen auf Angst geschlossen werden.	1 2 3 4 5 6 7	7. Maniertheit, Affektheit, Positur Aufälligkeiten der Psychomotorik, unübliches motorisches Verhaltensbild, das bestimmte psychisch Kranke aus der Gruppe der „Normalen“ heraushebt. Bewerten Sie nur die Abnormalität des Bewegungsbildes und der Ausdrucksmotorik, nicht einfach erhöhte motorische Aktivität.	1 2 3 4 5 6 7
3. Emotionale Zurückgezogenheit Mangel an emotionalem Kontakt zum Interviewer und unzureichende Beziehung zur Interviewsituation. Beurteilen Sie lediglich, wie sehr es dem Patienten anscheinend mißfällt, emotionalen Kontakt zu anderen Personen in der Interviewsituation herzustellen.	1 2 3 4 5 6 7	8. Größenideen Überhöhte Selbsteinschätzung, Überzeugung, in Besitz ungewöhnlicher Kräfte und Fähigkeiten zu sein. Bewerten Sie nur die verbalen Äußerungen des Patienten über sich selbst oder im Vergleich zu anderen, nicht jedoch das Verhalten in der Interviewsituation.	1 2 3 4 5 6 7
4. Zerfall der Denkiprozesse Grad, bis zu dem der Denkprozeß verworren, inkohärent oder zerfahren ist. Bewerten Sie nur die Integration der verbalen Äußerungen, nicht den subjektiven Eindruck, den der Patient von seinem eigenen Denkvorgang hat.	1 2 3 4 5 6 7	9. Depressive Stimmung Mutlosigkeit, Traurigkeit. Bewerten Sie nur den Grad der Mutlosigkeit. Ziehen Sie keine Rückschlüsse auf Grund von depressiven Begleitsymptomen wie allgemeiner Verlangsamung und körperlichen Beschwerden.	1 2 3 4 5 6 7
5. Schuldgefühle Überbesorgnis oder Gewissensbisse in Hinsicht auf früheres Verhalten. Bewerten Sie das subjektive Schuldgefühle aufgrund der verbalen Äußerungen des Patienten und seiner angemessenen affektiven Beteiligung. Es soll nicht von Depression, Angst oder neurotischer Abwehr auf Schuldgefühle geschlossen werden.	1 2 3 4 5 6 7	10. Feindseligkeit Animosität, Geringschätzung, Feindseligkeit, Verachtung gegenüber Personen außerhalb der Interviewsituation. Bewerten Sie nur die verbalen Äußerungen des Patienten über seine Gefühle und Handlungen anderen gegenüber. Es soll nicht von neurotischer Abwehr, Angst oder körperlichen Beschwerden auf Feindseligkeit geschlossen werden. Das Verhalten dem Interviewer gegenüber ist unter 14. (mangelnde Kooperation) zu bewerten.	1 2 3 4 5 6 7

CIPS Collegium Internationale Psychiatricae Scalorum		BPRS Brief Psychiatric Rating Scale	
11. Mißtrauen, paranoide Inhalte Überzeugung (wahrhaft oder in anderer Weise), daß andere jetzt oder früher böswillig oder gefährliche Absichten gegenüber dem Patienten haben oder haben. Bewerten Sie nur solche Verdächtigungen, die aufgrund entsprechender Äußerungen nach wie vor bestehen, gleichgültig ob sie fiktiv oder derzeitige Situationen betreffen.			
1 2 3 4 5 6 7 nicht vorhanden sehr gering mäßig stark stark extrem stark		1 2 3 4 5 6 7 nicht vorhanden sehr gering mäßig stark stark extrem stark	
12. Halluzinationen Wahrnehmungen ohne entsprechende normale äußere Reize. Bewerten Sie nur solche Erlebnisse, die laut Patient in der letzten Woche aufgetreten sind und die sich – so wie sie beschrieben werden – deutlich vom Denken und der Vorstellung Normativer abheben.			
1 2 3 4 5 6 7		1 2 3 4 5 6 7	
13. Motorische Verlangsamung Verminderung des Energieeinsatzes, sichtbar an verlangsamten Bewegungen. Bewerten Sie nur das beobachtete Verhalten des Patienten und nicht den subjektiven Eindruck, den der Patient von seiner Vitalität hat.			
1 2 3 4 5 6 7		1 2 3 4 5 6 7	
14. Unkooperatives Verhalten Offensichtlicher Widerstand, Unfreundlichkeit, Vorurteile und mangelnde Bereitschaft, mit dem Interviewer zusammenzuarbeiten. Bewerten Sie nur die Einstellung des Patienten und seine Reaktionen gegenüber dem Interviewer und auf die Interviewsituation. Beurteilen Sie nicht Äußerungen über „schonendes oder unkooperatives Verhalten“ außerhalb der Interviewsituation.			
1 2 3 4 5 6 7		1 2 3 4 5 6 7	
15. Ungewöhnliche Denkinhalte Ungewöhnliche, seltene, fremdartige oder bizarre Denkinhalte. Bewerten Sie nur das Ausmaß der Ungehörigkeit, nicht den Grad des Zerfalls der Denkiprozesse (formale Denksstörungen sind unter 4 berücksichtigt).			
1 2 3 4 5 6 7		1 2 3 4 5 6 7	
16. Affektive Abstumpfung, Verflachung Reduzierte Emotionalität, offensichtlicher Mangel an normalem Fühlen und Engagement.			
1 2 3 4 5 6 7		1 2 3 4 5 6 7	
17. Erregung Gesegnete Emotionalität, Agitation, erhöhte Reaktivität.			
1 2 3 4 5 6 7		1 2 3 4 5 6 7	
18. Orientierungsstörungen Verwirrtheit oder mangelnde Fähigkeit Personen, Orten oder Zeit zuzurechnen.			
1 2 3 4 5 6 7		1 2 3 4 5 6 7	
Das prüfen Sie, ob Sie alle Feststellungen vollständig beantwortet haben!			
Score 1 000 000 000 000 000 000		Score 2 000 000 000 000 000 000	
Score 3 000 000 000 000 000 000		Score 4 000 000 000 000 000 000	
Score 5 000 000 000 000 000 000		Score 6 000 000 000 000 000 000	

aus: Collegium Internationale Psychiatricae Scalorum (Hrsg.): Internationale Skalen für Psychiatrie, Beltz-Test, Göttingen, 4. Auflage (1996)

Anhang Abbildung 3: GAF (DMS-IV) (Bezugszeitraum 7 Tage)

100	Hervorragende Leistungsfähigkeit in einem breiten Spektrum von Aktivitäten; Schwierigkeiten im Leben scheinen nie außer Kontrolle zu geraten; keine Symptome.
90	Keine oder nur minimale Symptome (z.B. leicht Angst vor einer Prüfung), gute Leistungsfähigkeit in allen Gebieten, interessiert und eingebunden in ein breites Spektrum von Aktivitäten, sozial effektiv im Verhalten, im allgemein zufrieden mit dem Leben, übliche Alltagsprobleme oder -sorgen (z.B. nur gelegentlicher Streit mit einem Familienmitglied).
80	Wenn Symptome vorliegen, sind dies vorübergehende oder zu erwartende Reaktionen auf psychosoziale Belastungsfaktoren (z.B. Konzentrationsschwierigkeiten nach einem Familienstreit); höchstens leichte Beeinträchtigung der sozialen beruflichen und schulischen Leistungsfähigkeit (z. B. zeitweises Zurückbleiben in der Schule).
70	Einige leichte Symptome (z.B. depressive Stimmung oder leichte Schlaflosigkeit ODER einige leichte Schwierigkeiten hinsichtlich der sozialen, beruflichen oder schulischen Leistungsfähigkeit (z. B. gelegentliches Schuleschwänzen oder Diebstahl im Haushalt), aber im allgemeinen relativ gute Leistungsfähigkeit, hat einige wichtige zwischenmenschliche Beziehungen.
60	Mäßig ausgeprägte Symptome (z.B. Affektverflachung, weitschweifige Sprache, gelegentliche Panikattacken) ODER mäßig ausgeprägte Schwierigkeiten bezüglich der sozialen, beruflichen oder schulischen Leistungsfähigkeit (z. B. wenige Freunde, Konflikte mit Arbeitskollegen, Schulkameraden oder Bezugspersonen).
50	Ernste Symptome (z. B. Suizidgedanken, schwere Zwangsrituale, häufige Ladendiebstähle) ODER eine Beeinträchtigung der sozialen, beruflichen und schulischen Leistungsfähigkeit (z. B. keine Freunde, Unfähigkeit, eine Arbeitsstelle zu behalten).
40	Einige Beeinträchtigungen in der Realitätskontrolle oder der Kommunikation (z. B. Sprache zeitweise unlogisch, unverständlich oder belanglos) ODER starke Beeinträchtigung in mehreren Bereichen, z. B. Arbeit oder Schule, familiäre Beziehungen, Urteilsvermögen, Denken oder Stimmung (z. B. ein Mann mit einer Depression vermeidet Freunde, vernachlässigt seine Familie und ist unfähig zu arbeiten; eine Kind schlägt häufig jüngere Kinder, ist zu Hause trotzig und versagt in der Schule).
30	Das Verhalten ist ernsthaft durch Wahnphänomene oder Halluzinationen beeinflusst ODER ernsthafte Beeinträchtigung der Kommunikation und des Urteilsvermögens (z.B. manchmal inkohärent, handelt grob inadäquat, starkes Eingenommensein von Selbstmordgedanken ODER Leistungsunfähigkeit in fast allen Bereichen (z. B. bleibt den ganzen Tag im Bett, hat keine Arbeit, kein Zuhause und keine Freunde).
20	Selbst- und Fremdgefährdung (z. B. Selbstmordversuche ohne eindeutige Todesabsicht, häufig gewalttätig, manische Erregung) ODER ist gelegentlich nicht in der Lage, die geringste Hygiene aufrechtzuerhalten (z. B. schmiert mit Kot) ODER grobe Beeinträchtigung der Kommunikation (größtenteils inkohären oder stumm).
10	Ständige Gefahr, sich oder andere schwer zu verletzen (z. B. wiederholte Gewaltausübung) ODER anhaltende Unfähigkeit, die minimale persönliche Hygiene aufrechtzuerhalten ODER ernsthafte Selbstmordversuch mit eindeutiger Todesabsicht.
0	Unzureichende Informationen

aus: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). 2000

Anhang Abbildung 4: Neurologische Untersuchung

Untersuchung zu Bewegungsstörungen, die durch Medikamente (Neuroleptika) ausgelöst werden EPS-Studie
Neurologische Untersuchung

	Auffälligkeiten	ja	nein	welche
Hirnnerven				
Muskeltonus				
Paresen				
Reflexe				
Sensibilität				
		positiv	negativ	
Glabella Reflex				
Palmo-mental Reflex				

Parkinsonoid

	ja	nein	fraglich	n.a.
Rigor				
Ruhetremor				
Posturale Instabilität				
Bradykinese				
Asymmetrie				

Tremor

Haltetremor				
Aktionstremor				
Intentionstremor				

Dystonie

Beschreibung:

Sonstiges:

Anhang Abbildung 5: Hillside-Akathisieskala

Name:

Datum:

Anleitung: Beurteilt wird nur der Zustand des Patienten zum Untersuchungszeitpunkt.

1. Beginn der Untersuchung am **sitzenden** Patienten. In Ruhe erfolgt Evaluierung von I (subjektiver Teil) und II (objektiver Teil). Anschließend Erhebung von II unter Rechenprovokation (100 minus 7 minus 7) und dann unter Tappingprovokation (= mit dem Daumen der dominanten Hand sollen in schneller Folge abwechselnd die Finger 2, 3, 4, 5, 4, 3, 2 berührt werden).

Anmerkung zur Körperhaltung: Für die subjektive Bewertung wird der Patient in der Sitzposition beurteilt, die er spontan einnimmt. Für die objektive Bewertung wird er aufgefordert, eine Standardsitzposition (beide Fußsohlen berühren in voller Fläche den Boden, die Unterarme sind auf den Oberschenkeln aufgestützt, die Hände hängen frei) einzunehmen.

2. Untersuchung am **stehenden** Patienten: wie oben.

Anmerkung zur Körperhaltung: Arme sollen locker an der Seite herabhängen, Hände nicht in der Hosentasche.

3. Untersuchung am **liegenden** Patienten: wie oben.

Anmerkung zur Körperhaltung: Patient liegt auf dem Rücken, die Beine liegen parallel auf der Unterlage, die Arme ruhen locker an der Körperseite.

Der Beobachtungszeitraum für die objektive Beurteilung soll für sitzend, stehend und liegend jeweils etwa 2 Minuten betragen.

Als Gesamtscore der objektiven Beurteilung wird jeweils der höchste unter a, b oder c erreichte Score eingetragen.

Als letzter Punkt wird III beurteilt.

I: Subjektive Bewertung:	sitzend	stehend	liegend
1. Patient fühlt innere Unruhe			
2. Patient fühlt Bewegungsdrang			

0 = nicht vorhanden

1 = fraglich

2 = vorhanden, leicht kontrollierbar

3 = vorhanden, schwer kontrollierbar

4 = vorhanden, nicht kontrollierbar

II: OBJEKTIVE BEWERTUNG	sitzend	stehend	liegend
a. in Ruhe:			
Akathisie in Kopf und Rumpf			
Akathisie in Händen und Armen			
Akathisie in Füßen und Beinen			
b. unter Rechenprovokation:			
Akathisie in Kopf und Rumpf			
Akathisie in Händen und Armen			
Akathisie in Füßen und Beinen			
c. unter Tappingprovokation:			
Akathisie in Kopf und Rumpf			
Akathisie in Händen und Armen			
Akathisie in Füßen und Beinen			

0 = keine Akathisie

1 = fraglich

2 = Bewegungen mit geringer Amplitude - zeitweise

3 = Bewegungen mit geringer Amplitude-ständig oder Bewegungen mit großer Amplitude-zeitweise

4 = Bewegungen mit großer Amplitude – ständig

III. GLOBALBEURTEILUNG:	
Ihre gesamte klinische Erfahrung mit dieser speziellen Population in	
Betracht ziehend, wie schwer ist der Patient Ihrer Meinung nach beeinträchtigt?	

0 = Nicht beurteilbar

4 = Mäßige Akathisie

1 = Normal, keine Akathisie

5 = Deutliche Akathisie

2 = Borderline Akathisie

6 = Schwere Akathisie

3 = Milde Akathisie

7 = Akathisie schwerster Ausprägung

aus: Fleischhacker, WW; Miller, CH; Schett, P; Barnas, C; Ehrmann, H: The Hillside Akathisia Scale: a reliability comparison of the English and German versions. Psychopharmacology. 1991,105,S.141-144.

Anhang Abbildung 6: Barnes-Akathisieskala

Name:

Datum:

Die Patienten sollen in einer neutralen Unterhaltungssituation - zuerst im Sitzen, dann im Stehen (mind. 2 min.) - beobachtet werden. Symptome, die in anderen Situationen (z.B. im Rahmen des Stationsbetriebes) beobachtet werden, können auch mit in die Beurteilung einfließen. Anschließend sollen die subjektiven Symptome durch direkte Befragung ermittelt werden.

OBJEKTIV	SCORE	
	Sitzen	Stehen

0 - Normal, gelegentlich zappelnde Bewegungen .

1 - Vorhandensein von charakteristischen ruhelosen Bewegungen der Beine/Füße oder Schwingen eines Beines im Sitzen UND/ODER Von-einem-Fuß-auf-den-anderen-Treten, Auf-der-Stelle-Gehen im Stehen ABER in weniger als der Hälfte der Zeit.

2 - Symptome wie unter 1) beschrieben, mindestens in der Hälfte der Zeit.

3 - Ständige ruhelose Bewegungen UND/ODER Unfähigkeit zu sitzen oder stehen zu bleiben ohne Gehbewegungen während des gesamten Beobachtungszeitraumes

SUBJEKTIV

Wissen um die Ruhelosigkeit	

0 - Keine innere Ruhelosigkeit.

1 - Unspezifisches Gefühl innerer Ruhelosigkeit.

2 - Patient weiß um seine Unfähigkeit die Beine stillzuhalten UND/ODER klagt über innere Ruhelosigkeit, die verstärkt auftritt, wenn er sich nicht bewegen soll

3 - Bewusstsein eines dringenden Bedürfnisses, sich ständig zu bewegen UND/ODER starker Wunsch zu gehen

Leidensdruck durch die Ruhelosigkeit	
---	--

0 - Kein Leidensdruck.

1 - Gering.

2 - Mäßig.

3 - Stark.

Globale klinische Beurteilung der Akathisie	Sitzen	Stehen
--	--------	--------

0 - Nicht vorhanden. Kein Anzeichen für das Vorliegen von Ruhelosigkeit. Für eine Akathisie charakteristische Bewegungen ohne das dringende Bedürfnis, die Beine zu bewegen, sollte als Pseudoakathisie beurteilt werden.

1 - Fraglich. Unspezifische innere Spannung und zappelige Bewegungen.

2 - Leichte Akathisie. Bewußtsein der Ruhelosigkeit in den Beinen und/oder innere Ruhelosigkeit mit Verschlimmerung, wenn der Patient, sich nicht bewegen soll. Zappelige Bewegungen vorhanden aber charakteristische ruhelose Bewegungen der Akathisie nicht notwendigerweise vorhanden. Der Zustand verursacht wenig oder keinen Leidensdruck.

3 - Mäßige Akathisie. Bewußtsein der Ruhelosigkeit wie unter 2 beschrieben in Verbindung mit charakteristischen ruhelosen Bewegungen wie im Stehen von einem Fuß auf den anderen treten. Patient empfindet den Zustand als belastend.

4 - Deutliche Akathisie. Subjektive Erfahrung der Ruhelosigkeit mit dem dringenden Bedürfnis zu gehen. Der Patient, ist jedoch in der Lage, für eine kurze Zeit (mind. 5 min) sitzenzubleiben. Offensichtlicher Leidensdruck.

5 - Schwere Akathisie. Patient berichtet über einen fast ständig vorhandenen starken Drang auf und ab zu gehen. Unfähigkeit länger als ein paar Minuten sitzen- oder liegenzubleiben. Ständige Ruhelosigkeit in Verbindung mit starkem Leidensdruck und Schlaflosigkeit.

aus: Barnes, TRE: A rating scale for drug induced akathisia. Br J Psychiatr.1989, 154. S.672-676

Anhang Abbildung 7: Skala für abnorme unwillkürliche Bewegungen (SKAUB)

Name:	Schlüssel: 0= keine, 1= minimal, möglicherweise sogar normal, 2= leicht, 3= mäßig, 4=schwer					
Datum:						
		(Bitte den Grad umkreisen)				
FAZIALE und ORALE BEWEGUNGEN	1. Mimische Muskulatur , z.B. Bewegungen der Stirn, der Augenbrauen, der periorbitalen Region, der Wangen, einschl. Stirnrunzeln, Blinzeln, Lächeln, Grimassieren	0	1	2	3	4
	2. Lippen und periorale Gegend , z.B. Lippenspitzen, Schmollen, Schmatzen	0	1	2	3	4
	3. Kiefer , z.B. Beißen, Zähneaufeinanderbeißen, Kauen, Mundöffnen, Querbewegungen	0	1	2	3	4
	4. Zunge : Beurteilen Sie lediglich eine vermehrte Bewegung sowohl in als auch außerhalb des Mundes, nicht das Aufrechterhalten dieser Bewegung	0	1	2	3	4
		0	1	2	3	4
EXTREMITÄTEN-BEWEGUNGEN	5. Obere Extremität (Arme, Handgelenk, Hände, Finger), einschl. choreatischer Bewegungen (wie z.B. schnelle, objektiv unbeabsichtigte, unregelmäßige spontane), athetotische Bewegungen (wie z.B. langsame, unregelmäßige, komplexe, schneckenförmige). Nicht zu beurteilen ist der Tremor (sich wiederholende, regelmäßige, rhythmische Bewegungen)	0	1	2	3	4
	6. Untere Extremität (Beine, Knie, Sprunggelenke, Zehen) z.B. Außenrotation, Fußtippen, Fersenklopfen, Fußwinden, Pronation und Supination	0	1	2	3	4
RUMPFBEWEGUNGEN	7. Nacken, Schulter, Hüfte , z.B. Schaukeln oder Wiegen, Verrenken, Krümmen, Hüftendrehen	0	1	2	3	4
	Summe der Items 1 - 7					
GESAMTBEURTEILUNG	8. Schweregrad der abnormalen Bewegungen	0	1	2	3	4
	9. Behinderung aufgrund der abnormalen Bewegungen	0	1	2	3	4
	10. Das Bewusstsein des Patienten über die abnormalen Bewegungen. Bewerten Sie nur die Angaben des Patienten! Schlüssel: 0 = nicht bewusst; 1 = bewusst, nicht quälend; 2 = bewusst, etwas quälend; 3 = bewusst, mäßig quälend 4 = bewusst, äußerst quälend	0	1	2	3	4
ZAHNSTATUS	11. Ständige Probleme mit Zähnen und Prothesen	0				1
		nein				ja
	12. Trägt der Patient gewöhnliche eine Prothese	0				1
		nein				ja

aus: Lane, RD; Glazer, WM; Hansen, TE; Berman, WH; Kramer, SI; Assessment of tardive dyskinesia, using the Abnormal Involuntary Movement Scale. J Nerv Ment Dis. 1985, 173, S.353-357

Anhang Abbildung 8: Beurteilungsskala für zervikale Dystonien (Tsui-Skala)

Name:

Datum:

Im Sitzen ohne Rückenlehne und im Gehen (S/G), Arme herabhängen lassen

A		Stehen	Gehen	Zutreffendes unterstreichen	
Drehung:	0 Grad	0	0	rechts	links
	1 - 15 Grad	1	1		
	15 - 30 Grad	2	2		
	30 Grad und mehr	3	3		
Seitwärtsneigung:	0 Grad	0	0	rechts	links
	1 - 15 Grad	1	1		
	15 - 30 Grad	2	2		
	30 Grad und mehr	3	3		
Vorwärts-Rückwärtsneigung	fehlend	0	0	vorne	hinten
	leicht	1	1		
	mäßig	2	2		
	schwer	3	3		
A-Wert = Summe					

B		Stehen	Gehen	
Dauer der ablaufenden Bewegungen	intermittierend	1	1	
	konstant	2	2	
C				
Schulterelevation	fehlend	0	0	
	leicht und intermittierend	1	1	
	leicht und dauernd oder stark und intermittierend	2	2	
D				
Tremor	Schweregrad: fehlend	0	0	Horizontale/vertikale Bewegungsausrichtung
	leicht	1	1	
	schwer	2	2	
	Dauer: gelegentlich	1	1	
	dauernd	2	2	
	D-Wert = SchweregradxDauer			
Gesamtscore: A + B + C + D				

aus: Tsui, JKC; Eisen, A; Stoessel, AJ; Calne, DB: Double blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. Lancet. 1986, 2, S. 245-247

Anhang Abbildung 9: Beurteilungsskala für die idiopathische Torsionsdystonie (Burke-Skala)

Name:

Datum:

I. Behinderungs-Skala

Sprache		Handschrift (Tremor od. Dystonie)	
0 - Normal		0 - Normal.	
1 - Leicht beeinträchtigt; keine Verständigungsschwierigkeiten.		1 - Leicht beeinträchtigt; noch leserlich.	
2 - Leichte Verständigungsschwierigkeiten.		2 - Fast unleserlich.	
3 - Deutliche Verständigungsschwierigkeiten.		3 - Unleserlich.	
4 - Vollständige/fast vollständige Anarthrie.		4 - Unfähig Stift zu ergreifen/länger zu halten.	
Essen		Schlucken	
0 - Normal.		0 - Normal	
1 - Benützt "Tricks"; keine Hilfe erforderlich.		1 - Gelegentliches Würgen.	
2 - Kann essen, aber nicht schneiden.		2 - Häufiges Würgen; Schluckstörungen.	
3 - Kann nur mit den Fingern essen.		3 - Unfähig feste Nahrung zu schlucken.	
4 - Muß gefüttert werden.		4 - Erhebliche Schwierigkeiten weiche/ flüssige Nahrung zu schlucken.	
Hygiene		Anziehen	
0 - Normal.		0 - Normal	
1 - Unbeholfen; aber keine Hilfe erforderlich.		1 - Unbeholfen, jedoch keine Hilfe erforderlich.	
2 - Braucht bei einigen Verrichtungen Hilfe		2 - Braucht bei einigen Verrichtungen Hilfe.	
3 - Braucht bei den meisten Verricht. Hilfe		3 - Braucht bei den meisten Verrichtungen Hilfe.	
4 - Braucht bei allen Verrichtungen Hilfe.		4 - Braucht bei allen Verrichtungen Hilfe.	
Gehen		Auswertung:	
0 - Normal.		Sprache	0-4
1 - Leicht beeinträchtigt; kaum wahrnehmbar.		Schreiben	0-4
2 - Mäßig beeinträchtigt; eindeutig erkennbar.		Essen	0-4
3 - Stark beeinträchtigt.		Schlucken	0-4
4 - Braucht Hilfe beim Gehen.		Hygiene	0-4
5 - An den Rollstuhl gefesselt.		Anziehen	0-4
		Gehen	0-4
		Summe	

II. Skala zur Erfassung des motorischen Schweregrades der Dystonie

I. Provokationsfaktor

Allgemein		Sprache und Schlucken	
0 - Keine Dystonie in Ruhe oder bei Bewegung 1 - Dystonie bei bestimmten Bewegungen 2 - Dystonie bei vielen Bewegungen 3 - Dystonie bei Bewegung eines entfernten Körperteils oder in Ruhe 4 - Dystonie in Ruhe vorhanden.		1 - Gelegentlich Sprache oder Schlucken beeinträchtigt. 2 - Häufig Sprache oder Schlucken beeinträchtigt. 3 - Häufig Sprache und gelegentlich Schlucken beeinträchtigt bzw. umgekehrt. 4 - Häufig Sprache und Schlucken beeinträchtigt.	

II. Schwerefaktoren

Augen		Mund	
0 - Keine Dystonie vorhanden. 1 - Geringfügig. Gelegentliches Blinzeln. 2 - Leicht. Häufiges Blinzeln ohne verlängerte Spasmen beim Lidschluß. 3 - Mäßig. Verlängerte Spasmen beim Lidschluß, aber Augen meist offen. 4 - Schwer. Verlängerte Spasmen beim Lidschluß; Augen mind. 30% der Zeit geschlossen.		0 - Keine Dystonie vorhanden. 1 - Geringfügig. Gelegentliches Grimassieren oder andere Mundbewegungen (z.B. Kiefer geöffnet oder zusammengebissen, Zungenbewegungen) 2 - Leicht. Bewegungen in weniger als 50% der Zeit. 3 - Fast ständig mäßige dystone Bewegungen oder Kontraktionen 4 - Fast ständig schwere dystone Bewegungen oder Kontraktionen.	
Sprache und Schlucken		Nacken	
0 - Normal. 1 - Geringfügig beeinträchtigt; keine Verständigungsschwierigkeiten oder nur gelegentliches Würgen. 2 - Leichte Verständigungsschwierigkeiten oder häufiges Würgen. 3 - Deutliche Verständigungsschwierigkeiten oder Unfähigkeit feste Nahrung zu schlucken. 4 - Völlige oder fast völlige Anarthrie oder deutliche Schwierigkeiten weiche oder flüssige Nahrung zu schlucken.		0 - Keine Dystonie vorhanden. 1 - Geringfügige Beeinträchtigung; gelegentliches Verdrehen. 2 - Offensichtlicher Torticollis, leicht ausgeprägt. 3 - Mäßiges Verdrehen. 4 - Starkes Verdrehen.	

Arm		Rumpf	
0 - Keine Dystonie vorhanden.		0 - Keine Dystonie vorhanden.	
1 - Geringfügig. Klinisch unbedeutend.		1 - Geringfügig gebeugt; klinisch unbedeutend.	
2 - Leicht. Offensichtliche Dystonie, aber keine Behinderung.		2 - Eindeutig gebeugt; jedoch keine Beeinträchtigung beim Stehen oder Gehen.	
3 - Mäßig. Fähigkeit zum Greifen erhalten.		3 - Mäßig gebeugt; Beeinträchtigung beim Stehen oder Gehen.	
4 - Schwer. Unfähig zu greifen.		4 - Stark gebeugt; Stehen oder Gehen unmöglich.	
Bein			
0 - Keine Dystonie vorhanden.			
1 - Geringfügige Dystonie; jedoch keine Beeinträchtigung, klinisch unbedeutend.			
2 - Leichte Dystonie, Gang lebhaft, ohne Hilfe möglich.			
3 - Mäßige Dystonie; schwere Beeinträchtigung des Gehens bzw. Hilfe erforderlich.			
4 - Schwere Dystonie. Unfähigkeit zum Stehen oder Gehen des betroffenen Beins.			
5 - An den Rollstuhl gefesselt.			

Region	Provokationsfaktor		Schwerefaktor	Wichtung	Ergebnis
Augen	0 - 4	x	0 - 4	0.5	0 - 8
Mund	0 - 4	x	0 - 4	0.5	0 - 8
Sprache/Schlucken	0 - 4	x	0 - 4	1.0	0 - 16
Nacken	0 - 4	x	0 - 4	0.5	0 - 8
rechter Arm	0 - 4	x	0 - 4	1.0	0 - 16
linker Arm	0 - 4	x	0 - 4	1.0	0 - 16
Rumpf	0 - 4	x	0 - 4	1.0	0 - 16
rechtes Bein	0 - 4	x	0 - 4	1.0	0 - 16
linkes Bein	0 - 4	x	0 - 4	1.0	0 - 16
				Summe (Maximum = 120)	

aus: Burke, RE; Fahn, S; Marsden, CD; Bressman, SB; Moskowitz, C; Friedman, J: Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. Neurology. 1985, 35, S. 73-77

Anhang Abbildung 10: Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (UPDRS)

Name:

Datum:

III. MOTORISCHE UNTERSUCHUNG

18. Sprache:

- ☐ 0 - Normal..
- ☐ 1 - Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen.
- ☐ 2 - Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert.
- ☐ 3 - Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen.
- ☐ 4 - Unverständlich.

19. Gesichtsausdruck:

- ☐ 0 - Normal.
- ☐ 1 - Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales " Pokergesicht" sein.
- ☐ 2 - Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes.
- ☐ 3 - Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.
- ☐ 4 - Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander.

20. Ruhetremor: (G = Gesicht, RH = rechte Hand, LH = linke Hand, RF = rechter Fuß, LF = linker Fuß)

G	RH	LH	RF	LF	
☐	☐	☐	☐	☐	0 - Keine.
☐	☐	☐	☐	☐	1 - Leicht und selten vorhanden.
☐	☐	☐	☐	☐	2 - Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend
☐	☐	☐	☐	☐	3 - Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.
☐	☐	☐	☐	☐	4 - Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.

21. Aktions- oder Haltungstremor der Hände: (R = rechts, L = links)

R L

- ☐ ☐ 0 - Fehlt.
- ☐ ☐ 1 - Leicht; bei Bewegung vorhanden.

- ☐ ☐ 2 - Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.
- ☐ ☐ 3 - Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden.
- ☐ ☐ 4 - Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.

22. Rigidität: (Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden). (N = Nacken, ROE = rechte obere Extremität, LOE = linke obere Extremität, RUE = rechte untere Extremität, LUE = linke untere Extremität)

N	ROE	LOE	RUE	LUE	
☐	☐	☐	☐	☐	0 – Fehlt.
☐	☐	☐	☐	☐	1 - Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.
☐	☐	☐	☐	☐	2 - Leicht bis mäßig.
☐	☐	☐	☐	☐	3 - Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.
☐	☐	☐	☐	☐	4 - Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.

23. Fingerklopfen: (Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger). (R = rechts, L = links).

R L

- ☐ ☐ 0 - Normal..
- ☐ ☐ 1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
- ☐ ☐ 2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
- ☐ ☐ 3 –Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.
- ☐ ☐ 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

24. Handbewegungen: (Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert). (R = rechts, L = links)

R L

- ☐ ☐ 0 - Normal.
- ☐ ☐ 1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.
- ☐ ☐ 2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.
- ☐ ☐ 3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen. Be-
- ☐ ☐ 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände: (Pronation-Supinations-Bewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig).

R L

☐ ☐ 0 - Normal.

☐ ☐ 1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.

☐ ☐ 2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden. un-

☐ ☐ 3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen. Be-

☐ ☐ 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

26. Agilität der Beine: (Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen.)

R L

☐ ☐ 0 - Normal.

☐ ☐ 1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.

☐ ☐ 2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden. un-

☐ ☐ 3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen. Be-

☐ ☐ 4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

27. Aufstehen vom Stuhl: (Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradelehnigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen).

☐ 0 - Normal.

☐ 1 - Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.

☐ 2 - Stößt sich an den Armlehnen hoch.

☐ 3 - Neigt zum Zurückfallen und muß es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen. auf-

☐ 4 - Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.

28. Haltung:

☐ 0 - Normal aufrecht.

☐ 1 - Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein.

☐ 2 - Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.

- ☐ 3 - Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein.
- ☐ 4 - Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung.

29. Gang:

- ☐ 0 - Normal.
- ☐ 1 - Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion.
- ☐ 2 - Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion.
- ☐ 3 - Starke Gehstörung, benötigt Hilfe.
- ☐ 4 - Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe.

30. Haltungsstabilität: (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten, der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet).

- ☐ 0 - Normal.
- ☐ 1 - Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.
- ☐ 2 - Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.
- ☐ 3 - Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.
- ☐ 4 - Kann nicht ohne Unterstützung stehen.

31. Bradykinese und Hypokinese des Körpers: (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

- ☐ 0 - Keine.
- ☐ 1 - Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.
- ☐ 2 - Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind. Alternativ auch herabgesetzte Amplitude.
- ☐ 3 - Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.
- ☐ 4 - Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.

aus: Fahn, S; Elton, RL; Members of the UPDRS Development Committee: Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn, S; Marsden, CD; Calne, DB; Goldstein, M (eds) Recent Developments in Parkinson's Disease. Vol II. Macmillan Healthcare Information, Florham Park (NJ), 153-163, 293-304 (1987)

Anhang Abbildung 11: Schriftprobe und Archimedische Spiralen

Schriftprobe:

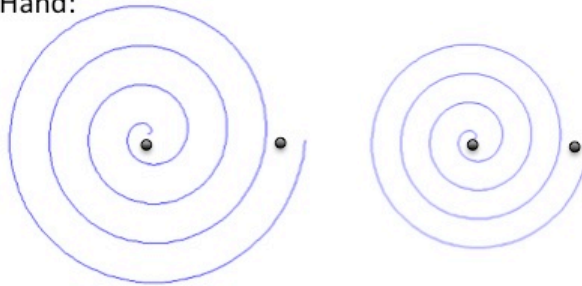
Die Wellen schlagen hoch.

Name

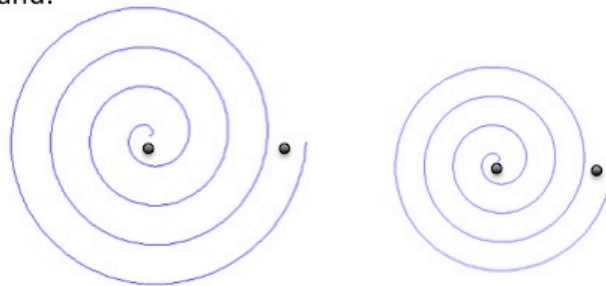
Datum

Archimedische Spiralen:

Rechte Hand:



Linke Hand:



Auswertung:

0= Normal,

1= Geringe Beeinträchtigung; etwas unordentlich, zitterig,

2= Mäßige Beeinträchtigung; leserlich, aber mit erheblichem Zittern,

3= Deutliche Beeinträchtigung; unleserlich,

4= Starke Beeinträchtigung; unfähig einen Stift zum Papier zu führen ohne Mithilfe der anderen Hand.

aus: Fahn, S; Tolosa, E und Martin, C. Clinical rating scale for tremor. Tolosa, E; Jankovic, J (eds) Parkinson's Disease and Movement Disorders. 1988, S. 225-234.

Anhang Abbildung 12: Poster DGPPN



Risikofaktoren Neuroleptikainduzierter Bewegungsstörungen

Katja Doerry, Meike Kasten, Christine Klein, Rebekka Lencer

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie (KD, MK, RL), Sektion für Klinische und Molekulare Neurogenetik an der Klinik für Neurologie (MK, CK), Universität zu Lübeck und Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie (RL), Universitätsklinikum Münster



Fragestellung

- Erhöht die positive Familienanamnese (posFA) für primäre Bewegungsstörungen (pBS) das Risiko für Neuroleptikainduzierte Bewegungsstörungen (NBS)?
- Wie häufig sind NBS bei nicht-schizophrenen Patienten?

Hintergrund

- NBS sind bekannte Nebenwirkungen von Neuroleptika.¹
- NBS verschlechtern Compliance und Therapieerfolg.²
- Risikofaktoren für NBS beinhalten Alter, Geschlecht, psychiatrische Diagnose, Psychopathologie, Dosis und Dauer der Medikation.
- Wir haben die posFA für pBS bei 100 Patienten als Risikofaktor beobachtet.³
- Die Indikationsgebiete für Neuroleptika sind erweitert worden. Wie häufig NBS bei nicht-schizophrenen Patienten sind, ist unklar.

Methoden

- 245 fortlaufend rekrutierte Patienten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Lübeck.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Stabile neuroleptische Medikation für > 1 Woche	Neurologische Erkrankung, SHT, andere Medikation, die NBS induzieren kann

Psychiatrische Untersuchung

- DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994), mit dem Structured Clinical Interview (SCID, Spitzer, 1987).
- Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS; Overall, 1962).

Neurologische Untersuchung

- Komplette neurologische Untersuchung und
- Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)
- Tsui Rating Scale for Cervical Dystonia
- Burke Rating Scale for Primary Torsion Dystonia
- Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III
- Gesamtscore der Hildesheim Scale und Barnes Akathisia Scale

Detaillierte Anamnese

- Anamnese zu NBS; Semi-Strukturiertes Interview zu bisheriger Medikation und Nebenwirkungen.
- Familienanamnese; Semi-Strukturiertes Interview, besonders zu Parkinsonsyndrom, Tremor, Gangstörung, Dystonie und psychiatrischer Erkrankung.

Statistisches Prozedere

Wir definierten die folgenden Gruppen für den Vergleich:

Alter	Dauer der Medikation
(1) 18-40 Jahre	(1) <6 Monate
(2) 41-60 Jahre	(2) 6 Monate - 5 Jahre
(3) >60 Jahre	(3) >5 Jahre

Dosis	Psychiatrische Diagnose
(1) Niedrig	F0/1: Organisch und Sucht
(2) Mittel	F2: Schizophrenie/Psychosen
(3) Hoch	F3: Affektive Störungen
Basierend auf klinischer Fx:	Andere Achse VII-Störungen
Praxis	

Durchgeführt wurden Chi-Quadrat Test und schrittweise logistische Regression.

Ergebnisse

Demographische und klinische Charakteristika

Alter:	42,8 ± 14,8 (Spannweite: 17-80)
Geschlecht:	106 (43,3%) Männer, 139 (56,7%) Frauen
Dauer und Dosis der Medikation:	
< 6 Monate	80 (32,7%)
6 Monate-5 Jahre	64 (26,1%)
> 5 Jahre	64 (26,1%)
Niedrig	66 (26,9%)
Mittel	122 (49,8%)
Hoch	57 (23,3%)
Variable	Anzahl
EPS akut oder berichtet	142
Positive FA	60
Diagnose:	
F 0/1	20
F 2	121
F 3	84
F x	20

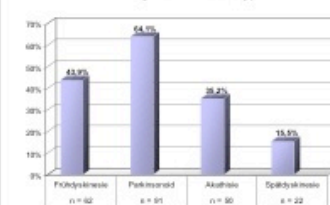
Neuroleptische Medikation

Meist atypische Neuroleptika, häufig typische und atypische in Kombination unabhängig von Alter, Geschlecht und BPRS-Ergebnis.

Der Altersdurchschnitt war in den Gruppen F0/1 und F2 ähnlich, in Gruppe Fx niedriger und höher in Gruppe F3.

Geschlechterverteilung: Ausgeglichen in Gruppe F2, mehr Männer in F0/1 und mehr Frauen in F3 und Fx. Insgesamt etwas mehr Frauen als Männer.

Häufigkeit von EPS Subtypen



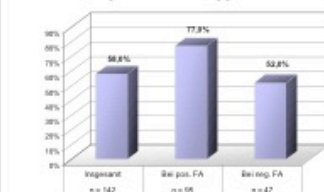
NBS Prävalenz abhängig vom Patientenalter

69% bei Patienten < 40 Jahren, 47% bei den 40-60-jährigen, 55% bei Patienten > 60 Jahren (p=0.006).

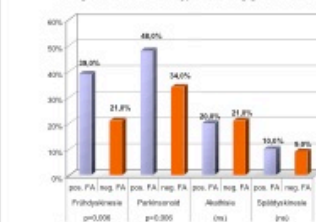
Frühdyskinesien sind häufiger bei jungen Patienten: 40/62 Patienten (65%) < 40 Jahren, 17/62 Patienten (27%) zwischen 40 und 60 Jahren, 5/62 Patienten (8%) > 60 Jahren (p=0.002). Das Auftreten von Parkinsonoid, Spätdyskinesie und Akathisie ist nicht mit dem Alter assoziiert.

Familienanamnese-Daten: Informationen über 3799 Verwandte, 1175 erstgradige Angehörige (528 Geschwister und 647 Eltern oder Kinder) und 2624 entferntere Verwandte. Positive FA und Anzahl der bekannten Angehörigen korrelieren nicht miteinander (r=0.064, p=0.196).

Häufigkeit von NBS abhängig von der FA



Häufigkeit von NBS-Subtypen abhängig von der FA



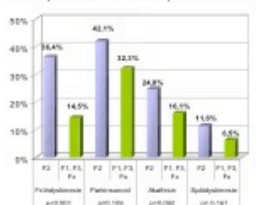
Logistisches Regressionsmodell „Risikofaktoren für NBS“



NBS Prävalenz abhängig von der Diagnose

Von den schizophrenen Patienten zeigten 71,1% NBS, von den nicht-schizophrenen 45,2% (p<0.001).

Häufigkeit von NBS-Subtypen bei Schizophrenen vs. Nicht-Schizophrenen Patienten



In der multivariaten, logistischen Regression ist die Diagnose Schizophren/Nicht-Schizophren ein signifikanter Prädiktor für das NBS-Risiko, ebenso wie andere Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Medikationsdauer).

Diskussion

- Eine posFA für pBS erhöht das Risiko für NBS.
- Aufgeschlüsselt nach Subtypen von NBS erhöht die posFA das Risiko für Frühdyskinesie und Parkinsonoid.
- Die Lebenszeitprävalenz von verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen ist bei Patienten mit primärer fokaler Dystonie erhöht. Bei Parkinsonsyndromen werden ebenfalls vielfältige psychiatrische Symptome berichtet.
- Könnten primäre und sekundäre Dystonien und Parkinsonsyndrome vielleicht mehr als nur den klinischen Phänotyp teilen?
- NBS sind auch außerhalb von Schizophrenien häufig, bei Schizophrenen treten sie jedoch vergleichsweise häufiger auf.
- Ist dieser Häufigkeitsunterschied durch eine durchschnittlich längere Medikationsdauer und demographische Faktoren allein oder zumindest teilweise durch Schizophrenieinhärente Faktoren bedingt?



*Für diese Auswertung wurden nur akute Dosis und akute NBS verglichen, berichtete NBS wurden vernachlässigt.

Klinische Auswirkungen

- Jüngere Patienten mit einer pos. FA konnten als Hoch-Risiko-Gruppe für NBS (besonders für Frühdyskinesien) identifiziert werden, auch bei nur kurzer Exposition zu Neuroleptika.
- Obwohl die Medikationsdauer ein starker Risikofaktor für NBS ist, gibt es kein "Sicherheitsfenster" - anfällige Patienten können auch bei kurzer Exposition NBS entwickeln.
- Patienten mit längerer Medikationsdauer, die noch kein NBS entwickelt haben, sind nicht sicher davor. Das NBS-Risiko steigt mit längerer Medikationsdauer und es treten dann auch häufiger mehrere NBS-Subtypen auf.
- Unklar bleibt, ob extrapyramidal motorische Symptome schizophrene inhärent sind. Gezeigt wurde, dass Neuroleptika bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen NBS auslösen.

Stärken und Einschränkungen der Studie

- Umfangreiche klinische Untersuchungen/Tests einschließlich des kognitiven Status.
- Spezialuntersuchungen wurden von Fachpersonal durchgeführt.
- Der Familienanamnesen-Ansatz könnte im Sinne eines Bias zu falsch-positiven und falsch-negativen FA geführt haben.

Danksagung:

Diese Studie wurde unterstützt durch eine Anschubförderung der Universität zu Lübeck (Antrag A35-2007).

Wir danken allen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, sowie allen Kollegen der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Lübeck.

Referenzen:

1. Lieberman, J.A., Group, T.S., McEvoy, J.P., et al. (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 353 (12), 1209-21.
2. Gershik, J. (2002) Improving outcomes in schizophrenia: The potential importance of EPS and neuroleptic dysphoria. *Annals of Clinical Psychiatry*, 14, 45-47.
3. Lencer, R., Stransky, G., Kasten, M., et al. (2004) Family history of primary movement disorders as a predictor for neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms. *British Journal of Psychiatry*, 185, 405-71.

7.3 Interviews

Anhang Interview 1: Semi-strukturiertes Interview zu bisheriger Medikation und Nebenwirkungen

Name	Generikum	Aktuelle Dosis / Zeitraum	Frühere Dosis / Zeitraum	Welche NBS? Welche Maßnahmen?
Typische Neuroleptika				
Ciatyl	Clopenthiol, Zuclopenthiol			
Dapotum	Fluphenazin			
Decentan	Perphenazin			
Dogmatil	Sulpirid			
Fluanxol	Flupentixol			
Glianimon	Benperidol			
Haldol	Haloperidol			
Impromen	Bromperidol			
Neurocil	Levomepromazin			
Orap	Pimozid			
Taxilan	Perazin			
Truxal	Chlorprothixen			
Atypische Neuroleptika				
Abilify	Aripiprazol			
Leponex	Clozapin			
Nipolept	Zotepin			

Risperdal	Risperidon			
Seroquel	Quetiapin			
Solian	Amisulprid			
Zeldox	Ziprasidon			
Zyprexa	Olanzapin			

Leitfrage:

Haben Sie, oder andere Personen, bei früheren Behandlungen mit Neuroleptika Symptome der folgenden Bewegungsstörungen bei sich bemerkt?

Bitte geben Sie jeweils das Jahr der Behandlung und den Namen des Neuroleptikums an:

Parkinsonoid:

Auftreten folgender Symptome innerhalb einiger Tage und bis zu 10 Wochen nach Beginn der neuroleptischen Therapie:

Verlangsamung der Bewegungen (Bradykinese)
und
Steifigkeit, gebundenes Gangbild ohne Mitschwingen der Arme (Rigor)
oder
Zittern der Hände, seitengleich, in Ruhe (Ruhetremor) bzw. perioraler Tremor (rabbit-syndrom)

Frühdyskinesie:

Auftreten folgender anhaltender Muskelverkrampfungen (Dystonie) innerhalb von Stunden bis 7 Tage nach Beginn der neuroleptischen Therapie:

des Halses (zervikale Dystonie): unwillkürliche Anspannung der Halsmuskulatur mit ungewöhnlicher Schiefstellung des Kopfes
einer oder mehrerer Extremitäten
der Augenmuskeln (okulogyre Krise): sog. Blickkrampf mit tonischer konjugierter Blickwendung z.B. aufwärts
der Zungen-, Schlund-, Mund- oder Kiefermuskulatur
der Augenlider
der Rumpfmuskulatur: Pisa-Syndrom (Seitwärtsneigung), dystoner Beckenschiefstand (Tortipelvis), Rumpfbeugung nach hinten, dorsalkonkav (Opisthotonus)

Akathisie:

Auftreten folgender Symptome innerhalb von Stunden bis zu 4 Wochen nach Beginn der neuroleptischen Therapie:

Gefühl der inneren Unruhe
und

Bewegungsdrang (Unfähigkeit ruhig zu sitzen, ständiges Gewichtsverlagern auf dem Stuhl oder Über- und Entkreuzen der Beine, Trippeln auf der Stelle, Drang immer auf- und abzugehen)

Tardive Dyskinesie:

Auftreten folgender Symptome mindestens 3 Monate nach Beginn der neuroleptischen Therapie und Anhalten der Symptome über mindestens 4 Wochen:

andauernde, unwillkürliche, rhythmisch anmutende Bewegungen von Mund-, Kiefer-, Gesichts-, Zungen oder Kaumuskulatur (z.B. Kau-, Schmatzbewegungen oder Zungenwälzen)

sich unwillkürlich wiederholendes Hervorstrecken der Zunge (Zungenprotrusionen)

sonstige rhythmisch anmutende sich wiederholende Bewegungen von Extremitäten, Hals, Rumpf oder Becken

Welche der folgenden Maßnahmen wurden im Zusammenhang mit den oben genannten Bewegungsstörungen ergriffen?

- Absetzen des Neuroleptikums
- Dosisreduktion des Neuroleptikums
- Dosissteigerung des Neuroleptikums
- Gabe eines Medikaments gegen Bewegungsstörungen (z.B. Biperiden)
- Keine Maßnahme
- Andere Maßnahmen. Welche?

Anhang Interview 2: Semi-strukturiertes Interview zur Erhebung der Familienanamnese

Untersuchung zu Bewegungsstörungen, die durch Medikamente (Neuroleptika) ausgelöst werden EPS-Studie

Datum:

Interviewer:

1. Demographische Daten

Name und Vorname

Geburtsname

Geburtsort, -datum

Straße

Wohnort

Telefon

Station

Aufnahmenummer

Familienstand: _____

Geschlecht:

männlich

weiblich

Blutentnahme:

ja

nein

Schul Ausbildung (Jahre/Abschluss): _____

Anhänge

Berufsausbildung: _____

Arbeit: _____

Einwilligung zum Kontakt mit Angehörigen liegt vor: ja
nein

1.Familienbogen/Interview:

Sind ihre Eltern oder frühere Vorfahren miteinander blutsverwandt gewesen?

ja
nein
?

1) Mein Vater lebt Alter:

 ist verstorben.

 stammt aus:

Vater

Schwere, somatische Erkrankungen: _____

Kontakt zu Vater, wenn nein, seit wann nicht mehr: ja
nein

		JA	NEIN	?
--	--	----	------	---

<u>Parkinsonismus</u>				
	Gang: kleine Schritte, Schlurfen, häufiges Stolpern, viele Wendeschritte			
	Haltung: vornüber gebeugt, steif			
	Bewegung: wenig Bewegungen, langsam, steif, Arme pendeln nicht			
	Mimik: starr, seltenes Blinzeln			
	Stimme: leise, monoton			
	Gleichgewicht: unsicher, Stürze			
<u>Zittern:</u>		JA	NEIN	?
	Zittern in Ruhe, beim stillen Sitzen			
	Zittern bei Tätigkeiten: z.B. Trinken, Kaffee eingießen, Essen			
	Seitenbetonung: seit wann:			
	Zittern, wo:			
<u>Dystonien:</u>		JA	NEIN	?
	Kopf geneigt/gedreht/seitlich gekippt wider Willen			
	Verkrampfungen der Hand			

	Blinzeln wider Willen, insb. bei Sonne/Wind			
	Seit wann: Beschreibung:			
<u>Restless Legs Syndrom</u>		JA	NEIN	?
	Unruhe oder Missempfindungen in den Beinen beim Liegen/Sitzen			
	Besserung bei Bewegung			
	Abends und nachts Verschlimmerung			
	Medikamente:			
Diabetes:				
Verwirrt / Vergesslich, wenn ja, Alter (Beginn):				
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>		JA	NEIN	?
	Psychose			
	Manie/Depression			
	Andere/Kommentar:			
	Bewegungsstörungen durch Medikamente			
	Andere, welche:			

2) Entsprechend wurde das Interview für die **Eltern des Vaters** durchgeführt.

3) Mein Vater hat/hatte _____ **Geschwister.**

a) _____

Name, Adresse, Telefonnummer

Alter

Parkinson	Zittern	Dystonie	Diabetes	Verwirrt	Psych. Erkr.	RLS
Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter

b) _____

Name, Adresse, Telefonnummer

Alter

Parkinson	Zittern	Dystonie	Diabetes	Verwirrt	Psych. Erkr.	RLS
Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter

4) Bei positiven Antworten in 3) bitte alle zugehörigen **Cousinen/Cousins** angeben

a) Kind von: _____

Name, Adresse, Telefonnummer

Alter

Parkinson	Zittern	Dystonie	Diabetes	Verwirrt	Psych. Erkr.	RLS
Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter

b) Kind von: _____

Name, Adresse, Telefonnummer

Alter

Parkinson	Zittern	Dystonie	Diabetes	Verwirrt	Psych. Erkr.	RLS
Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter

5) Entsprechend wurde das Interview für die **Familie der Mutter** durchgeführt.

6) Ich (Patient) habe _____ **Geschwister**.

a) _____

Name, Adresse, Telefonnummer

Alter

Parkinson	Zittern	Dystonie	Diabetes	Verwirrt	Psych. Erkr.	RLS
Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter

b) _____

Name, Adresse, Telefonnummer

Alter

Parkinson	Zittern	Dystonie	Diabetes	Verwirrt	Psych. Erkr.	RLS
Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter

7) Bei positiven Antworten in 6) bitte alle zugehörigen **Nichten/Neffen** angeben

Anhänge

a) Kind von: _____

Name, Adresse, Telefonnummer

Alter

Parkinson	Zittern	Dystonie	Diabetes	Verwirrt	Psych. Erkr.	RLS
Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter

b) Kind von: _____

Name, Adresse, Telefonnummer

Alter

Parkinson	Zittern	Dystonie	Diabetes	Verwirrt	Psych. Erkr.	RLS
Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter

8) Ich (Patient) habe _____ **Kinder.**

a) _____

Name, Adresse, Telefonnummer

Alter

Parkinson	Zittern	Dystonie	Diabetes	Verwirrt	Psych. Erkr.	RLS
Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter

b) _____

Anhänge

Name, Adresse, Telefonnummer

Alter

Parkinson	Zittern	Dystonie	Diabetes	Verwirrt	Psych. Erkr.	RLS
Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter	Alter

Welcher Ihrer erstgradigen Verwandten würde Ihrer Meinung nach an einer persönlichen Untersuchung und/oder Befragung teilnehmen?

(A)

Name _____

Adresse _____

Wohnort _____

Telefonnummer _____

(B)

Name _____

Adresse _____

Wohnort _____

Telefonnummer _____

(Interview aus Gründen der Übersichtlichkeit gekürzt wiedergegeben.)

8 Danksagungen

Erst vor kurzem sah ich auf der Notfallstation eines Schweizer Krankenhauses eine Patientin, die versucht hatte, sich mit einer Überdosis Neuroleptika das Leben zu nehmen. Sie zeigte deutliche Frühdyskinesien. Auf der anderen Seite werden Neuroleptika im gleichen Haus recht freigiebig als Medikamente der Wahl bei Unruhe oder Schlafstörungen eingesetzt. In der Situation auf der Notfallstation ist mir wieder bewusst geworden, wie außerordentlich aktuell der Inhalt meiner Dissertation ist. Ich danke daher Frau Prof. Dr. Meike Kasten für die ausgezeichnete Betreuung bei dieser Arbeit, die fortwährende Unterstützung und Hilfestellung sei es bei der Patientenrekrutierung, -untersuchung oder beim Schreiben der Arbeit. Ohne sie wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen. Ich danke auch Frau Prof. Dr. Rebekka Lencer für die Überlassung des klinisch relevanten Themas und die fachliche Beratung, Herrn Prof. Dr. Fritz Hohagen, Leiter der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Lübeck, für die Genehmigung und Unterstützung des Forschungsprojekts und Frau Prof. Christine Klein, Sektion für Klinische und Molekulare Neurogenetik an der Klinik für Neurologie für die Mithilfe beim genetischen Teil dieser Arbeit. Des Weiteren hat Frau Birgit Kilb bei der Erstellung der Datenbank, der Bereitstellung von Laptops und Computerprogrammen und der Lösung vieler kleiner Probleme mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Herrn Dr. Gunnar Eismann möchte ich für die Durchführung des ersten Teils dieses Projektes und die damit verbundene Mühe danken, bei der Rekrutierung der Patienten half netterweise auch Frau Dr. Anja Hiller. Meine größte Anerkennung aber geht an die Patienten, die sich zu einer Teilnahme an der Studie entschlossen und mir damit die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die nie aufgehört hat, mir bei der Fertigstellung dieser Arbeit zur Seite zu stehen: Meinem Vater, der alle Versionen geduldig gelesen und korrigiert hat und meiner Mutter, die mich jederzeit durch ihre aufbauenden Worte unterstützt hat.

9 Lebenslauf



Persönliches

Name	Katja Doerry
Anschrift	Sierenzerstrasse 16, CH-4055 Basel
eMail	Katja.Doerry@t-online.de
Geburtsdatum	28. Dezember 1985
Geburtsort	Karlsruhe
Staatsbürgerschaft	Deutsch

Schulbesuch

1992-1996	Grundschule Bekassinenau, Hamburg
1996-2005	Gymnasium Meiendorf, Hamburg (Abiturnote 1,1)
2002-2003	Shaftesbury School, Shaftesbury, England

Universität

2005-2011	Medizinstudium an der Universität zu Lübeck
2006-2011	Stipendiatin des Begabtenförderungswerkes „Studienstiftung des deutschen Volkes“
2007	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 2,0)
Wahlfächer	Ultraschall-Diagnostik, Neonatologie, Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie, Doktorandenseminar
Dezember 2011	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note 2,0)

Berufserfahrung

seit 09/2013	Assistenzärztin Kinderchirurgie am UKBB, Basel, Schweiz
09/2012-08/2013	Assistenzärztin Chirurgie im Kantonsspital Laufen, Schweiz
Je 4 Monate	PJ-Tertial Chirurgie - Berufsgenossenschaftliches Unfallkrankenhaus Hamburg
	PJ-Tertial Innere Medizin - Kantonsspital Liestal, Schweiz
	PJ-Tertial Pädiatrie - Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg
3 Monate	Pflegepraktikum Chirurgie und Innere Medizin - Klinik Ahrensburg und Ev. Amalie Sieveking-Krankenhaus, Hamburg

Berufserfahrung

Je 1 Monat	Chirurgie - Famulatur in der Klinik Ahrensburg Psychiatrie - Famulatur in der Universität zu Lübeck Pädiatrie - Zwei Famulaturen in Kinderarztpraxen, Hamburg Kinderchirurgie - Famulatur in einer Kinderchirurgischen Praxis, Hamburg Innere Medizin - Famulatur am Royal Liverpool University Hospital, England
2003	Zellbiologisches Praktikum am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg
Studentenjob (2010)	Aushilfe in der Anästhesiepflege bei zwei niedergelassenen Kinderanästhesisten, Hamburg

Promotion

Oktober 2008	Beginn meiner Doktorarbeit in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Lübeck
November 2010	Präsentation der Ergebnisse auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde in Berlin

Weitere Aktivitäten

Musizieren (Klavier, Trompete), Chor, Lesen, Reiten, Laufen, Ski- und Snowboardfahren

Dreimalige Wahlausschussleiterin der Gremienwahlen an der Universität zu Lübeck, Mitglied im Komitee zur Verteilung der PJ-Plätze

10 Publikationsliste

Originalarbeit

- Kasten, M, Brüggemann, N; König, IR; Doerry, K; Steinlechner, S; Wenzel, L; Lohmann, K; Klein, C; Lencer, R. Risk for antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms: influence of family history and genetic susceptibility. *Psychopharmacology*. 2010, 214(3), S. 729-736.

Poster

- Doerry, K; Kasten, M; Klein, C; Lencer, R. Risikofaktoren Neuroleptika-induzierter Bewegungsstörungen. *Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde*. 2010, P-028-007.

In Vorbereitung

- Kasten, M; Doerry, K; Klein, C; Lencer, R. Risk for antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in non-schizophrenia disorders

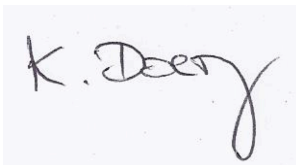
11 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe angefertigt habe und keine anderen als die in der Arbeit genannten personellen, technischen und sachlichen Hilfen oder Hilfsmittel benutzt habe.

Ich versichere, dass ich nicht vorher oder gleichzeitig andernorts einen Zulassungsantrag gestellt oder die Dissertation vorgelegt habe und dass ich mich bisher noch keinem Promotionsverfahren unterzogen habe.

Ich bestätige, dass die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt wurden (Aktenzeichen 06-219).

Basel, den 22.04.2014

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'K. Doerry', written on a light blue background.

Katja Doerry