

Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik Burghölzli, Zürich
(Direktor: Prof. Dr. M. BLEULER)

Über das Rauwolfia-Alkaloid Reserpin (Serpasil) in der Psychiatrie*

Von
F. A. MIELKE

(Eingegangen am 13. Juni 1955)

Reserpin entstammt der in der alt-indischen Medizin vielfach verwendeten Rauwolfia-Pflanze. Diese wurde bezeichnenderweise unter dem Namen „Pagal-Ka-Dawa“ (Wahnsinnskraut) seit Jahrhunderten angewandt. 1931 beschrieb die wissenschaftliche indische Medizin die blutdrucksenkende und beruhigende Wirkung der pulverisierten Rauwolfiapflanze (SEN u. BOSE, GUPTA, DEB, KAHALI, DE, ROY u. a.). 1952 isolierten MÜLLER, SCHLITTLER u. BEIN mit dem Alkaloid Reserpin (Handelbezeichnung Serpasil) den Wirkstoff, der sich vorwiegend durch langandauernde zentrale, sedative Wirkung und Blutdrucksenkung auszeichnet. BEIN, GROSS, TRIPOD u. MEIER legten 1953 ausführlich das pharmakologische Wirkungsbild dar.

Unsere Klinik führte Serpasil im Herbst 1953 ein. Wir begannen damals aus derselben Indikationsstellung, die bereits für das Chlorpromazin gebräuchlich geworden war, Kranke kurmäßig mit Serpasil zu behandeln. Unsere ersten Untersuchungsergebnisse (E. WEBER) zeigten, daß manche Nachteile des Chlorpromazins dem Serpasil nicht anhafteten: keine quälenden intramuskulären Infiltrate; kein Ikterus, wie er in einigen Prozenten von Chlorpromazin-Behandlungen auftritt (MAIER u. RUETTNER, KEUP, TRUTSCHEL), keine allergischen Reaktionen bei Patienten und Pflegepersonal; auch ergaben sich Anhaltspunkte für die Erwartung, daß dem Serpasil weniger Suchtgefahr anhaften könnte, als dem Chlorpromazin. Außerdem schien Serpasil noch bei einigen Kranken zu wirken, wenn sich Chlorpromazin als ungenügend wirksam erwiesen hatte.

Diese ersten Erfahrungen veranlaßten die Klinik, die Serpasiluren weiter zu führen. Die hier zusammengefaßten Ergebnisse gründen sich auf weitere 179 Kuren mit Serpasil seit der Publikation von WEBER.

A. Psychische Wirkung und Behandlungsverläufe

I. Schizophrenie

1. 21 Patienten befanden sich im *Stadium der akuten oder subakuten Psychose*. Bei allen hatte die Krankheit vor Einsetzen der Therapie weniger als 3 Monate gedauert. Frühere psychotische Schübe waren nicht aufgetreten. Die Patienten waren in erregtem, unruhigem, gespanntem oder zerfahrenem Zustand eingeliefert worden, waren meist

* Herrn Prof. Dr. GUSTAV BALLY, Zürich, in Verehrung zugeeignet.

hochgradig gequält und zeigten Ängstlichkeit oder Aggression. Unzugänglich und ohne jeden affektiven Rapport, waren sie in ihrer Wahnwelt befangen und ihren Halluzinationen ausgeliefert. Während sie noch unter der Nachwirkung der Schlafmittel injektion des einweisenden oder aufnehmenden Arztes standen, wurde die Kur mit 5 mg oder, sofern es sich um schwächliche, untergewichtige Patienten handelte, mit nur 2,5 mg Serpasil intramuskulär begonnen. 19 Patienten reagierten auf die gleiche Weise: sie verfielen 1—2 Std post injectionem in einen dämmrigen bis schlafenden Zustand, der gewöhnlich bis in den späten Nachmittag anhielt. Bei einzelnen begann die Erregung schon früher wieder durchzubrechen, so daß wir auch mittags 5 mg oder 2,5 mg i.m. applizierten. Gewöhnlich bedurfte es in der Folge jedoch nur einer morgendlichen und abendlichen Applikation. Die Patienten wurden zu sehends ruhiger und gleichgültiger, die Durchführung der Pflege meist wesentlich leichter, ebenso auch die Erhebung einer Anamnese und die gesamte Kontaktnahme mit den Kranken. Alle waren hierzu, wie zum Essen und zur Verrichtung ihrer Bedürfnisse ohne weiteres weckbar. Die somatischen Begleiterscheinungen des Kurbeginns werden später zusammengefaßt.

Nach 3—6 Tagen änderte sich in 19 Fällen das psychische Erscheinungsbild offensichtlich:

Die Kranken wurden nun durchgehend ruhiger und vor allem zugänglicher; sie gaben zum Teil an, sich nun wieder „als Mensch zu fühlen“, erschienen gelockerter und ausgeglichener. Eine gewisse erste Distanzierung von den Wahnerlebnissen („es war nichts Wirkliches an der Sache“) und Abstand von den Halluzinationen („der Bestrahlungsapparat ist nun abgestellt“) setzte ein. Bei allen hatte die Psychose an dramatischem Gewicht verloren.

Im allgemeinen paßten wir die Dosierung dem psychischen Befunde an und gingen nach etwa 8—10 Tagen auf $2 \times 2,5$ mg i.m. zurück, um schließlich auf Tabletten (2×5 , 2×3 , 2×2 mg) umzusetzen. Normalerweise ließen wir die Patienten nach 8—10 Tagen aufstehen; zunächst nur zu den Mahlzeiten, später ganztagig, um sie je nach Befinden an der Arbeitstherapie oder Freizeitgestaltung teilnehmen zu lassen. Unter diesem Verlauf dauerte die längste Kur 49 Tage mit insgesamt 372 mg, die kürzeste 14 Tage mit 104 mg, im Durchschnitt 22 Tage mit 179 mg. Diese Zahlen zeigen bereits, wie die Kur mit Serpasil den individuellen Verhältnissen anzupassen ist.

14 Patienten wurden in deutlich gebessertem Zustand fröhentlassen. 3 gebesserte verblieben aus sozialen Gründen in der Anstalt. Bei 2 Patienten versagte die Therapie und in 2 Fällen mußte wegen Nebenerscheinungen abgesetzt werden.

Gaben die Augenblickserfolge zu großen Hoffnungen Anlaß, so zeigten doch 5 Katamnesen, daß die Psychose unter Serpasil nur geschlummert hatte, um bald nach Abbruch der Kur wieder voll ins Bild zu treten. Rasche Verminderung der auffälligsten Symptome hatte darüber hinweg getäuscht, daß der Schub nur verdeckt, ihm lediglich der affektive Wind aus den Segeln genommen war. So bezeichnete auch eine Kranke unter der Kur ihre Ruhe als „nicht echt“. Diese 5 Patienten kehrten im Zeitraum von 14 Tagen bis zu einem Monat in die Klinik zurück und zeigten die Symptome wie bei der Ersteinlieferung in nahezu gleichem Maße. Nunmehr dosierten wir aber nicht abhängig vom Nachlassen des psychotischen Zustandsbildes, sondern gaben die i.m. Applikationen von 2×5 mg 14 Tage über das Stadium des Abklingens hinaus und behielten die Erhaltungsdosis mit Tabletten längere Zeit bei. Angesichts der nachhaltigen Wirkung dieser längeren Kuren erscheint uns die Therapie mit Serpasil dann erfolgreicher, wenn man sie einige Wochen über die Phase nach der ersten Beruhigung und Besserung hinaus fortsetzt und die Dosis nicht zu früh reduziert.

2. Die Gruppe der *chronischen Schizophrenien* unterteilten wir nach dem von M. BLEULER angegebenen Schema in *einfache* und *wellenförmige Verläufe* und in die Endstadien *Demenz*, *Defekt* und *Heilung nach bisherigen Schüben*. Die Dauer der Erkrankung betrug in diesen Fällen 20—2 Jahre.

Indikation zur Therapie war bei den wellenförmigen Verläufen der erneute Schub, bei den chronischen Patienten der Klinik (*einfache Verläufe*) hingegen Erregungszustände, oft halluzinatorische; zunehmender katatoner Negativismus oder gesteigertes hebephren-läppisches Verhalten — alles Symptome, die zur Verlegung auf die unruhigen Abteilungen zwangen. In manchen Fällen erforderten auch paranoide Reaktionen und schizophren-depressive Verstimmungen eine Behandlung; hierauf wird jedoch bei der Besprechung der Wirkung von Serpasil auf bestimmte Symptome, unabhängig von der Diagnose, eingegangen.

Die *Dosierung* wurde auch hier dem Grade des Krankheitsbildes angepaßt, d. h. bei leichteren Formen sogleich mit Tabletten-Medikation begonnen, wobei wir grundsätzlich an der täglich zweimaligen Verabreichung festhielten. In den meisten Fällen war es jedoch notwendig, besonders um sofortige Wirkung zu erreichen, ebenso wie bei der Gruppe der akuten Patienten, mit einer Injektionsbehandlung zu beginnen und die weitere Dosierung nach dem Verlauf zu gestalten. Diese Form der Serpasiltherapie, d. h. die *kurzmäßige* Anwendung, hat sich inzwischen als sinnvoll erwiesen. Der Vorteil der Injektionsbehandlung während der ersten Tage liegt darin, daß man schon innerhalb der ersten Stunden dem Kranken Ruhe und Schlaf bringt. Eine zu niedrige Anfangsdosis macht viele Patienten lediglich müde, verursacht Mißbehagen, ohne zu beruhigen

und stört von Anfang an das Vertrauen gegenüber Medikament und Pflege. Mancher uns von anderer Seite berichteter Mißerfolg mag hierin begründet sein.

In der Gruppe der *einfachen chronischen Verläufe* behandelten wir 21 Patienten, 7 davon zeigten lediglich während der Kur eine eindeutige Besserung der unangenehmsten Symptome. Diese Patienten waren dement. Bei Beibehaltung einer Dauermedikation für längere Zeit mit kleinen Dosen (2×3 , 2×2 mg) blieben diese Kranken angepaßter als vor der Therapie; gegenüber anderen in Frage stehenden Behandlungsverfahren zeigte die Serpasilikur hier eine bessere Wirkung. Die Patienten sind nunmehr in der Lage, relativ geordnet, ohne störende aggressive oder läppische Impulse an der Arbeitstherapie teilzunehmen. 9 Patienten (schizophrene Defektzustände) blieben inzwischen über die Kur hinaus 2—4 Monate gebessert; 4 können einer Arbeit im Atelier oder außerhalb des Hauses (Gärtnerei, Feldarbeit usw.) nachgehen; 3 (auch vorher nicht stets hospitalisierte) Kranke gelangten zur Entlassung. Bei 5 dieser Patienten versagte die Behandlung. Die Kurduer reichte von 16 Tagen mit 85 mg bis zu 41 Tagen mit 410 mg — durchschnittlich 29 Tage mit 245 mg. Die anschließende Erhaltungsdosis ist hierbei nicht berücksichtigt.

Bei den *wellenförmigen Verläufen* wurden von 51 Patienten 28 über Monate gebessert (bei einzelnen wird die Kur seither wiederholt), bei 11 anderen mündete die Kur vorläufig in eine Erhaltungsdosis, die später teils abgebrochen, teils unterbrochen werden konnte. Insgesamt 9 dieser Patienten konnten bisher entlassen werden, wobei — wie bei den anderen gebesserten — nicht allein der Zustand, sondern auch äußere Umstände (z. B. Absichten der Angehörigen) maßgeblich waren. 12 Patienten sprachen auf die Behandlung kaum an. Die mittlere Kurduer betrug hier 31 Tage mit 251 mg, die kürzeste 9 Tage mit 90 mg, die längste 117 Tage mit 577 mg.

Über das Behandlungsergebnis bei der Einstufung nach *Demenz, Defekt und Heilung* berichtet Tab. 1. Angesichts der noch kleinen Zahlen muß eine vergleichende kritische Beurteilung vorerst unterbleiben. Die Anwendung des Serpasils erscheint jedoch zunächst bei allen drei Gruppen symptomatisch von gleichem Wert. Auch in der Dauer der Kuren sahen wir noch keine wesentlichen Unterschiede, wenngleich auch in der Gruppe der Dementen jene Patienten überwiegen, die einer anschließenden Medikation mit kleinen Dosen für längere Zeit bedurften.

Eine Betrachtung des Kurerfolges unter dem Kriterium der *Dauer der Psychose* ergab bei der gegebenen Anzahl von Kranken und über die in der Tab. 1 dargestellten Zustände hinaus keine allgemein gültigen Gesichtspunkte, so daß auf eine aufgeschlüsselte Darstellung vorläufig verzichtet werden soll.

Tabelle 1. Mit Serpasil behandelte chronische Schizophrene, geordnet nach dem Verlauf ihrer Krankheit vor der Therapie

Verlaufskurve und Zustand	Anzahl der Patienten	Therapeutischer Erfolg unter Kur und Dauermedikation	Therapeutischer Erfolg, der nach der Kur über Monate anhält	Ohne merkliche Wirkung während und nach der Kur
<i>Demenz</i> nach				
einfach-akutem Verlauf	2	2	—	—
einfach-chron. Verlauf	7	5	—	2
wellenförmigem Verlauf	8	3	3	2
	17	10	3	4
<i>Defekt</i> nach				
einfach-akutem Verlauf	2	—	2	—
einfach-chron. Verlauf	10	—	7	3
wellenförmigem Verlauf	33	6	20	7
	45	6	29	10
<i>frühere Heilung</i> nach				
wellenförmigem Verlauf	10	2	5	3
Gesamt	72	18	37	17

Richtlinien für die *Indikation* leiten sich nicht aus der Diagnose her, auch nicht aus den bisher hier gegebenen Klassifizierungen der Kranken, vielmehr sind sie vom *Erscheinungsbild der Psychose* her zu gewinnen. Einige Zustände beschreibt Tab. 2:

Tabelle 2

	Therapeutischer	
	Erfolg	Mißerfolg
Halluzinose	13	2
Unruhige Verwirrung	14	3
Ruhige Verwirrung	5	—
Aggression	9	4
Gespanntheit und Reizbarkeit	11	—
Katatoner Stupor	1	6
Negativismus	2	1
Angstzustände	5	2

Bei den *Denkstörungen* fanden wir Rückgang der Zerfahrenheit bei den chronischen und schnelle Wiederkehr logischer Gedankenfolge bei manchen akuten Schizophrenien. Jedoch gab es auch hier chronisch Kranke, die trotz deutlicher Beruhigung nach 14-tägiger Kur in ihrer krankhaften Denkfolge völlig unbeeinflußt blieben. *Wahnideen* zeigten im wesentlichen dann eine gute Beeinflußbarkeit, wenn sie, wie bei 9 Patienten, mit halluzinatorischem Erleben verbunden waren; *ausgebauten Wahnsysteme* zu

beeinflussen gelang nur ungenügend und nur hinsichtlich ihrer Affektbetonung (8 Patienten). Völliges Versagen zeigte sich bei 4 chronischen, jugendlichen *Hebephrenen*, deren läppisches, freches Verhalten mit vielerlei Unarten ein besonderes therapeutisches Problem bietet. Sie sprachen gar nicht oder nur ganz vorübergehend symptomatisch auf die Kur an, um sofort wieder in ihr altes Verhalten zurückzufallen.

Besonders deutlich weist eine bisher noch nicht genannte Gruppe eine vorteilhafte Serpasilwirkung auf: Es handelt sich um 10 *leukotomierte* schizophrene Patienten, bei denen über einen Zeitraum von 1—7 Jahren die Besserung schwerster Symptome nach der Operation angehalten hatte, dann aber ein Rückfall eingetreten war, oder die von vornherein zu den Leukotomieversagern gezählt haben. 7 dieser Patienten reagierten deutlich positiv. Dort, wo anhaltende oder erneut aufgetretene schizophrene Symptome mit affektiver Qual wieder erlebt wurden und Geiztheit oder Aggressivität zur Folge hatten, war innerhalb der ersten Behandlungswoche ein Rückgang der Symptome zu verzeichnen. Es zeigte sich das vorherige Syndrom nach Leukotomie, wie es STOLL an den Operierten unserer Klinik beschrieben hat. Darüber hinaus unterblieben jetzt auch plötzliche Impulshandlungen, ebenso wie die Verstimmbarkeit der Leukotomierten nicht auftrat, solange den Patienten nicht Nebenerscheinungen bei der Dauermedikation störten. Bei 5 von diesen Kranken mußte mit einer Erhaltungsdosis über längere Zeit fortgefahrt werden. Damit wurden sie einer Arbeitstherapie zugänglich. Die Kurredauer differierte hier erheblich von 22 Tagen mit 220 mg bis zu 180 Tagen mit 1620 mg, im Durchschnitt 71 Tage mit 681 mg. 3 Patienten blieben bei nur ganz vorübergehender Besserung letzten Endes unbeeinflußt.

Generell ist uns bemerkenswert, daß auch unter Serpasil die akute schizophrene Psychose, wie auch der chronische Prozeß auf lange Sicht nach ihren Eigengesetzmäßigkeiten abzulaufen scheinen. (In gleicher Art beurteilt auch M. BLEULER die Schockbehandlung.) Immerhin entstand oft wenigstens der Eindruck, daß die medikamentöse affektive Nivellierung dem Kranken die Möglichkeit begrenzt oder ganz nimmt, Wahnerlebnisse zu produzieren. Dies haben auch FLUEGEL, H. H. MEYER und JANZARIK schon vom Chlorpromazin beschrieben. Inwieweit Remissionen damit früher erreicht werden oder aber, dem entgegengesetzt, etwa die Behandlungsdauer hinausgezögert wird (freilich bei Vermeidung von oft gefahrenreicher Therapieformen) kann heute¹ noch nicht beurteilt werden. Die Mannigfaltigkeit schizophrenen Geschehens erschwert hier besonders die Auffindung klarer Zusammenhänge und zwingt zum Abwarten mit endgültigen Urteilen. Jedoch gilt es zu betonen, daß die schnell erzielte, relative Symptomfreiheit, die frühe Ruhigstellung des Kranken,

¹ Ende der hier genannten Behandlungsverläufe Februar 1955.

der auch bei anfangs noch unbeeinflußtem Wahn schon geordneter und zugänglicher wird, für die Patienten wie die Pflege eine bedeutende Entlastung bietet. Daß Serpasil in vielen Fällen ein gutes Therapeuticum ist, offenbart schon der derzeitige Gesamteindruck unserer unruhigen Abteilung, in deren Ruhe und Ordnung Fortschritte erreicht worden sind. Dies gilt auch besonders für die vorübergehenden Zustände von Erregung, von Raptus und „Schimpfattacken“ dementer Stadien. Die kürmäßige Behandlung soll auch jene Störungen vermeiden helfen, die durch die Spannungen zwischen den Patienten und seiner Umwelt entstehen, denn sie belasten den Kranken im Sinne eines circulus vitiosus. Die Beruhigung verhinderte ihn bei den 103 schizophrenen Patienten in 81 Fällen (78%).

II. Manische Zustandsbilder

Zur Beurteilung der Wirksamkeit des Serpasil bei manischen Patienten liegen uns noch wenig Behandlungen vor. Durfte man a priori erwarten, daß die sedative Komponente des Mittels wie bei den Schizophrenien segensreich wirkt, so zeigen doch die bisherigen Erfahrungen, daß schizophrene Erregung und manische Betriebsamkeit keineswegs in gleicher Weise auf die Dämpfung anzusprechen scheinen. Während der Schizophrene die Lethargie und das Schlafbedürfnis unter der Serpasilkur meist gleichmäßig hinnimmt, sich selbst der Kur überläßt, ist der Maniker betroffen über die Hemmung seiner Exaltation durch ein Medikament, über die Bremsung seines Gedankenablaufes. Er versteht die Kur als Beleidigung seines gesteigerten Selbstgefühls und wird an der Therapie leider zum Querulanten. Schnell entdeckt er auch die geringfügigsten Nebenerscheinungen, wie eine Spur von Tremor, Hitzegefühl oder Parästhesien und argumentiert damit unaufhörlich. Seine Heiterkeit schlägt in Ärger um. So ergaben sich bei 9 Manikern 3 glatte Versager; 3 weitere reagierten nur vorübergehend symptomatisch. Dabei mußte über längere Zeit so hoch dosiert werden (3×5 mg i.m.), daß die Kur wegen eytrapyramidaler Nebenerscheinungen abgebrochen werden mußte. Lediglich bei 3 Patienten und unter ganz besonderer psychotherapeutischer Zuwendung konnten die Kuren zu erfolgreichem Abschluß gebracht werden. Bei diesen war die symptomatische Besserung unter 3×5 mg i.m., dann 2×5 mg i.m. und zuletzt unter geringer Tablettenmedikation eindeutig. Sie konnten geheilt entlassen werden. Eine Verkürzung gegenüber früheren manischen Phasen war aber bei ihnen nicht festzustellen.

Ein besseres Ergebnis wiesen schizophren-manisch-depressive *Mischpsychosen* im manischen Zustand auf; sie stellten sich auch subjektiv besser zur Behandlung. Bei 5 deutlichen Besserungen und vorübergehender pflegerischer Erleichterung in einem Falle sahen wir hier nur 2 Mißerfolge, wovon der eine den Nebenerscheinungen zuzuschreiben ist.

Ein chronischer, debiler Alkoholiker mit stetig sich wiederholenden manischen Schwankungen ist mit kleinen Dosen (2×2 , 2×1 mg) zufriedenstellend arbeitsfähig auf der halbruhigen Abteilung. Andere therapeutische Maßnahmen sind bei ihm seit 11 Monaten — im Gegensatz zu früher — nicht mehr notwendig.

III. Depressive Zustandsbilder

Wenn bei der Therapie der Schizophrenie und (mit Einschränkungen) bei den Manien die Wirksamkeit des Serpasils sich dahingehend abzeichnet, daß seine Anwendung Inaktivierung, Dämpfung, Bremsung, Ruhigstellung bedeutet, also die pathologische Steigerung von Antrieb, Motorik und Initiative in das Gegenteil verwandelt, so müßte diese elektive Wirkung sich folgerichtig dort störend auswirken, wo bereits Antriebsarmut, vitale Traurigkeit und Denkhemmung das Krankheitsbild prägen.

So blieben denn auch bei den Therapieversuchen an Depressiven eine Reihe von Mißerfolgen nicht aus:

Tabelle 3

	Therapeutischer	
	Erfolg	Mißerfolg
Endogene Depression	4	5
Klimakterische Depression	—	2
Involutionsdepression	4	3
Abnorme Erlebnisreaktion	4	1
Schizophren-manisch-depressive Misch-psychose	8	6
	20	17

Gründe zum Versagen der Kur sind hier die Beschwerden über Müdigkeit (oft ohne Schlaf), Hinfälligkeit und vermehrte Denkhemmung. Manche Kranken meinten, der Boden sei ihnen unter den Füßen weggezogen und sie würden kränker (dabei spielte der leichte Tremor am Beginn der Kur oder Hitzewallungen eine besondere Rolle). Standen aber ängstliche Erregung und Versündigungsideen im Vordergrund, so konnte Beruhigung und Abstand von der krankhaften Vorstellungswelt erreicht werden. Euphorie sahen wir in keinem Falle. Kann die Medikation einerseits zum Hilfsmittel psychotherapeutischen Bemühens werden, so bedarf umgekehrt gerade der Depressive mit der medikamentösen Therapie zugleich vermehrter ärztlicher Zuwendung. Wir hatten den Eindruck, er müsse durch vielerlei Zuspruch und Aufmerksamkeit „durch die Kur hindurch getragen werden“.

Bei einigen unserer depressiven Kranken gaben wir nach ausgedehnter Serpasilkur zum Übergang von zunächst erwünschter Lethargie zur belebenden Arbeitstherapie mit gutem Erfolg Dexedrin-Spansules (10 mg

beim morgendlichen Erwachen); wir gaben auch vereinzelt Ritalin (MEIER, GROSS u. TRIPOD), aber nicht mit so überzeugender Wirkung, wobei lediglich unsere Dosierung von 10 mg je morgens und mittags zu niedrig sein kann. Manche positiven Einzelerfolge lassen uns nunmehr diese additive Verabreichung nach individueller Anzeige weiterverwenden.

Zeigte auch die Elektroschock-Therapie bei den depressiven Serpasil-Versagern meist einen klaren Erfolg, so bleibt nach unseren jetzigen Erfahrungen doch die Serpasilkur in diesem Symptomenbereich zuerst angezeigt, zumal wir sahen, daß bei Rezidiven nur sehr wenige Elektroschock-Behandlungen genügten. Bei endogenen Depressionen erscheint die Kur besonders dort praktisch, wo es gilt, die Zeit bis zur spontanen Remission zu überbrücken; desgleichen bei allen Anzeichen, die der Elektroschock-Therapie eine Ultima-ratio-Position zuweisen.

IV. Übriges Krankengut¹

21 andere Krankheitsfälle sollen nur kurz Erwähnung finden. Wir sahen teils gute Erfolge bei *Psychopathen*, mit erregten oder ängstlichen Erlebnisreaktionen. Bei einem solchen Patienten wurden hysterische Sprech- und Gehstörungen innerhalb von 4 Tagen merklich besser. Nach Absetzen des Mittels bat der Patient um Fortsetzung der Kur mit der Begründung, daß ihn dann seine Probleme nicht so bedrängten und er besser schlafen könne. Eine Patientin mit zwangsnurotischer Charakterentwicklung kann mit kleinen Dosen immer wieder entspannt und nützlicher Arbeit zugeführt werden. Der Zwang zu fortgesetztem stundenlangem Waschen ist während der Verabreichung des Serpasil merklich vermindert. Freilich haben auch die mit der Medikation verbundenen psychotherapeutischen Bemühungen entsprechenden Anteil am Behandlungserfolg.

2 psychogene Dämmerzustände sprachen innerhalb von 4 Tagen ausgezeichnet an, geordneter Rapport wurde möglich, schnelle Distanz und Kritik zum Krankheitsgeschehen leitete die Heilung ein, jedoch war diese auch ohne medikamentöse Therapie zu erwarten.

Gute Erfolge sahen wir auch bei *Halluzinose auf arteriosklerotischer Basis* und bei *chronischem Alkoholismus*. Die hierbei vorhandenen akuten Verwirrungszustände konnten innerhalb weniger Tage auf ein für die Patienten erträgliches Maß reduziert werden; halluzinierte optische und akustische Phänomene verminderten sich zusehends; nach 14 Tagen Schlaf- und Ruhezustand war Symptomfreiheit erzielt. Desgleichen sprachen auch 2 Kranke im Delirium tremens auf kurze Kur an. Spontanheilungen sind hier natürlich von der Wirkung des Mittels nicht unterscheidbar.

Noch zu nennen sind einige *Debile*, deren reaktive Erregungszustände oder Depressionen gut zu beeinflussen waren. Hingegen sahen wir keinen Erfolg bei 2 Patienten mit *atypischer Psychose bei multipler Sklerose*, 2 Patienten mit *epileptischer Wesensveränderung* und 1 Patienten mit *progressiver Paralyse*.

Vereinzelt wandten wir Serpasil inzwischen auch als *Tagessedativum* an (2 mg täglich), ohne allerdings immer Erfolg oder Nickerfolg bis jetzt kritisch werten zu können. Einzelgaben zeigen sich uns dabei weniger zweckmäßig, als etwa eine

¹ Über die Behandlungsergebnisse mit Serpasil bei Fällen von Athetose, HUNTINGTONscher Chorea und Chorea minor aus mehreren Schweizer Anstalten berichtet E. BRANDER, Münsingen; siehe auch WALTHER-BUEL und LAZARTE u. Mitarb.

Tablettenmedikation über 2—3 Tage bei beginnender Unruhe oder verstärkter halluzinatorischer Beeinflussung. Auch durch Vormund oder Verwandte an empfindliche Kranke herangetragene Problematik konnten wir mit Serpasil emotionell mildern.

B. Somatische Wirkung

Die somatischen Begleiterscheinungen der Serpasilkur bedürfen einer besonderen Darstellung. Nichtbeachtung oder Unkenntnis können zu einem zu späten oder unnötig frühen Abbruch der Kur führen. Auch müssen die Symptome bisweilen mit den Patienten besprochen werden, um das Vertrauen in die Therapie zu stärken. Gleichfalls lassen die somatischen Befunde Rückschlüsse auf die Wirkungsart des Medikamentes zu, die hier zu diskutieren sind.

I. Als *vorübergehende, initiale Erscheinung* sahen wir bei der intramuskulären Injektionsmedikation während der ersten 3—4 Tage: In den meisten Fällen: 1. Rötung des Gesichtes, Injektion der Konjunktiven, gelegentlich auch die Rötung anderer Körperstellen (Rumpf, Extremitäten). 2. Grobschlägiger bis feinschlägiger Tremor besonders der oberen Extremitäten, bisweilen auch im Pektoralbereich und anderen Muskelgruppen; er tritt meistens nur zeitweise auf, besonders dann, wenn die Kranken aus dem Schlaf geweckt und exploriert werden. Hinweis auf spätere Parkinsonismus-ähnliche Erscheinungen gibt dieses Früh-Symptom nicht.

In selteneren Fällen: Hitzegefühl und Schweißausbrüche; verstopfte Nase; Brechreiz, Erbrechen oder Bauchschmerzen (9 Patienten); Diarrhoe (7 Patienten). Bei 6 Patienten war der Harndrang subjektiv vermehrt.

II. *Unter der Kur* entwickelten sich folgende somatischen Veränderungen:

Kreislauf. 1. Blutdruck: In 109 Fällen senkte sich der Blutdruck von alters-normalen Werten bis zu einem Bereich zwischen 110/70 und 90/60 mm Hg, um bei gleichbleibender Dosierung an dieser Grenze stehen zu bleiben. Die Senkung trat gewöhnlich langsam innerhalb der ersten 3—6 Tage ein, nur in vereinzelten Fällen kam es gleich in den ersten 2 Tagen zum Abfall auf diese Grenzwerte. Gelegentlich sahen wir auch den Blutdruck am ersten Tag auf 90/60 mm Hg fallen, am zweiten auf Werte über den Ausgangspunkt ansteigen und sich dann kontinuierlich senken. Bei Rückgang der Dosierung stieg der Blutdruck regelmäßig wieder langsam an, um beim Absetzen nach Tagen, bei einigen Patienten nach Wochen (was meistens mit der Länge der Kur zusammenhang) wieder die Ausgangswerte zu erreichen. In 31 Fällen notierten wir die langsame Ausbildung einer ausgeprägten Hypotonie (80/45—60/35 mm Hg), die bei wenigen Patienten mit merklichem Krankheitsgefühl verbunden war. Sie konnte stets durch Rückgang in der Dosierung und mit Kreislauf-

stimulantien, z. B. Ephecor oder Coramin-Ephedrin behoben werden und bedeutete keine klinische Schwierigkeit.

Bei 3 Hypertonikern normalisierte sich der Blutdruck systolisch wie diastolisch, in einem Falle blieb er bei systolischer Senkung von 220 auf 180 mm Hg, diastolisch auf 120 mm Hg fixiert.

2. Der *Puls* senkte sich signifikant um 20/min bei 39 Patienten. Zu einer ausgeprägten Bradykardie bis zu 40—36 kam es bei 26 anderen Kranken. Häufig waren Senkung von Blutdruck und Pulsfrequenz kombiniert, vereinzelt konnte auch die Bradykardie der Hypotonie voraus-eilen, oder es entwickelte sich vorwiegend die Blutdrucksenkung allein. In typischen Fällen vereinigten sich Hypotonie und Bradykardie mit Speichelfluß, leichtem Tremor und feuchten kalten Händen zum klinischen Bild der „Vagotonie“. Diese Patientengruppe zeigte zwar auch einzelne extrapyramidal Symptome, jedoch in keinem Falle das klassische Parkinsonismus-Bild. Andererseits konnten wir bei unseren Patienten mit ausgeprägtem Parkinson-Syndrom (s. u.) wohl die Senkung von Blutdruck und Pulsfrequenz notieren, fanden aber fast nie den ganzen vagotonen Symptomenkomplex. Es erscheint uns wichtig — ohne schematisieren zu wollen —, daß offenbar manche Kranke individuell vorwiegend in der einen oder anderen Form von Regulationsstörung auf Serpasil reagieren.

3. *Peripherie Kreislaufsymptome*. Eine ganze Anzahl von Patienten begann zu den verschiedensten Zeitpunkten und bei verschiedener Dosierung über vorübergehende Beschwerden in den Extremitäten zu klagen, die nur zum Teil objektivierbar, aber stets glaubhaft beschrieben wurden: *Kältegefühl* und *Parästhesien* gaben 7 Patienten an, 3 klagten über *Muskelkrämpfe* beim Liegen und Gehen, aber ohne Zeichen intermittierenden Hinkens. *Schmerzen in den Waden*, die gleichzeitig in der Tiefe druckempfindlich waren ohne weiteren Befund, stellten wir bei 8 Patienten fest (vergleichbar den Befunden von E. MANZINI u. Mitarb. und S. BORSARI u. Mitarb.), *Schmerzen im Bereich alter Thrombosennarben* und *Varizen* bei 3 Patienten; 4 Patienten bekamen eine *Thrombo-phlebitis*, die entsprechende Behandlung erforderte, und 3 zeigten *Knöcheloedeme* ohne erkennbaren Grund. Dabei ist zu berücksichtigen, daß wir die Thrombophlebitiden an einem Krankengut fanden, bei dem diese auch ohne Serpasilkuren nicht selten vorkommen. Diese Symptome werfen hier nicht diskutierbare internistische Fragestellungen auf, insbesondere — wie es uns scheint — die nach einer Minderdurchblutung der Peripherie und nach möglicher Veränderung der Bluterinnungsfaktoren. Freilich ist damit nicht gesagt, daß nicht auch die Genese mancher lokalisierter Beschwerden, wie etwa das Unrastgefühl (s. u.) neurologischer Natur sein kann.

Manche Patienten klagten besonders in den ersten Tagen des Aufstehens und auch später (sowie bereits bei Verrichtung ihrer Bedürfnisse am Beginn der Kur) über *Schwindelgefühle* („Trümmlichkeit“ und „Sturm im Kopf“).

4. Besondere Zustände. Orthostatischer Kollaps trat bei 7 Patienten je einmal auf (Blutdruck 90/60—80/40 mm Hg, Sinustachykardie, fadenförmiger Puls, Blässe, Schweißausbruch, kurze Ohnmacht), davon sahen wir 4 innerhalb der 2. Woche bei 2×5 mg i.m. Serpasil im Krankensaal und 3 unter einer Tablettenmedikation von 2×5 bzw. 2×3 mg beim Spazierengehen im Garten. Außer kurzer Bettruhe war medikamentöse Therapie nur in einem Falle zur Besserung der Kreislaufverhältnisse nötig. Eine gefährliche Störung bedeutet die orthostatische Labilität nicht.

Bei einer bettlägerigen, psychotisch-verwirrten Patientin stellte sich 4 Std nach der ersten Serpasilinjektion von 5 mg ein kollapsnaher Zustand ein (Blutdruck 90/60 mm Hg, Ausgangswert nicht kontrollierbar, Tachykardie, fadenförmiger Puls, Schweißausbruch, Blässe). Er konnte mit Kreislaufstimulation behoben werden; die Kur war mit $2 \times 2,5$ mg Serpasil i.m. fortsetzbar.

Zeichen von Kreislaufinsuffizienz mit entsprechend notwendiger und erfolgreicher Behandlung sahen wir bei einem Alkoholiker mit Stauungsleber am 2. Kurtag bei Senkung des Blutdruckes von 140/80 auf 90/60 mm Hg und einer adipösen Patientin nach 55 tägiger Kur.

Ein im akuten Erregungszustand eingelieferter, chronischer Katatoner (46 J. alt) erlitt am Morgen des 2. Kurtages einen leichten apoplektischen Insult ohne Bewußtseinstrübung. Am 1. Tag hatte er 2×5 mg Serpasil i.m. erhalten, dabei war der Blutdruck von 180/110 mm Hg auf 130/70 mm Hg bis nachmittags gefallen, der Puls von 68 morgens auf 92 angestiegen. Gesichtsrötung, Hitzegefühl und Schlafbedürfnis waren wie üblich bei deutlich beruhigendem Effekt; verstärkte Diurese und Diarrhoe traten hinzu, weswegen der Patient $3 \times 0,5$ mg Atropin per os zur Kupierung weiterer Nebenerscheinungen erhielt. Am Morgen des Insultes betrug der Blutdruck 130/65 mm Hg (120/65), Puls 80, Temperatur 37,2. Nach Absetzung des Mittels befanden sich bereits 2 Tage später die Paresen in deutlicher Rückbildung, nach 4 Wochen restitutio ad integrum bei psychischem Habitualzustand. Die Frage eines Kausalzusammenhangs kann nicht ohne weiteres verneint werden, wenngleich wir auch bei einer Monate später bei dringender Indikation wiederholten Serpasilkur mit 2×3 mg Tabletten pro die keine Nebenerscheinungen sahen. Der Blutdruck senkte sich diesmal von 135/60 bis auf 110/60 mm Hg. Deutliche Besserung des psychotischen Zustandes. Erwähnenswert ist, daß der gleiche Patient auf eine zwischen beiden Serpasilkuren vorgenommene Largactiltherapie von 22 Tagen mit Ikterus reagierte, was gleichfalls zum Absetzen zwang. Unter den Erscheinungen des apoplektischen Insultes und während des Ikterus war der Patient psychisch viel unauffälliger; keine Erregung, keine Gereiztheit, keine erkennbaren Halluzinationen.

Eine depressive Patientin litt unter der Kur an starken Kopfschmerzen, die neurologischerseits als vasomotorische diagnostiziert wurden.

Eine Patientin mit kurzer, erfolgloser Serpasilkur (13 Tage insgesamt 37,5 mg i.m. und 19 mg Tabletten) bei progressiver Paralyse starb 10 Tage nach Absetzen an einer Lungenembolie, die dem Sektionsbefund zufolge wahrscheinlich von einer Schenkelvenenthrombose ausging. Ein Kausalzusammenhang mit der Medikation kann kaum angenommen werden, zumal zu dieser Zeit auch bei anderen Patienten ohne Serpasiltherapie Lungenembolien eintraten.

Atmung. 16 Patienten klagten an einigen Tagen der Kur sowohl am Anfang als auch später über *Atemnot*. Objektiv konnte kein Befund erhoben werden, außer den oft vorhandenen Symptomen geschwollener Nasenschleimhäute und gelegentlichen vertieften Atemzügen; keine Cyanose. Einige Patienten gaben an, ein Gefühl zu haben, „als ob eine Schnur um Luftröhre und Kehlkopf gelegt sei“; wir behandelten sie symptomatisch mit Privin-Nasentropfen und gaben gelegentlich mit gutem Erfolg Coramin. In keinem dieser Fälle zwangen die Beschwerden zur Verminderung der Dosierung oder gar zum Absetzen des Mittels.

Ein chronischer Schizophrener (51 jährig) starb am 22. Kurtag bei einer Dosierung von 3×3 mg Tabletten pro die (nach insgesamt 234 mg Serpasil) an plötzlichem Atemstillstand. Er war vom 15. Tage an (bei Dosierungsrückgang auf Tabletten) wieder submanisch verstimmt und zunehmend bewegungsunruhig geworden, ohne aber über die Kur zu klagen. Am Todestag war die psychotische Erregung so stark, daß er zeitweise isoliert werden mußte und wir gezwungen waren, zusätzlich Barbiturat-Scopolamin- und Morphin-Mischpräparate in hoher, aber sonst ungefährlicher Dosierung zu verabreichen. Die Erregung entsprach klinisch nicht der unruhigen Verwirrung bei Serpasilintoxikation (siehe unten), sondern der seit Jahren häufigen schizophrenen Erregung. Die Sektion hat den Todesfall nicht geklärt. Nachdem unter Serpasil das Reaktionsvermögen der Atemzentren vermindert wird (BEIN u. Mitarb.), müssen wir die Frage offen lassen, ob in diesem Falle die atem-depressive Wirkung von Morphin durch Serpasil potenziert wurde. Hierzu ist ergänzend zu bemerken, daß wir keinen andern ähnlichen Zwischenfall bei zusätzlich notwendigen Barbiturat- oder Morphinverabreichungen sahen, insbesondere nicht bei Schlafkuren mit Serpasil als Basistherapeuticum.

Temperatur. In 9 Fällen zeigte die Temperatur Tendenz zum Sinken (bis auf $35,2^{\circ}$ C), hingegen bei 26 Fällen sahen wir deutlichen Temperaturanstieg bis $37,9^{\circ}$ C, in Einzelfällen auch $38,2^{\circ}$ C, ohne einen Hinweis für interkurrente Erkrankungen zu finden. Die Temperatur hielt sich teils als Kontinua, teils war sie remittierend. Meistens ohne Änderung der Therapie, gelegentlich beim Übergang von der Injektions- auf Tablettenmedikation, normalisierte sich die Temperatur.

Magen-Darmfunktionen. Während der Kur hatten 11 Patienten geringfügige Störung in diesem Bereich. Brechreiz, Übelkeit, Magenschmerzen und Diarrhoe behandelten wir mit Atropin oder auch Kohle stets innerhalb von 1—2 Tagen erfolgreich.

PUTZ u. SPIES beschrieben Hyperaciditätsbeschwerden, wenn bei der Therapie des Hochdruckes mit Rauwolfia-Gesamtalkaloiden gleichzeitig ein Ulcus ventriculi oder duodeni bestand. Die Steigerung der Magensekretion durch Reserpin wiesen BARRETT u. Mitarb. im Tierversuch nach. In der Diskussion der Conference on Reserpin der New York Academy of Science 1955 bemerkte A. A. SAINZ, daß bei Magenulcera Serpasil kontraindiziert sei. Wir müssen hierzu 2 *Zwischenfälle* anführen:

Die eine Kranke wurde in akutem Erregungszustand bei uns eingewiesen. Keine Anzeichen einer körperlichen Erkrankung in der Anamnese und

bei der Untersuchung. Am 4. Tag der Serpasilkur nach insgesamt 35 mg i.m. klagte sie plötzlich über starke Leibscherzen; Gesicht eingefallen, bleich, kalter Schweiß auf der Stirn und am Körper. Puls 90/min, Blutdruck 130/100 mm Hg, in den beiden Tagen vorher abendlicher Temperaturanstieg auf 37,6. Abdomen gespannt, Leukocyten 18 000. Die Laparotomie ergab eine große Perforation an der Vorderseite des Duodenums. Billrot II. Psychische Symptomatik post operationem abgeklungen. Guter Heilverlauf.

Die andere Patientin — gleichfalls ohne körperlichen Befund — erhielt Serpasil wegen einer paranoid-depressiven Verstimmung. Nach der ersten Injektion von 5 mg am Abend trat nächtliches Erbrechen und Durchfall auf. Die Kur wurde am folgenden Tage mit 2×5 mg i.m. fortgesetzt, da die Patientin keine weiteren Beschwerden angab. Am Abend des 2. Tages bat die Patientin mit einer depressiv-wahnhaften Begründung um Absetzen des Medikamentes, ohne daß sie dabei Beschwerden erwähnte, die auf eine abdominelle Komplikation hindeuteten. Ihrem Wunsche wurde entsprochen. Am nächsten Tage erhielt sie ein Phenothiazin-Präparat (NP 207) per os in geringer Dosierung (2×100 mg). Tagsüber schien sie wohl, abgesehen von ihrer Depression. Noch am Nachmittag aß sie ruhig und plauderte mit anderen Kranken. 23 Std nach der letzten Dosis von Serpasil trat plötzlich ein Kollapszustand auf (ohne Klagen über abdominelle Schmerzen), 20 min später Exitus letalis. Der pathologisch-anatomische Befund war völlig überraschend: Es handelte sich um eine frische Perforation eines Ulcus duodeni mit diffuser eitriger Peritonitis bei alter, anamnestisch unbekannter Lebererkrankung¹.

Um die Wirkung von Serpasil auf die Magenfunktion zu klären, sind besondere Untersuchungen geplant².

¹ Im Sektionsbericht (Prof. E. UEHLINGER) heißt es: „... Es handelte sich um ein ganz frisches Geschwür, das offensichtlich pathogenetisch mit der Lebererkrankung im Zusammenhang steht. Wir beobachteten besonders nach posthepatitischen Cirrhosen schwere hämorrhagische Entzündungen der Duodenalschleimhaut bis zur Bildung akuter Geschwüre und Geschwürperforation.“

Die Lebererkrankung zeigt histologisch das Bild der ascendierenden chronischen Cholangitis. Die chronische Entzündung der Gallenwege steht wiederum pathogenetisch mit einer Cholelithiasis im Zusammenhang. Cholelithiasis und Cholangitis sind *Alt*prozesse und haben nichts mit Serpasil zu tun. Eine Serpasil-Leberschädigung kann nach dem anatomischen Befund ausgeschlossen werden.

Das plötzliche Herzversagen ist offenbar als Peritonealschock im Anschluß an die Perforation aufzufassen. Das Exsudat dürfte größtenteils Darminhalt darstellen und nicht einem echten Exsudat entsprechen. Das Fehlen von Schmerzen steht vielleicht doch mit einer Schmerzdämpfung durch das Phenothiazin im Zusammenhang ...“.

² Anm. bei der Korr.: Einen weiteren ähnlichen Zwischenfall beobachteten wir einige Monate später: 70 jähr. Patient mit neurologisch typischer Taboparalyse, serologisch o. B., Mißtrauisch, depressiv, voller Halluzinationen und Wahnideen,

Die anhaltende *Appetitsteigerung* bei vielen Patienten ist bemerkenswert. Erstaunlich wirkt sie besonders beim depressiven und beim negativistischen Katatonen, die ohne sonstige Teilnahme am Leben hier zuerst eine triebhafte Zukehr zur Umwelt zeigen können. Mehrfach stellten wir Gewichtszunahmen von 5—8 kg fest. Ausgesprochene Eßsucht sahen wir nur in Einzelfällen¹.

Urogenital-System. Am Anfang und auch tageweise unter der Kur bemerkten viele Patienten eine Verstärkung des Harndranges, ohne daß es bei unserem Krankengut möglich gewesen wäre, dies mengenmäßig zu objektivieren. Eine Patientin zeigte am Ende der Kur eine akute Harnverhaltung über mehrere Tage, die aber hysterischer Symptomatik zuzuordnen ist. Die bei allen Patienten vor, während und nach der Kur kontrollierten Harnbefunde wiesen keinerlei Veränderungen auf.

Blutbild. Wir sahen keine Veränderungen von Hb, Erythrocyten, Leukocyten und Ausstrich. Dabei muß methodisch erwähnt werden, daß wir uns lediglich auf kontrollierende Befunde je einmal vor, während und nach der Kur beschränken mußten².

Gesichtsveränderung. Nach etwa einer Woche bis 14 Tagen oder auch später blaßte die Gesichtsfarbe gewöhnlich ab. Viele Kranke bekamen ein fahles, krankes Aussehen mit gelegentlich umschriebenen roten Flecken auf den Wangen, oft wächsernem Glanz bei talig sich anfühlender Haut und mimischer Verarmung. Der Grad dieser Ausdrucksveränderung kann von der dritten Woche ab (und anhaltend unter der Dauermedikation mit kleinen Dosen) so typisch werden, daß behandelte und nicht behandelte Patienten unterschieden werden können, und man von einer „facies Rauwolfica“ sprechen kann.

Eine *miotische Wirkung*, wie sie aus Tierversuchen bekannt ist, fanden wir nur bei 3 Patienten eindeutig.

mittelschweres organisches Psychosyndrom mit Desorientierung. 3 Std nach der ersten Injektion von 2,5 mg Serpasil i.m. trat mehrmaliges Erbrechen auf, eine dunkelbraune, kaffeesatzartige Masse. Während der nächsten 4 Tage wurde der Leib zunehmend meteoristisch gespannt, die Zunge borkig belegt. Ein Ascitis bildete sich aus. Trotz aller therapeutischer Maßnahmen Exitus letalis am 8. Tag. Die Sektion (Prof. E. UEHLINGER) ergab ein Rectumcarcinom mit schwerer Netz- und Peritonealcarcinose und Metastasen in Leber, Pankreaschwanz und am Abgang des Ductus cysticus mit Verschluß desselben. Gastritis hypertrophicans. — Gehirnatrophie mit Status cibrosus der Stammganglien, Hydrocephalus int. e vacuo. Diffuse Mesaortitis syphilitica mit schwerer sek. allgemeiner Askl., Geschwürs- und Thormbenbildung.

¹ RICCI u. RICORDATI beschrieben eine *hypoglykämisierende* Wirkung von Reserpin. Diese Befunde, die eine Erklärung für die Appetitsteigerung bieten könnten, fanden jedoch in einer noch unveröffentlichten Arbeit von GIARITTA (Med. Univ. Poliklinik, Zürich) keine Bestätigung.

² Initiale, im weiteren Verlaufe der Behandlung sich zurückbildende Veränderungen des weißen Blutbildes beschrieb inzwischen W. BRUSCHA.

Extrapyramidal Symptome traten vielfach auf; sie leiteten nicht immer zu einem dem Parkinsonismus-ähnlichen Bilde über. Die Verhütung hängt von sorgfältiger individueller Dosierung, aufmerksamer Erfassung erster Erscheinungen und früher Atropinisierung weitgehend ab, wenngleich auch bei erfolgreicher Dämpfung schwerer Erregungen diese Begleitsymptome mit zum Verlaufsbild gehören können. So zeigten 15 Patienten nur *Tremor*, 8 Patienten deutliche *Bewegungsarmut* und *Beugehaltung* und 14 Patienten bloß *Speichelfluß*. Bei allen war außerdem die Gesichtsveränderung typisch. 39 Patienten bildeten nach 3—4 Wochen ein klassisches *PARKINSON-Syndrom* aus: Bei amimischem Gesicht und monotoner Sprache zeigten sich Beugehaltung des Rumpfes und der Arme, kleinschrittiger, schlürfiger Gang, Fehlen von Mitbewegungen, Propulsionen und Tremor. Meistens sahen wir die „rigorfreie Starre“ (BOSTROEM); deutlicher Rigor mit Zahnräphänomen ließ sich nur in 8 Fällen finden. Bei fast allen kam an vegetativer Symptomatik Speichelfluß, Salbengesicht und manchmal Schwitzen hinzu. Die Symptome waren stets innerhalb von Tagen nach dem Absetzen reversibel, auch bei den am längsten durchgehenden Behandlungsdauern von 4—6 Monaten. Sie entstanden schleichend, und nur selten wurde ein subjektiv erträgliches Maß überschritten. Salivation und Tremor sprachen meistens gut auf Atropin an (bis zu $3 \times 0,5$ mg/die); bisweilen gingen wir bei Parkinsonismus auch mit der Dosierung zurück oder setzten vorübergehend Serpasil ganz ab.

Paradoxe Reaktionen und Intoxikationen. 24 Patienten klagten über *innere Unruhe* und *Unrast* zu verschiedenen Zeitpunkten der Kur. Sie hatten das Gefühl, ständig in Bewegung sein zu müssen, wechselten oft zwischen Umhergehen und Bettruhe und suchten auffällig in verschiedenster Weise immer wieder die Lösung ihrer Mißempfindungen. Sie bezeichneten das Phänomen als „Kribbeligkeit“, „Nervosität“ oder „inneres Rumoren“ („Ich kann nicht sitzen, nicht ruhen, nicht stehen“), keineswegs aber war auf Parästhesien zu schließen. Uns fiel bei den vorgebrachten Klagen immer wieder der Vergleich mit der Föhnstimmung ein, einer ebenfalls typischen neurovegetativen Störung, bei der sich auch Unlust, Abgeschlagenheit bis Müdigkeit mit innerer Getriebenheit, Unrast bis Erregung und Schlaflosigkeit in einem Symptomen-Komplex treffen können.

Bei 6 Patienten genügten Erklärung und Zuspruch, um die kurzfristige Störung willig ertragen zu lassen; bei 12 mußten wir die Dosierung herabsetzen, und in 6 Fällen steigerte sich bei bisweilen anfallsartigem Tremor des ganzen Körpers die Unrast bis zur totalen Ruhelosigkeit und spontanen, nicht psychotischen Erregung, so daß die Kur abgebrochen werden mußte. Vielfach bestanden bei dieser Gruppe gleichzeitig Einschlafstörungen und Schlaflosigkeit. 3 andere Patienten hatten das

Unrastgefühl lediglich lokalisiert im Kniebereich; es wurde als „Surren im Knie“ bezeichnet.

RATSCHOW fand bei seinen mit Chlorpromazin behandelten Patienten, dort wo das Gefühl der „lustigen Beine“ auftrat, nachweisbare Durchblutungsstörungen. Diese Erklärung können wir bei den Kranken mit Lokalisation nicht von der Hand weisen, zumal wir bei einem dieser Patienten auch vorübergehende geringfügige Knochenödeme sahen. HOCHREIN rechnet das Syndrom der „unruhigen Beine“ (restless legs), sofern es vorübergehend auftritt, unter den Symptomenkomplex der neurozirkulatorischen Dystonie. Angesichts der Mehrzahl unserer Patienten mit generalisierter Unruhe erhebt sich die Frage, ob Durchblutungsstörungen nicht vielmehr ein paralleles Symptom sind und wir eher mit K. ERNST an ein hirnlokales Antriebsphänomen denken müssen. Dem klinischen Bilde nach weist diese nicht allzu seltene paradoxe Reaktion unter Serpasil zusammen mit den Schlafstörungen und der parkinsonismusähnlichen Symptomatik am ehesten auf Stammhirn-Wirkung und vegetative Regulationsstörung infolge psychiatrisch notwendiger hoher Dosierung, oder Kumulation des Arzneimittels.

2 depressive Patienten ohne besondere körperliche Befunde zeigten am Beginn der Kur Intoleranz-Erscheinungen. Der eine wurde etwa 1 Std nach jeder Injektion von 5 mg Serpasil erregt, klagte über unerträgliche Unrast, deswegen lief er ständig aufgeregt hin und her und war nicht im Bett zu halten. Tremor am ganzen Körper, zeitweise anfallsartig besonders stark, trat hinzu. Keine Veränderungen von Blutdruck und Puls, Temperaturanstieg auf 37,1. Abbruch am 3. Kurtag, nachdem auch Speichelfluß aufgetreten und die Nachtruhe erheblich gestört war. Keine Kupierung mit Atropin möglich. Rückgang aller Symptome im Laufe von 6 Std nach dem Absetzen. Bei Fortsetzung mit Largactil keine Nebenerscheinungen, sondern zunehmende Beruhigung. Der andere Patient klagte bereits eine Stunde nach der 1. Injektion über große Unruhe, Angst- und Hitzegefühl; bei starker Gesichtsrötung, Injektion der Konjunktiven und verstopfter Nase traten anfallsartiger Tremor, Salivation und Klagen über Engegefühle im Hals hinzu. Keine Veränderung von Blutdruck und Puls, Temperaturanstieg auf 37,4. Der Tremor verwandelte sich nach 0,5 mg Atropin per os in schwaches Zittern, die übrigen Erscheinungen schwanden innerhalb von Stunden. Fortsetzung der Therapie mit Largactil ohne ähnliche Symptome.

3 andere Patienten ohne krankhaften körperlichen Befund bekamen entsprechende idiosynkratische Erscheinungen, offensichtlich infolge Kumulation. Kurzdauer und Dosierung betrugen bei ihnen: 5 Tage (3×5 mg i.m.), 17 Tage (2×5 mg Tabletten) und 20 Tage (3×5 mg Tabletten). Bei allen 3 waren die parkinsonismusähnlichen Symptome ausgeprägt vorhanden; zu ihrem *schleichenden*, vom Patienten ohne Klagen hingenommenen Entstehen traten dann ganz *plötzlich* von einem Tag auf den anderen schweres Unrastgefühl, verwirrungsähnliche Erregung, unerträglicher Tremor mit schüttelfrostähnlichen Anfällen und Angst, Vermehrung der Salivation und vor allem schwere Dyspnoe hinzu und verwandelten die bekannten und tragbaren extrapyramidalen Symptome in ein zunächst besorgniserregendes, schweres Intoxikationsbild. Blutdrucksenkung unter 90/60 mm Hg, subfebrile Temperatur. Einer dieser Patienten klagte gleichzeitig über starke Nackenschmerzen, es sei, „als ob man mir das Genick brechen wolle“. Die bedrohlichste Symptomatik

bot ein leptosomer, untergewichtiger Kranker (20 Jahre), bei dem die Klagen über Atemnot (bei regelmäßigen, tiefen Exkursionen von 20 min), geschwollenem Hals (bei unauffälligem Rachenring), zugeschnürter Luftröhre und Krampf der Kiefermuskulatur (objektivierbar) überwogen. Temp. 37,1, Blutdruck 110/60 mm Hg, zeitweise pulsus irregularis. Dieser Patient sprach sehr gut auf Atropin und Coramin an, die anderen gleichfalls auf Atropin und der unruhigste auf zusätzlich Luminal. Innerhalb von Stunden klangen diese akuten Intoxikations-symptome, innerhalb von 2—3 Tagen die parkinsonismusähnlichen Erscheinungen restlos ab.

Andere somatische Erscheinungen, insbesondere *Ikterus*, sahen wir in keinem Falle.

Intramuskuläre (wie orale) *Applikation* wurde auch bei 4-wöchentlicher Verordnung gut vertragen. Nur in 2 Fällen sahen wir geringfügige glutäale Indurationen.

*Hypnotische Wirkung*¹. Die mit Serpasil behandelten Kranken schließen im allgemeinen in der Nacht gut. Bei einigen Patienten konnten wir auch verzögertes abendliches Einschlafen und häufiges Erwachen feststellen. In anderen Fällen sahen wir deutliche Schlafverschiebung, d. h. Tagesschlaftrigkeit und nächtliche Schlaflosigkeit.

Am Tage dämmerten die Kranken meistens in der ersten bis zweiten Woche, schliefen teils auch recht fest, waren aber immer wie aus normalem Schlaf erweckbar. Nach dieser Zeit war bei vielen eine gewisse Gewöhnung eingetreten; selbst bei Beibehaltung der Injektionsmedikation blieben diese Patienten nun wach, verlangten aufzustehen zu können und suchten sich eine Tätigkeit, um nur nachmittags wieder stundenweise zu schlafen. Andere Kranke behielten noch nach 3 bis 4 Wochen auch unter der Tablettenmedikation den Zustand anhaltender Müdigkeit bei oder er trat erneut auf. Sie fühlten sich davon entweder nur gestört und belästigt oder versanken an jedem Ort ihrer Abteilung (Tische, Bänke, Fußboden) wieder in schlafenden Zustand. Bei den letzteren waren immer extrapyramidale Symptome vorhanden. 2 Patienten waren nach kurzfristiger Kur nur schwer erweckbar. Die Dosierung mußte von 2×5 mg i.m. auf $2 \times 2,5$ mg i.m. reduziert werden.

Einige Patienten klagten über bedrückende und intensive Traumerlebnisse, die nicht weiter analysiert werden konnten. Bei 6 weiblichen Patienten stand eine ihnen bisher unbekannte gesteigerte sexuelle Libido im Zusammenhang mit der Müdigkeit im Vordergrund ihrer Klagen. Dies mag seine Ursache in der medikamentösen Passivität, langen Bettruhe und Hospitalisierung haben.

¹ Über die vorläufigen Ergebnisse laufender EEG-Untersuchungen an unseren Kranken berichtete R. HESS. Ausführliche EEG-Untersuchungen an anderem Krankengut liegen von BENTE u. ITIL, COLOMBATTI u. BENASSI vor.

C. Diskussion und Behandlungsrichtlinien

Fügen wir diesen ausführlich beschriebenen Behandlungen die 33 Serpasilkuren WEBERS an unserer Klinik und die zur Zeit noch fortschreitenden oder gerade abgeschlossenen 23 Serpasilkuren hinzu, so stützt sich unsere Erfahrung auf die Behandlung von 235 Patienten mit Serpasil¹.

Die Klinik bestätigt die tierexperimentell festgestellte zentrale Wirkung des Serpasil. Extrapiramidale Symptome, Schlafvermehrung und -verminderung, Unrast und vegetative Phänomene sprechen für eine selektive Wirkung auf das Stammhirn. Die Art der eintretenden Regulations-Störungen variiert individuell und ist von der Dosierung abhängig. Sie imponieren anfangs als Anpassungsscheinungen, später als erträgliche Begleiterscheinungen oder als Intoxikationssymptome und waren bisher stets reversibel.

Die Ergebnisse der Tierversuche (BEIN u. Mitarb., J. A. SCHNEIDER und A. EARL) konnten zusammengefaßt verglichen werden mit dem tropotrop-endophylaktischen Syndrom von W. R. HESS. Das klinische Bild kann man einerseits unter dem Begriff „Vagotonie“ zusammenfassen, wobei noch ungeklärt bleibt, inwieweit sympathische Impulse gehemmt und inwieweit parasympathische gesteigert werden. Andererseits — bei hoher Dosierung oder individueller Empfindlichkeit — kommt das Bild und die Reihenfolge der Symptome innerhalb von Wochen den Schlafstörungen und vegetativen Phänomenen der akuten Encephalitis lethargica und den postencephalitischen Erscheinungen am nächsten (FLUEGEL, HAASE). Auch die psychische Wirkung, die Gleichgültigkeit, der Mangel an Initiative, die affektive Nivellierung, selbst die erethischen Symptome entsprechen ihm. Allerdings ist damit zunächst nicht mehr als eine anschauliche Deutungsmöglichkeit gegeben; schon der Schluß von der neurologischen Stammhirnwirkung auf die Lokalisation der psychischen Wirkung ist keineswegs bewiesen. Klinisch sind psychische und somatische Wirkung nicht immer miteinander gekoppelt. So gibt es deutliche psychische Besserungen ohne parkinsonismusähnliche Symptome. Wesentliches Phänomen der psychiatrischen Wirksamkeit ist die Sedation, besonders in der schlafreichen Initialphase. Andererseits können wir den extrapiramidalen Symptomen nicht von vornherein einfach die Stellung von „Nebenerscheinung“ zuordnen, nur weil sie unerwünscht sind. Denn es steht nicht fest, inwieweit die komplexe Wirkung auf das Stammhirn notwendige Voraussetzung für die Wirkung auf die Psyche ist, oder inwieweit nur eine nebenbei bewirkte

¹ Anm. bei der Korr.: Die Behandlung von weiteren 160 Patienten mit Serpasil bestätigte inzwischen die genannten Ergebnisse.

Störung bestimmter diencephaler Kerne in Kauf genommen werden muß¹.

Vorläufig jedoch sehen wir die neurologischen Symptome als Ausdruck einer spezifischen Zwischenhirn-Regulationsstörung an, wie sie viele vegetativ wirksame Mittel in hoher Dosierung hervorrufen können. Dafür spricht auch, daß dort, wo nur niedrige Dosierung des Serpasil angezeigt ist, etwa 2×1 mg/die (wie auch in der inneren Medizin) gleichfalls sedative Wirkung und entsprechende psychische Veränderungen ohne neurologische Zeichen eintreten.

Wesentlich erscheint uns die Frage, ob es auch bei sehr langer Dauermedikation bei der Reversibilität der parkinsonismusähnlichen Symptome bleibt oder Folgezustände auftreten können (A. GLAUS, persönliche Mitteilung), etwa wie z. B. bei langjährigem Manganismus die irreversible Manganencephalitis. Hierzu sind von M. BLEULER u. W. A. STOLL Tierversuche gefordert worden.

Wir können vorläufig folgende kurzgefaßten, allgemeinen Behandlungsrichtlinien geben:

1. *Indikation.* Erregungszustände jeder Genese, Spannungen, innere Unruhe, Stupor, Negativismus, Verstimmungen und Zwangsimpulse, soweit sie sich nicht psychotherapeutisch und ohne Medikamente angehen lassen. Auch jene Zustände, die in der Anstalt viele pflegerische Mühe machen, wie Lärmen, aktive Unsauberkeit und Gewalttätigkeiten, sind dabei inbegriffen.

2. *Vorläufige Gegenindikationen.* Ulcus ventriculi et duodeni, Thrombosen. Besondere Aufmerksamkeit erfordern alle körperlichen Komplikationen².

3. *Dosierung und Kurverlauf.* Bei fast allen Kranken, die das Mittel erstmalig erhalten, Kurbeginn mit Bettruhe und je nach dem Zustand 2×5 mg oder $2 \times 2,5$ mg/die i.m. (Bei untergewichtigen Patienten und

¹ *Anmerkung bei der Korr.:* Die selektive Dämpfung sympathischer Substrate beschrieb inzwischen BEIN, GANGLOFF u. MONNIER fanden bei ihren Tierversuchen zur „topischen Bestimmung des cerebralen Angriffs von Reserpin“ eine deutliche Dämpfung der Erregbarkeit des Thalamus und der sensomotorischen Cortex.

Von besonderer Bedeutung ist die Entdeckung, daß Reserpin Oxytryptamin (Serotonin) aus dem Hypothalamus und den enterochromaffinen Zellen des Magen-Darmtractus freigesetzt (PLETSCHER, BRODIE, LANGEMANN). Es ist möglich, daß die psychische Wirkung und somatische Einzelsymptome der Serpasiltherapie, insbesondere die hier beschriebenen Magen-Darm-Zwischenfälle auf die Ausschwemmung von Oxytryptamin zurückführbar sind.

² *Anm. bei der Korr.:* HROB u. HIPPIUS halten eine Kombination der Serpasilkur mit Elektrokrampftherapie für kontraindiziert. Bei 8 Kombinationsbehandlungen beobachteten sie „dreimal erheblich verlängerte Dämmerzustände nach der Krampfbehandlung und bei einer Pat. einen leichten apoplektischen Insult (vermutlich ischämischer Genese)“. Wir haben die Kombination mit EKT vermieden oder 3 Tage vorher Serpasil abgesetzt.

Jugendlichen Anfangsdosis $2 \times 2,5$ mg i.m.). Bei schwerster Erregung ausnahmsweise Steigerung auf 3×5 mg i.m.

Wie andere Untersucher (KLINE u. Mitarb., VOELKEL) zeigten, kann bei anderem Krankengut (chronische schizophrene Anstaltsinsassen, leichtere Fälle, depressive Verstimmungszustände, hirnkatrophische Prozesse), auch lange Behandlung mit Tabletten von Anfang an zu einem Erfolg führen. Wir geben der kurnäßigen Anwendung mit beginnender Injektionsbehandlung jedoch den Vorzug.

Kontrolle von Temperatur, Puls und Blutdruck (während der Injektionsmedikation 2 mal täglich, bei Tablettenmedikation und Erhaltungsdosis vereinzelte Prüfungen). Beachtung vegetativer und extrapyramidalen Symptome; wenn sie auftreten, frühe Atropinierung (2—3 mal täglich 0,5 mg per os), gegebenenfalls Herabsetzung der Dosis. Kontrolle der Varicen. Herabsetzung der Dosis nur bei fortschreitend schweren Erscheinungen. Kompensation des Kreislaufes bei Bradykardie unter 50/min und Hypotonie unter 90/60 mm Hg besonders beim Aufstehen mit ephedrinhaltigen Präparaten. Therapie von subjektiver Atemnot und objektiver Dyspnoe mit Coramin, von verstopfter Nase mit Privintropen.

Man kann die Dosis reduzieren, damit somatischen Erscheinungen vorbeugen und den guten Kurverlauf sichern und verlängern, wenn man für ein ruhiges und abgedunkeltes Behandlungszimmer sorgt.

Die Injektionsbehandlung sollte einige Tage über die Besserung der psychischen Hauptsymptome hinaus anhalten, dann erfolgt Tabletten-Medikation mit langsamem Rückgang der Dosis ($2 \times 5 — 2 \times 2$ mg Tabletten), gegebenenfalls über mehrere Wochen eine Erhaltungsdosis; bei Rezidiven sofort, je nach Zustand, erneute Tabletten-Medikation (beginnend mit $2 \times 5 — 2 \times 3$ mg) oder Wiederholung der Injektionsbehandlung.

Besonders wichtig erscheint es uns, dem Kranken die Kur zu erklären und ihn während der ganzen Zeit psychisch zu führen, Mißgefühle und körperliche Veränderungen gemeinsam mit ihm durchzuhalten. Dies setzt auch voraus, daß das Pflegepersonal hinreichend über Wesen und Möglichkeit der Therapie orientiert ist. Damit kommt die erhöhte Auswirkung des individuellen ärztlichen und pflegerischen Kontaktes zur Wirksamkeit des Medikamentes hinzu.

Es ist ein großer Vorteil der Serpasil-Therapie gegenüber Krampfbehandlungen und Schlafkurven, daß dem Kranken auf der Basis medikamentöser Wirkung durch psychotherapeutische und pflegerische Bemühungen ein Gefühl der Geborgenheit unablässig vermittelt werden kann. Daneben soll alsbald versucht werden, ihn frühzeitig über den Weg der Arbeitstherapie und Freizeitgestaltung der sozialen Anpassung wieder zuzuführen. Wir haben die Überzeugung gewonnen, daß Serpasil

gerade dann segensreich zu wirken vermag, wenn man sich nicht auf die Applikation des Medikamentes beschränkt, sondern die damit gebotenen Möglichkeiten eines sinnvollen Arzt-Patienten-Verhältnisses und affektiven Rapportes ausnutzt.

Kann auch Serpasil die Erwartungen — ähnlich allen bisherigen psychiatrischen therapeutischen Verfahren — nach einem kausal und spezifisch wirkenden Therapeutikum nicht erfüllen, so ist doch sein Wert für die Milderung des Verlaufes psychiatrischer Krankheitszustände erwiesen. Seine therapeutische Anwendung ist besonders angezeigt wegen der relativ einfachen Handhabung, der relativen Risikofreiheit und der Möglichkeit der arbeits- und psychotherapeutischen Unterstützung. Klinisch wirkt sich dies unter anderem dadurch aus, daß Krampftherapie-Schlaf- und Dämmerkuren, Isolierungsnotwendigkeit und andere Beruhigungsmittel wesentlich reduziert werden können¹.

Zusammenfassung

Es wird über die Fortsetzung der klinischen Prüfung des Rauwolfia, Alkaloides Reserpin (Serpasil) berichtet. Die neuen Untersuchungen unserer Klinik erstreckten sich über 8 Monate und umfaßten 179 abgeschlossene Kuren mit Serpasil.

Es wurden behandelt: Akute und chronische Schizophrenien mit verschiedenen Hauptsymptomen, leukotomierte Schizophrene mit Rezidiven, manische und depressive Verstimmungen verschiedener Ätiologie, Ausnahmezustände bei Psychopathen, Alkoholikern und anderen psychiatrisch Kranken.

Als wesentlichstes Phänomen psychiatrischer Wirksamkeit zeigte sich die Sedation, besonders in der schlafreichen Initialphase. Die selektive Stammhirnwirkung wird diskutiert.

Vorläufige Indikationen sind: Erregungszustände jeder Genese, Spannungen, innere Unruhe, Stupor, Negativismus, Verstimmungen und Zwangsimpulse. Kontraindiziert ist Serpasil bei Ulcus ventriculi et duodeni und Thrombosen. Sorgfältige Beachtung körperlicher Komplikationen ist notwendig.

Als zweckmäßige Dosierung ergab sich $2 \times 2,5$ mg— 2×5 mg i.m. bis zur anhaltenden Besserung der Hauptsymptome, dann Übergang auf Tabletten-Medikation mit langsamem Reduzieren der Dosis (von 2×5 bis 2×1 mg Tabletten pro die).

Die somatischen Begleiterscheinungen werden ausführlich dargestellt. Im Vordergrund stehen Kreislaufsymptome, die keine unüberwindliche Schwierigkeit bedeuten und einzelne extrapyramidalen und vegetative Symptome bis zur Ausbildung eines (reversiblen) Parkinson-Syndroms.

¹ Der CIBA A.G., Basel, danken wir für die Überlassung der großen Versuchsmengen.

Literatur

- ACHELIS, J. D., u. G. KRONEBERG: Die Wirkung von Gesamtalkaloiden der Rauwolfia serpentina und von Reserpin am Hundebuttdruck. *Arzneimittel-Forsch.* **5**, 204 (1955). — AVENARIUS, R.: Zur Wirkungsweise von Rauwolfiaalkaloiden und Phenothiazinderivaten bei Schizophrenen. *Nervenarzt* (im Druck). — BARRET, W. E., R. RUTLEDGE and R. ROGIE: Action of Serpasil on Gastrointestinal Motility and Secretion. *Federat. Proc.* **13**, 368 (1954). — BARRET, W. E., A. J. PLUMMER, A. E. EARL and B. ROGIE: Effect of Reserpine on gastric secretion of the dog. *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **113**, N. 1 (1955). — BARSA, J. A., and N. S. KLINE: Treatment of Two Hundred Disturbed Psychotics with Reserpine. *J. Amer. Med. Assoc.* **158**, 110 (1955). — BAUMBERGER, W.: Erfahrungen mit dem Rauwolfiaalkaloid Reserpin („Serpasil“) bei chronischen Geisteskranken. *Praxis (Bern)* **1955**, 721. — BEIN, H. J.: Zur Pharmakologie des Reserpin, eines neuen Alkaloids aus Rauwolfia Serpentina Benth. *Experientia (Basel)* **9**, 107 (1953). — BEIN, H. J.: Significance of Selected Central Mechanisms for the Analysis of the Action of Reserpine. *Ann. New York Acad. Sci.* **61**, 4 (1955). — BEIN, H. J., u. F. GROSS: Pharmakologische Untersuchungen über verschiedene Alkaloide („Serpasil“ [Reserpin], Ajmalin, Serpentin und Serpentinin) aus Rauwolfia serpentina Benth. *Verh. dtsch. Ges. Kreislauftforsch.* **19**, 277 (1953). — BEIN, H. J., F. GROSS, J. TRIPOD u. R. MEIER: Experimentelle Untersuchungen über „Serpasil“ (Reserpin), ein neues, sehr wirksames Rauwolfiaalkaloid mit neu rtiger zentraler Wirkung. *Schweiz. med. Wschr.* **1953**, 1007. — BENTE, D., u. T. ITTL: Das Verhalten des Hirnstrombildes bei hochdosierter Behandlung mit Reserpin (Serpasil) und bei medikamentös erzeugten parkinsonähnlichen Zustandsbildern. *Med. Klin.* **1955**, 1296. — BLEULER, M.: Das Wesen der Schizophrenieremission nach Schockbehandlung. *Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur.* **173**, 553 (1941). — Das Wesen der Serpasilbehandlung an Schizophrenen. *Schweiz. med. Wschr.* **1955**, 443. — BLEULER, M., and W. A. STOLL: Clinical Use of Reserpine in Psychiatry: Comparison with Chlorpromazine. *Ann. New York Acad. Sci.* **61**, 167 (1955). — BORSARI, S. e S. BOSCHI: Il trattamento dell'ipertensione arteriosa con un alcaloide della Rauwolfia Serpentina Benth (Reserpin). *Minerva med. (Torino)* **1954**, 1521. — BRANDER, E.: Über die Beeinflussung extrapyramidaler Motilitätsstörungen mit neuroleptisch wirksamen Pharmaka (Reserpin, Chlorpromazin). *Msch. Psychiat. Neurol.* (im Druck). — BRODIE, B. B., P. A. SHORE and S. L. SILVER: Potentiating Action of Chlorpromazine and Reserpine. *Nature* **175**, 1133 (1955). — BRUSCHA, W.: Veränderungen des weißen Blutbildes bei hochdosierter Behandlung mit Serpasil. *Klin. Wschr.* **1955**, 624. — CAMPDEN-MAIN, B. C., and Z. WEGIELSKI: The Control of Deviant Behaviour in Chronically Disturbed Psychotic Patients by the Oral Administration of Reserpine. *Ann. New York Acad. Sci.* **61**, 117 (1955). — COLOMBATI, S. e P. BENASSI: Osservazioni elettro-encefalografiche su un alcaloide della Rauwolfia (Serpasil). *Gazz. med. Roma* **114**, N. 4 (1955). — DE, N.: Two Cases of paranoia treated with Rauwolfia serpentina. *Indian J. Neurol.* **2**, 62 (1950). — DEB, A. K.: The role of Rauwolfia serpentina in treatment of mental disorders. *Indian Med. Rec.* **63**, 359 (1943). — DRAKE, F. R., and F. G. EBAUGH: The Use of Reserpine in Office Psychiatry: Preliminary Report. *Ann. New York Acad. Sci.* **61**, 198 (1955). — EARL, A. E., R. C. DIBBLE and R. D. WOLF: Effect of Serpasil (Reserpine) on Monkeys (Motion Picture). *Federat. Proc.* **13**, 350 (1954). — ERNST, K.: Psychopathologische Wirkung des Phenothiazinderivates Largactil im Selbstversuch und bei Kranken. *Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur.* **192**, 573 (1954). — FERGUSON, J. T.: Treatment of Reserpine-Induced Depression with a New Analeptic: Phenidylate. *Ann. New York Acad. Sci.* **61**, 101 (1955). — FLACH, F. F.: Clinical

Effectiveness of Reserpine. Ann. New York Acad. Sci. **61**, 161 (1955). — FLEISCHHACKER, H.: Die symptomatische Behandlung des Krebskranken. Wien. klin. Wschr. **1955**, 169. — FLUEGEL, F.: Neue klinische Beobachtungen zur Wirkung des Phenothiazinkörpers „Megaphen“ auf psychische Krankheitsbilder. Med. Klin. **1953**, 1027. — Neuro-psychiatrische Erfahrungen über die Wirkung des Rauwolfa-Alkaloids Reserpin (Serpasil). Med. Klin. **1955**, 509. — Über medikamentös erzeugte parkinsonähnliche Zustandsbilder. Med. Klin. **1955**, 634. — FOUKS, L., LATINE, GRIMAUD et DARIOTIS: La fin des thérapeutiques de choc et l'avènement de nouvelles thérapeutiques psychiatriques actives. La réserpine (Serpasil). Ann. méd.-psychol. **9**, 764 (1954). — FREED, H.: Chlorpromazine and Reserpine — New Era in Psychiatry? Amer. Pract. **6**, 706 (1955). — FREIS, E. D.: Mental Depression in Hypertensive Patients Treated for Long Periods with large Doses of Reserpine. New England J. Med. **251**, 1006 (1954). — FREMMING, K. H., u. I. PERREGAARD: Serpasil som sedativum i psykiatrien. Ugeskr. Laeg. **1955**, 599. — GANGLOFF, H., u. M. MONNIER: Topische Bestimmung des zerebralen Angriffes von Reserpin (Serpasil). Experientia (Basel) **11**, 404 (1955). — GIBERTI, F., e L. GARELLO: Risultati del trattamento con reserpina in psichiatria. Sistema nerv. (Milano) **1**, 29 (1955). — GUPTA, J. C., A. K. DEB and B. S. KAHLI: Preliminary observations on the Use of Rauwolfia serpentina Benth in the treatment of mental disorders. Indian Med. Gaz. **78**, 547 (1943). — HAASE, H. J.: Über Vorkommen und Deutung des psychomotorischen Parkinsonsyndroms bei Megaphen- bzw. Largactil-Dauerbehandlung. Nervenarzt **25**, 486 (1954). — Über das Zusammenwirken psychischer Symptome und neurophysiologischer Vorgänge bei „extrapyramidalen“ Motilitätsstörungen. Schweiz. Arch. Neur. **74**, 180 (1955). — HARRIS, R.: Clinical Use of Reserpine (Serpasil) in Geriatrics. Ann. New York Acad. Sci. **59**, 95 (1954). — HESS, R.: Vorläufige elektroencephalographische Befunde bei Serpasil-Therapie. Schweiz. med. Wschr. **1955**, 443. — HESS, W. R.: Vegetative Funktionen und Zwischenhirn. Helvet. physiol. Acta Suppl. IV, (1947). — HILOB, J., u. H. HIPPIUS: Klinische Erfahrungen mit dem Rauwolfa-Alkaloid Reserpin in der Psychiatrie. Dtsch. med. Wschr. **1955**, 1497. — HOCHREIN, M.: „Restless legs“. Med. Klin. **1953**, 1721. — HOFFMANN, J. L., and L. KONCHEGUL: Clinical and Psychological Observations on Psychiatric Patients Treated with Reserpine: A Preliminary Report. Ann. New York Acad. Sci. **61**, 144 (1955). — HOLLISTER, L. E., G. E. KRIEGER, A. KEINGEL and R. H. ROBERTS: Treatment of Chronic Schizophrenic Reactions with Reserpine. Ann. New York Acad. Sci. **61**, 92 (1955). — HUCHTEMANN, K., u. G. PFLUGFELDER: Serpasil-Kurven in der Psychiatrie. Schweiz. med. Wschr. **1955**, 627. — JANZARIK, W.: Zur Psychopathologie der Megaphenwirkung. Nervenarzt **25**, 330 (1954). — KEUP, W.: Leberfunktion und Serumweiß während der Largactil-Behandlung Schizophrener. Mschr. Psychiatr. **129**, 476 (1955). — KINROSS-WRIGHT, V.: Chlorpromazine and Reserpine in the Treatment of Psychoses. Ann. New York Acad. Sci. **61**, 174 (1955). — KLINE, N. S.: Use of Rauwolfia Serpentina Benth. in Neuropsychiatric Conditions. Ann. New York Acad. Sci. **59**, 107 (1954). — KLINE, N. S., and A. M. STANLEY: Use of Reserpine in Neuro-psychiatric Hospital. Ann. New York Acad. Sci. **61**, 92 (1955). — LAMBROS, V. S.: The Use of Reserpine in Certain Neurological Disorders: Organic Convulsive States, Enuresis, and Head Injuries. Ann. New York Acad. Sci. **61**, 211 (1955). — LANGEMANN, H.: Oxytryptamin (Serotonin) als neues Hormon. Schweiz. med. Wschr. **1955**, 957. — LAZARTE, J. A., M. C. PETERSEN, C. W. BAARS and J. S. PEARSON: Huntington's Chorea: Results of treatment with Reserpine. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. **30**, 358 (1955). — LOTTENBACH, K.: Beitrag zur Wirkungsanalyse hypotensiv wirkender Pharmaka. Cardiologia (Basel) **25**, 66 (1954). — LUTRELL, R. R., and A. V. MORRISON: A Preliminary Report on the Tranquilizing Effect of Reserpine. Ann. New York Acad. Sci. **61**, 183 (1955). — LYAGER,

T., u. P. SCHACK RÖNTROP: Behandlung af psykotiske patienter med reserpin (Serpasil). Ugeskr. Laeg. **1955**, 603. — MANZINI, E., D. L. PRATI e G. C. SAETTI: Un alcaloide della Rauwolfia serpentina nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. Minerva med. (Torino) **1954**, 1525. — MAIER, C., u. J. R. RÜTTNER: Toxische Hepatose unter dem Bild des Verschlußikterus nach Chlorpromazin, Atophan, Salvarsan und Methyltestosteron-Medikation. Schweiz. med. Wschr. **1955**, 445. — MEIER, R., H.-J. BEIN, F. GROSS, J. TRIPOD et H. TUCHMANN-DUPLESSIS: Effets de la réserpine, un nouvel alcaloide de la Rauwolfia Serpentina Benth. sur le système nerveux central de l'animal. C. r. Acad. Sci. (Paris) **238**, 961 (1954). — MEIER, R., F. GROSS, u. J. TRIPOD: Ritalin, eine neuartige synthetische Verbindung mit spezifischer zentral-erregender Wirkungskomponente. Klin. Wschr. **1954**, 445. — MEYER, A.: Über die Wirkung der Rauwolfia Extrakte. Therap. Umschau **11**, 183, 1955. — MEYER, H. H.: Die Winterschlafbehandlung in der Psychiatrie und Neurologie. Dtsche med. Wschr. **1953**, 1097. — MIELKE, F. A.: Übersicht der klinischen Erfahrungen mit Serpasil am Burghölzli. Schweiz. med. Wschr. **1955**, 448. — Über die medikamentöse und psychotherapeutische Führung der Serpasil-Kur. Schweiz. med. Wschr. (im Druck). — MÜLLER, J. M., E. SCHLITTLER u. H. J. BEIN: Reserpin, der sedative Wirkungsstoff aus Rauwolfia serpentina Benth. Experientia (Basel) **8**, 338 (1952). — NOCE, R.H., D.B. WILLIAMS and W. RAPAPORT: Reserpine (Serpasil) in the Management of the Mentally Ill and Mentally Retarded. Preliminary Report. J. Amer. Med. Assoc. **156**, 821 (1954). — Reserpine (Serpasil) in the Management of the Mentally Ill. J. Amer. Med. Assoc. **158**, 11 (1955). — PLETSCHER, A.: Serotonin Release as a possible mechanism of Reserpine Action. Science (Lancaster, Pa.) **122**, 374 (1955). — PUTZ, F., u. R. SPIES: Kombinierte Behandlung des malignen Hochdruckes. Wien. med. Wschr. **1954**, 409. — RATSCHOW, M.: Der Heilschlaf mit Phenothiazin-Derivaten (Atosil und Megaphen). Medizinische (Stuttgart) **1953**, 42. — REIN, Ch. R., and J. J. GODDMAN: Efficacy of Reserpine (Serpasil) in Dermatological Therapy. Arch. of. Dermat. **70**, 713 (1954). — RICCI, G. C. e M. RICORDATI: Sugli effetti fisiopathologici e clinico-terapeutici di alcaloide della Rauwolfia serpentina Benth e dei suoi estratti totali. Arch. „E. Maragliano“ Pat. **11**, 359 (1955). — RICHMANN, A., and J. S. TYHURST: An Extrapyramidal Syndrom with Reserpine. Canad. Med. Assoc. J. **72**, 457 (1955). — ROY, P. K.: Effect of Rauwolfia serpentina on manic patients. Indian J. Neurol. **2**, 59 (1950). — SAINZ, A. A.: The Use of Reserpine in Ambulatory and Hospitalized Geriatric Psychotics. Ann. New York Acad. Sci. **61**, 72 (1955). — SCHNEIDER, J. A., and A. E. EARL: Behavioral and Electroencephalographic Studies with Serpasil (Reserpine), a New Alkaloid from Rauwolfia serpentina B. Federat. Proc. **13**, 130 (1954). — Effects of Serpasil on Behaviour and Autonomic Regulating. Neurology (Minneapolis) **4**, 657 (1954). — SCHNEIDER, J. A., A. J. PLUMMER, A. E. EARL and R. GAUNT: Neuropharmacological Aspects of Reserpine. Ann. New York Acad. Sci. **61**, 17 (1955). — SCHNEIDER, R. A.: The Acute Effects of Reserpine and of Amytal on Central Sympathetic Reactivity. Ann. New York Acad. Sci. **61**, 150 (1955). — SELLERS, A. M., and J. H. HAFKENSCHIEL: Sedative and Antihypertensive Effect of Intravenous Reserpin in Man. Federat. Proc. **13**, 404 (1954). — SEN, G., and K. C. BOSE: Rauwolfia serpentina. A new Indian drug for insanity and high blood pressure. Indian M. World **2**, 194 (1930). — SMITH, S. K.: The Use of Reserpine in Private Psychiatric Practice. Ann. New York Acad. Sci. **61**, 206 (1955). — STEAD, J. S., and J. K. WING: Parkinsonism During Treatment with Reserpine (Correspondence). Lancet **1955**, 823. — STECK, H.: Le syndrome extrapyramidal et diencéphalique au cours des traitements au largactil et au serpasil. Ann. méd.-psychol. **112**, 737 (1954). — STEINBEREITHNER, K., F. LEMBECK u. St. HIFT: „Künstlicher Winterschlaf“. Wien: Urban & Schwarzenberg 1955. — STOLL, W. A.: Leukotomie-Erfahrungen der psychiatrischen

Univ.-Klinik Zürich. Nervenarzt **25**, 195 (1954). — Conference on Reserpine in the Treatment of Neuropsychiatric, Neurological, and Related Clinical Problems, New York 3. und 4. Februar 1955. Schweiz. med. Wschr. **1955**, 440. — TASHER, D. C., and S. M. WALLENBERG: The Use of Reserpine in Shock-Reversible Patients and Shock-Resistant Patients. Ann. New York Acad. Sci. **61**, 108 (1955). — TRAPOLD, J. H., M. OSBORNE and F. F. YONKMAN: Pharmacological Effects of Reserpine, a New Crystallized Pure Alkaloid from Rauwolfia Serpentina Benth, in the Dog. Federat. Proc. **12**, 373 (1953). — TRUTSCHEL, W.: Das Verhalten der Leber im gesunden und kranken Zustand unter der Verabfolgung von Phenothiazinkörpern. Acta haematol. (Basel) **3**, (1955). — TYHURST, J. S., and A. RICHMANN: Clinical Experience with Psychiatric Patients on Reserpine — Preliminary Impressions. Canad. Med. Assoc. J. **72**, 458 (1955). — VAKIL, R. J.: Rauwolfia serpentina in the treatment of high bloodpressure. Lancet **1954**, 726. — VOELKEL, A.: Beitrag zur Sedaraupin-Therapie bei psychisch Kranken. Medizinische (Stuttgart) **1955**, 227. — WACHSMUTH, R.: Psychovegetative Umstimmungsbehandlung mit Phenothiazinderivaten, insbesondere in der Psychiatrie. Ärztl. Forsch. **9**, I/261 (1955). — WALTER-BÜEL, H.: Das neuroplegische Prinzip in pharmakopsychiatrischer Betrachtung. Mschr. Psychiatr. **129**, 286 (1955). — WEBER, E.: Ein Rauwolfiaalkaloid in der Psychiatrie: seine Wirkungsgleichheit mit Chlorpromazin. Schweiz. med. Wschr. **1954**, 968. — WINSOR, T.: Human Pharmacology of Reserpine. Ann. New York Acad. Sci. **59**, 54 (1954).

Dr. F. A. MIELKE, Zürich (Schweiz), Psych. Univ.-Klinik Burghölzli