

Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. G. E. STÖRRING)

Über psychotische Erscheinungen bei INH-Entziehung

Von

HANS GRAHMANN und UWE H. PETERS

(Eingegangen am 23. Dezember 1961)

Wiederholt ist über Psychosen berichtet worden, die im Verlauf einer Behandlung tuberkulöser Kranker mit Isonicotinsäurehydrazid (INH) aufgetreten sind. Die bisher mitgeteilten Beobachtungen lassen sich den exogenen Reaktionstypen zuordnen: Delirien (HUNTER; VYSNIAUSKAS u. BRUECKNER; LEHMANN-GRUBE), paranoide Bilder (CHU), paranoid-halluzinatorische Psychosen (BERG; FRANK; KIERSCH; PLEASURE) und katatonen Syndrome (STUCKI; KHANNA). Es ist nicht ganz klar, ob die verschiedenen Krankheitsbilder gemeinsame charakteristische Merkmale haben. Dazu reicht die Zahl der bisher veröffentlichten Fälle nicht aus. Offenbar hat auch noch kein Untersucher Erfahrungen an einem größeren Material sammeln können. Immerhin fällt auf, daß *regelmäßig Unruhe und lebhafte halluzinatorische Erlebnisse* bei klarem oder nur leicht getrübtem Bewußtsein erwähnt werden. Die Amerikaner sprechen in diesem Zusammenhang auch von Schizophrenie oder von schizophrenieartigen Psychosen, womit wohl ebenfalls nur das Fehlen einer Bewußtseinstrübung hervorgehoben werden soll; aus der weiteren Beschreibung geht jedenfalls hervor, daß es sich eben nicht um schizophrene Psychosen handelt.

Im Gegensatz zu den psychischen Störungen *unter* der INH-Behandlung sind die Erscheinungen *bei Absetzen* des Mittels in der Literatur bisher wenig beachtet worden. SELIKOFF, ROBITZEK u. ORNSTEIN berichteten, daß 41 von 65 Patienten, denen nach mehrmonatiger Behandlung das INH abrupt entzogen worden war, innerhalb von 24—48 Std Entziehungserscheinungen bekamen: Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Schwindel, lebhafte Träume, Erregbarkeit, depressive Stimmung, Reizbarkeit und gesteigerte Reflexerregbarkeit. Die Erscheinungen klangen gewöhnlich innerhalb von 1—2 Wochen kontinuierlich ab. Eine Psychose trat bei ihren Fällen nicht auf.

Den bisher einzigen Fall einer Psychose unmittelbar nach Absetzen des INH haben CONRAD u. SCHEIB mitgeteilt. Bei einer 35jährigen Frau zeigten sich auf der Heimfahrt von der Lungenheilstätte die ersten Symptome einer maniformen Psychose, die auf ihrem Höhepunkt mit Schlaf- und Appetitlosigkeit, rauschartiger Erregung, Getriebenheit, Ideenflucht, planlosem Tätigkeitsdrang und dem Gefühl des ständigen

Kräftezuwachses einherging. Die psychotischen Erscheinungen klangen innerhalb einer Woche spontan ab. Während der Erkrankung wurde Wasser retiniert, nach ihrem Abklingen wieder ausgeschwemmt.

Einen zweiten Fall, unter ähnlichen Bedingungen aufgetreten, konnten wir kürzlich beobachten:

Der 62jährige frühere Fremdenlegionär K. hatte 2 Jahre lang in einer Lungenheilstätte bei Paris täglich 500 mg Rimifon bekommen. Am 1. Juli 1961 war er für 5 Tage beurlaubt worden, um in Kiel persönliche Angelegenheiten zu regeln. Rimifon nahm er entgegen ärztlicher Anweisung von diesem Tage an nicht mehr ein. Auf der Reise trank er eine Flasche Bier. Am 2. Juli 1961 bezog er in Kiel ein Hotelzimmer, schließt in der ersten Nacht unruhig, wurde aber nicht auffällig. Am 3. Juli 1961 setzte er das Hotelpersonal durch seine Lebhaftigkeit, sein übergeschäftiges Wesen und seine hastige Sprechweise in Erstaunen. Als er abends nicht einschlafen konnte, trank er eine kleine Flasche Likör zum Teil aus, ohne sich danach ruhiger zu fühlen. Im Gegenteil, seine Unruhe verstärkte sich im Laufe der Nacht. K. fiel jetzt dadurch auf, daß er durch die Korridore des Hotels lief, gegen fremde Türen trommelte, überlaut redete und wiederholt rief, er sei bestohlen worden. Am Morgen fand der Hotelier das Zimmer des K. in größter Unordnung vor. Das Gepäck lag bunt verstreut herum. K. verließ dann das Hotel, indem er etwas von „Polizei“ murmelte. Wenig später wurde er auf der Straße von einem Polizisten aufgegriffen, nachdem er Passanten durch erregtes Reden und Gestikulieren aufgefallen war. Im Polizeibericht ist vermerkt, er rede „so verworren, daß man nicht einmal die Personalien von ihm bekommen konnte“. Als vermutlich geisteskrank wurde er in die Nervenklinik gebracht, wo er bei der Aufnahme ängstlich und argwöhnisch alle erreichbaren Türen aufriss und die im Wartezimmer sitzenden Pat. durch einen nicht abreißenden verworrenen Redefluß aufschreckte.

Auf der Krankenstation bot der vollständig orientierte, abgemagerte und etwas vorgealterte Mann das Bild eines dysphorisch Erregten. Die rauschhaft gesteigerte Stimmung wurde von Gereiztheit, Mißtrauen und verhaltener Angst beherrscht. Wild gestikulierend redete er auf den Untersucher ein, ohne auf Fragen einzugehen oder Einwände zu beachten. Die auffällige Denkstörung ließ sich nicht ohne weiteres in eines der klassischen Muster einfügen. Trotz ständigen Rededranges wurde inhaltlich wenig produziert, dieses Wenige ideenflüchtig aneinandergereiht, unterbrochen durch zahlreiche Verlegenheitsfloskeln, die den bruchstückhaften Gedankengang bis zur völligen Zusammenhanglosigkeit auflösten. K. sprach abgerissen von Lungen-tuberkulose, Alkohol, Sachen erledigen, Bank, Hotel, Rente in Deutschland, Sanatorium in Frankreich, Wiedergutmachung, ohne daß man eine einheitliche Thematik hätte erkennen können. Die Eindringlichkeit der Rede und die übertrieben ausdrucksvolle, fahrläufige und hastige Psychomotorik ließen jedoch vermuten, daß der Kranke etwas für ihn sehr Wichtiges mitteilen wollte. Für Sinnestäuschungen bestand kein Anhalt.

Eine körperliche Untersuchung lehnte der Kranke ab; es konnten lediglich ungewöhnlich lebhafte Muskeleigenreflexe festgestellt werden. Eine Röntgenaufnahme des Thorax wurde geduldet. Es fanden sich Anzeichen einer überwiegend rechtsseitigen produktiv-cirrhotischen Lungentuberkulose mit kavernöser Einschmelzung im re. Oberfeld. Luesspezifische Reaktionen negativ. — Während der folgenden Nacht schließt der Kranke nicht, blieb aber im Bett. Am Morgen des 5. Juli 1961 hatte sich der Zustand gebessert. K. war noch immer ideenflüchtig, doch konnte man nun den Sinn seines hastig und schlecht artikuliert vorgebrachten Wortschwalls ahnen.

Nach einer Tonbandaufnahme:

(Name?) „K...., eh, nicht wahr, ich habe m...., ich habe mich schon, weil ich, eh, Sachen. Ich habe...., hier liegen Akten, wissen Sie, Gericht, Amtsgericht, dort auf der Staatsanwaltschaft, die haben, hm, sich schon, dasselbe ist, wollten sie versuchen.

(Wo wohnen Sie?) Ja, ich bin, wissen Sie, das kann ich nicht, bin ja auch wegen einem einem Hotel, weg... wissen Sie, wo das selbstverständlich ist, daß ich ein Zimmertelefon und, und, eine, eine Birne, wissen Sie, wo Druck, ein Druck ist, eh, noch nicht mal die Möglichkeit ist, daß ich abgesperrt ist, un... mit konf... und nachher aufgeregzt und der Arzt will, jetzt hab' ich, des nachts wollt' ich Sucht, gesucht, das Zimmer, wo wenigstens diese Leute, wissen Sie, Sie hatten mal das ansolln, was mir besorgt, eh, was, we, war wir, das Zimmer werd' ich me gleich sofort, wissen Sie, eh, und ich habe gerade zum Glück.“

Innerhalb der folgenden 24 Std beruhigte sich der Kranke, Schlaf und Appetit kehrten zurück, Residuen der Psychose konnten nicht festgestellt werden. Wegen der offenen Tuberkulose mußte K. in eine Fachabteilung verlegt werden.

Die später erhobene Vorgeschichte in Stichworten:

K., seit je her leicht erregbar und zu dysphorischen Verstimmungen neigend, hat ein abenteuerliches Leben hinter sich. Geboren in Sachsen. Während des ersten Weltkrieges Freiwilliger. Von 1920—1936 Fremdenlegionär. Anschließend verschiedene Beschäftigungen in Paris. Während des zweiten Weltkrieges jahrelang in einem Konzentrationslager. Nach Kriegsende wieder in Frankreich. Seit 1956 Lungentuberkulose. Seitdem fast ständig in Heilstätten. Seit vielen Jahren reichlicher Alkoholkonsum. Vor einigen Jahren 14tägige Entziehungskur in Paris. Hat unregelmäßig Esperal (Disulfiram) genommen, zuletzt 14 Tage vor der Aufnahme in die Nervenklinik. Vorher noch nie in nervenärztlicher Behandlung gewesen. Keine Besonderheiten in der Familie.

Bei einer Nachuntersuchung 4 Wochen später konnte sich K. an alle Ereignisse während der Dauer der Psychose gut erinnern. Er sei erregt gewesen und habe sich bedroht gefühlt. Der neurologische Befund bot nichts Auffälliges. Der röntgenologische Befund war unverändert.

Diskussion

Nach dem psychopathologischen Bild handelt es sich um eine nur 2 Tage anhaltende akute maniforme Psychose mit rauschartig gehobener Stimmung und Gereiztheit, vager paranoider Einstellung gegenüber der Umwelt, unproduktiver Ideenflucht. Bewußtseinstrübung und Sinnesstörungen fehlten.

Differentialdiagnostisch ist eine endogene Psychose, etwa eine echte Manie, auf Grund des psychopathologischen Bildes und wegen der kurzen Dauer wohl auszuschließen. Auch eine akute Alkoholpsychose wird man kaum in Erwägung ziehen. Einmal gibt die Vorgeschichte während der letzten Wochen vor der Aufnahme keine Veranlassung dazu, zum anderen läßt sich die Erkrankung nicht in die bekannten Krankheitsbilder einordnen. Gegen eine maniforme Paralyse sprechen das Fehlen eines entsprechenden Defektes und die negativen Seroreaktionen im Blut. Der Deutung als Disulfiram-Psychose (LAUX; GRAGE; OSTENFELD u.a.) steht der Umstand entgegen, daß der Kranke dieses Mittel schon 2 Wochen

lang nicht mehr genommen hatte. Aus dem gleichen Grunde kommt auch eine Disulfiram-Alkohol-Reaktion kaum in Betracht, abgesehen davon, daß diese schwerlich 2 Tage lang anhält.

Vieles spricht dafür, daß die abrupte Entziehung des monatelang genommenen INH ein wesentlicher pathogenetischer Faktor ist. Die Symptomatologie der Psychose zeigte Anklänge an das von SELIKOFF, ROBITZEK u. ORNSTEIN beschriebene „Entziehungssyndrom“, in dessen Verlauf unter anderem Schlaflosigkeit, Erregbarkeit und gesteigerte Reflexerregbarkeit vorkommen. Vielleicht kann man die von uns beobachtete Geistesstörung als extreme Steigerung dieses Syndroms deuten. Zum anderen ist die Ähnlichkeit des Krankheitsfalles mit der „Entziehungspsychose“ von CONRAD u. SCHEIB unverkennbar.

Allerdings muß man sich fragen, ob das INH der einzige pathogenetische Faktor ist. Wie häufig wird dieses Mittel gegeben und wie selten sind Psychosen dabei aufgetreten! Es liegt daher nahe, Zusatzursachen zu vermuten. Vielleicht besteht eine Beziehung zum Alkoholismus. Diese Möglichkeit ist von LEHMANN-GRUBE, BERG, PAULEIKHOFF bei ihren Fällen diskutiert worden. Auch die Vorgeschichte unseres Patienten gibt Anlaß zu solchen Überlegungen. Aber auch das Grundleiden mag eine Rolle spielen, obwohl wir nicht glauben, daß unser Patient eine der offenbar sehr seltenen symptomatischen Psychosen bei Lungentuberkulose durchgemacht hat, die nur im Endstadium vorkommen sollen (ASCHENBRENNER). Schließlich mag noch die Tatsache Bedeutung haben, daß der Kranke seit jeher charakterlich abnorm gewesen ist. Die pathogenetische Bedeutung solcher zusätzlicher Faktoren ist bei der geringen Zahl der bisher mitgeteilten Beobachtungen noch ebenso unklar wie die Frage, ob Psychosen, die unter der Behandlung mit INH auftreten, sich psychopathologisch eindeutig von jenen unterscheiden lassen, die bei Entziehung auftreten. Der Fall von CONRAD u. SCHEIB sowie unser eigener lassen vermuten, daß eine solche Differenzierung möglich ist.

Zusammenfassung

Es wird über einen 62jährigen tuberkulösen Mann berichtet, bei dem 2 Tage nach abrupter Entziehung von einer täglichen INH-Menge von 500 mg akut eine *symptomatische Psychose mit rauschhafter, ideenflüchtiger Erregung, Reizbarkeit und Dysphorie*, aber ohne Bewußtseinstrübung auftrat. Die Ähnlichkeit des psychopathologischen Bildes mit den als „Entziehungssyndrom“ beschriebenen Erscheinungen nichtpsychotischer Personen und einem von CONRAD u. SCHEIB beschriebenen Fall legen die Vermutung nahe, daß es sich dabei um eine INH-Entziehungs-Psychose handelte.

Literatur

- ASCHENBRENNER, A.: Symptomatische Psychosen bei Lungentuberkulose. *Nervenarzt* **15**, 381–388 (1942).
- BERG, G.: Nebenwirkungen und Dosierung von Isoniazid. *Beitr. Klin. Tuberk.* **110**, 441–448 (1954).
- CHU, J.: Toxic psychosis due to overdosage of isonicotinic acid hydrazide. *W. Va med. J.* **49**, 125–127 (1953).
- CONRAD, K., u. E. SCHEIB: Über akute Psychosen nach Isonikotinsäurehydrazid-behandlung. *Dtsch. med. Wschr.* **78**, 604–607 (1953).
- FRANK, F.: Ausbruch und Verlauf einer unter INH-Behandlung entstandenen Psychose. *Tuberk.-Arzt* **8**, 99–101 (1954).
- GRAGE, H.: Über die Provokation von Psychosen bei der medikamentösen Behandlung des chronischen Alkoholismus (Antabuspsychose). *Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.)* **4**, 108–111 (1952).
- HUNTER, R. A.: Confusional psychosis with residual organic cerebral impairment following isoniazid therapy. *Lancet* **1952 II**, 960–962.
- KHANNA, B. K.: Psychotic reactions following INH and a related compound (CAH). *J. Ass. Phycns India* **9**, 333–338 (1961).
- KIERSCH, T. A.: Toxic organic psychoses due to isoniazid therapy. *U. S. armed. Forc. med. J.* **5**, 1353–1359 (1954).
- LAUX, W.: Psychosen bei Behandlung mit Antabus. *Nervenarzt* **22**, 391–393 (1951).
- LEHMANN-GRUBE, F.: Über Psychosen durch Isonikotinsäurehydrazid. *Tuberk.-Arzt* **10**, 160–169 (1956).
- OSTENFELD, J.: Exogenous manias following antabuse medication. *Nord. Med.* **46**, 1036–1040 (1951).
- PAULEIKHOFF, B.: Über psychopathologische Besonderheiten einer unter Isonikotinsäurehydrazid (INH)-Behandlung aufgetretenen Psychose. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **195**, 489–501 (1957).
- PLEASURE, H.: Psychiatric and neurological sideeffects of isoniazid and iproniazid. *A. M. A. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* **72**, 313–320 (1954).
- SELIKOFF, I. J., E. H. ROBITZEK and G. G. ORNSTEIN: Withdrawal symptoms upon discontinuance of iproniazid and isoniazid therapy. *Amer. Rev. Tuberc.* **67**, 212–216 (1953).
- STUCKI, A.: Über psychotische Reaktionen bei tuberkulostatischer Behandlung (Cycloserin und INH). *Praxis* **50**, 592–595 (1961).
- VYSNIAUSKAS, C., and H. H. BRUECKNER: Severe reactions of central nervous system following isoniazid treatment. *Amer. Rev. Tuberc.* **69**, 759–765 (1954).

Dozent Dr. H. GRAHMANN u. Dr. U. H. PETERS,
23 Kiel, Psychiatrische und Nervenklinik der Universität, Niemannsweg 147