

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. med. H. SELBACH)

Klinische Erfahrungen mit einem neuen Piperazin-Derivat des Phenothiazins in der Neuro-Psychiatrie

Von

H. ENSS, K. HARTMANN, H. HIPPIUS und H.-E. RICHTER*

(Eingegangen am 7. Juni 1958)

Nach HIMWICH, RINALDI u. WILLIS¹⁰ sind alle in der psychiatrischen Therapie bewährten Phenothiazin-Verbindungen durch eine charakteristische chemische Struktur gekennzeichnet: Sie enthalten ein Phenothiazin-Ringerüst und eine am Ring-Stickstoff ansetzende Seitenkette mit drei Kohlenstoffatomen und einem endständigen Stickstoff-Atom.

Diese Struktur kann abgewandelt werden durch Modifikationen der Seitenkette und Substitutionen am Ringerüst.

Nach HIPPIUS u. KANIG^{13,14,16} ergeben die Abwandlungen der Seitenkette wesentlichere Wirkungs-Unterschiede als die Substitutionen am Ringerüst. *Deshalb ist es zweckmäßig, die Phenothiazin-Verbindungen nach den Veränderungen ihrer Seitenkette einzuteilen.* Diese Einteilung ergibt 3 Gruppen:

- I. Phenothiazin-Verbindungen mit einer rein aliphatischen (Propyl-) Seitenkette („Megaphen“ u. a.).
- II. Phenothiazin-Verbindungen mit einer Seitenkette, die einen Piperidinring enthält („Pacatal“ u. a.).
- III. Phenothiazin-Verbindungen mit einer Seitenkette, die einen Piperazinring enthält („Nipodal“ u. a.).

In der vorliegenden Arbeit wird über ein neues Phenothiazin-Präparat berichtet, welches zu der dritten Gruppe der Phenothiazin-Verbindungen gehört: Im Gegensatz zu allen anderen bisher klinisch erprobten Derivaten dieser Gruppe (Chlorperazin, Chlorperphenazin und Trifluoromethylperazin) trägt sein Phenothiazin-Ringerüst *keinen Substituenten*. Seine Seitenkette ist eine Propyl-Piperaziny-Methyl-Seitenkette. Es handelt sich um N-(3'-1''-Methyl-4''-piperaziny-propyl)-Phenothiazin²⁴. Als seine chemische Bezeichnung empfiehlt sich in Anlehnung an die

* Für ihre Mitarbeit sei auch den Kollegen I. KUNZ und L. MISSONI gedankt.

übliche Nomenklatur die Kurzbezeichnung „Perazin“. Sein Handelsname lautet „Taxilan“ (bisher Versuchspräparat P 725; Chemische Fabrik Promonta G.m.b.H., Hamburg)*.

Nach den vorliegenden klinischen Erfahrungen mit Phenothiazin-Verbindungen in der Psychiatrie waren für dieses Präparat auf Grund seiner chemischen Struktur und Stellung unter den Phenothiazin-Derivaten folgende Wirkungseigentümlichkeiten zu erwarten: Die Zugehörigkeit zur Gruppe der Piperazin-Phenothiazin-Verbindungen ließ einerseits *starke und prompte therapeutische Wirkungen* annehmen, da die Verbindungen dieser Gruppe in der Psychiatrie erfahrungsgemäß eine besonders intensive und rasche therapeutische Wirksamkeit entfalten. Der Verzicht auf Substitutionen am Grundgerüst ließ andererseits *schwächere „Nebenwirkungen“* vermuten, da die bereits bekannten halogensubstituierten Piperazin-Phenothiazin-Verbindungen erhebliche Begleiterscheinungen aufweisen.

Methodik

Die *klinische Prüfung* des Präparates läuft in unserer Klinik seit März 1957 und erfaßte bisher 71 männliche und 103 weibliche Patienten vom 2. bis zum 7. Lebensjahrzehnt. Die Dosierung ist höher als die Dosierung der halogensubstituierten Piperazin-Phenothiazin-Verbindungen. Es wurden täglich 2mal 50 mg bis 5 mal 150 mg gegeben, durchschnittlich täglich 5 mal 100 mg. In Einzelfällen wurden Tagesdosen bis zu 1200 mg (!) verabfolgt. Die Behandlung mit diesen relativ hohen Kur-Dosen wurde stationär ähnlich wie mit dem Chlormpromazin für mehrere Wochen durchgeführt; anschließend wurden die Kranken noch in der Klinik auf eine geringere Dosis (50—200 mg/die; in Einzelfällen bis zu 600 mg/die) „eingestellt“, mit der sie nach der Klinikentlassung in ambulanter Dauer-Therapie gehalten wurden. Die Applikation erfolgte in den ersten 3 Tagen der klinischen Kur vorzugsweise i.m., im übrigen oral (meist in Apfelmus). Die Registration der therapeutischen Wirkungen wurde nach einer Empfehlung von COLE u. Mitarb.² in doppelter Buchführung durchgeführt: in schriftlichen Pflegerberichten und ärztlichen Explorationen. Außerdem wurden auch die Angaben der Angehörigen verwendet.

Die Wirkungsanalyse erfolgte in Anlehnung an die durch v. BAEYER¹ bei Untersuchungen über die Elektrokrampf-Behandlung dargelegten Kriterien der Wirksamkeit einer somatischen Therapie. v. BAEYER unterschied bei der Beschreibung der Schockwirkungen die „Eigenwirkung“ und den „klinischen Effekt“. Unter der Eigenwirkung der Schockbehandlung verstand er die Behandlungsfolgen, die unter der Therapie entstehen; unter dem klinischen Effekt subsumierte er die Behandlungsfolgen, die die Eigenwirkung überdauern. Die Eigenwirkung umfaßt also den Komplex der initialen Behandlungsfolgen — die „Kurzwirkungen“ —, der klinische Effekt den Komplex der terminalen Behandlungsfolgen — die „Nachwirkungen“. Dieser Einteilung entsprechend sei auch in der folgenden Beschreibung zunächst über die *Eigenwirkungen* und dann über den *klinischen Effekt* des neuen Präparates berichtet. Anschließend werden die *körperlichen Begleiteffekte* erörtert.

* Wir danken der Chemischen Fabrik Promonta für die freundliche Bereitstellung der Versuchsmengen des Präparates.

Ergebnisse

I. Eigenwirkungen

Vorbemerkungen. Es werden nur die wesentlichen Eigenwirkungen des neuen Präparates auf das Wachbewußtsein, den Grundantrieb und die Grundstimmung geschildert. Sie werden primär von der Wirkungsweise des Medikaments bestimmt und sekundär von der Ausgangslage des Behandelten modifiziert. Diese Modifikationen folgen offenbar den Grundregeln biologischer Dynamik (SELBACH²⁷).

Veränderungen des Wachbewußtseins. Wie in einer früheren Arbeit⁹ über Phenothiazin-Verbindungen seien auch in dieser Arbeit über das Taxilan unter den Veränderungen des Wachbewußtseins zunächst die *hypnotischen* Effekte, dann aber auch die *sedierenden* Effekte der angewandten Phenothiazin-Verbindungen zusammengefaßt.

Vergleicht man den hypnotischen Effekt des Taxilans mit demjenigen des Chlorpromazins, so erscheint die Veränderung des Wachbewußtseins durch das Chlorpromazin in der Regel erheblich intensiver. In der „initialen Phase“ bewirkt Chlorpromazin ein deutlich gesteigertes Schlafbedürfnis und vermehrten Schlaf. Die „Kur-Phase“ wird charakterisiert durch „Zustände von Dösigkeit“ (JANZARIK¹⁸). Schließlich geht die hypnotische Wirkung in die sedierende Wirkung über: Die anfängliche Schläfrigkeit weicht einer „wunschlosen Indolenz ohne erkennbare Benommenheit“ (PANSE²⁵). Taxilan hat einen schwächeren und anscheinend auch flüchtigeren hypnotischen Effekt, ohne daß es in seinen sedierenden Eigenschaften dem Chlorpromazin unterlegen wäre. Kranke, die beide Medikamente nacheinander erhielten und ihre Wirkungen vergleichen konnten, pflegen besonders diesen Unterschied angenehm zu empfinden und hervorzuheben. Sie finden sich unter der Taxilan-Behandlung „weniger müde“, „weniger benommen“. Einige unserer in die ambulante Nachbehandlung entlassenen Kranken arbeiten in anstrengenden Berufen seit vielen Monaten mit einer täglichen Erhaltungsdosis bis zu 600 mg (!) Taxilan, ohne über Ermüdung oder Benommenheit zu klagen. Bei einer anderen Gruppe treten die sedativen Effekte indessen stärker hervor; eine Reihe der ambulant nachbehandelten Frauen fühlte sich in ihrer Leistungsfähigkeit selbst durch kleinere Dosen beeinträchtigt.

Wenn wir bei einer Reihe unserer Kranken eine vorübergehende Steigerung der Traum-Aktivität beobachteten, die bereits von anderen Phenothiazinen geläufig ist⁹, so dürfte es sich um eine Teilerscheinung im Rahmen des allgemeinen hypnotischen Effektes handeln, da das gleiche Symptom bekanntlich auch durch andere hypnotisch wirkende Medikamente hervorgerufen werden kann. Der Zusammenhang zwischen dem dämpfenden Einfluß auf das Wachbewußtsein und der Traum-

Aktivierung wurde besonders deutlich an einzelnen Patienten, die über erschwerte Reorientierung nach ihren Träumen berichteten und die zeitliche Dehnung des Überganges zwischen Traumerleben und Wachbewußtsein als quälend empfanden. Auch die Entwicklung eines echten Delirs im Anschluß an eine zweitägige starke Traum-Aktivierung bei einer nicht-psychotischen Kranken schien uns die Einbettung der Traumveränderungen in die Gesamtalteration der Bewußtseinslage überzeugend zu dokumentieren.

Ist demnach die „Traum-Aktivierung“ vermutlich kein Sondereffekt der Phenothiazine, sondern lediglich ein unspezifisches Nebensymptom im Rahmen der hypnotischen Wirkung, als solches obendrein stark von der individuellen Disposition abhängig, so divergieren die Inhalte der Träume erwartungsgemäß entsprechend der Verschiedenartigkeit der psychischen Strukturen. Eine Korrelation zwischen Phenothiazin-Therapie und bestimmten Traumthemen ergab sich nicht.

Veränderungen des Grundantriebs. Gelegentlich, besonders im Beginn der Taxilan-Behandlung, wird eine Antriebssteigerung beobachtet: Eine Agitation und motorische Unruhe, welche manchmal auch mit dem „Gefühl der lustigen Beine“ (RATSCHOW²⁶) verknüpft ist.

Meist führt die Taxilan-Behandlung jedoch von vornherein zu einer *Antriebsminderung*. Diese Antriebsminderung nimmt mit der Kurdauer ab. Sie wird von den Kranken auf verschiedene Art und Weise beschrieben: Ein Patient fühlte sich „von den Tabletten beengt, gewissermaßen gefesselt“; ein anderer erklärte, seine Initiative reiche „nur noch für zehn Seiten leichter Lektüre“. Besonders bemerkenswert erscheint die Abständigkeit der Kranken in bezug auf ihre Antriebsminderung, sie sind sich ihrer durchaus bewußt. So sagte einer unserer Patienten: „Ich möchte eben nichts, und das finde ich so komisch.“

Nach JASPERS¹⁹ läßt diese Eigentümlichkeit eine Unterscheidung der Antriebsstörungen zu: „Die *frontale Antriebsstörung* liegt gleichsam in der Persönlichkeit, wird als solche nicht bewußt, zeigt sich im Denken und Willen selber; die *striäre Antriebsstörung* steht dem Menschen noch gegenüber, wird bewußt, liegt im Werkzeug und ist durch Willen und Anstrengung im gewissen Umfange für den Augenblick überwindbar.“ Nach JASPERS wäre also die Antriebsminderung unter der Phenothiazin-Behandlung als eine Antriebsminderung des Hirnstammes aufzufassen.

Diese Auffassung wird durch die Stammhirn-Symptome bestätigt, welche die Phenothiazine ohnehin auszulösen pflegen. v. DITFURTH⁶ faßte die antriebsmindernde Wirkung der Phenothiazine also mit Recht als psychisches Korrelat ihrer Stammhirn-Wirkungen auf. Er nahm an, daß die unter der Phenothiazin-Behandlung häufig beobachteten Parkinson-Symptome „nicht eine Komplikation darstellen, sondern vielmehr

zu den körperlichen Symptomen der Megapheneinwirkung gehören, die den bekannten psychischen Auswirkungen parallel laufen“. Das Auftreten einer Antriebsminderung ist nun aber ebenso wie bei anderen Phenothiazin-Präparaten und beim Reserpin keineswegs starr gekoppelt mit klinisch-manifesten extrapyramidal-motorischen Symptomen. Vom klinisch-therapeutischen Standpunkt aus erweist es sich daher weder als notwendig noch als sinnvoll, eine Phenothiazin-Behandlung so durchzuführen, daß extrapyramidal-motorische Symptome auftreten oder systematisch provoziert werden⁷.

Welcher Genese diese Antriebsstörungen aber auch immer sein mögen, sie wirken sich jedenfalls auf alle psychischen Grundfunktionen aus, weil der Antrieb als unterhaltender Impuls jeder psychischen Tätigkeit zu verstehen ist.

Veränderungen der Grundstimmung. Unlustbetonte Affekte, wie sie bei der Chlorpromazin-Behandlung beobachtet werden⁹, gehören nach unserer Beobachtung nicht zu den Eigenwirkungen des Taxilans. Zwar klagen manche Kranke im Beginn der Behandlung über vielfältige Beschwerden, u. a. gelegentlich auch über unlustbetonte Affekte. Doch imponierten diese Störungen meist als Nachwirkungen der Krankheit.

Euphorisierende Wirkungen wurden unter der Taxilan-Behandlung ebenfalls nicht auffällig. Sie treten auch unter den übrigen Phenothiazinen selten und möglicherweise überhaupt nur bei stärkeren Beeinträchtigungen des Wachbewußtseins auf⁹.

Eine *emotionale Indifferenz* gehört dagegen zu den obligaten Eigenwirkungen des neuen Präparates. Sie entspricht der emotionalen Indifferenz, die auch unter anderen Phenothiazinen beobachtet wird⁹, und dürfte mit der antriebsmindernden Eigenschaft der Phenothiazine korrespondieren. Antrieb und Stimmung sind korreliert, eine Dämpfung des Antriebs pflegt daher auch mit einer Dämpfung der affektiven Ansprechbarkeit einherzugehen. Auch diese Eigenwirkung des Taxilans scheint mit der Dauer der Behandlung abzunehmen.

II. Klinischer Effekt

Vorbemerkungen. Da die psychischen Erkrankungen in ihren klinischen Manifestationen außerordentlich vielgestaltig sind und in der internationalen Nomenklatur auch recht unterschiedlich klassifiziert werden, ist es in der Psychiatrie nach einer Empfehlung von FREYHAN⁸ angezeigt, die Beschreibung therapeutischer Effekte auf „Zielsymptome“ (target symptoms) abzustellen.

Außerdem sind bei dieser Beschreibung die Einschränkungen anzugeben, die der Untersuchung bzw. der Beurteilung des erprobten Präparates zugrunde lagen. Den Feststellungen über die klinische Wirksamkeit

des Taxilans lagen folgende Einschränkungen zugrunde: Erstens beschränkten sich unsere Feststellungen über die klinische Wirksamkeit der Taxilan-Behandlung vorzugsweise auf die *akuten* Psychosen bzw. die akuten Exacerbationen chronischer Prozesse. Hospitaliten kommen im allgemeinen in unserer Klinik nicht zur Aufnahme und Behandlung. Zweitens bezogen sich unsere Feststellungen über die klinische Wirksamkeit der Taxilan-Behandlung auf die klinischen Manifestationen, nicht etwa auf die klinischen Grundleiden. Wenn z. B. die Beeinflussung eines paranoisch-halluzinatorischen Syndroms unter der Behandlung mit Taxilan konstatiert wird, so wird damit nicht die Beeinflussung des ursächlichen Krankheitsprozesses behauptet. Sofern es sich bei diesen Grundleiden um exogene Psychosen handelte, ist der Wirkungsbereich der Phenothiazine in vielen Fällen ohnehin auf eine symptomatische Beeinflussung beschränkt. Sofern es sich bei diesen Grundleiden um endogene Psychosen handelte, ist der Wirkungsbereich der Phenothiazine erst in der Zukunft und erst nach eingehenden katamnestischen Erhebungen festzustellen.

Taxilan wurde in unserer Klinik vor allem bei folgenden Symptomenkomplexen angewandt: bei paranoisch-halluzinatorischen Syndromen, reinen paranoischen Syndromen, Spaltungserlebnissen, Verwirrheitszuständen, depressiven Syndromen, manischen Syndromen, Zwangssyndromen.

Paranoisch-halluzinatorische Syndrome. *Nosologische Zuordnung.* Die meisten Behandlungsfälle ließen sich nach Art und Anamnese der klinischen Manifestationen dem schizophrenen Formenkreis zuordnen. In einigen Fällen waren die paranoisch-halluzinatorischen Störungen auf Grund der neurologischen bzw. der serologischen Befunde auf ein organisches Nervenleiden zurückzuführen (hirnatrophische Prozesse, Neuro-Lues, Encephalitis u. a.).

Unter Berücksichtigung der vorerwähnten Einschränkungen sind nach unserer Erfahrung die gemischten paranoisch-halluzinatorischen Störungen als die Domäne der Phenothiazin-Behandlung im allgemeinen und der Taxilan-Behandlung im besonderen anzusehen. Im allgemeinen gilt dabei auch für die Behandlung mit Taxilan, „daß die eindeutigsten Erfolge immer dann zu erzielen sind, wenn den pathogenetisch völlig verschiedenen Zuständen eine symptomatische Endstrecke gemeinsam ist, die sich durch gesteigerte Initiative, affektive Spannung und Hyperkinese auszeichnet“ (FREYHAN⁸), bzw. „daß die Trophotropie der Phenothiazine dort am günstigsten wirkt, wo primäre ergotrope Sollwertauslenkungen oder Sollwertverstellungen auftreten“ (SELBACH²⁸). Der klinische Effekt pflegt sich in diesen Fällen besonders rasch, bereits nach den ersten Injektionen, zu zeigen. Doch lassen sich unter Taxilan auch Therapie-Erfolge bei antriebsarmen, stumpfen, hypokinetischen Kranken verzeichnen, so daß sich ein Behandlungsversuch in jedem Fall lohnt.

Während bei der Mehrzahl der Kranken die paranoisch-halluzinatorische Symptomatik *in toto* zurückging, beobachteten wir bei einer Minderzahl einen *dissoziierten* Effekt. Es ließen sich zwei Typen unterscheiden.

Bei der *ersten* Gruppe verschwanden die Halluzinationen. Indessen blieben paranoische Erlebnisse in der Form manifester Wahngedanken oder einer mehr diffusen Wahnstimmung zurück. Bei diesen Kranken ließen meist geringe Erlebnisbelastungen, wie häusliche Beurlaubungen, trotz gleichbleibender Taxilan-Dosierung die latente paranoische Denkstörung wieder deutlicher hervortreten.

Bei der *zweiten*, kleineren Gruppe sprach umgekehrt die paranoische Symptomatik besser als die halluzinatorische an.

Als *Beispiel* sei eine 37jährige Schizophrene (Kr.-Blatt Nr. 532/57) zitiert, die vor der Therapie laufend bei Bekannten oder bei der Polizei Zuflucht vor ihren Verfolgern gesucht hatte. Im Verlauf einer viermonatigen klinischen Taxilan-Behandlung hörten die Verfolgungserlebnisse auf, die Halluzinationen persistierten. Die Kranke verrichtet jetzt seit 7 Monaten anstrengende Schichtarbeit bei ambulanten Gaben von 300 mg Taxilan pro die. Sie hört täglich weiterhin ihre Stimmen, kann sich aber von ihnen distanzieren und fällt in ihrem Betrieb bis auf eine gewisse Kontaktarmut nicht auf. Das Medikament, das sie sich regelmäßig in der Klinik abholt, erlebt sie in einer weitgehenden Krankheitseinsicht als wirksamen Schutz.

Was für alle bisher bekannten Behandlungsarten endogener Psychosen, für die Schockverfahren sowie für die übrigen Phenothiazine zu gelten scheint, ist auch für die Behandlung endogener Psychosen mit Taxilan festzustellen: Wenn eine Coupierung sowohl der paranoischen als auch der halluzinatorischen Symptome eintritt, bedeutet das nicht immer eine klinische *restitutio ad integrum*. Es können nach der Remission der paranoisch-halluzinatorischen Störungen Leistungsdefekte vor allem der endothyment Grundfunktionen des Antriebs und der Stimmung bestehenbleiben. Ob diese Beobachtung dafür spricht, daß die Phenothiazin-Behandlung nicht früh genug, nicht intensiv genug oder nicht lange genug durchgeführt wurde, oder ob man annehmen muß, daß die Phenothiazin-Behandlung bei endogenen Psychosen doch nur symptomatisch wirkt, ist aber u. E. vorerst nicht zu beurteilen. Selbst die häufig beobachteten Rezidive psychotischer Symptome nach der klinischen Phenothiazin-Behandlung vermögen diese Alternative nicht zu entscheiden, solange keine mehrjährigen Behandlungen und mehrjährigen katamnестischen Beobachtungen erfolgt sind.

Reine paranoische Syndrome. *Nosologische Zuordnung.* Wie die gemischten paranoisch-halluzinatorischen Syndrome wurden auch die reinen paranoischen Störungen in den meisten Fällen dem schizophrenen Formenkreis zugeschrieben. In einigen Fällen wurden eine „Paranoia“, in anderen Fällen ein „sensitiver Beziehungswahn“, also Krankheiten

diagnostiziert, die mit dem schizophrenen Formenkreis vermutlich auch verwandt sind.

Die reinen, insonderheit die systematisierten paranoischen Störungen scheinen im allgemeinen auf Taxilan ebenso mangelhaft zu reagieren wie auf die älteren Phenothiazine und auf die klassischen Schockverfahren. Die Wahnideen werden selten korrigiert, aber manchmal besser toleriert.

Besonders eindrucksvoll ist in diesem Zusammenhang der Behandlungsfall eines 36jährigen Kranken (Kr.-Blatt Nr. 129/58). Er hatte im Verlauf mehrerer Jahre einen systematisierten Beeinträchtigungswahn entwickelt im Sinne eines sensitiven Beziehungswahnes. Schwere Angstzustände führten ihn schließlich in die Klinik. Unter der Behandlung mit Taxilan beruhigte sich der Patient zusehends. Gezielte Explorationen wiesen aber immer wieder wahnhaftige Beeinträchtigungsideen nach. Deshalb wurden auch nach der Entlassung aus der klinischen Behandlung Erhaltungsdosen von Taxilan verordnet. Während der Zeit unserer katamnestischen Beobachtungen ließ sich der klinische Effekt der Behandlung nach Art eines Experimentes verfolgen: Wenn der Kranke mehrere Tage auf das Medikament verzichtete, wurde er erneut von Argwohn und Angst bedrängt; wenn er aber das Medikament wieder regelmäßig einnahm, konnte er ruhig weiterarbeiten.

Diese und andere Beobachtungen könnten vermuten lassen, daß Taxilan ebenso wie die anderen Phenothiazine vor allem über und vermittels seiner Wirkungen auf die Affektivität (etwa durch affektive Blockierung) das Denken und die Störungen des Denkens beeinflusst. Diese Annahme ist jedoch hypothetisch und problematisch, weil die Wirkungen der Phenothiazine auf Antrieb und Stimmung die übrigen Leistungen des Denkens nicht auffällig zu beeinflussen pflegen und überdies mit der Kurdauer eher abzunehmen scheinen.

In einigen Fällen wurden aber auch bei reinen und systematisierten paranoischen Störungen überraschende Therapie-Erfolge beobachtet (jedenfalls in bezug auf die Remission des Symptoms). Hierunter ist ein 33jähriger Kranker (Kr.-Blatt Nr. 272/58) von Interesse. Dieser Kranke litt seit der Jugend an Insuffizienzgefühlen in bezug auf seine männliche Rolle und Potenz und infolgedessen zunehmend an Eifersucht, die nach einer akuten und schweren sexuellen Frustration zu einem Eifersuchts-wahn exacerbierter. Unter einer mehrwöchigen Behandlung mit Taxilan konnte dieser Wahn vollständig korrigiert und die psychotherapeutische Nachbehandlung vorbereitet werden.

Die Bewertung der günstigen Behandlungsverläufe bei den reinen paranoischen Störungen wird indessen kompliziert durch die Erfahrung, daß einzelne Wahnkranke auch ohne alle sonstige Therapie dazu tendieren, die klinische Betreuung als einen Schutz gegen die häufig auf die Angehörigen oder auf den Betrieb bezogenen Verfolgungen und Beeinträchtigungen zu erleben. Es kommt bei ihnen daher manchmal allein auf Grund des Klinikmilieus zu einer allmählichen affektiven Entspannung, die einen Erfolg anderweitiger therapeutischer Maßnahmen vortäuschen kann. Gerade bei den reinen paranoischen Störungen werden

deshalb erst gründliche katamnestische Nachbeobachtungen ein Urteil darüber zulassen, wie weit der Effekt des Taxilans reicht.

Spaltungserlebnisse. *Nosologische Zuordnung.* Unter Spaltungserlebnissen wurden zusammengefaßt: Zunächst Erlebnisse der Ich-Entfremdung im allgemeinen, dann aber alle Erlebnisse des Ich-Zerfalls im besonderen, sei es, daß das Ich-Bewußtsein gestört erschien in bezug auf die Einheit des Ichs oder seine Autonomie oder seine Identität in Zeit und Raum. Während die paranoisch-halluzinatorischen Symptome und auch die reinen paranoischen Störungen nicht immer dem schizophrenen Formenkreis zugeordnet werden konnten, wurde besonders bei diesen Erlebnissen des Ich-Zerfalls grundsätzlich der Verdacht auf eine schizophrene Erkrankung ausgesprochen. Diese, ebenso von anderen Autoren⁵ konzedierte diagnostische Bedeutung des Spaltungserlebnisses rechtfertigt seine gesonderte Erörterung, obwohl es häufig (sekundär?) mit paranoischen beziehungsweise paranoisch-halluzinatorischen Symptomen einhergeht.

Auch Spaltungserlebnisse remittieren unter Taxilan häufig, anscheinend wiederum je vollständiger, je massiver die psychotische Erregung wirkt. Diese Therapie-Wirkungen sind oft besonders eindrucksvoll: Je größer die Desintegration des Kranken erscheint, um so überraschender mutet seine Reintegration an. Diese Therapie-Wirkungen sind auch besonders rätselhaft. Während sich die Remission paranoisch-halluzinatorischer oder reiner paranoischer Störungen unter der Behandlung mit Taxilan vielleicht noch durch eine affektive Blockierung erklären ließe, ist dieser Reintegrationsprozeß nicht oder jedenfalls nicht allein durch eine affektive Blockierung zu erklären. Er setzt aktive Restitutionsprozesse voraus. Aber wie und wodurch vollziehen sie sich? Welchen Anteil hat die Behandlung? Welchen Anteil hat der Behandelte? Wir vermögen den Restitutionsvorgang nicht zu erklären, einstweilen nur zu beobachten und zu beschreiben.

Bei einer größeren Zahl von Kranken führt die Reintegration nach Erlebnissen des Ich-Zerfalls allerdings nicht zur Wiederherstellung der prämorbidem Persönlichkeit. Trotz Rekombination der Einheit und Identität des Ichs und Rückgewinnung einer gewissen sozialen Anpassung leiden diese Patienten unter einer diffusen Unsicherheit und Aspontaneität. Im Klinikmilieu oft noch kaum auffällig und von den Angehörigen eher als von den Kranken selbst bemerkt, legt die Wiederbelastung mit den normalen häuslichen und beruflichen Aufgaben die verbliebene Schwäche des Persönlichkeitsbewußtseins bald bloß. Man gewinnt den Eindruck, die Reintegration habe im Vergleich zu der prämorbidem Persönlichkeitsstruktur auf einer primitiveren, infantileren Stufe stattgefunden. Die Kranken erscheinen wehrlos und abhängig. Typisch ist das Verhalten einer Kranken, die zu Hause, unfähig zu eigener Willens-

bestimmung, völlig der Initiative ihrer dreijährigen Tochter unterlag. — Kennzeichnend ist jedenfalls, daß diese Veränderungen nicht von Besonderheiten des Grundantriebes oder der Stimmungsfärbung abgeleitet werden können, sondern nur als spezifische Labilität im Bereich des „Ichbewußtseins“ (JASPERS¹¹) faßbar werden.

Die bisherigen Erfahrungen lassen sich dahingehend zusammenfassen, daß die Behandlung die Reintegration nach Ich-Zerfalls-Erlebnissen mitunter zu beschleunigen oder auch grundsätzlich zu erleichtern scheint, aber die Neigung dieses Psychosetyps zu defektiver Abheilung weniger zu beeinflussen vermag.

Verwirrheitszustände. *Nosologische Zuordnung.* Unter Verwirrheitszuständen wurden summarisch klassifiziert: Alle Störungen, bei denen eine Alteration des Wachbewußtseins und des Gedächtnisses vorherrscht mit und ohne motorischer Erregung. Meist ließen sie sich organischen Nervenleiden zuordnen (Arteriosclerosis cerebri, Hirntrauma, Intoxikationen u. a.).

Besonders die Verwirrheitszustände mit motorischer Erregung ließen sich gut durch die Behandlung mit Taxilan beruhigen. Da dieses Syndrom einen Prototyp der Störungen repräsentiert, der sich durch gesteigerte Initiative, affektive Spannung und Hyperkinese auszeichnet, gilt seine Behandlung mit Phenothiazinen als Therapie der Wahl. Vor allem bei arteriosklerotischen Verwirrheitszuständen erzielten schon kleine Dosen eine anhaltende Beruhigung. Auch bei diesem Syndrom fiel die prompte Wirksamkeit des Präparates auf. Weil aber die meisten Verwirrheitszustände auf schwereren organischen Nervenleiden beruhten, vermochten diese Therapieerfolge letztlich nicht die deletäre Entwicklung aufzuhalten, die von den Grundleiden vorgezeichnet war.

Depressive Syndrome. *Nosologische Zuordnung.* Den behandelten depressiven Syndromen lagen verschiedenartige Leiden zugrunde: Organische Nervenleiden und Nervenleiden ohne nachweisbare organische Störungen (abnorme Erlebnisreaktionen, endogene Gemütskrankheiten, schließlich auch schizophrene Prozesse).

Das depressive Syndrom ist nach Ansicht vieler Autoren durch Phenothiazine nur unzureichend zu beeinflussen und den klassischen Schockbehandlungen vorzubehalten. Doch werden Ausnahmen zugegeben^{20–23,29}, insonderheit bei agitierten Depressionen. Nach unseren Erfahrungen läßt sich jedoch nicht voraussagen, welche Depression auf die Behandlung mit Taxilan anspricht. In Anbetracht dieser Erfahrung und in Anbetracht der relativen Gefährlichkeiten und Unannehmlichkeiten der Schock-Therapie wurde daher zunächst bei allen depressiven Störungen eine Behandlung mit Taxilan versucht. Die nach diesem Grundsatz beobachteten Erfolge unserer Phenothiazin-Behandlungen scheinen durchaus den bekannten Erfolgen der Schockbehandlung vergleichbar. Sie waren

nicht nur durch eine Dämpfung, sondern auch durch eine Abkürzung der depressiven Phase gekennzeichnet.

Wenig Aussicht auf Erfolg besteht nach unserer Erfahrung nur bei eindeutig und vorwiegend *neurotischen Depressionen*. Zwar lassen sich auch diese Störungen durch die Phenothiazin-Behandlung bei ausreichender Dosierung dämpfen. Aber sie lassen sich nicht beseitigen, so lange der ursächliche Konflikt oder das ursächliche Trauma nicht verarbeitet wurde. Selbst wenn sie in der Klinik (d. h. in relativer Geborgenheit und Abgeschlossenheit) schwinden, pflegen sie nach der Entlassung des Kranken (d. h. nach der Rekonfrontierung mit seinen alten Schwierigkeiten) erneut aufzutreten.

Besonders erwähnt sei die Beobachtung eines an endogener Depression leidenden 50jährigen Mannes (Kr.-Blatt Nr. 161/58), daß sich unter der Behandlung mit Taxilan der Rhythmus seiner depressiven Tagesschwankungen verändert habe. Vor der Behandlung habe er den Höhepunkt seiner depressiven Verstimmung in den Morgenstunden erlebt. „Jetzt wundere ich mich, daß ich mich morgens immer am besten fühle.“

Manische Syndrome. *Nosologische Zuordnung.* Auch den behandelten manischen Syndromen lagen ganz verschiedene Leiden zugrunde: Organische Nervenleiden ebenso wie cyclophrene und schizophrene Erkrankungen. Die Zahl der behandelten Fälle ist jedoch vergleichsweise gering.

Da das manische Syndrom wie die Verwirrheitszustände mit motorischer Unruhe einen Prototyp der Excitation repräsentiert, der vorzugsweise auf neuroleptische Pharmaka anspricht und daher von DELAY u. DENIKER^{3,4} als Test für die Wirksamkeit eines Neurolepticums gewertet worden ist, wurde seine Behandlung mit Taxilan mit besonderer Aufmerksamkeit studiert. Die Behandlung mit Taxilan erreichte in der Tat eine erhebliche Dämpfung der maniakalischen Erregungen. Aber die Dämpfung durch Taxilan erschien vergleichsweise schwächer als die Dämpfung durch Chlorpromazin. Diese Beobachtung erklärt sich vielleicht dadurch, daß Taxilan eine geringere Benommenheit als Chlorpromazin erzielt. Trotzdem wurde Taxilan bei der Behandlung manischer Störungen bevorzugt, weil es verträglicher ist. Wenn eine Verstärkung seiner dämpfenden Wirkung erwünscht war, wurde es gegebenenfalls mit Doriden (α -Phenyl- α -äthyl-glutarsäureimid) kombiniert.

Zwangssyndrome. *Nosologische Zuordnung.* Unter den behandelten 3 Fällen befanden sich 2 chronische Zwangsneurosen und eine diagnostisch vorläufig nicht eindeutig klassifizierbare Kranke, bei der cycloide Verstimmungszustände allmählich in eine reine Zwangssymptomatik übergegangen waren.

Bei den üblichen Dosierungen bis zu 600 mg pro die wurde keine nennenswerte Symptombeeinflussung festgestellt. Indessen führte in

2 Fällen, die übrigens bereits eine wirkungslose Chlorpromazin-Behandlung hinter sich hatten, ein Dosisanstieg bis auf 1000 mg pro die zu bemerkenswerten Veränderungen.

Eine 33jährige Frau (Kr.-Blatt Nr. 1045/57) litt seit $1\frac{3}{4}$ Jahren an der Zwangsvorstellung, gravide zu sein und einen drohenden Abort verhüten zu müssen. Dieser Gedanke hatte sich zuletzt zu der Befürchtung generalisiert, sie könnte irgendwelcher Wertobjekte verlustig gehen.

Unter der hochdosierten Taxilan-Applikation erinnerte die streng katholische Kranke spontan traumatische Sexualerlebnisse aus der Frühpubescenz, die in einer früheren psychoanalytischen Behandlung unbewußt geblieben waren. Nach dem kathartischen Durchbruch dieser Erinnerungen verschwand das anankastische Syndrom binnen einer Woche vollständig. Zurück blieb eine Einbuße an Initiative und affektiver Ansprechbarkeit.

Bei der anderen Kranken handelte es sich um eine ebenfalls erfolglos psychoanalytisch vorbehandelte 33jährige Frau (Kr.-Blatt Nr. 20/58) mit einem schweren Waschzwang. 10 Tage nach Einleitung der Taxilan-Kur kam es zunächst zu einer starken nächtlichen Traum-Aktivierung, anschließend zu lebhaften Wachträumen bei Tage, die fließend in ein voll ausgeprägtes Delir übergingen. Sie halluzinierte einen giftigen Bleistift und Männer, die sie mit präparierten Zigaretten umbringen wollten. Im Zusammenhang mit dem dieserart symbolisierten Sexualkonflikt brachen heftige Aggressionen gegen den Ehemann durch. Nach Abklingen des Delirs in 3 Tagen unter Reduzierung der Dosen milderte sich die zwanghafte Beschmutzungsfurcht wesentlich.

Interessant erscheint, daß bei beiden Kranken der günstige klinische Effekt, dessen Nachhaltigkeit wegen der zu kurzen Nachbeobachtung fraglich bleibt, nicht in der Form direkter Symptomedämpfung eintrat, sondern über ein Zwischenstadium beunruhigender Mobilisierung des vorher unbewußten Konfliktstoffes.

Erst ein größeres Beobachtungsgut wird darüber Klarheit bringen können, ob dieses Zwischenstadium allein auf einer unspezifischen Verstärkung der zitierten Eigenwirkungen des Medikaments infolge der hohen Dosierung beruht oder ob an dem Zustandekommen des Effekts in spezifischer Weise die Ausgangslage des Zwangskranken mitbeteiligt ist.

III. Körperliche Begleiteffekte

Vorbemerkungen. Mit der Bedeutung der „sogenannten körperlichen Nebenwirkungen“ bei der Pharmako-Therapie der Psychosen haben sich ГРОБ u. Mitarb.¹² ausführlich beschäftigt. Es wird daher in den vorliegenden Ausführungen nicht näher darauf eingegangen und auf die Arbeit dieser Autoren verwiesen.

Als die meistdiskutierten körperlichen Begleitsymptome der Phenothiazin-Therapie sind zu nennen:

- a) Wirkungen auf die weißen Blutzellen,
- b) Wirkungen auf das Leber-Gallengang-System,
- c) Wirkungen auf das Hautorgan,
- d) Wirkungen auf die Stammhirnkerne,
- e) Wirkungen auf den Kreislauf.

Diese Wirkungen waren auch bei der Behandlung mit Taxilan zu prüfen.

Wirkungen auf das weiße Blutbild. Über die subtilen Veränderungen des weißen Blutbildes sind unsere Untersuchungen noch nicht abgeschlossen¹⁷.

Wir beobachteten nicht ganz selten ein Absinken der Gesamtleukocytenzahl im peripheren Blutbild auf 3500 pro mm³ und darunter eine prozentuale Verschiebung der Granulocyten und der unreifen Formen. In der Mehrzahl dieser Fälle gaben wir das Mittel weiter und registrierten bei täglichen Kontrollen einen allmählichen spontanen Wiederanstieg der Leukocytenzahl.

Als massive Veränderung des weißen Blutbildes ist ein Fall einer Agranulocytose bei einer im 40. Lebensjahr stehenden Kranken (Kr.-Blatt Nr. 253/58) zu erwähnen. Die Störung trat also wie bei der überwiegenden Mehrzahl aller bisher bekannten Agranulocytose-Fälle unter der Behandlung mit Phenothiazinen¹⁵ bei einer Frau zwischen dem 40. und 60. Tag der Behandlung auf, wurde durch unsere systematischen Blutbildkontrollen noch vor der Manifestation klinischer Komplikationen (Angina agranulocytotica) erfaßt und mit Erfolg behandelt.

Bei einer 19jährigen Kranken (Kr.-Blatt Nr. 1189/57) stellte sich in der 11. Kurwoche eine so ausgeprägte Leukopenie 2800 pro mm³ mit Granulocytopenie (28%) ein, daß ein Kurabbruch für erforderlich gehalten wurde, obwohl ebenfalls noch keine Schleimhauterscheinungen oder Temperatursteigerungen zu verzeichnen waren. Unter Gaben von ACTH und Nucleotrat bildeten sich die Veränderungen bald zurück. Da diese Kranke indessen in den vorausgegangenen eineinhalb Jahren mehrfach ausgiebig mit anderen Phenothiazinen behandelt worden war, ist pathogenetisch nicht sicher zu entscheiden, ob ihre Blutbildveränderungen allein Taxilan-Wirkung oder einen Summationseffekt der verschiedenen Phenothiazin-Kuren darstellen.

Die Gefahr der Agranulocytose-Entstehung durch Taxilan läßt sich auf Grund unserer bisherigen Untersuchungen noch nicht endgültig abschätzen. Es spricht aber bisher nichts dafür, daß mit dieser Komplikation mehr als bei anderen Phenothiazinen gerechnet werden müßte.

Wirkungen auf das Leber-Gallengang-System. Die Laboratoriumsuntersuchungen über die Wirkungen dieses Präparates auf das Leber-Gallengang-System sind ebenfalls noch nicht abgeschlossen¹⁷.

Die klinischen Untersuchungen ergaben *keinen* Fall eines manifesten Ikterus. Bemerkenswert ist der Behandlungsfall eines an einer endogenen Depression leidenden Kranken (Kr.-Blatt Nr. 161/58), der ein Jahr vor der Aufnahme in unsere Klinik in einem anderen Krankenhaus wegen desselben Leidens mit Chlorpromazin behandelt wurde und unter dieser

Behandlung an einem Ikterus erkrankte. Die Behandlung mit Chlorpromazin wurde abgesetzt. Die Behandlung mit Taxilan konnte jedoch ohne Komplikationen durchgeführt werden.

Wirkungen auf die Haut. Beim Pflegepersonal wurden seltener Hauterscheinungen als bei Chlorpromazin¹¹ beobachtet.

Bei den Kranken zeigten sich in mehreren Fällen Exacerbationen eines chronischen Ekzems, in 2 Fällen ein akutes Exanthem. Die Behandlung mit Taxilan wurde in diesen Fällen abgesetzt, in den übrigen Fällen fortgeführt. Die Entzündungen klangen ab. Stärkere Hauterscheinungen, wie sie etwa unter Chlorpromazin häufiger auftreten, wurden nicht beobachtet. Trotzdem empfehlen sich Praeventivmaßnahmen: Schutz vor Sonnenbestrahlung, Vermeidung allergenreicher Kost (Fisch, Erdbeeren, Tomaten usw.).

Wirkungen auf die Stammhirnkerne. Während die Wirkungen des Taxilans auf das Leber-Gallengang-System und auf das Hautorgan, soweit bisher beurteilbar, vergleichsweise gering waren, sind seine Wirkungen auf die Stammhirnkerne in Einzelfällen recht ausgeprägt, wenn auch wesentlich weniger stark als bei den Halogen-substituierten Piperazin-Phenothiazin-Verbindungen (Chlorperazin, Trifluoromethylperazin, Chlorperphenazin)¹⁶. Es handelt sich vor allem um hyperkinetisch-dystone Störungen, welche durch Krampferscheinungen im Bereich der Muskulatur des Facialis, Trigeminus und Hypoglossus und Dyskinesien der Extremitäten- und Stammesmuskulatur ausgezeichnet sind. Sie erinnern an die Erscheinungen nach Encephalitis lethargica. Mit diesen Erscheinungen teilt das hyperkinetisch-dystone Syndrom jedenfalls nicht nur die äußere Ähnlichkeit, sondern auch die auffällige psychische Beeinflussbarkeit. Es tritt zumeist in der ersten Behandlungswoche und vorzugsweise bei jüngeren männlichen Kranken auf. Das Syndrom erwies sich im übrigen trotz seines erschreckenden Erscheinungsbildes als ungefährlich. In unserer Klinik wurde es gelegentlich mit Injektionen von ATP oder Coffein*, in der Salpêtrière in Paris mit Injektionen von Spasmodolytica zu behandeln versucht; das Syndrom pflegt aber auch ohne diese Eingriffe zu schwinden. Die Behandlung mit Taxilan wurde zwar jeweils am gleichen Tage unterbrochen, konnte aber am nächstfolgenden Tage ohne weitere Komplikationen fortgesetzt werden.

* *Anmerkung bei der Korrektur.* Bei Untersuchungen über die pharmakologische Beeinflussbarkeit des hyperkinetisch-dystonen Syndroms erwies sich uns in jüngster Zeit das α -Phenyl- α -(diäthyl-aminoäthyl)-glutarsäureimid-hydrochlorid („Aturban“, Ciba) als äußerst gut wirksam. Die Injektion einer Lösung von 2,5 mg dieses Pharmakons in 1,0 ml aqua bidest. (Versuchspräparat 10870; im Handel sind bisher nur Tabletten des „Aturban“) vermochten bisher bei jedem dieser Syndrome innerhalb 10–20 min die hyperkinetisch-dystonen Störungen zu beseitigen. Bei diesem Vorgehen war es sogar möglich, die Phenothiazin-Therapie mit unveränderter Dosis fortzusetzen.

Wirkungen auf den Kreislauf. Gegenüber den anderen Piperazinylderivaten des Phenothiazins zeichnet sich das Taxilan durch geringere Beeinträchtigungen des Kreislaufs aus. Es kann gelegentlich unter Taxilan, ähnlich wie beim Chlorpromazin, besonders in den ersten Behandlungstagen zu Kollapsneigungen kommen; so quälende cardiale Sensationen und so massive Kollapszustände, wie wir sie bei der Verabfolgung von Halogen-substituierten Piperazinylderivaten des Phenothiazins beobachteten, sahen wir beim Taxilan hingegen kaum. Bei längerer Verabreichung pflegt die Kreislauf-Verträglichkeit eher zuzunehmen; es mag erwähnt werden, daß ein Kranker mit einer Tagesdosis von 500 mg ohne die geringsten Beschwerden längere Zeit Luftschaukel fuhr.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die Taxilan-Behandlung auch bei relativ hoher Dosierung und langer Kurdauer nur in erfreulich geringem Umfang zu störenden körperlichen Begleiteffekten führt. Im Vergleich zum Chlorpromazin ist insbesondere die bessere Kreislauf-Verträglichkeit bemerkenswert. Auch scheint das Taxilan keinen nennenswerten Einfluß auf die Sehfunktion auszuüben.

Immerhin erscheint bei einer ambulanten Anwendung des Präparates eine laufende Kontrolle der Kreislaufverhältnisse, des weißen Blutbildes und der Leberfunktion ratsam.

Zusammenfassung

Es wird über die klinischen Erfahrungen mit einem neuen, seit März 1957 bei 174 psychiatrischen Kranken erprobten Halogen-freien Piperazin-Phenothiazin-Körper (Taxilan) berichtet.

1. Seine *Eigenwirkungen* kennzeichnen sich durch eine mit der Kurdauer abnehmende geringe Benommenheit und deutliche Dämpfung des Antriebs und der Stimmung.

2. Sein *klinischer Effekt* zeichnet sich aus durch eine prompte und gute Wirkung insonderheit auf Syndrome mit abnormer Antriebssteigerung, affektiver Spannung und Hyperkinese.

3. Die *körperlichen Begleiteffekte* der Taxilan-Behandlung entsprechen denen, die bei der Therapie mit anderen Piperazin-Derivaten des Phenothiazins beobachtet werden. Sie erscheinen jedoch geringer als die Nebenwirkungen der Halogen-substituierten Piperazin-Phenothiazin-Verbindungen.

Sämtliche Wirkungen korrespondieren weitgehend mit den Besonderheiten der *chemischen Struktur*. Die Zugehörigkeit zur Gruppe der Piperazin-Phenothiazin-Verbindungen ergibt — verglichen mit den Phenothiazin-Verbindungen mit anderen Seitenketten — eine *überlegene therapeutische Wirksamkeit*. Der Verzicht auf eine Halogen-Substitution veranlaßt — verglichen mit den Halogen-substituierten Verbindungen derselben Gruppe — einerseits eine *höhere Dosierung*, andererseits eine

geringere Ausprägung der gruppeneigentlichen körperlichen Begleiteffekte auf das Stammhirn und andere Systeme.

Die günstigen therapeutischen Effekte und die vergleichsweise an Häufigkeit und Ausmaß unerheblichen Nebenerscheinungen gaben uns Veranlassung, das Mittel für den *Versuch einer ambulanten Dauerbehandlung* klinikentlassener schizoformer Psychosen auszuwählen. Ziel dieser Untersuchung wird sein, durch breit angelegte katamnestische Erhebungen ein Urteil darüber zu gewinnen, ob durch fortgesetzte Erhaltungstherapie weitere Krankheitsmanifestationen an Zahl verringert, verzögert oder abgeschwächt werden können.

Literatur

- ¹ BAEYER, W. v.: Die moderne psychiatrische Schockbehandlung. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1951. — ² COLE, J. O., S. ROSS and L. BOUTHILET: Report of the working conference on the status and improvement of clinical drug evaluation reports. Washington, 14./15. 1. 1957 (im Druck). — ³ DELAY, J., P. DENIKER and R. ROBERT: Quatre années d'expérience de la chlorpromazine dans le traitement des psychoses. *Presse méd.* **64**, 493—496 (1956). — ⁴ DELAY, J., and P. DENIKER: Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. In: S. GARRATINI u. V. GHETTI (Herausgeber): *Psychotropic Drugs*, 485—501. Amsterdam, London, New York, Princeton: Elsevier Publishing Company 1957. — ⁵ DENIKER, P.: Hibernothérapies et médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique. *Encéphale* **46**, 188—306 (1957). — ⁶ DITTFURTH, H. v.: Anwendungsmöglichkeiten des Megaphens in der psychiatrischen Klinik und Forschung. *Nervenarzt* **26**, 54—59 (1955). — ⁷ FLÜGEL, F., u. D. BENTE: Das akinetisch-abulische Syndrom und seine Bedeutung für die pharmakologisch-psychiatrische Forschung. *Dtsch. med. Wschr.* **1956**, 2071—2074. — ⁸ FREYHAN, F. A.: Psychomotilität, extra-pyramidale Syndrome und Wirkungsweisen neuroleptischer Therapien. *Nervenarzt* **28**, 504—509 (1957). — ⁹ HARTMANN, K., J. HIÖB u. H. HIPPIUS: Zur vergleichenden Psychopathologie der Schock- und Phenothiazinwirkungen. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **23**, 354—366 (1955). — ¹⁰ HIMWICH, H. E., F. RINALDI and D. WILLIS: An examination of phenothiazine derivatives with comparison of their effects on the alerting reaction, chemical structure and therapeutic efficacy. *J. nerv. ment. Dis.* **124**, 53—57 (1956). — ¹¹ HIÖB, J., u. H. HIPPIUS: Überempfindlichkeitserscheinungen der Haut durch Megaphen. *Ärztl. Wschr.* **1955**, 501—504. — ¹² HIÖB, J., H. HIPPIUS u. K. KANIG: Über die Bedeutung „körperlicher Nebenwirkungen“ bei der Pharmako-Therapie der Psychosen. *Wien. Z. Nervenheilk.* **15**, 135 bis 147 (1958). — ¹³ HIPPIUS, H.: Theoretische Aspekte der psychiatrischen Phenothiazin-Therapie. Vortrag vor der Berliner Ges. Neurol. Psychiat., 19. 11. 1957 (Referat: *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **145**, 168 (1958)). — ¹⁴ HIPPIUS, H.: Zur modernen Phenothiazin-Therapie in der Psychiatrie. *Berl. Med.* **9**, 49—51 (1958). — ¹⁵ HIPPIUS, H., u. K. KANIG: Die Agranulocytose unter neuropsychiatrischer Phenothiazin-Therapie. *Ärztl. Wschr.* **1958**, 501—507. — ¹⁶ HIPPIUS, H., u. K. KANIG: Neue Phenothiazin-Derivate für die psychiatrische Pharmako-Therapie. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **26**, Heft 10/11 (1958). — ¹⁷ HIPPIUS, H., u. K. KANIG: in Vorbereitung. — ¹⁸ JANZARIK, W.: Zur Psychopathologie der Megaphenwirkung. *Nervenarzt* **25**, 330—335 (1954). — ¹⁹ JASPERS, K.: Allgemeine Psychopathologie. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1946. — ²⁰ KOLLE, K., u. M. MIKOREY: Künstlicher Winterschlaf in der Psychiatrie. *Dtsch. med. Wschr.* **1953**, 1723—1724. — ²¹ KOLLE, K., u. K. T. RUCKDESCHEL: Megaphenbehandlung in der Psychiatrie. *Münch. med.*

Wschr. **1954**, 533—536. — ²² MAYR, F.: Erfahrungen mit der Largactil-Behandlung in der Anstaltspsychiatrie. Ther. Umsch. **1955**, 184—191. — ²³ MEYER, H. H.: Die Winterschlafbehandlung in der Psychiatrie und Neurologie. Dtsch. med. Wschr. **1953**, 1097—1100. — ²⁴ NIESCHULZ, O., I. HOFFMANN u. K. POPENDIKER: Pharmakologische Untersuchungen über N-Methylpiperaziny-N'-propyl-phenothiazin. Arzneimittel-Forsch. **8**, 199—210 (1958). — ²⁵ PANSE, F.: Der medikamentöse „Winterschlaf“ (ohne Unterkühlung) in der Psychiatrie. Med. Klin. **1953**, 1344 bis 1345. — ²⁶ RATSCHOW, M.: Der Heilschlaf mit Phenothiazin-Derivaten (Atosil und Megaphen). Medizinische **1953**, 1351—1354. — ²⁷ SELBACH, H.: Grundregeln der vegetativen Dynamik. (Zur Analyse biologischer Einschwingvorgänge.) Arch. Ohr., Nas., u. Kehlk.-Heilk. **163**, 250—253 (1953). — ²⁸ SELBACH, C., u. H. SELBACH: Phenothiazinwirkung und somato-psychische Dynamik. Nervenarzt **27**, 145—149 (1956). — ²⁹ STAEHELIN, J. E., u. P. KIELHOLZ: Largactil, ein neues vegetatives Dämpfungsmittel bei psychischen Störungen. Schweiz. med. Wschr. **1953**, 581—586.

Dr. H. ENSS, Dr. K. HARTMANN, Dr. H. HIPPIUS und Dr. Dr. H.-E. RICHTER,
 Psychiatrische und Neurologische Klinik der Freien Universität Berlin,
 Berlin-Charlottenburg 9, Nußbaumallee 38