

Kombination von amentiellen und aphasischen Störungen unter Psychopharmakotherapie

W. GIRKE, S. KANOWSKI und W. MAURUSCHAT

Psychiatrische und Neurologische Klinik und Poliklinik
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Selbach)

und Psychiatrische Klinik II (Komm. Direktor: Prof. Dr. med. H. Helmchen)
der Freien Universität Berlin

Eingegangen am 8. Mai 1971

Amental and Aphasic Disturbances Appearing during Psychopharmacologic Therapy

Summary. 1. Under psycho-pharmacological therapy five female patients had an amental and/or amnestic psychosyndrome in combination with neurological symptoms (hemiparetic syndroms and sensomotoric aphasia).

2. As an essential pathogenetic factor a cerebral predamage could be shown among four of the five female patients. Before the treatment, two of them already suffered a loss of efficiency in the sense of a diffuse organic brain syndrome of minor degree. Three pneumo-encephalographically examined patients showed in one case a distinct cortical atrophy, in the other case a slight hydrocephalus internus et externus and in the third one an asymmetrical hydrocephalus internus. A left-side carotis-interna-angiography of two patients revealed a local and/or a generalized disorder of cerebral blood circulation.

3. After cessation of the psycho-pharmacological therapy, the symptoms related to the therapy diminished and disappeared within a maximal period of 6 weeks. A possible functional connexion between the amental-amnestic syndrome and aphasic disorders is discussed.

Key-Words: Amentia — Aphasia — Psychopharmaca — Complication of Psychopharmacotherapy.

Zusammenfassung. 1. Bei fünf Patientinnen trat unter Psychopharmakotherapie ein amentielles bzw. amnestisches Psychosyndrom in Kombination mit neurologischer Herdsymptomatik (Halbseitensymptomatik und gemischt aphasische Syndrome) auf.

2. Als wesentlicher pathogenetischer Faktor konnte bei 4 der 5 Patientinnen eine cerebrale Vorschädigung nachgewiesen werden. Zwei litten bereits vor der Behandlung an Leistungsausfällen im Sinne eines diffusen hirnorganischen Psychosyndroms leichteren Grades; drei pneumoencephalographisch untersuchte Patientinnen zeigten einmal eine deutliche corticale Atrophie, einmal einen leichten Hydrocephalus internus et externus und einmal einen asymmetrischen Hydrocephalus internus; bei zwei Kranken konnten durch eine linksseitige Carotis-interna-Angiographie lokale bzw. generalisierte Störungen der Hirndurchblutung wahrscheinlich gemacht werden.

3. Nach Abbruch der Psychopharmakotherapie bildete sich die therapiebedingte Symptomatik innerhalb von maximal 6 Wochen zurück. Auf einen möglichen funktionalen Zusammenhang zwischen dem amentiell-amnestischen Syndrom und aphasischen Störungen wird hingewiesen.

Schlüsselwörter: Amentia — Aphasie — Psychopharmaka — Therapiekomplikation.

Unerwünschte Begleitwirkungen und Komplikationen bei Psychopharmakotherapie beanspruchen unter 2 Gesichtspunkten besonderes Interesse:

1. begrenzen sie die therapeutische Aktivität,
2. können sich aus ihnen interessante theoretische Aspekte ergeben.

Aus der Analyse von Nebenwirkungen haben sich einerseits wichtige Hinweise auf funktionelle Angriffsorte der Psychopharmaka ableiten lassen [17, 28], andererseits vermag die medikamentöse Belastung latente funktionale oder strukturelle Organstörungen zu manifestieren oder zu verstärken. Dies ist besonders bedeutsam, wenn es sich um Nebenwirkungen handelt, die das ZNS betreffen. Am häufigsten und bekanntesten sind die bevorzugt unter neuroleptischer Therapie auftretenden extrapyramidalmotorischen Störungen [13, 17]. Ferner ist bekannt, daß Psychopharmaka delirante und amentielle Bilder auslösen können [20, 23]. Schließlich wurden passager auftretende Halbseitenlähmungen [22] sowie Herdbefunde im EEG [26] unter neuroleptischer Therapie beschrieben. Gelegentlich können auch durch Psychopharmaka epileptische Anfälle provoziert werden [3, 7, 19]. Mit den folgenden Krankenberichten soll auf ein *amentiell-aphasisches Syndrom* als Komplikation der Therapie mit Psychopharmaka aufmerksam gemacht werden.

Kasuistik

1. Frau S. B. (KrbL. Nr. 40/69), geb. 2. 6. 1939

Vorgesichte. Eine Schwester der Mutter litt unter Depressionen und beging Selbstmord. In der Familie konnten sonst keine weiteren psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen nachgewiesen werden.

1962 nach der Geburt des 1. Kindes erste psychische Auffälligkeiten, die 1963 zu 3monatiger klinischer Behandlung wegen paranoid-halluzinatorischer Schizophrenie führten. 1968 erste Aufnahme in der Psychiatrischen Klinik II der FU Berlin wegen schizophrener Episode. Behandlung mit Perazin (300—400 mg/die), anschließend Properiazin (60 mg/die). Unter beiden Medikamenten bestanden Kollapsneigung, aber sonst keine Komplikationen. 3 Monate später Wiederaufnahme wegen eines erneuten akuten Schubes einer Schizophrenie.

Aufnahmefund. Körperlich-neurologisch: o. B. Blutdruck in Ruhe 130/80 mm Hg.

Psychopathologisch. Wahnstimmung, Wahnwahrnehmungen, Verfolgungs- und Größenwahn; Denkvorgang formal verlangsamt, weitschweifig und umständlich. Konzentrationsfähigkeit gestört. Alt- und Neugedächtnis wiesen Unsicherheiten auf. Antrieb und Stimmung wechselten rasch; Affektlabilität.

Therapie und Verlauf. Am Tage nach der Aufnahme entwickelte sich ein katatoner Erregungszustand.

Die Behandlung erfolgte zunächst mit einem neuroleptischen Prüfpräparat (Sulfonamido-substituiertes, properiziazinähnliches Phenothiazinderivat) in mittlerer bis hoher Dosierung ohne Komplikation. Rascher Rückgang der kataton-erregten Symptomatik. Es persistierte jedoch eine unkritisch gesteigerte Antriebs- und Stimmungslage mit religiösen Wahnvorstellungen. Deshalb wurde umgesetzt auf Perazin mit Dosisanstieg auf 550 mg/die innerhalb von 18 Tagen. Darunter Entwicklung eines Schwangerschaftswahnes. Am 34. Tage der Perazin-Therapie plötzliches Auftreten von Sprachstörungen während eines Belastungsurlaubes. Die Pat. suchte ständig nach Worten, reihte völlig Zusammenhangloses aneinander, war keiner sinnvollen Beschäftigung mehr fähig. Der Schwangerschaftswahn wurde gleichzeitig akzentuiert. Obwohl wegen der Orientierungsstörungen auch an ein pharmakogenes Delir gedacht wurde, erfolgte zunächst Dosissteigerung auf 1000 mg/die Perazin innerhalb von 10 Tagen in der Annahme, daß die Psychose exacerbierte und die Sprachstörungen Ausdruck von Denkzerfahrenheit seien. In dieser Zeit manifestierte sich ein voll ausgeprägtes amentielles Syndrom mit gemischter Aphasie, Dysgraphie, Alexie und Akalkulie. Neurologisch sonst o. B. Gleichzeitig traten pathologische EEG-Veränderungen auf: mittlere bis schwere Allgemeinveränderung, Theta-Parenrhythmie, fokale Störungen li. temporal. Nach Absetzen der Therapie völlige Rückbildung der amentiell-aphasischen Symptome innerhalb von 6 Wochen, wobei die Aphasie am längsten anhielt. Die EEG-Veränderungen überdauerten noch länger und waren erst 2 Monate nach der Entlassung völlig verschwunden.

Zusätzliche Befunde. Liquor: (4 Wochen nach Auftreten des amentiell-aphasischen Syndroms) unauffällig (9/3 Zellen, 21 mg-% Gesamtweiß).

PEG. (zum gleichen Zeitpunkt) leichter Hydrocephalus internus et externus, ohne Seitendifferenzen.

Linksseitige Carotisangiographie. (1 Woche später) Abbruch des Kontrastmitteldurchgangs im mittleren T-Schenkel.

Hirnszintigramm (6 Wochen nach Auftreten des amentiell-aphasischen Syndroms): unauffällig.

Katamnese. 3 Monate nach der Entlassung erneute Aufnahme in einer anderen Klinik wegen Rezidivs der Schizophrenie. Die dort eingeleitete hochdosierte Perazintherapie führte zur gleichen Komplikation, die nach Reduktion der Dosis auf 300 mg/die wieder verschwand.

2. Frau L. St. (Krbl. Nr. 673/70), geb. 29. 6. 1921

Vorgeschichte. Mutter nach 10jähriger Geisteskrankheit (Schizophrenie?) der Euthanasie zum Opfer gefallen. Suicid des Vaters wegen Altersdepression. Pat. sei selbst nie ernstlich krank gewesen.

Spezielle Anamnese. Seit 4 Jahren Schlafstörungen und zunehmend depressive Verstimmung, seit etwa 1 Jahr klimakterische Beschwerden. Seit $\frac{1}{2}$ Jahr Kribbelgefühl in der li. Hand und im li. Fuß, leichte Schwäche im li. Bein. Seit 1 Jahr eine Kapsel Limbatril® zur Nacht. Am 15. 8. 1970 stationäre Aufnahme, nachdem die Patientin nach Einnahme mehrerer Kapseln Limbatril® (3—5) und 1 (3 ?) Glas Bier schwer besinnlich, desorientiert, perseverierend und antriebsgemindert vom Sohn aufgefunden wurde. Für mehrere Stunden amnestisch.

Aufnahmefund. Körperlich-neurologisch: unauffällig. Blutdruck in Ruhe 130/80 mm Hg. Angedeutete zentrale Facialisparesen li., deutliche Reduktion der groben Kraft im li. Arm und li. Bein. Muskeleigenreflexe li. gesteigert, Trömmersches Zeichen li. positiv.

Psychopathologisch. Erhebliche Antriebsminderung, Schwerbesinnlichkeit, Perseverationen, Vergeßlichkeit. Amnestisch für Ereignisse, die einige Stunden zurückliegen.

Verlauf. Bereits am folgenden Tage fast völlige Rückbildung der psychischen Störungen bis auf eine Erinnerungslücke von mehreren Stunden. Behandlung mit Noveril (160 mg/die) ohne Nebenwirkungen. Entlassung am 28. 8. 1970 in psychisch stabilisiertem Zustande. Im neurologischen Bereich bis auf diskrete Linksbetonung der MER unauffällig.

Zusätzliche Befunde. EEG-Untersuchung (17. 8. 1970) und Hirnszintigramm (25. 8. 1970) unauffällig.

Liquor (18. 8. 1970): im Normbereich liegende Werte ($^{1/3}$ Zellen, 43 mg-% Gesamteiweiß).

EKG (21. 8. 1970): Mitteltyp ohne Auffälligkeiten.

3. Frau G. Fi. (KrbL. Nr. 345/70), geb. 10. 5. 1920

Vorgeschichte. Unauffällige Familienanamnese. 1969 Erstmanifestation einer paranoid-halluzinatorischen Psychose und erste klinische Behandlung mit Perazin (600 mg/die) ohne Komplikationen. Im EEG: leichte basale Dysrhythmie.

Spezielle Anamnese. 10 Tage nach der Entlassung Wiederaufnahme wegen Rezidivs der Psychose und Suicidversuch.

Aufnahmefund. Körperlich-neurologisch: unauffällig. Blutdruck in Ruhe 150/100 mm Hg.

Psychopathologisch. Wahnstimmung, Phoneme, Beeinflussungserlebnisse, Verfolgungswahn. Leichte Störungen des Altgedächtnisses, Antriebsreduktion und Affektstarre.

Therapie und Verlauf. Behandlung mit Perazin, kurzfristige Dosissteigerung auf 950 mg/die. Rascher Rückgang der psychotischen Symptomatik. Am 11. Tag der Perazin-Behandlung *Desorientiertheit, Verwirrtheit und undeutliche Sprache*. In den folgenden Tagen Schläfrigkeit, vorübergehend Reduktion der Perazin-Medikation auf 700 mg/die. Wegen erneuter Zunahme der Phoneme Erhöhung der Perazin-Dosis auf 800 mg/die, zusätzlich 25 mg Laevomepromazin. Blutdruckabfall auf 95/65 mm Hg am 28. Tag der Perazin-Therapie. 32 Tage nach Therapiebeginn erneut *Desorientiertheit und Verwirrtheit, Aphasie und Akalkulie*. Abbau der Taxilan-Medikation innerhalb von 6 Tagen. Am letzten Therapie-Tag (200 mg/die) ist Patientin orientiert, Weiterbestehen einer gemischten Aphasie mit Wortfindungsstörungen, die sich erst 8 Tage nach Absetzen des Medikamentes weitgehend zurückbildete. 5 Tage nach Abklingen eines interkurrenten grippalen Infektes Kollapszustand mit erneuter Verstärkung der Aphasie und zusätzlichen Schluckstörungen, die sich nach 6 Tagen wieder weitgehend zurückbildeten.

Zusätzliche Befunde. Jeweils während des Auftretens der amentiellen und aphasischen Symptomatik bestanden im EEG wechselnd intensive Allgemeinveränderungen, basale Dysrhythmie, paroxysmale Dysrhythmie, Delta-Parenchytmie und fokale Störungen im li. Temporalbereich. Am Entlassungstag normales EEG.

PEG. (20. Tag nach Beendigung der Perazin-Therapie) Ausgeprägte corticale Atrophie mit Füllung beider Inselcysternen.

Liquor (am gleichen Tag). Unauffällig (9/3 Zellen, 38 mg-% Gesamteiweiß).

Psychologische Testuntersuchung. Hirnorganischer Abbau.

Katamnese. Bei zwei weiteren Klinikaufenthalten wegen paranoid-halluzinatorischer Symptomatik Behandlung mit hohen Dosen Haloperidol (bis 20 mg/die).

Keine Verstärkung der gemischten Aphasie, jedoch Progredienz der mnestischen Störungen. EEG: paroxysmale Dysrhythmie, abnorme Rhythmisierung, SW-Komplexe. Blutdruck schwankend zwischen 120/80 und 180/110 mm Hg.

4. Frau M. Po. (Krbl. Nr. 291/70), geb. 25. 10. 1906

Vorgeschichte. Unauffällige Familienanamnese.

Spezielle Anamnese. Pat. fühlt sich seit Wochen beim Gehen unsicher und leidet unter Kopfschmerzen.

Aufnahmefund. Körperlich-neurologisch: Rechtsbetonte MER. Horizontalnystagmus beim Blick nach re. Im internen Bereich unauffällig. RR 160/100 mm Hg

Psychopathologisch. Ängstlich-dysphorische Stimmungslage, Klagsamkeit
Keine Orientierungsstörungen oder mnestischen Ausfälle.

Therapie und Verlauf. Einleitende Behandlung mit Doxepin (max. Dosis 150 mg/die), Cinnarizin und Raubasin. Unter dieser Therapie vermehrtes Schwindelgefühl und Müdigkeit. Wegen des ausbleibenden Behandlungserfolges Übergang auf eine kombinierte Behandlung mit Perazin und Amitriptylin. 1 Woche nach Beginn der Kombinationsbehandlung bei 50 mg/die Perazin und 100 mg/die Amitriptylin. Auftreten eines leichten Rigors mit Zahnradphänomen sowie einer gebundenen Haltung. Deswegen Gabe von zweimal einer halben Tablette Biperiden/ die. 3 Tage später war die Patientin benommen, desorientiert, psychomotorisch verlangsamt und zeigte Störungen der mnestischen Funktionen. Auch nach Absetzen des Perazins war die Pat. weiterhin verwirrt und desorientiert. Gleichzeitig traten Paraphasien und Wortfindungsstörungen auf. 24 Std nach dem Absetzen von Amitriptylin und Biperiden war die beschriebene Symptomatik, einschließlich der aphasischen Störungen, abgeklungen.

Zusätzliche Befunde. EEG-Ableitung vor Behandlungsbeginn: vereinzelt steile Abläufe.

EEG-Ableitung am 2. Tag nach Auftreten des amentiell-aphasischen Syndroms. Leichte basale Dysrhythmie, Theta-Parenrythmie, intermittierend auftretender Herdhinweis temporo-basal li.

5. Frau G. Mu. (Krbl. Nr. 529/70), geb. 17. 11. 1940

Vorgeschichte. Unauffällige Familienanamnese. Bis auf Kinderkrankheiten und eine Cystopyelitis mit 20 Jahren sei Pat. selbst nie ernstlich krank gewesen.

Spezielle Anamnese. Im Juni 1969 Kopfschmerzen im li. Parietalbereich (Verstärkung bei Sonneneinstrahlung), keine Temperaturerhöhung. Seit dieser Zeit Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit, Wortfindungsstörungen und leichte Rechenstörungen, angedeutet Greifunsicherheit der re. Hand und Gangunsicherheit re. Stationäre Aufnahme am 2. 7. 1970.

Aufnahmefund. Körperlich-neurologisch: Internistisch unauffällig. Blutdruck in Ruhe 130/80 mm Hg. Angedeutete Rechtssymptomatik mit diskreten Pyramidenbahnzeichen. Dyspraxie der re. Hand, leichte Rechenstörungen, angedeutet sensormotorische Aphasie und Wortfindungsstörungen.

Psychopathologisch. Konzentrationsstörungen, Verlangsamung, Vergesslichkeit, verstärkte Schlafneigung, depressive Verstimmung.

Verlauf und Therapie. Einleitung einer Perazin-Medikation langsam steigend bis zu 350 mg/die über 23 Tage. Zunehmend Verstärkung der Konzentrationsstörungen und Vergesslichkeit, Verstärkung der latenten Hemiparese re., der Dyspraxie der re. Hand sowie der sensormotorischen Aphasie mit Wortfindungsstörungen und Rechen-

Tabelle. Kasuistische Synopsis

Lfd. Pat. (♀) Nr.	Alter Jahre	Diagnose	Therapie	Therapie- Komplikation	Vorschädigung	EEG	Angiogramm	PEG
1 S. Bä.	30	Schizophrenie	Perazin, 550 mg/d	Amentia, ge- mischte Aphasie, Akalkulie, Alexie, Dys- graphie	Hydrocephalus int. et. ext.	AV; δ-Paren- rhythmie, Herd temp. li.	Durchblu- tungsstörung: Abbruch des Kontrastmittels im T-Schenkel	Hydrocepha- lus int. et. ext.
2 L. St.	49	Klinakterische Depression	Amitriptylin 30—50 mg/d Chlordiazep- oxyd 15—25 mg/d (+ Alkohol)	Amentia, Ver- stärkung der latenten Hemiparesen li.	latente Hemiparesen li.	unauffällig	nicht durch- geführt	nicht durch- geführt
3 G. Fi.	49	Paranoid- halluz. Psychose	Perazin, 950 mg/d	Amentia, ge- mischte Aphasie, Akalkulie	corticale Atrophie	AV; δ-Paren- rhythmie, basale Dys- rhythmie, Herd temp. li.	nicht durch- geführt	corticale Atrophie
4 M. Po.	64	Klinakterische Depression	Perazin, 50 mg/d, Amitriptylin 100 mg/d, Biperiden 2,5 mg/d	Amentia, ge- mischte Aphasie	cerebrale Durch- blutungsstörun- gen mit zarter Rechts- Symptomatik	δ-Parenchy- mie, Herd temp. li.	nicht durch- geführt	nicht durch- geführt
5 G. Mu.	30	Depressives Syndrom bei hinnorganischen Psychosen	Perazin, 350 mg/d	Amnestisches Syndrom, Ver- stärkung der latenten Hemi- paresen re., der Dyspraxie re., sensomotorische Aphasie,	leichtes hirnor- ganisches Psy- chosyndrom; latenten Hemipar- esere;	Durchblutungs-Asymme- störung: Rare- fizierung des Gefäßsystems	Hydrocepha- lus int.	

störungen. Nach Absetzen der Perazin-Medikation rasche Besserung aller Beschwerden. Entlassung am 26. 8. 1970 in subjektivem Wohlbefinden. Keine relevante neurologische Symptomatik mehr nachweisbar.

Zusätzliche Befunde. Mehrfache EEG-Untersuchungen sowie Hirnszintigramm: unauffällig.

PEG (10 Tage vor Beginn der Perazin-Therapie). Asymmetrischer Hydrocephalus internus (re. mehr als li.).

Liquor. (am gleichen Tag) im Normbereich liegende Werte (10/3 Zellen; 31 mg-% Gesamteiweiß).

Linksseitige Carotisangiographie. (Am 16. Tag der Perazin-Therapie) in der capillären Phase zeigt sich eine Rarefizierung des Gefäßsystems als Hinweis für einen generalisierten Gefäßprozeß.

Psychologische Testuntersuchung (am 1. Tag der Perazin-Therapie). Hinweise für hirnorganische Erkrankung; IQ = 90; depressives Syndrom.

Diskussion

Das Krankheitsbild und der Behandlungsverlauf wurden bei 5 Patientinnen im Alter von 30 bis 64 Jahren beschrieben, die unter neuroleptischer, antidepressiver oder kombinierter Pharmako-Therapie psychopathologische Störungen im Sinne des akuten exogenen Reaktionstyps entwickelten und zugleich eine Erstmanifestation oder Verstärkung bereits bestehender neurologischer Herdsymptomatik zeigten. Bei 4 Patientinnen handelte es sich um ein amentielles Syndrom, bei einer Patientin um ein amnestisches Psychosyndrom, wobei diese Kranke gleichzeitig eine latente Hemiparese links aufwies. 4 Patientinnen litten unter gemischten Aphasien; bei einer Kranken bestand gleichzeitig eine Halbseitensymptomatik rechts, die sich unter psychopharmakologischer Therapie verstärkte (Kasuistische Synopsis: s. Tabelle).

Seit langem ist bekannt, daß latente neurologische Ausfallserscheinungen durch psychische [39, 41, 42] oder somatische Belastungen (z. B. Infektionskrankheiten [40]), aber auch durch spezielle Provokationsmethoden (Evipan, [41]; O₂-Mangel, [14]; Angiographie [38]) verstärkt werden können. Vorstellungen zur Pathogenese zentralnervöser Dekompensationserscheinungen unter Psychopharmakotherapie wurden von Helmchen, 1961 und 1963 ([20, 21] pharmakogenes Delir) und Helmchen u. Hippius (neurologische Komplikationen [22]) zusammenfassend dargestellt. Sie diskutierten zwei wesentliche, einander wechselseitig beeinflussende pathogenetische Faktoren: Zum einen wurde die blutdrucksenkende Wirkung der Neuroleptica und Antidepressiva als auslösender Mechanismus der zentralnervösen Dekompenstation angesehen, zum anderen wurde auf die direkte Beeinflussung des Hirnstoffwechsels durch Psychopharmaka aufmerksam gemacht (O₂-Utilisation [22]; Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke [32, 36]). Eine direkt kreislaufabhängige Pathogenese ist anzunehmen, wenn die für die autonome Regulation des Hirnkreislaufes erforderliche Blutdruckgrenze unter-

schritten ist, eine indirekte Wirkung kann über eine pharmakogene Aktivierung der Pressorezeptoren und deren Einfluß auf die muskeltonusregulierenden Funktionsbereiche in der Formatio reticularis des Hirnstammes zustande kommen [11, 37].

Beim Auftreten von Komplikationen unter Psychopharmakotherapie konnte in der Mehrzahl der in der Literatur erwähnten Fälle, soweit sie einer genauen Analyse zugänglich waren, organische Vorschädigungen nachgewiesen werden [22, 26]. Diese Wirkung der Psychopharmaka könnte als „Lupeneffekt“ [20] bezeichnet werden.

4 unserer 5 Patientinnen ließen ähnliche Zusammenhänge erkennen: bei unserer ersten Patientin konnten pneumencephalographisch eine Hirnatrophie und angiographisch eine lokale Hirndurchblutungsstörung nachgewiesen werden. Bei der zweiten Patientin bestand bereits vor der Therapie eine latente Hemiparese links, die dritte Patientin wies eine corticale Atrophie auf. Bei der fünften Patientin bestand vor der Therapie ein leichtes diffuses hirnorganisches Psychosyndrom; im PEG fanden sich ein asymmetrischer Hydrocephalus internus und angiographisch Hinweise für einen generalisierten Gefäßprozeß. Bei der vierten Patientin, bei der keine organische Vorschädigung festzustellen war, entwickelte sich die Therapiekomplikation im typischen Lebensalter (über 50jährig) und im engen zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe anderer zentralwirksamer Substanzen (z. B. von Amitriptylin, Biperiden und Piperazin). Diese Bedingungskonstellation führt bekanntlich häufig zur Entwicklung pharmakogener Delire [20, 21, 24].

Bei 3 unserer Patientinnen sind offensichtlich kreislaufabhängige Faktoren für die Entwicklung der Therapiekomplikationen von wesentlicher Bedeutung, wobei in 2 Fällen die Carotisangiographie cerebrale Durchblutungsstörungen wahrscheinlich machten. Die dritte Patientin litt an einer labilen Hypertension, die zu orthostatischen Regulationsstörungen unter der Therapie führte. Für die übrigen 2 Patientinnen ließen sich Kreislauffaktoren nicht sichern, so daß bei ihnen auch die direkte Beeinflussung des Hirnstoffwechsels durch die Psychopharmaka diskutiert werden sollte. Hierfür könnte sprechen, daß unter diesen beiden Patientinnen sich auch jene Kranke befand, bei der die Therapiekomplikation unter der Kombination eines Antidepressivums und eines stark anticholinergisch wirksamen Antiparkinsonmittels auftrat. Interessant ist, daß sich die psychischen und neurologischen Therapiekomplikationen bei unseren Patienten selbst bei relativ niedriger Dosierung und kurzer Applikationsdauer einstellten. Außerdem kann bei einer Patientin (Nr. 1) ein Schwellenwert von 350 mg Perazin/die angegeben werden, oberhalb dessen die Symptomatik recidivierend auftrat, sie verschwand wieder, wenn dieser Schwellenwert unterschritten wurde.

Die Tatsache, daß die beschriebenen Therapiekomplikationen von uns bisher ausschließlich bei Frauen beobachtet worden sind, kann beim gegenwärtigen Stand unseres Wissens zu keinen weiteren Schlüssen Anlaß geben. Es ist zu vermuten, daß hier Selektionsfaktoren, wie z. B. das durchschnittlich höhere Lebensalter der weiblichen Klinikpopulation, wirksam sind.

Die geschilderten Kranken zeigen eindrucksvoll die Verknüpfung eines pharmakogenen amentiellen bzw. amnestischen Syndroms mit fokalen neurologischen Ausfällen, die sich bei 4 unserer 5 Patienten u. a. im Auftreten gemischter Aphasien äußerten. Ob diese Verknüpfung jedoch zufällig ist oder nicht, kann weder aufgrund dieser Einzelbeobachtungen noch anhand der von uns durchgesehenen Literatur entschieden werden. In der Literatur wurde, soweit uns bekannt ist, bisher lediglich zweimal auf Sprachstörungen bzw. aphasische Störungen unter Psychopharmakotherapie, jedoch *ohne* amentielles Syndrom, hingewiesen [15, 33]. Für das Vorliegen eines engeren Zusammenhangs zwischen amentiellem und aphasischem Syndrom ließe sich anführen, daß solche Kombinationen bei bestimmten Krankheitsbildern (z. B. präsenile und senile Demenzen) häufiger anzutreffen sind [18, 31, 34]. Faßt man das amentielle Syndrom als Störung assoziativer und aktpsychologischer Leistungen auf [30] und betrachtet man die aphasischen Syndrome nicht als streng herdformige Funktionsausfälle, sondern als Folgen gestörter integrativer Leistungen gestalthafter Sprachentwürfe [4], so wäre eine häufigere Kombination beider Syndrome nicht ungewöhnlich und unerwartet.

An dieser Stelle ist einzuflechten, daß die Abgrenzung des amentiellen und des amnestischen Syndroms sowohl gegeneinander als auch gegenüber anderen akuten oder chronischen exogenen Reaktionstypen keineswegs übereinstimmend vorgenommen wird und die Psychiatrie schon lange beschäftigt. Das *amentielle Syndrom* wird von einigen mit dem *hirnorganischen Psychosyndrom* Bleulers gleichgesetzt, von anderen als identisch mit dem *Korsakow-Syndrom* angesehen, während wiederum andere Autoren die Eigenständigkeit des letzteren in Übereinstimmung mit Korsakow selbst vertreten (Übersicht s. in [8]). Auf der anderen Seite weisen *amnestisches und amentielles Syndrom* so starke Ähnlichkeiten auf, daß zwischen beiden ebenfalls oft unscharf unterschieden wird. Die Abgrenzung des amentiellen Syndroms gegen das *Delir* ist ebenfalls problematisch. Eine kurze historische Übersicht zu dieser Frage gibt Pauleckhoff. Wie er ausführt, hat Kraepelin, der anfangs mit Meynert und Strohmayer die Eigenständigkeit der Amentia betonte, sie später zusammen mit dem Delir nur als „verschiedene Spielarten“ seelischer Störungen angesehen. Ihm folgten Ewald, Bonhoeffer und Conrad, während Pauleckhoff selbst anhand klinischer Beobachtungen die Amentia wieder als zwischen Schizophrenie, Cyclophrenie und Delir stehendes eigenes Krankheitsbild hervorhebt, das Züge aller drei genannten Krankheiten aufweise, aber nach seiner Ansicht größere Nähe zu den endogenen Psychosen habe. Diesen Abgrenzungsschwierigkeiten liegt offenbar eine weitgehende *Symptomüberlappung*, z. T. sogar in den „Achsensymptomen“ der aufgeführten Syndrome zugrunde. In Anlehnung an die spätere Auffassung Kraepelins sowie der ihm folgenden Autoren ließe sich vermuten, daß entsprechend den Überlegungen Bonhoeffers zum akuten exogenen Reak-

typ Delir, Amentia, amnestisches Syndrom und Korsakow-Syndrom Ausdruck eines zumindest sehr ähnlichen pathogenetischen Grundprinzips sind, das wohl durch Unterschiede in seiner zeitlichen Gliederung, seiner Intensität und seiner Topographie die unterschiedliche Akzentuierung der einzelnen Syndrome bewirkt. Hieraus ergäbe sich ein möglicher Ansatz für zukünftige Untersuchungen. Es wäre nämlich zu prüfen, ob jene Merkmale, mit deren Hilfe sich die genannten Syndrome trennen lassen, auf *Unterschiede der Akuität, Intensität, Verlaufsdynamik* (Reversibilität, Irreversibilität) und *Lokalisation* des zugrundeliegenden Prozesses zu beziehen sind.

Delir, Amentia und Korsakow-Syndrom weisen u. a. als Zeichen gestörter Stammhirnfunktion Vigilanzstörungen auf, die sich in Veränderungen der Bewußtseinsleistung und der Orientierungsfunktion zeigen [10, 20, 21]. Sprachliche Äußerungen sind als höchst differenzierte Leistungen sehr empfindlich gegenüber Vigilanzveränderungen. So sind dysphatische Störungen bei Gesunden unter erheblicher Ermüdung zu beobachten, auch zeigen Aphasiker oft eine starke Zunahme ihrer Störung bei länger dauernder Prüfung. Allison [1] konnte an seinem Untersuchungsgut außerdem zeigen, daß Sprachstörungen nicht nur bei fokalen Läsionen der dominanten Hemisphäre, sondern auch bei generalisierten cerebralen Prozessen häufig auftreten. Selbst bei fokalen Läsionen wurden dysphatische Symptome oft erst im späteren Verlauf deutlich, wenn Veränderungen, die das ganze Hirn beeinflussen — wie z. B. Ödembildung bei Hirntumoren — hinzukamen. Auch er nahm einen engen Zusammenhang von Bewußtseinsveränderungen, amnestischem Syndrom und Sprachstörungen an. Allison konnte außerdem einige differentialdiagnostische Unterschiedsmerkmale zwischen Sprachstörungen bei fokalen und generalisierten Hirnschädigungen aufzeigen, die aber hier nicht näher diskutiert werden können. Die Psychopharmaka schließlich haben ihren hauptsächlichen Wirkungsort im *Stammhirnbereich*, wie aus der klinischen Analyse des Wirkprofils [39] und aus biochemischen und neurophysiologischen Forschungen zu erkennen ist [9, 12]. Dabei kommt speziell der neuroleptischen Therapie ein vigilanzsenkender Effekt zu [5, 6]. Aufgrund dieser funktionellen Zusammenhänge wäre es denkbar, daß die pharmakogene Auslösung der Kombination amentieller und aphasischer Störungen keine zufällige Verknüpfung ist.

Zu berücksichtigen ist ferner, daß infolge der Beeinträchtigung der *Hirndurchblutung* und des *Hirnstoffwechsels* durch die Psychopharmaka besonders die störanfälliger dominante Hemisphäre und damit auch die Sprachfunktion bevorzugt betroffen sein kann. Dies kann besonders dann der Fall sein, wenn durch Gefäßprozesse bedingte, gerade noch kompensierte cerebrale Vorschädigungen bestehen. In den von uns beobachteten Fällen waren bei 3 von 5 Patienten linksseitige Herde im EEG nachweisbar. Von solchen Herdbefunden wiederum ist bekannt, daß sie bevorzugt in der 2. Lebenshälfte auftreten und wahrscheinlich Ausdruck funktio-

naler Durchblutungsstörungen sind [16, 25]. Jacob [29] machte jüngst auf „präapoplektale und apoplektale Psychosyndrome“ aufmerksam, deren Symptomatik der hier diskutierten Syndromreihe durchaus entspricht und die er als Indizien passagerer Durchblutungsstörungen ansieht. Diese „Insult-Psychosyndrome“ sind offenbar ebenfalls oft mit vorübergehenden expressiven Sprachstörungen verknüpft. In diesem Zusammenhang sind auch die Beobachtungen Anyals [2] zu erwähnen, der bei Schädigungen der dominanten Hemisphäre häufiger das Auftreten von Psychosen vom exogenen Reaktionstyp, bei Schädigungen der nicht dominanten hingegen von „endogenen“ Psychosetypen beobachtete. Somit könnten pharmakogen bedingte Vigilanzänderungen und Durchblutungsstörungen mit vorwiegender Schädigung der dominanten Hemisphäre das sich ergänzende Bedingungsgefüge für die Entstehung des beschriebenen amentiell-aphasischen Syndroms darstellen.

Literatur

1. Allison, R. S.: *The Senile Brain*. London: E. Arnold Ltd. 1962.
2. Anyal, L. v.: Die Rolle der cerebralen Dominanz in den arteriosklerotischen Psychosen. Proceedings Fourth World Congress of Psychiatry, Madrid, 5. to 11. September 1966, 1792—1794. Part 3, Free Communications. Editor: J. J. López Ibor, Madrid. International Congress Series Nr. 150. Amsterdam-New York-London-Paris-Milan-Tokyo-Buenos Aires: Excerpta Medica Foundation 1968.
3. Bauer, A.: Über das Auftreten von epileptischen Anfällen unter neuroleptischer Behandlung. In: H. Kranz u. K. Heinrich (Hrsg.). Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakologie, S. 112—115. Stuttgart: Thieme 1964.
4. Bay, E.: Aphasielehre und Neuropsychologie der Sprache. *Nervenarzt* **40**, 53—61 (1969).
5. Bente, D.: Elektroenzephalographie und psychiatrische Pharmakotherapie. In: J. D. Achelis u. H. v. Dittfurth (Hrsg.): Anthropologische und naturwissenschaftliche Grundlagen der Pharmako-Psychiatrie Starnberger Gespräche 1961, S. 75—99. Stuttgart: Thieme 1961.
6. — Hartung, H. u. M.-L. Penring, J.: Zur Pathophysiologie und Psychopathologie des durch zentrale Anticholinergica erzeugten amentiell-deliranten-Syndroms. *Arzneimittel-Forsch.* **14**, 513—518 (1964).
7. Berzewski, H., Kanowski, S.: Spezielle Nebenwirkungen der prophylaktischen Lithium-Therapie. CINP, VII. Kongreß, Prag, 11.—15. 8. 1970.
8. Bleuler, M.: *Lehrbuch der Psychiatrie*, 10. Auflage. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.
9. Bradley, P. B.: Diffuse systems of brain: Physiological and pharmacological mechanismus. *Develop. Med. Child Neurol.* **4**, 49—54 (1962).
10. Büssow, H.: Zur Frage der Asthmamittel-Psychosen. *Nervenarzt* **35**, 222—223 (1964).
11. Busch, G., Henatsch, H.-D., Schulte, F. J.: Elektrophysiologische Analyse der Wirkungen neuroleptischer und tranquilisierender Substanzen (Phenothiazine, Meprobamat) auf die spinales Systeme. *Arzneimittel-Forsch.* **10**, 217—223 (1960).

12. Cornu, F.: Psychopharmakotherapie. In: H. W. Gruhle, R. Jung, W. Mayer-Gross u. M. Müller (Hrsg.): Psychiatrie der Gegenwart, Bd. I/2, S. 495—659, 513—516ff. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963.
13. Degkwitz, R., Luxenburger, O.: Das terminale extrapyramidalne Insuffizienz- bzw. Defektsyndrom infolge chronischer Anwendung von Neurolepticis. Nervenarzt **36**, 173 (1965).
14. Götze, W.: Der Sauerstoffmangelversuch als Provokationsmethode krankhafter hirnrelektrischer Befunde bei Hirntraumatikern. Nervenarzt **21**, 400—402 (1950).
15. Gross, H., Kaltenbäck, E.: Klinischer Effekt der Behandlung mit Thioperazin (Majeptil) beim sog. schizophrenen Endzustand. Wien. med. Wschr. **112**, 50—54 (1962).
16. Gschwend, J., Karbowksi, K.: Der Normbereich des Alters-Elektroenzephalogramms. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. **106**, 269—281 (1970).
17. Haase, H.-J.: Amnestische Psychosyndrome im mittleren und höheren Lebensalter. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
18. — Das therapeutische Achsensyndrom neuroleptischer Medikamente und seine Beziehungen zu extrapyramidalner Symptomatik. Fortschr. Neurol. Psychiat. **29**, 245—268 (1961).
19. Häfner, H.: Komplikationen der Behandlung mit Neuroleptika in der Klinik. In: H. Kranz u. K. Heinrich (Hrsg.): Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie, S. 83—105. Stuttgart: Thieme 1964.
20. Helmchen, H.: Delirante Abläufe unter psychiatrischer Pharmakotherapie. Arch. Psychiat. Nervenkr. **202**, 395—411 (1961).
21. — Über zentralnervöse Dekompensation bei psychiatrischer Pharmakotherapie als Beitrag zur experimentellen Psychiatrie. Fortschr. Neurol. Psychiat. **31**, 160—175 (1963).
22. — Hippius, H.: Unerwartete neurologische Begleiterscheinungen der Pharmakotherapie von Psychosen. In: H. Kranz u. K. Heinrich (Hrsg.): Neurolepsie und Schizophrenie, S. 77—87. Stuttgart: Thieme 1962.
23. — — Psychische Nebenwirkungen der psychiatrischen Pharmakotherapie. In: H. Kranz u. K. Heinrich (Hrsg.): Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie, S. 29—40. Stuttgart: Thieme 1964.
24. — — Passagere neurologisch-psychiatrische Störsymptome bei der Durchführung von Wurmkuren mit Piperazin während der psychiatrischen Pharmakotherapie. Arzneimittel-Forsch. **16**, 244—246 (1966).
25. — Kanowski, S., Künkel, H.: Die Altersabhängigkeit der Lokalisation von EEG-Herden. Arch. Psychiat. Nervenkr. **209**, 474—483 (1967).
26. — Künkel, H.: Pneumencephalographische und elektroenzephalographische Untersuchungen bei Phenothiazin-Behandelten. I. Mitteilung: Herdbefunde. Med. exp. (Basel) **5**, 406—411 (1961).
27. Heyck, H.: Der Einfluß hochdosierter Dauerbehandlung mit Phenothiazinen auf den Hirnstoffwechsel der verschiedenen Altersgruppen. Quantitative Messungen mit der Stickoxydulmethode. Nervenarzt **33**, 66—70 (1962).
28. Hiob, J., Hippius, H., Kanig, K.: Über die Bedeutung körperlicher Nebenwirkungen bei der Pharmakotherapie der Psychosen. Wien. Z. Nervenheilk. **15**, 135—147 (1958).
29. Jacob, H.: Präapoplektale und apoplektale Psychosyndrome. Dtsch. Ärztebl. **68**, 792—795 (1971).
30. Jaspers, K.: Allgemeine Psychopathologie, 8. Aufl., S. 135—137 ff., 497 ff. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1965.

31. Klages, W.: Zur Psychopathologie der Pick'schen und Alzheimer'schen Krankheit. Arch. Psychiat. Nervenkr. **191**, 508—522 (1954).
32. Liebaldt, G.: Zur Topik des Permeabilitätsverhaltens im ZNS unter Reserpin und Orphenadrine. Med. exp. (Basel) **2**, 377—380 (1960).
33. Matsumoto, Y., Watanabe, T., Yamagami, R., Schukawa, T., Takamuro, S.: Clinical experiences with Thiopropazine (RP 7843) in psychoses. Seishin Igaku **3**, 67—76 (1961).
34. Münch, F.: Sprachabbau und Bedeutungswandel bei einer Stirnhirnatrophie (Pick). Nervenarzt **23**, 401—406 (1952).
35. Pauleikhoff, B., Müller-Fahlbusch, H., Meissner, U.: Die Amentia-Symptomatologie, Verlauf, Prognose. Fortschr. Neurol. Psychiat. **35**, 125—139 (1967).
36. Quadbeck, G.: Zusammenhang zwischen Blut-Hirn-Schranken-Beeinflussung und klinischer Wirksamkeit neuroleptischer Substanzen. Med. exp. (Basel) **2**, 192—198 (1960).
37. Schulte, F. J., Henatsch, H. D., Busch, G.: Über den Einfluß der Carotissinus-Sensibilität auf die spinalmotorischen Systeme. Pflügers Arch. ges. Physiol. **269**, 248—263 (1959).
38. Schwarz, H. J.: Über Hirnstrombilder nach Karotisangiographie. Acta neurochir. (Wien) **9**, 496—509 (1961).
39. Selbach, C., Selbach, H.: Phenothiazin-Wirkung und somatopsychische Dynamik. Nervenarzt **27**, 145—148 (1956).
40. Selbach, H.: Über die vegetative Dynamik in der psychiatrischen Pharmakotherapie. Dtsch. med. J. **12**, 511—517 (1961).
41. Stauder, K. H.: Über die emotionale Dekompensation stummer Hirnherde. Arch. Psychiat. Nervenkr. **184**, 91—116 (1950).
42. — Über die Dekompensation alter Hirnherde durch Infektionskrankheiten. Arch. Psychiat. Nervenkr. **187**, 165—176 (1951).
43. Zillig, K. H.: Ergebnisse des Evipanversuches bei Hirnverletzten. Dtsch. Z. Nervenheilk. **164**, 16—23 (1960).
44. Ziolk, H. U.: Zur Pervitinwirkung bei Neurotikern. Mschr. Psychiat. Neurol. **130**, 406—414 (1955).

Dr. W. Girke

Dr. S. Kanowski

Dr. W. Mauruschat

Psychiatrische und Neurologische Klinik

und Poliklinik der Freien Universität Berlin

BRD-1000 Berlin 19, Nußbaumallee 30—38

Deutschland