

Aus der Staatlichen Heilanstalt Weißenau (Direktor: Dozent Dr. W. EDERLE).

Klinische und experimentelle Untersuchungen zur medikamentösen Epilepsietherapie.

Von

FRANZ ROMMELSPACHER.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. März 1950.)

Während STAUDER 1941 feststellte, daß die Barbitursäurepräparate noch immer im Mittelpunkt der Behandlung der Anfallsleiden stünden, ist wohl inzwischen auch bei uns — allerdings gegenüber dem Ausland verspätet — ein Wandel eingetreten, insofern sich die verschiedenen Hydantoinpräparate mehr und mehr durchgesetzt haben.

Die amerikanischen Autoren PUTNAM und MERRIT fanden 1938 bei der Prüfung verschiedener chemischer Präparate auf ihre krampfhemmende Wirkung, gemessen an der „Konvulsionsschwelle“ für elektrische Reize, daß das Natrium-Diphenylhydantoinat den besten Effekt zeigte. Nach zahlreichen Tierversuchen führten sie dieses Medikament als Dilantin bzw. Epanutin in die Behandlung der Anfallsleiden ein. Nach den ersten Berichten erreichten sie damit beim grand mal in 58% ein Schwinden der Anfälle und in 35% beim petit mal. Diese Erfolge wurden in den folgenden Jahren von vielen Nachuntersuchern, abgesehen von der Beeinflussung der Absencen, im großen und ganzen bestätigt. Nur wenige, wie z. B. STAUDER, äußerten sich skeptisch. Wegen der in 15% der Fälle auftretenden Nebenerscheinungen, wie Zahnfleischblutungen, Exanthenen, Magen-Darmstörungen, Tremor, Ataxie und Schwindel, wurde nach mindestens ebenso wirksamen, jedoch weniger toxischen Präparaten gesucht. So entwickelten die Sandoz-Werke auf Grund früherer Erfahrungen mit Nirvanol (Phenyl-äthyl-hydantoin) das Methylphenyl-äthylhydantoin. Dieses fand unter dem Namen Mesantoin vor allem im Ausland allgemein in die Epilepsiebehandlung Eingang. Es soll nach LOSCALZO und FRANKL stärkere antikonvulsive Eigenschaften und geringere toxische Nebenwirkungen besitzen als das Natrium-Diphenylhydantoin und auch manchmal beim petit mal wirksam sein. Die ungünstigen Nebenwirkungen von seiten des Magen-Darmkanals sollen nur dem Natriumsalz zukommen, während sie beim reinen Diphenylhydantoin nicht auftreten.

A. GROSSE entwickelte später eine Amino-diphenylhydantoinvaleriansäure. Über dieses Präparat (Citrullamon V) berichten RAUCH und ELSKEN sehr günstig, daß sie nämlich damit in 54% der Fälle ein Ausbleiben der großen epileptischen Anfälle und in 43% eine Reduzierung derselben erzielten. Die Erfolgsbeurteilung ist hier ebenso wie in der Statistik FRANKLS eine andere als bei uns, da es sich bei diesen Autoren vorwiegend um ambulante Patienten (leichtere Fälle ?) handelt und die Beobachtungszeit variiert. Dabei betonen sie auch das „Fehlen jeder hypnotischen Nebenwirkung“, ohne allerdings den Einfluß auf die epileptische Wesensänderung

genauer zu differenzieren. Wir haben dieses sicher wertvolle Präparat auch bei einigen unserer Patienten angewandt, ohne bisher ausreichende Erfahrungen für eine exakte Würdigung zu besitzen.

So stellte die Einführung der Hydantoine einen neuen Abschnitt in der medikamentösen Epilepsiebehandlung dar, nachdem 1853 durch Brom und 1912 durch Luminal (Lu.) jeweils ein wichtiger Fortschritt erzielt worden war.

Da eine verschiedene Angriffsweise der Barbitursäuren und der Hydantoine auf Grund elektroenzephalographischer Untersuchungen (LENNOX-GIBBS) sowie auf Grund der differenten psychischen Wirkung angenommen wurde, untersuchte man auch den therapeutischen Effekt von *Kombinationspräparaten*. Man erhoffte sich von diesen eine Verringerung der narkotischen oder sonstigen toxischen Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente durch eine Reduzierung der Dosis und damit einhergehend eine größere therapeutische Breite. COHEN, SHOWSTACK und MYERSON vertraten die Ansicht, daß die gleichzeitige Behandlung um 50% erfolgreicher sei, als wenn nur ein Medikament verabreicht wird. Diese Erfahrungen wurden teilweise bestätigt, blieben aber auch nicht unwidersprochen.

In der inzwischen stark angewachsenen ausländischen Literatur, die uns allerdings nicht vollständig zugänglich war, steht die antikonvulsive Wirkung als entscheidendes und meist ausschließliches Kriterium der Beurteilung im Vordergrund. Von diesem Blickpunkt aus wurden die Hydantoine tierexperimentell entwickelt und in ihrer Wirksamkeit beurteilt. Dagegen wird die Auswirkung auf die epileptische *Wesensänderung* und die *Dämmerzustände* oft nur am Rand vermerkt. Dabei ist die sich entwickelnde spezifische Wesensänderung neben den periodisch auftretenden Anfällen und Anfallsäquivalenten ein Kardinalsymptom der genuinen Epilepsie. Sie ist oft von ähnlich weitreichender sozialer Bedeutung für den Kranken wie die Anfälle selbst.

Weiterhin bleibt die grundlegende Frage, ob und wie diese Medikamente auf das abnorme *Stoffwechselgeschehen* der Epileptiker einwirken, in dieser Literatur meist unberücksichtigt.

Bei dieser Problemlage gingen wir bei unseren Untersuchungen von folgenden Fragestellungen aus:

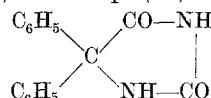
1. Welche Unterschiede bestehen in der therapeutischen Wirksamkeit gegenüber *Krampfanfällen*, *Absencen* und *Dämmer- bzw. Ausnahmeständen* zwischen Lu., Diphenylhydantoin und Kombinationspräparaten von Barbitursäuren und Hydantoinen?

2. Welche Auswirkungen zeigen diese Medikamente auf das zu Entgleisungen neigende *Stoffwechselgleichgewicht* der Epileptiker in bestimmten Kontrollversuchen? Ergeben sich aus solchen Versuchen Hinweise auf das verschiedene Eingreifen dieser Medikamente in das pathophysiologische Geschehen der Anfallskranken?

3. Wie beeinflussen diese Pharmaka die *Psyche* der Kranken? Läßt sich insbesondere eine Wirkung auf die epileptische Wesensänderung und Demenz im psychologischen Testverfahren feststellen, wobei wir den BEHN-RORSCHACH-Test verwandten?

Unsere Beobachtungen erstrecken sich auf

1. Luminal (Lu.) (Phenyläthylbarbitursäure),
2. Diphenylhydantoin (DH.) = Zentropil (Zl.)



3. ein Mischpräparat von 0,05 DH. mit 0,1 Prominal (Prom.) = dem neuen Comital (Com.) der Bayerwerke.

4. ein Mischpräparat von 0,05 DH. mit 0,05 Prom. und 0,05 Lu. = Comital L (Com. L.).

Die Kombinationspräparate wurden außer den angeführten Gesichtspunkten besonders daraufhin geprüft, ob in der Mischung das wesentlich weniger hypnotisch wirkende Prom. das Lu. vollwertig ersetzen kann oder in bestimmten Fällen doch ein Zusatz von Lu. wegen dessen krampfhemmender Wirkung notwendig ist.

I. Teil.

Unsere Beobachtungsergebnisse beziehen sich im Vergleich zu den umfangreichen Statistiken vor allem der angelsächsischen Literatur auf eine verhältnismäßig kleine Zahl von Kranken und eine verhältnismäßig kurze Beobachtungszeit. Es kam uns aber vor allem darauf an, durch eine eingehende klinische und experimentelle Untersuchung des Einzelfalles unter Berücksichtigung des jeweiligen Anfallsrhythmus und der uns bekannten seelischen Reaktionsweisen die Verschiedenheit der Einwirkung der Medikamente soweit als möglich zu klären.

Unter diesem Blickwinkel wurden insgesamt 20 Epileptiker (15 Männer und 5 Frauen, 18 genuine und 2 symptomatische Formen) herangezogen. Dabei handelt es sich meist um ältere Anstaltskranke, die viele Monate und teilweise jahrelang stets unter dem gleichen Milieu standen. Es war von vornherein zu erwarten, daß die Erfolge bei diesen vorwiegend symptomreichen und den sonstigen diätischen und medikamentösen Maßnahmen gegenüber resistenten Fällen weniger überzeugend sein werden als bei einem poliklinischen Krankengut mit vermutlich milderem Krankheitsverlauf.

Die Mehrzahl der Patienten wurde früher jahrelang mit Lu. und einzelne mit Prom. behandelt, wohingegen die *Beobachtungszeit von 12 Monaten* für die Hydantoin- bzw. Kombinationspräparate verhältnismäßig kurz ist, zumal man die Umstellung berücksichtigen und zwischen Anfangs- und Dauererfolg unterscheiden muß.

Alle mit Barbitursäure vorbehandelten Patienten wurden in der Weise umgestellt, daß jeweils an 1 Tag 1 Tablette des früheren Mittels durch eine der Hydantoin- bzw. Kombinationspräparate ersetzt wurde. Dabei zeigten sich keine Ausfallserscheinungen oder sichere Anfallshäufungen.

Hinsichtlich der Verträglichkeit dieser Präparate wurde von keinem Patienten über Beschwerden geklagt. Einige gaben an, daß sie gegenüber dem „bleiernen“ Schlaf unter Lu. jetzt oberflächlicher schliefen, was aber nur von 1 Kranken als

etwas unangenehm empfunden wurde. An ungünstigen Nebenwirkungen wurde nur bei einem Patienten nach der Umstellung auf 4mal 1 Tablette Zl. eine chronische Gingivitis mit Zahnfleischblutungen beobachtet, welche ohne Absetzen des Mittels erfolgreich bekämpft werden konnte.

Die durchschnittliche Dosierung der Kombinationspräparate und des Zl. betrug 3mal 1 Tablette täglich. Wenn wir damit keine befriedigende Anfallsminderung erzielten, steigerten wir bei Zl. und Com. auf 4—5mal 1 Tablette. Obwohl in diesen Fällen beim Com. eine Tagesdosis von 0,4—0,5 Prom. erreicht wurde, haben wir Schläfrigkeit, Bewußtseinstrübungen oder Verstimmungszustände als Folge der Medikation nicht beobachtet.

Die Frage, ob den Hydantoinen in noch höherer Dosierung ein narkotischer Effekt zukomme und ob sie die einschläfernde Wirkung verstärken oder ihr entgegenwirken, ist noch sehr umstritten. Unsere Erfahrungen mit den Kombinationspräparaten gehen dahin, daß die Hydantoinen eher diese hypnotische Wirkung der Barbiturate unterdrücken und der sonst zu beobachtenden Kumulierung entgegenarbeiten (vielleicht durch rascheren Abbau oder schnellere Ausscheidung derselben ?). Dabei tritt diese Nebenwirkung beim Prom. bekanntlich viel weniger in Erscheinung als beim Luminal.

Später gaben wir bei den Kranken, bei denen das reine Zl. die Wesensänderung besonders günstig beeinflußte, tagsüber 3mal 1 Tablette Zl. und abends 1 Tablette Com. oder Com. L.

Bei dieser Dosierung erreichten wir unter Com. bei 5 Patienten, welche zuvor regelmäßig monatlich 1—3 Anfälle hatten, ein fast völliges Ausbleiben derselben, so daß höchstens innerhalb mehrerer Monate noch 1 Anfall auftrat. Bei 7 Kranken ließ sich die durchschnittliche monatliche Anfallshäufigkeit um 50—90% reduzieren. Bei weiteren 7 war diesbezüglich ein geringerer, aber doch noch sicher feststellbarer Erfolg vorhanden, während bei einem Kranken die Zahl der Anfälle gegenüber Lu. eher etwas zunahm. Bei 2 Patientinnen und nicht ganz so eindeutig bei einem Patienten beobachteten wir eine Änderung des vorherrschenden Anfallstypus. Diese bekamen unter Luminal oder Prominal vorwiegend große generalisierte Krampfanfälle, die unter Com. zurücktraten, an deren Stelle dann aber eine Vermehrung der kleinen Anfälle festgestellt wurde.

Dagegen war die antikonvulsive Wirkung des reinen Zl. nicht so günstig, ja es erwies sich uns in dieser Hinsicht den Barbituraten gegenüber nicht als sicher überlegen. Über die Beeinflussung von Absencen und Schwindel können wir uns noch kein endgültiges Urteil erlauben, doch hatten wir bei einigen Patienten, vor allem bei einem traumatischen Epileptiker, den Eindruck, daß letztere deutlich unter Com. zurücktraten.

Sehr erfolgreich wirkten sich das Zl. und die Kombinationspräparate in der Behandlung und Verhütung von Dämmer- und Benommenheitszuständen sowie von Verstimmungen aus. Wir haben solche in der

früheren Stärke, Ausprägung und Dauer nicht mehr beobachten können. Diesbezüglich war der Unterschied gegenüber der Luminalära vor allem auch für das Pflegepersonal ganz eklatant.

Ein Patient, welcher früher unter Lu. 0,2 bzw. Prom. 0,2 jeden 2. Monat mindestens einen mehrtägigen Dämmerzustand mit Fremdbeeinflussungserlebnissen und Halluzinationen szenischen Charakters hatte, war unter 3 mal 1 Com. L. und später unter 4 mal 1 Com. außerhalb der Anfälle nicht mehr bewußtseinsgetrübt. Auch traten bei diesem die bisher bestehenden längeren Verstimmungszustände mit explosiver Reizbarkeit und heimtückischen Aggressionen nicht mehr auf.

Ein Patient, welcher unter Lu. nach den generalisierten Anfällen jeweils länger umdämmert und dabei ausgesprochen reizbar und aggressiv war, gibt an, seit Com. schneller klar zu werden und sich in der Umgebung zurechtzufinden. Die früheren gewalttätigen Angriffe wurden seither nicht mehr beobachtet. Diese Abkürzung der prä- oder postparoxysmalen Benommenheit zeigte sich auch bei anderen Patienten.

Ein anderer Kranke, welcher zuvor unter Lu. zu sehr nachhaltigen gereizten Verstimmungszuständen bei eingeengtem Bewußtsein neigte und in einem solchen einen Mitpatienten erschlagen hat, war unter Com. L. noch explosiv-jähzornig, wenn er in einer pedantischen Beschäftigung gestört wurde. Diese Verstimmungen traten unter Com. kaum mehr in Erscheinung und er fügt sich jetzt ohne besondere Zwischenfälle und Schwierigkeiten bei leichterer Arbeitstherapie auf der Abteilung ein.

Als bei den unten erwähnten Stoffwechseluntersuchungen eine Woche lang Lu. 0,3 pro die verabreicht wurde, traten prompt bei 2 Kranken wieder Dämmerzustände auf und die Stimmung schlug allmählich im ganzen Saal in eine gereizte Geladenheit um.

II. Teil.

Um einen Einblick in die verschiedenartige pharmakologische Wirkungsweise des Lu., des DH. und der Mischpräparate zu erhalten, wurde der Einfluß dieser Medikamente auf einige Kreislauf- und Stoffwechselgrößen bei 13 männlichen Patienten mit genuiner Epilepsie geprüft. (Später wurden noch 2 symptomatische Epileptiker bei Kontrollen herangezogen.)

Nachdem bei der chronischen Luminalmedikation eine kumulierende Wirkung und beim Hydantoin nach GOODNAM eine Anlaufzeit von 2 Tagen berücksichtigt werden müssen, unterschieden wir auf Anregung von Herrn Professor HAFFNER, Tübingen, eine *akute* (2. Tag der Medikation) und eine *chronische* Wirkung (5. Tag der Medikation). Wir verwandten bei dieser ersten Versuchsreihe eine durchschnittliche therapeutische Dosis von jeweils 3 Tbl. pro die Com., Com. L., Lu. 0,1, Zl. 0,1.

Um weiterhin den Einfluß einer einmaligen höheren Dosis auf diese Faktoren zu kennen, wurde außerdem die Veränderung der Werte und Kurven durch eine *maximale Einzelgabe* von Lu. 0,3, Zl. 0,3, 3 Tbl. Com. und 3 Tbl. Com. L. miteinander verglichen. Auf diese Weise wollten wir die Einwirkung der krampfhemmenden Medikamente in therapeutisch üblicher und in maximaler Dosierung nach akuter und chronischer Darreichung auf den von außen möglichst wenig beeinflußten Organismus des Anfallskranken beobachten.

Um andererseits eine einseitige Betrachtungsweise des vegetativen Ruhezustandes zu vermeiden und eine Funktionsanalyse des neuro-vegetativen Systems des Epileptikers unter den verschiedenen Pharmaka zu

erhalten, prüften wir auch die Abwandlung eines bekannten und einigermaßen determinierbaren Stoffwechselablaufes durch die antikonvulsiven Medikamente. Handelt es sich doch bei dem patho-physiologischen Geschehen des Epileptikers um dynamische und in gegenseitiger Wechselwirkung stehende komplexe Faktoren, die immer wieder zu krankhaften Entladungen in Form eines motorischen Anfallen tendieren. Daher untersuchten wir den Verlauf eines *Adrenalinestes* (1 mg Suprarenin subcutan) und eines *Prostigminestes* ($\frac{1}{2}$ mg Prostigmin subcutan) nach akuter und chronischer Darreichung unserer Medikamente. Zuvor wurden Vergleichskurven mit Adrenalin und Prostigmin ohne Medikamente aufgenommen.

Aus Raumgründen ist es nicht möglich, die Werte und Kurven der einzelnen Patienten wiederzugeben. Ich muß mich auf einige Durchschnittskurven, die jeweils aus der Summe der Werte bei sämtlichen Versuchspersonen errechnet sind, beschränken. Im übrigen darf ich auf die Dissertation von TIETZ verweisen, die die einzelnen Werte und Tabellen, die einschlägigen pharmakologischen Literaturangaben und Näheres über unsere Untersuchungsmethodik enthält.

Kreislauf.

Der Einfluß der Barbitursäurepräparate und vor allem auch der Hydantoine auf das Kreislaufgeschehen wird von den meisten Autoren als geringfügig bei den üblichen therapeutischen Gaben beurteilt. Dem Luminal wird allerdings allgemein eine blutdrucksenkende Wirkung zugesprochen, welche auf eine Volumenerweiterung vor allem der Extremitätenarterien und -arteriolen zurückgeführt wird. Diese periphere Vasodilatation soll nach GUGGENHEIMER und FISHER dem Blutdruckabfall vorausgehen. Die Hydantoine sollen nach GOODNAM erst bei toxischer Dosis einen Blutdruckabfall durch Erweiterung der peripheren Gefäße herbeiführen.

Vergleicht man die um 7 Uhr früh gemessene Pulsfrequenz nach akuter und chronischer Einwirkung der geprüften Präparate mit den Werten nach 5 medikamentfreien Tagen, so ergibt sich eine geringfügige Frequenzminderung nach Zl. und Com. und eine deutlichere nach Lu. und Com. L. Hinsichtlich des systolischen Blutdruckes ergab sich bei diesem Vergleich eine ähnliche Abstufung.

Nach einer einmaligen Gabe von Lu. 0,3 sinkt die Pulsfrequenz in den folgenden 45 min durchschnittlich um über 5 Schläge ab. In den folgenden Stunden hält die gleiche Tendenz an, so daß der Endwert um 11 Uhr gegenüber dem Ausgangswert um 7 Uhr um 10 Schläge niedriger ist. Dagegen ist diese Verlangsamung der Herzschlagfolge nach Zl. 0,3 nicht regelmäßig und so stetig zu beobachten. Die Kombinationspräparate nehmen zwischen diesen beiden Verlaufstypen eine Mittelstellung ein (siehe Abb. 1).

Der Blutdruck fiel nach einer Einzelgabe von Lu. 0,3 bei allen Patienten ebenfalls deutlich ab. Der systolische Druck stieg dann erst wieder nach 1 Std 45 min leicht an, ohne nach 4 Std den Ausgangswert wieder erreicht zu haben. Einen ähnlichen Verlauf zeigt hier die Com. L.-Kurve

und mit geringerer Senkung sowie einer Annäherung der Anfangs- und Endwerte die Kurve unter Com. Demgegenüber zeigen die Kurven nach einer Einzelgabe von Zl. 0,3 teilweise einen leichten Blutdruckanstieg und teilweise einen geringen Abfall (siehe Abb. 1).

Wenn nach KOCHMANN, GOODNAM u. a. die Kreislaufwirkung bei den therapeutisch üblichen Gaben von Lu. gering ist und eine mäßige Senkung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz als sekundäre hypnotische Wirkung beurteilt wird, dann muß die Dosis von Lu. 0,3 eine narkotisierende Wirkung auf das Kreislaufzentrum haben. Im Vergleich damit fehlt eine solche ungünstige Nebenwirkung auf den Kreislaufapparat und seine zentrale Steuerung bei der Gabe von DH. 0,3. Wir können damit unsere aus der klinischen Beobachtung erwiesene Meinung stützen, daß die therapeutische Breite des DH. und in geringerem Maße auch der Kombinationspräparate wesentlich größer ist als die des Lu. und die Toxizität der Hydantoine im allgemeinen oberhalb der therapeutisch angewandten Dosen liegt.

Daß das Adrenalin als „Kreislaufhormon“, abgesehen von seiner Auswirkung auf die übrigen Kreislaufgrößen, die Blutverteilung zwischen ruhenden und arbeitenden Gefäßgebieten durch Einwirkung vor allem auf die Gefäßnerven der Arteriolen steuert, hat REIN nachgewiesen. Nach Injektion von 1 mg Adrenalin s. c. steigt die Pulsfrequenz im medikamentfreien Kontrollversuch $1\frac{1}{4}$ Std lang deutlich an. Unter Lu. erfolgt von der erwähnten Pulsfrequenzsenkung der Ausgangslage aus nach der Adrenalininjektion eine kräftige, überschießende sympatheticone Reaktion, welche Tendenz auch noch während der Phase der Gegenregulation und bis nach der ersten Mahlzeit ($3\frac{1}{4}$ Std lang) vorhält (siehe Abb. 2 und Tabelle 1).

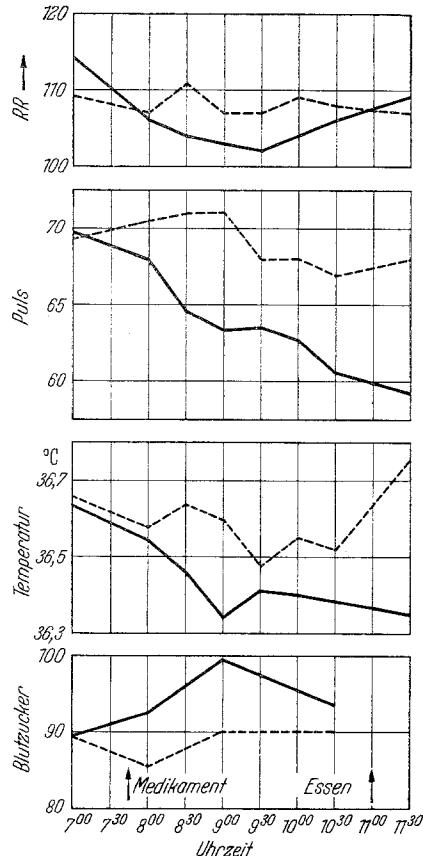


Abb. 1. Systol. Blutdruck, Pulsfrequenz, Temperatur und Blutzucker in Durchschnittswerten nach maximaler Einzelgabe von Luminal 0,3 (—) und Zentropil 0,3 (---).

Demgegenüber bewegen sich die durch DH. hervorgerufenen Veränderungen verglichen mit den Leerkurven im Bereich der Fehlergrenzen.

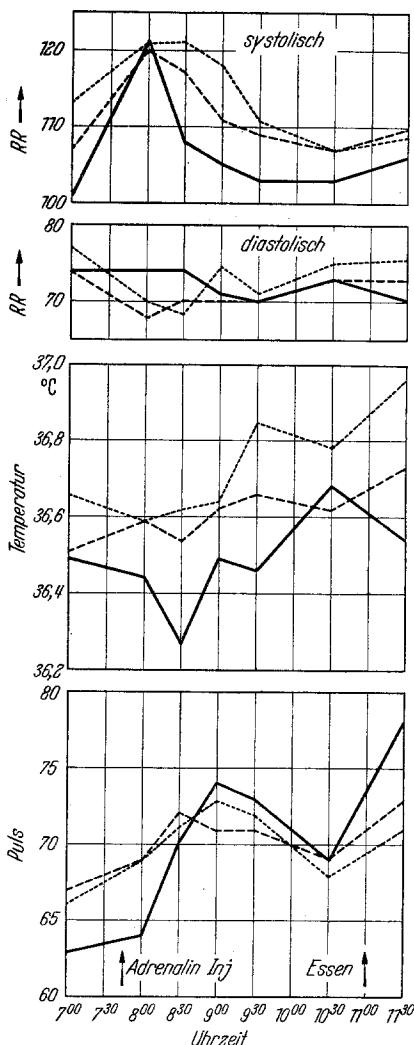


Abb. 2. Blutdruck, Temperatur und Puls beim Adrenalin test in Durchschnittswerten. Luminal (—), Zemtropil (— — —), medikamentfreie Vergleichskurve (.....).

Entsprechend der stärkeren Durchblutung der Extremitätenarterien bewirkt die Adrenalininjektion im medikamentfreien Kontrollversuch nicht nur eine *Steigerung der Herzschlagfolge*, sondern auch ein Ansteigen des systolischen Blutdruckes und gleichzeitig ein Absinken des diastolischen mit einer entsprechenden *Vergroßerung der Amplitude*. Dieser charakteristische Verlauf der Leerkurven findet sich bei 11 von 12 Patienten. Nach etwa 1 Std tritt eine Umkehr im Kurvenverlauf mit einer Tendenz zur Verkleinerung der Amplitude ein, dem schließlich ein Parallellaufen der systolischen und diastolischen Werte folgt. Die Kurvenführung unter Zl. sowie unter den Kombinationspräparaten ist gleichsinnig.

Unter Lu.-Einwirkung zeigt der systolische Blutdruck nach der Adrenalininjektion eine ähnliche Reaktionsweise wie die Pulsfrequenz, und zwar deutlicher nach längerer als nach kurzer Darreichung. Aus tiefer Ausgangslage erfolgt ein steiler Anstieg, welchem dann ein fast ebenso rascher und tiefer Abfall folgt. Diese starken Ausschläge fehlen unter DH., und die Kurven nähern sich in ihrem Verlauf weitgehend den Leerkurven. Die der Kombinationspräparate ähneln hier mehr den Lu.-Kurven, wobei die des Com. L. im ganzen tiefer verlaufen.

Der diastolische Druck stieg auf fallenderweise unter Lu. bei einem Teil der Patienten nach der Adrenalininjektion an, oder er blieb gleich. Dieser diastolische Druckanstieg läßt sich bei i. v. Verabfolgung von Adrenalin oberhalb eines bestimmten Grenzwertes ($0,3-0,5/\text{kg}$ Körpergewicht) in der Mehrzahl der Fälle beobachten (BERG und WAIBEL).

Man könnte vielleicht aus dieser Reaktionsumkehr den Schluß ziehen, daß die Entspannung der elastischen Elemente der Gefäßwand und die daraus resultierende Senkung des peripheren Widerstandes unter chronischer Lu.-Wirkung infolge eines

veränderten vegetativen Tonus nicht in dem üblichen Maß erfolgen kann. Wir möchten auf Grund unserer Beobachtungen einen psychischen Faktor — ein solcher ist bei allen Abläufen mit im Spiel, wird doch das vegetative System recht nachhaltig von der Psyche beeinflußt — als entscheidend mitwirkend vermuten, da die Verstärkung der epileptischen Wesensänderung unter höherer chronischer Lu.-Medikation zu einem latenten Spannungszustand im seelischen ebenso wie im vegetativen Bereich führen dürfte. Denn es reagierten vor allem die leicht bewußtsveränderten, gereizten und verstimmten Patienten in dieser Weise (siehe Abb. 2).

Tabelle 1. *Pulsfrequenz.*

Medikam.	vor Adr. Jnj.	4 Std nach Adr. Jnj.
ohne	66	71
Zl. chr.	67	73
Lu. ch.	63	78

Gegensätzlich zum Adrenalin verursacht das im parasympathicotonen Sinne wirkende, die Acetylcholinesterase hemmende *Prostigmin* eine Verlangsamung der Pulsfrequenz. Diese Beeinflussung der Herzschlagfolge weicht erst 3 Std nach der Injektion und im Anschluß an die erste Nahrungsaufnahme dem gegensätzlichen Verhalten. Hier verläuft nun wiederum die chronische Lu.-Kurve ein wenig steiler und gesenkter als die übrigen.

Im gleichen Sinne wie auf die Pulsfrequenz wirkt sich das Prostigmin auf den systolischen und diastolischen Blutdruck aus, ohne daß sich dabei verwertbare Unterschiede bei den verschiedenen Kurven zeigen, abgesehen von einer allgemeinen Senkung der Luminalkurve.

Beim Vergleich der Puls- und Blutdruckkurven unter Adrenalin- und Prostigminbelastung darf man vielleicht mit aller Vorsicht die Vermutung aussprechen, daß unter chronischem Lu.-Einfluß die Erregbarkeit und Reizempfindlichkeit der sympatheticotonen (adrenergischen) Herz- und Gefäßnerven höher ist als die der parasympathischen. Denn ein stärkerer sympathicomimeticus Reiz verursacht einen steileren Anstieg der Pulsfrequenz und des syst. Blutdruckes sowie — im Gegensatz zu dem Verlauf der übrigen Kurven — eine ähnliche Reaktionsweise des diast. Druckes. Die von anderen Untersuchern festgestellte blutdrucksenkende Wirkung des Lu. gilt nach unseren Erfahrungen vorwiegend für die syst. Ruhewerte, während es von diesen aus nach Adrenalin-Belastung zu der geschilderten kräftigen Reaktion kommt.

Wenn man eine *Kreislaufreaktion* als wesentliches auslösendes Moment dem motorischen Krampfanfall zugrunde legt und den depressorischen Effekt des Lu. als krampfhemmend beurteilt, so wäre vielleicht die Wirkungsweise von Lu. und DH. auf diesen Kreislauffaktor so zu unterscheiden: Irgendwelche von außen kommende (Ernährung, Klima, atmosphärische Einflüsse, Traumen usw.) oder von innen, von der veränderten Psyche oder dem Stoffwechselgeschehen ausgehende Reize führen beim chronisch luminalbehandelten Epileptiker einen steilen

systolischen und oft auch diastolischen Blutdruckanstieg aus der tieferen Ausgangslage des Intervalls aus herbei. Daraus resultiert eine momentane Veränderung der Gehirndurchblutung, welche eine Erregung der Krampfzentren mit sich bringt. Bekanntlich gehen dem Anfall oft Blutdruckschwankungen voraus. Bei den Hydantoinen dagegen ist die Ruhe- und Ausgangslage des neuro-vegetativen Systems nicht deutlich gesenkt (bzw. im parasympathicotonen Sinne verstärkt). Die fraglichen Reize und Einwirkungen werden aber elastischer abgefangen und nivelliert, und es kommt wohl bei andersartigen und nachhaltigeren Einflüssen zu der Reaktion des motorischen Krampfanfalles.

Mit dieser hypothetischen Schlußfolgerung stehen folgende Erfahrungstatsachen in Einklang: Die nachweislich atmosphärischen Einflüssen gegenüber empfindlichen Patienten beantworten öfters unter Hydantoinmedikation eine Witterungsänderung mit einem oder mehreren Krampfanfällen. Das durch Lu. tiefer gesenkte allgemeine Stoffwechselniveau wird durch diese vermutlich auf die Stammhirnzentren einwirkenden atmosphärischen Schwankungen weniger nachhaltig gestört. So beobachteten wir bei luminalbehandelten Patienten seltener Anfälle bei diesen Gelegenheiten.

In die gleiche Richtung weist die Erfahrung, daß es unter Hydantoinmedikation öfters zu kleinen Serien von 2—4 Anfällen mit einem Intervall von meist wenigen Stunden kommt. Nach JANZEN schwingt in diesen Fällen die Erregung vom primären Ausgangspunkt, den er im Stammhirn annimmt, zum ausführenden Organ, nämlich der motorischen Rinde hin und her. Dieses Nachschwingen und erneute Aufladen der Energie wird wohl unter Lu. durch den raschen postparoxysmalen Abfall des vegetativen Tonus verhindert, so daß hier seltener solche Serien zustande kommen. Dieser Abfall drückt sich in den Kreislauf- und Temperaturkurven als ausgeprägte Zacken nach unten aus.

Temperatur.

Die Körpereigenwärme wird, vergleicht man die Ergebnisse sämtlicher Messungen mit und ohne Tests, durch Lu. im ganzen um einige Zehntel Grad gesenkt. Dieser dämpfende Einfluß ist bei den üblichen therapeutischen Dosen von DH. im allgemeinen nicht feststellbar.

Eine einmalige Gabe von Lu. 0,3 führt zu einer mäßigen und nachhaltigen Senkung der Körpereigenwärme. Unter der gleichen Dosis von Zl. erfolgt in den folgenden Stunden ein geringerer Temperaturabfall, ähnlich wie bei den Mischpräparaten (siehe Abb. 1).

Vergleicht man die Temperaturkurven beim Adrenalin- und Prostigminetest, so können wir für das DH. und die Kombinationspräparate eher einen nivellierenden und ausgleichenden Einfluß auf die Wärmeregulation im Vergleich mit den Leer- und den Lu.-Kurven vermuten. Bei im allgemeinen tieferer Ausgangslage kommt es unter Lu. zu einer schärferen Profilierung der Kurven vor allem durch Ausschläge nach unten. Es wird demnach die Reaktionsfähigkeit bzw. Ansprechbarkeit der Wärmeregulationszentren durch das Hydantoin etwas eingeengt, während die vegetativ wirksamen Reize unter Lu. vorwiegend mit zusätzlichen Temperatursenkungen beantwortet werden (siehe Abb. 2).

Diese Senkung der Körpereigenwärme durch Lu., welche unter Prostigmin ebenso wie unter Adrenalin anhielt, wird wohl am einleuchtendsten mit einer *hemmenden*

Einwirkung auf die *Temperatur- und Stoffwechselzentren* im Zwischenhirn in Zusammenhang gebracht, insofern von hier aus die Wärmebildung eingeschränkt wird. KOCHMANN hält außerdem eine Herabsetzung der Muskeltätigkeit des unter Wärme leicht narkotisierten Patienten und eine damit einhergehende geringere Wärmebildung für möglich. Dies trifft jedoch wahrscheinlich für die chronisch Lu.-Behandelten nicht zu, die, wie erwähnt, öfters motorisch unruhig und erregt sind. Diese Beobachtung spricht auch für die Auffassung einer zentralen Einwirkung.

Blutzucker.

Überblickt man die in der Literatur niedergelegten Erfahrungen über die Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch perorale Barbitursäuregaben, so sind die Ergebnisse — an verschiedenen Versuchstieren gewonnen — nicht einheitlich und im allgemeinen geringfügig. Dies gilt auch für die Beeinflussung der Adrenalinhyperglykämie durch die Barbiturate.

Bei unseren Blutzuckerkurven lagen die Werte nach akuter und chronischer Einwirkung therapeutisch üblicher Mengen von Zl. um wenigstens tiefer, von Lu. um wenigstens höher, als die der medikamentfreien Vergleichskurven. Bei dem zu erwartenden Blutzuckeranstieg nach der Adrenalininjektion verliefen die Kurven weitgehend parallel.

Eindeutiger ist der Unterschied zwischen den Blutzuckerkurven unter Hydantoin und unter Lu. beim *Prostigmin*test. Die Kontrollkurven zeigen nach der Prostigmininjektion durchschnittlich einen mäßigen Abfall um etwa 10 mg% und nach etwa 2 Std einen kompensatorischen Anstieg über den Ausgangswert. Die gleiche Tendenz herrscht auch unter Zl. vor. Dagegen kommt es auffallenderweise in der Mehrzahl der Fälle unter akuter und bei sämtlichen Patienten unter chronischer Lu.-Medikation nach der Prostigmininjektion zu einer paradoxen adrenergischen Reaktion in Form eines deutlichen Ansteigens des Blutzuckerspiegels (siehe Abb. 3).

Ein ähnlicher Blutzuckeranstieg erfolgt auch nach der Einzelgabe von Lu. 0,3 und von 3 Tbl. Com. L., während dagegen die Zl.- und Com.-Kurven uncharakteristische Schwankungen innerhalb der Fehlerbreite zeigen. Daraus läßt sich wohl folgern, daß der Blutzuckerspiegel durch Zl. und Com. in dieser Dosierung nicht oder nur unwesentlich beeinflußt wird, während das Lu. enthaltende Com. L. ebenso wie das reine Lu. einen Anstieg herbeiführt (siehe Abb. 1).

Leider konnten wir den genauen Verlauf dieser hyperglykämischen Reaktionen durch Kontrollen in kürzeren Zeitabständen nicht erfassen, nachdem bekanntlich die Blutzuckerregulation im Wechselspiel der Antagonisten ständigen Schwankungen unterliegt. Immerhin scheint es durch die bisherigen Untersuchungen erwiesen, daß das Lu. die Blutzuckerkurve nach Prostigmininjektion und nach einer Einzelgabe von 0,3 g Lu. beim Epileptiker in der beschriebenen charakteristischen Weise verändert. Diese Tendenz war, trotz der von KRETSCHMER, WINKLER, KURAS, FROWEIN und HARRER (letztere zit. nach BERG und WAIBEL) nachgewiesenen und betonten konstitutionell bedingten Variation der neuro-vegetativen Steuerung, die auch bei unseren Patienten zu beobachten war, bei der chronischen Lu.-Medikation eindeutig.

Nach MEYTHALER kommt es bei einer solchen Reaktionsweise, nämlich einer Adrenalinausschüttung auf cholinergische Reize hin, zu einer übermäßigen und unphysiologischen Inanspruchnahme des chromaffin-adrenergen Systems. (Diese besitzt nach diesem Autor gemeinsam mit der Leber „die Funktion des Sicherheitsdienstes im Stoffwechselgeschehen des Organismus“.) Vielleicht liegt in einer solchen *chronischen Fehlsteuerung der neuro-humoralen Blutzuckerregulation* mit ihrer Auswirkung auf den Leberchemismus eine pathophysiologische Wurzel für die immer wieder betonte ungünstige Beeinflussung des epileptischen Grundprozesses durch die Lu.-Behandlung. Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß beim Epileptiker im Intervall eine parasympathicotone Tendenz des Stoffwechselgeschehens vorherrscht, d.h. dem Prostigmin ähnliche Reize wohl häufig auftreten dürften.

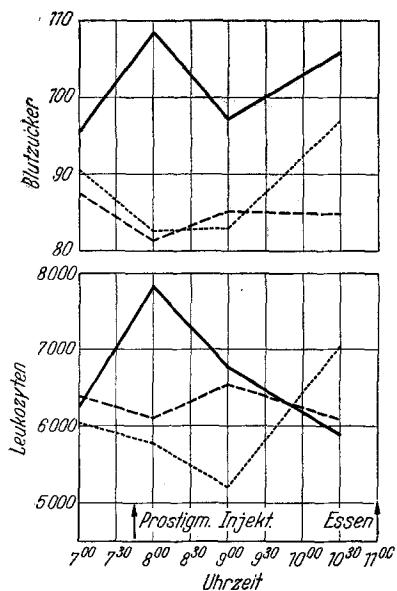


Abb. 3. Blutzucker und Leukozyten beim Prostigmintest in Durchschnittswerten. Luinal (—), Zentropil (---), medicamentfreie Vergleichskurve (....).

Leukozyten.

Der charakteristische Verlauf der Blutzuckerkurven unter Prostigmin-einfluß begegnet uns bei Kurven der Gesamtleukozyten wieder. Bei den Kontrollkurven erfolgt in den ersten $1\frac{1}{2}$ Std nach der Prostigmininjektion ein Absinken von durchschnittlich 6000 auf 5200 und in Form einer kompensatorischen Gegenregulation in der folgenden Stunde ein Anstieg auf 7000. Im ganzen folgen die Kurven unter Zl. und den Kombinationspräparaten dieser Verlaufsform. Im Gegensatz zu dieser parasympathicotonen Reaktionsweise bewirkt wiederum die Lu.-Medikation vor allem bei chronischer Darreichung eine initiale Leukozytausschwemmung aus den Blutspeichern nach der Prostigmininjektion. In den folgenden $2\frac{1}{2}$ Std kehrt dann die Kurve ungefähr auf den Ausgangswert zurück. Wir müssen auch bei dieser Wirkungsumkehr wieder eine paradoxe sympathicotone Reaktion auf einen cholinergischen Reiz feststellen und demnach eine

gesteigerte Ansprechbarkeit des chromaffin-adrenergischen Systems bzw. seiner zentralen Steuerung annehmen (siehe Abb. 3).

Weitgehend einheitlich ist dagegen wieder die Antwort auf die Suprarenininfektion. Im Kontrollversuch erfolgt in der ersten halben Stunde post inj. ein beträchtliches Ansteigen der Leukocytenzahl von durchschnittlich 6700 auf 11700 und danach ein fast ebenso rasches Absinken auf den Ausgangswert im Verlauf der folgenden 2½ Std. Hier verlaufen die Kurven unter Medikamenteinwirkung weitgehend parallel, wobei allerdings im allgemeinen kein so steiler Anstieg erfolgt.

Nach der Einzelgabe von 3 Tbl. stiegen in der Mehrzahl der Fälle, und zwar bei sämtlichen Medikamenten die Leukocytenzahlen an. Ob es sich bei dieser Leukocytose um eine zentral ausgelöste Reaktion oder um eine einfache Resorptionsfolge handelt, können wir nicht eindeutig entscheiden, jedoch erscheint uns das letztere wahrscheinlicher.

Unter 3 mal 1 Tbl. Zl. täglich sahen wir am 2. Tag der Medikation (akute Wirkung) durchschnittlich eine leichte Steigerung der Leukocytenzahlen und unter der gleichen Dosis von Lu. am 5. Tag (chronische Wirkung) eine geringfügige Senkung, was mit den Angaben KOCHMANNS und GOODNAMS in Einklang steht (siehe nachstehende Tabelle).

Tabelle 2.

ohne Medikamente	Zl. 2. Tag	Zl. 5. Tag	Lu. 2. Tag	Lu. 5. Tag
6400	7100	6400	6300	5800

Wir waren auf Grund der Puls- und Blutdruckkurven zu dem Schluß gelangt, daß die Lu.-Medikation im allgemeinen den Tonus des Kreislaufes zu einem sinkt, was wohl einer krampfhemmenden Wirkung gleichkommen dürfte. Andererseits konstatierten wir unter Lu. beim Adrenalin-Test eine verstärkte Ansprechbarkeit und Erregbarkeit in sympathicotone Richtung. Auch die nach Prostigmin einsetzende Blutzuckermobilisierung und die Leukocytenausschwemmung aus den Depots bedeutet ein verstärktes Ansprechen und eine überschießende Reaktionsweise des chromaffin-adrenergischen Systems unter Lu. Nachdem das Verhalten dieser Stoffwechsel- und Kreislauf faktoren einen Rückschluß auf die in enger Beziehung zu ihnen stehenden vegetativ gesteuerten Organen und Organsystemen erlaubt, kann man wohl annehmen, daß bei dieser Medikation eine vorwiegend sympathicotone Einstellung der neuro-vegetativen Steuerung besteht. Stärkere neurotrope Reize, die bei der labilen Stoffwechsellage des Epileptikers vor dem Anfall wohl häufig auftreten, verursachen eine ausgesprochen ergotrope Reaktion, die vermutlich von den Stammhirnzentren aus anfallsauslösend wirkt.

Das geschilderte Verhalten von Pulsfrequenz und systolischem Blutdruck beim Adrenalin-Test unter chronischer Lu.-Medikation stimmt mit den von J. WILDER gefundenen Gesetzmäßigkeiten („Ausgangswertgesetz“) überein, wonach der Reaktionsablauf bei vegetativ wirksamen Stoffen auch von dem Erregungs- bzw. Tätigkeitszustand der vegetativen Nerven und der Erfolgsorgane abhängig ist. Es liegt nämlich auch bei unseren Beobachtungen ein tiefer Ausgangswert und von diesem aus eine starke Tendenz zum Ansteigen der Kurven vor. entspricht Es vollständig den WILDERSchen Vorstellungen, daß das Luminal einerseits die Erregung der vegetativen Nerven dämpft, andererseits ihre Erregbarkeit steigert.

Diese Reaktionsweise steht auch in Einklang mit den von HOFF entwickelten Anschauungen über das „*Kompensationsprinzip der vegetativen Steuerung* und der darauf beruhenden Zweiphasenwirkung der vegetativen Wirkstoffe“. Nach diesem Prinzip setzen schon kurz nach Eintreten der Pharmakonwirkung Kompensationsvorgänge ein, wobei allerdings „die entsprechende Gegenregulation grundsätzlich intakt“ sein muß. Dies dürfte für das Kreislauf- und vegetative System des Epileptikers wohl zutreffen, nachdem nach den Untersuchungen SELBACHS dem motorischen Krampfanfall von der trophotropen Ausgangslage aus eine „plötzlich einsetzende Gesamtumschaltung in ergotroper Richtung“ vorhergeht.

Der amerikanische Autor GOODNAM vertritt die Ansicht, daß dem Dilantin eine hochgradig elektive Wirkung auf die motorische Rinde zukomme. Er schließt dies per exclusionem daraus, daß diese Droge keinen hemmenden Einfluß auf andere Gehirnfunktionen zeige. Nach unseren Untersuchungen besitzt das Diphenylhydantoin eine andersartige und nicht so nachhaltige Wirkung auf das neuro-vegetative Geschehen wie das Lu. Doch scheint uns eine solche an den aufgezeigten Stellen vorhanden zu sein, und zwar allgemein gesprochen in der Form, daß das labile und zu Entgleisungen neigende Stoffwechselgleichgewicht des Epileptikers durch den Hydantoineneinfluß stabilisiert wird. Dabei ist ein erkennbarer Unterschied zwischen der akuten und chronischen Medikation und damit ein Kumulierungseffekt nicht sicher aufzuzeigen.

Gegen die Auffassung einer elektiven antikonvulsiven Wirkung der Hydantoinen auf die motorische Rinde spricht wohl auch, daß die Auswirkung auf die seelisch-geistigen Funktionen eher eine anregende und dem spezifischen epileptischen Haften entgegenwirkende ist (siehe Teil III). Es läßt sich kaum vorstellen, daß eine Droge auf eine circumskripte Rindenregion dämpfend und auf die benachbarten Gebiete eher erregend einwirken soll. Auch nach unseren sonstigen pathogenetischen Einsichten halten wir eine solche Deutung nicht für sehr wahrscheinlich. Denn die motorische Rinde der Präzentralregion stellt doch wohl nur das Erfolgsorgan der in jedem menschlichen Gehirn vorhandenen Krampffähigkeit dar (JANZ). Grundsätzlich kann die Droge an sehr vielen Stellen des so verwickelten epileptischen Grundprozesses an- und eingreifen.

III. Teil.

Um ein möglichst plastisches Bild von der Wirkung der geprüften Pharmaka auf den Epileptiker zu bekommen, schlossen wir an die pathophysiologischen Untersuchungen noch experimentell-psychologische mit dem BEHN-RORSCHACH-Test an¹.

STAUDER hat durch seine umfangreichen RORSCHACH-Untersuchungen nachgewiesen, daß das Lu. „in vielen Fällen die Entwicklung und das Tempo der epileptischen Wesensänderung begünstigt“ und das Kernsymptom des Haftens verstärkt. Wir hatten schon bei den zuvor erwähnten Untersuchungsreihen immer wieder den Eindruck gewonnen, daß im Gegensatz zum Lu. beim DH. und den Kombinationspräparaten in unserer Dosierung mit dem Zurücktreten der Bewußtseinstrübungen auch allgemein eine Änderung der Stimmungslage und der Affektivität

¹ Bei diesem handelt es sich um eine von BEHN-ESCHENBURG, einem Mitarbeiter RORSCHACHS, ausgearbeitete Kontrollserie zu den RORSCHACHSchen Originaltafeln, die auf den gleichen Prinzipien beruht und in ihrer wissenschaftlichen Verwertbarkeit nach ZULLIGER durchaus der Originalserie gleichzusetzen ist.

einherging. Mit dem Wegfall der narkotischen Wirkung fühlten sich die Patienten frischer und affektiv ausgeglichener. Sie waren seltener dysphorisch verstimmt oder gereizt, sowie auch nicht mehr so explosiv und aggressiv. Diese Änderung der vorherrschenden Affekte und der Bewußtseinslage wirkte sich nach außen in einer deutlichen Sozialisierung aus. So konnten verschiedene Patienten, bei denen bis dahin häufig oder ständig eine Bettbehandlung im Wachsaal durchgeführt werden mußte, in die Arbeitstherapie eingegliedert und auf eine leichtere Abteilung verlegt werden. Durch die affektiv weniger gebundene Aktivität schien uns auch die Einengung des Denkens und des Interessenkreises aufgelockert und gleichzeitig trat die ausgesprochene Neigung zum Haften und Kleben weniger störend in Erscheinung. So wie also das Lu. dieses zentrale Symptom der epileptischen Wesensänderung in sehr ungünstiger Weise verstärkt, schien uns das Zl. und auch das Com. ihm entgegenzuwirken.

Diese klinischen Beobachtungen wurden durch folgende experimentelle Untersuchungen kontrolliert und ergänzt: Wir nahmen von 10 sicher genuinen Epileptikern (9 männliche und 1 weiblicher Patient) insgesamt 30 Protokolle auf, und zwar im Abstand von 1 Woche je eines unter Lu., Zl. und Com.

Um Fehler möglichst auszuschließen, änderten wir jeweils die Reihenfolge, indem wir bei 4 Patienten zunächst mit Lu., bei 3 mit Zl. und bei 3 mit Com. begannen und beim Vergleich der Protokolle die sich wiederholenden Antworten berücksichtigten. Die Auswahl der Patienten trafen wir so, daß wir neben 2 Patienten ohne Demenzsymptome andere mit verschieden stark entwickelter Beeinträchtigung der intellektuellen Funktionen heranzogen. Dabei boten alle bereits nach der klinischen Untersuchung sichere Zeichen einer spezifischen Wesensänderung auch wieder in variierender Deutlichkeit und Ausprägung.

Bei der Auswertung der Protokolle beobachteten wir neben allen übrigen Faktoren vor allem die nach RORSCHACH und STAUDER für die Wesensänderung des genuinen Epileptikers besonders charakteristischen. Dabei sahen wir es nicht als unsere Aufgabe an, zu der im Schrifttum noch umstrittenen Frage Stellung zu nehmen, welche sicheren Symptome den genuinen Epileptiker im RORSCHACH-Versuch auszeichnen. RORSCHACH selbst hat eine Reihe solcher angegeben: Vorherrschend bestimmt inhaltlicher Stereotypien, konfabulatorische Ganzdeutungen, niederes F%, d. h. eine größere Anzahl unscharf gesehener Formen, Neigung zu Kinästhesien vorwiegend als sogenannte negative B's, relativ zahlreiche Farbantworten mit spezifischen Farbnennungen und einem meist dilatierten Erlebnistyp.

An Hand umfangreicher Untersuchungen hat STAUDER diese Befunde RORSCHACHS nachgeprüft. Er wollte dabei vor allem zur differentialdiagnostischen Unterscheidung der genuinen und symptomatischen Formen beitragen und die im Erscheinungsbild der Kranken innig miteinander verflochtenen Symptome der intellektuellen Demenz und der charakterologischen Wesensänderung voneinander freipräparieren und auf ihre Pathogenese hin verfolgen. Er kam unter anderem zu dem Ergebnis, daß die Perseverationsneigung eine dominierende Stellung im „typischen RORSCHACH-Syndrom des genuinen Epileptikers“ einnimmt und „den direkten Gradmesser der epileptischen Wesensänderung“ darstellt. Diese selbst sei von den Demenzfaktoren unabhängig, stehe aber „in engster Beziehung zur epileptischen Bewußtseinstrübung“ und sei ein anlagebedingtes, „obligates Symptom der

genuine Epilepsie“. Dagegen hänge die Demenz „weitgehend von der Zahl der überstandenen generalisierten Krampfanfälle ab“.

WEISSENFELD bestätigte in seinen differential-diagnostischen Untersuchungen über genuine und Übererregbarkeitsepilepsie im wesentlichen die Befunde RORSCHACHS. Die mit einer sehr exakten Auswertungstechnik gewonnenen Feststellungen HÄRTELS und EDERLES wichen dagegen in einigen wesentlichen Punkten von den Ergebnissen STAUDERS ab. Vor allem fanden diese Autoren bei ihrer Methode keine typische „Verlangsamung der Genuinen“ und keine entscheidenden Unterschiede zwischen den symptomatischen und genuinen Formen im Formdeutversuch.

Wir möchten im folgenden das Bild, das unsere genuine Epileptiker bei den experimentellen Untersuchungen boten, im Zusammenhang mit ihren charakterologischen Wesenszügen kurz beschreiben, um dann auf die Beeinflussung dieser Symptome durch die verschiedenen Medikamente einzugehen.

Es erscheint uns dabei geboten, die allgemeine Neigung zum *Haften* von der eigentlichen *Perseveration* begrifflich schärfer abzutrennen. Das gedankliche Haften ist doch beim Epileptiker ein Ausdruck der längeren Dauer und Nachhaltigkeit seiner assoziativen Einstellung sowie einer verminderten Ablenkbarkeit. Dem geht eine Verzögerung der Wahrnehmung und des apperzeptiven Einordnens voraus (apperzeptive Schwäche nach GRÜHLE). Der Kranke kann sich dann von der mühsam erarbeiteten Vorstellung schwer lösen. Er bringt Vergleiche und schließt öfters seine Lieblingsgedankengänge in belehrender Weise an, indem er z. B. von 3 Schmetterlingen auf die Dreizahl im allgemeinen und auf die Dreifaltigkeit im besonderen zu sprechen kommt. Gerade bei den Kranken mit DG-Neigung, d. h. mit dem Bemühen, aus klar erfaßten Detaileindrücken sich allmählich eine Gesamtvorstellung aufzubauen, erleben wir diese mühsame Assoziationsarbeit sozusagen im Zeitlupentempo mit. Dieses gedankliche Haften äußert sich bei anderen Patienten im Vorherrschen von sogenannten Pedanterieantworten. Mit einer liebevollen Hingabe beschreiben sie oft unwichtige Details und möchten manches an den Klecksen zurechtrücken und ordnen. Aus dieser Neigung heraus kommt es auch immer wieder zu Symmetrieäußerungen, und es fließen häufiger als beim Gesunden Werturteile ein. Sie sind nämlich nicht nur ausschließlich intellektuell, sondern teilweise auch deutlich affektiv an der Aufgabe beteiligt. Bei den nicht schwer dementen Kranken ist in ausgeprägteren Fällen erkennbar, daß ihnen bei diesem Verharren der Erlebnischarakter des befriedigenden Abschlusses und der erschöpfenden Vollständigkeit fehlt.

Diesem Haften gegenüber steht wohl das eigentliche *Perseverieren* in einem anderen psychopathologischen Zusammenhang. Das bei verschiedenen cerebralen Schädigungen zu beobachtende Symptom der Perseveration beruht auf der mehrmaligen Wiederholung eines Wortes oder eines Gedankenablaufes auf die verschiedensten Fragestellungen hin. „Das Bemühen entgleist dabei im Sinne eines einmal zusammengestellten Gelegenheitsapparates, der bei einer vorangehenden Situation sinnvoll und zweckentsprechend war“ (LANGE). Diese Perseverations-tendenz äußert sich im Formdeutversuch in der Wiederkehr der gleichen Antwort auf späteren Tafeln, die beim ersten Mal sinnvoll, bei der Wiederholung aber unsinnig wirkt.

Wir sind geneigt, diese Perseverationstendenz als organisches Symptom eher dem intellektuellen Abbau, d. h. der nicht spezifisch epileptischen Demenz zuzurechnen, dagegen das eigentliche gedankliche Haften der spezifischen Wesensänderung. Als Grundsymptom des epileptischen

Charakters äußert sich letzteres ja auch auf emotionalem Gebiet, insofern ein bestehender Affekt oder eine vorherrschende Stimmungslage durch ihr Andauern und ihre Nachhaltigkeit hervorstechen. Auch die immer wieder hervorgehobene Klebrigkeiit und Zähigkeit im Verhalten des Epileptikers entstammt wohl dieser Grundstörung.

Diese begriffliche Trennung drängte sich uns bei der Beurteilung unserer Protokolle auf, nachdem wir in Übereinstimmung mit HÄRTEL und EDERLE einen geringeren Prozentsatz an perseverierten Antworten als STAUDER fanden, dagegen die Neigung zum Haften auch bei den nicht dementen Kranken feststellen konnten.

Die von den meisten Untersuchern beobachtete Verlängerung der Reaktionszeit (Verhältnis der Zeit des ganzen Versuches zur Antwortenzahl nach STAUDER) war auch bei unseren Patienten eindeutig zu verzeichnen. Sie ist psychologisch gesehen wohl ein Resultat verschiedener Faktoren, nämlich der Verlangsamung des apperzeptiven und assoziativen Verarbeitens sowie des eigentlichen Haftens.

Wir führten bereits an, daß die Pedanterieäußerungen bei verschiedenen Patienten ein Äquivalent des Haftens darstellen. Einer ähnlichen Neigung zum pedantischen Ordnen und Zurechtrücken entstammen die erwähnten, seltener auftretenden Symmetrieäußerungen. Die stärkere emotionale Anteilnahme des Epileptikers spiegelt sich in den eingestreuten Werturteilen. Sie spielt neben der Einengung des Interessenkreises auf die eigene Person auch eine Rolle bei der Neigung einzelner Patienten, die verschiedensten Deutungen mit sich selbst, mit der Familie oder mit der ersehnten Heimat in Beziehung zu setzen (Ichbeziehungen).

Ein Beispiel: „Das ist ein Bach und darüber führt eine Brücke und daneben stehen Bäume, gerade so wie bei uns daheim. Ein paar Felder daheim. Vielleicht unser Weg daheim zwischen einem Dörfchen und einer Stadt.“

Die Protokolle vermittelten uns ein eindeutiges Bild davon, wie die geprüften Medikamente diese psychopathologischen Symptome bei den verschiedenen Patienten verändern. Wegen des Fehlers der kleinen Zahl möchten wir nur ganz eindeutige quantitative Unterschiede anführen. So konnten wir hinsichtlich der Werturteile und der Neigung zu „schlechten Bewegungsantworten“ keine sichere Differenz zwischen den Protokollen unter Lu., Com. und Zl. beobachten. Eine gewisse Häufung der Symmetrieäußerungen unter Lu. ist gegenüber den spärlicheren unter Zl. und Com. dagegen deutlich. Die Verlängerung der Reaktionzeit unter Lu. war überraschenderweise auch dann zu beobachten, wenn das Lu.-Protokoll an 2. und 3. Stelle aufgenommen wurde. Bei den anderen Medikamenten fanden wir hingegen regelmäßig bei der Wiederholung des Versuches eine Verkürzung derselben. So betrug die durchschnittliche Reaktionszeit unter Com. 1,18, unter Z. 1,24, unter Lu. 1,51.

Eine Änderung in der Zahl der perseverierten Antworten bei den verschiedenen Medikamenten ließ sich nicht eindeutig feststellen. Dagegen war die beschriebene typische Neigung zum Haften unter Lu. wesentlich verstärkt. Bei kritischer Beurteilung war eine ausgesprochene Tendenz in dieser Richtung durchschnittlich unter Zl. bei 3,2%, unter Com. bei 4,5%, unter Lu. bei 12,6% der Antworten vorhanden. Wesentlich klarer, als es diese Zahlen auszudrücken vermögen, war noch das Bild bei der Aufnahme der Protokolle. Unter Zl. und Com. konnten die Patienten die einmal eingeschlagene Bahn und die assoziative Einstellung wesentlich leichter ändern als unter Lu., was beim Weglegen der Tafeln öfters durch Bemerkungen zum Ausdruck kam, wie z. B.: „Das ist hier alles, da gibt es nichts mehr zu sagen.“ Diese abschließenden Urteile fehlten unter Lu. meist und die Schwierigkeit, sich von den einzelnen Tafeln und am Schluß vom ganzen Versuch zu lösen, war ganz offensichtlich. Die Patienten starren immer noch weiterhin auf die vorhergehende Tafel und das Erlebnis des befreidenden und befriedigenden Abschlusses kam nur selten zustande.

Wir haben oben die Pedanterieäußerungen dieser Neigung zum gedanklichen Haften in der psychopathologischen Beurteilung zugeordnet. Tatsächlich war auch zahlenmäßig ein Überwiegen dieser Deutungen unter Lu. feststellbar. Wir fanden sie durchschnittlich unter Com. bei 4,2%, unter Zl. bei 7,6%, unter Lu. bei 17,4% der Antworten. Wenn man den Hundertsatz der Pedanterieäußerungen und des ausgesprochenen Haftens, die ja beide der gleichen Grundstörung entsprechen, zusammenzählt, ergeben sich folgende Zahlen: Haften + Pedanterie % Zl. 10,8, Com. 8,7, Lu. 30,0.

Um diese Unterschiede zu veranschaulichen, seien einige Beispiele der gleichen Antworten unter den verschiedenen Medikamenten kurz angeführt:

(Tafel VI, Ganzdeutung) I. Protokoll unter Zl.: „Leichte Wolken obenaus, darunter schwarze Wolken.“

II. Protokoll unter Com.: „Ausgeregnete Regenwolke, in der Mitte richtige Regenwolke.“

III. Protokoll unter Lu.: „Ausgeregnete Wolken, von denen der Regen heruntergelaufen ist. Ein Wolkenbruch und alles ist heruntergelaufen. Sie fliegen am Himmel rum. Sie kommen dann entlang und alles, Regen, Schnee oder Wolkenbruch fliegt von ihnen herunter. Eine normale Regenwolke. In einem Zug oder nach allen Richtungen kannst du sie anschauen, so . . . so . . . oder so (dreht die Tafel nach allen Seiten und hebt sie über den Kopf), die machen alle Figuren“.

Während im allgemeinen die ausführlichen und „gründlichen“ Beschreibungen im ersten Protokoll überwiegen und die Patienten beim zweiten und dritten Mal diese Neigung leichter unterdrücken, weil sie die Erläuterungen als bekannt voraussetzen und deswegen für überflüssig halten, sind sie hier wie auch in anderen Fällen unter Lu. beim dritten Protokoll trotzdem deutlich vorhanden. In einem ähnlichen Beispiel tritt unter Lu. neben dem Haften auch die Perseverationstendenz im engeren Sinn (im Text kursive Bezeichnungen, die bei vorhergehenden Tafeln bereits geäußert wurden) stärker hervor:

(Tafel IX) I. Protokoll unter Zl.: „Stange, daran ist eine Fahne, da sitzen Vögel drauf. Darauf sitzt noch eine schönere Fahne, eine rote, da oben“.

II. Protokoll unter Com.: „Auf der Fahnenstange ist eine blaue Fahne, eine rote Fahne, oben 2 gelbe Fahnen. Die gelben sind ausrangierte Staubblätter“.

III. Protokoll unter Lu.: „Hier ist eine Fahnenstange, am unteren Teil auf dem *Grasboden*, der feuerrot gemacht ist und *Streubrocken* oder etwas ganz Blasses rau gelegt ist. Kann auch ein Misthaufen sein. Auf dem *Misthaufen* eine *Fahnenstange*, eine schöne blaue Fahne. Gerade auf der Fahne 2 *Maueressel* oder *Nachtfalter*, die gerade eben ausfliegen. Oben feuerrot 2 *Nachtwächter*, die auf die *Nachtfalter* kommen und sie rauschmeißen wollen. Den Rüssel haben sie hier heraus und das nebeneinander“. Ein anderer Patient gab beim II. Protokoll unter Lu. bei Tafel VI folgende Antwort: „Ist das vielleicht eine Tanne? Sie streckt hüben und drüben 3 Äste raus, das macht zusammen 6. 3 wäre ja die Zahl Gottes, die Dreieinigkeit.“

III. Protokoll unter Zl.: „Eine Tanne, die die Äste auf der Seite rausstreckt. Die Flecken außen haben wohl nichts zu sagen.“

Die schwerfällige, umständliche und unpräzise Art des Definierens des Epileptikers (BLEULER) scheint uns auch zum Teil mit der Neigung zum Haften in Zusammenhang zu stehen. Daß diese Schwierigkeit des Sichausdrückens durch das Lu. verstärkt wird, sei noch durch nachstehendes Beispiel verdeutlicht:

(Tafel VI Dzw) I. Protokoll unter Zl.: „Wassertropfen, der sich von einem Punkt losläßt und herunterfällt.“

II. Protokoll unter Com.: „Das Weiße haben wir gedeutet als einen Wassertropfen im Moment des Niederfalls.“

III. Protokoll unter Lu.: „Da oben die weißen Teilchen, ist Wasser runtergetropft. Der größte ist im Moment des Abfallens, wo er langgezogen ist, aufgenommen.“

Wir hatten beim Aufnehmen und Auswerten der Protokolle, was sich auch durch die mitgeteilten Zahlen belegen läßt, stets den Eindruck, daß die günstigen Auswirkungen auf die epileptische Wesensänderung dem Com. sicher ebenso zukommen, wie dem Zl. Wir beobachteten also bei beiden Mitteln gegenüber Lu. eine Verkürzung der Reaktionszeit, sowie ein deutliches Zurücktreten der Neigung zum Haften und zu Pedanterieäußerungen.

KNAPP hat ebenso wie andere Autoren über das Lu. abschließend geurteilt, daß die Wirkung des Mittels auf die Krampfanfälle „ausgezeichnet, die Wirkung auf die Psyche dagegen häufig oder immer verhängnisvoll“ sei. Solche nachteiligen Folgen lassen sich weder für das DH. noch für das Mischpräparat Com., ebensowenig bei der klinischen Untersuchung wie im Formdeutversuch feststellen. Wir gewannen im Gegenteil die Überzeugung, daß bei diesen Drogen das Bewußtsein nicht getrübt, das zähflüssige Verharren des Denkens aufgelockert und die Einengung des Interessenkreises leichter durchbrochen wird.

Für die Prüfung eines antiepileptisch wirksamen Arzneimittels fordert STAUDER die Berücksichtigung der Gesetzmäßigkeit der epileptischen Verläufe. Er weist dabei auf die Änderung der Krampfbereitschaft nicht nur aus exogenen, sondern auch aus endogenen Gründen hin. Auf Grund

ähnlicher Erwägungen haben wir vor Beginn unserer vergleichenden Untersuchungen unser Augenmerk auf den Anfallsrhythmus unserer Patienten gerichtet.

Im Zusammenhang mit der Erforschung des Rhythmus der Anfallsleiden ist man auch immer wieder auf jahreszeitliche Schwankungen gestoßen und ist dabei auch der Frage nach der anfallsauslösenden Wirkung klimatischer Faktoren nachgegangen. ERLEWEIN hat in einer noch nicht

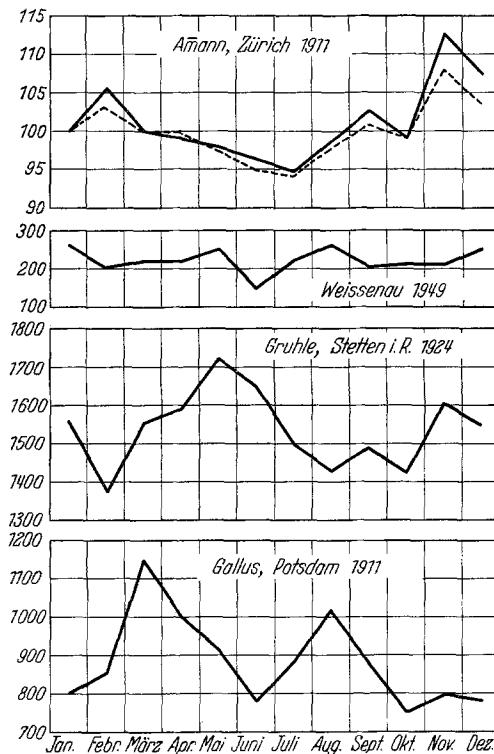


Abb. 4. Durchschnittlicher Jahresrhythmus der epileptischen Anfälle.

veröffentlichten Dissertation die in früheren Arbeiten statistisch errechnete Jahreskurve der epileptischen Anfälle mit unseren Erhebungen verglichen. Dabei hat er neben gewissen Übereinstimmungen auf bestimmte, vielleicht in den geographischen bzw. klimatischen Verhältnissen begründete Unterschiede hingewiesen (siehe Abb. 4).

Beim Vergleich des Jahresrhythmus der Anfallshäufigkeit unter verschiedener Medikation zeigte es sich, daß dieser unter Lu., unter Zl. und den Kombinationspräparaten ziemlich gleichmäßig in Erscheinung trat. Wir hatten weiterhin den Eindruck, daß bei einer kleineren, eindeutig

witterungsempfindlichen Gruppe von Patienten die Anfallshäufung an einzelnen Tagen unter Zl. und Com. noch ausgesprochener vorhanden war als unter Lu. Die hier wirksame anfallsauslösende Faktorenkette wird also durch die letzgenannten Medikamente seltener unterbrochen.

Zusammenfassung.

1. Bei kurzfristiger Umstellung von Lu. und Prom. auf Kombinationspräparate und Zl. zeigten sich keine Ausfallserscheinungen. Die durchschnittliche Dosierung dieser Präparate betrug 3 mal 1 Tbl., mußte aber bei unbefriedigendem Erfolg auf 4—5 mal 1 Tbl. gesteigert werden. Dabei zeigten sich keine hypnotischen oder sonstige toxischen Nebenwirkungen, abgesehen von einer chronischen Gingivitis. Unter den Kombinationspräparaten konnten wir bei 12 von 20 Kranken die Anfallshäufigkeit gegenüber der früheren Therapie mit Barbitursäuredervaten deutlich herabsetzen, bei 7 war diesen gegenüber noch ein geringer Erfolg feststellbar. Bei einem Patienten war Com. dem Lu. gegenüber diesbezüglich unterlegen. Die antikonvulsive Wirkung des reinen Zl. war weniger günstig als die der Kombinationspräparate. Eindeutig überlegen erwiesen sich das Zl. und die Mischpräparate in der Beeinflussung und Verhütung von Dämmer-, Ausnahme- und Verstimmungszuständen.

2. Nach unseren Beobachtungen senkt Lu. die Ruhewerte von Pulsfrequenz und Blutdruck. Beim Adrenalintest erfolgt unter Lu. entsprechend dem WILDERSchen „Ausgangswertgesetz“ von tiefer Ausgangslage aus ein rascher und steiler Anstieg von Pulsfrequenz und systolischem Blutdruck und danach ein ähnliches Absinken. Es wird eine höhere Erregbarkeit der vegetativen Steuerung des Kreislaufapparates in sympathicotoner Richtung unter Lu. vermutet. Durch Zl. werden die Kreislauffaktoren nicht oder nur gering in einem ausgleichenden und nivellierenden Sinn beeinflußt. Die unter der Einwirkung der Kombinationspräparate aufgenommenen Kurven nehmen im allgemeinen eine Mittelstellung zwischen denen unter Zl.- und Lu.-Einfluß ein. Die Körperwärme wird durch Lu. ziemlich regelmäßig und bei einer Einzelgabe von 0,3 g über mehrere Stunden gesenkt. Dieser temperatursenkende Einfluß wird mit einer hemmenden Einwirkung auf die Stoffwechsel- und Wärmeregulationszentren im Zwischenhirn in Zusammenhang gebracht. Das Zl. dagegen bewirkt bei einer Dosis von 0,3 pro die eher eine geringfügige Temperatursteigerung. Die Mischpräparate senkten im allgemeinen die Körperwärme weniger nachhaltig als Lu. Nach der Prostigmininjektion erfolgte bei der Mehrzahl der Patienten unter akuter und bei sämtlichen unter chronischer Lu.-Einwirkung eine hyperglykämische Reaktion im Gegensatz zu den Blutzuckersenkungen bei den übrigen Medikamenten und den Kontrollkurven. Nach der Literatur läßt diese

Paradoxe Beantwortung eines cholinergischen Reizes auf eine unphysiologische Inanspruchnahme des chromaffin-adrenergen Systems schließen. Auch auf eine Einzelgabe von Lu. 0,3 und von 3 Tbl. Com. L. folgt meist ein Blutzuckeranstieg. Dem Zl. kommt dagegen eher eine leicht blutzuckersenkende Wirkung zu. Unter Lu. kommt es beim Prostigmintest auch zu einem Leukocytenanstieg, wieder gegensätzlich zu den übrigen Kurven. Nach akuter Zl.-Darreichung sahen wir ein geringes Ansteigen der Gesamtleukocyten, nach längerer Lu.-Einwirkung einen leichten Abfall derselben. An Hand der Literatur wird die Auswirkung dieser Stoffwechsel- und Kreislaufveränderungen durch die antikonvulsiven Medikamente auf die pathophysiologischen Prozesse und das Anfallsgeschehen des Epileptikers besprochen.

3. Durch experimentell-psychologische Untersuchungen mit dem Formdeutversuch wurde die differente Auswirkung von Lu., Zl. und Com. auf die beschriebenen Symptome der spezifischen Wesensänderung und Demenz genuiner Epileptiker aufgezeigt: Lu. verursacht eine deutliche Verlängerung der Reaktionszeit und verstärkt die Neigung zum gedanklichen und affektiven Haften, was sich auch in einer Zunahme der Pedanterie- und Symmetrieäußerungen im Test spiegelt. Dagegen wirken Com. und Zl. den Kernsymptomen der epileptischen Wesensänderung durch eine Beschleunigung des psychischen Tempos und durch eine Erleichterung der apperzeptiven und assoziativen Vorgänge eher entgegen. Die Perseverationstendenz wird als unspezifisches organisches Symptom der Demenz zugeordnet und psychopathologisch sowie im Test von dem spezifischen Haften abgetrennt.

Literatur.

- ARNELL, O.: Arch. internat. Pharmacodynamie **34**, 227 (1928). — BERG u. V. WAIBEL: Pharmacodynamische Untersuchungen am Kreislauf (noch nicht veröffentlicht). — BLEULER, E.: Lehrbuch der Psychiatrie, 3. Aufl. Leipzig: Thieme Verlag 1939. — COHEN, B., SHOWSTACK u. MYERSON: J. amer. med. Assoc. **114**, 6, 480. — ERLEWEIN, S.: Dissertationarbeit (noch nicht veröffentlicht). — FRANKL, V. E.: Wien. med. Wschr. **98**, 172—175 (1948) (dort weitere ausländische Literatur). — GOODNAM, L., a. A. GILMAN: The Pharmacological Basis of Therapeutics 1941, 15. Aufl. 1947. — GRUHLE, H. W.: Epileptische Reaktionen und epileptische Krankheiten im Hdbch. d. Geisteskr. von BUMKE, 8. Bd., Spez Teil IV, 669—728. Berlin: Springer 1930. — Nervenarzt **8**, 624—631 (1935). — Zbl. Neur. **34**, 1—100 (1924). — GUGGENHEIMER, H. u. J. FISCHER: Dtsch. med. Wschr. **1929**, Nr. 5 Sonderdruck. — HÄRTEL, R. u. W. EDERLE: Z. Neur. **176**, 640—670 (1943). — HOFF, F.: Medizinische Klinik. Stuttgart: Thieme 1948. — JANZ, W.-H.: Arch. f. Psychiatr. (D) **112**, 136—220 (1941). — JANZEN, R.: Klin. Wschr. **26**, 655—657 (1948). — KNAPP, A.: Epilepsie und Epilepsiebehandlung für den Praktiker. Stuttgart: Frank'sche Verlagshandlung 1946. — Psychiatr.-neur. Wschr. **43**, 173—176 (1941). — Zbl. inn. Med. **1941**, 825—836. — KOCHMANN, M.: Handbuch der experimentellen Pharmacologie, Ergänzungswerk, 2. Bd. Narkotica der Fettreihe. Berlin: Springer 1936. — KRETSCHMER, E.: Psychotherapeutische Studien,

Stuttgart 1949. — LANGE, J.: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Psychiatrie, 3. Aufl. Leipzig: Thieme 1939. — MEYTHALER, F.: Ärztl. Forschung **3**, 149—166 (1949). — RAUCH, H. J., u. ELSKEN: Ärztl. Wschr. **3**, 631 (1948). — REIN, H.: Aschoff-Vorlesungen Reihe I, 28—55. Freiburg: Schulz 1941. — SCHITTENHELM, A.: Die Heilfaktoren des Klimas in WOLTERECK, H.: Klima, Wetter, Mensch. Leipzig: Quelle und Meyer, 1938. — STAUDER, H. K.: Konstitution und Wesensänderung der Epileptiker. Leipzig: Thieme 1938. — Fortschr. Neur. **13**, 189—202, 228—246, 281—301 (1941); **15**, 216—226, 227—235 (1943). — TIETZ, K.: Dissertationsarbeit (noch nicht veröffentlicht). — WEISSENFELD, F.: Z. Neur. **171**, 321—336 (1941). — WILDER, J.: Z. Neur. **137**, 317 (1931). — Hdb. Neurol. **17**, 482 (1935). — WINKLER, W., u. H.-A. LOWES: Konstitutionelle Unterschiede bei der Insulinschockbehandlung 1944, noch nicht erschienen. — ZULLIGER, H.: Einführung in den BEHN-RORSCHACH-Test, 2. Aufl. Bern: Huber 1946.

Dr. med. FRANZ ROMMELSPACHER, (14 b) Weißenau, Heilanstalt.