

Blutzellschäden unter Neuroleptika¹

z.B. Agranulozytose bei Leponex

Rote Blutkörperchen zerplatzen – Weiße Blutkörperchen sterben – Agranulozytose: Resignation der 'Gesundheitspolizei' – Vorboten des Todes – Ausnahme Leponex? – Häufigkeitsangaben

Für Psychiater ist die Tatsache unbestritten,

... daß von fast ausnahmslos allen sogenannten trizyklischen Psychopharmaka im Laufe der Jahre Blutzellschädigungen bekannt wurden, die zumeist als Agranulozytosen (*Zerstörung der weißen Blutkörperchen*) aufgetreten sind. (Helmchen u.a. 1975, S. 2961)

Blutzellschäden wie die Agranulozytose, ein Absterben der weißen Blutkörperchen mit lebensgefährlichen Folgen, gelten als schwerwiegende Risiken für die Neuroleptika-Betroffenen, egal welche Neuroleptika sie im einzelnen verabreicht bekommen. Aufgrund der toxisch-allergischen Körperreaktion kommt es zu verschiedenartigen Veränderungen des Blutbilds, z.B. zur Bluttyskiasie (fehlerhaften Blutzusammensetzung). Häufig fördert die Untersuchung des Bluts von Neuroleptika-Behandelten eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit zutage, was auf einen akuten Abwehrkampf des Organismus hinweist.

Blutbestandteile und Blutschädigungen

Blut setzt sich zusammen aus der Blutflüssigkeit und verschiedenen festen Blutbestandteilen. Die Blutflüssigkeit wird gebildet u.a. aus Wasser, Eiweiß, Mineralstoffen, Hormonen, dem für die Blutgerinnung wichtigen Fibrin (Blutfaserstoff) und den Gerinnungsenzymen wie z.B. Prothrombin. Zu den festen Blutbestandteilen zählen die roten und weißen Blutkörperchen sowie die Blutplättchen. Die Erythrozyten (roten Blutkörperchen) werden, gesteuert von Hormonen, im Knochenmark gebildet. Sie und speziell der rote Blutfarbstoff Hämoglobin dienen dem Sauerstofftransport. Die Thrombozyten (Blutplättchen) werden zur Blutgerinnung benötigt. Als Gesundheitspolizei des Körpers gelten die Leukozyten (weißen Blutkörperchen):

In großen Mengen sammeln sie sich dort im Gewebe, wo Bakterien eingedrungen sind, umschließen sie mit ihrem Zelleib und fressen sie auf. Ebenso können sie Gewebstrümmer und Fremdkörper auflösen. (Mommesen 1974, S. 110)

Neuroleptika führen, wie Psychiater in ihren Zeitschriften mitteilen, zur Schädigung des Knochenmarks, zur Knochenmarksdepression. Diese schlägt sich nieder in Schädigungen der roten Blutkörperchen wie z.B. in hämolytischer Anämie (Absterben der roten Blutkörperchen durch Zerplatzen); diese Erkrankung endete für einige Neuroleptika-Betroffene tödlich. Außerdem kann sich der Gehalt an rotem Blutfarbstoff und am Blutgerinnungsenzym Prothrombin verringern.

Auch die Zahl der weißen Blutkörperchen kann unter Neuroleptika-Einfluß auf krankhafte Werte sinken; dann spricht man von Leukopenie, Leukozytopenie oder Leukozytensturz. Am bekanntesten unter den Neuroleptika-bedingten Blutzellschäden ist die Agranulozytose; die fast vollständige oder gar totale Vernichtung der Granulozyten, die 67% der Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen ausmachen. Je nach Ort der Bildung lassen sich die weißen Blutkörperchen unterscheiden in Granulozyten und Monozyten (im Knochenmark) sowie Lymphozyten (in Lymphknoten, Milz und Leber). Granulozyten wiederum können nach Form und Färbung unterteilt werden in Neutrophilen, Eosinophilen und Basophilen. Die Auswirkung der Neuroleptika auf die weißen Blutkörperchen kann viele Formen annehmen:

- Eosinophilie (krankhafte Vermehrung der Eosinophilen), manchmal, so Psychiater Hippius, ganz exzessiv;
- Neutropenie und Agranulopenie (unterschiedliche Schweregrade krankhafter Verminderung der Neutrophilen);
- Absterben von Monozyten oder Monozytose (krankhafte Vermehrung der Monozyten);
- ausgeprägte Lymphozytose (krankhafte Vermehrung der Lymphozyten);
- Granulozytopenie (krankhafte Verminderung der Granulozyten) bis hin zur totalen Granulozytopenie, der Agranulozytose.

Bekannt sind Psychiatern als Neuroleptika-Auswirkung auch Thrombozytopenie (Blutplättchenmangel) und Panzytopenie (Zerstörung der gesamten festen Blutbestandteile).

Agranulozytose (Zerstörung der weißen Blutkörperchen)

In 13% der Agranulozytosen tritt (als einziges sichtbares Symptom) Fieber auf, in 31% Schlundkopf- und Mandelentzündung, in 12% Ohrentzündung, in 13% Hautentzündung, in je 6% Lungenentzündung und Blutvergiftung. Die Begleitsymptome, die sich unter Neuroleptika-bedingter Agranulozytose entwickeln, führen zum Tod, wenn man die ursächliche Granulozytopenie oder Agranulozytose zu spät entdeckt und den Dahinsiechenden weiter Neuroleptika verabreicht. Eine Agranulozytose mit Todesfolge kann grundsätzlich bei allen Neuroleptika auftreten. Kurt Heinrich, Psychiater, erwähnt den seiner Meinung nach nicht unerheblichen Aufwand bei Blutbildkontrollen und warnt:

Es ist inzwischen allgemeines psychiatrisches Erfahrungsgut, daß auch die »klassischen« Neuroleptika Agranulozytosen verursachen können. Auch hier ist also – aufwendige – Vorsicht geboten. (Heinrich 1989, S. 264)

Frauen sind von der Agranulozytose, die bereits nach einer Behandlungsdauer von einer Woche, aber auch noch nach einem Jahr eintreten kann, neunmal so häufig betroffen wie Männer. Der mikroskopische Autopsiebefund an der Leiche eines psychiatrisierten 29jährigen US-Amerikaners, der an einer Granulozytopenie nach Chlorpromazin-Behandlung gestorben war, zeigte, so Joseph Campbell, Leichenbeschauer in Chicago, merkwürdige Verletzungen des Herzmuskels, die den Herd einer empfindlichen Reaktion des Herzens auf das Chlorpromazin darstellen. Dem 'Patienten' hatte man Chlorpromazin verabreicht, nachts zusätzlich das Schlafmittel Chloralhydrat und ab dem 23. Tag der Anstaltsunterbringung steigende Dosen des Neuroleptikums. Schon am 13. Tag

hatte er hohes Fieber und Lungentzündung, wogegen er Herzmittel erhielt. Die Zahl der Granulozyten sank bedrohlich. Schließlich stellte man die Verabreichung des Neuroleptikums ein, neun Tage später normalisierte sich die Zahl der weißen Blutkörperchen, und nach Verabreichung von Aspirin auch die Körpertemperatur. Jetzt bekam der Mann zwei Tage lang Seco- und Phenobarbital, zwei Schlafmittel; das Fieber kehrte zurück, der Mann erhielt erneut Herzmittel,

... starb aber, ruhig, 42 Tage nach der Einlieferung und 13 Tage nach Absetzen der Therapie mit Chlorpromazin. (...) Unter mikroskopischer Betrachtung bestanden die interstitiellen (*in den Gewebezwischenräumen liegenden*) Herde der Myokard-Nekrose (*des abgestorbenen Herzmuskelgewebes*) aus einem dichten eosinophilen Koagulum (*sich aus Eosinophilen zusammensetzenden Blutgerinnseln*) aus Myoplasma (*Protoplasma [lebende Zellsubstanz] der Muskelzellen*), das eine Zenkersche (*wachsartige*) Degeneration und, in den unmittelbaren Verletzungen, eine zentrale Verklumpung und Agglutination (*Verklebung von Zellen, z.B. von Bakterien und roter Blutkörperchen als Wirkung von Antikörpern*) der Kerne offenbarte. In einigen der Verletzungen waren Anitschkowsche Myozyten (*im Rhythmuszentrum des Herzens gelegene Zellen*) kranzförmig zersplittet. Einige Herde enthielten Myofibrillen (*Muskeln-, Nervenfasern*), in denen das Sarkoplasma (*Protoplasma [lebende Zellsubstanz] der Muskelfasern*) fehlte, ebenso enthielten sie Flecken von Gewebeneubildung, die an die Stelle des Myokards (*Herzmuskels*) getreten waren. (Campbell 1960, S. 134)

Vorboten der Agranulozytose

Nur vielleicht besteht in den Augen Brigitte Woggons von der Zürcher Universitätsanstalt für Neuroleptika-Behandelte die Gefahr einer Agranulozytose, die sich durch Infektionen ankündigt, so ein Bericht der Mediziner-Zeitschrift *Selecta* vom 9. Mai 1988:

Dauernde Blutkontrollen hält Frau Woggon nicht für sinnvoll. Der Patient sollte aber unbedingt aufgeklärt werden, daß er bei Infektionen vielleicht gefährdet ist ... (K. 1988, S. 1409)

Möglicherweise schätzt sie den Wert regelmäßiger Blutkontrollen auch deshalb gering ein, weil es sich im Prinzip um Plazebo-Kontrollen handelt; Hans Joachim Kähler zur Wirksamkeit dieser Prophylaxe (Vorbeugung):

Da der Beginn der Agranulozytose oft fulminant (*explosiv*) ist, kommt solchen Blutbildkontrollen natürlich nur ein relativer prophylaktischer Wert zu. (Kähler 1967S. 127)

Da zudem der zeitliche Verlauf des Neuroleptika-Abbaus im Organismus großen intra-individuellen Schwankungen unterliegt, sind Neuroleptika-Behandelte somit zu jeder Zeit während der Verabreichung von einer Agranulozytose bedroht.

Agranulozytosen treten gelegentlich mit Vorboten auf. Dies können Krankheiten aller Art sein, vorwiegend Entzündungen. Die Gefährdeten und ihre Angehörigen werden in aller Regel nicht über diese Vorboten informiert, sie können die drohende Gefahr nicht erkennen. Nach internen Mitteilungen von Psychiatern

können folgende Symptome den Beginn einer möglicherweise tödlich verlaufenden Agranulozytose ankündigen: Entzündungen im Mund- und Rachenraum, Fieberanstieg, Schüttelfrost, Schwitzen, Schwächegefühl, Hinsägigkeit, Hautausschlag, Gelenkschmerzen, Gelbsucht, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Durchfall. Wird eine durch die Neuroleptika-Behandlung verursachte Zerstörung der weißen Blutkörperchen nicht rechtzeitig festgestellt, die Neuroleptika-Behandlung nicht sofort beendet, kann es aufgrund der körperlichen Abwehrschwäche leicht zu tödlichen Folgeinfektionen kommen. Wie Hans Amsler aus der Forschungsabteilung des Schweizer Chemieunternehmens Sandoz Ltd. schreibt, verläuft eine Neuroleptika-bedingte Agranulozytose nach außen hin zumeist als fiebrige Tonsillitis (Mandelentzündung), geht dann über in Pneumonie (Lungenentzündung) und Septikämie (Blutvergiftung) und endet in Nieren- oder Herzversagen; dieses letzte Symptom wird dann zur offiziellen Todesursache erklärt. Auch andere Infektionen können Anzeichen einer beginnenden Agranulozytose sein, so z.B. Otitis (Ohrentzündung), Pharyngitis (Rachenkatarrh; Schlundkopfsentzündung), Halsentzündung, Glossitis (Zungenentzündung), Stomatitis (Entzündung der Mundschleinhaut), Gingivitis (Entzündung des Zahnfleischsaums), Angina, Lymphknotenschwellungen oder Leberzellenschäden.

Soweit die Neuroleptika-Betroffenen eine Agranulozytose überleben, kann im Anschluß daran eine Leukozytose (krankhafte Vermehrung der weißen Blutkörperchen) entstehen; diese Krankheit, die nicht selten auftritt, vermag durchaus einen leukämischen, d.h. mit hohem Fieber, Blutvergiftung und Blutungen einhergehenden, Charakter anzunehmen.

Agranulozytose und Leponex

Nachdem sich im Frühsommer 1975 in Südschweden eine ganze Todesserie von Leponex-Opfern nicht weiter verschweigen ließ, mußten Psychiater ihre bis dahin übliche Begründung fallenlassen, bei den Toten hätte eine individuelle Prädisposition vorgelegen, also eine Veranlagung zur Agranulozytose, die mit der Neuroleptika-Verabreichung im Grunde nichts zu tun hätte. Der Verdacht, daß Leponex besonders bei Ausbleiben von Blutkontrollen (einschließlich Zählen der weißen Blutkörperchen) zur lebensgefährlichen Zerstörung der weißen Blutkörperchen führt, hatte fast ein Jahrzehnt bestanden; viele der Behandelten hätten durchaus gerettet werden können, hätte man das Leponex bei Erreichen kritischer Blutwerte abgesetzt. Um den Verdacht der Agranulozytose-fördernden Wirkung des Leponex wissenschaftlich zu erhärten, führten Psychiater schließlich – anstelle eines Leponex-Stops – eine vergleichende Reihenuntersuchung durch, nachzulesen in dem Artikel »Clozapine-induced agranulocytosis: a situation report up to August 1976« von B. Aderman, B. und Richard W. Griffith im *European Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 11 (1977), S. 199 – 201. Eine Gruppe von 'Patienten' erhielt acht Jahre lang bei wöchentlicher Blutkontrolle Leponex; dabei entwickelten sich fünf Agranulozytosen, ein Behandelter starb. Bei der gleich großen Parallelgruppe, deren Blut man während der Leponex-Verabreichung nicht laufend untersuchte, entstanden zehn Agranulozytosen, sieben Behandelte starben. Noch im November 1974 hatte die Wander GmbH aus Frankfurt/Main, die deutsche Herstellerfirma des

Leponex, ihr Produkt im *Nervenarzt* als gut verträglich angepriesen und wörtlich formuliert:

Im Urteil klinischer Prüfer wurde Leponex als die interessanteste Substanz seit dem Chlorpromazin und als echter Fortschritt in der Psychopharmakotherapie bezeichnet. (Wander GmbH 1974, S. A8)

Wie bei allen anderen psychiatrischen Psychopharmaka entstehen bei Leponex – nur öfter durch die spezielle Knochenmark-schädigende Wirkung – Entzündungen aller Art. Laut psychiatrischen Veröffentlichungen überleben in ca. 40% aller Fälle die Betroffenen eine Agranulozytose nicht. Im speziellen Fall der Leponex-bedingten Agranulozytose beträgt die offizielle Sterblichkeitsrate 50%. Da öffentlich bekannt wurde, daß bei Leponex die Rate der tödlich verlaufenden Agranulozytosen um ca. 10% höher ist als bei anderen Neuroleptika, sind Psychiater inzwischen bei der Anwendung dieses Neuroleptikums offiziell zu gewissen formalgesetzlichen Auflagen verpflichtet. Seit dem 1. Januar 1979 müssen sich z.B. in der Bundesrepublik Deutschland Leponex-verabreichende Psychiater gegenüber der Herstellerfirma schriftlich verpflichten, die Behandelten über das Risiko einer Agranulozytose aufzuklären und regelmäßig Blutbildkontrollen vorzunehmen. Außerdem müssen sie in den ersten 18 Behandlungswochen die weißen Blutkörperchen (Leukozyten) wöchentlich zählen, da in diesem Zeitraum 90% der Agranulozytosen eintreten. Wie die 10% 'Fälle', bei denen die Leponex-Behandlung nach Ablauf der ersten 18 Wochen eine Agranulozytose hervorruft, wirksam geschützt werden sollen, wird in der psychiatrischen Literatur nicht erwähnt; ebenso fehlen Aussagen zu einem wirksamen Schutz derjenigen zu 40% tödlich verlaufenden Agranulozytosen, die bei der Behandlung mit anderen Neuroleptika auftreten. Die im Ausnahmefall Leponex vorgeschriebenen, ansonsten gelegentlich von Psychiatern interessehalber freiwillig oder zur Überprüfung der Neuroleptika-Einnahme durchgeführten Blutbildkontrollen sind, wie oben erwähnt, kein sicherer Schutz vor Agranulozytosen.

Für Psychiater stellt sich das Problem in anderer Weise als für die Betroffenen dar: Gemeinsam mit dem Bundesgesundheitsamt bedauern sie die eingeschränkte Verwendungsmöglichkeit des Leponex mit dem Hinweis, »... zahlreichen Patienten werde ein wirksames Mittel vorerthalten.« Dabei kann es, wie Ross Baldessarini und Frances Frankenburg von der Harvard Medical School in Boston im *New England Journal of Medicine* mitteilen, unter Leponex offenbar zu einer Reihe vielfältigster Störungen des Zentralnervensystems und des Vegetativums kommen: z.B. zu epileptischen Anfällen (weshalb manche Psychiater gleichzeitig auch noch Antiepileptika verabreichen), Erhöhung des Prolaktinspiegels (die erhöhte Ausschüttung dieses Hormons wird als krebsfördernder Faktor verdächtigt), Blutdruckabfall (verbunden mit Übelkeit und Erbrechen), exzessivem Speichelfluß (speziell während des Schlafs), Tachykardie (Herzjagen), Verwirrtheit und Delir, und bei mindestens einem Drittel der Behandelten nehme das Gewicht merklich zu. Da in den USA die jährlichen Kosten für Leponex einschließlich der notwendigen Blutbildkontrollen immerhin ca. 9000 \$ pro 'Patient' betragen sollten, weigerten sich einige Bundesstaaten lange Zeit, die Verabreichung von Leponex im Rahmen öffentlicher Hilfsprogramme zu finanzieren:

Obwohl Clozapin (*Leponex*) einen einzigartigen antipsychotischen Wirkstoff ohne die meisten der charakteristischen neurologischen Begleitwirkungen der neuroleptischen Standardwirkstoffe darstellt, ist es mit seinen hohen Kosten, dem notwendigen Aufwand und dem Risiko von Anfällen und Agranulozytose weit entfernt von einem Ideal für die Behandlung von Patienten mit stark behindernden ernsthaften psychischen Krankheiten. Sein Wiedererscheinen 30 Jahre nach seiner Patentierung unterstreicht den wesentlichen Mangel an Fortschritt bei der Entwicklung wirksamerer und sicherer antipsychotischer Medikamente. (Baldessarini / Frankenburg 1991, S. 752)

Clozapin (*Leponex*) gilt Psychiatern deshalb als Ausnahme, weil es – im Gegensatz zu allen übrigen Neuroleptika – nur gelegentlich ein Parkinsonoid (Syndrom der Schüttellähmung) hervorrufen soll, dafür angeblich keine Akathisie (Sitzunruhe) oder hyperkinetische, d.h. durch übermäßige Bewegungsaktivität gekennzeichnete Bewegungsstörungen. Dabei kann Leponex durchaus starke Bewegungsstörungen bewirken, wie Jan Gross von der Universitätsanstalt Hamburg-Eppendorf auf einem Psychiater-Treffen vortrug:

Von 23 Clozapin-Patienten wurde bei 6 Patienten eine Hypokinesie (Bewegungsarmut), bei 3 Patienten eine Hyperkinesie, bei 3 Patienten eine Dyskinesie (Fehlfunktion eines Bewegungsablaufs), bei 2 Patienten Rigor (Muskelstarre), bei 7 Patienten Tremor (Muskelzittern) und bei 4 Patienten Akathisie (Sitzunruhe), Tasikinesie (unstillbarer Bewegungsdrang) beobachtet. (Gross 1976, S. 122)

Häufigkeitsangaben

Von Blutschädigungen sind nahezu alle Neuroleptika-Behandelten betroffen. Nach einem 35fachen Einsatz von Chlorpromazin schreibt Schroetter, bei fast allen 'Patienten' seien erhebliche Steigerungen der Blutsenkungsgeschwindigkeit aufgetreten; Heinz Lehmann gibt für diese Störung eine Rate von 50% an. Blutbildveränderungen sollen laut Aussage von Hiob, Hippius und Kanig »bei sehr viel Kranken« vorkommen, hauptsächlich in Form von Eosinophilie und anschließender Monozytose. In einer anderen Schrift nennt Hippius für Neuroleptika-bedingte Eosinophilie eine Zahl von 40%. Der US-amerikanische Psychiater Jesse Casey untersuchte das Blut von 462 mit einer Neuroleptika-Kombination Behandelten; dabei stieß er 55mal (11,9%) auf Eosinophilie, 74mal (16%) auf Leukozytose (krankhafte Vermehrung der weißen Blutkörperchen) und 17mal (3,7%) auf Leukopenie (krankhafte Verminderung der weißen Blutkörperchen). Dieselbe Leukopenie fand Darling in 3% aller Behandlungen mit Fluphenazin (Prolixin, Lyogen, Omca).

Psychiater geben, wie oben dargestellt, die offizielle Todesursache an Agranulozytose Gestorbener oft als Nieren- oder Herzversagen aus. Entsprechend gering sind die Angaben zur tatsächlichen Todesursache. Hippius nennt als Zahlenangabe für Neuroleptika-bedingte Agranulozytosen gerade 0,1%. Aussagen zu Annäherungswerten, wie häufig hinter sogenannten unerklärbaren Todesfällen Agranulozytosen versteckt sein können, machen Psychiater nicht.

(1) Dieser Artikel ist eine überarbeitete Fassung des Abschnitts »Neuroleptika, Knochenmark und Blutbild«, veröffentlicht in meinem Buch »Der chemische Knebel – Warum Psychiater Neuroleptika verabreichen«, 3. Auflage, Berlin: Peter Lehmann Antipsychiatrieverlag 1993, S. 180 – 184. Alle Aussagen stammen von Psychiatern. Im »Chemischen Knebel« findet sich noch ein Vielzahl weiterer Literaturangaben zu den gemachten Aussagen.

Quellen

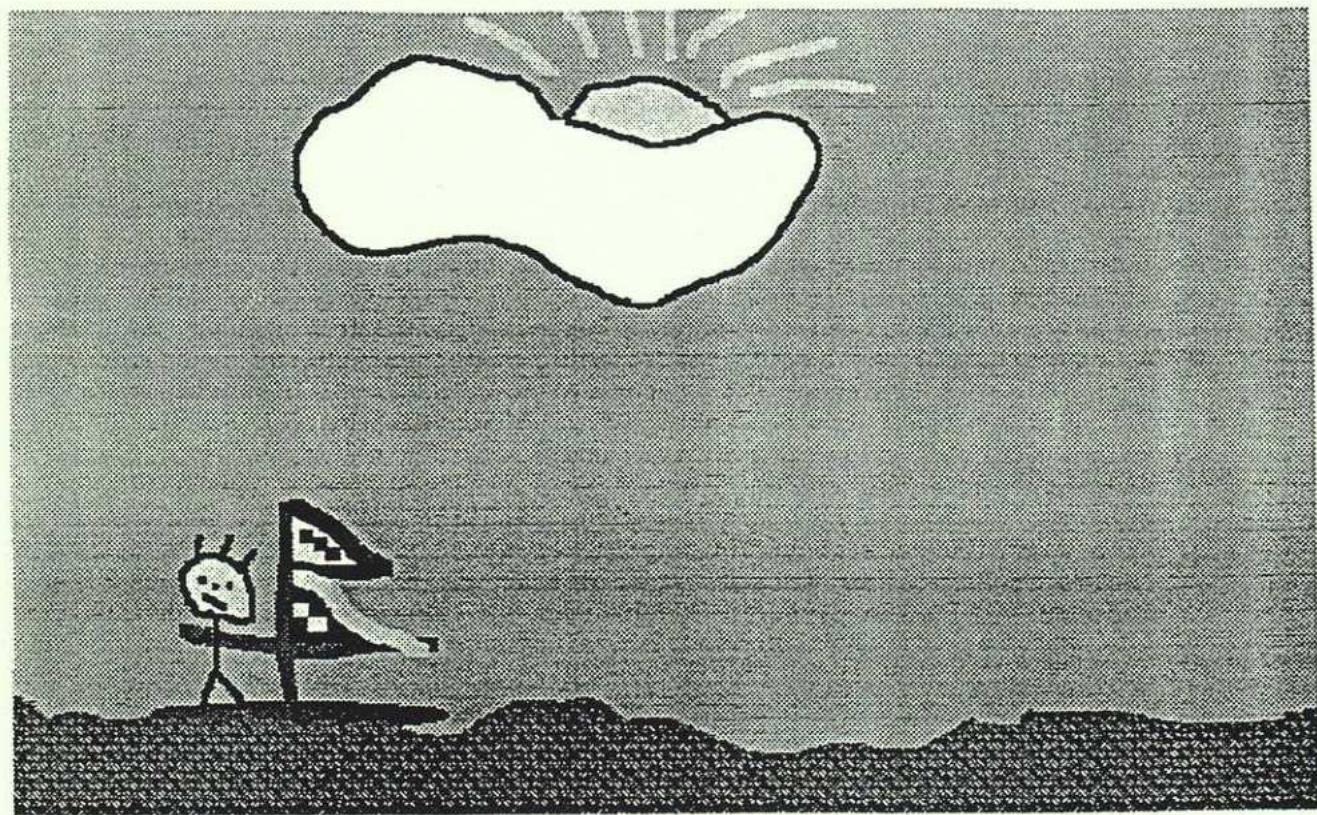
- Baldessarini, Ross J. / Frankenburg, Frances R.: »Clozapine: a novel antipsychotic agent«, in: New England Journal of Medicine, Vol. 324 (1991), Nr. 11, S. 746 – 754
- Campbell, Joseph E.: »Myocardial lesions and granulocytopenia associated with chlorpromazine therapy. Liver necrosis resulting from unsuspected carbon tetrachloride poisoning«, in: American Journal of Clinical Pathology, Vol. 34 (1960), Nr. 1, S. 133 – 138
- Gross, Jan: »Erfahrungen mit Clozapin«, in: Hans-Joachim Haase (Hg.): »Die Behandlung der Psychosen des schizophrenen und manisch-depressiven Formenkreises (Die Behandlung der sogenannten endogenen Psychosen)«, Stuttgart/New York 1976, S. 121 – 124
- Heinrich, Kurt: »Nebenwirkungsgeleitete Pharmakotherapie in der Psychiatrie«, in: Helmchen, Hanfried / Hippius, Hanns (Hg.): »Psychiatrie für die Praxis«, Band 9, München 1989, S. 263 – 266
- Helmchen, Hanfried u.a.: »Über Blutzellschädigungen durch trizyklische Psychopharmaka«, in: Deutsches Ärzteblatt, 72. Jg. (1975), Nr. 43, S. 2961 – 2964
- K., B.: »Unliebsamen Überraschungen vorbeugen: Über Nebeneffekte von Psychopharmaka ofsen sprechen«, in: Selecta, 30. Jg. (1988), Nr. 19, S. 1406 – 1409
- Kähler, Hans Joachim: »Störwirkungen von Psychopharmaka und Analgetika«, Stuttgart 1967
- Mommsen H. / Lexikonredaktion des Brockhaus-Verlags (Hg.): »Der Gesundheitsbrockhaus. Volksbuch vom Menschen und der praktischen Heilkunde«, 2., völlig neubearbeitete Auflage, Wiesbaden 1974
- Wander GmbH: »Die neue neuroleptische Dimension. Leponex«, Werbeanzeige, in: Nervenarzt, 45. Jg. (1974), Nr. 11, S. A8 – A9

Peter Lehmann

Copyright: Peter Lehmann, Berlin

fapi nachrichten

Zeitschrift des Forums Anti-Psychiatrischer Initiativen e.V.



Heft 8 – Herbst 1993