

1990 The Institute of Mind and Behavior, Inc.
The Journal of Mind and Behavior
Summer and Autumn 1990, Volume 11, Numbers 3 and 4
Pages 425 [179] – 464 [218]

**Brain Damage, Dementia and Persistent Cognitive Dysfunction
Associated With Neuroleptic Drugs:
Evidence, Etiology, Implications**

Peter R. Breggin

Center for the Study of Psychiatry and George Mason University

German Edition

Hirnschädigung, Demenz und bleibende kognitive Funktionsstörungen in Verbindung mit neuroleptischen Medikamenten: Belege, Ursachen und Konsequenzen

Peter R. Breggin

Center for the Study of Psychiatry and George Mason University

In Nordamerika werden jedes Jahr mehrere Millionen Menschen mit neuroleptischer Medikation (auch "antipsychotische Medikamente"; im engl. Sprachraum auch "major tranquilizers" genannt) behandelt. Ein großer Prozentsatz dieser Patienten entwickelt eine chronische neurologische Störung - tardive Dyskinesie -, die durch abnorme Bewegungen der Willkürmuskulatur gekennzeichnet ist. In den meisten Fällen bleibt sie bestehen und eine Behandlung ist nicht bekannt. Es haben sich Beweise angehäuft, daß Neuroleptika auch Schäden an den höchsten Gehirnzentren verursachen und dadurch chronische geistig-seelische ^y Störungen, tardive Demenz und tardive Psychosen erzeugen. Diese Medikamentenwirkungen könnten als geistig-seelisches Äquivalent der tardiven Dyskinesie angesehen werden. Entsprechende Daten stammen aus Autopsien, bildgebenden Verfahren, die am Gehirn angewendet werden (CT, Kernspin und PET), neuropsychologischen Tests und klinischer Forschung. Die Annahme, daß Neuroleptika höhere Hirnzentren schädigen können, wird durch ihre bekannte Neurotoxizität und neurophysiologischen Wirkungen sowie Autopsien von Versuchstieren bekräftigt, außerdem durch einen Vergleich mit Krankheiten, die in ihrem Erscheinungsbild den Neuroleptikafolgen ähneln, wie etwa Chorea Huntington und Encephalitis lethargica. Die Patienten und die Öffentlichkeit sollten über die Gefahren der tardiven Dyskinesie und auch der tardiven Demenz aufgeklärt werden. Die Berufsgruppen, die sich mit der Behandlung seelischer Krankheiten beschäftigen, sollten den Gebrauch von Neuroleptika drastisch einschränken und unschädlichere und bessere Alternativen zu diesen gefährlichen Substanzen entwickeln.

Neuroleptika, auch bekannt als 'major tranquilizers' oder 'antipsychotische' Medikamente, gehören zu den am breitesten eingesetzten Medikamenten in der Psychiatrie. Allein in Kanada und den Vereinigten Staaten bekommen Millionen von Erwachsenen und Kindern diese Mittel in normalen Krankenhäusern, privaten und öffentlichen Nervenkliniken, Versorgungs- und Pflegeheimen, Einrichtungen für entwicklungsgestörte Kinder, Altersheimen, Gefängnissen, Polykliniken und Arztpraxen. Zwar werden sie am häufigsten für Patienten empfohlen, die als schizophren oder manisch diagnostiziert wurden, tatsächlich aber in großem Ausmaß auch als Methode sozialer Kontrolle eingesetzt. In vielen Einrichtungen werden die meisten Insassen Neuroleptika verabreicht bekommen (Breggin, 1983).

Es ist inzwischen allgemein anerkannt, daß Neuroleptika bei einem erheblichen Teil der Patienten häufig ein großenteils irreversibles neurologisches Krankheitsbild, die tardive Dyskinesie, erzeugen

Wade Hudson, frei forschender Mitarbeiter am Center for the Study of Psychiatry (1988-89), war an den letzten Phasen dieses Forschungsprojektes beteiligt; es wäre ohne seine Hilfe nicht fertig geworden. Nachdrucke (der engl. Fassung) sollten bei Peter R. Breggin, M.D., Center for the Study of Psychiatry, 4628 Chestnut Street, Bethesda Maryland 20814, USA, angefordert werden.

^y Anm. d. Ü. Der entsprechende Begriff im Original lautet "mental", was man entweder mit "geistig" oder "seelisch" übersetzen kann. Da wir annehmen, daß der hier häufig gebrauchte Begriff in den meisten Fällen bei uns umfaßt, haben wir ihn, etwas holprig, dann mit "geistig-seelisch" übersetzt.

Jetzt sammeln sich neue Anhaltspunkte dafür an, daß dieselben Medikamente auch bleibende Schäden oder Funktionsstörungen in den höchsten Hirnzentren verursachen können, was zu irreversiblen intellektuellen und seelischen Behinderungen - einschließlich tardiver Demenz und tardiver Psychosen - führt. Diese Wirkungen könnten als das geistig-seelische Äquivalent zur tardiven Dyskinesie angesehen werden.

Obwohl Besorgnis über neuroleptikainduzierte Schäden an den höchsten Hirnzentren schon seit mehr als zehn Jahren zum Ausdruck gebracht wird (Marsden, 1976), wurde das Thema bis 1983 nicht gründlich analysiert (Breggin, 1983, S. 110-146). Seitdem ist eine beträchtliche Menge diesbezüglicher Befunde veröffentlicht worden. Im ersten Teil dieses Artikels werde ich Befunde von kognitiven Defiziten, Demenz und Atrophie bei neuroleptikabehandelten Patienten besprechen und im zweiten Teil die Ursachen dafür untersuchen.

Der Begriff 'Demenz' wird hier benutzt, wie er im *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (dritte, überarbeitete Auflage, American Psychiatric Association (APA), 1987) (DSM-III-R) definiert ist: "Das wesentliche Merkmal der Demenz ist eine Behinderung des Kurz- und Langzeitgedächtnisses, begleitet von einer Beeinträchtigung des abstrakten Denkens und des Urteilsvermögens, sowie andere Störungen höherer kortikaler Funktionen oder Persönlichkeitsveränderungen" (S. 103). Im DSM-III-R wird dargelegt, daß "wie bei allen organischen geistig-seelischen Syndromen immer ein dem zugrundeliegender organischer Faktor angenommen wird" (S. 103). Akute medikamenteninduzierte Störungen, die ebenfalls Hirnschäden und Beeinträchtigungen geistig-seelischer Funktionen nach sich ziehen können, wie etwa das maligne neuroleptische Syndrom oder toxische Psychosen, werden in diesem Artikel nicht berücksichtigt. Unser Thema sind vielmehr die sich bei chronischer Neuroleptikaexposition mehr allmählich entwickelnden, dauernden Hirnschäden und -funktionsstörungen.

In der Psychiatrie herrscht das Vertrauen in Neuroleptika als Mittel zur Behandlung der akuten Schizophrenie fast überall vor, und die meisten Psychiater sehen sie in diesen Fällen als die Methode der Wahl an (nachzulesen in jedem neueren Lehrbuch der Psychiatrie, z.B. Nicholi, 1988; oder Talbot, Hales und Yudofsky, 1988). Vereinzelt ist ihre Verwendung kritisiert worden (Breggin, 1983, Cohen und Cohen, 1986, Mosher und Burti, 1989). Ich habe dokumentiert, daß Neuroleptika keinerlei spezifische bessernde Wirkung auf irgendeine Gemütsstörung haben, sondern unspezifische gehirnbehindernde Wirkstoffe sind, die, zum Teil durch Unterbrechung der dopaminergen Nervenübertragung in Nervenbahnen des limbischen Systems und des Frontallappens, eine chemische Lobotomie ausführen (Breggin, 1983). Sie heilen keine Störung; stattdessen führen sie zu einer Verflachung der Gefühle, erzeugen Desinteresse oder Apathie und erzwingen Fügsamkeit. In einer kontrollierten Studie haben Mosher und Burti (1989) gezeigt, daß fast alle Patienten, die ihre erste schizophrene Episode durchmachen, ohne Neuroleptika erfolgreicher behandelt werden können als mit.

In den meisten hier besprochenen Studien werden Begriffe wie Schizophrenie oder schizophreniform, auf der Basis des DSM-III oder DSM-III-R, ohne Vorbehalt gebraucht, und ich

habe diese Sprache, der einfacheren Verständigung halber, so übernommen. Hinter dieser Klassifizierung stehen mehrere Grundannahmen - wozu das Krankheitsmodell an sich gehört - die die Vorstellung erzeugen, daß eine medizinische Krankheit, die Schizophrenie, die organischen Störungen erzeuge, die man in den Gehirnen dieser Patienten findet. Dieses eingebaute Vorurteil sollte uns nicht davon ablenken, die Ursache der Schädigung korrekt herauszuarbeiten. Meiner persönlichen Meinung nach ist Schizophrenie weder genetischen noch überhaupt organischen Ursprungs (Breggin, in Druck). Die von Laien gebrauchten Begriffe Wahnsinn oder Verrücktheit sind diesem psychosozialen Phänomen angemessener. An anderer Stelle (Breggin, 1980d, in Druck) habe ich alternative Erklärungsmodelle vorgeschlagen.

Neuroleptika induzierte fortdauernde oder bleibende Schäden an den höchsten Hirnzentren.

Hintergrund: Tardive Dyskinesie

Neuroleptika erzeugen bei einem erheblichen Prozentsatz der Patienten eine neurologische Störung, die als tardive Dyskinesie (TD) bezeichnet wird. Diese Störung, die durch abnorme unwillkürliche Bewegungen gekennzeichnet ist, kann sich nach einigen Wochen oder Monaten manifestieren. Generell tritt sie aber eher nach sechs Monaten bis zwei Jahren Behandlungsdauer auf. In der Mehrzahl der Fälle ist sie irreversibel und es gibt keinerlei wirksame Behandlung. Wenn sie früh entdeckt wird und die Medikamente abgesetzt werden, erholen sich schätzungsweise 20 - 50 % der Patienten teilweise oder völlig (APA, 1980), jedoch wurde kürzlich in einem Bericht nachgewiesen, daß in einer Gruppe von Patienten mit anhaltender TD, die über einen Zeitraum von fünf Jahren beobachtet wurden, 82 % insgesamt keine signifikante Änderung aufwiesen, während sich 11 % teilweise erholten und bei 7 % die Störung schlimmer wurde (Bergen, Eyland, Campbell, Jenkins, Kellehar, Richards und Beaumont, 1989).

Die TD beginnt häufig mit unkontrollierten Bewegungen im Gesicht, wobei die Zunge, die Lippen, der Mund und die Wangen betroffen sind, sie kann aber grundsätzlich mit fast jeder Muskelgruppe anfangen. Das häufigste Frühsymptom ist ein Zittern oder Aufrollen der Zunge. Ebenfalls häufig sind ein Heraustreten der Zunge und Kaubewegungen, die so heftig werden können, daß die Zähne beschädigt werden. Auch Hände und Füße, Arme und Beine, Rücken und Rumpf können betroffen sein. Die Bewegungen, die man beobachten kann, sind in hohem Maße variabel und können aus einem Sich-Krümmen, nervösen Zuckungen, Krämpfen und Zittern bestehen, und auch der Gang kann schwer beeinträchtigt sein. Auch unauffälligere Funktionen können betroffen sein und werden leicht übersehen: die Atmung und der Schluckakt (wenn das Zwerchfell bzw. die Rachen- und Speiseröhrenmuskulatur mitbetroffen ist), der Würgerreflex und die Sprache (Yassa und Jones, 1985). Die Bewegungen verschwinden während des Schlafes. Durch Willensanstrengung können sie manchmal teilweise unterdrückt werden, und durch Angst werden sie häufig verstärkt. Von Zeit zu Zeit können sie unterschiedlich stark ausgeprägt sein.

Viele Fälle von TD scheinen eher leicht zu sein, weil sie sich oft auf Bewegungen der Zunge, des

Mundes, des Kiefers, des Gesichts oder der Augenlider beschränken. Nichtsdestotrotz sind sie entstellend und oft Anlaß für Scham. Selten einmal führt ein Fall zur vollständigen Behinderung und es sind einige Fälle bekannt, in denen Patienten Selbstmord begangen haben (Yassa und Jones, 1985).

Es gibt ein zunehmendes Bewußtsein für zwei verwandte Spielarten der TD, die tardive Dystonie und die tardive Akathisie. Der Begriff der tardiven Dystonie umfaßt "anhaltende unfreiwillige Drehbewegungen, im allgemeinen langsam, die Gliedmaßen, Rumpf, Hals oder Gesicht betreffen können" (Burke, Fahn, Jankovic, Marsden, Lang, Gollomp und Ilson, 1982, S. 1335). Sie kann krampfartige, schmerzhaft Spasmen erzeugen, die das Individuum zeitweilig daran hindern, seinen normalen Aktivitäten nachzugehen. Mit tardiver Akathisie wird ein Gefühl innerer Spannung oder Ängstlichkeit beschrieben, das den Betroffenen zu rastloser Aktivität, wie Auf-der-Stelle-Treten, treibt (Jeste, Wisniewski und Wyatt, 1986).

Die Existenz der TD wurde 1973, nachdem Berichte von George Crane und dem American College of Neuropharmacology-Food and Drug Administration Task Force veröffentlicht wurden, within anerkannt. Seit diesem Jahr werden im *Physician's Desk Reference (PDR, siehe "Thorazine")* persistierende Dyskinesien unter den Neuroleptikanebenwirkungen aufgeführt, und nun begannen Berichte die psychiatrische Literatur zu überschwemmen.

Die APA hat 1980 in ihrem *Task Force Report: Tardive Dyskinesia* eine detaillierte Analyse der Krankheit erstellt. Er machte deutlich, daß es sich bei der TD um eine ernste, gewöhnlich irreversible, unheilbare und häufige Krankheit und um das Ergebnis von Neuroleptikatherapie handelt. Der *Task Force* schätzte die Häufigkeit der TD bei der üblichen Behandlung (einige Monate bis zwei Jahre) auf *mindestens* 10-20% für *mehr als minimales Leiden*. Bei älteren und langzeitbehandelten Patienten war der Anteil 40% für mehr als minimales Leiden. Kürzlich wurde in einer Studie mit betagten Pflegeheiminsassen festgestellt, daß 41% von ihnen innerhalb eines Zeitraums von 24 Monaten tardive Dyskinesie entwickelten und keiner sich vollständig erholte (Yassa, Nastase, Camille und Belzile, 1988). Während Langzeitstudien festgestellt haben, daß die Prävalenz spontaner Dyskinesien bei alten Menschen bei 1-5% liegt, entwickelte in der unbehandelten Kontrollgruppe im Verlauf der zwei Jahre keiner eine solche spontane Dyskinesie.

So hoch wie die *Task Force* Prozentzahlen schon sind, weist eine Reihe von Studien doch darauf hin, daß die tatsächlichen Zahlen noch höher liegen können, besonders bei älteren und Langzeitpatienten, wo die Prävalenz unter Umständen 50% übersteigt (siehe APA, 1980, Tab. 9, S. 50, besprochen bei Breggin, 1983). Darüberhinaus herrscht in der Literatur allgemeine Übereinstimmung darüber, daß der Gesamtanteil tardiver Dyskinesien in den letzten Jahren aus unbekanntem Gründen gestiegen ist (Jeste und Wyatt, 1980, S. 27); dies legt nahe, daß die *Task Force* Zahlen mittlerweile übertroffen werden.

Abweichend von den üblicherweise höheren Schätzungen haben Jeste und Wyatt (1982) eine Prävalenz von nur 13% geschätzt; allerdings haben sie diesen niedrigeren Wert durch zwei vollkommen ungewöhnliche Manipulationen ihrer Daten erhalten: zunächst haben sie alle minimalen und leichteren Fälle nicht gezählt, sondern nur die mittelschweren und schweren (S. 22-23), obwohl die meisten Studien darauf hinweisen, daß gerade die große Mehrzahl der Fälle

minimal oder leichter verläuft (APA, 1980, S. 45), und haben so die meisten Fälle aus ihrer Betrachtung ausgeschlossen. Dann nahmen die Autoren an, daß ein Viertel der verbleibenden Fälle nicht medikamenteninduziert war (S. 32), obgleich sie selbst Studien zitieren, die darauf hinweisen, daß in der Vor-Medikamenten-Ära die Prävalenz von Dyskinesien bei 0,5% lag (S. 16). Ohne ihre erhebliche Zurechtstutzerei würde die Prävalenz, die man aus Jeste und Wyatt's Daten folgern kann, wesentlich über 25% liegen. Auf der anderen Seite stellt auch schon ein Anteil von 13% einer mittelschweren bis schweren neurologischen Störung als Behandlungsfolge ein iatrogenes Desaster dar.

Kinder sind für eine besonders virulente Form der TD anfällig, bei der der Rumpf einbezogen ist und die die Haltung und die Fortbewegung beeinträchtigen kann (Breggin, 1983; Gualtieri und Barnhill, 1988; Gualtieri, Quade, Hicks, Mayo und Schroeder, 1984; Gualtieri, Schroeder, Hicks und Quade, 1986).

1985 unternahm die Food and Drug Administration den ungewöhnlichen Schritt, speziell formulierte Anforderungen an einen Warnhinweis für alle Anzeigen, in denen für Neuroleptika geworben wird, aufzustellen ("Neuroleptics", 1985). Die APA verschickte im selben Jahr eine warnende Mitteilung über die Gefahren der tardiven Dyskinesie an ihre gesamte Mitgliedschaft, was es in dieser Form bis dahin noch nicht gegeben hatte.

Verschiedene Autoren haben angemerkt, daß bereits vor der neuroleptischen Ära über Fälle von Dyskinesien bei psychiatrischen Patienten berichtet wurde. Wie dem auch sei: der APA *Task Force Report on Tardive Dyskinesia* (1980, S. 47-48) wie auch Jeste und Wyatt (1982, S. 15-20) und andere haben den Schluß gezogen, daß das spezielle Syndrom der TD ein Produkt der Medikamentenära ist. TD wird in allen heutigen Lehrbüchern der Psychiatrie als ein Leiden anerkannt, das durch Neuroleptika erzeugt wird (z.B. Nicholi, 1988; Talbott, Hales und Yudofsky, 1988).

Es ist schwierig, die Gesamtzahl der TD-Fälle zu ermitteln. Van Putten (s. Lund, 1989) hat die Zahl in den Vereinigten Staaten kürzlich auf 400.000 - 1.000.000 geschätzt. Meine eigene Schätzung ist höher und liegt bei mehreren Millionen (Breggin, 1983). Es ist keine Übertreibung, wenn man die Tardive Dyskinesie als weitverbreitete Epidemie und als die möglicherweise schlimmste durch Medikamente erzeugte Katastrophe in der Geschichte bezeichnet.

Befunde aus Studien medikamentenbehandelter Patienten

Es häufen sich die Beweise dafür, daß es geistig-seelische, höheren Hirnzentren zuzuordnende Entsprechungen zur TD in Form von Schädigungen des limbischen Systems und der Frontallappen gibt, und daß dabei bleibende geistig-seelische Funktionsstörungen auftreten.

Hirnatrophie und damit einhergehende geistig-seelische Defizite in Studien des Gehirns mit bildgebenden Verfahren

In einer der ersten Studien, in denen versucht worden ist, Hirnatrophie bei neuroleptikabehandelten schizophrenen Patienten zu messen, haben Sabuncu, Sabacin, Saygill, Kunral und Ornek (1977) mit Hilfe der Pneumencephalographie (PEG) vergrößerte Ventrikel demonstriert. Andere PEG-Studien haben ähnliche Befunde erhoben, aber wir werden uns auf die neueren und intelligenteren, bildgebenden Verfahren konzentrieren.

Viele Studien mit schizophrenen Patienten (von denen fast alle mit Neuroleptika behandelt waren), in denen mit der Computertomographie (CT) gearbeitet wurde, haben erweiterte Ventrikel und gelegentlich verbreiterte Sulci - was einen Schwund (Atrophie) von Hirngewebe anzeigt - festgestellt. Die Ventrikel neigen dazu, sich innerhalb der Grenzen der Schädelhöhle im Verhältnis zur Hirngewebeschrumpfung zu erweitern. Die Sulci verbreitern oder vertiefen sich, wenn die Hirnrinde schrumpft. Der häufigste Befund in CT-Studien medikamentenbehandelter Patienten mit Schizophrenie ist eine Erweiterung der Seitenventrikel.

Johnstone und seine Kollegen (Johnstone, Crow, Frith, Husband und Kreef, 1976; Johnstone, Crow, Frith, Stevens, Kreef und Husband, 1978) waren unter den ersten Forschern, die dieses Phänomen bei schizophrenen Patienten mit dem CT demonstrierten. Sie stellten außerdem geistige Beeinträchtigungen im *Withers and Hinton Test* und dem *Inglis Paired Association Learning Test* fest. Weinberger, Cannon-Spoor, Potkin und Wyatt (1980) und Weinberger, Torrey, Neophytides und Wyatt (1979) haben vergrößerte Ventrikel bei schizophrenen Patienten, von denen fast alle mit Medikamenten behandelt worden waren, festgestellt. Jeste, Wagner, Weinberger, Reith und Wyatt (1980) haben zwischen einer TD-Gruppe und einer entsprechenden Kontrollgruppe neuroleptikabehandelter Patienten ohne TD keinen Unterschied gefunden. Bei beiden Gruppen handelte es sich um Langzeiteinsassen (mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 33,5 Jahren), die über viele Jahre hinweg neuroleptisch behandelt worden waren. Famuyiwa, Eccleston, Donaldson und Garside (1979) haben bei schizophrenen Patienten mit und ohne TD im CT Hirnatrophie festgestellt, außerdem ein häufigeres Vorkommen von Demenz im Vergleich mit Kontrollen, besonders bei TD-Patienten. Im *Withers and Hinton* und dem *Inglis Paired Association Learning Test* stellten sie fortgeschrittene geistige Funktionsstörungen fest. Golden, Moses, Zelazowski, Graber, Zatz, Horvath und Berger (1980) haben bei neuroleptikabehandelten Schizophrenen im CT Hirnatrophie festgestellt und sie mit geistigen Funktionsstörungen in der *Luria-Nebraska*-Testreihe korreliert.

DeMeyer, Gilmore, DeMeyer, Hendrie, Edwards und Franco (1984) stellten eine Korrelation zwischen der Größe des dritten Ventrikels und sowohl der Krankheitsdauer als auch der Dauer der Neuroleptikabehandlung fest. In einer zweiten Studie besprachen DeMeyer, Gilmore, Hendrie, DeMeyer und Franco (1984) die CT-Literatur mehr im Hinblick auf die Dichte des Hirngewebes als auf die Größe der Ventrikel und fanden dabei mehrere Studien, in denen ein Dichteverlust bei medikamentenbehandelten Schizophrenen gezeigt wurde. Ihre eigenen Forschungen ergaben sowohl einen Dichteverlust bei behandelten Schizophrenen im Vergleich zu unbehandelten

Krankenhauskontrollen als auch eine direkte Korrelation zu geistig-seelischen Beeinträchtigungen, wie sie durch psychologische Tests gemessen worden waren.

Lawson, Waldman und Weinberger (1988) haben 27 schizophrene Patienten mit dem CT und mit neuropsychologischen Testreihen, darunter der *WAIS* und dem *Halstead-Reitan* untersucht. Sie stellten dabei erweiterte Ventrikel oder Rindenatrophie bei 12 der Patienten fest. Ihre Studie legte eine signifikante Korrelation zwischen kognitiven Beeinträchtigungen in den psychologischen Testreihen und Hirnschäden offen. Die Patienten, bei denen Abweichungen im Gehirn gefunden wurden, hatten eine durchschnittliche Krankheitsdauer von neun Jahren, wobei sie auf Dauer Neuroleptika und anderen psychotropen Medikamenten ausgesetzt gewesen waren. Wie in anderen Studien auch wurde keine Korrelation zwischen den Schäden und dem Ausmaß schizophrener Psychopathologie gefunden. Ebenfalls 1988 haben Shelton, Karson, Doran, Pitkar, Bigelow und Weinberger präfrontale Atrophie bei Schizophrenen festgestellt.

Soweit haben fast alle Studien, in denen Hirnatrophie festgestellt wurde, im wesentlichen Patienten untersucht, die massiv mit Neuroleptika behandelt waren, und manchmal auch mit Elektroschock und anderen hirnschädigenden Methoden (für eine Besprechung von Hirnschäden durch Elektroschock siehe Breggin, 1979). In zwei Studien, in denen relativ junge und relativ unbehandelte Patienten untersucht wurden, wurden erweiterte Ventrikel gefunden; in mehreren anderen nicht.

Weinberger, DeLisi, Perman, Targum und Wyatt (1982) haben über erweiterte Ventrikel bei 7 von 35 (20%) "erstmalig aufgetretener schizophreniformer Störungen" berichtet. Von diesen 7 mit auffälligen Befunden waren 5 innerhalb von 2 Wochen nach Beginn der neuroleptischen Behandlung im CT, die übrigen beiden innerhalb von 4 Wochen. Die Studie stellte bei chronisch schizophrenen Patienten einen ähnlich hohen Anteil erweiterter Ventrikel (4 von 17 oder 23,5%) fest. Zwölf Patienten aus ihrer Versuchsgruppe waren bereits "wegen des Verdachts einer organischen Ursache" im CT gewesen. Dies könnte zwar Fragen über die Zusammensetzung der Gruppe aufwerfen, aber nur einer der zwölf hatte erweiterte Ventrikel. Es gab keine Korrelation zwischen der Ventrikelerweiterung und der Dauer der Behandlung oder der Krankheit. Die Untersucher bezeichneten ihre CT-Kriterien als "eine Abnormität des ZNS nahelegend".

Schulz, Koller, Kishore, Hamer, Gehl und Friedel (1983) haben 15 jugendliche Patienten untersucht, davon 12 schizophren und 3 schizophreniform, die seit weniger als zwei Jahren krank waren. Von den 15 Patienten hatten acht vergrößerte Ventrikel. Zehn der Patienten hatten nie Neuroleptika bekommen, davon hatten sechs erweiterte Ventrikel. Wie bei Weinberger et al. (1982) gab es keine Korrelation zwischen der Dauer der Behandlung oder der Krankheit und den abnormen CT-Befunden.

Diese beiden letztgenannten Studien werden oft als schlüssiger Beweis dafür zitiert, daß vergrößerte Ventrikel bei unbehandelten Patienten vorkommen und deshalb die abnormen Befunde nicht der Medikation zuzuschreiben sind. Vorläufig können dazu drei Dinge gesagt werden: Erstens sind in anderen Studien junger Schizophrener keine abnormen CT-Befunde erhoben worden. Tanaka, Hazama, Kawahara und Kobayashi (1981) haben bei zweiunddreißig Patienten im Alter von 21-40 keine Ventrikelerweiterungen oder Rindenatrophie festgestellt, sehr wohl aber bei

solchen zwischen 41 und 60 Jahren. Benes, Sunderland, Jones, LeMay, Cohen und Lipinski (1982) haben bei einer Gruppe mit einer mittleren Krankheitsdauer von 1,1 Jahren keine Auffälligkeiten gefunden, Jernigan, Zatz, Moses und Cardellino (1982) desgleichen bei einer Gruppe zwischen 23 und 58. Iacono, Smith, Moreau, Beiser, Flening, Lin und Flak (1988) haben 85 Individuen untersucht, die eine erste psychotische Episode durchmachten und die im Alter zwischen 15 und 40 rangierten. Es fand sich keine Erweiterung der Seitenventrikel und keine Vergrößerung der Hirnfurchen, also keine Bestätigung der Befunde von Weinberger et al. (1982) und Schulz et al. (1983). Sie stellten allerdings eine nicht erklärte Erweiterung des dritten Ventrikels fest, von der sie nicht glaubten, sie der Schizophrenie zuschreiben zu können. Zweitens ist die Gesamtzahl der Patienten in den beiden Studien gering und umfaßt nur zehn Personen, die nie Neuroleptika ausgesetzt waren (Anm. d. Ü.: ...außerdem 7 mit 2- bzw. 4-wöchiger Behandlung). Drittens wird es sich bei einer Störung, die mit erweiterten Hirnventrikeln und Hirnschwund einhergeht und manchmal zur Demenz führt, um einen fortschreitenden Prozeß handeln. So betrachtet sehen die Ergebnisse von Weinberger et al. (1982) - gleichgroße Anteile bei Patienten mit erstmaligen schizophreniformen Episoden und bei chronisch schizophrenen Patienten - unwahrscheinlich aus. Häufiger sind in Studien unter den Patienten, die länger behandelt oder krank waren, steigende Anteile herausgekommen. Alle Patienten bei Weinberger et al. (1982) und ein Fünftel der Patienten von Schulz et al. (1983) waren schizophreniform. Diese Diagnose bedeutet, daß die Patienten eine akute Episode von sechs Monaten oder weniger durchmachen, ohne Verschlimmerung und ohne Wiederauftreten. Daß ein Schaden im Zentralnervensystem, der erweiterte Ventrikel umfaßt, diese kurzlebige Störung mit gutartigem Ausgang verursacht, erscheint insbesondere unwahrscheinlich.

Es gibt noch eine Studie von Nyback, Wiesel, Berggren und Hindmarsh (1982), die gelegentlich als Hinweis, daß relativ junge und unbehandelte Patienten an erweiterten Ventrikeln und Hirnatrophie leiden, zitiert wird. In der Zusammenfassung werden die Teilnehmer als "relativ junge Patienten mit akuten Psychosen" (S. 403) beschrieben. Dabei stellte sich heraus, daß mit "relativ jung" unter 45 Jahren gemeint war, typischerweise mit vielen Hospitalisierungen. Dementsprechend zeigte "akute Psychose" nicht eine erste Episode an, sondern lediglich, daß die Patienten zur Zeit der Studie tatsächlich psychotisch waren.

In letzter Zeit hat das Kernspinresonanztomogramm (kurz Kernspin) begonnen, den Platz des CTs bei der Bestimmung der Gewebedichte einzunehmen. Eine Kernspin-Studie von Kelsoe, Cadet, Pickar und Weinberger (1988) bestätigt die allgemeinen Ergebnisse vieler CT-Studien, desgleichen eine unveröffentlichte Studie von Andreasen und ihren Kollegen (zitiert in: Andreasen, 1988). Von den acht Studien, die bei Kelsoe et al. (1988) besprochen worden sind, zeigten ein paar keine Abnormitäten, während die Mehrzahl eine Auswahl irgendwie ungereimter Auffälligkeiten zeigte. Dennoch neigen die Studien im Wesentlichen zu dem Ergebnis einer Atrophie in Gehirnen neuroleptikabehandelter schizophrener Patienten. Überraschend wenige CT-Studien haben versucht, CT-Befunde mit einer gleichzeitig bestehenden TD zu korrelieren. Bartels und Themelis (1983) haben Abnormitäten in den Basalganglien von Patienten mit TD gefunden; aber insgesamt waren die Ergebnisse gemischt und unbestimmt (siehe Goetz und van Kammen, 1986).

Neuerdings wird die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) dazu benutzt, die Stoffwechselrate

und die Durchblutung in verschiedenen Arealen des Gehirns zu messen. Mit diesem Gerät können Störungen festgestellt werden, bevor sie sich unbedingt deutlich pathologisch sichtbar manifestieren. In den ersten Studien hat es einen in etwa durchgängigen Befund von Hypoaktivität in den Frontallappen und der frontalen Rinde von neuroleptikabehandelten Schizophrenen gegeben (Buchsbaum, Ingvar, Kessler, Waters, Capelletti, van Kammen, King, Johnson, Manning, Flynn, Mann, Bunney und Sokoloff, 1982; Farkas, Wolf, Jaeger, Brodie, Christman und Fowler, 1984; Wolkin, Angrist, Wolf, Brodie, Wolkin, Jaeger, Cancro und Rotrosen, 1988 [besprochen bei Andreasen, 1988]; Wolkin, Jaeger, Brodie, Wolf, Fowler, Rotrosen, Gomez-Mont und Cancro 1985), aber nicht alle Berichte bestätigen den Befund der frontalen Hypoaktivität (Gur, Resnick, Alavi, Gur, Caroff, Dann, Silver, Saykin, Chawluk, Kushner und Reivich, 1987; Gur, Resnick, Gur, Alavi, Caroff, Kushner und Reivich, 1987). Es gab keine durchgängige Korrelation mit Atrophie in der CT-Untersuchung. In jeder Studie hatten die Patienten eine Vorgeschichte langer neuroleptischer Behandlung, bevor diese zeitweilig für die PET-Untersuchungen abgesetzt wurde.

PET ist auch dazu benutzt worden, bestimmte Gehirnteile zu untersuchen, von denen man weiß, daß die Neuroleptika dort Störungen (durch eine Blockade der Dopaminrezeptoren) verursachen, darunter die Basalganglien (siehe unten). Eine Reihe von Studien zeigt, daß sich in den Basalganglien neuroleptikabehandelter Patienten Auffälligkeiten in Bezug auf Dopamin entwickeln können (Farde, Wiesel, Halldin und Sedvall, 1988).

PET-Studien unbehandelter Schizophrener haben einander widersprochen (besprochen von Andreasen, 1988). Eine PET-Studie mit unbehandelten Patienten fand bei ihnen keine frontale Hypoaktivität (Sheppard, Gruzelier, Machanda, Hirsch, Wise, Frackowiak und Jones, 1983). Sie schloß ein Dutzend Patienten ein, von denen sechs nie Neuroleptika bekommen und vier zwischen einer und vier Einzeldosen erhalten hatten. Weder PET- noch Kernspin- noch CT-Studien weisen soweit schlüssig auf die Existenz von Hirnabnormitäten vor neuroleptischer Behandlung hin. Ein CT-Projekt ist speziell dafür entwickelt worden, die im Leben bisher eingenommene Gesamtdosis auszuwerten. Lyon, Wilson, Golden, Graber, Coffman und Bloch (1981) fanden eine Korrelation zwischen dieser Gesamtdosis und einer Schrumpfung der hinteren, nicht aber der vorderen Quadranten des Gehirns. Die Studie umfaßt eine relativ kleine Stichprobe, 16 Patienten, weist aber als vorbereitende Studie den Weg in ein bisher sehr vernachlässigtes Forschungsgebiet.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich anhäufende radiologische Befunde aus PET-, Kernspin- und CT-Untersuchungen das Vorkommen chronischer Hirnfunktionsstörungen (PET) und Hirnatrophie (Kernspin und CT) bei neuroleptikabehandelten schizophrenen Patienten bestätigen. Die Gesamtzahl entsprechender CT-Studien ist bei über 90 (Kelsoe, Cadet, Pickar und Weinberger, 1988) - wovon die meisten Schädigungen zeigen - anzusetzen. Andere Studien stellen einen Zusammenhang mit der eingenommenen Gesamtmenge an Neuroleptika her (DeMeyer, Gilmore, DeMeyer et al., 1984; Lyon et al., 1981), doch ist dieses Ergebnis nicht oft reproduziert worden. Es gibt Hinweise dafür, daß Patienten zu Beginn ihrer Störung und der Behandlung eher keine Abnormitäten im CT aufweisen und daß diese später im Verlauf von Krankheit und Behandlung häufiger werden. Um festzustellen, ob Hirnatrophie oder andere krankhafte Befunde bei der TD durchgängig gefunden werden, reichen die Daten nicht aus, obwohl einige Forscher

elektroencephalographische Befunde erhoben haben, die darauf hinweisen, daß die Hirnrinde betroffen ist (Koshino, Hiramatsu, Isaki und Yamaguchi, 1986).

In veröffentlichten Tabellen schwankt der Prozentsatz medikamentös behandelter schizophrener Patienten mit im CT sichtbarer Atrophie von Null bis über 50. Es wäre zwar voreilig, für irgendeine Patientengruppe eine zu erwartende Häufigkeit festzuschreiben, aber die berichteten Zahlen sind relativ hoch und rangieren typischerweise zwischen 10 und 40%. Andreasen (1988) hat kürzlich unabhängig hiervon die Literatur besprochen und den sehr ähnlichen Bereich von 6 - 40% festgestellt, wobei sie als Kriterium eine Erweiterung von mehr als zwei Standardabweichungen über den Mittelwert der Kontrollgruppe verlangt hat. Sie hat bemerkt, daß mit zunehmender Schwere und Dauer der Krankheit über steigende Zahlen berichtet werde. Dies würde auch mit der Intensität und Dauer der Neuroleptikabehandlung korrelieren.

Einige der CT-Studien, die wir besprochen haben, haben eine Korrelation zwischen Atrophie und fortdauernden kognitiven Defiziten bzw. richtiggehender Demenz gefunden (DeMeyer, Gilmore, Hendrie et al., 1984; Famuyiva et al., 1979; Golden et al., 1980; Johnstone et al., 1976; Lawson et al., 1988); auf dieses Material soll nun eingegangen werden.

Klinische Studien und neuropsychologische Tests auf fortdauernde kognitive Defizite und tardive Dyskinesie.

Es haben sich Beweise für geistig-seelischen Abbau unter neuroleptischer Therapie angehäuft. In einer früheren Besprechung (Breggin, 1983) ist offengelegt worden, daß viele Patienten mit TD auch an schwerem geistig-seelischem Verfall leiden (siehe z.B. Edwards, 1970; Hunter, Earl und Thornicroft 1964; Rosenbaum, 1979). Die Daten mußten oft aus Tabellen und Fußnoten herausgeklaut werden, weil dieser Zusammenhang bei den meisten Studien im Artikel verdunkelt worden war. Andere Studien zogen, ohne dafür Belege anzuführen, den Schluß, daß der Hirnschaden der TD vorangegangen sein müsse.

Ivnik (1979) beobachtete, daß viele TD-Patienten an der Mayo Clinic an Demenz litten und entschloß sich, das Problem zu erforschen, indem er einen Fall detailliert mit einer Reihe neuropsychologischer Tests untersuchte, und zwar vor und nach Absetzen der neuroleptischen Therapie. Ivnik vertrat den Standpunkt, daß die in der Mayo Clinic bei TD-Patienten häufig beobachtete Demenz nicht bleibend war - dieser eine Fall klarte auf das Absetzen des Medikamentes hin teilweise auf. Aber: ein teilweises Aufklaren ohne vollständige Erholung wird bei einer Demenz auch erwartet, nachdem das auslösende Agens entfernt worden ist. Der Patient blieb, wie in psychologischen Tests gemessen, geistig und seelisch schwer und anhaltend beeinträchtigt.

In einem staatlichen Forschungsprojekt sind Daten zur Auslösung von Hirnfunktionsstörungen durch multiplen Medikamenten- und Drogenmißbrauch - auch illegaler Drogen - ausgewertet worden (für eine detailliertere Analyse siehe Breggin, 1983). Die Studie deckte, unter Verwendung des *Halstead-Reitan*, unerwarteterweise eine signifikante Korrelation zwischen generalisierten Hirnfunktionsstörungen und der während des bisherigen Lebens konsumierten Gesamtdosis

psychiatrischer Medikamente bei Schizophrenen auf (Grant, Adams, Carlin, Rennick, Judd, Schooff und Reed, 1978; Grant, Adams, Carlin, Rennick, Lewis und Schooff, 1978). Mehr als ein Viertel der neuroleptikabehandelten Patienten hatten bleibende Hirnfunktionsstörungen. Die statistische Analyse ergab für sie eine größere Abhängigkeit von der während des bisherigen Lebens eingenommenen Gesamtdosis an Neuroleptika als von der Schizophrenie: "Neuropsychologische Abnormitäten waren mit breiterer Erfahrung mit antipsychotischen Medikamenten verbunden" (Grant, Adams, Carlin, Rennick, Lewis und Schooff, 1978, S. 1069). In der Tat zeigten schizophrene Patienten, die eher Mißbrauch illegaler Drogen betrieben, als Neuroleptika einzunehmen, keine Korrelation zwischen Schizophrenie und vermehrten Hirnfunktionsstörungen. Keiner der Patienten war länger als fünf Jahre lang Neuroleptika ausgesetzt gewesen.

In einer unveröffentlichten Fassung der Arbeit, die auf einem Treffen von Fachleuten vorgestellt wurde (Grant, Adams, Carlin, Rennick, Judd und Schoff, 1978), betonten die Autoren die Verbindung zwischen tardiver Dyskinesie und kognitiven Defiziten und warnten in ihrem Schlußsatz: "Es ist auch klar geworden, daß die antipsychotischen Medikamente weiterhin genau auf die Möglichkeit hin beobachtet werden müssen, daß ihr extensiver Gebrauch allgemeine Hirnfunktionsstörungen verursachen könnte" (S. 31). Die Fassung, die in *Archives of General Psychiatry* (Grant, Adams, Carlin, Rennick, Lewis und Schooff, 1978) veröffentlicht wurde, warnte vor der Möglichkeit von kognitiven Langzeitdefiziten in Verbindung mit dem Gebrauch von Neuroleptika, aber in irgendwie weniger bedrohlichen Worten. Aus der Fassung im *American Journal of Psychiatry* (Grant, Adams, Carlin, Rennick, Judd, Schooff und Reed, 1978) schließlich wurde die Gefahr vollständig herausredigiert. Die irreführende Korrelation mit der Schizophrenie wurde hervorgehoben, und die wichtigere Beziehung zum Ausmaß des Gebrauchs psychiatrischer Medikamente wurde bis zur Unsichtbarkeit in der statistischen Analyse vergraben. Die - mehreren - Warnungen vor kognitiven Defiziten durch Neuroleptikagebrauch wurden gestrichen. Dies scheint Teil eines erfolgreichen Versuches gewesen zu sein, lebenswichtige Informationen nicht an die Fachwelt und die Öffentlichkeit gelangen zu lassen. Ich habe es noch nie erlebt, daß diese Studien in einer Diskussion über Hirnschäden und -funktionsstörungen durch Neuroleptikagebrauch zitiert worden wären.

Vor kürzerer Zeit ist bei einer klinischen Studie mit stationär medikamentös behandelten Patienten festgestellt worden, daß viele an einem geistig-seelischen Verfall litten, der typisch für ein chronisches organisches Hirnsyndrom ist (Wilson, Garbutt, Lanier, Moylan, Nelson und Prange, 1983). Die geistig-seelischen Abweichungen zeigten eine positive Korrelation mit TD-Symptomen, die mit der AIMS gemessen wurden. Außerdem korrelierte die Dauer der neuroleptischen Behandlung mit drei Schweregraden der Demenz - labiler Stimmung, lautem Reden und Euphorie. Die Autoren formulierten: "Unsere Hypothese ist, daß bestimmte Verhaltensänderungen, die bei Schizophrenen mit der Zeit beobachtet werden können, ein Äquivalent der tardiven Dyskinesie auf der Verhaltensebene darstellen, das wir tardive Dysmenz nennen werden." (S. 188). Die Symptome sind indes typischerweise Teil eines umfassenderen organischen Hirnsyndroms, das die kognitiven Defizite, die in vielen Studien gefunden wurden, einschließt; und daher erschiene die Bezeichnung "tardive Demenz" angemessener. In der Literatur hat es sich, möglicherweise auf der Suche nach

einem Euphemismus, teilweise eingebürgert, den Begriff tardive Dysmenz zu verwenden, sogar dann, wenn ein vollentwickeltes dementielles Syndrom beschrieben wird.

Zusätzlich hat das *Schizophrenia Bulletin* mehrere kommentierte Artikel veröffentlicht, in denen über neuroleptikainduzierte "tardive Dysmenz" diskutiert wird (Goldberg, 1985; Jones, 1985; Mukherjee, 1984; Mukherjee und Bilder, 1985; Myslobodsky, 1986). Jones hat zwischen zwei Arten bleibender Hirnschäden durch derartige Medikamente unterschieden - einer, die Apathie und einer, die Euphorie erzeugt. Goldberg hat einen ähnlichen Gedankengang verfolgt und die Literatur daraufhin durchgesehen.

Wir haben schon festgehalten, daß in vielen CT-Studien mit Hirnatrophie zusätzlich über Befunde kognitiver Verluste in neuropsychologischen Tests berichtet wurde. Allerdings ist die Korrelation nicht völlig durchgängig (Goetz und van Kammen, 1986). Zec und Weinberger (1986) haben das Thema ausführlich besprochen. Johnstones ursprüngliche positive Korrelation zwischen CT-Abnormalitäten und geistig-seelischen Funktionsstörungen wurde durch einige spätere Studien, die den *Withers and Hinton Test* benutzten, nicht bestätigt. Aber die Ergebnisse der *Luria-Nebraska*- und die *Halstead-Reitan*-Testreihen, zwei der empfindlichsten, wenn es darum geht, Hirnschäden und -funktionsstörungen festzustellen, laufen doch eher auf eine Beziehung zwischen Ventrikelvergrößerung und neuropsychologischen Defiziten hinaus. Insgesamt geht der Trend entschieden in Richtung auf eine Korrelation zwischen Atrophiezeichen im CT und neuropsychologischen Merkmalen von bleibenden kognitiven Funktionsstörungen und Demenz.

Zusätzlich zu Wilson et al. (1983) haben mehrere Studien über eine Vergesellschaftung von TD-Symptomen und generalisierten geistig-seelischen Funktionsstörungen berichtet. Itil, Reisberg, Huque und Mehta (1981) haben ein klinisches Profil schwerer Organizität bei TD-Patienten festgestellt. Waddington und Youssef (1986) haben eine Korrelation zwischen TD und intellektuellen Beeinträchtigungen festgestellt, außerdem ein abgestumpftes Gefühlsleben und eine verarmte Sprache, dies aber der zugrundeliegenden Schizophrenie zugeschrieben. Struve und Willner (1983) haben bei TD-Patienten im Vergleich zu neuroleptikabehandelten Patienten ohne TD einen Verlust abstrakten Denkens festgestellt. In einer Studie mit Patienten mit affektiven Störungen und TD fanden Wolf, Ryan und Mosnaim (1982) Belege für Demenz: "...relativ erhaltene IQs, aber signifikante Beeinträchtigungen des Kurzzeitgedächtnisses und der Fähigkeit, Neues zu lernen ähneln den Befunden bei Untersuchungen von Patienten mit Chorea Huntington" (S. 477). DeWolfe, Ryan und Wolfe (1988) haben eine starke Korrelation zwischen kognitiven Defiziten, darunter Gedächtnisstörungen, und fazialer tardiver Dyskinesie festgestellt. Sie regten die Vermutung an, daß das Ausmaß des Defizits bei Patienten mit fazialer tardiver Dyskinesie im Verhältnis zur eingenommenen Gesamtdosis Neuroleptika stehe.

Wade, Taylor, Kasprisin, Rosenberg und Fiducia (1987) haben darauf aufmerksam gemacht, daß die Huntington'sche und die Parkinson'sche Erkrankung als Modell für die TD dienen könnten, auch was die Entwicklung kognitiver Defizite betrifft (siehe unten, wie auch bei Koshino et al., 1986; sowie Breggin, 1983 für ähnliche Diskussionen). Sie untersuchten 54 manische oder schizophrene Patienten mit tardiver Dyskinesie. Dabei verwendeten sie eine Reihe von Tests, die kognitive Defizite bei Patienten mit Parkinson'scher und Huntington'scher Krankheit demonstriert hatten und

stellten ähnliche kognitive Beeinträchtigungen bei ihren TD-Fällen fest. Individuen mit schwererer TD hatten schwerere kognitive Verluste aufzuweisen. Sie zogen den Schluß, daß die tardive Dyskinesie ein Ausdruck eines umfassenderen "chronischen neuroleptikainduzierten neurotoxischen Prozesses" sei (S. 395).

Berichte von Gualtieri und seinen Kollegen (Gualtieri und Barnhill, 1988; Gualtieri, Quade, Hicks, Mayo und Schroeder, 1984; Gualtieri, Schroeder, Hicks und Quade, 1986) haben erkennen lassen, daß sich bei vielen in Einrichtungen lebenden Kindern und jungen Erwachsenen nach dem Absetzen der Neuroleptika deren psychiatrische Symptome verschlechtern, und zwar passiert das bei Patienten, die in der Entwicklung zurückgeblieben sind, aber keinen erschwerenden schizophrenen Prozeß aufweisen. Die Forscher schreiben die Absetzprobleme einer medikamenteninduzierten Demenzentwicklung zu. Einige Patienten stabilisierten oder besserten sich ohne Medikation, aber bei anderen schien sich der Zustand durch die Medikamente bleibend verschlechtert zu haben und sie benötigten, wie dies von Fällen bei Erwachsenen bekannt ist, immer weiter steigende Dosierungen, um ihre medikamenteninduzierten Symptome zu kontrollieren. Gualtieri und Barnhill (1988) haben die verschiedenen Erklärungsmodelle diskutiert und den Schluß gezogen, daß die wahrscheinlichste Hypothese ist, daß Neuroleptika höhere geistig-seelische Funktionen beeinträchtigen. Sie haben deutlich gemacht, daß "in praktisch jedem klinischen Gutachten, in dem diese Frage gestellt worden ist, herauskommt, daß TD-Patienten, verglichen mit Patienten ohne TD, mehr von dem aufweisen, was Demenz ausmacht" (S. 149). Sie glauben, daß die Demenz durch Schäden an den Basalganglien, die man bei der TD auch finden kann (s.u.), entsteht. Gualtieri und Barnhill haben erklärt, daß "neuroleptische Behandlung von aufgeklärten Praktikern auf dem Gebiet als außergewöhnliche Intervention betrachtet wird" (S. 137) und gewichtige Gründe zur Rechtfertigung verlangt. Unter dem Strich läßt sich sagen, daß eine überzeugende Menge an Literatur darauf hinweist, daß Patienten mit einer Langzeit-Neuroleptikabehandlung anhaltende kognitive Defizite und Demenz entwickeln.

Es gibt eine weitere Quelle klinischer Belege für Schäden an höheren Hirnzentren bei Patienten, die an TD leiden: klinische Berichte über Verleugung oder Anosognosie. Eine Literaturbesprechung hat gezeigt, daß die meisten TD-Patienten nicht über ihre Symptome klagen und sich sogar weigern, deren Existenz zuzugeben, wenn sie damit konfrontiert werden (Alexopoulos, 1979; Breggin, 1983; DeVaugh-Geiss, 1979; Smith, Kuchorski, Oswald und Waterman, 1979; Wojcik, Gelenberg, LaBrie, Mieske, 1980). Myslobodsky, Tomer, Holden, Kempler und Sigol (1985) haben festgestellt, daß 88% der TD-Patienten "ein völliges Fehlen von Besorgnis oder Anosognosie im Hinblick auf ihre unwillkürlichen Bewegungen aufwiesen" (S. 156). Die Studie fand bei diesen Patienten auch einige Hinweise auf kognitive Defizite. Myslobodsky (1986) hat über "emotionale Gleichgültigkeit oder richtiggehende Anosognosie hinsichtlich abnormaler Bewegungen" (S. 1) bei 95% der TD-Patienten berichtet. Er zog den Schluß, daß der wahrscheinlichste Grund "irgendeine Form kognitiven Verfalls, die mit dementieller Störung vergesellschaftet ist, vermutlich infolge irgendeines neuroleptikainduzierten Defekts innerhalb des dopaminergen Schaltkreises" (S. 4.) sei. Wie Myslobodsky anregt, kann die Verleugung offensichtlicher Symptome von Hirnfunktionsstörungen ein warnendes Anzeichen für chronische Schäden an den höchsten

Hirnzentren sein. Sie kommt z.B. bei schweren Hirnkrankheiten vor, wie sie durch Alkoholismus (Wernicke-Encephalopathie)¹⁾ oder Syphilis verursacht werden.

Insgesamt gibt es eine wachsende Anzahl von Beweisen dafür, daß der Langzeitkonsum von Neuroleptika anhaltende kognitive Defizite und Demenz bei einem signifikanten, aber soweit noch nicht genau bestimmten Anteil der Patienten erzeugt bzw. hochgradig damit assoziiert ist, und daß insbesondere Patienten mit tardiver Dyskinesie betroffen sind, möglicherweise in der Mehrzahl der Fälle.

Tardive Psychosen.

Einige Berichte haben aufgezeigt, daß manche neuroleptikabehandelten Patienten medikamenteninduzierte tardive Psychosen entwickeln, die schwerer werden können als ihre ursprünglichen psychiatrischen Störungen (Chouinard und Jones, 1980; Chouinard und Jones, 1982; Chouinard, Jones und Annable, 1978; Csernansky und Hollister, 1982; siehe auch Kurzberichte von Jancin, 1979, und "Supersensitivity Psychosis", 1983). So können manche Patienten tragischerweise eine lebenslange Medikation für eine Störung benötigen, die einen viel kürzeren natürlichen Verlauf gehabt haben könnte.

Die Autoren zweier Studien (Chouinard und Jones, 1980; Csernansky und Hollister, 1982) glauben, daß die Verschlimmerung psychotischer Symptome nach Absetzen der Medikamente einer von ihnen selbst verursachten Gehirnschädigung zu verdanken ist. Sie haben dieses Leiden mit dem Begriff "tardive Psychose" belegt, um die Parallele zur TD zu betonen. Es kann irreversibel sein, und wie bei der TD können immer weiter ansteigende Medikamentendosen erforderlich sein, um die medikamenteninduzierten Symptome zu unterdrücken.

Die tardive Psychose ist gegenwärtig ein kontrovers diskutiertes klinisches Bild, und die Anzahl der Studien reicht nicht aus, um ihre Häufigkeit zu ermitteln. Während Chouinard und Jones (dargelegt in "Supersensitivity Psychosis", 1983) eine Prävalenz von 30-40% festgestellt haben, haben Hunt, Singh und Simpson (1988) die Krankenberichte von 265 Patienten ausgewertet und dabei 12 mögliche und keinen endgültig klaren Fall von tardiver Psychose ausgemacht.

Die tardive Psychose überschneidet sich klinisch mit dem anerkannteren Bild der tardiven Demenz. Studien von Gualtieri und seinen Kollegen (1984, 1986) machen deutlich, daß ihre Patienten an einer Mischung aus vermehrter Mißstimmung, psychotischer Symptomatologie und Demenz leiden.

Kliniker werden sich mehr und mehr der Schwierigkeiten bewußt, Patienten von Neuroleptika herunterzubekommen, teilweise aufgrund dessen, was eine tardive Psychose darzustellen scheint. Medikamentenentzug kann außerdem vorübergehende oder anhaltende Dyskinesien, Verstimmungen und vegetative Störungen, die sich in Übelkeit und Gewichtsverlust äußern, erzeugen. Diese Reaktionen auf Neuroleptikaentzug haben zu Debatten darüber geführt, ob man

¹⁾ gemeint ist hier vermutlich die Korsakow-Psychose, eine Folgeerscheinung der Wernicke-Encephalopathie. Gelegentlich wird beides auch zum 'Wernicke-Korsakow-Syndrom' zusammengefaßt (Anm. d. Ü.).

diese Medikamente als abhängigmachend einstufen sollte (Breggin, 1989a, 1989b).

Direkte Untersuchungen am Gehirn.

Es gibt überraschend wenige Berichte über Autopsien nach neuroleptischer Langzeitmedikation, wobei die vorhandenen auch kein richtig schlüssiges Bild ergeben (besprochen bei: Bracha und Kleinman, 1986; Breggin, 1983, S. 103 - 105; Brown, Colter, Corsellis, Crow, Frith, Jagoe, Johnstone und Marsh, 1986; Jeste, Iager und Wyatt, 1986; Rupniak et al., 1983). Allerdings haben einige Studien die erwarteten pathologischen Veränderungen nach neuroleptischer Therapie gezeigt, nämlich Zellverluste oder degenerative Veränderungen in den Basalganglien. Mit dem Begriff Basalganglien wird hier das Striatum (Nucleus caudatus, Putamen und Globus pallidus) plus der Substantia nigra bezeichnet - Bereiche, von denen bekannt ist, daß sie durch Neuroleptika stark beeinflusst werden (s.u.).

Es gibt autopsische Belege, daß Neuroleptika die Basalganglien schädigen können, Bereiche, die möglicherweise entscheidend sind bei der Erzeugung sowohl von TD als auch von Demenz. Schon 1959 haben Roizin, True und Knight über post mortem festgestellte degenerative Veränderungen in den Basalganglien einiger weniger neuroleptikabehandelter Patienten berichtet und diese Ergebnisse mit dazu in Beziehung stehenden neurologischen Funktionsstörungen, die durch die Medikamente verursacht werden, korreliert. Forrest, Forrest und Roizin (1963) haben über eine Autopsieauswertung eines Falls neuroleptischer Langzeitbehandlung berichtet, die Nervenzellverluste in der Hirnrinde und degenerative Veränderungen in der Substantia nigra zeigte. Die am meisten ins Auge fallenden Veränderungen waren im Putamen. Dem Patienten waren auch Elektroschocks verabreicht worden.

Gross und Kaltenbach (1968) haben in drei Autopsien Beweise für irreparable Schäden am Nucleus caudatus gefunden. Sie regten die Vorstellung an, daß neuroleptische Behandlung reversible Gewebeschäden verursachen und zu irreparablen Schäden am Nucleus caudatus führen könne. Christensen, Moller und Faurbye (1970) haben bei Patienten mit TD einen im Vergleich zur Kontrollgruppe wesentlich höheren Grad an Zelldegeneration in der Substantia nigra festgestellt, wie auch andere pathologische Befunde. Jellinger (1977) hat die Literatur besprochen und in seinen eigenen Forschungen "Schäden an großen Neuronen des Nucleus caudatus mit vermehrter Satellitose und leichter glialer Reaktion bei 46%" (S. 38) von Patienten, die einer neuroleptischen Langzeittherapie ausgesetzt gewesen waren, festgestellt. Der Anteil der Patienten mit pathologischen Veränderungen war höher bei denjenigen, die an tardiver Dyskinesie gelitten hatten (57 gegen 37,5%). Die befallenen Stellen gehören zu denen, die durch Neuroleptika am direktesten beeinflusst werden.

Brown et al. (1986) haben post-mortem-Untersuchungen bei 41 schizophrenen Patienten durchgeführt. Sie stellten fest, daß die Gehirne der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe leichter waren (um 6%) und ventrikuläre Erweiterungen, verbunden mit Atrophie des Temporallappens, aufwiesen. Die Autoren glauben, daß ihre Befunde die Atrophiediagnosen, die mit dem CT gestellt werden, untermauern. Sie legen dar: "Es gab keine deutlichen Auswirkungen

von Insulin, Phentothiazinbehandlung oder Elektrokrampftherapie auf die hier berichteten Ergebnisse" (S. 38), ohne dem jedoch unterstützende Daten hinzuzufügen. Die Schlußfolgerung widerspricht Befunden, die auf Zelltod und -degeneration durch Insulinbehandlung (s. Breggin, 1979, S. 137; Kalinowsky und Hippus, 1969, S. 288-289) wie auch durch Schocktherapie (Breggin, 1979, S. 38-62) hinweisen. Einer Tabelle bei Brown et al. (1986, S. 38) zufolge waren 23% schockbehandelt worden, 28% hatten eine Insulintherapie bekommen und 41% waren mit Neuroleptika behandelt worden. Eine Anmerkung wies darauf hin, daß die Häufigkeit der Schockbehandlungen möglicherweise zu niedrig eingeschätzt sei. Wie viele Patienten einer Kombination der genannten Verfahren unterzogen worden waren, wurde nicht gesagt.

Da die Patienten eine mittlere Krankheitsdauer von 31 Jahren hatten und im Krankenhaus gestorben waren, viele in der Ära vor der Auflösung der Heime, waren die meisten oder alle wahrscheinlich Langzeitinsassen und dadurch einer Vielzahl von anderen Belastungen ausgesetzt gewesen, die Hirnschäden verursacht haben könnten, darunter Kopftraumen und nicht diagnostizierten Leiden. Dies würde bedeuten, daß fast alle dieser Patienten so vielen schädlichen Belastungen ausgesetzt gewesen waren, daß es unmöglich wäre, die Befunde der Schizophrenie zuzuschreiben beziehungsweise andere Ursachen - wie die Behandlung - auszuschließen (siehe Marsden, 1976, der ähnliche Beobachtungen über Hirnschäden, die bei Langzeitinsassen gefunden wurden, gemacht hat). Schließlich ist, wie die Literaturliste bei Brown et al. (1986) ausweist, in der einzigen modernen post-mortem-Untersuchung *nie mit Medikamenten behandelter Schizophrener* (Wildi, Linder und Costoulas, 1967) keine Hirnatrophie gefunden worden.

Hunter, Blackwood, Smith und Cumings (1968) haben geschlossen, daß sie bei drei post-mortem-Untersuchungen neuroleptikabehandelter Patienten keine pathologischen Veränderungen finden konnten. Jedoch zeigten alle drei durchaus pathologische Veränderungen in der Substantia nigra, die in zwei Fällen als normal und altersbedingt interpretiert und im letzten Fall aufgrund unbekannter Ursache für nebensächlich befunden wurden. Alle drei Versuchspersonen waren betagt, was die Interpretation der Ergebnisse kompliziert. Arai, Amano, Iseki, Yokoi, Saito, Takekawa und Misugi (1987) haben bei vier Fällen oraler TD Nervenzelldegenerationen eher im Nucleus dentatus des Kleinhirns als in den Basalganglien festgestellt.

Die post-mortem-Befunde tendieren, wenn auch nicht eindeutig, dazu, die Wirkungen, die von neuroleptischer Therapie erwartet würden, zu bestätigen: Niedergang in den Basalganglien und der Substantia nigra sowie allgemeinere pathologische Veränderungen. Auch Tierversuche legen bleibende Hirnschäden durch neuroleptische Behandlung dringend nahe (s.u.).

In einer neueren Besprechung struktureller Veränderungen des Gehirns bei tardiver Dyskinesie haben Krishnan, Ellinwood und Rayasan (1988) den Schluß gezogen: "Insgesamt zeigen neuropathologische, CT- und Kernspin-Studien neuroanatomische und physikochemische Veränderungen im Gehirn von TD-Patienten, aber die genaue Natur und Bedeutung dieser Veränderungen bleibt ein Rätsel." (S. 173). Wie dem auch sei: während die spezifischen Veränderungen, die mit der TD einhergehen, in der Tat eine Art Puzzle bleiben, scheint der Tatbestand pathologischer Veränderungen verschiedener Art unter neuroleptischer Therapie immer mehr erhärtet zu werden, und viele Studien orten die Befunde in den Basalganglien, wo die größte

Wirkung erwartet werden kann.

Zusammenfassung der Befunde aus Untersuchungen am Menschen

Eine beträchtliche Menge an Befunden bestätigt das Vorliegen von bleibenden kognitiven Defiziten, Hirnfunktionsstörungen, Demenz und Hirnschäden - insbesondere Atrophie - bei neuroleptikabehandelten Patienten. Das durchgängigste und überzeugendste Material wurde mit den neuen bildgebenden Verfahren (CT-, Kernspin- und PET-Abtastungen) erstellt. Am häufigsten wird über einen Anteil hirngeschädigter Patienten im Bereich von 10-40% berichtet. Dieser Anteil scheint mit zunehmender Behandlungsdauer und zunehmendem Alter zu steigen.

In zahlreichen klinischen und neuropsychologischen Studien ist über bleibende kognitive Funktionsstörungen, tardive Psychosen und tardive Demenz bei neuroleptikabehandelten Patienten berichtet worden. Das Syndrom der tardiven Demenz wird immer mehr anerkannt. Es gibt einige autopsische Belege für einen Verfall der Basalganglien, wie auch allgemeine neuropathologische Veränderungen. Wenn es auch nur wenige Studien gibt, ist doch in mindestens einer neueren post-mortem-Studie bei diesen Patienten auch Hirnatrophie festgestellt worden. Pathologische Veränderungen verschiedener Art, die sich manchmal in den Basalganglien befanden, wurden auch bei TD festgestellt.

Insgesamt zeigt die Menge an Befunden aus bildgebenden Verfahren, klinischen Auswertungen, neuropsychologischen Tests und Autopsien von Menschen an, daß Neuroleptika die wahrscheinliche Ursache für die kognitiven Funktionsstörungen und Hirnschäden, die bei vielen Patienten gefunden werden, sind. Unsere Analyse setzt sich mit Beweisen fort, die zur Ursachenklärung beitragen und erörtert, welche Konsequenzen diese Ergebnisse für die psychiatrischen Berufsgruppen haben.

Neuroleptika als Ursache

Wie im vorangehenden Teil besprochen worden ist, weisen Daten aus Studien an Menschen darauf hin, daß Neuroleptika die Ursache für Schäden an höheren Hirnzentren sowie an Geist und Seele sind, über die in verschiedenen Forschungsstudien berichtet wird. Dieser Teil wird sich mit der Suche nach einer definitiven Antwort auf die Frage "Ist neuroleptische Medikation oder Schizophrenie die Ursache bleibender geistig-seelischer Funktionsstörungen und Hirnschäden, die bei vielen neuroleptikabehandelten Patienten auftreten?" beschäftigen.

Die Lehre aus der Encephalitis lethargica und der subcortikalen Demenz

Die klinisch beobachtbaren Wirkungen neuroleptischer Medikamente kommen den Wirkungen der Encephalitis lethargica (von Economo'sche Krankheit), über die während und nach dem ersten

Weltkrieg berichtet wurde, sehr nahe.

Sowohl die Viruskrankheit als auch die Neuroleptika erzeugen geistig-seelische Apathie und Gleichgültigkeit, außerdem verschiedene akute Dyskinesien, darunter das Parkinson-Syndrom, Dystonien und Tremor. Die Encephalitisepidemie, von der Zehntausende betroffen waren, war Neurologen und Psychiatern der fünfziger Jahre wohlbekannt¹⁾, darunter auch Delay und Deniker in Frankreich, die zu den ersten gehörten, die Neuroleptika für psychiatrische Zwecke einsetzten.

1970 stellte Deniker rückblickend fest:

Es ergab sich, daß Neuroleptika im Experiment fast alle Symptome der Encephalitis lethargica reproduzieren konnten. Tatsächlich wäre es möglich, mit den neuen Medikamenten richtiggehende Encephalitisepidemien zu erzeugen. Die Symptomatik steigerte sich von reversibler Somnolenz zu allen möglichen Arten von Dyskinesien und Hyperkinesien und schließlich zum Parkinsonismus. Die Symptome schienen auf ein Absetzen der Medikation hin reversibel zu sein. (S. 160)

Während die Symptome anfänglich reversibel schienen, bemerkte Deniker, daß sie sich in einigen Fällen als bleibend herausstellten:

Außerdem läßt man befürchten können, daß diese Medikamente, deren Wirkung mit der der Encephalitis und der des Parkinsonismus vergleichbar ist, eventuell irreversible sekundäre neurologische Syndrome induzieren könnten. Derartige Wirkungen können nicht gelehrt werden: Seit einigen Jahren ist bekannt, daß permanente Dyskinesien auftreten können...(S. 163)

Die Parallelen zwischen Encephalitis lethargica und neuroleptischer Toxizität waren in mehrerer Hinsicht bemerkenswert. Beide Patientengruppen zeigten anfänglich Apathie oder Desinteresse, dann setzten verschiedenartige Dyskinesien ein; und schließlich wurden - in beiden Patientengruppen - nach einer Verzögerung die Dyskinesien manchmal permanent. Bei der Encephalitis lethargica schienen sich viele Patienten zu erholen, um dann Jahre später einen Rückfall mit verheerenden neurologischen Störungen zu erleiden. In vielen Fällen Parkinson'scher Krankheit Jahre später konnte die Spur zu einem früheren Kontakt mit der Encephalitis lethargica zurückverfolgt werden. Die Parkinson'sche Krankheit war zwar die üblichste "tardive" oder verzögerte motorische Störung bei der Encephalitis lethargica, aber die Entwicklung anderer Dyskinesien, die eher der medikamenteninduzierten TD ähnelten (s.u.), war ebenfalls bekannt.

Es gab eine noch bedrohlichere Parallele zwischen der viralen und der durch Medikamente hervorgerufenen Erkrankung: viele der postencephalitischen Patienten entwickelten, nach einer offensichtlichen Erholung, dann doch schwere Psychosen und Demenz (Abrahamson, 1935; Matheson Commission, 1939). Zur Vervollständigung der Parallele zwischen Encephalitis lethargica und neuroleptischen Wirkungen fehlte so nur noch die Entdeckung, daß auf eine Neuroleptikatherapie zusätzlich zur TD auch tardive Psychosen und tardive Demenz folgen können.

Die Parallele zwischen Medikamentenwirkungen und den viralen encephalopathischen Wirkungen war zwar kein Beweis dafür, daß die Medikamente ebenfalls geistig-seelischen Verfall erzeugen würden; aber damit erklang eine Warnung, daß ähnliche Mechanismen und folglich ähnliche unerwünschte Ausgänge möglich sein könnten. Diese Bedenken wurden schon früh von Paulson

¹⁾ die Encephalitisepidemie dauerte zwar nur von 1917 - 1927, hinterließ aber zahllose Überlebende, von denen einige noch bis in die siebziger Jahre hinein lebten (sehr spannend nachzulesen in "Zeit des Erwachens" (Awakenings) von Oliver Sacks, der in den sechziger Jahren auf eine große Gruppe solcher vergessener Encephalitisopfer stieß und begann, sie mit L-Dopa - das im Gehirn zu Dopamin verstoffwechselt wird - zu behandeln) (Anm. d. Ü.)

(1959) erhoben, der schrieb:

Die Folgeerscheinungen der Encephalitis schließen viele muskuläre, psychische und vegetative Reaktionen ein; und die meisten der neurologischen Komplikationen der Phenothiazine liegen im Spektrum des postencephalitischen Parkinsonismus. (S.800)

Paulson bemerkte, daß bis dahin keine "permanenten Gewebeläsionen", die den "muskulären, psychischen und vegetativen Reaktionen" entsprachen, entdeckt worden waren; aber seine Bedenken waren berechtigt.

Im selben Jahr kommentierte auch Brill (1959) die Ähnlichkeit von Encephalitis lethargica und Neuroleptika, "die, in voller Dosis, viele der herausragendsten Merkmale des chronischen encephalitischen Syndroms reproduzieren können..." (S. 1166). Brill wies darauf hin, daß die virale Erkrankung und die Reaktion auf die Medikamente gleichartige neurologische und geistig-seelische Wirkungen erzeugen, einschließlich der "erweckbaren Erstarrung der akuten Encephalitis." Offensichtlich unbeeindruckt von den ersten Berichten über bleibende Dyskinesien glaubte er, daß die neuroleptischen Wirkungen "kontrollierbar, reversibel und nicht progressiv" seien. Einige Jahre später fiel Hunter et al. (1964) abermals die Parallele zwischen der epidemischen viralen Störung und den Medikamentenwirkungen auf und sie vermuteten, daß Neuroleptika eine chemisch induzierte Encephalitis hervorrufen.

Bei der klinischen Ähnlichkeit zwischen den Wirkungen der Encephalitis lethargica und denen der Neuroleptika werden wir vielleicht fragen, ob sie auch Ähnlichkeiten hinsichtlich pathologisch-anatomischer Hirnbefunde erzeugen. Brill (1959) hat die Autopsiebefunde von Patienten, die an Encephalitis lethargica gelitten hatten, zusammengefaßt (s.a. Abrahamson, 1935; Brodal, 1969). Zellverluste waren in den Basalganglien und besonders der Substantia nigra ausgeprägt, wo die Schädigung, laut Brill, "herausragend und mit dem bloßen Auge sichtbar ist, sogar in groben frischen Schnitten" (S. 1165).

Die bei der Encephalitis lethargica am stärksten betroffenen Bereiche sind auch die, die bei neuroleptikainduzierter TD am stärksten betroffen sind. Die Substantia nigra und die Basalganglien (Nucleus caudatus und Putamen) bilden die nigro-striatale Nervenbahn. Diese Nervenbahn enthält dopaminerge Neuronen, deren Funktion bei der Entwicklung der TD durch Neuroleptika irreversibel krankhaft verändert zu werden scheint (s.u.). Wie weiter oben besprochen, werden diese Regionen bei Autopsien neuroleptikabehandelter Patienten (wie auch bei neuroleptikabehandelten Tieren) manchmal geschädigt vorgefunden (s.u.).

Wir haben bereits gesehen, daß die Encephalitis lethargica manchmal Demenz sowie Dyskinesien erzeugt hat. Eine Reihe anderer Krankheiten, die Dyskinesien verursachen, neigen ebenfalls dazu, Demenz zu erzeugen. Die Chorea Huntington, deren Dyskinesien der TD ziemlich ähnlich sind, endet typischerweise in einem schweren geistig-seelischen Verfall. Die typischen pathologisch-anatomischen Veränderungen finden sich in den Basalganglien (Nucleus caudatus und Putamen), bei gleichzeitigem weniger schwerem Gewebeschwund in den Frontal- und Temporallappen (Adams und Victor, 1985). Die post-mortem-Befunde bei Huntington'scher Krankheit ähneln denen, die man bei einigen neuroleptikabehandelten Patienten findet, sind aber schwerwiegender (Brown et al., 1986). Koshino et al. (1986) kommen, auf der Grundlage einer Besprechung

einschlägiger Literatur und ihrer eigenen EEG-Studien, zum selben Schluß wie wir:

Die Ähnlichkeiten im EEG bei TD und Huntington'scher Erkrankung sind diskutiert worden, und es wurde angeregt, daß nicht nur die Basalganglien, sondern auch die Großhirnrinde bei der Entwicklung der TD beteiligt sein könnte. (S. 34)

Die Parkinson'sche Erkrankung, die die motorische Kontrolle krankhaft verändert, ist häufig auch mit einem sich allmählich entwickelnden Verlust geistig-seelischer Fähigkeiten verbunden, der manchmal bis zur Demenz führt. Wie neuroleptische Therapie erzeugt die Parkinson'sche Erkrankung oft ein Abstumpfen oder eine Verlangsamung der emotionalen Ansprechbarkeit. Die charakteristischen Gewebeläsionen des Parkinsonismus finden sich in der Substantia nigra (Adams und Victor, 1985).

Die Verbindung von geistig-seelischem Verfall mit Erkrankungen der Basalganglien und der Subst. nigra führte zum Konzept der subkortikalen Demenz (Huber und Paulson, 1985). Nach diesem Konzept kann ein Typ der Demenz aus einem Schaden entstehen, der mehr in den Basalganglien und umgebenden Strukturen als im Kortex liegt. Patienten mit subkortikaler Demenz sind denen mit kortikaler Demenz sehr ähnlich, abgesehen davon, daß sie dazu neigen, depressiver und apathischer zu werden, und daß es keine klaren Hinweise auf eine Beeinträchtigung höherer kortikaler Funktionen, wie der Sprache, gibt. Patienten mit subkortikaler Demenz weisen eine Verlangsamung geistig-seelischer Vorgänge und eine zunehmende Beeinträchtigung des Gedächtnisses auf. Wenn auch Huber und Paulson diese Verknüpfung nicht herstellen, möchten wir nahelegen, daß subkortikale Demenz einen weiteren, aber nicht den letzten (s.u.), möglichen Mechanismus zur Erzeugung bleibender geistig-seelischer Funktionsstörungen und Verfall durch Neuroleptika darstellt.

Aus der Encephalitis lethargica, wie auch aus der subkortikalen Demenz bei anderen Krankheiten wie Huntington'scher und Parkinson'scher Erkrankung, kann eine wichtige Lehre gezogen werden: Langdauernde pharmakologische Änderung der dopaminergen Nervenübertragung in den Basalganglien und der Substantia nigra beinhaltet die Gefahr, nicht nur Bewegungsstörungen, sondern auch schwere und möglicherweise irreversible kognitive Funktionsstörungen einschließlich Demenz zu erzeugen. Diese Beobachtungen sind von größter Bedeutung, wenn man entscheiden will, ob Neuroleptika bleibende geistig-seelische Funktionsstörungen und Gehirnschäden bei damit behandelten Patienten verursachen können.

Neuroleptische Neurotoxizität

Deniker (1970/1971) weist darauf hin, daß er und Delay sich der Neurotoxizität der ersten Neuroleptika durchaus bewußt waren. Viele Verweise in der Literatur beziehen sich ebenfalls auf die "Neurotoxizität" der Medikamente (z.B. DiMascio und Shader, 1970; Famuyiwa et al., 1979; van Sweden, 1984). Bei der Routinebehandlung weisen die meisten Patienten die eine oder andere Manifestation von Neurotoxizität auf, darunter das Parkinson-Syndrom, Dystonie, Akathisie und Tremor. Das Desinteresse, die Apathie und Lethargie, die sich mehr oder weniger proportional zur Dosis entwickeln, können ebenfalls toxischen Reaktionen zugeschrieben werden (Breggin, 1983).

Gelegentlich auftretende schwerwiegende Reaktionen auf die Medikamente, wie das maligne neuroleptische Syndrom, ähneln stark der beschriebenen akuten Phase der einst gefürchteten Encephalitis lethargica. Das maligne neuroleptische Syndrom umfaßt Zeichen schwerer ZNS-Intoxikation mit extremen Dyskinesien, Hypertonizität der Muskeln, Beeinträchtigung des Bewußtseins, Hochdruck und Labilität des vegetativen Nervensystems (Guze und Baxter, 1985; Levenson, 1985). In 10-20% der Fälle verläuft es tödlich. Daß eine so extrem toxische Reaktion, wenn auch nur bei einem kleinen Anteil der Patienten - geschätzt werden ein bis zwei Prozent oder weniger -, auftritt, legt abermals das schädigende Potential dieser Medikamente nahe.

Die hemmenden Effekte der Neuroleptika auf viele biochemische Vorgänge im Gehirn, darunter Proteinsynthese, mitochondriale Aktivität, Membranstruktur und die meisten Enzyme werden in vielen Arbeiten beschrieben (Matsubara und Hagihara, 1968; Teller und Denber, 1970). Mehrere Neurotransmittersysteme werden krankhaft verändert, darunter dopaminerge, GABA(Gamma-Aminobuttersäure)erge und cholinerge (APA, 1980, S. 75-79). In den Basalganglien wird die Proteinsynthese in höchstem Ausmaß gehemmt (Sellinger und Azcurra, 1970), ein Ergebnis, das im Einklang mit vielerorts erhobenen Befunden steht, die die Wirkung der Neuroleptika auf eben dieses Hirnareal demonstrieren (s.u.). Auch wenn wir die Aufmerksamkeit auf die Blockade dopaminergener Neuronen richten wollen, sollte dabei nicht vergessen werden, daß Neuroleptika viele Vorgänge im Gehirn unterbrechen. Wir sollten erwarten, daß viele der unerwünschten Wirkungen dieser Medikamente aufgrund der Komplexizität ihrer Wirkungen und der Schwierigkeiten, sie mit unseren heutigen Methoden zu entdecken, unserer Aufmerksamkeit entgehen. Die allgemeine neurotoxische Wirkung der Neuroleptika stellt eine weitere Warnung in Bezug auf die potentiellen Gefahren für das Funktionieren von Gehirn, Geist und Seele dar.

Neuroleptika, tardive Dyskinesien und dopaminerge Neuronen

Die TD ist zum Teil das Ergebnis langdauernder neuroleptikainduzierter Hemmung dopaminergener Neuronen in der Area A9 der Substantia nigra. Diese A9-Neuronen ziehen zu den striatalen Kernen (Nucleus caudatus und Putamen), wo sie die Freisetzung von Dopamin anregen. Als Folge der neuroleptischen Blockade von A9-Neuronen erfahren die postsynaptischen Dopaminrezeptoren im Striatum eine kompensatorische Steigerung sowohl ihrer Anzahl als auch ihrer Empfindlichkeit. Diese Supersensitivität der Dopaminrezeptoren bzw. Hyperreaktivität im Striatum erzeugt TD (Chiodo und Bunney, 1983; Jenner und Mardsen, 1983; Jeste, Iager und Wyatt, 1986). Vor kurzem ist übrigens die neuroleptische Blockade der Dopaminrezeptoren im Putamen im PET-Scan gezeigt worden (Farde, Wiesel, Halldin und Sedvall, 1988).

Das Dopaminmodell für die TD erklärt, warum die anfängliche Wirkung der Neuroleptika der Parkinson'schen Krankheit gleicht (motorische Verlangsamung) während die Spätwirkungen (Hyperkinesien) wie eine Chorea Huntington aussehen. Die typischen Gewebeläsionen der Parkinson'schen Erkrankung befinden sich in der Substantia nigra (Adams und Victor, 1985), wo die dopaminergen Neuronen sitzen, die durch Neuroleptika sehr rasch gehemmt werden, und die der Huntington'schen Erkrankung im Striatum (ebd.), wo durch neuroleptische Langzeithemmung die

verzögerte Supersensitivität der TD entsteht. Dies unterstreicht eine Tatsache, die wir bereits bemerkt haben: Neuroleptikawirkungen gleichen neurologischen Krankheiten, die sowohl motorische Beeinträchtigungen als auch schwere kognitive Funktionsstörungen erzeugen.

Die neuroleptische Bedrohung der höchsten geistig-seelischen Zentren wird offensichtlich, wenn man sich bewußt macht, daß dopaminerge Neuronen, die für die gleiche neuroleptische Hemmung empfänglich sind, sich auch in den höchsten Hirnzentren befinden, darunter dem mesolimbischen System und dem Kortex, die emotionale und geistige Aktivitäten regulieren. Die Leiber dieser Nervenzellen liegen im ventralen Tegmentum des Mittelhirns (A10), und ihre Axone ziehen zu limbischen und kortikalen Strukturen, darunter dem Nucleus accumbens, septalen Kernen, dem Corpus amygdaloideum sowie dem frontalen Kortex und dem Gyrus cinguli, wo ihre Endigungen Dopamin ausschütten (Adams und Victor, 1985; Chiodo und Bunney, 1983; White und Wang, 1983).

Marsden (1976) ist einer der wenigen, die auf die Gefahr irreversibler neuroleptikainduzierter Schäden an den höchsten Gehirnzentren - der tardiven Dyskinesie entsprechend - hingewiesen haben. In einem Brief an den *Lancet* beobachtete er: "Wenn neuroleptische Langzeittherapie offensichtlich bleibende Veränderungen in der Funktion striataler Dopaminrezeptoren verursachen kann, dann muß man annehmen, daß bei den mesolimbischen kortikalen Dopaminrezeptoren das gleiche passieren kann." (S.1079).

In Tierversuchen hat sich bestätigt, daß Supersensitivität der Dopaminrezeptoren sich in mesolimbischen und kortikalen Bereichen genauso wie im Striatum entwickelt (Chiodo und Bunney, 1983; White und Wang, 1983), und daß sie nach Beendigung der neuroleptischen Behandlung chronisch werden kann (Jenner und Marsden, 1983; Rupniak, Jenner und Marsden, 1983).

Obwohl tardive Dyskinesie bei Tieren schwierig zu reproduzieren ist, konnten Gunne und Haggstrom (1985) sowohl akute als auch irreversible Dyskinesien bei Affen und Ratten erzeugen. Bei bleibenden Dyskinesien wiesen sie irreversible biochemische Veränderungen in den Basalganglien und den damit verbundenen Bereichen (Substantia nigra, medialer Globus pallidus und Nucleus subthalamicus) nach. Es wurde angenommen, daß die Veränderungen eine Unterdrückung des Dopaminsystems mit einer entsprechenden Hyperreaktivität oder Supersensitivität wiedergaben. Die Autoren stellten fest, daß eine limbische Komponente des Dopaminsystems in die Veränderungen einbezogen war.

Viele Forscher haben sich zur Beziehung zwischen der Hemmung mesolimbischer und kortikaler Dopaminsysteme und der klinischen Erzeugung von Abstumpfung oder Apathie geäußert (White und Wang, 1983; besprochen bei Breggin, 1983). Lehmann (1975), der 1954 die Neuroleptika in Nordamerika einführte, bot diese geradlinige Beobachtung an:

Neuroleptische Medikamente sind durch ihre Wirkungen auf das ascendierende retikuläre aktivierende System charakterisiert, die in verminderter Reaktivität auf interne und externe Stimuli und in verminderter Spontanaktivität resultieren. Darüberhinaus führen ihre Wirkungen auf das limbische System zur Abstumpfung der emotionalen Erregung...(S.28)

Daß Neuroleptika üblicherweise die Aktivität der Neuronen in der Area A10, mit ihren

Projektionen zu höheren Hirnzentren, unterdrücken, wird durch Desinteresse und Gleichgültigkeit oder Apathie, die Neuroleptika beim routinemäßigen klinischen Einsatz erzeugen, bestätigt. Wie schon an anderer Stelle im Detail analysiert (Breggin, 1983), kommt diese Wirkung dem klinischen Effekt einer chirurgischen Unterbrechung der Fasern des limbischen Systems durch Lobotomie und neuere Formen der Psychochirurgie nahezu gleich. Es ist keine Übertreibung, wenn man die Wirkung der Neuroleptika als chemische Lobotomie bezeichnet.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß dopaminerge Neuronen eine große Rolle in der Funktion der Basalganglien, in Bereichen des limbischen Systems und der Großhirnrinde spielen und von entscheidender Bedeutung für das höchste geistig-seelische Leben des Individuums sind. Die Ergebnisse von Untersuchungen an Menschen und Tieren bestätigen, daß Neuroleptika dopaminerge Transmittersysteme unterdrücken. Die Wirkungen von Neuroleptika auf Geist und Seele kann durch eine Hemmung dieser neuronalen Systeme erklärt werden. Schließlich offenbaren Tierversuche, daß neuroleptische Langzeitbehandlung am limbischen kortikalen System genauso wie am Striatum angreift und eine bleibende Supersensitivität der Dopaminrezeptoren erzeugt. Wenn wir von diesen Beobachtungen ausgehen, können wir erwarten, daß es ein limbisches und kortikales Äquivalent zur tardiven Dyskinesie gibt, das imstande ist, bleibende kognitive Defizite, tardive Demenz und Hirnatrophie bei neuroleptikabehandelten Patienten zu erzeugen.

Außerdem ziehen einige dopaminerge Neuronen der Substantia nigra (A9) eher zum Kortex als zum Striatum. Auch diese Neuronen werden durch Neuroleptika blockiert, und Störungen in diesen kortikalen Projektionen dürften wohl eine negative Wirkung auf die höchsten geistig-seelischen Funktionen haben. Weiterhin ist seit einiger Zeit bekannt, daß das Striatum selbst kein rein motorischer Bereich, sondern auch in höhere geistig-seelische Funktionen einbezogen ist (z.B. Adams und Victor, 1985; Brodal, 1969). Es gibt vielerlei Verbindungen zwischen dem Striatum, dem limbischen System und der Großhirnrinde. Gualtieri und Barnhill (1988) haben diese Beobachtungen kürzlich bestätigt:

Bleibende TD ist wahrscheinlich die Folge irreversibler striataler Schäden. Aber das Corpus striatum ist für mehr verantwortlich als motorische Kontrolle; es ist ein komplexes Organ, das eine breite Spannweite komplexer menschlicher Verhaltensweisen beeinflusst. Von keiner Krankheit, die striatales Gewebe befällt, ist bekannt, daß sie nur motorische Folgen hätte; die Parkinson'sche und die Huntington'sche Erkrankung sind nur zwei Beispiele. [Zitate ausgelassen] (S. 150)

Was die Beziehung zwischen dem Striatum und geistig-seelischen Funktionen unterstreicht, ist die Tatsache, daß es in der Evolution der Säugetiere in enger Beziehung zu den höchsten Hirnzentren steht. Es nimmt parallel zur Hirnrindenentwicklung an Größe zu. Der Nc. caudatus und das Putamen entstehen aus dem Telencephalon, dem vordersten Abschnitt der embryonalen Gehirnentwicklung, aus dem auch die Großhirnrindenhemisphären (zu denen die Frontallappen und die Großhirnrinde gehören) hervorgehen. Auch gibt es zahlreiche gegenseitige Verbindungen zwischen dem Striatum und dem aufsteigenden retikulären aktivierenden System, das eine Schlüsselfunktion beim Aufwachen und dem gesamten emotionalen Energieniveau des Individuums innehat.

Schäden am Striatum und damit verbundenen Strukturen lassen, wenn sie schwer genug sind, bleibende kognitive Defizite und Demenz, eingeschließlich der von Huber und Paulson (1985) [s.o.]

beschriebenen subkortikalen Demenz erwarten.

Es gibt also mehrere miteinander verbundene Mechanismen für die Entwicklung neuroleptikainduzierter bleibender kognitiver Defizite, kognitiver Dysfunktion, tardiver Psychosen und tardiver Demenz: Schäden an dopaminergen Neuronen und Supersensitivität der Dopaminrezeptoren in mesolimbischen und kortikalen Bereichen und gleichartige Schäden und Funktionsstörungen im Striatum selbst, das vielfältig mit den höchsten Hirnteilen verbunden ist. Es scheint unvermeidlich, daß Neuroleptika die höheren geistig-seelischen Funktionen beeinträchtigen - beispielsweise im Sinne einer lobotomieartigen Apathie oder Gleichgültigkeit.

Strukturelle Schäden am Gehirn durch Neuroleptikaexposition

Wir haben kurz Belege für permanente biochemische Veränderungen (Dopaminsupersensitivität) als Ergebnis von Neuroleptikaverfütterung bei Tieren besprochen. Es gibt entsprechende Beweise für bleibende Nervenzellschädigungen.

Bei Tieren sind nach Langzeitverfütterung von Neuroleptika Belege für strukturelle Hirnschädigungen, wie Zelldegeneration und -tod in den Basalganglien, gefunden worden (besprochen in Pakkenberg, Fog und Nilakantan, 1973). Pakkenberg et al. (1973) haben Ratten über den Zeitraum von einem Jahr niedrige Dosen von Perphenazin (30,9 mg) gegeben und eine signifikante Abnahme der Zellen in den Basalganglien, nicht aber in der Hirnrinde, festgestellt. Sie beziehen ihre Befunde auf die Atrophie, die bei neuroleptikabehandelten Patienten gefunden wird, meinen aber: "Es ist dennoch zweifelhaft, ob die Behandlung mit Phenothiazinderivaten ebenfalls die Ursache dafür sein kann, da Hirnatrophie bei Schizophrenen auch gefunden wurde, bevor die Therapie mit Neuroleptika eingeführt wurde." Ihre Schlußfolgerung ist nicht logisch: Ob Schizophrenie nun Hirnatrophie verursacht oder nicht, die Neuroleptika könnten es genauso tun. Außerdem haben, wie bereits angemerkt, Autopsien in der prä-neuroleptischen Ära keinen durchgehenden Befund von Atrophie bei Schizophrenen sichtbar gemacht (*und schließlich: sind sie denn davon ausgegangen, daß ihre Ratten schizophren waren? (Anm. d. Ü.)*). Nielsen und Lyon (1978) fanden Zellverluste im Striatum von Ratten nach einer sechsunddreißigwöchigen Verfütterung von Neuroleptika. Sie schlossen "Die Ergebnisse legen weiterhin nahe, daß auf eine Langzeitbehandlung mit Neuroleptika bleibende irreversible anatomische Veränderungen folgen können" (S. 85).

Einige Tierstudien, normalerweise kürzerer Dauer, berichten nicht über Schäden an den Basalganglien, aber fast alle haben schwere und bleibende Schäden mehr verstreuter Natur festgestellt. Nach 1-5-wöchiger Trifluoperazinverfütterung sind Veränderungen im Kortex der Ratte festgestellt worden (Romasenko und Jacobson, 1969). Viele Abnormitäten wurden gefunden, darunter "Homogenisierung [sic] einiger Gefäßwände" und eine erhöhte Zahl "hyperchromer und gekräuselter Nervenzellen" (S. 26). Einen Monat nach Abbruch der Verfütterung zeigten einige Tiere keine Auffälligkeiten mehr, aber eine ungenannte Anzahl anderer durchaus: "Bei einigen der Versuchstiere wurden mehr hyperchrome Nervenzellen entdeckt als in der Kontrollgruppe" (S. 29). Es gab dementsprechende biochemische Abweichungen. In der Zusammenfassung wurde erklärt,

daß es "nur leichte Veränderungen" gab, "die, nach unserer morphohistochemischen Studie, reversibel sind", (S. 23). Diese Schlußfolgerung ist durch die Daten, die schwere anfängliche Veränderungen und zusätzlich einige bleibende pathologische Veränderungen einen Monat nach Abbruch der Behandlung bestätigen, nicht gerechtfertigt. Bei Meerschweinchen sind nach 4-13-wöchiger Verfütterung von täglich 10 mg Chlorpromazin weitverstreute neuropathologische Veränderungen aufgetreten, darunter Zelltod (Mackiewicz und Gershon, 1964). "Chronische Veränderungen der Nervenzellen traten in recht ausgedehntem Maße auf", darunter "Vakuolisierungen des Zelleibs, Neuronophagie und begleitende gliale Reaktion" (S. 168). Die *Formatio reticularis* war in besonderem Maße betroffen und der Schaden wuchs mit der Dauer der Verfütterung. Popova (1967) hat nach einer "vergleichsweise niedrigen" Einzeldosis Chlorpromazin, 0,5-5,0 mg pro kg, strukturelle Veränderungen in Rattenhirnen, darunter "Schwellungen, Chromatolysen und Vakuolisierungen der Nervenzellkörper" (S. 87) in vielen Bereichen gefunden, darunter der sensomotorischen Rinde, dem Mittelhirn, dem Hypothalamus, dem Thalamus und der *Formatio reticularis*. Die Veränderungen in der *Formatio reticularis* standen im Zusammenhang mit einer Hemmung ihrer Funktionen, die von Physiologen festgestellt worden war. Coln (1975) hat, zwei Monate nach Beendigung einer vierwöchigen Verfütterung von Haloperidol, eine Verkleinerung der Zellkerne in der Gehirnrinde festgestellt. Versuche, Schäden außerhalb des Kortex ausfindig zu machen, wurden nicht gemacht.

Besprechungen von Tierstudien können irreführend sein. Zum Beispiel hat der *APA Task Force Report on TD* (APA, 1980) erklärt, daß "neuropathologische Studien, die auf akute oder längerdauernde Verabreichung antipsychotischer Medikamente an Tiere hin gemacht wurden, nicht überzeugend und durchgängig spezifische oder lokalisierte pathologische Veränderungen gezeigt haben..." (S. 57). Der Bericht führte als Beleg die vier Studien auf, die wir im letzten Absatz besprochen haben. Entgegen der APA-Interpretation waren alle vier Studien in einem Punkt überzeugend und durchgängig: dem Befund weitverbreiteter schwerer und irreversibler Veränderungen in Form von Nervenzellschäden und -tod.

Darüber hinaus zeigten die Studien, die von der *Task Force* angeführt werden, zwar keine durchgängigen *lokalisierten* Schäden im erwarteten Bereich, den Basalganglien, aber die Dauer der Neuroleptikaexposition war auch sehr kurz und variierte zwischen einer Einzeldosis und 13wöchiger Behandlung. Sehr wichtig ist, daß Tierversuche mit längerer Neuroleptikaexposition - ein Jahr (Pakkenberg, Fog und Nilakantan, 1973) und 36 Wochen (Nielsen und Lyon, 1978) - die erwarteten neuronalen Zerfallserscheinungen in den Basalganglien gezeigt haben. Diese Befunde erhärten die These, daß Neuroleptika fähig sind, nach Langzeitverabreichung bleibende Veränderungen in der Funktion der Basalganglien zu erzeugen.

Nicht alle Rattenversuche zeigen bleibende Schäden. Die Pakkenberg-Gruppe (Fog, Pakkenberg, Juul, Bock, Jorgensen und Andersen, 1976) fand in Folgeuntersuchungen bei kürzerer Behandlungsdauer von 4-6 Monaten keine irreversiblen Veränderungen im Rattengehirn und befand, daß der Zeitfaktor der Schlüssel sei. Genauso fand Gerlach (1975) nach 6 und 12 Monaten Behandlung keine Veränderungen und schloß, daß "angenommen werden kann, daß die Neuroleptika einen irreversiblen neurotoxischen Effekt auf das nigrostriatale System ausüben"

(S. 53), aber daß für die Wirkung auch ein Älterwerden der Versuchstiere oder längere Exposition Voraussetzung seien und daß viele Veränderungen stattfinden könnten, die unter dem Lichtmikroskop nicht erkennbar sind.

Zusammengefaßt läßt sich sagen, daß die meisten Tierstudien über irreversible Nervenzellschäden, darunter Zelltod, nach relativ kurzer Neuroleptikaexposition berichten. Nach längerer Exposition werden die Schäden oft am erwarteten Ort, den Basalganglien und der Substantia nigra, gefunden. Diese Befunde aus Tierstudien sind besonders verblüffend im Hinblick auf die relativ kurzen Behandlungszeiträume wie auch die relativ niedrigen Dosen in einigen Berichten: ein Jahr wird als "Langzeit-" angesehen. Menschen werden Neuroleptika oft über viele Jahre, manchmal Jahrzehnte, ausgesetzt, und das manchmal in sehr hohen Dosen. Darüber hinaus ist wohlbekannt, daß die Gehirne kleiner Nager dazu neigen, gegenüber Schädigungen durch die meisten toxischen Substanzen viel resistenter zu sein als die der meisten großen Säugetiere.

Einige bereits besprochene humane Autopsiestudien haben Befunde von Basalganglienverfall und Atrophie in den Gehirnen neuroleptikabehandelter Patienten - wie auch allgemeinere neuropathologische Befunde - erhoben und sind mit den Tierstudien vereinbar. Allerdings sind post-mortem-Berichte über Menschen erstaunlich selten und irgendwie ungereimt (Arai; Amano, Iseki, Yokoi, Saito, Takekawa und Misugi, 1987; besprochen in Bracha und Kleinman, 1986; Brown et al., 1986; Rupniak, Jenner und Marsden, 1983).

Ergebnisse, daß Neuroleptika die Gehirnstruktur von Tieren bleibend schädigen können, oft am erwarteten Ort der neuroleptischen Wirkung, stellen überzeugende Beweise dafür dar, daß Neuroleptika die Ursache für kognitive Defizite und Demenz, die bei neuroleptikabehandelten schizophrenen Patienten gefunden werden, sein können.

Tardive Psychosen, tardive Demenz und senile Psychosen

Die Identifizierung der tardiven Psychose, oben diskutiert, bietet noch mehr solide Belege zur Untermauerung der These, daß Neuroleptika bleibende kognitive Dysfunktion erzeugen können. Die Autoren dieser Studien (Chouinard und Jones, 1980; Csernansky und Hollister, 1982) schreiben die Verursachung eher den Neuroleptika als der Schizophrenie zu. Der Zusammenhang zwischen tardiven Psychosen und der Dauer der medikamentösen Behandlung sowie einem Medikamentenentzug ist überzeugend. Außerdem leiden diese Patienten häufig an einem organischen Hirnsyndrom, von dem bekannt ist, daß es durch toxische Medikamentenreaktionen, aber nicht durch Schizophrenie ausgelöst wird.

Da generalisierte kognitive Dysfunktion und Demenz typischerweise durch eine organische Hirnschädigung wie toxische Medikation verursacht werden, identifizieren die Autoren diesbezüglicher Studien normalerweise eher die Neuroleptika als Schizophrenie als den wahrscheinlichen Grund (siehe vorhergehende Besprechung, dar. DeWolfe et al., 1988; Goldberg, 1985; Grant, Adams, Carlin, Rennick, Lewis und Schooff, 1978; Grant, Adams, Carlin, Rennick, Judd und Schooff, 1978; Gualtieri und Barnhill, 1988; Gualtieri et al., 1984, 1986; Ivnik, 1979; Jones, 1985; Myslobodsky, 1986; Wade et al., 1987; Wilson et al., 1983).

Im hohen Alter können Psychosen manchmal spontan in Verbindung mit Bewegungsstörungen auftreten, und die Korrelation zwischen beiden hängt vermutlich mit einem Verfall des dopaminergen Systems im Gehirn zusammen (Lohr und Bracha, 1988). Diese Störungen werden zwar eher durch den Alterungsprozeß als durch Medikamente hervorgerufen, aber ihr Vorkommen untermauert die Tatsache, daß Abweichungen des Dopaminsystems sowohl Bewegungsstörungen als auch geistig-seelische Funktionsstörungen verursachen können, und alarmiert uns, daß wir vernünftigerweise die gleiche unerwünschte Kombination als Folge neuroleptischer Therapie, die ja ebenfalls Störungen der dopaminergen Nervenübertragung verursacht, erwarten können.

Gehirnstudien mit bildgebenden Verfahren

Studien, die auf CT-, Kernspin- oder PET-Abtastungen beruhen, wie auch die PEG (s. Teil I), haben sich bei der Unterscheidung zwischen Schizophrenie und Neuroleptika als Ursache der Befunde von Atrophie bei neuroleptikabehandelten Schizophrenen nicht als nützlich erwiesen. Die Autoren dieser Studien waren in ihren Schlußfolgerungen, was die Ätiologie betrifft, geteilt; manche geben der Schizophrenie den Vorzug (Golden et al., 1980; Johnstone, Crow, Frith, Husband und Kreel, 1976; Johnstone, Crow, Frith, Stevens, Kreel und Husband, 1978; Shelton et al., 1988; Weinberger et al., 1979, 1980), andere den Neuroleptika (DeMeyer, Gilmore, DeMeyer, Hendrie, Edwards und Franco, 1984; DeMeyer, Gilmore, Hendrie, DeMeyer und Franco, 1984; Famuyiwa et al., 1979; Sabuncu et al., 1977). Famuyiwa et al. haben angeregt, daß, wenn ihre Ergebnisse durch andere Studien bekräftigt würden, "radikale Änderungen bei den Grundsätzen der Medikamentenbehandlung angezeigt wären" (S. 504).

Gelegentlich ist behauptet worden, daß die eine oder andere Studie Atrophie bei medikamentös nicht oder kaum behandelten Schizophrenen festgestellt habe; aber die Überprüfung hat offengelegt, daß einige dieser Studien inadäquat oder falsch interpretiert worden waren und daß der größere Teil der Studien bei Schizophrenen am Anfang ihrer Behandlung keine Atrophie nachweisen konnte. Die Argumente, die von einigen Autoren der o.g. Studien zugunsten der "schizophrenen" Ätiologie angeführt werden, werden im folgenden Abschnitt weiter ausgewertet.

Schizophrenie als Ursache

Gibt es dem vergleichbare Begründungen oder Belege, die die Alternative, die Ursache in der Schizophrenie zu sehen, stützen? Weinberger (1984) und andere haben argumentiert, daß Neuroleptika nicht die Ursache für die Hirnatrophie und die damit verbundenen kognitiven Verluste sind. Ihr Argument fußt hauptsächlich darauf, daß es, wie sie annehmen, keine Korrelation zwischen der im Laufe des Lebens eingenommenen Gesamtmenge und dem Auftreten oder der Ausprägung von Atrophie oder kognitiven Veränderungen gibt. Die Forscher haben indes kein direktes Maß der eingenommenen Gesamtmenge als getrennte Größe. Stattdessen messen sie die Dauer psychiatrischer Störung und nehmen an, daß die Gesamtexposition simultan dazu anwächst.

Dieses Argument hat schwere Mängel. Erstens kann es ebensogut als Argument *gegen* Schizophrenie als Ursache verwendet werden: wenn es keine Korrelation zwischen der Dauer einer psychiatrischen Störung (der Variablen, die eigentlich gemessen wird!) und dem Schaden gibt, dann scheint es eher fernliegend, daß die psychiatrische Störung die Ursache ist.

Zweitens ist ihre Prämisse nicht ganz richtig. Anhänger der These, daß Schizophrenie die Ursache für die Gehirnatrophie ist, zitieren manchmal eine oder zwei Studien (Schulz et al., 1983; Weinberger et al., 1982), um ihren Standpunkt zu verteidigen, daß unbehandelte Schizophrenie ebenso eine Atrophie entwickeln. Wir haben diese Studien überprüft und befunden, daß sie nicht überzeugend sind und im Widerspruch zu mehreren anderen (Benes et al., 1982; Iacono et al., 1988; Jernigan et al., 1982; Tanaka et al., 1981) stehen. Bei einer weiteren Studie, die gelegentlich zitiert wird, weil sie Atrophie bei relativ unbehandelten Patienten gezeigt haben soll (Nyback et al., 1982), hat sich herausgestellt, daß damit Patienten unter 45 Jahren und typischerweise mit vielen Hospitalisationen und langjähriger Behandlung gemeint waren. Abgesehen davon wirft das Argument nicht viel Licht auf die Ursache der Gehirnerkrankung, da sowohl Neuroleptikaexposition als auch Schizophrenie aller Wahrscheinlichkeit nach Zeit brauchen würden, um ihre schädigende Wirkung zu entfalten.

Drittens ist zwar zwischen der im Leben eingenommenen Gesamtmenge und tardiver Dyskinesie nie eine gute Korrelation hergestellt worden, aber trotzdem wissen wir, daß Neuroleptika tardive Dyskinesien verursachen (APA; 1980; Fann et al., 1980; Jenner und Marsden, 1983; Jeste und Wyatt, 1982). Es ist deshalb gar nicht so erstaunlich, wenn es sich als schwierig erweist, eine genauere Korrelation zwischen der eingenommen Gesamtmenge und Atrophie oder Demenz zu erstellen.

Insgesamt bieten die Forscher, die die Schizophrenie als Ursache von Hirnatrophie und bleibenden kognitiven Verlusten ansehen, keine überzeugenden Belege oder vernünftigen Rechtfertigungen an. Es gibt auf der anderen Seite einen sehr triftigen Grund, zu glauben, daß die im CT festgestellte Atrophie nicht das Ergebnis von Schizophrenie sein kann: Hirnatrophie wird in der direkten pathologischen post-mortem-Untersuchung weit genauer und endgültiger bewertet als im CT. Die pathologischen Veränderungen können, wenn sie vorhanden sind, durch direkte Betrachtung und mikroskopische Untersuchung leichter identifiziert und genauer bemessen werden. Dabei wurde in Hunderten von Autopsiestudien, die vor der Neuroleptikaära an Schizophrenen durchgeführt wurden, kein durchgängiger Befund von Hirnatrophie erhoben.

In der Sichtweise von Adams und Victor (1985, S. 1150) sind die CT Studien des schizophränen Gehirns so aufzufassen, daß sie ohne bestätigende pathologische post-mortem-Untersuchungen von zweifelhaftem Wert sind. Ich glaube durchaus, daß die sich anhäufenden Belege aus der Kombination von CT-, Kernspin- und PET-Gehirnscans eine Abnormalität des Gehirns anzeigen, die zu vielen anderen Ergebnissen, die wir besprochen haben, paßt. Sofern sich herausstellen sollte, daß, wie Adams und Victor nahelegen, die CT-Scans keine Schlüsse zulassen, würden die verbleibenden Beweise nichtsdestotrotz die Existenz von durch Neuroleptika verursachter chronischer kognitiver Dysfunktion und Demenz bestätigen. Unumstößlicher: daß das CT relativ unempfindlich ist, unterstreicht die Bedeutung der autoptischen Untersuchungen in der

prä-neuroleptischen Ära, bei denen derartige Befunde ja nie entdeckt werden konnten.

Die Suche nach einem durchgängigen so offensichtlichen Befund wie Hirnatrophie war durch pathologische Untersuchungen in der prä-neuroleptischen Ära sinnlos geworden. Weinberger und Kleinman (1986) haben geschätzt, daß bis 1950 ca. 250 Studien den Anspruch erhoben hatten, einen erheblichen pathologischen Defekt bei Schizophrenen gefunden zu haben, und "die überwältigende Mehrheit dieser Behauptungen wurden entweder nie reproduziert, waren nicht reproduzierbar oder stellten sich als Artefakte heraus." Das Unternehmen erwies sich als so frustrierend, daß "die Bemühungen in den 50er Jahren schließlich ganz aussetzten" (S. 52).

Gestützt auf prä-neuroleptische Studien hat Noyes und Kolbs' *Modern Clinical Psychiatry* (1958, S. 387-389) das Mißlingen der Suche nach einem wie auch immer gearteten neuropathologischen Problem, schon gar einem so großen wie Hirnatrophie besprochen und geschlossen, daß "der gegenwärtige Meinungstrend" die Schizophrenie "einer fehlerhaften Reaktion auf Lebenssituationen" zuschrieb. Arieti hat, wiederum auf prä-neuroleptische Studien gestützt, im *American Handbook of Psychiatry* 1959 festgestellt, daß die Hoffnungen, ein neuropathologisches Korrelat zur Schizophrenie zu finden "unerfüllt geblieben sind" (S. 488). Spätere Lehrbücher haben die Möglichkeit großer pathologischer Veränderungen in Gehirnen Schizophrener gar nicht erst erwähnt, da man die Frage nach der wiederholt mißlungenen Suche ruhen ließ (z.B. Nicholi's *The Harvard Guide to Modern Psychiatry*, 1978). Der *Task Force on Tardive Dyskinesia* (APA) hat, in einer kurzen Bezugnahme auf die anfänglichen CT-Befunde, die eine Hirnatrophie bei neuroleptikabehandelten Patienten zeigten, die Bemerkung gemacht: "Diese Beobachtung ist recht erstaunlich, weil sie sich mit früheren neurologischen Bewertungen chronischer Schizophrener nicht zusammenreimt; sie verlangt nach weitergehender kritischer Auswertung" (S. 59).

Bei der Beantwortung der Frage "Haben schizophrene Patienten Hirnatrophie, erweiterte Ventrikel, neurologische Defizite oder Demenz?", hat Lidz (1981) beobachtet:

...seit hundert Jahren berichten Forscher über eine neuropathologische oder pathophysiologische Ursache der Schizophrenie. Der Ärger ist, daß kein derartiger Befund reproduziert worden ist. Wenn ein Patient an Demenz leidet, lautet die Diagnose nicht Schizophrenie. (S. 854)

Lidz verband dann die CT-Studien mit anderen leidenschaftlichen Versuchen derselben Forscher, eine körperliche Grundlage der Schizophrenie zu finden. Er empfahl, stattdessen die Auswirkungen von Medikationen und Schockbehandlungen auf das Gehirn in Betracht zu ziehen.

Daß man in der prä-neuroleptischen Ära in der post-mortem-Untersuchung keine durchgängigen Befunde cerebraler Atrophie erhalten hat, weist deutlich darauf hin, daß die in jüngerer Zeit im CT erhobenen Befunde von Atrophie nicht das Ergebnis von Schizophrenie, sondern irgendeiner neuen Bedrohung für das Gehirn Schizophrener sind, und die einzige wesentliche neue Bedrohung ist der weitverbreitete Gebrauch von Neuroleptika, von denen schon bekannt ist, daß sie eine Gehirnerkrankung, die tardive Dyskinesie, erzeugen.

Weitere Gründe, die daran zweifeln lassen, daß Schizophrene eine degenerative Störung des Gehirns haben, sind von Manfred Bleuler in seinem Buch *Die schizophrenen Geistesstörungen [...]* (1972, engl. *The Schizophrenic Disorders*, 1978) angeführt worden. Bleulers Analyse dient als

Grundlage für die folgende Zusammenfassung. Erstens sind organische Störungen, die durch Gehirnatrophie und Demenz gekennzeichnet sind, gewöhnlich nicht reversibel, im Gegenteil: sie sind meistens fortschreitend. Von Bleuler und anderen ist dagegen gut dokumentiert, daß viele schizophrene Patienten sich mit der Zeit erholen; bis zu einem Drittel oder der Hälfte weisen mit den Jahren eine signifikante Besserung auf.

Zweitens wird eine dementielle Störung, wenn sie einmal fortgeschritten ist, kaum, wenn überhaupt, spontan aufklaren. Dagegen wimmeln klinische Berichte nur so von Beobachtungen über die Fähigkeiten einiger Schizophrener, auf akute Notfälle, wie Feuer im Krankenhaus, zu reagieren - mit zeitweiligen Zeichen großer Klarheit und Verantwortlichkeit. Eugen Bleuler (1924) beschrieb es so: "Ein höchst erregter, insbesondere ein verwirrter Patient kann von einer Minute auf die andere vollkommen normal wirken, um dann Stunden oder Tage später in den vorherigen Zustand zurückzufallen." (S. 435).

Drittens weisen Schizophrene, wie Manfred Bleuler uns erinnert, keinerlei klassische Krankheitszeichen auf; sie neigen dazu, in der Blüte ihres Lebens psychotisch zu werden. Auch mit der Zeit weisen sie eher keine körperlichen Verfallszeichen auf, wie sie gewöhnlich mit progressiven neurologischen Verlusten einhergehen, wie vorzeitiges Altern, Gebrechlichkeit, Anfälle oder neurologische Zeichen und Symptome. Sie sterben an denselben Krankheiten, die normale Leute treffen. Bei der jahrzehntelangen Beobachtung von 208 Patienten stellte Bleuler fest, daß die meisten von ihnen, "trotz fortgeschrittenen Alters" (S. 450), in gutem generellem Gesundheitszustand lebten.

Viertens leiden schizophrene Patienten nicht an den typischen Zeichen der Anfangsstadien einer dementiellen Störung, zu denen Probleme mit dem Kurzzeitgedächtnis gehören. Sie sind gewöhnlich gut von den Opfern beispielsweise der Alzheimerschen Krankheit, der Multiinfarktdemenz und der Demenzen, die mit der Parkinson'schen Krankheit, der Huntington'schen Krankheit oder der multiplen Sklerose einhergehen, zu unterscheiden. Wie Manfred Bleuler (1972/1978) beschrieb, sind "bei den schizophrenen Psychosen die alten intellektuellen Fähigkeiten, Wärme und emotionale Tiefe hinter jedem schweren Krankheitsstadium wahrnehmbar, immer und immer wieder" (S. 453).

Fünftens lassen schizophrene Kommunikationsformen einen Prozeß vermuten, der sich vom geistig-seelischen Verfall, mit der generalisierte, zu Atrophie und Demenz führende Gehirnleiden einhergehen, erheblich unterscheidet. Die intellektuellen Funktionen eines Schizophrenen sind keinem Verfall preisgegeben, sondern eher irregeleitet oder psychologisch und spirituell in Unordnung. Schizophrene reden oft in ungewöhnlichen, komplexen Metaphern, die von psychologischen und spirituellen Konflikten bezüglich der Bedeutung von Liebe, Leben oder Gott handeln. Oft zeigen sie eine enorme Leidenschaft im Hinblick auf die Auffassung ihrer eigenen Natur, die sie für böse oder erhaben halten. Ziemlich häufig treten eine oder zwei falsche Ideen (Wahnideen) in einem ansonsten normalen geistig-seelischen Leben auf, und sie werden mit intellektuellem Nachdruck und einem hohen Grad geistiger Schärfe verteidigt, was anzeigt, daß die allgemeine Hirnfunktion an sich normal ist.

Diese Tatsachen schließen nicht aus, daß in der Zukunft vielleicht eine ausgetüftelte biochemische

Ursache der Schizophrenie gefunden wird, sehr wohl aber schließen sie die Schizophrenie als Ursache größerer neurologischer Störungen, die zu Hirnatrophie und Demenz führen, eher aus. Es gibt so gut wie keinen Grund zu glauben, daß Befunde von Hirnatrophie und Demenz durch Schizophrenie verursacht werden, während es beträchtliche Gründe gibt, die neuroleptische Therapie anzuklagen.

Andere Ursachen für geistig-seelischen Verfall und Hirnschäden

Bei psychiatrischen Patienten, insbesondere bei langzeithospitalisierten, kann geistig-seelischer Verfall auf vielen Wegen entstehen, was Versuche, für jedweden Einzelfall eine bestimmte Ursache zu finden, verwirrend macht:

Erstens können Langzeitaufenthalte in Verwahranstalten und -heimen schon auf rein psychosozialer Basis zu schweren und teilweise irreversiblen Verlusten geistiger Fähigkeiten führen. Zweitens können Individuen, wenn psychoaktive Medikamente ihre geistig-seelischen Funktionen über eine lange Zeit unterdrücken, auch ohne Hirnschäden darin scheitern, intellektuelle Funktionen zu entwickeln oder sie verlieren. Jene, die sich mit Entwicklungsgestörten beschäftigen, sind besonders über die dauernde Unterdrückung einer persönlichen Reifung, die durch die neuroleptische Therapie entsteht, besorgt (ausgedehnte Besprechungen in Kuchnel und Slama, 1984; Plotkin und Riglin, 1979; s.a. Breggin, 1983, Hartlage, 1965).

Drittens können mentale Verluste und sogar Geisteskrankheiten bei psychiatrischen Langzeitpatienten von einer Vielfalt verborgener körperlicher Ursachen herrühren, wie Marsden (1976), Jellinek (1976) und andere festgestellt haben. Diese Ursachen schließen Unterernährung und mangelnde medizinische Versorgung durch Selbstvernachlässigung oder Versäumnisse des Personals, Kopftraumen durch Schläge, schlechte Hygiene und unerkannte chronische Krankheiten mit ein. Viele Dauerpatienten betreiben starken Mißbrauch von Zigaretten, Alkohol, Koffein und illegalen Drogen.

Bei vielen Dauerpatienten kann, bei der langen Zeit, die oft vergangen ist, und aufgrund schlecht geführter oder verlorengegangener Krankenberichte die Lage so sein, daß sie unvermuteterweise einer oder mehreren körperlichen Behandlungen, die Hirnschäden verursachen können - wie Metrazol, Insulin oder Elektroschock, Psychochirurgie und verschiedenen toxischen Agentien, die in früheren Jahrzehnten in der Psychiatrie benutzt wurden - unterzogen worden sind (Breggin, 1979, 1980a, 1980b, 1980c).

Viele der zitierten Studien, die eine Verbindung zwischen Schizophrenie und Hirnschäden und Demenz herstellen, haben ihre Versuchspersonen aus Dauerpatienten ausgewählt (z.B. Brown et al., 1986; Jeste et al., 1980; Johnstone et al., 1976,1978; Waddington und Youssef, 1986). Sie können die Auswirkungen der Schizophrenie nicht wirklich von den vielen anderen Belastungen im Leben dieser Patienten trennen.

Diskussion

In der Literatur ist gelegentlich der Begriff Dysmenz verwendet worden, wenn über die allgemeinen Hirnstörungen, die mit längerer Einnahme von Neuroleptika einhergehen, gesprochen wurde. Diese Wortschöpfung erscheint unnötig, da die betreffenden Patienten typischerweise eine Demenz, wie im DSM-III-R definiert, haben. Daß diese Demenz ursprünglich iatrogen verursacht ist, sollte nicht dazu führen, das Bild mit einem irreführenden Euphemismus zu verschleiern.

Zur Zeit zögern einige Autoritäten, über die sich anhäufenden Beweise, daß Neuroleptika bleibende kognitive Defizite, Demenz und Hirnatrophie verursachen, ernsthaft nachzudenken; beispielsweise trägt kein Lehrbuch oder andere Quelle das breite Spektrum von Aussagen zusammen, das in dieser Besprechung zusammengestellt und analysiert worden ist. Die Psychiatrie hat zwanzig Jahre gebraucht, um die tardive Dyskinesie als iatrogene Krankheit anzuerkennen, obwohl eine große Anzahl hospitalisierter Patienten davon betroffen war (Gelman, 1984, S. 1753). Die Widerstände, sich in angemessener Weise mit der tardiven Dyskinesie zu beschäftigen, halten an (Brown und Funk, 1986; Wolf und Brown, 1987). Der Widerwille, tardive Demenz und Hirnatrophie anzuerkennen, dürfte noch größer sein, weil der Schaden hier umso katastrophaler ist. Darüberhinaus ist es leichter, kognitive Schäden und Demenz zu übersehen, als Dyskinesien zu ignorieren, und genauso ist es leichter, diese Defizite fälschlicherweise der psychiatrischen Störung der Patienten zuzuschreiben.

Eine abschließende Mahnung zur Vorsicht im Hinblick auf Agenzien, die nicht so viele akute Dyskinesien verursachen wie andere Neuroleptika, wie z.B. Clozapin, ist notwendig; Clozapin erzeugt eine für Neuroleptika typische Unterdrückung und reaktive Überempfindlichkeit in dopaminergen A10-Neuronen, die Fasern ins mesolimbische System und in den cerebralen Kortex entsenden (Chiodo und Bunney, 1983). Wir sollten nicht in Sicherheit gewogen werden, daß wir diese Medikamente, in der treuen Hoffnung, weniger Fälle tardiver Dyskinesien zu verursachen, freier benutzen könnten. Sie stellen, aufgrund ihrer Spezifität für A10-Neuronen, wahrscheinlich eine gleichwertige oder größere Gefahr dar, bleibende kognitive Defizite, Demenz und Atrophie zu erzeugen.

Schlußfolgerungen und Vorschläge

Es gibt überzeugende Beweise, die nahelegen, daß eine Langzeitbehandlung mit Neuroleptika häufig bleibende kognitive Schäden, Demenz und Atrophie der höchsten Zentren des Gehirns verursacht. Außerdem gibt es einige Belege, daß Neuroleptika auch eine reaktive tardive Psychose verursachen können. Es gibt wenig oder gar keinen Grund zu der Annahme, daß die Schizophrenie irgendeinen dieser negativen Effekte hervorruft, insbesondere Demenz und Atrophie des Gehirns.

Über die Häufigkeit sind die durchgängigsten Informationen durch die Messung von Gehirnatrophie mit bildgebenden Verfahren erstellt worden. Wir schätzen, daß sie zwischen 10 und 40% der neuroleptikabehandelten Patienten liegt und mit der Dauer der Behandlung und dem Alter ansteigt.

Selbst wenn sich herausstellt, daß der Anteil in einem niedrigeren Bereich liegt, stehen wir einer

Epidemie iatrogenen Hirnschäden großen Ausmaßes mit ernsten Folgen gegenüber. Millionen von Patienten, die einen mit tardiver Dyskinesie und die anderen ohne, haben medikamenteninduzierte Schädigungen des höheren Gehirns und geistig-seelischer Prozesse entwickelt. Folgende Maßnahmen werden vorgeschlagen:

- Erstens sollte die Gefahr neuroleptikainduzierter bleibender kognitiver Schäden, tardiver Demenz und Hirnatrophie im PDR und in der Werbung pharmazeutischer Firmen berücksichtigt werden.
- Zweitens sollten, genauso wie über TD, die Patienten und ihre Familien vor dem Beginn einer Neuroleptikabehandlung grundsätzlich über die Gefahren bleibender kognitiver Defizite, tardiver Demenz und Gehirnatrophie aufgeklärt werden, bevor sie ihre Zustimmung geben oder verweigern. Ebenso sollte die allgemeine Öffentlichkeit vor den Gefahren dieser weitverbreiteten Medikamente gewarnt werden.
- Drittens sollten Lehrbücher der Psychiatrie (Nicholi, 1988; Talbot et al., 1988) und psychiatrische Zeitschriften die Diskussion des Themas nicht länger in Abschnitte über Schizophrenie verlagern, sondern sie im angemessenen Kontext neuroleptischer Nebenwirkungen darstellen. Wenn sie das Thema von einer anderen Seite betrachten, sollten sie es nichtsdestotrotz als wichtiges Problem darstellen.
- Viertens sollte sich zukünftige Forschung direkt auf neuroleptikainduzierte Schäden an Gehirn, Geist und Seele richten.
- Fünftens sind die Angehörigen der Gesundheitsberufe verpflichtet, Methoden zur Rehabilitation von Personen, die an iatrogenen Hirnschäden - welcher Ursache auch immer - leiden, zu finden und durchzuführen. In diesem Rahmen sollten die wachsenden Bemühungen zur Rehabilitation von Opfern von Kopfverletzungen auf Patienten, die durch neuroleptische Behandlung geschädigt wurden, ausgeweitet werden.
- Sechstens stellt die Gefahr von Schädigungen der höchsten Gehirnzentren einen weiteren Grund für eine kompromißlose Neubewertung der Grundannahmen dar, die hinter dem Gebrauch von Neuroleptika stehen. Es muß jede Anstrengung unternommen werden, ihren Gebrauch einzuschränken.
- Siebtens sollte den nicht-pharmakologischen Behandlungsalternativen durch Fachleute (Breggin, 1980d; Karon und Vandenbos, 1981; Mosher und Burti, 1989; Walkenstein, 1972) sowie Selbsthilfegruppen (Chamberlin, 1978; Low, 1950; Zimman et al., 1987) mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden.
- Schließlich sollte das Recht des Patienten, eine Behandlung abzulehnen - in der sonstigen Medizin selbstverständlich - konsequenter auf die Psychiatrie ausgeweitet werden. Der beste Schutz gegen mißbräuchliches Verschreiben von Medikamenten ist eine freiwillige Psychiatrie auf der Grundlage informierter Zustimmung.

Niemals zuvor in der Geschichte sind der psychiatrische und der medizinische Berufsstand mit einer iatrogenen Tragödie solcher Ausmaße wie der neuroleptikainduzierten Epidemie tardiver Dyskinesien, bleibender kognitiver Defizite, tardiver Demenz und Hirnatrophie konfrontiert gewesen. Es ist Zeit für unseren Berufsstand, für die Schäden, die er Millionen von Patienten in der ganzen Welt zufügt, die Verantwortung zu übernehmen.