

Messungen der Nervenleitgeschwindigkeit beim Abklingen einer Diphenylhydantoinintoxikation und während des Beginns einer Carbamazepinmedikation

Eine klinisch-neurophysiologische Dokumentation

Rolf Danner

Abteilung für Klinische Neurophysiologie, Universitätszentralkrankenhaus Kuopio, Finnland

Measurements of Nerve Conduction Velocity During Decreasing Toxic Diphenylhydantoin Levels and the Beginning of Carbamazepine Medication

A Clinical Neurophysiological Documentation

Summary. Sensory and motor nerve conduction velocity was determined daily in an epileptic patient during recovery of acute diphenylhydantoin toxicity and at the beginning of carbamazepine medication. A statistical correction, which accounts for the influence of variable skin temperatures on the sensory nerve conduction velocity (SNCV), proved to be useful for SNCV measurements of the sural nerves. We found significant correlation between the increasing sensory nerve conduction of the sural nerves and the decreasing diphenylhydantoin levels. During rising carbamazepine concentrations, we observed decreasing conduction velocities in peripheral nerves.

Key words: Nerve conduction velocity – Diphenylhydantoin – Carbamazepine – Epilepsy.

Zusammenfassung. Bei einem Patienten mit epileptischen Anfällen registrierten wir täglich während des Abklingens einer durch Diphenylhydantoin (DPH) induzierten akuten Intoxikation und zu Beginn der Behandlung mit Carbamazepin (CBZ) die sensorische und motorische Leitgeschwindigkeit (SNLG, MNLG) peripherer Nerven. Die Anwendung der SNLG der Nn. Surales, die den Einfluß unterschiedlicher Hauttemperaturen ausgleicht, erwies sich als vorteilhaft. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der ansteigenden SNLG der Nn. surales und der fallenden DPH-Serumkonzentration. Mit steigender CBZ-Serumkonzentration konnten wir eine Verlangsamung der Leitgeschwindigkeit peripherer Nerven demonstrieren.

Sonderdruckanforderungen an: Rolf Danner, M.D., Department of Clinical Neurophysiology, Central University Hospital Kuopio, SF-70210 Kuopio 21, Finland

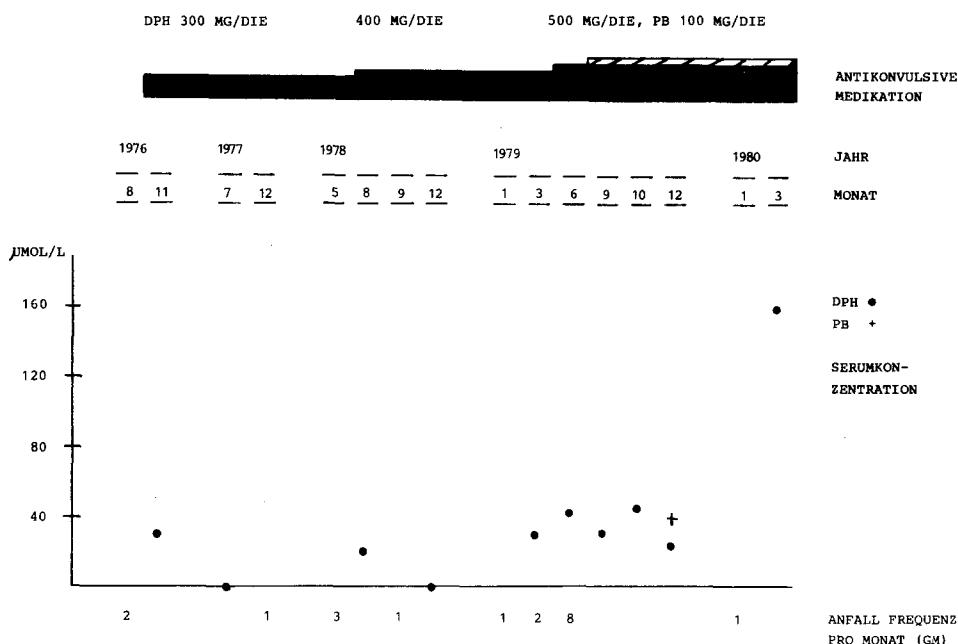


Abb. 1. Chronologische Darstellung der epileptischen Anfälle, der antiepileptischen Medikation und der Diphenylhydantoin (DPH)- und Phenobarbital (PB)-Serumspiegel bis zum Auftreten der DPH-Intoxikation. Non-compliance führt zur Dosissteigerung

Schlüsselwörter: Nervenleitgeschwindigkeit – Diphenylhydantoinintoxikation – Carbamazepam – Epilepsie.

Einleitung

Die Verlangsamung der Leitgeschwindigkeit peripherer Nerven während der Behandlung mit Diphenylhydantoin (DPH) ist als reversibler pharmakologisch-toxischer Effekt bekannt (Boschi und Menozzi 1965; Hopf 1968; Birket-Smith und Krogh 1971; Meijenberg und Bajc 1975; Dobkin 1977). Untersuchungen über den Einfluß von Carbamazepin (CBZ) auf die Nervenleitgeschwindigkeit sind weniger zahlreich und uneinheitlich (Honda und Allen 1973; Chakrabarti und Samantari 1976).

Aufgrund von Parallelen der Struktur und der Wirkungsmechanismen beider Substanzen ist ein ähnlicher Effekt auf die Leitfähigkeit peripherer Nerven denkbar (Julien und Hollister 1975; Hershkowitz et al. 1978).

In einer Verlaufsuntersuchung demonstrieren wir bei einem Patienten die Wirkung des fallenden DPH-Serumspiegels und des ansteigenden CBZ-Serumspiegels auf die SNLG, MNLG und die Latenzzeit der F-Response und des H-Reflexes peripherer Nerven.

Fallgeschichte

Unser Patient ist ein 1923 geborener, also zur Zeit dieser Studie 56jähriger übergewichtiger Rentner, der seit 1971 an essentiellem Hochdruck, wiederholten pektangiösen Beschwerden und

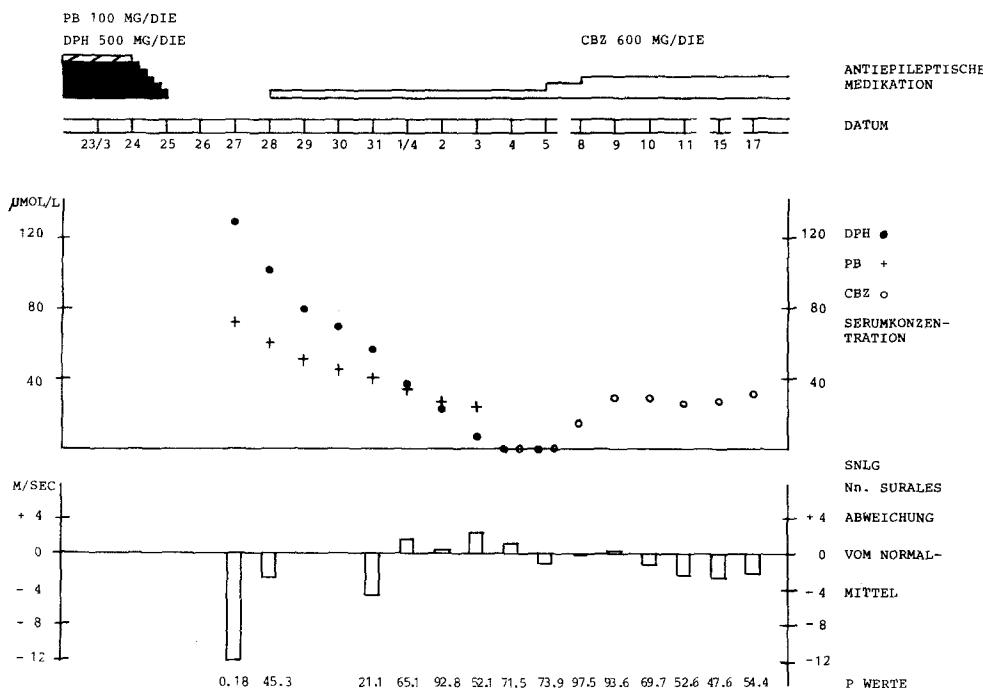


Abb. 2. Sensible Leitungsgeschwindigkeit (SNLG) der Nn. surales beim Abklingen einer DPH-Intoxikation und beim Beginn einer CBZ-Therapie. Darstellung der SNLG als Abweichung vom Normalmittel nach statistischer Korrektur, die Einflüsse unterschiedlicher Hauttemperatur ausgleicht. Tägliche Kontrolle der Serumkonzentration der antikonvulsiven Medikation

Hypertriglyceridämie leidet. Aus der Anamnese sind ein Ikterus (1943), eine linksseitige Oberschenkelfraktur (1955) und eine Appendectomy mit Entfernung eines Meckelschen Divertrikels (1957) bekannt. Infolge einer Überdosis von Catapresan, Nepresol, Kaliumtabletten und Alkohol erlebt der Patient 1972 einen kurzdauernden Atemstillstand. Seit dem Jahre 1976 treten wiederholte generalisierte epileptische Anfälle auf, die mit steigenden Dosen DPH (Enkefal®) und ab Sommer 1979 zusätzlich mit Phenobarbital (BP) 100 mg/die (Barbiphenyl®) behandelt werden (Abb. 1: Anfallshäufigkeit, Medikation und Serumspiegel der Antikonvulsiva). Der Patient wird von der neurologischen Poliklinik des Universitätskrankenhauses Kuopio betreut. Im Juni 1979 wird der Patient wegen anhaltenden präcordialen Schmerzen auf die kardiologische Station aufgenommen. Ein Myokardinfarkt bestätigt sich nicht. Seine internistischen Beschwerden werden mit Moduretic 1 Tabl., Peripress 2 mg × 2, Blocanol 10 mg × 2 und Kaliduron 0.75 g × 2 pro die behandelt.

Bei der klinischen Untersuchung zeigt sich schon 1977 eine Dysmetrie der rechten Extremitäten und eine Hypalgesie und Hypanästhesie der rechten Gesichtshälfte. Zwei Jahre später sind auch an der rechten Körperhälfte und den rechten Extremitäten Sensibilitätsstörungen feststellbar. EEG-Untersuchungen aus den Jahren 1976, 1977 und 1978 sind weitgehend normal. In zwei Kontrollen (1978, 1979) wird eine Vermehrung der Langsamwellentätigkeit in der Occipitalregion auffällig. Vereinzelt treten Paroxysmen mit kleinen spitzen Wellen aus der Hintergrundaktivität hervor. Es wird die Diagnose eines cerebralen Anfallsleidens gestellt, als dessen Ursache eine Cerebralsklerose angenommen wird.

Das Computertomogramm vom 14.2.1980 zeigt einen vergrößerten linken Seitenventrikel und links hinter dem Nucleus caudatus eine Zone verminderter Dichte, die einem alten Erweichungsherd entsprechen könnte.

Der Patient erleidet Ende Januar 1980 erneut einen epileptischen Anfall und wird telefonisch von dem behandelnden Arzt eindringlich zu regelmäßiger Tabletteneinnahme ermahnt. Am 23. 3. 1980, also etwa zwei Monate später, wird der Patient wegen zunehmenden Schwindels, Trunkenheitsgefühl, Doppelzähns und wachsender Gangunsicherheit ins Krankenhaus überwiesen. Der Patient ist sachlich, orientiert, ohne Hilfe weder sitz- noch gehfähig. Er zeigt einen deutlichen Nystagmus, die Muskelkraft der rechten Extremitäten ist vermindert. Weiter ist eine rechtsbetonte Dysmetrie festzustellen. Die MER der oberen Extremitäten sind schwach auslösbar. Die Patellarreflexe sind eben, die Achillesreflexe sind nicht auslösbar. Unterhalb der Fußknöchel ist die Tiefensensibilität aufgehoben. Die Bestimmung der DPH-Serumkonzentration ergibt $163 \mu\text{mol/l}$. Das EEG vom 25. 3. 1980 zeigt eine Verminderung der Alphaaktivität und eine gering rechtsbetonte Vermehrung arrhythmischer Langsamwellentätigkeit. Die laborchemischen Untersuchungen (rotes und weißes Blutbild, BKS, Nüchtern-Blutglukose, alkalische Phosphatase, S-Kreatinin, S-GOT, S-Protein, S-Natrium, die Untersuchung des Stuhls auf Blut und die Mittelstrahlurinanalyse auf Glukose, Bilirubin, Urobilinogen, Ketonkörper und Blut) sind unauffällig. Es zeigt sich eine geringe Erhöhung der S-GPT (58 U/l, Normalwert < 40) und eine leichte Hypokaliämie (K 3,6 umol/l, Normalwert 3,9–5,3).

Die antikonvulsive Behandlung wird ausgesetzt und nach wenigen Tagen mit CBZ neu begonnen (Abb. 2). Mit sinkendem DPH-Spiegel verschwinden die Zeichen der akuten Intoxikation im Verlauf der ersten Woche. Es bleibt jedoch eine ausgeprägte Gangunsicherheit bestehen, die durch die rechtsseitige Halbseitensymptomatik und eine Kniegelenksarthrose rechts verstärkt wird. Am 9. 5. 1980 wird der Patient in mäßig gutem Allgemeinzustand in die ambulante Behandlung entlassen.

Kommentar zur Fallgeschichte

Interaktionen zwischen PB und DPH sind bekannt, jedoch im Einzelfall nicht vorherzusehen (Richens 1977; Abarbanel et al. 1978). Die Fragen der akuten Toxizität, der Compliance und der DPH-Dosissteigerung werden von Plaa (1975), Penin (1978), Mawer et al. (1974) und Richens (1977) umfassend erörtert. Kleinhirnsymptomatik und Kleinhirnschäden nach akuten oder chronischen DPH-Intoxikationen wurden häufig berichtet (Finkelmann und Arieff 1942; Meijenberg und Bajc 1975; McLain et al. 1980).

Zeichen einer Leberintoxikation oder einer Nierenfunktionsstörung treten bei unserem Patienten nicht auf (vgl. Parker et al. 1980).

Die Intoxikation in unserem Fall ist mit großer Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen, daß der Patient nach dem eindringlichen Appell des behandelnden Arztes die Tabletten in der vorgeschriebenen Dosis regelmäßig einnimmt.

Klinisch-neurophysiologische Verlaufsbeobachtung

Methodik. Aus dem Nüchternblut, gewonnen vor der ersten morgendlichen Medikation, wurde täglich die Konzentration der Antikonvulsiva DPH, PB und CBZ mit der RIA-Methode bestimmt. Die SNLG der Nn. surales, des N. radialis und die MNLG der Nn. peronei prof. und des N. medianus wurde gemessen. Die F-Response-Latenz des N. medianus und die H-Reflex-Latenzzeit der Nn. tibiales post. wurden bestimmt (Perkutane antidrome Meßtechnik mit Oberflächenelektroden Disa 13 K 92, Disa Multistim 1500 oder Medelec MS 7 Myelograph; Downie und Scott 1967; Di Benedetto 1970). Die Werte der Nn. surales wurden entsprechend der über dem jeweiligen Nervenabschnitt gemessenen Hauttemperatur korrigiert (Lang et al. 1977). Die Meßergebnisse der Serumkonzentrationen von DPH, CBZ und der Nervenleitgeschwindigkeiten wurden mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse statistisch ausgewertet.

Ergebnisse

Die klinisch-neurophysiologische Verlaufskontrolle ist am Beispiel der Nn. surales in Abb. 2 dargestellt. Die lineare Beziehung zwischen dem Anstieg der SNLG der Nn. surales und dem Abfallen der DPH-Serumkonzentration war signifikant ($P < 0,01$, $r = -0,827$). Diese Tendenz wurde durch die statistische Auswertung der Ergebnisse der F-Response-Latenzzeit des N. medianus sin. ($P < 0,05$, $r = -0,692$) und der H-Reflex-Latenzzeit des N. tibialis post. dex. ($P < 0,1$, $r = 0,607$) bestätigt.

Während des Beginns der Behandlung mit CBZ zeigte sich eine fast signifikante Beziehung zwischen der Verlangsamung der MNLG des N. medianus sin. ($P < 0,05$, $r = -0,764$), der MNLG des N. peroneus prof. sin. ($P < 0,1$, $r = -0,678$) und dem Ansteigen des CBZ-Serumspiegels. Die Verlängerung der F-Response-Latenzzeit des N. medianus sin. bei Beginn der CBZ-Therapie bestätigte dieselbe Tendenz ($P < 0,1$, $r = 0,706$).

Wir demonstrierten eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der ansteigenden SNLG der Nn. surales und der fallenden toxischen DPH-Serumkonzentration. Mit steigender CBZ-Serumkonzentration zeigte sich eine Verlangsamung der Leitgeschwindigkeit peripherer Nerven beim Menschen.

Diskussion

Die Ergebnisse von Birket-Smith und Krogh (1971) sprechen für eine reversible pharmakologisch-toxische verlangsamende Wirkung des DPH auf die Leitgeschwindigkeit des N. peroneus profundus. Hopf (1968) konnte eine Verlangsamung der MNLG des N. ulnaris in einer Verlaufskontrolle zeigen. Er beobachtete am vierten bis sechsten Tag nach Beginn der oralen Behandlung mit 300–600 mg DPH/die eine Verlangsamung der langsam leitenden Nervenfasern. Neuere Ergebnisse über die chronische Wirkung einer antiepileptischen Therapie mit PB allein oder in Kombination mit anderen Epileptika auf die Nervenleitgeschwindigkeit wurden in vorläufiger Form von Swift et al. (1979) berichtet.

Bei Studien am N. ischiadicus der Ratte beobachteten Honda und Allen (1973) eine Verlangsamung von schnell und langsam leitenden A-Fasern nach intraperitonealer Applikation von 12 mg/kg CBZ für zwei Tage. Bei Dosissteigerung oder längerer Applikationsdauer wurde keine weitere Verlangsamung mehr beobachtet.

Hershkowitz et al. (1978) beschrieben eine leichte Verlangsamung der Leitgeschwindigkeit bei Studien am neuromuskulären Soleuspräparat der Katze. Sie sahen darin jedoch keine ursächliche Beziehung zur CBZ-Verabreichung.

Tägliche Verlaufskontrollen der Nervenleitgeschwindigkeit peripherer Nerven des Menschen beim Abklingen einer DPH-Intoxikation sind bisher noch nicht berichtet. Über die akute Wirkung von CBZ auf die sensorische und motorische Leitgeschwindigkeit beim Menschen ist uns aus der Literatur keine Verlaufskontrolle bekannt.

Es ist zu erwarten, daß am peripheren Nerven akute Einflüsse des CBZ nachweisbar sind unter der Voraussetzung, daß von allen Extremitäten eine aus-

reichend große Anzahl neurophysiologischer Meßdaten gewonnen wird. Die Berücksichtigung der Hauttemperatur, die Dauer der Beobachtung und die Höhe des CBZ-Serumspiegels wird von bestimmender Bedeutung sein (Julien und Hollister 1975).

Danksagung. Mathias Scheffzek, Juhani Partanen und Jyrki Kuikka danke ich für ihre Mithilfe bei der Fertigstellung des Manuskriptes.

Literatur

- Abarbanel J, Herishanu Y, Rosenberg P, Elyath U (1978) In-vivo interaction of anticonvulsant drugs. *J Neurol* 218:137-144
- Birket-Smith E, Krogh E (1971) Motor nerve conduction velocity during diphenylhydantoin intoxication. *Acta Neurol Scand* 47:265-271
- Boschi E, Menozzi C (1965) Polinevriti da idantoina. *Sistema Nervoso* 17:395-401
- Chakrabarti AK, Samantaray SK (1976) Diabetic peripheral neuropathy. Nerve conduction studies before, during and after carbamazepine therapy. *Aust N Z J Med* 6:565-568
- Di Benedetto M (1970) Sensory nerve conduction in lower extremities. *Arch Phys Med Rehab* 51:253-258
- Dobkin BH (1977) Reversible subacute peripheral neuropathy induced by phenytoin. *Arch Neurol* 34:189-190
- Downie AW, Scott TR (1967) An improved technique for radial nerve conduction studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 30:332-336
- Finkelman I, Arieff AJ (1942) Untoward effects of phenytoin sodium in epilepsy. *JAMA* 118: 1209-1212
- Hershkowitz N, Dretchen KL, Raines A (1978) Carbamazepine suppression of post-tetanic potentiation at the neuromuscular junction. *J Pharmacol Exp Therap* 207:810-816
- Honda H, Allen M (1973) The effect of an iminostilbene derivative (G 32883) on peripheral nerve. *J Med Ass Georgia* 62:38-42
- Hopf HC (1968) Über die Veränderung der Leitfunktion peripherer motorischer Nervenfasern durch Diphenylhydantoin. *Dtsch Z Nervenheilk* 193:41-56
- Julien RM, Hollister RP (1975) Carbamazepine mechanism of action. *Adv Neurol* 11:263-276
- Lang AH, Forsström J, Björkqvist S-E, Kuusela V (1977) Statistical variation of nerve conduction velocity. *J Neurol Sci* 33:229-241
- Mawer GE, Mullen PW, Rodgers M, Robins AJ, Lucas SB (1974) Phenytoin dose adjustment in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1:163-168
- McLain LW, Martin JT, Allen JH (1980) Cerebellar degeneration due to phenytoin therapy. *Ann Neurol* 7:18-23
- Meienberg O, Bajc O (1975) Akute Polyneuropathie durch Diphenylhydantoinintoxikation. *Dtsch Med Wochenschr* 100:1532-1539
- Parker WA, Shearer CA (1980) Phenytoin hepatotoxicity. A case report and a review. *Neurology* 30:175-178
- Penin H (1978) Antiepileptische Langzeitmedikation. *Nervenarzt* 49:497-506
- Plaa GL (1975) Acute toxicity of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 16:183-191
- Richens A (1977) Anticonvulsant interaction. *Curr Therap* 18:117-128
- Richens A (1977) Precise adjustment of phenytoin dosage. In: Penry JK (ed) *The 8th International Symp*. Raven Press, New York, pp 139-142
- Swift TR, Gross JA, Ward LCh, Flicek BD (1979) Electrophysiologic study of patients receiving anticonvulsant drugs. *Neurology* 29:581