

Aus der Anstalt Bethel (Leitender Arzt: Prof. Dr. SCHORSCH).

## **Elektrencephalographische Untersuchungen über die Wirkung von Weckaminen (Isophen, Pervitin) bei Epileptikern.**

Von

**WOLF LUDWIG WEINLAND und ERNST KRÖBER.**

Mit 2 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 25. März 1949.)*

In einer Untersuchung über die Bedeutung der Weckamine im Rahmen der Epilepsiebehandlung hat der eine von uns (K) als vorläufiges Ergebnis herausgestellt, daß die Weckamine in den bisher angewandten Dosen zwar nicht das Anfallsgeschehen als solches, wohl aber manche der psychischen Veränderungen der Epilepsie, vor allem die Verlangsamung wie auch die depressiven Verstimmungen günstig zu beeinflussen scheinen. Auf die unter Umständen sich ergebende Möglichkeit, mit Hilfe der Weckamine die epileptische Wesensänderung aufzuhalten und die unerwünschten Nebenerscheinungen der Luminalmedikation verhindern zu können, wurde mit aller gebotenen Vorsicht hingewiesen. Im Anschluß an diese Untersuchungen schien es uns aufschlußreich, die Wirksamkeit der Weckamine bei *Epileptikern* elektroenzephalographisch zu verfolgen. EEG-Untersuchungen über die Wirkung von Pervitin (= Isophen) bei Gesunden im Normal- und Ermüdungszustand liegen von GRÜTTNER und BONKALO vor. Da TRIPPI mit Ephedrin (die Weckamine sind Körper der Adrenalin-Ephedrin-Gruppe) nach mehrmonatiger Anwendung eine günstige Beeinflussung auch der Anfallshäufigkeit gesehen hat, war es folgerichtig zu fragen, ob sich eine solche oder andere Wirkung der Weckamine im EEG objektivieren lasse.

Im folgenden soll nun über unsere EEG-Ergebnisse bei genuinen Epileptikern unter Isophen oder Pervitin berichtet werden. Isophen, das mit dem Pervitin identisch ist, ist 1-Phenyl-2-methylaminopropan. Eine Tablette enthält 3 mg Isophen hydrochloric. Bei peroraler Darreichung verwandten wir Isophen, bei intravenöser oder subcutaner Pervitin in Ampullen zu 15 mg. Die Versuche teilen sich in zwei Gruppen. In der ersten Gruppe werden Einzelversuche mit akuten Pervitingaben mitgeteilt, bei der zweiten Gruppe handelt es sich um fortlaufende, in Abständen von wenigen Tagen vorgenommene EEG-Untersuchungen bei

epileptischen Kranken, die Isophen per os in täglich steigenden Dosen, angefangen bei täglich 1 Tablette bis zu 10 Tabletten täglich und dann wieder absteigend, erhielten.

### Methodik.

Das EEG wurde in 4facher Registrierung mit dem von SCHWARZER beschriebenen Apparat aufgenommen. Die Ableitungen erfolgten unipolar, beide Ohren als Indifferente und Erdung am Arm. Als Standardableitung wurde die gleichzeitige Schreibung von einem frontalen, präzentralen, zentralen und occipitalen Punkt der linken Hemisphäre gewählt. (Punkte 1, 3, 5, 7 nach dem KORNMÜLLERSchen Schema.) Vorausgegangen war an jedem Patienten eine eingehende Untersuchung mit Seitenvergleich. Nur Probanden, die auch hinsichtlich pathologischer Potentiale keine Seitendifferenzen aufwiesen, wurden für die vorliegenden Untersuchungen ausgewählt. Die Versuchsanordnung war für die erste Gruppe (Einzelversuche mit intravenöser Pervitininjektion) folgende: Nach 10—45 min ununterbrochener Hirnschreibung wurde jetzt injiziert (15—40 mg i.v.). Unmittelbar danach, meist sogar bei gleichzeitiger Registrierung, wurde die gleiche Zeit wie vorher und zum Teil länger abgeleitet. Die Störungsfreiheit für diese Ableitezeiten war durch Verwendung einer eigens für diesen Zweck von dem einen von uns (W) entwickelten Kopfhaube ermöglicht. Bei der zweiten Versuchsgruppe (perorale Isophen-Dauerversuche) führten wir in 2tägigem Abstand an jedem Probanden zur immer gleichen Tageszeit eine 20—30 min dauernde ununterbrochene Ableitung durch. Die Ableitetechnik war dabei die gleiche wie oben beschrieben. Die Versuche fanden zum Teil im abgedunkelten Raum statt, zum Teil ohne Lichtschutz. Die Bedingungen wurden intraindividuell konstant gehalten. Die Probanden verbrachten immer eine halbe Stunde vor Untersuchungsbeginn im Versuchsräum, um äußere Reize nach Möglichkeit abzuschalten.

Da sich unsere Auswertungen vor allem auf die Beeinflussung der *spontanen pathologischen* Hirnpotentiale durch die Weckamine erstrecken, seien die bezüglich deren verschiedener Formen von uns verwandten Abkürzungen und Begriffe kurz erläutert. Wir legen die JUNGSCHE Definition der Krampfpotentiale zugrunde. Als Krampfströme werden nur Entladungen angesprochen, deren Steilheit der Potentialänderung innerhalb von  $1/20$  sec eine Amplitude von  $150 \mu$  V übersteigt oder die größer als  $250 \mu$  V sind. Derartige Krampfströme können nach der KORNMÜLLERSchen Terminologie sowohl als *Krampfstromeinzelablauf* (KSE) wie auch als *Krampfstromanfall* (KSA) auftreten. Bei letzteren Erscheinungen liegt die Betonung auf dem genau rhythmisierten Auftreten gleichgroßer spikes- und waves-Komplexe. Uns selbst schien bei der Durcharbeitung des hier vorgelegten Materials diese Einteilung für unsere spezielle Fragestellung noch nicht erschöpfend genug. Wir stellen deshalb dem KSA die *Krampfstromgruppe* zur Seite (KS-Gr.). Diese besteht aus nicht rhythmisierten Komplexen, die sich zwar ohne Unterbrechung, aber mit verschiedener Frequenz und Amplitude aneinanderreihen. Die KSE vom klassischen Typ spike-wave müssen dagegen auch bei einer Häufung jeweils von Strecken annähernd normaler Potentiale eingeschlossen sein. Ihnen stellen wir die *Einzel spitzen*, d. h. rasche Abläufe von mehr als  $120 \mu$  V Amplitudengröße, die innerhalb  $1/20$  sec ablaufen, zur Seite. Endlich ergab sich für uns noch die Notwendigkeit, den Begriff der *Rudimentärformen* (Rud. F.) einzuführen. Als solche bezeichnen wir wellenartige Abläufe (einzelne oder auch in kurzen Gruppen) von mehr als  $200 \mu$  V Amplitudengröße, die inmitten eines annähernd normalen Bildes eingestreut sind. Sie zeigen ihre Verwandtschaft mit den echten Krampfströmen dadurch, daß die einzelne Rudimentärform von frontal bis occipital

synchron auftritt, meist mit hochfrontal stärkster Ausprägung. Ihre Ablaufgeschwindigkeit liegt zwischen 1 und 5 Hz.

Wir fassen unsere *Terminologie* für die Zwecke der vorliegenden Untersuchungen nochmals zusammen:

1. KSA (Krampfstromanfall) rhythmisierte gleichgroße spike-wave Komplexe;
2. KS-Gr. (Krampfstromgruppen) nicht rhythmisierte amplitudenunterschiedliche spike-wave Komplexe;
3. KSE (Krampfstromeinzelabläufe) vom Typ der spike-wave;
4. Einzelspitzen Potentialveränderungen über  $120 \mu\text{V}$  innerhalb  $1/20$  sec;
5. Rud. F. (Rudimentärformen) einzelne Wellen von mehr als  $200 \mu\text{V}$ , synchron über den frontalen bis occipitalen Ableitepunkten.

Zur Erfassung des Weckamineinflusses auf die unter 1—3 definierten pathologischen Potentialen zählten wir die Anzahl der in einer durchlaufenden Ableitung jeweils auftretenden KS in spike-wave Einheiten. Die Zahl der spike-wave Komplexe wurde zum Zweck des Häufigkeitsvergleiches auf eine für den jeweiligen Probanden konstante Zeit (10 oder 20 min) bezogen (wobei die tatsächlichen Kurvenzeiten länger waren). Die unter 4 und 5 beschriebenen Formen sind in den tabellarischen Zusammenfassungen gesondert oder unberücksichtigt geblieben.

### Untersuchungen.

#### *I. Versuchsgruppe mit einzelnen intravenösen und subcutanen Pervitingaben:*

Fall I (Groe). Klinisch: 44-jähriger Mann, erblich einschlägig belastet, seit dem 16. Lebensjahr an generalisierten epileptischen Krampfanfällen leidend. Neurologisch völlig o. B. Psychisch: typisch epileptische Wesensänderung, hochgradig verlangsamt, dement. Durchschnittliche Anfallshäufigkeit: 2—3 Anfälle pro Woche. Häufig leichtere Dämmerzustände. Diagnose: Genuine Epilepsie. Vor Beginn der Pervitin-Versuche wochenlang völlig medikamentfrei gehalten. Auch während der Versuche erhielt Patient keinerlei Antiepileptica.

EEG unmittelbar vor der Pervitinmedikation: Träge Wellen von 3—6 Hz in endlosen langen Gruppen beherrschen das Bild. Die Abläufe sind beinahe sinusartig, frontal und hochfrontal sehr amplitudengroß. Es ist kaum eine kurze normale  $\alpha$ -Strecke zu finden. Pro Minute treten spontan ungefähr 3—5 KSE auf. Nach 1 cm<sup>3</sup> (15 mg) Pervitin i.v.:

*Tabelle 1.*

vorher KSE	min.	nach Pervitin (15 mg) i.v. KSE
3	1.	
5	2.	
2	3.	2
3	4.	
2	5.	
4	6.	
—	7.	
3	8.	
1	9.	1
2	10.	
25		3

Die anfänglich vorhandenen, sinusförmig in langen Gruppen angeordneten trägen Wellen machen unter Pervitin längeren Strecken der Reduktion Platz. Die Übergänge zur Reduktion geschehen nicht abrupt, sondern langsam abschwellend, ebenso wie das Wiedereinsetzen der nächsten trägen Wellengruppe anschwellend erfolgt.

Form und Frequenz der einzelnen trägen Wellenabläufe ändern sich nicht. Die zwischendurch auftretenden normalen  $\alpha$ -Strecken finden sich aber wesentlich häufiger und länger als vor der Pervitininjektion. Hinsichtlich der KSE ist eine außerhalb jeder Zufälligkeit liegende Verminderung unter Pervitin (Tab. 1) festzustellen.

Fall II (Hei). Klinisch: 20jähriger Mann, seit Jahren an epileptischen Krampfanfällen leidend. Neurologisch o. B. Psychisch: typisch epileptische Wesensänderung und Demenz. Mehrmals monatlich Krampfanfälle. Diagnose: Genuine

Tabelle 2.

vorher				nach Pervitin (30 mg) i. v.			
KSE	KS-Gruppen (Zahl d. spikawave Komplexe)	KSA	min.	KSE	KS-Gruppen	KSA	
2	(2)	(7)	1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14.		4		
	(6)				3		
		(8)					
zusammen 15				zusammen 9			

Epilepsie. Medikamentfrei. — EEG vor Pervitin: frontal 3—6 Hz-Wellen. Gruppen von KSE, die occipital betont sind. Nach i.v. Injektion von 30 mg Pervitin: von der 5. min ab zeigt sich occipital eine gewisse Aktivierung der  $\alpha$ -Wellen, während frontal die trägeren Abläufe unbeeinflußt bleiben. Schon von der 3. min an ist eine gewisse Tendenz zur Synchronie und Diskontinuität zu bemerken. Die KSE sind unter Pervitin deutlich seltener geworden (Tab. 2).

Fall III (Du.). Klinisch: 25jähriger Mann mit typischer genuiner Epilepsie mit Wesensänderung und leichter Demenz sowie seltenen, in monatlichen Abständen auftretenden generalisierten Krampfanfällen. Medikamentfrei. Ohne Pervitin: Abgesehen von zahlreichen spontanen KSE unauffälliges EEG. Nach 1 cm<sup>3</sup> Pervitin subcutan: Die KSE-Häufigkeit wird unter Pervitin deutlich herabgesetzt. Die in Tab. 3 nach Pervitin verzeichneten KS sind jeweils als „Off“-Effekt durch Augenschluß nach Lichtreiz von 30 sek Dauer ausgelöst.

Fall IV a (Con.): Klinisch: 18jähriges Mädchen, seit Jahren bestehende genuine Epilepsie mit häufigen generalisierten Krampfanfällen, schwerer Wesensänderung und Demenz. Laufende Medikation Luminal 0,05 und Zentropil 0,3. Ohne Pervitin: Der Grundrhythmus beträgt occipital 8 Hz. Frontal bestehen an- und abschwellende Gruppen von 5 Hz mit sinusartigem Verlauf. Sinnesreiz reduziert. Spontan keine

Krampfpotentiale. Durch Hyperventilation können 5 KSE ausgelöst werden. Im Anschluß an die Hyperventilation ist außerdem der Grundrhythmus verändert. Die frontalen und präzentralen 6 Hz-Wellen (160  $\mu$ V) dauern 12 min ununterbrochen an und sind durch Sinnesreiz nicht reduzierbar. Nach 15 min erst gleicht

Tabelle 3.

KSE	vorher KS- Gruppen	min	nach Pervitin (15 mg subcutan)				
			KSE	KS Gruppen			
1	(3)	1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14.	1				
			2				
zusammen: 10			zusammen: 5				
unter Pervitin treten <i>keine spontanen</i> Krampfströme mehr auf. Die KSE in der 3., 9., 11. min wurden durch Augenschluß ausgelöst.							

das Bild dem wieder vor der Hyperventilation. Nach 1 cm<sup>3</sup> Pervitin subcutan werden in den ersten 3 min die Gruppen der trägen Wellen kürzer. In der 5. min erscheint ein normaler  $\alpha$ -Rhythmus über allen Ableitepunkten an der unteren Grenze der Norm (7—8 Hz). Die Amplituden gehen auf 100  $\mu$ V zurück. Von der

Tabelle 4.

KSE	vorher Rud. F.	Sinnesreiz	min	15 mg Pervitin i. v.		
				KSE	Rud. F.	Sinnesreiz
1	1	mäßige Reduktion	1. 2. 3.	1.	1	
				2.		
				3.		
			4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13.	4.		frontal Reduktion
				5.	3	occipital keine
				6.		
				7.		
				8.		
				9.		
				10.		
				11.		
				12.	1	
				13.		
				14.	1	
				15.		
Reduktion						

6. min an erscheinen wieder kurze Gruppen der beschriebenen präzentral betonten Gruppen der trägen Wellen. Sie werden durch Sinnesreiz gut reduziert. Nach 10 min sind die trägen Wellengruppen wieder länger geworden und haben an Amplitude zugenommen. Unter Sinnesreiz tritt nur langsam Reduktion ein. Krampfströme oder Rudimentärformen traten nach Pervitin nicht auf.

Fall IVb (2. Versuch an der gleichen Pat. 5 Wochen später ohne Medikation). Pat. bietet im Grundrhythmus ungefähr das gleiche Bild wie oben. Nach 1 cm<sup>3</sup> Pervitin i.v. treten zunächst ganz vereinzelt spikeartige Abläufe auf, die Gruppen der trägen Wellen werden kürzer, ohne an Frequenz zuzunehmen. Es zeigt sich vorübergehend eine Tendenz zur Synchronie und Diskontinuität (10 min nach Injektion). Die schon vorher vorhandenen einzelnen KSE werden weder vermehrt noch deutlich vermindert (Tab. 4).

Fall Va (Schu.). Klinisch: 13jähriger Junge, schwere genuine Epilepsie, mehrmals täglich auftretende schwere Anfälle, schwerste Wesensänderung und Demenz. Erhält Luminal 0,1 und Zentropil 0,2. Vor Pervitin: Fast ausschließlich ungleichmäßige träge Wellen (3–6 Hz) mit mehr als 200  $\mu$ V Amplitude. Die Abläufe sind meist synchron mit frontaler Betonung. KSE vom Typ spikes and waves sind sehr häufig eingestreut, teilweise ist der Übergang schwer zu unterscheiden, da die waves und die fortlaufenden trägen Wellen die gleiche Größe haben. Nach 15 mg Pervitin i.v. bewirkt Sinnesreiz ein Verschwinden der KSE für 5 sec: Die nicht rhythmisierten KS-Gruppen klingen in trägen Wellen (3 Hz) etwas verminderter Größe aus, die dann einer kurzen Reduktionsphase Raum geben. — Die Zahl der KSE wird unter Pervitin zunächst deutlich vermindert, vor allem sind die occipital betonten KSE völlig verschwunden. Erst nach 9 min wird die frühere Häufigkeit (etwa 30 KSE p. min) wieder erreicht. Auch die Verteilung ist wieder die gleiche wie vor Pervitin (Tab. 5).

Tabelle 5.

vorher KSE	min	nach Pervitin (15 mg i.v.) KSE
24	1.	3
31	2.	14
25	3.	18
29	4.	24
27	5.	24
36	6.	24
29	7.	22
20	8.	15
23	9.	24
29	10.	27
35	11.	31
36	12.	28
31	13.	26
31	14.	26
30	15.	34
zus.: 436		zus.: 340

Fall Vb (2. Pervitinversuch 7 Tage später): Pat. bietet das übliche und bei ihm konstante Bild eines fast nur aus KSE und gleich großen trägen Wellen (3 bis 6 Hz) bestehenden EEG. Unter Pervitin tritt diesmal keine Verminderung der KSE ein, man kann im Gegenteil von einer mäßigen Vermehrung sprechen. Identisch mit dem ersten Versuch ist nur das Ausbleiben der occipital betonten KSE in den ersten 5 min nach der Pervitininjektion.

Fall VI (Kuch.). Klinisch: 22jährige Frau mit genuiner Epilepsie, mit mäßiger Wesensveränderung, aber deutlicher Demenz. Monatlich 1–2 große Anfälle. Medikation: 3 mal 1 Zentropil. — Vor Pervitin frontal amplitudenvergrößerte und frequenzniedrigste Wellen (6 Hz) occipital 8 Hz  $\alpha$ -Rhythmus. Zahlreiche eingestreute KS-Gruppen, wobei die Rhythmisierung nicht so ausgeprägt ist, daß

von einem KSA gesprochen werden könnte. Nach 40 mg Pervitin i.v. tritt zunächst in den ersten 4 min keine Änderung des Grundrhythmus und des sonstigen Bildes ein. Dann treten Zuspitzungen auf und Verlagerungen der Betonung. Die bis dahin hochfrontal betonten Amplituden werden etwas kleiner, dafür nehmen sie occipital deutlich an Größe zu. Die spontan einsetzende Hyperventilation, die über mehr als 2 min von außen unbbeeinflußt durchgeführt wurde, löste keine Krampfströme aus. Etwa von der 7. min an finden sich erheblich weniger ausgesprochene KS als vor der Pervitingabe (Tab. 6).

Tabelle 6.

KSE	vorher KS-Gruppen	min	KSE	nach Pervitin (37,5 mg) KS-Gruppen
1		1.		
		2.		(4)
	(5)	3.		(3)
	(6)	4.	3	
		5.		(3)
	(6)	6.		
	(6)	7.	1	
	(3)	8.		(4)
	(3)	9.		
	(5)	10.		
		11.		
		12.		
	(5)	13.	1	
	(6)	14.		
		15.		
zusammen: 46				zusammen: 19

Fall VIIa (Ju.). Klinisch: 30jähriger Mann mit genuiner Epilepsie mit großen epileptischen Krampfanfällen, die in Abständen von etwa 8 Wochen auftreten. Angedeutete Wesensänderung, keine sichere Demenz. Medikamentfrei; *ohne* Pervitin: Grundfrequenz occipital 8 Hz, frontal 6 Hz. Wechselnde Amplitudengröße, An- und Abschwellen der frequenzunterschiedlichen 4—6 Hz- und 8 Hz- $\alpha$ -Gruppen, frontal und occipital teilweise synchron. Durch Sinnesreiz nur occipital geringe Reduktion. Öfters amplitudenvergrößerte waveartige 3- und 6 Hz-Wellen eingestreut. — *Nach* 15 mg Pervitin i.v. tritt eine Belebung der  $\alpha$ -Wellenproduktion ein, frontal erscheinen regelmäßige 8 Hz-Wellen, die  $\alpha$ -Gruppen sind verlängert. Unter Sinnesreiz keine Reduktion. Als Off-Effekt wird ein KSA von 8 KS ausgelöst (in der 15. min). Nach 30 min sind die Amplituden occipital und frontal gleich groß. Diskontinuität, Abläufe allgemein zugespitzt. Ganz selten einige spikeartige Abläufe. Einzelne KSE, kein KSA (Tab. 7).

Fall VIIb (2. Versuch am gleichen Pat. 1 Tag später): Ohne Pervitin: Die Grundfrequenz beträgt 6—8 Hz, keine Synchronie. KS in Gruppen von 10 KS. — *Nach* 15 mg Pervitin i.v.: In den ersten 5 min keine wesentliche Änderung. Die Grundfrequenz steigt auf 8—10 Hz, wobei es über kurze Strecken zur Synchronie bei normalem  $\alpha$ -Rhythmus kommt. Nur noch gelegentlich eingestreuter 6 Hz-Rhythmus. Zwei klassische KSE hochfrontal betont. Im weiteren Verlauf bis zur 30. min finden sich KS-Gruppen deutlich seltener als ohne Pervitin, während es häufiger zu klassischen KSE kommt. Nach der 30. min werden die eingestreuten spikes wieder seltener. Im Anschluß an Lichtreize kommt es nach Augenschluß

jedesmal zu KS-Gruppenbildung, so daß die Aktivierung im Anschluß an den Sinnesreiz als auslösend angesehen werden kann. In der 42. min werden durch Augenschluß nur noch träge Wellen ausgelöst (Tab. 8).

Tabelle 7.

	20 min Ableitung vorher	Pervitin (15 mg i.v.)		
		1—15 min	26—35 min	
KSE	5	1	5	
KS-Gruppen	11 (zu je 4)		4 (zu je 8)	
KSA		1 (8)		
Rud. F.				
Augen offen	1 spontane Gruppe Reduktion nur occipital, Augenschluß löst träge Wellen aus	normale Reduktion Augenschluß löst die KSA aus	normale Reduktion	
Grundfrequenz	6—8 Hz a-Rhythmus occipital betont	8—10 Hz	8—10 Hz frontal und occipital gleichgroße Amplituden. Diskontinuität	
	zusammen: 46		zusammen: 46	

Tabelle 8.

	15 min Ableitung vorher	15 mg Pervitin i.v.		
		1—15 min	15—30 min	30—45 min
KSE	2	3	5	4
KS-Gruppen	10 (zu je 10)	4 (zu je 6)	5 (zu je 6)	spontan keine 3 (zu je 5) als „Off“-Eff.
KSA	—	—	—	—
Rud. F.	jeweils im Anschluß an KS-Gruppen	zwei einzelne	—	—
Augen offen	normale Reduktion	keine Reduktion	—	normale Reduktion. „Off“ löst KS-Gr. aus, z. Schluß nur noch träge Wellen
Grundfrequenz	6—8 Hz a-Rhythmus occipital	8—10 Hz frontal und occipital Amplituden gleich groß	8—10 Hz Diskontinuität	6—10 Hz $\alpha$ -Gruppen werden kürzer und seltener
	zusammen: 102		zusammen: 66	

Fall VIIc (3. Versuch 4 Tage später): Ohne Pervitin zeigt der Patient heute den beschriebenen Grundrhythmus und hauptsächlich KS-Gruppen. Unter Pervitin (15 mg i.v.) treten diese zunächst zurück, statt dessen kommt es gehäuft zu KSE. Nach 4 min entwickeln sich wieder KS-Gruppen. Sinnesreize führen unter

Pervitin deutlich zu KS-Gruppen. Dieser Versuch, wie auch die vorhergehenden beim gleichen Pat., zeigen als Sofortwirkung des Pervitins Diskontinuität und eine Neigung zur Synchronie (Tab. 9).

Tabelle 9.

KSE	vorher KS-Gruppen	Rud. F.	min	15 mg Pervitin i.v.			
				KSE	KS-Gruppen	Rud. F.	
2	(9) + (6)	1	1.	2			
	(9)		2.	3			
	(5)		3.				
	(7)		4.				
			5.	1	(4)		
			6.		(4)		
1	(5)		7.		(8)		
	(7)		8.		(5)	1	
3			9.			1	
			10.				
			11.				
			12.		(5)		
in der 6. min wurde die Gruppe 5KS nach Sinnesreiz ausgelöst							
zusammen: 48				zusammen: 31			

Tabelle 10.

KSE	Vorher KS-Gruppen Dauer in sec	min	unter 15 mg Pervitin s.c.		
			KSE	KS-Gruppen Dauer in sec	
4	4 sec	0,30	3	12 sec; 8 sec	
		1,30	5	5 sec; 6 sec	
6	10 sec	2,00			
1		3,00		11 sec	
	4 sec; 6 sec	4,00			
		4,30	9		
		5,30	2	6 sec	
		6,00	2	4 sec	
	10 sec; 4 sec	6,30			
		7,00	2	8 sec	
		8,00	10	8 sec	
10	6 sec	8,30			
		9,00	16		
		10,00	7	6 sec	
	5 sec	10,30			
	16 sec	11,30			
		12,00		12 sec	
	18 sec	12,30			
		13,00	3	7 sec	
1	6 sec	13,30			
	4 sec	14,00		4 sec	
15		14,30	6	4 sec; 10 sec	
1		15,00			
1	18 sec	16,00			
		17,00		14 sec (Absence)	
	12 sec	17,30			
	30 sec	18,00		14 sec (Absence)	
	12 sec	19,00			
		19,30		12 sec	
39	174 sec		65	151 sec	

Fall VII d (4. Versuch am gleichen Pat. 5 Wochen später): Ohne Pervitin: Normales EEG mit Frequenzen an der unteren Grenze der Norm, keinerlei Krampfpotentiale. — Nach 30 mg Pervitin i.v. tritt in der 4. min eine Tendenz zur Synchronie und Diskontinuität, aber nur für kurze Strecken auf. In der 8. min spitzen sich die Abläufe allgemein etwas zu. Die anfänglich geringe Frequenzsteigerung ist verschwunden, und eine ziemlich gleichmäßige Frequenz von 8 Hz hat sich von frontal bis occipital eingestellt. Von der 14. min an wird diese Erscheinung nicht mehr deutlich.

Pervitin bewirkte außerdem in diesem Fall kein Auftreten von KS, auch nicht von einzelnen spikes. Es treten nur 4 rudimentäre Gruppen auf. Anfänglich löst Sinnesreiz unter Pervitin eine Reduktion aus, 11 min nach der Injektion indessen nicht mehr.

Fall VIII (Le.). Klinisch: 16jähriger sympt. Epileptiker (Epilepsie nach kindlicher Masernencephalitis). Neurologisch o. B. Seltene große Krampfanfälle, meist 20 Absencen täglich. Medikation: über 3 Zentropil, 0,1 Luminal. — Ohne Pervitin beträgt der Grundrhythmus occipital 6 Hz, frontal 4—6 Hz. Die Abläufe sind nicht amplitudenvergrößert ( $80 \mu\text{V}$ ). Häufig sind KSE und KS-Gruppen eingestreut. Die Absencen (KSA) bestehen aus hochfrontal betonten klassischen spikes and waves. Unter 1 cm<sup>3</sup> Pervitin subcutan verändert sich der Grundrhythmus nicht merklich, die Krampfstromhäufigkeit nimmt hinsichtlich KSE deutlich zu (Tab. 10). Die Gesamtdauer der Gruppen verkürzte sich etwas.

Von einer Auszählung einzelner spike-wave Komplexe wurde hier Abstand genommen und statt dessen die jeweilige Dauer der pathologischen Gruppen eingesetzt.

Klinisch machte sich bei dem Patienten eine Häufung der Absencen für den Rest des Tages bemerkbar. Subjektiv und objektiv übte die Pervitininjektion hier einen ungünstigen Einfluß aus.

## *II. Versuchsgruppe mit peroralen Isophengaben.*

Die Patienten erhielten Isophen per os in steigenden Dosen von 1 bis 2 Tabletten (3—6 mg) ansteigend bis zu 10 Tabletten (30 mg) und wieder fallend. Die gesamte Tagesdosis wurde morgens etwa 2—3 Std vor der jeweiligen Ableitung auf einmal gegeben. Die Dauer der Isophenmedikation betrug pro Versuchsperson 4 Wochen. Während dieser Zeit wurden bei jeder Versuchsperson mehrfache Registrierungen, meist in 2tägigem Abstand, durchgeführt.

Fall IX (Grö.). Bei diesem Kranken handelt es sich um die gleiche Versuchsperson (Nr. I), die bereits in der ersten Versuchsgruppe einem einzelnen intravenösen Pervitinversuch unterzogen wurde. Über die Vorgeschichte siehe deshalb die dortigen Angaben. Nochmals sei betont, daß der Patient bereits seit mehreren Wochen medikamentfrei gehalten wird. Vor Isophenmedikation: Der Grundrhythmus beträgt occipital 6 Hz, frontal amplitudengroße 3—5 Hz-Wellen. Ein normaler  $\alpha$ -Rhythmus ist nicht vorhanden. Sinnesreiz bewirkt keine Reduktion der tragen Wellen, die unverändert kontinuierlich weiterverlaufen. 25 KSE auf 10 min vom Typ spikes and waves. Bei einer neuerlichen Ableitung 7 Tage später (noch ohne Isophen) ergibt sich das völlig gleiche Bild. Nach 2tägiger Isophengabe: Unter 2 Tabletten Isophen finden sich 4 Hz-Wellen ungleichförmig hochfrontal betont. Zeitweise sind die frontalen bis occipitalen Ableitungen völlig synchronisiert. 1 KSE in 10 min vom Typ spike and wave, 2 Rudimentärformen

(amplitudenvergrößerte, auffällig träge 1 Hz-Schwankung ohne direkte spikes). Unter Sinnesreiz mäßige Reduktion. 2 Tage später unter 3 Isophen praktisch das gleiche Bild wie unter 2 Isophen. Weitere 2 Tage später unter 5 Isophen ist die Ableitung hinsichtlich der Wirkung des Pharmakons nicht zu verwerten, da 2 Std vorher ein großer Krampfanfall stattfand. 8 Tage später unter 10 Isophen träger Grundrhythmus, Tendenz zur Synchronie. 8 KSE in 20 min. Weitere 2 Tage später unter 8 Isophen ist die Ableitung hinsichtlich der Weckaminwirkung wieder nicht zu verwerten, da 1 Std nach der Ableitung ein großer epileptischer Krampfanfall auftrat. Es finden sich jetzt 74 KSE in 20 min! Wieder 3 Tage später unter 5 Isophen herrscht nach wie vor der träge Grundrhythmus mit hochfrontal betonten 4 Hz-Wellen und häufiger Synchronie. In 20 min finden sich 8 KSE und 2 Rudimentärformen.

Tabelle 11.

Datum Jeweils 20 min Kurvenzeit	Isophen- Dosierung	KSE	Grundfrequenz	Sinnesreiz (Augen offen)
18. 1. 1949	ohne	48	Frontal 4 Hz, occipital 6 Hz	keine Reduktion
25. 1.	ohne	50	frontal 4 Hz, occipital 6 Hz	keine Reduktion
27. 1.	2 Tabl.	1	6—8 Hz, lange a-Gruppen	mäßige Reduktion
29. 1.	3 Tabl.	5	6—8 Hz	Reduktion
31. 1.	5 Tabl.	42	träge Wellen; 2 Std vorher Anfall	
5. 2.	7 Tabl.	6	6—8 Hz	keine Reduktion
8. 2.	9 Tabl.	5	6—8 Hz a-Gruppen, dazwischen lange Reduktionsstrecke	—
9. 2.	10 Tabl.	8	3—6 Hz	
11. 2.	8 Tabl.	74	6 Hz; häufig einzelne spikes. 1 Std später Anfall	die 3 Hz-Wellen werden in 6 Hz umgewandelt
14. 2.	5 Tabl.	8	6—8 Hz, streckenweise 3 Hz frontal betont	mäßige Reduktion

*Zusammenfassend* zeigt sich also, daß unter Isophen bei dem Patienten in kleinen Dosen eine deutliche Abnahme der KSE-Häufigkeit eintritt. Möglicherweise ist die mäßige Reduktion auf Sinnesreiz und die Gruppenbildung von 6—8 Hz als Folge einer normalisierenden Wirkung des Isophens zu betrachten. Hohe Isophendosen (7—10 Tabletten) bewirken eine Veränderung im Bild der KSE. Spikes beherrschen gegenüber den waves das Bild. Der träge Grundrhythmus wird nicht geändert. Unter hohen Isophendosen keine Reduktion auf Sinnesreiz mehr, während bei absinkender Dosis eine solche wieder angedeutet wird.

*Klinisch* ist bemerkenswert, daß der Patient während der 4 Wochen, in denen er unter der Einwirkung der steigenden und fallenden Dosen von Isophen stand, genau die gleiche Anfallshäufigkeit zeigte, die er, medikamentös unbeeinflußt, also auch ohne die üblichen Antiepileptica, vor dem Isophen-Dauerversuch gezeigt hatte. Bei Beginn der Isophen-Medikation befand er sich gerade in einem leichten Dämmerzustand, der sich nach wenigen Tagen allmählich aufhellte, ohne daß wir diesen Effekt dem Isophen zuschreiben können. Auch unter 10 Tabletten Isophen täglich (alle morgens auf einmal gegeben) fand keine Beeinflussung des Anfallgeschehens als solche statt. Bei einer mäßigen Dosierung bis zu 4 Tabletten kam es zu der andernorts beschriebenen günstigen Beeinflussung der Verlangsamung und zu einer allgemeinen psychischen Aktivierung. Diese nahm unter der weiteren Steigerung der Dosis auf 10 Tabletten nicht mehr zu. Zu einer störenden

Aktivitätssteigerung, zu Gereiztheit und Erregungen kam es nicht. Leider war von dem Patienten selbst inhaltlich wenig zu erfahren, da er hochgradig dement ist. Unter den hohen Isophen-Dosen wurde ein weitgehendes Nachlassen des Appetits festgestellt. Patient aß über Tage fast nichts, um allmählich mit fallender Dosis wieder seinen früheren Appetit zu zeigen. Auffälligerweise kam es nicht zu irgendwelchen Schlafstörungen. Sowohl bei den kleinen wie hohen Isophen-Dosen fand der Patient ausreichenden Nachschlaf. Nach Absetzen des Isophens wurden keinerlei Erscheinungen beobachtet, die als Abstinenzzeichen gedeutet werden könnten.

Fall X (Wo.). Klinisch: 32-jähriger Mann mit seit 2 Jahren bestehender genuiner Epilepsie. In den letzten Monaten hatte er bis zu 4 große generalisierte epileptische Krampfanfälle wöchentlich. Neurologisch o. B. Blut und Liquor o. B. Röntgenencephalogramm ohne krankhafte Veränderung. Psychisch: Beginnende Wesensänderung, angedeutete Demenz. Patient wurde in den letzten Wochen vor dem Isophen-Versuch völlig medikamentfrei gehalten.

EEG ohne Isophen: Nicht symmetrische, ungleichförmige 3 Hz-Wellen von großer Amplitude. Dazwischen sind Strecken bis zu 8 sec Dauer mit ausschließlich 1 Hz-Wellen eingeschoben. Unter Sinnesreiz keine Reduktion. Eingestreute kurze Strecken von  $\alpha$ -Wellen (10 Hz). Keine Krampfpotentiale. Eine 2 Tage später ebenfalls ohne Isophen vorgenommene Nachuntersuchung ergibt das gleiche Bild und läßt zusätzlich mitunter Synchronie von frontal bis occipital erkennen. Einen Tag später unter 2 Isophen: ebenfalls träge Grundrhythmus. Die amplitudenvergrößerten 1–3 Hz-Wellen sind aber zu Gruppen zusammengefaßt. Sinnesreiz reduziert die trägen Wellen, es tritt dann ein 7 Hz-Rhythmus auf. 3 Rudimentärformen in 18 min. Unter 3 Isophen ungefähr das gleiche Bild. Unter 5, I. wird der Grundrhythmus etwas beschleunigt. Es finden sich zentral betonte 4–6 Hz-Wellen sowie 2 Rudimentärformen. Die trägen Wellen werden durch Sinnesreiz nicht sehr deutlich reduziert. Unter 7 Isophen ist der etwas beschleunigte träge Grundrhythmus noch vorherrschend, die Abläufe machen mitunter einen etwas zugespitzten Eindruck, kleine spitze ( $120 \mu\text{V}$  0,05 sec) Abläufe sind eingestreut. Zeitweise findet sich Synchronie über allen Punkten. Unter 10 Isophen findet sich, genau wie bei 8 Isophen, ein Grundrhythmus fast an der unteren Grenze der Norm, und zwar ein frontaler  $\alpha$ -Rhythmus von 8 Hz, occipital von 10 Hz. Außerdem sind träge 3 Hz-Wellen synchron mit hochfrontaler Betonung eingestreut. Die amplitudenvergrößerten Wellen hängen in kurzen Gruppen zusammen. Ver einzelt treten nicht-synchrone kleine spike-artige Abläufe auf. Erstmals finden sich in 20 min 6 KSE (spike and wave). (In der darauffolgenden Nacht ein Anfall.) Absteigend unter 8 Isophen finden sich keine KSE. Unter 4 Isophen zeigen sich hochfrontal betonte 3 Hz-Wellen mit großer Amplitude, die von Strecken völliger Reduktion (2–4 sec Dauer) unterbrochen werden. Häufig Synchronie, deutliche Diskontinuität.

Zusammenfassend ergibt sich unter den hohen Isophen-Dosen hier also eine annähernde Normalisierung des Grundrhythmus und ein Auftreten von KSE (Anfallsnähe ?), die sich sonst niemals bei den übrigen 9 Ableitungen gefunden haben.

*Klinisch* ist bemerkenswert, daß auch dieser Patient unter der wochenlangen Isophen-Behandlung keinerlei Beeinflussung seiner bisherigen Anfallshäufigkeit gezeigt hat. Auch er wurde durch mäßige Isophen-Gaben hinsichtlich seiner gesamten psychischen Aktivität günstig beeinflußt, bei hohen Isophen-Dosen trat keine weitere Steigerung dieses Effektes ein, andererseits kam es auch nicht zu Zuständen von Gereiztheit und störender Unruhe. Auch hier war der Nachschlaf immer gut. Bei den hohen Isophen-Dosen wurde über mäßige Kopfschmerzen geklagt. Abstinenzerscheinungen nach Absetzen waren nicht feststellbar.

Fall XI (Kuch.). Es handelt sich um die gleiche Patientin wie in der I. Versuchsgruppe Fall VI (siehe dort). Vor dem Dauerversuch mit Isophen stand sie lediglich unter einer Medikation von Zentropil. Barbitursäurepräparate hatte sie seit mehreren Wochen nicht mehr erhalten. Das EEG vor Isophen ist bereits oben bei der ersten Versuchsgruppe beschrieben. Im Verlauf des Isophen-Dauerversuches vermindert sich die Gesamtzahl der einzelnen Krampfabläufe sichtlich. Vor allem nehmen die rhythmisierte Form (KSA) und KSE ab (Tab. 12). Unter

Tabelle 12.

Datum	Pervitin-Gabe	Zahl der einzelnen Krampfstromkomplexe in 20 min Ableitung
	Tabletten	
15. 12. 1948	—	108
10. 1. 1949	—	156
12. 1. 1949	—	56
25. 1. 1949	—	80
27. 1. 1949	2	105
29. 1. 1949	4	35
31. 1. 1949	5	50
2. 2. 1949	7	13
4. 2. 1949	9	3
7. 2. 1949	10	40
9. 2. 1949	9	2
11. 2. 1949	9	5
14. 2. 1949	9	10
19. 2. 1949	5	262

hohen Isophen-Dosen verändern die KSE auch ihre Form. Der klassische Typ spike and wave verschwindet zugunsten einer Zunahme kleiner rascher spikartiger Abläufe, während in der Zusammensetzung spike-waves die Betonung auf den Wellen liegt. Bei 5 Isophen beginnt sich eine zeitweise Synchronie zu zeigen. Die Frequenz steigt unter den hohen Isophen-Gaben nicht an, sondern scheint sogar zugunsten amplitudenvergrößerter träger Abläufe erniedrigt zu werden. Bei hohen Isophengaben verlagert sich das Maximum der Amplitudengröße von hochfrontal nach zentral. Sinnesreiz bewirkt bei niedrigen Isophen-Dosen eine bessere Reduktion, als wenn überhaupt kein Isophen gegeben wird. Bei hohen Dosen zeigt sich nur noch mitunter frontal, aber nicht mehr occipital eine Reduktion. Bei mittleren Dosen (5 Tabletten) findet sich Diskontinuität bei gleichzeitiger Neigung zur Synchronie, die sich bei hohen Dosen kaum zeigt.

*Klinisch* fand sich auch bei dieser Patientin im Verlaufe der Isophen-Dauerbehandlung keine günstige oder ungünstige Beeinflussung der Anfallshäufigkeit. Der Isophen-Effekt auf die Verlangsamung usw. war der gleiche wie bei den anderen beschriebenen Fällen. Eine störende Unruhe trat nicht auf. Auch hier war der Nachtschlaf nicht nachweisbar gestört. Keine Abstinenzerscheinungen.

Fall XII (Rei.). 10jähriger Junge, seit dem 4. Lebensjahr erst an Abscencen, dann an großen und kleinen epileptischen Anfällen leidend. Trotz aller sich über Jahre erstreckenden medikamentösen Beeinflussung hat Patient auch heute noch täglich 20—30 kleine Anfälle. Neurologisch besteht kein krankhafter Befund. Das Röntgenencephalogramm ist o. B. Psychisch findet sich eine beginnende Wesensänderung, aber noch keine nachweisbare Demenz. Die augenblicklich laufende Medikation, die auch während des Isophen-Dauerversuches fortgesetzt wird, besteht in täglich 0,1 Luminal, 0,025 Medinal und 3 Zentropil. Bei dieser Medikation, aber noch ohne Isophen, zeigt das EEG des Patienten einen an der unteren Grenze

der Norm befindlichen Grundrhythmus. Häufig beherrschen träge Wellen, besonders occipital, das Bild. Während der Ableitung können auch ein großer epileptischer Krampfanfall und 3 Absencen registriert werden, die sich in KSA von insgesamt 320 spike-wave Komplexen darstellen. Auf Sinnesreiz erfolgt Reduktion, bei höheren Isophen-Dosen nicht mehr. Nach allmählichem Anstieg auf täglich 5 Tabletten Isophen treten hochfrontal betonte träge Wellen auf, während occipital eine Normalisierung erfolgt. Bezuglich der KS wurde beobachtet, daß die Einzelformen

Tabelle 13.

Datum	Pervitin-Gabe	pro 20 min Ableitung KSA	KSE	Sinnesreiz (Augen offen)
26. 1. 1949	—	320 (1 Anf. + 3 Abs.)		
27. 1.	2 Tabl.			
29. 1.	4 Tabl.			Reduktion
31. 1.	5 Tabl.			keine Reduktion
2. 2.	7 Tabl.			
4. 2.	9 Tabl.	75 (Abs.)		keine Reduktion
7. 2.	10 Tabl.	150 (3 Abs.)		
9. 2.	10 Tabl.		6 (Hochfrontal betont)	
11. 2.	10 Tabl.		1	
14. 2.	5 Tabl.			
19. 2.	5 Tabl.	4 (I Gruppe)		Reduktion

unverändert bleiben, jedoch die KSA (Absencen) kürzer und seltener werden. Rudimentärformen vom Typ spike and wave, die an Amplitudengröße unter dem üblichen Bild bleiben, aber sonst im Ablauf ähnlich sind, treten bei höheren Dosen auf. Es gehen ihnen meist unzusammenhängende einzelne 3- oder 6 Hz-Wellen voraus. Unter 10 Isophen spitzen sich auch die normalen Wellen des Grundrhythmus etwas zu. Es treten außerdem einzelne rasche spike-artige Abläufe auf, die nicht von waves gefolgt werden.

In klinischer Hinsicht war auch bei diesem Patienten keine merkliche Beeinflussung der Anfallshäufigkeit und auch keine wesentliche Wirkung auf den psychischen Zustand feststellbar. Das einzige Auffällige war die bei den hohen Isophen-Dosen eintretende völlige Appetitlosigkeit, die so weit ging, daß überhaupt kein Bedürfnis bestand, Nahrung zu sich zu nehmen.

Fall XIII (Schu.). (Gleicher Patient wie Fall V der I. Versuchsgruppe.) 13 jähriger Junge mit schwerer, seit Jahren bestehender genuiner Epilepsie, hochgradiger Wesensänderung und Demenz. Obwohl seit Jahren alle möglichen Antiepileptica angewandt wurden, treten immer noch fast täglich mehrmals große und kleine epileptische Krampfanfälle auf. Der körperliche und geistige Verfall hat in den letzten Jahren rapide Fortschritte gemacht. Die augenblickliche Medikation, die auch während des Isophen-Dauerversuches beibehalten wird, beträgt 0,1 Lumina und 2 Zentropil. Bei dieser Medikation, aber noch ohne Isophen, besteht das EEG fast ausschließlich aus ungleichmäßigen tragen Wellen mit abnorm großen Amplituden (3—6 Hz bei 200  $\mu$ V). Die krampfstromartigen Abläufe sind meist synchron mit hochfrontaler Betonung und seltener mit occipitaler Betonung (Tab. 14) eingestreut. In wiederholten Untersuchungen (ohne Isophen) wurde die KSE-Häufigkeit beständig mit 180—280 KS pro 10 min ermittelt. Nach 2 Isophen ergab sich keine grundsätzliche Änderung des Bildes, doch verminderten sich die KSE auf 67 pro 10 min. Unter 4 Isophen stieg die KSE-Häufigkeit wieder auf 145 pro

10 min. Unter 5 Isophen auf 382 KSE pro 10 min, wobei es aber jetzt, wie auch sonst niemals, zur Gruppenbildung, also zu KSA kam. Bei 10 Isophen fanden sich in wiederholten Ableitungen in 2tägigen Abständen etwa 280 KSE pro 10 min. Beim Rückgang auf 5 Isophen verminderten sich auch die KSE auf 205 pro 10 min. Nach Absetzen des Isophens fanden sich wieder 230 KSE pro 10 min. Das übrige EEG änderte sich nicht. Bei hohen Isophen-Dosen ergab sich also ein Anstieg der KSE. Bei mäßigen Isophen-Dosen dagegen (1—4 Tabletten) fand sich bei den mehrfachen Ableitungen eine deutliche Verminderung der KSE.

Tabelle 14.

Datum	Pervitin-Gabe	pro 10 min Ableitung KS
16. 1. 1949	—	210
18. 1.	—	189
25. 1.	—	285
27. 1.	2	67
29. 1.	4	145
31. 1. 1949	5	382
4. 2.	9	270
7. 2.	10	280
9. 2.	10	290
11. 2.	5	205
14. 2.	—	230

Klinisch wurde auch bei diesem Patienten keine günstige Beeinflussung des Anfallsgeschehens beobachtet. Bei mäßigen Isophen-Dosen bis zu 4 Tabletten zeigte sich eine erfreuliche Besserung seiner Verlangsamung. Bei den hohen Isophen-Dosen dagegen wurde er ausgesprochen unruhig, lärmend, renitent und störend. Beim Senken der Isophen-Dosis trat dieser störende Isophen-Effekt wieder zurück.

#### Besprechung der Befunde:

In der *ersten Versuchsgruppe* finden wir erhebliche Unterschiede in den Reaktionen auf Pervitininjektion. Wie gerade die wiederholten Versuche an gleichen Probanden zeigen, scheint die *Ausgangslage* von wesentlichem Einfluß für die EEG-Wirkung des Pervitins zu sein. Dennoch lassen sich aber auch bei allen Probanden gleichsinnige durch das Pervitin erzielte Veränderungen im EEG nachweisen. Hierher gehört, daß durch intravenöse oder subcutane Pervitingaben während der ersten 4 min post Injektion eine deutliche *zahlenmäßige Verminderung* der spontan auftretenden *Krampfpotentiale* erfolgt. Ferner ergeben unsere EEG für die ersten Minuten nach der Injektion eine *leichtere Auslösbarkeit* von *KS-Gruppen durch Sinnesreiz*. Dieses Zeichen einer Erregbarkeitssteigerung oder -änderung wird mit zunehmendem zeitlichen Abstand von der Injektion allmählich immer weniger deutlich. *Eine absolute Vermehrung der spontanen Krampfpotentiale unter Pervitin konnten wir nicht beobachten.*

Der an der unteren Grenze der Norm befindliche bzw. bereitsträger Grundrhythmus der Epileptiker erfährt durch Pervitin eine *mäßige*

Steigerung (Abb. 1), vor allem hinsichtlich der occipitalen  $\alpha$ -Gruppen. 3—5 min nach Injektion findet sich ein deutlich diskontinuierliches Schriftbild. Ist ein ausgesprochen pathologisch träger Grundrhythmus mit hochfrontaler Betonung vorhanden, so wird dieser durch das Pervitin nicht beeinflußt. Das vorübergehende Verschwinden occipital be-

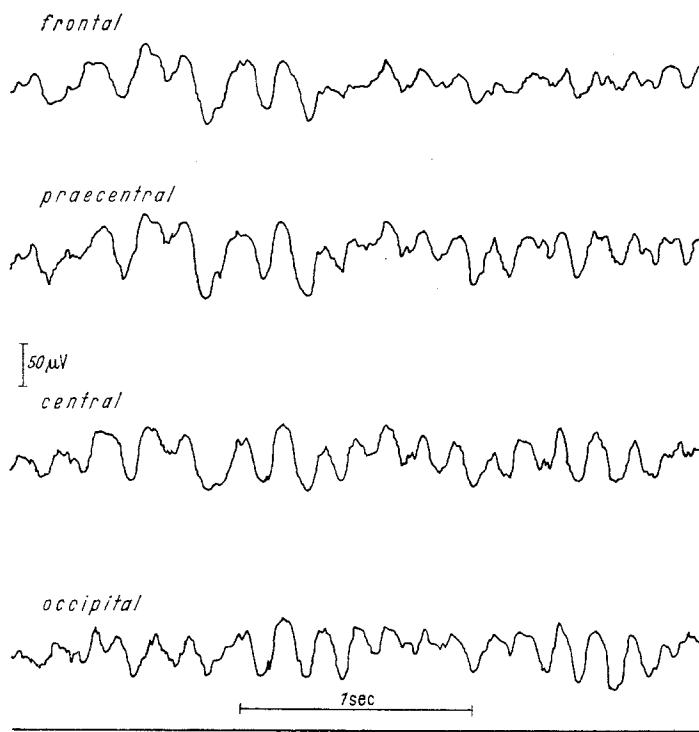


Abb. 1 a.

tonter KSE nach der Injektion kann vielleicht lokalisatorisch von Interesse sein.

Unter Pervitin wird das EEG-Verhalten während des *Augenöffnens* ebenfalls verändert. Zeigte sich vorher ein typisch hochfrontal betonter träger 1—3 Hz-Rhythmus durch Augenöffnen unbeeinflußbar, so kann er unter Pervitin mitunter während des Sinnesreizes in einen gleichermaßen amplitudenvergrößerten 6 Hz-Rhythmus umschlagen. Betrug der Grundrhythmus 6—8 Hz und bewirkte ein Sinnesreiz vorher Reduktion, so wurde diese unmittelbar unter der Pervitinwirkung durch Sinnesreiz nicht mehr ausgelöst.

Der „Off“-Effekt nach Augenschluß (bewirkt durch das Ende des Lichtreizes) unter Pervitin scheint weitgehendst abhängig von der *Ausgangslage* zu sein. Wenn vorher durch Augenschluß träge Wellen ausgelöst wurden, so treten nach der Injektion von Pervitin als Sofortwirkung bei Augenschluß KSE auf. Kommt es dagegen bereits vorher nach Augenschluß nur zur Aktivierung, so bleibt diese nach der In-

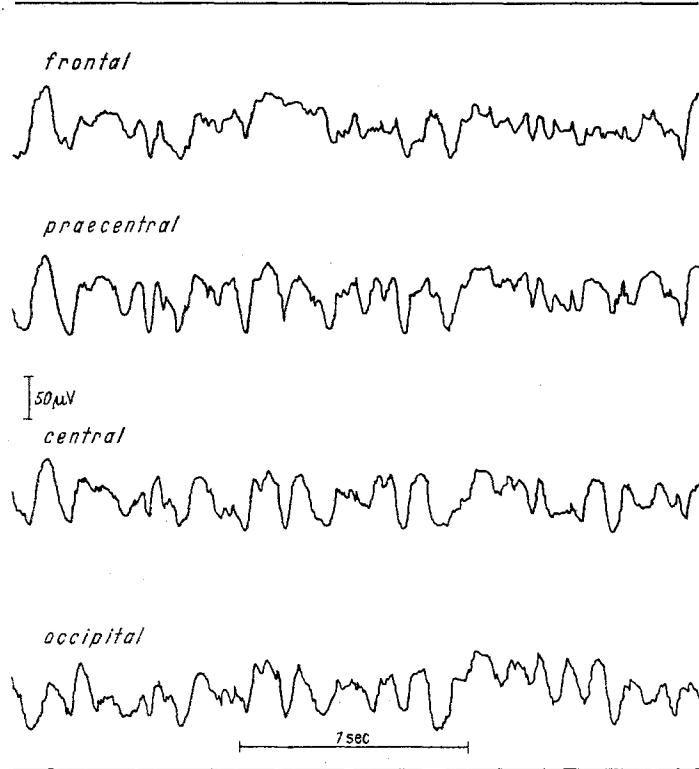


Abb. 1 b.

jection (bei einem allgemein aktivierten Bild) aus. Ähnliches scheint für die *Hyperventilation* bezüglich der KSE zu gelten. Wenn die Hyperventilation vor der Injektion das Auftreten von KS fördert, so kommt es unmittelbar *nach* der Injektion von Pervitin manchmal eher zu dem gegenteiligen Effekt. Sicherer über diesen gegensinnigen Hyperventilationseffekt können wir aber auf Grund des bisherigen Materials nicht aussagen, da wir mit Rücksicht auf eine zunächst unbeeinflußte Ableitung die Hyperventilation in der Regel erst einige Zeit nach der Injektion durchführen.

Auch bei der *zweiten Versuchsgruppe* scheint die jeweilige *Ausgangslage* eine wesentliche Rolle zu spielen. Ferner dürfte die *Höhe der Dosierung* bedeutungsvoll sein. An gleichsinnigen bei allen Versuchspersonen mehr oder minder deutlichen Reaktionen im EEG ergeben sich folgende (Abb. 2): Bei einer *niedrigen Isophendosis* von 1—4 Tabletten findet sich eine zahlenmäßige *Verminderung der Krampfpotentiale*, die *KSA* werden

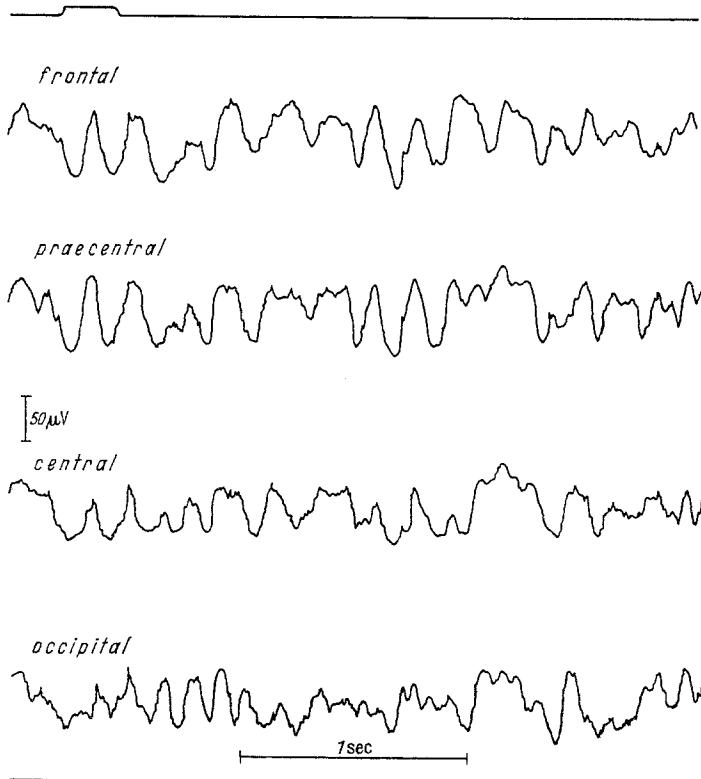


Abb. 1 c.

Abb. 1. Ausschnitte aus einem intravenösen Pervitinversuch.

a) Ohne Medikation: frontal 4—6 Hz, occipital 6 Hz-Wellen; b) 90 sec nach 15 mg Pervitin i.v.: Frontal 6 Hz und 10 Hz-Wellen, occipital 6—8 Hz; c) 3 min p.l.: frontal 4—6 Hz bei Amplitudenzunahme, occipital 8—10 Hz bei ungleichen Amplituden (Überlagerung durch 2—3 Hz).

*kürzer und die KES nehmen an Zahl ab. Der allgemeine Grundrhythmus belebt sich etwas.* Sinnesreize bewirken bei diesen geringen Dosen meist Reduktionen, wobei die Ausgangslage unwesentlich zu sein scheint. Unter *hohen Isophendosen* (8—10 Tabletten) tritt dagegen wieder eine *zahlenmäßige Zunahme der Krampfpotentiale auf*, es kommt aber nicht zur Bildung von KSA. Bei diesen hohen Dosen erscheinen die Krampf-

spitzen in den KSE-Komplexen relativ vermehrt, wie auch ganz allgemein ein Spitzerwerden der Kurvenform und das Auftreten von kleinen raschen Abläufen zu beobachten ist (Abb. 2). Bei den hohen Dosen erfolgt auf Sinnesreiz keine Reduktion mehr.

Die hochfrontal betonten Wellen erfahren bei hohen Dosen eine Amplitudenzunahme. Bei Dosen über 5 Tabletten ergibt sich über allen Ableitepunkten bei allen Probanden eine Tendenz zur zeitweiligen Synchronie.

Beim Absinken der Dosierung wird der geschilderte Entwicklungsgang genau rückläufig durchschritten. Durch mehrfache Kontrolluntersuchungen bei verschiedenen langem Verweilen auf den einzelnen Dosen scheint uns die Annahme genügend gesichert, daß die geschilderten EEG-Veränderungen von den Isophengaben und deren Höhe abhängen.

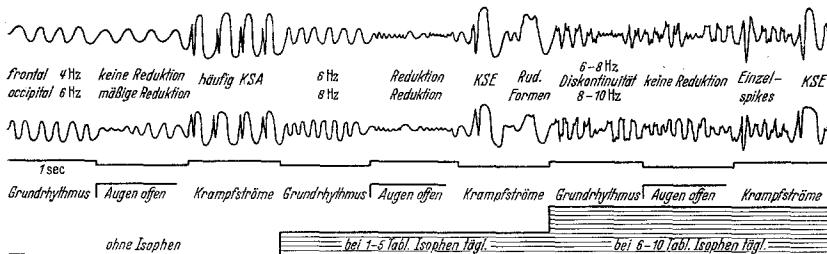


Abb. 2. Schematische Darstellung der EEG-Veränderungen über einem frontalen und occipitalen Ableitepunkt während der steigenden peroralen Isophengaben.

Wir haben nicht den Eindruck, daß die während der vierwöchigen Versuchszeit zwischendurch bei den einzelnen Versuchspersonen in ganz unregelmäßigen Abständen auftretenden mehr oder minder häufigen *Krampfanfälle* als solche unsere EEG wesentlich beeinflußt haben. Die große Zahl unserer Ableitungen bei jedem einzelnen Patienten und die Gleichsinnigkeit der oben beschriebenen EEG-Veränderungen lassen eine Einwirkung der einzelnen Anfälle ausschließen, zumal wir solche EEG, die in einem zu engen zeitlichen Abstand zu einem Anfall standen, nicht gewertet haben. Das gleiche gilt für die während der Versuchszeit unverändert weiter geführte *antiepileptische Dauermedikation* (Zentropil + Luminal) bei einem Patienten. Die EEG-Veränderungen unter Isophen sind auch bei ihnen zusätzliche, allein auf dieses Medikament zu beziehende Reaktionen, die außerdem denjenigen gleichen, die wir bei sonst völlig medikamentfrei gehaltenen Patienten finden.

*Klinisch* bemerkenswert ist, daß die Versuchspersonen der zweiten Versuchsgruppe während der vierwöchigen Isophendauerbehandlung mit einem Anstieg auf zeitweilig 10 Tabletten täglich *keine* (günstige oder ungünstige) Beeinflussung ihrer Anfallshäufigkeit erkennen ließen. Fast alle Patienten hatten normalerweise schon so häufig Anfälle, daß

während der vierwöchigen Isophenbehandlung eine Einwirkung dieses Medikaments auf die Anfallshäufigkeit nachweisbar gewesen sein müßte, was aber, wie gesagt, nicht der Fall war. Wir finden hier hinsichtlich des Anfallsgeschehens trotz der zeitweilig hohen Dosen also das gleiche Ergebnis, das der eine von uns (K.) bereits für das Isophen in geringen Dosen (1—3 Tabletten) festgestellt hatte, daß nämlich das Isophen das Anfallsgeschehen als solches nicht (weder günstig noch ungünstig) beeinflußt.

Der andernorts beschriebene *günstige Isopheneffekt hinsichtlich der Verlangsamung* und einiger Seiten der epileptischen Wesensänderung war auch bei diesen Versuchspersonen nachweisbar, allerdings nur bei mäßigen Dosen bis zu 4 Tabletten Isophen. Bei höherer Dosierung ließ sich keine weitere günstige Wirkung auf den psychischen Zustand der Versuchsperson erzielen. Während bei den hohen Dosen von z. B. 10 Tabletten Isophen morgendlich auffälligerweise der Nachschlaf nicht wesentlich gestört wurde, kam es jedoch zu einem fast völligen Erlöschen des Eßtriebes, zu Kopfschmerzen, dem Gefühl des allgemeinen Mißbehagens und in einem Falle zu einer störenden Agitiertheit. *Der bei geringen Dosen therapeutisch günstige Isopheneffekt scheint also durch Steigerung der Dosierung keine weitere Verbesserung mehr zu erfahren.* Allerdings müssen diese klinischen Angaben mit Vorbehalt gemacht werden, da uns jetzt nur 5 Versuchspersonen zur Verfügung standen. Klinische Untersuchungen an größeren Reihen müßten weitere Aufschlüsse geben.

Wenn wir nun mit aller Vorsicht versuchen, die auffälligsten unter Isophen gefundenen *EEG-Veränderungen* und das *klinische Geschehen* miteinander *in Beziehung* zu bringen, so erscheint das Ergebnis — zumindest vorerst — gering. Da wir einen Einfluß des Isophens (oder Pervitins) auf das eigentliche Anfallsgeschehen klinisch nicht gesehen haben, ist vorerst keine Möglichkeit gegeben, die oben beschriebenen unter Isophen eintretenden Veränderungen der Krampfpotentiale, so wesentlich sie auch sein mögen, bereits jetzt in einem direkten Zusammenhang mit den klinischen Erscheinungen, vor allem den eigentlichen Anfällen, zu bringen.

Nach den bisherigen EEG-Erfahrungen mit Pervitin an Gesunden scheint es aber gerechtfertigt zu sein, die bei Epileptikern gefundene *Normalisierung und Aktivierung des Grundrhythmus durch Isophen mit den geschilderten psychischen Isopheneffekt in Beziehung zu setzen.* Aus den EEG-Befunden bei den Versuchsgruppen lassen sich bei einem Vergleichen und Zusammenfassen folgende Punkte hervorheben, von denen aus *theoretische Erörterungen* ihren Ausgang nehmen könnten. Wir möchten uns bewußt solcher theoretischer Diskussionen enthalten; wir wollen nur die Richtung andeuten, in der sich unseres Erachtens Erörterungen unserer Befunde bewegen könnten.

Wie sich ergeben hat, scheint bei den einmaligen akuten intravenösen oder subcutanen Pervitingaben die Dosis keine entscheidende Rolle für die resultierenden EEG-Veränderungen zu spielen. Bei den Isophendauerversuchen trat dagegen eine Abhängigkeit von der Höhe der Dosierung deutlich zutage. Die Dosis bei den akuten Versuchen scheint im EEG immer einen maximalen Effekt, der zudem schnell abläuft, zu bewirken, für dessen Registrierung in der Methode selbst gelegene Grenzen gezogen sind. Gewisse Beobachtungen sprechen dafür, daß die in den Dauerversuchen zur Beobachtung kommenden verschiedenen Stadien im akuten Versuch sehr schnell durchlaufen werden.

Erwiesen scheint uns die Tatsache, daß die *Häufigkeit der Krampfpotentiale unter Pervitin deutlich abnimmt* (wobei in unseren Registrierungen jeder spike-wave-Komplex gezählt wurde). Wir fanden ferner, daß die Krampfstromanfälle (KSA) unter dem Medikament kürzer werden. Hieraus darf vielleicht die Folgerung gezogen werden, daß Pervitin die pathologische Rhythmisierungstendenz verringert. Gleichzeitig mit diesem Effekt sahen wir von einer bestimmten Pervitin Höhe ab eine fronto-occipitale Syncronisationstendenz.

#### *Zusammenfassung.*

An genuinen Epileptikern wurden die EEG-Veränderungen, die 1. unter der Einwirkung einmaliger intravenöser oder subcutaner Pervitingaben, 2. unter einer sich über 4 Wochen hinziehenden Dauermedikation mit Isophen (= Pervitin) per os in steigenden (bis zu 10 Tabletten täglich) und wieder absinkenden Dosen auftraten, in zahlreichen Ableitungen mit gleichzeitiger 4fach unipolarer Schreibung von einem frontalen, präzentralen, zentralen und occipitalen Punkt einer Hirnseite registriert. Die bemerkenswertesten Ergebnisse dieser Untersuchungen sind folgende: 1. Nach einer intravenösen oder subcutanen Einzelgabe von Pervitin erfolgt innerhalb der ersten 4 min pro Injektion eine deutliche zahlenmäßige Verminderung der spontan auftretenden Krampfpotentiale. Durch Sinnesreize innerhalb der ersten Minuten post Injektion kommt es zu einer leichteren Auslösbarkeit von KS-Gruppen. 2. Der Grundrhythmus erfährt eine mäßige Steigerung, vor allem hinsichtlich der occipitalen  $\alpha$ -Gruppen. 3. Ein bereits ausgesprochen träger Rhythmus (1—3 Hz) wird durch Pervitin kaum mehr beeinflußt. 4. Die Wirkung des Augenschlusses nach Lichtreiz und Hyperventilationseffekt unter Pervitin scheinen wesentlich von der Ausgangslage abhängig zu sein. 5. Bei einer niedrigen fortlaufend gegebenen peroralen Isophen- (= Pervitin-)Dosis von 1—4 Tabletten findet sich eine Verminderung der Krampfpotentiale, die Krampfstromanfälle werden kürzer, die einzelnen Krampfpotentiale nahmen an Zahl ab. 6. Unter hohen täglichen Isophendosen (8—10 Tabletten) tritt wieder eine zahlenmäßige Zunahme der

Krampfpotentiale auf, es kommt aber nicht zur Bildung von Krampfstromanfällen. 7. Bei Dosen über 5 Tabletten zeigt sich über allen Ableitepunkten eine Tendenz zur zeitweiligen Synchronie.

Von klinischem Interesse ist, daß das Anfallsgeschehen als solches weder von den Einzelgaben (Pervitin) noch durch die wochenlange perorale Gabe des Isophen in steigenden und wieder fallenden Dosen beeinflußt wurde. Bei mäßigen Dosen von 1—4 Tabletten war auch hier eine günstige Beeinflussung mancher Seiten der epileptischen Wesensänderung, vor allem auch der Verlangsamung festzustellen. Bei höheren Dosen trat keine weitere Besserung ein.

Es wird kurz erörtert, ob und wieweit die EEG-Veränderungen und die klinischen Befunde zueinander in Beziehung gebracht werden können.

Zum Schluß wird versucht, die Richtung anzudeuten, in der sich an unsere Befunde anknüpfende theoretische Erörterungen bewegen könnten.

#### Literatur.

GRÜTTNER, R., u. A. BONKALO: Psychiatr.-neur. Wschr. **1940**. — JUNG, R.: Nervenarzt **12**, 569 (1939); **14**, 57, 104 (1941). — KORNMÜLLER, A. E.: Klinische Electroenkephalographie. München: J. F. Lehmann 1944. — Die Elemente der nervösen Tätigkeit. Stuttgart: Georg Thieme 1947. — KRÖBER, E.: Nervenarzt **1949**, **20**, 344. — MORUZZI, G.: L'Epilessia sperimentale. Bologna: Zanichelli 1946. — SCHWARZER, F.: Arch. f. Psychiatr. **183** (1949). — STAUDER, K. H.: Fortschr. Neur. **15**, 8 (1943). — Nervenarzt **19**, 107 (1948). — TRIPPI: Pisani **60**, 89 (1941). Zit. nach STAUDER. — WEINLAND, W. L.: Arch. f. Psychiatr. **182**, 450 (1949).

Dr. WOLF LUDWIG WEINLAND, (21a) Bielefeld, Roonstr. 25.