

Aus dem Lier Psychiatrischen Krankenhaus, Lier/Norwegen
(Direktor: OTTAR LINGJAERDE)

Behandlung epileptischer Zustände bei psychiatrischen Krankheitsbildern

Klinische Erfahrungen mit einem neuen Psychopharmakon (Tegretal®)

Von

RANDOLF ALNAES

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 10. April 1965)

Die Behandlung psychischer Störungen bei Epileptikern wird in der Literatur nur gelegentlich erwähnt. In psychiatrischen Krankenhäusern haben wir oft Übergänge von leichteren psychischen Störungen bei Epileptikern bis zu Epilepsie als Komplikation bei psychiatrischen Krankheitsbildern. Manchmal gibt es Zusammenhänge zwischen Anfallsfrequenz und Verhaltensstörungen. Beide scheinen wichtig zu behandeln.

Für schizophrenieähnliche Psychosen bei Epileptikern nimmt SLATER¹⁴ an, daß die Ähnlichkeit zwischen diesen Psychosen und Schizophrenie durch die organische Natur der idiopathischen Schizophrenie bedingt ist. Psychosen bei Epileptikern gibt DREYER⁶ im allgemeinen eine düstere Prognose.

Von kurzdauernden Dämmerzuständen oder vorübergehenden psychischen Erscheinungen in Verbindung mit Anfällen abgesehen, wird angenommen, daß psychische Dauerbefunde bei Epileptikern nicht durch die epileptogene Aktivität verursacht, sondern gleichgestellte Erscheinungen einer zugrunde liegenden Krankheit sind (SCHULTE¹³). Zwischen den Anfällen zu beobachtende psychische Erscheinungen dieser Art werden im allgemeinen nicht durch Antiepileptica verbessert, sondern sogar oft verschlechtert. In der Literatur wird z. B. von HENRIKSEN^{8,9} über den psychoseprovozierenden Effekt von Primidon (Mysoline®) und anderen Antiepileptica berichtet.

Psychische Störungen bei Epileptikern werden in gesteigertem Ausmaß durch Ataractica behandelt, wobei die Wahl des Medikamentes von den psychischen Ausfällen abhängig gemacht wird (BONAFEDE³). Bei Chlorpromazin und verwandten Präparaten wurden dagegen von einzelnen Verfassern, z. B. BONNET et al.⁴, ein provozierender Effekt auf epileptische Anfälle angegeben. Medikamente, die sowohl einen antikonvulsiven als auch einen günstigen psychotropen Effekt besitzen, sind selten. Ein solches Medikament ist neuerdings von der Fa. Geigy unter

dem Namen Tegretol (in Deutschland Tegretal®) produziert worden und als Versuchspräparat unter der Bezeichnung G 32883 bekannt. Es wurde hier geprüft.

Mehrere Berichte, die das günstige Resultat bei klinischer und poliklinischer Behandlung bestätigen, liegen bereits vor, z.B. von BONDUELLE et al.⁵, GÜNTEMBERG⁷ und LORGÉ¹⁰. Dies stimmt auch mit meinem eigenen Eindruck vom 3. internationalen Kongreß für Neuropsychopharmakologie in München im Jahre 1962 überein¹. Tegretal soll einen sicheren antikonvulsiven Effekt besitzen, der zur Reduktion der Anfallsfrequenz bei verschiedenen Epilepsieformen geführt hat. Auch die psychotropen Komponenten werden unterstrichen und als eine stimulierende und harmonisierende Wirkung auf das Verhalten des Epileptikers beschrieben. Es wird vermutet, daß diese mit der chemischen Verwandtschaft zu Opipramol (Insidon®) und Imipramin (Tofranil®) zusammenhängt (Abb.1). Tegretal ist auch bei nicht epileptischen Krankheiten versucht worden und soll einen günstigen Effekt u.a. bei Trigeminusneuralgie haben (BLOM²; OFTEDAL¹¹).

Chemie

Tegretal ist ein 5-Carbamyl-5H-dibenzo-(b,f)-azepin-Präparat. Es hat eine Ringstruktur, die mit dem Opipramol identisch ist und unterscheidet

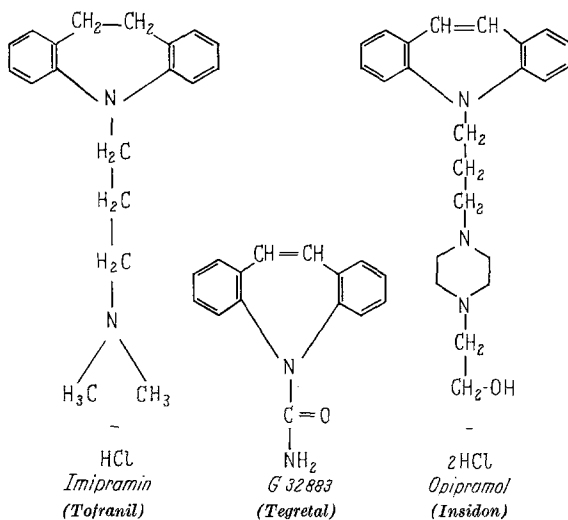


Abb.1. Die Strukturformeln der einzelnen Präparate zum Vergleich

sich von Imipramin durch eine Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffen C₁₀ und C₁₁. Während Opipramol und Imipramin beide eine lange Seitenkette haben, beschränkt diese sich bei Tegretal zu einer Carbamylgruppe (Abb.1).

Tegretal ist in der Struktur von Barbituraten, Hydantoinen, Oxazolidinen und Succinimiden verschieden (TOMAN et al.¹²). Die Seitenkette enthält C = O und NH wie andere Antiepileptica: Diphenyl-hydantoin, Primidon und Phenemal. Das Präparat liegt als Tabletten zu 200 mg Wirksubstanz mit Kerbrille vor.

Krankengut

Die Absicht der Untersuchung war, den angegebenen psychotropen Effekt zu studieren und die antiepileptische Wirkung von Tegretal zu prüfen. Der Versuch wurde in einem psychiatrischen Krankenhaus überwiegend an Dauerpatienten (long-staying patients) mit chronischen psychotischen Störungen durchgeführt.

Das Material besteht aus 17 Patientinnen im Alter von 21–73 Jahren. Die Behandlungsdauer erstreckte sich von 1–3 Jahren. Die diagnostische Verteilung geht aus Tab. 1 hervor.

Epileptische Anfälle wurden bei 14 der Patientinnen beobachtet, die in den meisten Fällen als Grand-mal bezeichnet wurden.

Tabelle 1. *Diagnoseverteilung*

Diagnose	Anzahl der Patienten
Schizophrenie, Epilepsie nach Lobotomie	6
Psych. e imbecillitate mit Epilepsie	4
Psych. e const. mit Epilepsie	3
Psychopathie	2
Psychopathie, Debität	1
Tumor cerebri op. mit Epilepsie	1
Summe	17

Tabelle 2. *Verteilung der Epilepsie nach Ätiologie*

Ätiologie	Anzahl der Patienten
Leukotomie	6
Vasculäre Gehirnleiden, Tumor cerebri, Traumen	4
Unbekannt	4

Tab. 2 zeigt die angenommenen Ursachen der Anfälle. In den meisten Fällen war die Epilepsie eine Komplikation zu einer schweren Geisteskrankheit. Drei Patientinnen, als Psychopathen klassifiziert, hatten schwerere Verhaltensstörungen, während Anfälle nicht nachgewiesen wurden. Zwei von ihnen hatten ein pathologisches Elektrencephalogramm.

Elf Patientinnen bekamen eine antiepileptische Medikation vor der Prüfmedikation mit Tegretal, und zwar verschiedene Kombinationen von Phenantoin, Epinat, Primadon und Phenemal. Die meisten Patientinnen waren auch mit Psychopharmaka vorbehandelt.

Die Beurteilung wurde dadurch etwas erschwert. Wir versuchten, von Tegretal einen Eindruck zu bekommen, indem wir dies erst als Zusatz zu

den übrigen Medikation gaben, dann bei positiver Reaktion die Prämedikation herabsetzten und nun kontrollierten, ob die Besserung anhielt. Wir registrierten die Veränderung der psychischen Symptome und des sozialen Verhaltens der Patientinnen sowie die Frequenz und Form der Anfälle. Dies wurde von Schwestern und Ärzten unabhängig voneinander registriert und später kontrolliert.

Da Epileptiker erfahrungsgemäß sowohl Medikament- als auch Milieuänderungen gegenüber empfindlich sind, wurde der Wechsel der Medikation stufenweise unternommen, um in der Übergangsphase Anfälle zu vermeiden.

Die Dosierung von Tegretal war in den meisten Fällen 600—1200 mg täglich, auf drei Dosen verteilt. Tagesdosen bis auf 1600 mg wurden auch geprüft.

Die psychotrope Wirkung

Aus den Pflegeberichten und dem klinischen Eindruck geht hervor, daß zehn Patientinnen Besserung zeigten in bezug auf verschiedene psychopathologische Phänomene wie Apathie, Reizbarkeit, Dysphorie und Aggressivität. Der Eintritt der psychotropen Wirkung folgte bei einzelnen schon nach 2—3 Wochen.

Die Patientinnen waren einfacher zu pflegen, und sie wurden von dem Personal als „ruhiger“, „mutiger“, „sanfter“ und „ausgeglichener“ sowie „einordnungswilliger“ beschrieben. Auch die Resozialisierungsversuche wurden wesentlich unterstützt.

Zwei von den Patientinnen wurden entlassen: Die eine war 50 Jahre alt und seit 1945 krank. Sie litt an einer paranoid-halluzinatorischen Reaktion bei traumatischer Epilepsie und Intelligenzschwäche (I.Q. 78). — Die andere war 42 Jahre alt und hatte cerebrale Krampfanfälle sowie eine Hemiplegie nach Gehirnoperation 1939 (tumor cerebri).

Zwei Patientinnen gehen zu regelmäßiger Arbeit in eine naheliegende Stadt, — die eine ist 40 Jahre alt und leidet an traumatischer Epilepsie bei Intelligenzschwäche (I.Q. 70). Sie ist hospitalisiert seit 1944. Die andere ist eine 21jährige schizoide Psychopathin mit pathologischem Elektrencephalogramm — Krankheitsdauer 4 Jahre. Beide wohnen noch im Krankenhaus, sind aber zur Entlassung oder Unterbringung in einem „Übergangsheim“ bereit. Die anderen Patientinnen waren besser sozial angepaßt, weniger aggressiv und nahmen an der Arbeit und den sozialen Arrangements der Abteilung, wie Festabende usw., mit einem deutlich gesteigerten Leistungsvermögen teil. Sieben Kranke, die unverändert blieben, waren alle ältere demente Patientinnen mit ausgedehnter organischer Gehirnschädigung, groben Verhaltensstörungen und einer längeren Krankheitsgeschichte.

Zwei Patientinnen ohne epileptische Anfälle, aber mit pathologischem Elektrencephalogramm (allgemeine Dysrhythmie und Verdacht auf

epileptogene Aktivität) — als Psychopathen mit Verhaltensstörungen diagnostiziert — waren auch besser angepaßt während der Behandlungszeit.

Der antikonvulsive Effekt

Es wurde die Anzahl der epileptischen Anfälle in gleichmäßigen Zeitperioden, d. h. 1 Jahr vor und 1 Jahr nach der Behandlung mit Tegretal registriert. Dabei wurde zwischen „Grand mal“ und anderen epileptischen Anfällen unterschieden, die sich als klonische oder tonische Krämpfe in isolierten Muskelgruppen zeigten.

Während der Behandlung wurde keine Veränderung der Anfallsfrequenz nachgewiesen, auch nicht bezüglich der Form der Anfälle bei Patientinnen, bei denen der psychotrope Effekt gut war. Da alle besonders sorgfältig mit Rücksicht auf Krämpfe beobachtet wurden, besteht die Möglichkeit, daß dabei mehr Anfälle als früher registriert wurden.

Elektrencephalogramm-Kontrollen wurden ausgeführt, um zu sehen, ob Änderungen des Hirnstrombildes mit dem klinischen Bild parallel gehen. Eine sichere Korrelation wurde nicht nachgewiesen.

Die *Nebenwirkungen* waren unspezifisch und selten. Falltendenz, initialer Schwindel und unsicherer Gang wurden bei drei Patientinnen beobachtet, die alle über 60 Jahre alt waren. Zwei Patientinnen klagten über Brechreiz. Die Symptome traten in den Übergangsperioden auf und konnten bei einer vorübergehenden Herabsetzung der Dosis und darauf folgender allmählicher Steigerung überwunden werden. Das Absetzen des Medikaments war nicht notwendig. Akkomodationsstörungen wurden nicht beobachtet.

Laborkontrolle: Es wurden keine Änderungen im Blut und Harn bei der üblichen Routineuntersuchung gefunden und auch nicht bei zusätzlichen Untersuchungen wie Bilirubin, Transaminasen (SGPT) und Blutbild.

Diskussion

Tegretal wurde an einem psychiatrischen Krankengut geprüft, in dem Krampfanfälle verschiedener Form einen Teil des Krankheitsbildes ausmachte. Zuerst interessierte uns der psychotrope Effekt des Medikaments, da die früher kombinierte Behandlung von Psychopharmaka mit der konventionellen antikonvulsiven Therapie nicht immer zufriedenstellende Ergebnisse der Besserung des Verhaltens ergab.

Der antikonvulsive Effekt von Tegretal bei Grand-mal Anfällen erscheint ebenso gut wie bei der konventionellen Behandlung zu sein. Die Therapie mit Tegretal ist aber für das Personal viel einfacher durchzuführen, da die Kombination verschiedener Medikamente überflüssig wurde. Der psychotrope Effekt war bei zehn Patientinnen mit reinen epileptischen Störungen, aber auch bei Kombinationsformen und bei einem Wechsel zu genuinen Psychosen deutlich.

Tegretal scheint einen stimulierenden und gleichzeitig harmonisierenden Effekt auf das psychische Verhalten zu haben. Die eingetretene Besserung während der Medikation gab den Patientinnen größere Möglichkeit zu sozialem Kontakt und Integrität, was wieder auf die Persönlichkeit zurückwirkte und zu einer neuen Anpassung führte.

Diese günstige Wirkung hielt während des ganzen Versuches an, während die früher erreichten Besserungsphasen nur kurzdauernd waren. Die lange Behandlungszeit, in der die Patientinnen von Ärzten und Schwestern beobachtet wurden, erlaubte eine objektive Beurteilung der pharmakotherapeutischen Wirkung. Bei einzelnen Patientinnen war eine fortgesetzte Kombination mit Psychopharmaka notwendig, aber in geringerem Ausmaß als vorher. Trotzdem war die Wirkung als günstig anzusehen, vor allem wenn man die schlechte Auswahl der Patientinnen in Betracht zieht, bei denen man vielleicht keine Besserung erwartet hätte. Vier Patientinnen sind sozial und arbeitsmäßig gut angepaßt, zwei von diesen sind entlassen worden.

Die Nebenwirkungen waren gering. Sie machten in keinem Fall das Absetzen des Mittels nötig trotz der ungünstigen Patientenauswahl in bezug auf Krankheitscharakter, Alter und den somatischen Zustand bei einzelnen Patientinnen. Toxische Reaktionen wurden bei den angegebenen Dosen nicht nachgewiesen.

Während bei den anderen Antiepileptica klinischer Verlauf und Elektrencephalogrammbefunde oft parallel laufen, scheint diese Korrelation bei der Behandlung mit Tegretal zu fehlen.

Zusammenfassung

Es werden Erfahrungen mit dem neuen Antiepilepticum und Psychopharmakon Tegretal bei insgesamt 17 Patientinnen mit epileptischen Störungen und psychiatrischen Krankheitsbildern vorgelegt. Die Behandlung dauerte 1—3 Jahre bei einer Dosierung bis zu 1600 mg pro die. Die Nebenwirkungen waren gering. Das Mittel besitzt einen guten, wahrscheinlich unspezifischen, antikonvulsiven Effekt und übt eine harmonisierende Wirkung auf die epileptiforme Charakteränderung aus. Dies zeigte sich in einer Besserung des psychischen Verhaltens und einer stabileren Stimmungslage. Die psychotrope Komponente ermöglichte eine erhöhte Resozialisierung der Patientinnen. Die pharmakotherapeutische Wirkung scheint in gewissem Maß an die Intaktheit cerebraler Funktion gekoppelt zu sein.

Literatur

- ¹ ALNAES, R.: 3. int. kongress for neuropsykofarmakologi. München 1962. T. norske Laegeforen. **83**, 558—559 (1963).
- ² BLOM, S.: Trigeminal Neuralgia. Its treatment with a new anticonvulsant drug G 32883. *Lancet* **1962**, 839—840.

- ³ BONAFEDE, V. J.: Chlorpromazin (thorazine) treatment of disturbed epileptic patients. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **74**, 158—162 (1955).
- ⁴ BONNET, H., B. LAROCHE u. H. BONNET: Wirkung verschiedener Phenothiazin-derivate auf die Anfälle und Geistesstörungen bei Epileptikern. In: *Therapeutische Gespräche deutscher und französischer Psychiater. Rev. lyon. Méd.* **121** (1960).
- ⁵ BONDUELLE, M., P. BOUYGUES, CL. SALLOU et R. CHENALY: Bilan de l'expérimentation clinique de l'antiepileptique (G 32883). Resultats de 89 observations. 3. Int. Kongreß für Neuropsychopharmakologie. München 1962. Amsterdam: Elsevier 1964.
- ⁶ DREYER, R.: Die Behandlung der Epilepsie. In: *Psychiatrie der Gegenwart. Band II*, S. 778—868. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1960.
- ⁷ GÜNTEMBERG, E.: Epilepsibehandling med et nytt farmakon, G 32883. *Ugeskr. Laeg.* **126**, 1326—1329 (1964).
- ⁸ HENRIKSEN, G. F., and H. VISLIE: Psychic Disturbances in Epileptics. In: LORENTZ DE HAAS, A. M., ed. *Lectures on Epilepsy*, p. 29—90. Amsterdam-Elsevier 1958.
- ⁹ —, u. K. KRISTIANSEN: *Epilepsi*. Oslo: Aschehoug 1963.
- ¹⁰ LORGÉ, M.: Über ein neuartiges Antiepilepticum der Iminostilbenreihe (G 32883). In: 3. Int. Kongreß für Neuropsychopharmakologie München 1962. Amsterdam: Elsevier 1964.
- ¹¹ OFTEDAL, S.: Tegretol (G 32883) Midlet ved trigeminusneuralgi? — et nytt middel i epilepsibehandlingen. *T. norske Laegeforen.* **85**, 40—41 (1965).
- ¹² TOMAN, J. E. P., u. J. D. TAYLOR: Wirkungsart und Stoffwechsel der Antiepileptica. *Arzneimittel-Forsch.* **4**, 175—183 (1954).
- ¹³ SCHULTE, W.: *Epilepsie und ihre Randgebiete in Klinik und Praxis*. München: Lehmann 1964.
- ¹⁴ SLATER, E., and A. W. BEARD: The schizophrenia-like psychoses of epilepsy. *Brit. J. Psychiat.* **109**, 95—150 (1963).

Dr. RANDOLF ALNAES,
Lier Psychiatrisches Krankenhaus Lier (Norwegen)