

Neuroleptika führen zu Hirnatrophie

Kritischer Kommentar zu einem Artikel in der Frankfurter Allgemeinen Zeitung

Am 26.01.2015 erschien in der Frankfurter Allgemeinen Zeitung (FAZ) ein Artikel unter dem Titel „Neuroleptika – Wenn Psychopillen das Gehirn schrumpfen lassen“. In diesem Artikel wurde eine Hirnatrophie als Folge (langfristiger) Neuroleptika-Einnahme und möglicherweise damit verbundene kognitive Defizite beschrieben. Es wurde auf die Wichtigkeit von alternativen Behandlungsmöglichkeiten und die Notwendigkeit, die kleinstmögliche (initiale Behandlungs-, aber auch Erhaltungs-)Dosis einer antipsychotischen Medikation zu wählen, verwiesen.

Nordhues, P.
Bschor, T.

Neuroleptika

Neuroleptika, auch Antipsychotika genannt, sind die einzige Medikamentengruppe, die auf psychotische Symptome wie zum Beispiel Halluzinationen oder Wahn wirken. Ihnen gemeinsam ist eine antagonistische Wirkung an Dopaminrezeptoren, worüber sie vermutlich die antipsychotische Wirkung entfalten. Die meisten Substanzen dieser Medikamentengruppe beeinflussen darüber hinaus zahlreiche weitere Neurotransmitter. Auch jenseits der hier diskutierten Hirnatrophie haben sie ernste unerwünschte Wirkungen, zum Beispiel in Form extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen, eines metabolischen Syndroms mit kardiovaskulären Folgen, Herzrhythmusstörungen, sexueller Dysfunktion, depressiver Syndrome und Anhedonie und Blutbildveränderungen.

Neuroleptika finden breiten Einsatz bei häufigen Erkrankungen wie Schizophrenie (Lebenszeitprävalenz: 1 %) oder schizoaffektiver Psychose, werden aber inzwischen auch bei bipolar affektiver Erkrankung und unipolarer Depression eingesetzt. Angesichts dieses sehr breiten Indikations- und Zulassungsgebiets und des Anstiegs der Verordnungen (von 234 Mio. definierter Tagesdosierungen (DDD) zulasten der GKV im Jahr 2004 auf 321 Mio. DDD 2013)(1) sind die Risiken dieser Substanzgruppe noch ernster zu nehmen und noch kritischer zu beleuchten.

Nach einer Ersterkrankung empfiehlt die S3-Leitlinie Schizophrenie eine einjährige Behandlung mit einem Neuroleptikum ab Remission, anschließend kann ein ärztlich begleiteter Ausschleichversuch erwogen werden. Bei Krankheitsrezidiven wird aktuell eine zwei- bis fünfjährige medikamentöse Erhaltungstherapie bzw. Rückfallprophylaxe empfohlen (2).

Neuroleptika verursachen Hirnatrophie

Die FAZ liegt richtig. Mittlerweile kann als gesichert angenommen werden, dass Neuroleptika-Einnahme zu einer Gehirnvolumenminderung führt. Ho et al. legten hierzu 2011 eine hochwertige und anspruchsvolle Studie vor, in der sie 211 an Schizophrenie erkrankte Patienten, die kaum oder gar nicht neuroleptisch vorbehandelt waren, über bis zu 14 Jahre (im Mittel: 7,2 Jahre) mit regelmäßigen cerebralen MRT untersuchten. Es zeigten

sich ein Rückgang des Gesamthirnvolumens und eine Vergrößerung der Liquorräume über die Zeit, was zunächst auf die Grunderkrankung zurückzuführen sein könnte. Bekannt ist, dass schizophrene Erkrankte im Mittel geringere Hirnvolumina aufweisen als Gesunde. Allerdings war die Abnahme des Hirnvolumens (graue und weiße Substanz) deutlich mit der Kumulativdosis der über die Beobachtungszeit eingenommenen Neuroleptika assoziiert, auch wenn statistisch für Krankheitsschwere und komorbide Suchterkrankungen korrigiert wurde (3).

Eine tierexperimentelle Studie, in der Makaken (Affen) über 17 bis 27 Monate Haloperidol, Olanzapin oder Placebo verabreicht wurde (in Dosierungen, die zu Plasmakonzentrationen führten, wie sie bei Patienten vorliegen), zeigte, dass die Affen in den beiden Neuroleptikagruppen hoch signifikant ein um 8 bis 11 % geringeres Hirnvolumen aufwiesen als die mit Placebo behandelten Affen (4). Die Verbindung der Ergebnisse beider Studien erlaubt, den Zusammenhang von Hirnschrumpfung und kumulativer Neuroleptikadosis in der klinischen Studie von Ho et al. als kausal zu betrachten.

Eine aktuelle Metaanalyse (5) über 30 longitudinale MRT-Studien bei insgesamt 1046 schizophrenen erkrankten Patienten und 780 gesunden Kontrollen bestätigt die Befunde, indem sie zeigte, dass die Patienten zwar schon zu Studienbeginn signifikant geringere Hirnvolumina und erweiterte Seitenventrikel aufwiesen, aber nur bei den mit Neuroleptika behandelten Patienten im Studienverlauf eine weitere Vergrößerung der Seitenventrikel sowie eine Abnahme des Volumens der grauen Substanz auftrat. Diese war signifikant korreliert mit der kumulativen Neuroleptikadosis.

Das Review von Aderhold et al. (6), auf das in dem FAZ-Artikel Bezug genommen wird, liefert ebenfalls einen umfassenden Überblick über die relevanten Studien zu diesem Thema und bestätigt die Befunde. Insgesamt ist allerdings auch zu beachten, dass die in dem Artikel begutachteten Studien zu teilweise sehr uneinheitlichen, in ihrer Heterogenität schwer zu erklärenden Ergebnissen kommen.

Interpretation

Das komplexe Thema erfordert eine differenzierte Betrachtung. Welche Folgen die Gehirnatrophie hat, und was das für die Verschreibung von Neuroleptika bedeutet, ist noch unklar. Die bloße Annahme „Je weniger Hirn, desto schlechter“ greift hier sicherlich zu kurz. Möglicherweise ist die Hirnvolumenminderung zumindest teilweise reversibel und nicht Ausdruck eines unwiederbringlichen Substanzverlustes, sondern der Rückbildung dopaminerger Projektionsbahnen und Synapsen, solange neuroleptisch die Dopamin-Transmission geblockt ist. Das Gehirn ist fortwährenden Veränderungen seiner Plastizität je nach aktuellen Anforderungen und Beeinflussungen unterworfen. Die beobachtete Hirnvolumenminderung könnte somit den Wirkmechanismus der Neuroleptika darstellen: So gab es Hinweise darauf, dass eine Reduktion der Hirnmasse im Frontalhirn mit einer Reduktion von produktiv psychotischen Symptomen einherging (6).

Einheitliche Studienergebnisse, dass die Volumenminderung auch mit kognitiven Defiziten einhergeht, gibt es nicht. So existieren in einigen Studien Hinweise auf eine Korrelation zwischen dem Abbau von Hirnsubstanz und dem Verlust von kognitiven Fähigkeiten, jedoch zeigten sich andernorts auch kognitive Defizite, die nicht mit der Medikamenten-

einnahme korrelierten und auch Fälle, in denen eine Hirnvolumenminderung keine kognitiven Defizite mit sich zu bringen schien.

Soeben erschien eine Fall-Kontroll-Querschnittsstudie mit Patienten mit schizophrener Ersterkrankung in JAMA Psychiatry. Auch in dieser Studie war die Hirnrinde in verschiedenen Regionen in einer medizierten Patientengruppe (n = 23) signifikant verschmälert im Vergleich zu einer unmedizierten Patientengruppe (n = 22), während sich die unmedizierten Patienten diesbezüglich nicht von gesunden Kontrollen (n = 37) unterschieden. Die Gruppe der neuroleptisch behandelten Patienten schnitt allerdings in neuropsychologischen Tests teilweise besser ab als die Gruppe der unmedizierten Patienten und wies in der funktionellen Bildgebung (fMRT) in einigen Regionen des präfrontalen Kortex eine höhere Aktivität auf als die nicht medizierten Patienten. Die Autoren schlussfolgern, dass rein morphologische Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind (7).

Die gleich zu Beginn des FAZ-Artikels geäußerte Aussage, dass die Prognose einer Schizophrenie durch Absetzen der Medikation (auch gegen ärztlichen Rat) verbessert würde, kann in dieser Vereinfachung nicht durch Studien bestätigt werden. Die Autoren der von Aderhold im Nervenarzt diesbezüglich zitierten Studie, dass Absetzen einer Neuroleptik zu einer mehr als doppelt so hohen Genesungsrate führen würde, drücken sich in ihrer Bewertung eher zurückhaltend aus: „Only a limited number of patients can be successfully discontinued. High relapse rates do not allow a discontinuation strategy to be universal practice.“ („Nur eine begrenzte Anzahl von Patienten kann die Medikamente erfolgreich absetzen. Hohe Rückfallraten verhindern, dass das Absetzen eine übliche Praxis wird.“) (8).

Die niedrigste mögliche Dosis zu verordnen, wie im FAZ-Artikel gefordert, ist eine medizinische Selbstverständlichkeit. Für alle Medikamente gilt, dass die minimale Dosierung gewählt werden sollte, die noch eine ausreichende Besserung der Symptomatik bzw. einen ausreichenden Rückfallschutz gewährleistet. Eine höhere Dosierung würde lediglich das Nebenwirkungsrisiko erhöhen. Dieses wird so auch in der (mittlerweile abgelaufenen und in Aktualisierung befindlichen) nationalen S3-Leitlinie Schizophrenie aus dem Jahre 2005 gefordert: „Die Dosierung der Antipsychotika ist grundsätzlich so niedrig wie möglich zu wählen. Hochdosierungen sind Standarddosierungen nicht überlegen. Eine optimale Dosierung ist dann anzunehmen, wenn eine gute Wirkung auf das gesamte Spektrum der psychotischen Symptome mit differenziellem Schwerpunkt in der jeweiligen Krankheitsphase bei geringen Nebenwirkungen erreicht wird.“ (2).

Auch sollte unabhängig von der Diskussion um Hirnatrophie, wenn immer möglich, eine antipsychotische Monotherapie verordnet werden, da es keine Evidenz für die Überlegenheit einer Kombinationstherapie gibt (9;10). Ebenso ist uneingeschränkt zu befürworten, dass nichtmedikamentöse Therapieoptionen (Psychotherapie, Soziotherapie) gleichrangig verordnet und das Angebot an solchen Therapien ausgebaut werden soll. Auch die S3-Leitlinie empfiehlt dies: „Die Pharmakotherapie sollte in ein Gesamtbehandlungskonzept unter Einschluss allgemeiner und spezieller psychotherapeutischer, soziotherapeutischer und ergotherapeutischer Maßnahmen und psychiatrischer Behandlungspflege in Abhängigkeit von einer differentiellen Indikation eingebettet sein.“ (2).

Hinsichtlich der Aussage des FAZ-Artikels, dass die sogenannten atypischen Neuroleptika

kein besseres Nebenwirkungspotenzial aufweisen würden, ist festzuhalten, dass zwar in der Summe tatsächlich nicht gezeigt werden konnte, dass diese Medikamente weniger Nebenwirkungen haben. Jedoch haben sie sehr wahrscheinlich weniger extrapyramidal motorische Nebenwirkungen und verursachen vermutlich auch weniger Spätdyskinesien. Über diese Nebenwirkung schreibt der Artikel „Diese äußern sich in unwillkürlichen Zuckungen, Tics und auffälligen Bewegungsanomalien an der Zunge, im Gesicht sowie im Bereich von Hals- und Rumpfmuskeln. Sie können ein solches Ausmaß annehmen, dass die Betroffenen allein deswegen schon stigmatisiert werden.“ Eine Reduktion dieser Nebenwirkungen ist von großer Bedeutung für die Betroffenen. Es wäre also zu kurz gegriffen, zu behaupten, dass sich die Neuroleptika untereinander wenig unterscheiden. Dies wurde 2013 durch eine von Leucht et al. im Lancet veröffentlichte, methodisch hochwertige Metaanalyse klar untermauert, in welche die Daten von mehr als 40.000 Patienten aus mehr als 200 verblindeten Studien eingingen: „Antipsychotics differed substantially in side-effects“ („Die Antipsychotika unterschieden sich erheblich in ihren Nebenwirkungen“) (11).

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass Neuroleptika wirksam sind und ein Krankheitsrezidiv verhindern (bspw. (12)). Eine Schizophrenie oder anderweitige Psychose ist eine schwere Erkrankung, unter der die Patienten schwer leiden, die eine akute Gefährdung für den Patienten und/oder Andere bedeuten und bei der jedes Krankheitsrezidiv gravierende psychosoziale Folgen haben kann (z. B. Verlust des Arbeitsplatzes, Zerschlagen einer Beziehung). Wie bei allen anderen (psychiatrischen und somatischen) Therapien muss auch bei Neuroleptika eine sorgfältige Abwägung von Vor- und Nachteilen erfolgen. Neben der Gehirnatrophie sind dies vor allem extrapyramidalmotorische, kardiale und metabolische Nebenwirkungen. Diese Abwägung sollte gemeinsam mit dem Patienten und gegebenenfalls seinen Angehörigen im Sinne einer partizipativen Entscheidungsfindung geschehen.

Interessenkonflikte

P. Nordhues verneint einen Interessenkonflikt.

T. Bschor hat seit April 2014 alle finanziellen Beziehungen zu pharmazeutischen Herstellern beendet. Zuvor hatte er Vortragshonorare der Firmen Lilly, BMS, esparma (Aristo), Servier, AstraZeneca, Sanofi und Lundbeck sowie eine Erstattung von Teilnahmegebühren für Kongresse und Reise- und Übernachtungskosten durch die Firmen Lundbeck und AstraZeneca angenommen. Weitere Interessenkonflikte verneint er.

Fazit

Eine Gehirnatrophie ist eine gravierende Nebenwirkung einer antipsychotischen Medikation, wenngleich nicht mit Sicherheit gesagt werden kann, inwieweit diese mit Funktionseinbußen korreliert, und inwieweit die Atrophie nach Absetzen reversibel ist. Diese wie auch andere Nebenwirkungen sind bei der Verschreibung im Sinne einer Nutzen-Risiko-Bewertung gemeinsam mit dem Patienten zu beurteilen. Hieraus folgt, dass Neuroleptika

nur bei eindeutiger Indikation und Überwiegen der Vor- über die Nachteile zu verordnen sind und dass möglichst eine Monotherapie eines Neuroleptikum in der geringsten wirksamen Dosis erfolgen sollte. Die Empfehlung zu einem generellen Verzicht auf oder ein sehr frühzeitiges Absetzen von Neuroleptika kann hieraus nicht pauschal abgeleitet werden.

Literatur

- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2014. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2014.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde DGPPN (Hrsg.): S3 Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. Band 1 – Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt; Steinkopff Verlag, 2006.
- Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S et al.: Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2011; 68: 128-137.
- Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM et al.: The Influence of Chronic Exposure to Antipsychotic Medications on Brain Size before and after Tissue Fixation: A Comparison of Haloperidol and Olanzapine in Macaque Monkeys. Neuropsychopharmacology 2005; 30:1649–1661.
- Fusar-Poli P, Smieskova R, Kempton MJ et al.: Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. Neurosci Biobehav Rev. 2013; 37:1680-1691.
(Zitate 6–12 siehe folgende Seite.)

Dr. med. Philipp Nordhues,
Berlin

Prof. Dr. med. Tom Bschor,
Berlin
psychiatrie@schlosspark-klinik.de

- 6 Aderhold V, Weinmann S, Hägele C, Heinz A: Frontale Hirnvolumenminderung durch Antipsychotika? *Nervenarzt* 2015; 86: 302-323.
- 7 Lesh TA, Tanase C, Geib BR et al.: A Multimodal Analysis of Antipsychotic Effects on Brain Structure and Function in First-Episode Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 226-234.
- 8 Wunderink L, Nienhuis FJ, Sytema S et al.: Guided discontinuation versus maintenance treatment in remitted first-episode psychosis: relapse rates and functional outcome. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 654-661.
- 9 Barbui C, Nosè M, Mazzi MA et al.: Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 355-362.
- 10 Pandurangi AK, Dalkilic A: Polypharmacy with second-generation antipsychotics: a review of evidence. *J Psychiatr Pract* 2008; 14: 345-367.
- 11 Leucht S, Cipriani A, Spineli L et al.: Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951-962.
- 12 Leucht S, Tardy M, Komossa K, Heres S, Kissling W, Salanti G, Davis JM: Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 2063-2071.