

Aus der Univ.-Nervenklinik Marburg/Lahn (Direktor: Prof. Dr. VILLINGER)

## Zur Frage der Megaphenprovokation bei der Elektrencephalographie

Von

ERNST WALTER FÜNFELD

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 3. Februar 1956)

In der Elektrencephalographie sind bei den bisher üblichen Provokationsmethoden teilweise erhebliche Schwierigkeiten aufgetreten, sei es durch Rhythmen infolge der Medikation (Barbiturate), sei es durch vermehrte Unruhe der Patienten. Seit etwa 1½ Jahren ist deshalb an der hiesigen Klinik Megaphen intravenös gegeben worden; später wurde in einer zweiten Versuchsreihe zusätzlich noch Cardiazol bzw. Cardiazol und Coffein verwandt.

### Methodik

Wir injizierten, von einer Ausnahme abgesehen, niemals weniger als 25 mg, durchschnittlich zwischen 30 und 45 mg Megaphen i.v.<sup>1</sup>. Es sind die handelsüblichen Ampullen der Fa. Bayer, Leverkusen, verwandt worden, wobei 2 cm<sup>3</sup> je 50 mg Substanz mit 18 cm<sup>3</sup> physiologischer Kochsalzlösung verdünnt wurden. Die Injektion erfolgte bei liegenden Patienten etwa 2 cm<sup>3</sup>/min unter gleichzeitiger Pulskontrolle und Registrierung der jeweiligen Dosis auf der Kurve während der Ableitung. Lokale Reizerscheinungen, Zwischenfälle und Komplikationen von seiten des Kreislaufes sind niemals aufgetreten. Bei einer Reihe von Patienten traten vorübergehend Erhöhungen der Pulsfrequenz bis 120/min auf; diese gingen jedoch im Laufe der weiteren Injektion wieder auf mittlere Werte zurück.

Bei der zweiten Versuchsreihe wurde zunächst ebenso vorgegangen. Es schloß sich jedoch etwa ½ min nach Beendigung der Megapheninjektion die Injektion von Cardiazol bzw. Cardiazol und Coffein in der Mischspritze an. Die Dosierung des Cardiazols betrug im Durchschnitt 2—3 mg/kg Körpergewicht, niemals jedoch mehr als 4,5 mg/kg. Die Coffeinmenge betrug durchschnittlich 0,4—0,5 g. Diese Injektion wurde in etwa ½—1 min gegeben. Nach Ende der Injektion ist noch über längere Zeit — bis zu ½ Std — abgeleitet worden, gelegentlich ließen wir nochmals hyperventilieren.

Der Coffeinzusatz erfolgte in der Hoffnung, daß einmal die Megaphenwirkung bei den Patienten rascher abklingen (Coffein wird ja auch als Antidot gegen Megaphen genannt), zum anderen die Cardiazolwirkung etwas ausgeglichener gestalten würde. Uns war jedoch kein faßbarer Unterschied in der Reaktion zwischen der reinen Cardiazol-Provokation und der Gabe von Cardiazol und Coffein erkenntlich. Mehr aus den vorgenannten Erwägungen heraus haben wir den Coffeinzusatz routinemäßig eingeführt.

<sup>1</sup> Den Farbenfabriken Bayer wird für die Überlassung von Versuchsmengen und für Unterstützung bei der Beschaffung schwer zugänglicher Literatur bestens gedankt; Megaphen chem. ident. mit Largactil und Chlorpromazin.

## Auswahl der Fälle

Seit Einführung dieser Methode wurden an der Klinik Elektrencephalogramme von fast 2000 Patienten abgeleitet. Bei 77 Patienten haben wir die beschriebenen Provokationen vorgenommen und können uns bei diesen auf insgesamt 130, an verschiedenen Tagen angefertigte Hirnstrombilder stützen. Das Alter der Patienten differierte zwischen  $7\frac{1}{2}$  und 71 Jahren. Grundsätzlich wurde nur bei solchen Patienten provoziert, bei denen weder in Ruhe noch bei Hyperventilation ein sicher pathologischer Befund erhoben wurde. In einigen Fällen ist die Provokation insbesondere deswegen vorgenommen worden, weil sehr starke Muskeleinstreuungen eine genauere Auswertung unmöglich machten. Nachdem wir anfänglich das Hauptaugenmerk den Anfallsleiden zuwandten, ist diese Methode später auch bei Verdacht einer contusionellen Hirnschädigung und einigen Tumorfällen ohne Hinweis für Epilepsie angewandt worden. Eindeutige Fälle von genuiner oder symptomatischer Epilepsie oder klare Herdbefunde ohne Verdacht auf ein Anfallsleiden wurden nicht provoziert.

Bei der Betrachtung der beigegebenen Zusammenstellungen ist daher die Auswahl der Fälle unter den angegebenen Gesichtspunkten besonders zu berücksichtigen.

Tabelle 1. Zusammenstellung der Fälle

Klinische Diagnose bzw. Verdacht		EEG-Diagnose nach Provokation
Genuine Epilepsie:	14	Genuine Epilepsie: 2; Allgemeinveränd.: 2; in 1 Fall EEG o.B., jedoch klinisch general. Epi-Anfall 2 Tage nach Provokation. Focale Epilepsie: 1 (v. d. Prov. bereits Herdverdacht, anschl. KS); in 3 weiteren Fällen bei HV Herdbefund mit einzelnen steilen Wellen, nach Prov. KS. Normal: 5
Symptomatische Epilepsie:	14	Normal: 4 Seitendifferenz bzw. Herd: 4 (in einem Fall vorher Herdhinweis) Focale Epilepsie: 6
Unklare Anfallsleiden:	35	Normal: 24 Unklar: 6 Herdbefund: 1 Focale Epi: 4
Commotio/Contusio:	9	Normal: 7 Herdbefund: 2
Tumorverdacht:	5	Normal: 3 Herdbefund: 2

Eine genauere klinische Diagnose war danach in 24 Fällen möglich, in einem Fall bestand eine Epilepsie, ohne daß zur Zeit der Provokation entsprechende Abläufe beobachtet werden konnten.

## Kasuistik

Aus der Gesamtzahl der provozierten Patienten gehen wir auf 7 Fälle näher ein, da die hierbei erzielten Ergebnisse den Wert der Methode besonders eindrucksvoll zeigen.

**Nr. 2, H. B., 27 Jahre.** Stellungnahme zur Frage, ob eine Epilepsie vorliegt und ob diese als kriegsbedingt angesehen werden kann. Familienanamnese o. B. Pat. soll als Kind im Alter von 2 Jahren Krampfanfälle gehabt haben. Keinerlei Schädeltraumen eruierbar. Anfang 1945 — im Alter von 17½ Jahren — während einer Patrouille plötzlich „bewußtlos“ geworden; in der Folgezeit noch 2 oder 3 Anfälle, dann wegen Epilepsie nicht mehr frontdienstfähig. In der Gefangenschaft ebenfalls mehrfach Anfälle (2—3 im Monat). Entlassungsdiagnose: „Genuine Epilepsie.“ Später eine Zeitlang in Nachtschicht gearbeitet, worauf die Anfälle häufiger wurden. Seit 1950 spürt er das Herannahen der Anfälle. 1953 etwa 3—4 Anfälle, 1954 2 Anfälle. Letzter Anfall 4 Wochen vor der Aufnahme. Meist Zungenbiß, kein Einnässen. Psychisch: Geringe epileptische Wesensveränderung.

Wir stützen uns auf 2 Hirnstrombilder, die an aufeinanderfolgenden Tagen angefertigt wurden. Bei der ersten Ableitung ergibt sich in Ruhe eine leichte, teilweise etwas deutlichere Dysrhythmie, welche sich bei Hyperventilation verstärkt mit streckenweiser leichter Allgemeinveränderung. Bei der zweiten Ableitung ist das Ruhe-EEG etwas regelmäßiger, nach Injektion von 30 mg Megaphen wird eine leichte Aktivierung beobachtet, im übrigen praktisch normales Hirnstrombild. Nach 150 mg Cardiazol Auftreten höheramplituder Zwischenwellen, dann steile Wellen und Spikes and Waves-Abläufe ohne Seitendifferenz, klinisch typischer epileptischer Anfall; postkritisch ebenfalls keine Seitendifferenz.

*Diagnose.* Genuine Epilepsie.

**Nr. 6, F. E., 42 Jahre (Abb. 1).** Frage einer traumatischen Epilepsie. Unfall 1949, stürzte von einem Gerüst etwa 7 m herunter und schlug mit der re. Gesichtshälfte an eine Mauer; soll 1 Std bewußtlos gewesen und anschließend mit dem

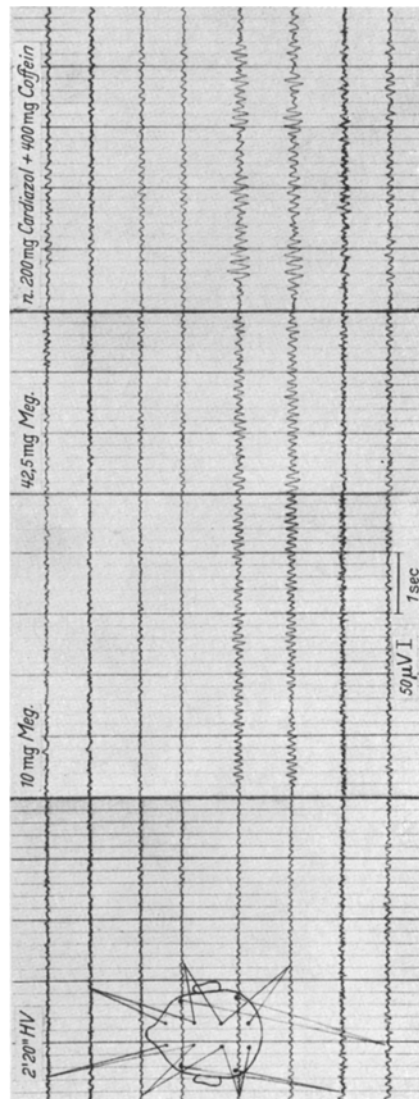


Abb. 1. (Pat. F. E.)

Fahrrad zum Arzt gefahren sein, später Erbrechen. Bei der fachneurologischen Untersuchung in der hiesigen Klinik 6 Monate nach dem Unfall Reflexdifferenzen und Sensibilitätsausfälle. Diagnose: Contusionelle Hirnschädigung re. mit asym-

metrischem Hydrocephalus internus und externus. — 1951 keine sicheren Reflexdifferenzen und Sensibilitätsausfälle, jedoch erhebliche psychogene Mechanismen. Bei der letzten Untersuchung 1955 werden 5–6 generalisierte Anfälle in der Woche, dazu etwa 12 „kleine“ Anfälle angegeben.

Neurologisch: Unklare Reflexdifferenzen, Hemihypaesthesioli., Arteriogramm re. o.B.

Psychisch: Erheblich überlagert, produziert einen Anfall, „so sind sie zu Hause auch“.

EEG: In der Ruheableitung sehr niedrig gespannt, Grundrhythmus im wesentlichen nur nach Augenschluß, mäßige Aktivierung auf Hyperventilation. Nach Megapheninjektion zunehmend gute Aktivierung, die sich auf die Cardiazol-Coffeinapplikation noch verstärkt. Keine verwertbare Seitendifferenz, kein Herdbefund. Anfallsleiden — zumindest in der angegebenen Häufigkeit — unwahrscheinlich.

Diagnose. Posttraumatische Hirnschädigung mit Wesensveränderung, psychogene Anfälle.

Nr. 25, A.K., 17 Jahre (Abb. 2). Seit August 1954 kurzdauernde Zustände von Bewußtseinsstörung mit Fehlhandlungen nach Art von Dämmerattacken, 4 Monate später zusätzlich generalisierte Anfälle.

EEG (in Ruhe) leichte Dysrhythmie, bei Hyperventilation vermehrte Zwischenwelleneinstreuung, temporal re. etwas vermehrt und Ausbreitung zur Gegenseite. Bei Megapheninjektion bereits nach 15 mg Herdbefund fronto-temporal re., nach 30 mg paroximal hochamplitude

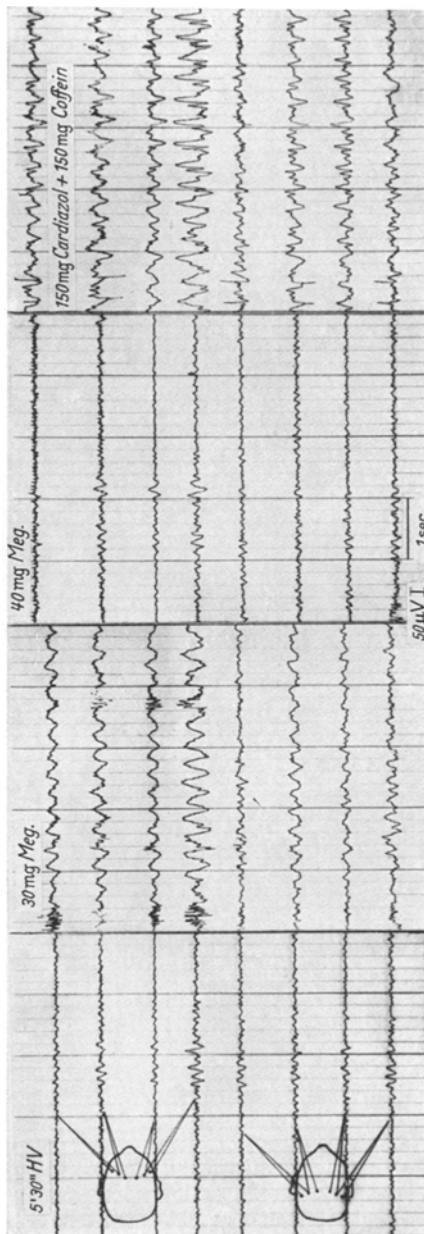


Abb. 2. (Pat. A. K.)

Delta-Wellen mit einzelnen krampfstromverdächtigen Abläufen und Übergreifen nach contralateral und nach temporo-parietal re. Nach Injektion von 150 mg Cardiazol und 300 mg Coffein Krampfstromabläufe, Krampfstromvarianten und Delta-Wellen fronto-temporal re. Klinisch wird ein etwa 30 sec dauernder Herdanfall mit tonischem, dann klonischem Stadium beobachtet, vor allem Beteiligung des li. Armes und Drehung des Kopfes nach li.

*Diagnose.* Temporale Epilepsie re.

**Nr. 12,** A. G., 42 Jahre. Die Pat. wird mit einer genauen Schilderung der Anfälle aus Südamerika angemeldet.

EEG-Untersuchung in New York. Ein während der Ableitung aufgetretener Anfall ergab wegen starker Muskeleinstreuung keinen verwertbaren pathologischen Befund, der Anfall selbst wurde als hysterisch aufgefaßt. Klinisch mußte nach den Schilderungen an eine temporale Epilepsie gedacht werden.

Wir stützen uns auf insgesamt 6 elektrencephalographische Untersuchungen über einen Zeitraum von 2 Monaten, in den ersten 3 Ableitungen außer einer mehr oder minder starken Beta-Wellen-Tätigkeit (teilweise infolge Barbituratmedikation) keine pathologischen Hinweise, bei Hyperventilation streckenweise leichte Allgemeinveränderung. Bei der 4. Ableitung ergibt sich in Ruhe ein geringes Rechtsüberwiegen von Zwischen- und Delta-Wellen temporo-occipital und fronto-temporal. Klinisch wird während der Ableitung ein typischer, psychomotorischer Anfall beobachtet, welcher wegen zahlreicher Artefakte hirnelektrisch jedoch nicht zu verwerten ist. Postkritisch scheinen Zwischenwellen und einzelne steile Delta-Abläufe fronto-parietal und temporo-occipital re. etwas deutlicher. Bei der anschließenden Megaphenprovokation findet sich bereits nach 12,5 mg ein Überwiegen langsamer Wellen fronto-temporal re. Im weiteren Verlauf treten biphasische, steile Delta-Wellen-Abläufe temporal re. auf, geringe Ausbreitung nach li. temporal. Die 5. Ableitung erfolgt unter laufender Medikation von  $3 \times 1$  Tabl. Comital direkt postkritisch. Das Maximum der Veränderungen wird temporal re. beobachtet. Ein weiterer Anfall wurde klinisch und hirnelektrisch bei der 6. Ableitung beobachtet.

Arteriogramm re. seitlich: Kein sicher pathologischer Befund.

*Diagnose.* Psychomotorische Epilepsie mit Focus temporal re.

**Nr. 23,** E. K., 39 Jahre (Abb. 3). Pat. wird mit der Frage überwiesen, ob eine genuine oder eine traumatische Epilepsie vorliegt.

Verwundung August 1941 li. Körperseite, etwa  $\frac{3}{4}$  Std bewußtlos. Sturz bzw. Seite des Sturzes unbekannt. 4 Monate später „Anfälle“, nach Beschreibung wohl Dämmerattacken; später auch Herdanfälle mit Kopfdrehen nach li. und Zittern der re. Hand. Jetzt seit einigen Jahren generalisierte Anfälle und unklare Dämmerzustände. Neurologisch und luftencephalographisch kein Herdhinweis; psychisch: Epileptische Wesensveränderung.

Auf besonderen Wunsch des Stationsarztes Ableitung unter laufend  $4 \times \frac{1}{2}$  Mesantoin. Erstes EEG niedrig gespannt, Pat. ziemlich unruhig, Einstreuung von teilweise etwas steileren Zwischenwellen re. mit Übergreifen auf die Gegenseite. Bei der 2. Ableitung in Ruhe und bei Hyperventilation ähnlicher Befund, nach Injektion von 35 mg Megaphen und 8 min Hyperventilation Krampfstromvarianten temporal li.

*Diagnose.* Wahrscheinlich temporale Epilepsie li.

**Nr. 31,** H. M., 58 Jahre. Die Pat. kommt wegen Depression zur Aufnahme. Außerdem werden gelegentlich Ohrgeräusche im li. Ohr angegeben, Anfälle haben früher nie bestanden. Nach Beginn der Insulinkomabehandlung kommt es zu einem

Krampfanfall, der sich 10 Tage nach Absetzen des Insulins noch einmal wiederholt; jetzt erstmalig Ableitung.

Wir stützen uns auf insgesamt 3 EEG aus einem Zeitraum von fast 2 Monaten (zweimal Provokation mit Megaphen und Cardiazol-Coffein). Bei der 1. Ableitung in Ruhe ergibt sich nur in der Querreihe ein leichter Herdbefund mit Maximum temporal li. Bei der Megapheninjektion wird nach etwa 25 mg der Herdbefund etwas deutlicher, nach Injektion von 200 mg Cardiazol und 400 mg Coffein gleich zu Beginn der Injektion paroxysmale langsame Rhythmen li. mit Maximum parieto-temporal und bei anschließender Hyperventilation Krampfstrom-einzelabläufe

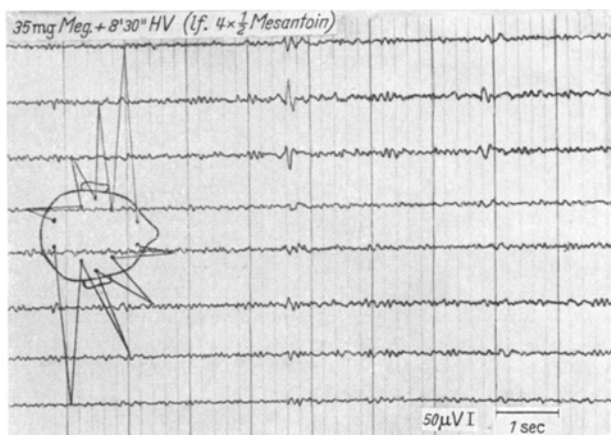


Abb. 3. (Pat. E. K.)

parieto-temporal li. mit langsamer Nachschwankung. Später auch Streuung nach kontralateral. Es wird nochmals etwas Cardiazol gegeben und dann auch monopolar im mittleren Temporal- und basalen Parietalbereich li. Krampfstromvarianten und Krampfstrom-einzelabläufe beobachtet. Bei der 2. Ableitung (16 Tage später unter laufender Medikation von 3 × 1 Tabl. Mysoline) in Ruhe eine fraglich vermehrte Einstreuung von Zwischenwellen temporal li., etwas deutlicher nach Injektion von Megaphen. Bei Applikation von 300 mg Cardiazol und 400 mg Coffein ergibt sich keine verwertbare Zunahme der Seitendifferenz, erst bei Hyperventilation steilere Zwischenwellen-Abläufe mit Maximum temporal li. bei Mitbeteiligung der Gegenseite. Nach Ende der Hyperventilation gleicht sich dieser Befund bald aus, so daß keine Seitendifferenz mehr beobachtet wird (reproduzierbar!).

3. Ableitung nach 6tägiger Medikationspause. Bereits in der Ruhe-Ableitung ein deutliches Überwiegen der Zwischenwellen temporal li. mit einzelnen steilen Abläufen, bei Hyperventilation Krampfstrom-einzelabläufe tempero-parietal li. Klinisch ergab sich keine Besserung der sehr störenden Ohrgeräusche. Arteriogramm und Pneumoencephalogramm: o.B.

*Diagnose.* Ungeklärter hirnnorganischer Prozeß mit Krampf-focus li., Tumor?

Die beiden hier beschriebenen Fälle zeigen — wie auch bei weiteren Patienten beobachtet werden konnte —, daß trotz laufender antiepileptischer Medikation bei Provokation noch ein Zwischenwellen-focus nachweisbar ist. Es kann so unter Umständen eine Provokation vorgenommen

werden, ohne Gefahr zu laufen, einen generalisierten Anfall auszulösen<sup>1</sup>. Ebenso dürfte es auf diese Art und Weise möglich sein, bei einer länger bestehenden traumatischen Epilepsie, bei der eine Eingrenzung des Fokus bekanntlich wesentlich schwieriger sein kann, unter laufender antiepileptischer Medikation zu besseren Ergebnissen zu kommen.

**Nr. 10, R. F., 30 Jahre (Abb. 4).** Pat. erlitt 1952 eine Sprengverletzung: Verlust beider Augen, Aufschlagen mit dem Hinterkopf, Bewußtlosigkeit für mehrere Stunden und Brechreiz, einige Tage Somnolenz. Röntgenologisch seinerzeit kein Anhalt für eine knöcherne Schädelverletzung; ein fachneurologischer Befund wurde damals nicht erhoben, jedoch klagte der Pat. wieder über rechtsseitige Kopfschmerzen und über Herabsetzen des Riechvermögens.

Von der Ehefrau wird zusätzlich noch angegeben, daß der Pat., der früher die „Ruhe selbst“ gewesen sei, jetzt reizbarer und empfindsamer sei, Abhängigkeit der Kopfschmerzen von Witterungseinflüssen. Neurologisch fand sich hier eine geringe Reflexdifferenz des Radius-Periost-Reflexes und des Trömmers zugunsten li., sonst keine Hinweise für eine focale Hirnschädigung.

Wir stützen uns im vorliegenden Fall auf insgesamt 3 EEG, in einem Zeitraum von 4 Wochen angefertigt. Bei der 1. Ableitung wird ein niedrig gespannter, selten auftretender Alpha-Rhythmus mit reichlich eingestreuten

<sup>1</sup> Unter der Provokation ist es in 5 Fällen zu einem generalisierten bzw. focalen Anfall gekommen; in weiteren 2 Fällen trat ein Krampfanfall erst einige Stunden nach der Provokation auf.

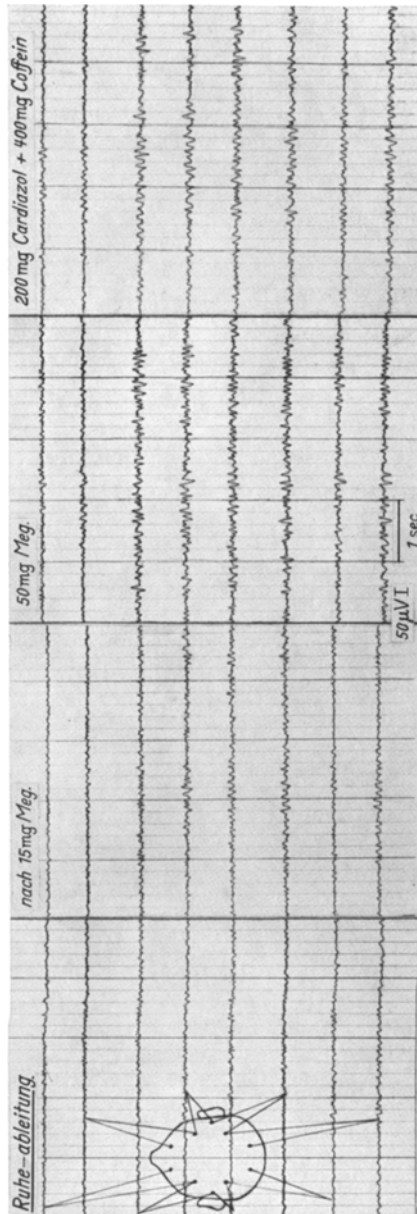


Abb. 4. (Pat. R. F.)

Beta-Wellen beobachtet. Zwischenwellen sind über der hinteren Hälfte der re. Hemisphäre fraglich vermehrt eingestreut. Bei der 2. Ableitung ist das hirnelektrische Bild aktiver, die parietooccipital re. eingestreuten Zwischenwellen etwas deutlicher. Bei Megaphenprovokation prägt sich dieser Befund nach Injektion von 32,5 mg noch besser aus. Die Injektion von 200 mg Cardiazol und 500 mg Coffein ergibt eine weitere Aktivierung des gesamten Hirnstrombildes, eine Verstärkung der Seitendifferenz und eine leichte Zunahme der Zwischenwellen auf der Gegenseite; bei nachfolgender Hyperventilation Abschwächung des Grundrhythmus auf der Herdseite. In der 3. Ableitung, vor allem bei Flackerlicht-Provokation, monopolar und bipolar ebenfalls vermehrte Einstreuung langsamer Wellen über dem hinteren Teil der re. Hemisphäre. Die Luftencephalographie zeigt eine leichte Erweiterung des re. Seitenventrikels.

*Diagnose.* Rechtsseitige contusionelle Hirnschädigung mit leichter Ventrikel-erweiterung.

### Besprechung der Ergebnisse

Es soll zunächst darauf eingegangen werden, welche experimentellen Ergebnisse bei der Anwendung des Megaphen bisher vorliegen, wie der Wirkungsmechanismus aufgefaßt wird und welche Schlußfolgerungen sich daraus ergeben. Dann werden die Befunde beim Menschen dargestellt.

DAS, DASGUPTA u. WERNER (1954) beobachten nach i.v. Injektion von Chlorpromazin beim Rhesusaffen eine Aktivierung des Grundrhythmus, bei höherer Dosierung Schlafrhythmen. Eine hemmende Wirkung auf die Hirnrinde erscheint nach früheren Untersuchungen ausgeschlossen (DASGUPTA u. Mitarb. 1954). Die gleichen Autoren (1955) beobachten bei i.v. Megaphen-Applikation am „cerveau isolé“ eine allgemeine Depression der hirnelektrischen Aktivität, in 3 Fällen jedoch Spike and Waves-Abläufe vom Typ des petit mal (ähnlich der von JASPER erhaltenen Antworten bei intralaminärer Thalamusreizung); sie erblicken darin eine Beeinflussung der Spontanaktivität des thalamo-corticalen Systems, insbesondere eine blockierende Wirkung der Formatio reticularis des Hirnstamms. WERNER (1954) berichtet, daß zur Erlangung eines sedativen Effektes am rindenlosen Hund nur  $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{20}$  derjenigen Megaphendosis notwendig ist, welche bei normalen Vergleichsfällen benötigt wurde; elektrische Reizungen im Hypothalamus bleiben erfolglos, so daß der Autor den Wirkungsmechanismus als eine Unterbrechung der Spontanaktivität des thalamo-corticalen Systems interpretiert. HIPPIUS, MELLIN u. ROSENKÖTTER (1955) beobachten zu Beginn der Megapheninjektion (Kaninchen) eine Steigerung der Amplitude sowie eine Zunahme der Frequenz; im Gegensatz zum Evipan ergab sich jedoch keine Abhängigkeit von der jeweiligen Dosierung, so daß das Kurvenbild bis kurz vor Eintritt der letalen Phase gleich blieb (ähnlich HIEBEL u. Mitarb.). Im Zusammenhang mit den Reizversuchen von HESS u. Mitarb. (1953) wird der Wirkungsmechanismus in einer Herabsetzung corticaler Aktivität als Folge subcorticaler Störungen, speziell in einem Fortfall aktivierender Impulse der Substantia reticularis gesehen. Bemerkenswert ist außerdem, daß bei zusätzlichen Gaben von Coffein oder Cardiazol eine Aktivierung im Sinne einer Desynchronisation mit Frequenzzunahme der trägen Wellen und für Minuten sogar ein Wach-EEG auftrat. Andere Weckmittel zeigten ähnliche, nur im Wirkungsgrad unterschiedliche Ergebnisse. MARQUARDT u. Mitarb. (1955) weisen nach, daß das Megaphen nicht sympathicolytisch sondern adrenolytisch wirkt (Katze); zentral-erregende Mittel, insbesondere auch Cardiazol, waren nach Megaphenvorbehandlung wirkungslos. Hingegen gibt WIRTH (1954) bezüglich der zentralen Wirkung des



Megaphen einen Antagonismus für Coffein und Cardiazol an (Maus). STEINMANN (1954) sieht bei der intraperitonealen Applikationen von Megaphen bei älteren Katzen ebenfalls eine Amplitudenaktivierung, dann eine fortschreitende Frequenzerniedrigung; bei Unterkühlung werden zunehmend spike-ähnliche Potentiale registriert.

FUHRMANN, ROSS u. MAGUN (1954) beobachten bei Applikation von Strychnin auf die Hirnrinde des Kaninchens keine Änderung der Krampfaktivität (s. auch HIPPIUS u. Mitarb.), wenn zusätzlich Megaphen gegeben wurde. Im künstlichen Winterschlaf findet sich aber eine wesentliche Steigerung der Anfälle, was auf eine Herabsetzung der Bremsfähigkeit (JUNG u. TÖNNIES 1950) zurückgeführt wird. BERTRAND, GUIVY u. HALLION (1954) sehen durch Gaben von Chlorpromazin eine Verstärkung des krampf lösenden Effektes von Diphenyl-Hydantoin bei der Ratte, wobei nach Chlorpromazin-Vorbehandlung etwa  $\frac{1}{2}$  der Hydantoindosis genügte, um tonische, elektrisch ausgelöste Krämpfe zu verhindern. Vergleicht man diese beiden Beobachtungen, so ergibt sich, daß je nach der Steuerung durch bestimmte Zentren — beim Elektrokrampf vorwiegend das Stammhirn (JUNG) — zu unterschiedlichen Ergebnissen bei Megaphen-Applikation kommt. Die Epilepsiebehandlung beim Menschen durch eine Kombination antiepileptischer Mittel mit Megaphen (RÖTTGEN 1954) scheint daher nur unter bestimmten Voraussetzungen erfolgreich (s. auch DECOURT 1953 b).

Bei laufender Megaphenmedikation beim Menschen haben BREMER u. RUCK-DESCHEL (1953) ohne Schwierigkeiten eine Cardiazol-Krampfbehandlung angewandt. Über irgendwelche Veränderungen im Krampfablauf, welche nach dem bei dieser Dosierung vorwiegend diencephal gelegenen Angriffspunkt des Cardiazols (KNOLL 1951) denkbar wären, ist nicht berichtet worden.

HIEBEL, BONVALLET u. DELL (1954) fassen die zentralnervöse Wirkung des Megaphen nach den Tierversuchen dahingehend zusammen, daß über das reticuläre System einmal auf nervösem und zum anderen aber auch auf humoralem Wege (Adrenalin) eine Dämpfung bzw. Unterdrückung aktivierender Einflüsse erfolgt (in früheren Publikationen haben BREMER, DELL, MAGOUN u. a. über den aktivierenden Einfluß des reticulären Systems auf die corticale elektrische Aktivität berichtet, loc. cit.).

Speziell mit der Einwirkung von Megaphen auf das EEG beim Menschen haben sich BENTE u. ITIL (1954), sowie MAYR u. LECHNER (1954) befaßt. Bei Epileptikern sieht BENTE durch Megaphen eine stärkere Aktivierung des Hirnstrombildes als bei der Hyperventilation. Die beobachtete Krampfstromaktivierung erfolgt nicht analog der üblichen Schlaf-Provokation, sondern bereits vor der Ausprägung eines deutlichen Ermüdungsstadiums. Weiter beobachten diese Autoren eine Häufung dysrhythmischer Gruppenbildungen und eine Blockierung generalisierter Krampfwellenentladungen durch Sinnesreize, so daß es als unwahrscheinlich angesehen wird, „daß die Megaphenwirkung auf einer primären Neuroplegie der den Wachzustand steuernden, dessynchronisierenden reticulären Funktionssubstrate beruht“. MAYR u. LECHNER finden bei ihren Untersuchungen — ebenfalls Epileptiker — relativ häufig eine über das Stadium B hinausgehende, schlaferzeugende Wirkung des Megaphen, im Gegensatz zu BENTE und zu unseren eigenen Beobachtungen. Außerdem wird eine Erhöhung der Krampfbereitschaft, sowie eine

Aufhebung der Megaphenwirkung durch Gaben von Coffein und Aminophyllin angegeben. Einen besonderen Vorteil in der Megaphen-Anwendung sehen die Autoren in dem Verschwinden der Muskelpotentiale.

In Übereinstimmung mit unseren Beobachtungen wird im Tierversuch und beim Menschen nach Megaphen-Injektion eine Aktivierung der hirnelektrischen Potentiale, unter Umständen eine erhöhte Krampfbereitschaft registriert. Beim Erwachsenen fanden wir im psychischen Verhalten eine individuell unterschiedlich verminderte Reaktion auf Außenreize, Interesselosigkeit, gelegentlich Müdigkeit. Im Laufe der Untersuchungen fiel auf, daß es zu einer Einstellung auf ein gewisses Niveau kam und — auch bei höherer Dosierung — zu einem Gleichbleiben des psychischen und des hirnelektrischen Bildes. Bei Kindern und Jugendlichen wurde häufiger Schläfrigkeit beobachtet (pro Kilogramm Körpergewicht ist etwas höher dosiert worden!), und wir haben den Eindruck gewonnen, daß der dämpfende Effekt stärker, die Empfindlichkeit der Jugendlichen auf eine einmalige Gabe von Megaphen also größer ist als bei Erwachsenen. Auf die Injektion von Cardiazol bzw. Cardiazol und Coffein haben wir weder bei Kindern noch bei Erwachsenen eine sichere psychische Weckwirkung gesehen.

Im Tierversuch sind die Feststellungen der Autoren bezüglich der Weckwirkung von Cardiazol und Coffein im Anschluß an die Megaphen-Anwendung divergierend. Beim Kaninchen und bei der Maus wird ein Antagonismus, bei der Katze jedoch keinerlei Reaktion beobachtet. Wir möchten annehmen, daß diese Diskrepanz mit der Verschiedenartigkeit der Versuchsobjekte erklärt werden kann. Hirnelektrisch ergab sich bei unseren Untersuchungen im allgemeinen eine — bereits bekannte — Aktivierung durch Cardiazol. Jedoch lassen die durch die doppelte Provokation erzielten Ergebnisse den Schluß zu, daß es durch diese zusätzliche Medikation zu einem weiteren, über die bisher bekannte Reaktion hinausgehenden Einfluß auf das ZNS (beim Menschen) kommt. Wir möchten — in Anlehnung an die Überlegungen von FUHRMANN, ROSS u. MAGUN — in dieser Reaktion an eine herabgesetzte Bremsfähigkeit (JUNG u. TÖNNIES 1950, JUNG 1953) denken, wobei sicherlich zu berücksichtigen ist, daß diese Bremsfähigkeit sich beim Versuchstier anders auswirkt als beim Menschen.

Bezüglich des Wirkungsmechanismus von Megaphen liegen mit den Tierversuchen auch nur annähernd vergleichbare, experimentelle Untersuchungen beim Menschen noch nicht vor. Die bei Dauermedikation von Megaphen gemachten Beobachtungen ergeben eine „verminderte Störbarkeit“ und eine „Harmonisierung der Persönlichkeit“, wobei in Analogie zum Winterschlaf der Kaltblüter die Wirkungsweise des Megaphen mit einem „Emotional- oder Tribschlaf“ beim Menschen verglichen wird (FLÜGEL 1953, 1954, 1955). VON DITFURTH (1955) sieht in der

Wirkungsweise des Megaphens einen Beweis für den engen Zusammenhang zwischen Vegetativum und affektiver Sphäre. НЮВ (1954) erblickt in der Megaphen-Behandlung nicht nur eine pharmakologische Umstimmungstherapie, sondern auch ein Spezifikum mit Affinität zu vegetativ-psychischen Zentren mit „Normalisierung pathologischer Reizzustände“. H. E. LEHMANN (1954) schlägt vor, die Wirkung des Megaphens als „chemische Mesencephalotomie“ zu bezeichnen und nimmt einen Angriff am reticulären System und anderen, dem hypothalamischen Grau angehörenden Kerngebieten an. (Im Hirnstamm ist bereits früher eine Schaltstelle nicht nur vegetativ-somatischer, sondern auch psychischer Vorgänge gesehen worden.) Eine Erklärung der bisher bei Psychosen beobachteten, nicht allein symptomatisch aufzufassenden Einflüsse könnte man in den Ausführungen von DECOURT (1953 a u. b, 1955) sehen, welcher die Wirkungsweise des Megaphens nicht als ganglioplegisch, sondern als narkobiotisch, das ist eine Herabsetzung der Reaktionsgeschwindigkeit intracellulärer bzw. chemischer Prozesse, bezeichnet und die besondere Wirkung des Megaphens auf das reticuläre System aus dem netzförmigen Verbundensein seiner Neuronen erklärt.

Die Art der Anwendung, die unterschiedliche Empfindlichkeit bei verschiedenen Tierarten und die von uns beobachtete unterschiedliche Empfindlichkeit beim Menschen lassen die mit Megaphen bisher erzielten Resultate teilweise nicht recht vergleichbar erscheinen. Immerhin kann gesagt werden, daß sich der Einfluß von Megaphen mehr auf das intrathalamische bzw. subthalamische System als auf das thalamo-corticale (thalamico-corticaler Neuronenkreis HASSLER) erstrecken dürfte.

### Zusammenfassung

1. Es wurde eine Provokationsmethode gesucht, welche besser als die bisher üblichen Methoden den allgemeinen Forderungen gerecht wird: Beruhigung des Patienten, Verminderung der Muskeleinstreuung sowie Aktivierung der Hirnrhythmen ohne Produktion von Rhythmen, welche auf das Medikament selbst zurückgeführt werden müssen.

2. Aus einem Gesamtkrankengut von fast 2000 Patienten wurden 77 ausgewählt, bei denen weder klinisch noch neurologisch eine sichere Diagnose gestellt werden konnte und das EEG — teilweise auch infolge von Muskelartefakten — keine befriedigende Auswertung zuließ. Von diesen 77 Patienten wurden an verschiedenen Tagen insgesamt 130 Hirnstrombilder angefertigt, 76 Patienten wurden einmal, eine Patientin zweimal provoziert. Das Lebensalter differierte zwischen 7½ und 71 Jahren.

3. In einer ersten Versuchsreihe wurden in 18 Fällen nur Megaphen, in einer zweiten Versuchsreihe bei weiteren 59 Fällen zuerst Megaphen und anschließend Cardiazol bzw. Cardiazol und Coffein i. v. injiziert.

Durchschnittlich wurden 30—45 mg Megaphen und 2—3 (maximal 4) mg Cardiazol/kg Körpergewicht und 400—500 mg Coffein gegeben.

4. In allen Fällen fanden wir eine Aktivierung der Hirnrhythmen, vor allem des Grundrhythmus, welche teils schon nach 10 mg, teils erst nach 30—40 mg auftrat. Gleichzeitig wurde ein Schwinden der störenden Muskeleinstreuungen beobachtet. Bei jugendlichen Patienten zeigte sich außerdem eine Zunahme der Zwischenwellen, die bei Erwachsenen meist nicht oder nur in geringem Maße gefunden wurden.

Bei Cardiazol- bzw. Cardiazol- und Coffein-Injektion trat in der Mehrzahl der Fälle eine zusätzliche Aktivierung und eine Verlangsamung des Grundrhythmus auf. Einzelne Fälle zeigten keine verwertbare Reaktion.

5. Bei den 18 nur mit Megaphen provozierten, vorher unklaren Fällen ergab sich in 5 Fällen ein Herdbefund oder eine fokale Epilepsie. Von 59 Fällen, bei denen wir die kombinierte Provokation anwandten, war in 19 Fällen eine genauere EEG-Diagnose möglich, davon in 10 Fällen erst auf die Gabe von Cardiazol bzw. Cardiazol und Coffein.

6. Jugendliche schliefen bei der i. v. Injektion von Megaphen — und nachfolgenden Injektion von Cardiazol und Coffein — häufiger ein (Stadium B—C von LOOMIS) als Erwachsene. Die Notwendigkeit, ein Schlaf-EEG unter natürlichen Bedingungen abzuleiten, dürfte damit zumindest bei diesen Patienten seltener werden.

7. Es bestand die Möglichkeit, unter laufender antiepileptischer Medikation eine Provokation vorzunehmen. Der Fokus kam ausreichend zur Darstellung, die Wahrscheinlichkeit der Auslösung eines generalisierten Anfalles erschien geringer.

8. Diese ersten Ergebnisse zeigten, daß einmal das Megaphen nicht nur bei Epilepsie mit Erfolg zur Provokation angewandt werden konnte, sondern daß das Medikament auch dazu geeignet war, bei diskreten herdförmigen Hirnschädigungen genauere Aufschlüsse zu geben. In Verbindung mit Cardiazol bzw. Cardiazol und Coffein wurde der Prozentsatz der „Versager“ weiter eingengt.

9. An Hand experimenteller und klinischer Ergebnisse aus der Literatur wurde der Wirkungsmechanismus diskutiert.

### Literatur

BENTE, D., u. T. ITIL: Zur Wirkung des Phenothiazinkörpers Megaphen auf das menschliche Hirnstrombild. *Arzneimittel-Forsch.* **4**, 418—423 (1954). — BERTRAND, J., D. GUIVY et TH. GAYET HALLION: Sur la potentialisation, par la chlorpromazine de l'effect anticonvulsivant de la diphénylhydantoine. *C. r. Soc. Biol. (Paris)* **148**, 1170 (1954). — BREHMER, G., u. K. T. RUCKDESCHEL: Zur Technik der Winterschlafbehandlung. *Dtsch. med. Wschr.* **1953**, 1724—1725. — „Cardiazol“, Pharmakologie und Klinik. Ludwigshafen: Knoll 1951. — DAS, N. N., S. R. DAS-GUPTA and G. WERNER: Changes of behaviour and Electroencephalogram in Rhesus Monkeys caused by Chlorpromazine. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **99**, 451 (1954). — The effect of chlorpromazine on the electrical activity of the „cerveau

isolé". Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **224**, 248—252 (1955). — DASGUPTA, S. R., K. L. MUKHERJEE and G. WERNER: The Activity of some central depressant drugs in acute decorticate and diencephalic preparations. Arch. internat. Pharmacodynamie **97**, 149 (1954). — DECOURT, P.: Conceptions physiologiques nouvelles sur l'organisation des fonctions nerveuses. Revue Path. comp. et Hyg. gén. **1953**, 1569—1579. — Sur le mode d'action de la chlorpromazine dans les formations encéphaliques. Revue Path. comp. et Hyg. gén. **1953**, 1580—1594. — Narkobiose und Narkose-Phänomene. Ärztl. Forsch. **9**, 166—177 (1955). — DIFFURTH, H. v.: Erfahrungen mit Megaphen in der Behandlung psychisch Erkrankter. Nervenarzt **26**, 54—59 (1955). — FLÜGEL, F.: Neue klinische Beobachtungen zur Wirkung des Phenothiazinkörpers „Megaphen“ auf psychische Krankheitsbilder. Med. Klin. **1953**, 1027—1029. — Erfahrungen mit Megaphen in der psychiatrischen und neurologischen Klinik. Vortr. Kongr. Dtsch. Ges. f. Inn. Med., Chir. und Anaesth., München, April 1954. — Über medikamentös erzeugte parkinsonähnliche Zustandsbilder. Med. Klin. **1955**, 634—635. — FUHRMANN, W., J. ROSS u. R. MAGUN: Experimentelle Untersuchungen über die Behandlung des Status epilepticus. Dtsch. Z. Nervenheilk. **172**, 352—360 (1954). — HESS jr. R., W. P. KOELLA and K. AKERT: Cortical and subcortical recordings in natural and artificially induced sleep in cats. Electrencephalogr. Clin. Neurophysiol. **5**, 75—90 (1953). — HIEBEL, G., M. BONVALLET et P. DELL: Action de la chlorpromazine au niveau du système nerveux central. Semaine des Hôpitaux 1954, V. 2, 2346—2353. — HIOB, J.: Die Winterschlafbehandlung der akuten Psychosen. Fortschr. Med. **1954**, 465—466. — HIPPIUS, H., P. MELLIN u. L. ROSENKÖTTER: Megaphenwirkungen im EEG des Kaninchens. Z. exper. Med. **1955**, 128—135. — JASPER, M. M., and J. DROOGLEVER-FORTUYN: Experimental studies on the functional anatomy of petit mal epilepsy. Assoc. Res. Nerv. a. Ment. Dis. **26**, 272—298 (1946). — JUNG, R.: Neurophysiologische Untersuchungsmethoden. In: Handbuch d. inn. Med. 5/1 (1953). — JUNG, R., u. J. F. TÖNNIES: Hirnelektrische Untersuchungen über die Entstehung und Erhaltung von Krampfentladungen. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **185**, 701—735 (1950). — LEHMANN, H. E.: Ein hemmendes Mittel zur Kontrolle und Behandlung psychomotorischer Erregungszustände. Nervenarzt **25**, 322—330 (1954). — MARQUARDT, P., H. PUPPEL u. H. SCHUMACHER: Die Wirkung „erregender“ Pharmaka nach Megaphenvorbehandlung. Klin. Wschr. **1955**, 211—215. — MAYR, F., u. H. LECHNER: Zur Frage der Provokation bei Temporallappen-Epilepsie im EEG. Wien. klin. Wschr. **1954**, 903—906. — RÖTTGEN, P.: Der künstliche Winterschlaf in der Neurochirurgie. Zbl. Neurochir. **14**, 211—225 (1954). — STEINMANN, H.: Der Einfluß von Megaphen auf das Electrocorticogramm der Katze. Zbl. Neur. **14**, 233, 237 (1954). — WERNER, G.: Pharmakologische Untersuchungen über zentrale Largactilwirkungen. Wien. klin. Wschr. **1954**, 965—966. — WIRTH, W.: Neuroplegie, potenzierte Narkose und kontrollierte Hypothermie (zur Pharmakologie). Vortr. Kongr. Dtsch. Ges. Inn. Med., Chir. u. Anaesth., München, April 1954.

Dr. E. W. FÜNFELD, Marburg/Lahn, Univ.-Nervenklinik, Ortenbergstr. 8