

## **EEG-Befunde, neuroendokrinologische und psychometrische Untersuchungen zur Carbamazepin-Wirkung**

P. Clarenbach<sup>1</sup>, R. Wachner<sup>1</sup>, G. Lucius<sup>2</sup>, O. Kanno<sup>1</sup> und H. Cramer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abteilung Klinische Neurologie und Neurophysiologie, Universität Freiburg, Hansastraße 9, D-7800 Freiburg, Bundesrepublik Deutschland

<sup>2</sup>Psychologisches Institut der Universität Freiburg, Peterhof, D-7800 Freiburg, Bundesrepublik Deutschland

### **Effects of Carbamazepine on EEG, Neuroendocrinological and Psychometric Examinations**

**Summary.** The effects of carbamazepine on EEG, sleep-related release of growth hormone and prolactin, and on psychometric parameters were studied in ten healthy volunteers under controlled double-blind cross-over conditions. Acute application of 300 and 600 mg Tegretal resulted in constant blood levels around 3.0 and 5.5 µg/ml respectively during the test periods of 5 and 7 h. Computerized EEG analysis according to Hjorth, revealed an occipital increase of amplitude and a decrease of mean frequency, but a frontal increase of frequency, a pattern similar to that of the tricyclic antidepressants. The polygraphic sleep pattern showed a significant decrease of sleep latency after 600 mg carbamazepine without changes of other sleep parameters. The sleep-related release of growth hormone after 600 mg carbamazepine showed a faster increase during the first sleep cycle; the profile of prolactin release, however, and the overall nocturnal secretion of both hormones were not affected. After 300 mg carbamazepine the psychometric tests revealed no significant effects on performance, but reflected an improvement of mood on self rating scales.

**Key words:** Carbamazepine – EEG – Hjorth parameters – Sleep – Prolactin – Growth hormone – Psychometry

**Zusammenfassung.** In einer kontrollierten Studie wurde bei 10 gesunden Versuchspersonen unter Doppelblindbedingungen die Wirkung von Carbamazepin auf EEG, schlafabhängige Freisetzung von Wachstumshormon und Prolaktin und auf psychometrische Parameter untersucht. Nach akuter Gabe von 300 und 600 mg Tegretal® ergaben sich konstante Blutspiegel von 3,0 bzw. 5,5 µg/ml während des Untersuchungszeitraumes von 5 bis 7 h. Die nach

*Sonderdruckanforderungen an:* Dr. P. Clarenbach

Hjorth analysierten EEG-Daten ergaben ein den trizyklischen Antidepressiva ähnliches Bild mit occipitaler Amplitudenzunahme und Abnahme der mittleren Frequenz aber Zunahme der mittleren Frequenz frontal. Das polygraphische Schlafmuster zeigte eine signifikante Verkürzung der Einschlaf latenz nach 600 mg Carbamazepin ohne Änderung anderer Schlafparameter. Die schlafabhängige Freisetzung von Wachstumshormon zeigte einen signifikant steileren Anstieg während des ersten Schlafzyklus nach 600 mg Carbamazepin; das Profil der Prolaktinfreisetzung und die Gesamtfreisetzung beider Hormone waren dagegen nach beiden Dosen nicht verändert. Die psychometrischen Untersuchungen nach 300 mg Carbamazepin ergaben keine signifikanten Wirkungen in den Leistungstests, jedoch eine Stimmungsaufhellung in den Selbstbeurteilungen.

**Schlüsselwörter:** Carbamazepin – EEG – Hjorth-Parameter – Schlaf – Prolaktin – Wachstumshormon – Psychometrie

## Einleitung

Die Wirkung einer psychotropen Substanz läßt sich durch Befindlichkeitsskalen, psychometrische Testparameter und elektroencephalographische Kriterien beschreiben und quantifizieren. Als weitere Ebene der Beschreibung gewinnen mehr und mehr Parameter des cerebralen Metabolismus an Bedeutung, z. B. Konzentrationsveränderungen zentraler Transmitter und/oder ihrer Metabolite im Liquor, oder dynamische Sekretionsprofile hypothalamisch-hypophysärer Hormone. Als repräsentative Annäherung an den zentralen Stoffwechsel verstanden, können solche Befunde als Grundlage der psychischen und der elektroencephalographischen Veränderungen angesehen werden (Fink 1977).

Bei Kenntnis der Bioverfügbarkeit einer psychotropen Substanz, d. h. ihrer Plasmaspiegel, wäre sie durch die Synopsis der angeführten psychologischen und biologischen Befunde in ihrer Wirkung beim Gesunden umfassend charakterisiert. Eine solche Charakterisierung erscheint besonders nützlich bei Carbamazepin (Tegretal®, Tegretol®), das, obgleich ein trizyklisches Amin wie Imipramin, seit 1963 bei der Epilepsie als Antikonvulsivum (Kosteljanetz et al. 1979) bei Neuralgien als Analgetikum und als Antidiuretikum beim Diabetes insipidus verwendet wird und darüber hinaus auch psychotrope Effekte hat: So wurden in zahlreichen offenen Studien (siehe Dalby 1975) eine Zunahme des psychischen Tempos und Hebung der Stimmung sowie eine Besserung von intellektueller Leistung, Aufmerksamkeit und Konzentration bei Patienten mit epileptischer Wesensänderung beschrieben, während Untersuchungen unter Doppelblindbedingungen nur teilweise einen psychotropen Effekt zeigten.

Es schien daher von Interesse, unter Doppelblindbedingungen bei gesunden Versuchspersonen einer Altersgruppe ein psychometrisches, elektroencephalographisches und neuroendokrines Profil dieser zentralaktiven Substanz zu gewinnen. Die elektroencephalographischen Daten wurden durch Anwendung der Hjorth-Parameter quantifiziert und durch polygraphische Nachtschlafregistrierungen ergänzt.

## Versuchspersonen, Versuchsablauf, Material und Methoden

### *Versuchspersonen*

Die Versuchspersonen waren gesunde männliche Studenten im Alter von 22 bis 28 Jahren, die über Voraussetzungen, Durchführung und Zielsetzung der Untersuchung aufgeklärt wurden. Sie hatten schriftlich ihr Einverständnis zu erklären und konnten auf Wunsch die Untersuchungen jederzeit unterbrechen.

An den Tagesuntersuchungen nahmen fünf, an den Nachtschlafuntersuchungen sechs Probanden teil, wobei einer an beiden Serien beteiligt war.

### *Versuchsablauf*

*Tagesuntersuchungen.* Jeder der fünf Probanden wurde an vier Tagen in wöchentlichem Abstand untersucht: um 8.30, 12.30, 15.00 und 17.30 Uhr erfolgten die psychometrischen Tests sowie die Bestimmung von Blutdruck, Herzfrequenz und Hauttemperatur, danach die EEG-Ableitungen von 15 min und die Blutentnahmen zur Messung des Carbamazepinspiegels. In randomisierter Reihenfolge und unter Doppelblindbedingungen wurden um 9.30 Uhr an zwei Untersuchungstagen Placebo oder 300 mg Carbamazepin (Tegretal®) gegeben.

*Nachtschlafuntersuchungen.* Jeder der sechs Probanden wurde nach Adaptation an das Schlaflabor in wöchentlichem Abstand dreimal von 23.00 bis 6.00 Uhr abgeleitet. In randomisierter Reihenfolge und doppelblind wurden am Tag der Untersuchung Placebo, 300 mg oder 600 mg Carbamazepin (Tegretal®) in zwei Portionen um 14.00 und 21.00 Uhr gegeben.

Die polygraphischen Registrierungen umfaßten das occipitale und temporale EEG, das EMG des M. mentalis und die Ableitung der horizontalen Augenbewegungen. Über einen jeweils am frühen Nachmittag gelegten Venenkatheter wurde ohne Störung des Schlafers in 20-minütigem Abstand je 5 ml Blut entnommen; durch sofortige Zentrifugation bei 1000 g wurde Serum gewonnen und bei  $-40^{\circ}\text{C}$  gelagert.

### *Material und Methoden*

*Psychometrie.* Die psychometrischen Tests der Tagesuntersuchungen umfaßten den d-2-Test (Brickenkamp 1972) als Aufmerksamkeitsbelastungstest, den Konzentrationsverlaufstest KVT (Abels 1965) und einen Test der psychomotorischen Koordination mittels des pursuit Rotors. Die Befindlichkeit wurde auf einer Eigenschaftswörterliste (Janke und Debus 1978) mit vierstufiger Skala und einem Polaritätsprofil mit 30 Begriffspaaren durch die Probanden selbst bewertet. Am Morgen nach den Schlafuntersuchungen wurde eine verkürzte Eigenschaftswörterliste vorgelegt.

*EEG.* Die Analyse des occipitalen, temporalen und frontalen EEG der Tagesuntersuchung erfolgte durch normierte Steilheitsdeskriptoren (Hjorth 1970) mit dem Siemens Quantifizierungssystem 400. Die Deskriptoren Aktivität, Mobilität und Komplexität, die der mittleren Amplitude oder Gesamtleistung, der mittleren Frequenz und der spektralen Streuung entsprechen, wurden in Intervallen von 2 und 8 s on-line berechnet und über eine Zeit von 170 und 680 s gemittelt. Zur statistischen Auswertung wurden die Deskriptoren der linken und der rechten Hemisphäre sowie der beiden Tage identischer Medikation gemittelt. Die derart reduzierten Daten wurden für die beiden Intervalldauern getrennt durch vierfaktorielle Varianzanalyse und einzelne *t*-Tests aufgearbeitet.

Die polygraphischen Nachtschlafregistrierungen wurden nach Rechtschaffen und Kales ausgewertet; zusätzlich wurden für  $\text{O}_1\text{C}_2$  bei einer Intervalldauer von 16 s die Hjorth-Deskriptoren der konventionell bestimmten Stadien des ersten Schlafzyklus gemittelt.

*Carbamazepin- und Hormonbestimmung.* Carbamazepin wurde enzymoimmunologisch bestimmt (EMIT, Fa. Syva, Palo Alto). Wachstumshormon (HGH) und Prolaktin wurden mit kommerziellen Kits (Fa. IDW, Dreieich) bestimmt. Die statistische Auswertung dieser Daten erfolgte über gepaarte *t*-Tests.

## Ergebnisse

### *Carbamazepin-Plasmaspiegel*

Vier, sechseinhalb und neun Stunden nach Einnahme von 300 mg Tegretal, d. h. in der Zeit der psychometrischen und EEG-Untersuchungen, fand sich ein relativ konstanter Plasmaspiegel von  $3,07 \pm 0,63 \mu\text{g/ml}$  ( $n = 5$ ).

Nach Einnahme um 14.00 und 21.00 Uhr verliefen die in 20 min Abstand bestimmten Carbamazepin-Konzentrationen während der Schlafuntersuchungen wie folgt ( $n = 6$ ):

|                 | 300 mg          | 600 mg          |
|-----------------|-----------------|-----------------|
| 23.00–23.40 Uhr | $2,86 \pm 0,09$ | $4,91 \pm 0,27$ |
| 0.00– 0.40 Uhr  | $3,03 \pm 0,19$ | $5,56 \pm 0,23$ |
| 1.00– 6.00 Uhr  | $3,33 \pm 0,14$ | $5,58 \pm 0,24$ |

### *Psychometrische Tests*

300 mg Carbamazepin führten zu keiner signifikanten Änderung von Konzentration, Sorgfaltsleistung und Feinmotorik, während in der Eigenschaftswörterliste drei Stunden nach Einnahme die Begriffe traurig, kraftlos und selbstunsicher signifikant weniger ausgeprägt waren als nach Placebo ( $P < 0,05$ ). Zur selben Zeit veränderten sich im Polaritätsprofil die Begriffspaare ruhig/erregt, kontaktfreudig/scheu, unvertraut/vertraut und feige/mutig in Richtung ruhig, kontaktfreudig, vertraut und mutig, ohne jedoch ein signifikantes Niveau zu erreichen.

Am Morgen nach der Nacht unter 600 mg Carbamazepin war in der verkürzten Eigenschaftswörterliste der Begriff arbeitsfreudig signifikant stärker ausgeprägt ( $P < 0,05$ ).

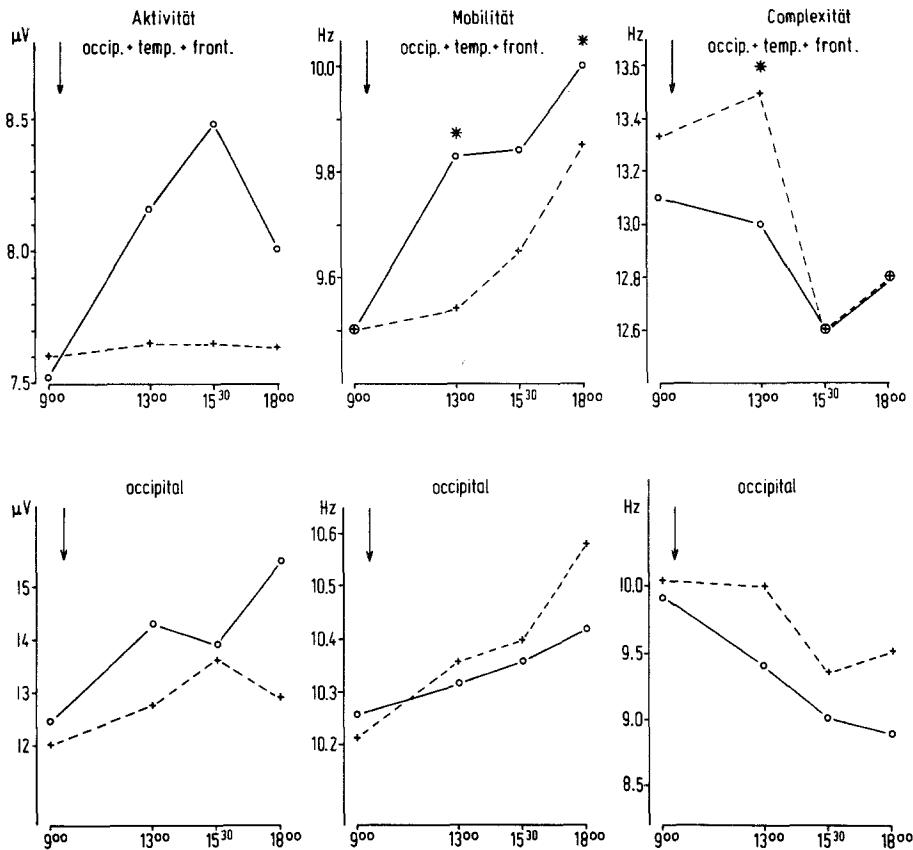
Die vegetativen Parameter Hauttemperatur, Herzfrequenz und Blutdruck zeigten nach 300 mg Carbamazepin während der Tagesuntersuchungen bei keiner Messung signifikante Änderungen.

### *Wach-EEG*

#### *1. Zeitlicher Verlauf der EEG-Veränderungen nach 300 mg Carbamazepin (Abb. 1)*

a) *Occipitale, temporale und frontale Ableitungen.* Während die Kontrollwerte der mittleren Amplitude (Activity) bis zum Abend konstant blieben, fand sich nach Carbamazepin eine deutliche Zunahme bis 15.30 Uhr; der Vergleich der drei Nachmittagswerte zeigte einen signifikanten Unterschied ( $P < 0,01$ ). Die Werte der mittleren Frequenz (Mobility) stiegen in den Kontrollableitungen bis zum Abend an; nach Carbamazepin verlief der Anstieg steiler, die Werte für 13.00 und 18.00 Uhr sowie die Summe aller drei Nachmittagswerte lagen signifikant über denen der Kontrolle ( $P < 0,01$ ). Die Werte der spektralen Streuung (Complexity) lagen um 13.00 Uhr signifikant unter jenen der Kontrolle ( $P < 0,05$ ), stimmten später jedoch mit den Kontrollwerten überein.

b) *Nur occipitale Ableitungen.* Die mittlere Amplitude lag nach Carbamazepin deutlich über den ansteigenden Werten der Kontrolle; die Werte der mittleren

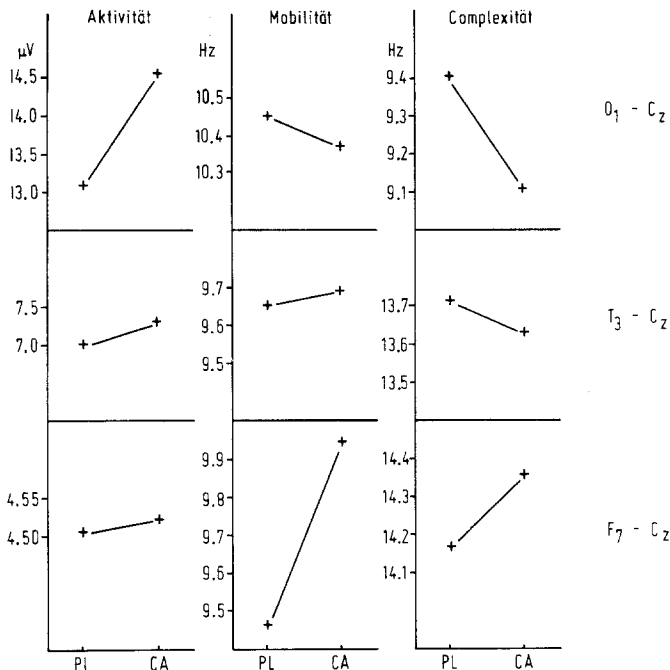


**Abb. 1.** Zeitlicher Verlauf der EEG-Veränderungen nach 300 mg Carbamazepin (durchgezogene Linie). Mittelwerte von 5 Probanden bzw.  $5 \times 85$  Epochen von 8 s ( $P < 0,05$ ). Einer Sinuswelle mit 100  $\mu$ V Amplitude und 12,5 Hz Frequenz entspricht eine Aktivität von 35  $\mu$ V, eine Mobilität von 12,5 Hz und eine Complexität von 0,0 Hz

Frequenz lagen nur gering unter jenen der Kontrolle; die Werte der spektralen Streuung lagen deutlich unter den abfallenden Kontrollwerten; diese Veränderungen erreichten jedoch kein signifikantes Niveau.

## 2. Topologische Verteilung der EEG-Veränderungen nach 300 mg Carbamazepin (Abb. 2)

Bei Mittelung der drei Nachmittagswerte nach Placebo bzw. Carbamazepin ergab sich das in Abbildung 2 dargestellte Bild einer maximalen Zunahme der mittleren Amplitude occipital bei nur geringer Zunahme temporal und frontal; die mittlere Frequenz nahm occipital ab, dagegen temporal und noch mehr frontal zu; die spektrale Streuung nahm occipital mehr als temporal ab, frontal dagegen zu. Die beschriebenen Änderungen nach Carbamazepin blieben unterhalb des Signifikanzniveaus.



**Abb. 2.** Topologische Verteilung der EEG-Veränderung nach 300 mg Carbamazepin. Die Werte von 13.00, 15.30 und 18.00 Uhr der linken Hemisphäre wurden getrennt nach occipitaler, temporaler und frontaler Ableitung gemittelt

**Tabelle 1.** Mittelwerte und Standardabweichung der Schlafparameter nach Placebo und 600 mg Carbamazepin ( $n=6$ ). Der Unterschied der Einschlafzeiten ist signifikant ( $P < 0,05$ )

|                   |       | Placebo     | Carbamazepin |
|-------------------|-------|-------------|--------------|
| Schlafindex       | (%)   | 0,89 ± 0,07 | 0,95 ± 0,03  |
| Einschlaflatenz   | (min) | 18,4 ± 10,7 | 10,2 ± 10,2  |
| Tiefschlafatenz   | (min) | 11,2 ± 2,3  | 11,1 ± 7,5   |
| REM-Schlaf-Latenz | (min) | 73,2 ± 22,6 | 87,4 ± 31,5  |
| Wach              | (%)   | 3,6 ± 5,0   | 2,7 ± 1,4    |
| Stadium 1         | (%)   | 9,0 ± 4,6   | 10,2 ± 2,1   |
| Stadium 2         | (%)   | 51,1 ± 7,4  | 48,8 ± 6,9   |
| Stadium 3 + 4     | (%)   | 18,6 ± 4,0  | 24,0 ± 6,8   |
| REM-Schlaf        | (%)   | 17,6 ± 4,2  | 14,7 ± 3,0   |

### Schlafpolygramm

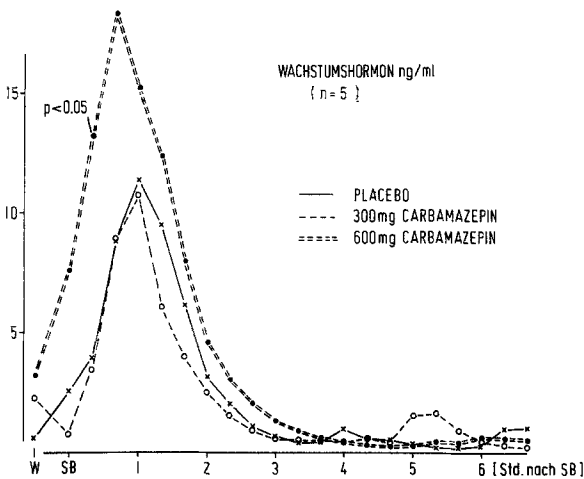
Nach 600 mg Carbamazepin fand sich eine signifikante Verkürzung der Einschlafatenz von 18,4 auf 10,2 min, während die anderen konventionellen Schlafparameter keine signifikante Änderungen zeigten (Tabelle 1). Nach 300 mg Carbamazepin waren Latenzen und Schlafmuster nicht signifikant verändert.

**Tabelle 2.** Mittelwerte der normierten Steilheitsdeskriptoren für die konventionell ermittelten Stadien des ersten Schlafzyklus nach Placebo (PL) bzw. 600 mg Carbamazepin (CARB). *N* = 6 Probanden, 30 Epochen von 16 s

|       | Aktivität<br>( $\mu$ V) |   |      | Mobilität<br>(Hz) |   |       | Complexität<br>(Hz) |          |
|-------|-------------------------|---|------|-------------------|---|-------|---------------------|----------|
|       | PL                      |   | CARB | PL                |   | CARB  | PL                  | CARB     |
| Wach  | 12,0                    | * | 13,5 | 10,36             | * | 10,02 | 8,06                | 8,33     |
| 1     | 6,2                     | * | 7,6  | 8,64              | * | 8,08  | 14,97               | ** 14,35 |
| 2     | 9,7                     |   | 11,0 | 6,72              | * | 6,35  | 12,26               | * 12,01  |
| 3 + 4 | 18,1                    |   | 20,0 | 3,93              |   | 3,84  | 10,38               | 10,31    |
| REM   | 8,1                     |   | 9,1  | 7,47              |   | 7,35  | 12,99               | 13,35    |

\*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$

Eichung der normierten Steilheitsdeskriptoren: Einer Sinuswelle mit einer Amplitude von 100  $\mu$ V und einer Frequenz von 12,5 Hz entspricht eine Aktivität von 35  $\mu$ V, eine Mobilität von 12,5 Hz und eine Complexität von 0,0 Hz



**Abb. 3.** Schlafgebundene Freisetzung von Wachstumshormon nach Placebo, 300 und 600 mg Carbamazepin. Eine signifikante Wirkung findet sich nur unter der höheren Dosis 20 min nach Schlafbeginn (SB), während die Gesamtfreisetzung keine signifikanten Unterschiede zeigt

Die normierten Steilheitsdeskriptoren der nach Rechtschaffen und Kales ermittelten Stadien des ersten Schlafzyklus zeigten nach 600 mg Carbamazepin die in Tabelle 2 dargestellten Veränderungen, die jenen der Wach-Studie entsprechen: Die mittlere Amplitude der Ableitung  $O_1C_Z$  war in den Stadien Wach und 1 signifikant erhöht, die mittlere Frequenz in den Stadien Wach, 1 und 2 signifikant erniedrigt, die spektrale Streuung in den Stadien 1 und 2 signifikant vermindert.

### *Wachstumshormon- und Prolaktin-Freisetzung*

Die schlafgebundene HGH-Freisetzung zeigte bei allen Probanden das typische Profil eines raschen Anstiegs während des ersten Zyklus und eines ebenso raschen Abfalls auf Basalwerte drei Stunden nach Schlafbeginn (Abb. 3). Nach 600 mg Carbamazepin fand sich ein steilerer Anstieg mit einem 20 min nach Einschlafen signifikant höheren Spiegel. Die Höhe des Peaks und die Gesamtfreisetzung über die ganze Nacht zeigten jedoch keine signifikante Änderung.

Auch die nächtliche Prolaktin-Ausschüttung zeigte das normale Profil eines langsamen Anstiegs in der ersten Nachthälfte. Nach keiner der beiden Carbamazepin-Dosen waren Profil, einzelne Werte oder die Gesamtfreisetzung signifikant verändert.

### **Diskussion**

Bei gesunden Versuchspersonen wurde die Wirkung von Carbamazepin auf psychometrische, EEG- und endokrine Parameter untersucht. Alle Untersuchungen wurden bei relativ konstanten Carbamazepin-Plasmaspiegeln von 3,0 µg/ml nach 300 mg Tegretal und 5,5 µg/ml nach 600 mg Tegretal durchgeführt.

Die Dosis-Wirkspiegel Relation entspricht den Angaben anderer und liegt im unteren antikonvulsiv-therapeutischen Bereich, der zwischen 5 und 10 µg/ml angenommen wird.

Die lange Konstanz der Plasmakonzentrationen über sieben Stunden während der Schlafuntersuchungen, durch die dichten Bestimmungen in 20 min Abstand ausreichend belegt, unterscheidet sich deutlich vom Verlauf bei Langzeitmedikation, wo die Induktion abbauender Enzyme die Plasmaspiegel in der langen nächtlichen Phase deutlich sinken läßt (Schneider und Stenzel 1975).

Schon bei den niederen Spiegeln von 3,0 µg/ml konnte ein *psychotroper Effekt* im Sinne einer Stimmungsanhebung — jedoch nicht einer Leistungsverbesserung — ermittelt werden: Die Probanden fühlten sich gegenüber Placebo weniger traurig, kraftlos und selbstunsicher, im Polaritätsprofil waren die Begriffe stark, warm, kontaktfreudig, ruhig, mutig und vertraut deutlich verstärkt. Nach der Schlafuntersuchung (mittlerer Spiegel 5,5 µg/ml) wurde die Arbeitsfreude als erhöht angegeben. Während in zahlreichen offenen Studien — nach Dalby (1975) in 50% von 40 Untersuchungen bei insgesamt 2500 Patienten — ebenfalls ein psychotroper Effekt von Carbamazepin angegeben wurde, ist die Beurteilung in den Doppelblinduntersuchungen anderer weniger schlüssig. So fanden Rodin et al. (1974) bei 37 Patienten mit psychomotorischer Epilepsie keinen psychotropen Einfluß, Marjerisson (1968) fand zwar eine Besserung von Stimmung und Aktivität, jedoch keinen Unterschied zu Phenobarbital, Trimble (1977) führte nur die gegenüber anderen Antikonvulsiva verminderten Nebenwirkungen an, Dodrill und Troupin (1977) schließlich fanden im Vergleich zu Phenytoin weniger Fehler bei Aufmerksamkeitstests sowie eine leichte Besserung der emotionalen Befindlichkeit. In einer der vorliegenden Studie vergleichbaren Untersuchung fanden Schmocker et al. (1976) eine Zunahme der emotionalen Entspannung und der ungerichteten Aktivität; wie diese Arbeit können unsere doppelblind gewonnenen



Ergebnisse die in zahlreichen offenen Studien angeführte Psychotropie von Carbamazepin bestätigen.

Im Gegensatz zur großen Zahl psychometrischer Untersuchungen wurde bisher erst wenig über Carbamazepin-induzierte EEG-Veränderungen mitgeteilt. Nach Ketz (1974) führen hohe Dosen über eine Beta-Aktivierung zu Frequenzminderung mit Theta- und Deltadominanz, ähnlich wie nach Phenytoin. Nach Oller Ferrer-Vidal (1976) findet sich kein Zusammenhang zwischen EEG-Grundaktivität und Carbamazepin-Plasmaspiegel. Saletu (1976) ordnete Carbamazepin bei Zunahme von Beta- und Thetawellen (Bente 1975) den trizyklischen Antidepressiva zu.

Unser Befund einer occipitalen Zunahme der mittleren Amplitude bei Abnahme von mittlerer Frequenz und spektraler Streuung entspricht zwar einer pharmakogenen Vigilanzminderung, unterscheidet sich aber grundlegend vom Einschlafen, das mit Ausnahme der mittleren Frequenz mit entgegengesetzten Veränderungen der normierten Steilheitsdeskriptoren einhergeht (Kanno et al. 1979). Ähnliche Veränderungen wie nach Carbamazepin fanden sich nach geringen Mengen Alkohol (Lehtinen et al. 1978) und nach Clonidin (225 mg), entgegengesetzte Veränderungen nach 600 mg Pyridoxin-Hydrochlorid (in Vorbereitung).

Eine Klassifikation der psychoaktiven Substanzen, wie jene von Itil (1972) oder Fink (1977) auf frequenzanalytischer Basis, ist auf der Grundlage der Hjorth-Parameter bisher nicht möglich, da erst wenige Befunde über pharmakogene Veränderungen vorliegen. Immerhin können unsere Befunde im Sinne einer Zunahme occipitaler Thetawellen und frontaler Betawellen gedeutet werden und sind somit im Einklang mit den oben angeführten Befunden, die Carbamazepin der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva zuordnen.

Anders als die trizyklischen Antidepressiva führte Carbamazepin bei einem konstanten Plasmaspiegel von 5,5 µg/ml zu keiner signifikanten Minderung des REM-Schlafes, dagegen zu einer Verkürzung der Einschlaflatenz. Die angedeutete Zunahme des Tiefschlafes entspricht den Befunden Maxions (1968, 1969) bei Epileptikern. Ähnlich verhält sich Phenytoin, während Primidon neben Tiefschlafvermehrung zu einer deutlichen REM-Schlaf-Minderung führt (Maxion et al. 1975).

Das bereits dargestellte Profil von Carbamazepin wird durch die *neuroendokrinen* Ergebnisse ergänzt.

Die schlafgebundene Freisetzung von GH und PRL, die innerhalb einer Altersgruppe ohne größere interindividuelle Unterschiede das von Quabbe (1966) bzw. Sassin (1973) beschriebene Profil zeigt und sich zum Studium der Regulation hypothalamisch-hypophysärer Aktivität eignet, blieb unter beiden Tegretaldosen weitgehend unverändert, allein der Anstieg der GH Konzentration im ersten Schlafzyklus verlief steiler als nach Placebo. Letzteres wird durch die Befunde Fichsels (1980) bestätigt, während sich die von ihm angegebene erhöhte PRL Freisetzung nach TRH im nächtlichen Sekretionsprofil auch nicht tendenziell abzeichnete.

Von den trizyklischen Antidepressiva, denen Carbamazepin wie dargestellt in Struktur und EEG-Profil nahesteht, ist eine Abnahme der nächtlichen HGH und Zunahme der PRL-Freisetzung bekannt (Takahashi 1968; MacIndoe und Turkington 1973). Phenytoin erhöht ebenso wie Carbamazepin den Insulin- bzw. TRH-

induzierten Anstieg von HGH und PRL (Fichsel 1980), während die Benzodiazepine die nächtlichen HGH- und PRL-Spiegel senken (Tormey et al. 1979).

Zusammengefaßt bestätigen unsere Befunde auf allen drei Beschreibungsebenen die Annahme einer psychotropen Wirkung von Carbamazepin: eine Änderung der Befindlichkeit im Sinne einer Stimmungsanhebung, eine Inaktivierung im EEG mit occipitaler Zunahme der mittleren Amplitude und Abnahme der mittleren Frequenz und schließlich als Hinweis für einen Einfluß auf den Stoffwechsel cerebraler Transmitter eine Beschleunigung der schlafabhängigen Wachstumshormon-Freisetzung. Unberücksichtigt blieben die antikonvulsive sowie eine mögliche antidiuretische Wirkung, die getrennt dargestellt werden.

Wir danken Doz. Dr. Bammert für die freundliche Hilfe bei der statistischen Auswertung.

## Literatur

- Abels D (1961) Konzentrations-Verlaufs-Test (K-V-T). C-J Hogrefe, Göttingen
- Bente D (1975) Antikonvulsiva und Elektroenzephalogramm. In: Helmchen H (Hrsg) Antiepileptische Langzeitmedikation. Bibliotheca psychiat, vol 151. Karger, Basel, pp 182–189
- Brickenkamp R (1975) Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests. C-J Hogrefe, Göttingen
- Dalby MA (1975) Behavioral effects of carbamazepine. In: Penry JK, Daly DD (eds) Advances in neurology, vol 11. Raven Press, New York, pp 331–343
- Dodrill CB, Troupin AS (1977) Psychotropic effects of carbamazepine in epilepsy: A double blind comparison with phenytoin. *Neurology* 27:1023–1028
- Fichsel H (1980) Antikonvulsiva und Neuroendokrinium. In: Mertens HG, Przuntek H (Hrsg) Pathologische Erregbarkeit des Nervensystems und ihre Behandlung. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 703–705
- Fink M (1977) Quantitative EEG analysis and psychopharmacology. In: Rémond A (ed) EEG informatics—A didactic review of methods and applications of EEG data processing. Elsevier/North Holland, Amsterdam, pp 301–318
- Hjorth B (1970) EEG analysis based on time domain properties. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 29:306–310
- Itil TM (1972) Quantitative pharmaco-electroencephalography in the discovery of a new group of psychotropic drugs. *Dis Nerv Sys* 338:557–559
- Janke W, Debus G (1978) Die Eigenschaftswörterliste. C-J Hogrefe, Göttingen
- Ketz E (1974) Wirkungen von Antikonvulsiva und psychotropen Drogen auf das EEG. *Z EEG-EMG* 5:99–106
- Kanno O, Clarenbach P, Kapp H, Cramer H (1979) Schlafstadienauswertung durch normierte Steilheitsdeskriptoren. *Z EEG-EMG* 10:173
- Kosteljanetz M, Christiansen J, Dam AM, Hansen BS, Lyon BB, Pedersen H, Dam M (1979) Carbamazepine vs phenytoin. A controlled clinical trial in focal motor and generalized epilepsy. *Arch Neurol* 36:22–24
- Lehtinen I, Lang AH, Keskinen E (1978) Acute effect of small doses of alcohol on the NSD parameters (normalized slope descriptors) of human EEG. *Psychopharmacology* 60:87–92
- Mac Indoe JH, Turkington RW (1973) Stimulation of human prolactin secretion by intravenous infusion of L-tryptophan. *J Clin Invest* 52:1972–1978
- Marjerisson G, Jedlichi SM, Keogh RP, Hrychuk W, Poulakakis GM (1968) Carbamazepine: Behavioral anticonvulsant and EEG-effects in chronically hospitalized epileptics. *Dis Nerv Syst* 29:133–136
- Maxion H (1968) Erfahrungen mit Tegretal im polygraphischen Schlaf-EEG. *Nervenarzt* 39:547–549
- Maxion H (1969) Erfahrungen bei langdauernder Verabreichung von Tegretal im polygraphischen Schlaf-EEG. 2. Bericht. *Nervenarzt* 40:588–590

- Maxion H, Jacobi P, Schneider E, Kohler M (1975) Effect of the anticonvulsant drugs Primidone and Diphenylhydantoin on night sleep in healthy volunteers and epileptic patients. In: Levin P, Koella WP (eds) *Sleep 1974*. Karger, Basel, pp 510–513
- Oller Ferrer-Vidal L, Sabater-Tobella J, Oller-Daurella L (1976) Vorläufiger Bericht über Serumbestimmungen von Carbamazepin und ihre Anwendung in der Behandlung von Epilepsien. In: Birkmayer (Hrsg) *Anfall — Verhalten — Schmerz*. Hans Huber, Bern Stuttgart Wien, pp 168–177
- Quabbe HJ, Schilling E, Helge H (1966) Pattern of growth-hormone secretion during a 24-hour fast in normal adults. *J Clin Endocr Metab* 26:1173–1177
- Rechtschaffen A, Kales A (1968) A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain Information Service, Brain Research Institute, Los Angeles
- Rodin EA, Rim CS, Rennick PM (1974) The effects of carbamazepine on patients with psychomotor epilepsy: Results of a double blind study. *Epilepsia* 15:547–561
- Saletu B (1976) *Psychopharmaka, Gehirntätigkeit und Schlaf*. Karger, Basel
- Sassin JF, Frantz AG, Weitzman ED (1973) Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science* 177:1205
- Schmocker A-M, Heimann H, Eisert H-G (1976) Psychotropic action of Tegretol in healthy test subjects. In: Janz D (ed) *Epileptology*. Georg Thieme, Stuttgart, pp 187–189
- Schneider H, Stenzel E (1975) Carbamazepin: Tageszeitlicher Verlauf des Serumspiegels unter Langzeitmedikation. *Bibliotheca psychiat* 151:32–42
- Takahashi Y, Kipnis DM, Daughaday WH (1968) Growth hormone secretion during sleep. *J Clin Invest* 47:2079–2090
- Tormey WP, Dolphin C, Darragh AS (1979) The effect of diazepam on sleep, and on the nocturnal release of growth hormone, prolactin, ACTH and cortisol. *Br J Clin Pharmacol* 8:90–92
- Trimble M (1977) The effect of anticonvulsants on mental symptoms and behaviour. In: Roberts FD (ed) *Tegretol in epilepsy*. Proceedings of an international meeting, Guernsey, Geigy Pharmaceuticals, Macclesfield, Cheshire, pp 15–20

Eingegangen am 30. Dezember 1980