

Metronomsyndrom unter Kombinationsbehandlung mit Prothipendyl und Antidementiva

Susanne Stübner, Muamer Omerovic, Till Krauseneck, Harald Hampel und Renate Grohmann, München

Aus dem Projekt Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP) berichten wir über das Auftreten eines alternierenden Pisa- beziehungsweise Metronomsyndroms unter Polypharmakotherapie (u. a. Galantamin, Memantin und Prothipendyl). Pisa-Syndrome wurden in den letzten Jahren nicht mehr nur unter antipsychotischer, sondern auch unter Therapie mit Acetylcholinesterase-Hemmern beobachtet.

Schlüsselwörter: Dystonie, Acetylcholinesterase-Hemmer, Galantamin, Memantin, Prothipendyl, Pisa-Syndrom, Metronomsyndrom

Psychopharmakotherapie 2006;13:70–1.

Ekblom et al. beschrieben 1972 bei drei älteren Patientinnen eine ungewöhnliche Haltung mit einer tonischen Seitwärtsbeugung und einer leichten Rotation des Rumpfes in der Sagittalebene, die beibehalten wurde im Liegen, Sitzen, Stehen und Laufen [3]. Da das besondere Syndrom unter einer Behandlung mit Butyrophenonen auftrat, wurde es als unerwünschte Arzneimittelwirkung interpretiert und nach dem berühmten italienischen Renaissance-Gebäude „Pisa-Syndrom“ benannt.

Erst Jahre nach der Erstbeschreibung wurden weitere Episoden von Pisa-Syndromen unter diversen Antipsychotika als Einzelfallberichte, kumulative Kasuistiken und schließlich größere Fallstudien veröffentlicht; im Rahmen einer Auswertung der AMSP-Daten zu diesem eigentümlichen klinischen Syndrom wurde die bis dato erschienene Literatur in einer Übersicht dargestellt [7] und es wurden einige zu vermutende konstellative Faktoren für die Entstehung eines Pisa-Syndroms aufgelistet: In Übereinstimmung mit den Erstbeschreibungen fanden sich als *Risikofaktoren* für Pisa-Syndrome unter Antipsychotika: weibliches Geschlecht, höheres Alter und organische Vorschädigung. Des Weiteren wurde er-

sichtlich, dass allen Pisa-Syndromen innerhalb von 14 Tagen *Änderungen der Medikationen*, meist Neuansetzen oder Dosiserhöhungen, vorangegangen waren und überwiegend eine Polypharmakotherapie bestand.

Ein *alternierendes Pisa-Syndrom* – mit abwechselnd zu beiden Körperseiten auftretender Symptomatik – beobachteten Bruneau und Stip bei einer 45-jährigen schizophrenen Patientin unter Clozapin; für das bizarre klinische Erscheinungsbild verwandten sie erstmals den Begriff „Metronomsyndrom“ (metronome syndrome) [1].

Die dem Pisa-Syndrom zugrunde liegenden *Pathomechanismen* sind im Detail bis heute nicht geklärt, diskutiert wurden Neurotransmitter-Ungleichgewichte, zunächst naheliegenderweise des dopaminergen Systems, in den letzten Jahren aber auch zunehmend des cholinergen Systems: Für eine solche Beteiligung sprachen auch der Fallbericht eines spontan auftretenden Pisa-Syndroms bei einem Patienten mit Alzheimer-Erkrankung [6] und die in den letzten Jahren publizierten Fallberichte von Pisa-Syndromen unter Acetylcholinesterase-Hemmern in Kombinationsbehandlungen [4, 9], Monotherapie [2] und sogar unter monotherapeutischer

Reexposition [5]. In einer kürzlich erschienenen Arbeit wurden im Rahmen einer systematischen Kohortenuntersuchung von 7395 Patienten, die an einer Alzheimer-Krankheit litten, innerhalb von zwei Jahren drei Fälle von Pisa-Syndromen unter Medikation mit Acetylcholinesterase-Hemmern beobachtet, und die Autoren äußerten die Vermutung, dass mit einer vermehrten Anwendung dieser Antidementiva auch Pisa-Syndrome in Zukunft häufiger zu beobachten sein dürften [8].

Fallbericht

Hier wird über den Fall eines alternierenden Pisa-Syndroms (Metronomsyndroms) bei Behandlung mit unter anderem Prothipendyl, Galantamin und Memantin berichtet, das im Rahmen des AMSP-Projekts erfasst wurde.

Ein 79 Jahre alter Patient, bei dem eine seit etwa fünf Jahren schleichende demenzielle Entwicklung zu eruieren war,

Dr. med. Susanne Stübner, Dr. med. Muamer Omerovic, Dr. med. Till Krauseneck, Prof. Dr. med. Harald Hampel, Dr. med. Renate Grohmann, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Nussbaumstraße 7, 80336 München

wurde zu weiterer Diagnostik und Therapieoptimierung stationär aufgenommen. Im Verlauf konnte aus Anamnese, klinischer Untersuchung, laborchemischen Analysen von Blut und Liquor, neuropsychologischen, neurophysiologischen, strukturell und funktionell bildgebenden Verfahren die Diagnose eines mittelgradigen demenziellen Syndroms bei klinisch wahrscheinlicher Alzheimer-Krankheit gemischter Ätiologie mit vaskulärer Komponente gestellt werden (ICD-10: F00.2). Bei dem Patienten waren zudem ein Diabetes mellitus Typ 2, eine Hyperlipidämie und eine Hypertonie vorbekannt; vor fünf Jahren hatte er sich einer Dreifäß-Bypass-Operation unterzogen. Die auch auf Station weitergeführte Vorbehandlung bestand in dem Alpha-Glucosidasehemmer Acarbose (Glucobay®; 200 mg/d), dem Lipidsenker Pravastatin (Pravasin®; 20 mg/d), dem Beta-blocker Metoprolol (50 mg/d), dem Angiotensin-Konversionsenzym-(ACE-) Hemmer Captopril (Captogamma®; 25 mg/d) sowie Acetylsalicylsäure (ASS®; 100 mg/d).

Nach einem etwa zwei Jahre zuvor erfolgten Behandlungsversuch mit Donepezil (Aricept®; Dosierung unbekannt) war eine Woche vor Aufnahme auswärts eine Anbehandlung mit *Galantamin* begonnen worden (Reminyl®, eingenommene Tagesdosis nicht sicher eruierbar). Die Galantamin-Medikation wurde mit einer Tagesdosis von 8 mg auf Station weitergeführt, ebenso wie die seit etwa einem halben Jahr bestehende Vormedikation mit dem Glutamatmodulator *Memantin* (Axura®, unbekannte Dosierung; auf Station Ebixa®, 10 mg/d). Auf Station erhielt der Patient zusätzlich wegen Schlafstörungen und leichter Unruhe *Prothipendyl* (Dominal®; 20 mg) als Bedarfsmedikation, die auch zunächst täglich appliziert wurde.

Vier Tage nach Aufnahme entwickelte der Patient eine Schiefhaltung mit Flexion des Rumpfes zur linken Seite und leichter Rotation. Diese Position wurde im Sitzen, Liegen, Stehen und Gehen beibehalten, führte aber zu keiner subjektiven Beeinträchtigung. Weitere, speziell neurologische Symptomatik

bestand nicht. Ein Pisa-Syndrom wurde diagnostiziert. Die Bedarfsmedikation wurde umgehend von dem Neuroleptikum Prothipendyl auf das Benzodiazepin Lorazepam (Tavor®; 0,25 mg) umgesetzt. Die Haltungsanomalie bildete sich innerhalb von zwei Tagen vollständig zurück.

Am darauf folgenden Tag zeigte der Patient die oben beschriebene Symptomatik erneut – diesmal jedoch zur anderen Seite, und erneut wurde ein Pisa-Syndrom diagnostiziert. Am selben Tag stürzte der Patient, wobei er sich jedoch glücklicherweise nicht verletzte. Obwohl die Medikation diesmal unverändert beibehalten wurde, bildete sich die Haltungsanomalie rasch zurück und war bereits einen Tag später wieder abgeklungen.

Diskussion

Der Fall erschien zunächst deswegen bemerkenswert, weil alternierende Pisa- beziehungsweise Metronomsyndrome bislang insgesamt selten beschrieben worden waren. Ferner kann der vorliegende Fallbericht in Übereinstimmung mit den in der letzten Zeit vermehrt aufgetretenen Berichten als Hinweis darauf angesehen werden, dass diese unerwünschte Wirkung nicht nur im Zusammenhang mit *neuroleptischen Substanzen*, sondern auch unter *Antidementiva* auftreten oder zumindest verstärkt werden kann.

Dabei muss hier neben *Galantamin* auch eine Beteiligung von *Memantin* diskutiert werden, unter dem laut Fachinformation gelegentlich Gangstörungen auftreten und welches in den durch das AMSP erfassten Fällen von Pisa-Syndromen bereits zweimal als mögliches mitverursachendes Agens beurteilt worden war.

Bemerkenswert ist in diesem Fall auch die Beteiligung von *Prothipendyl*, unter dem in so niedriger Dosis eine Bewegungsstörung sehr ungewöhnlich ist und in AMSP bisher nicht beobachtet wurde.

Durch das Sturzereignis erlangte der vorliegende Fall eine zusätzlich gravierende, durch das Alternieren der Sym-

ptomatik eine weitere bizarre Komponente.

Polypharmakotherapie war bereits als prädisponierender Faktor für die Entwicklung eines Pisa-Syndroms beschrieben worden und zeigte sich auch im vorliegenden Fall. Erneut ist auf die Problematik hinzuweisen, dass *Kombinationsbehandlungen* die Sensitivität und Neigung zur Ausbildung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erhöhen, insbesondere bei älteren Patienten und bei Vorliegen einer organischen Vorschädigung.

Literatur

1. Bruneau MA, Stip E. Metronome or alternating Pisa syndrome: a form of tardive dystonia under clozapine treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:229–32.
2. Cossu G, Melis M, Melis G, Maccioni E, et al. Reversible Pisa syndrome (pleurothotonus) due to the cholinesterase inhibitor galantamine: case report. *Mov Dis* 2004;19:1243–4.
3. Ekbom K, Lindholm H, Ljungberg I. New dystonic syndrome associated with butyrophenone therapy. *Z Neurol* 1972;202:94–103.
4. Kwak YT, Han IW, Baik J, Koo MS. Relation between cholinesterase inhibitor and Pisa syndrome. *Lancet* 2000;355:2222.
5. Miyaoka T, Seno H, Yamamori C, Inagaki T, et al. Pisa syndrome due to a cholinesterase inhibitor (donepezil): a case report. *J Clin Psychiatry* 2001;62:574.
6. Patel S, Tariot PN, Hamill RW. Pisa syndrome without neuroleptic exposure in a patient with dementia of the Alzheimer type. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1991;4:48–51.
7. Stübner S, Padberg F, Grohmann R, Hampel H, et al. Pisa syndrome (pleurothotonus): report of a multicenter drug safety surveillance project. *J Clin Psychiatry* 2000;61:569–74.
8. Vanacore N, Suzzareddu G, Maggini M, Casula A, et al. Pisa syndrome in a cohort of Alzheimer's disease patients. *Acta Neurol Scand* 2005;111:199–201.
9. Villarejo A, Camacho A, Garcia-Ramos R, Moreno T, et al. Cholinergic-dopaminergic imbalance in Pisa syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2003;26:119–21.