

Aus der Universitätsklinik für psychische und Nervenkrankheiten in Göttingen
(ehem. Direktor: Prof. Dr. EWALD)

**Klinische Erfahrungen
bei der Reserpinbehandlung schizophrener Psychosen
unter besonderer Berücksichtigung der Beziehungen
zwischen somatischen Befunden und EEG* ****

Von
H. BAYREUTHER und H. RADTKE

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. Juli 1958)

Nach Einführung des Reserpins¹, einer sogenannten „psychotropen Substanz“ in die somatische Therapie der Psychosen hat die Frage nach der Bedeutung des Vegetativums schlechthin für die Pathogenese der Geistesstörungen oder Geisteskrankheiten erneut an Interesse gewonnen. Handelt es sich doch beim Reserpin um ein Medikament, das nach bisherigen klinischen Beobachtungen (FLÜGEL, AVENARIUS, FREYHAN u. a.) und tierexperimentellen Untersuchungen (BEIN u. Mitarb., GANGLOFF u. MONNIER) die vegetativen Zentren des Hirnstammes und das extrapyramidalen System besonders intensiv beeinflußt. Es greift also auf der Ebene vegetativer Regulationen und extrapyramidalen Tiefenmechanismen an, in deren funktionalem Versagen EWALD einen pathogenetisch wichtigen Faktor der Schizophrenie vermutet. Im Rahmen klinischer Untersuchungen galt es, nicht nur die Frage zu beantworten, welchen Einfluß das Reserpin auf die Befunde nimmt, die den Funktionszustand jener vegetativen Zentren repräsentieren, sondern auch zu prüfen, welche durch die Psychose bedingten Veränderungen bereits vorlagen. Da die Reserpinwirkungen pharmakologisch in ihren Hauptzügen bekannt sind, sahen wir unsere Aufgabe darin, jene Faktoren zu suchen, die diese modifizieren. Die Entscheidung dieser Fragestellung setzt den Versuch quantitativer Arbeitsweise voraus. Als Grundlage hierfür bietet sich bei Untersuchung einer Medikamentenwirkung die Dosierung an. Es war also zu ermitteln, welche Faktoren bedingen bei gleicher Dosis einen Unterschied in der Wirkung, oder bei gleicher Wirkung einen Unterschied in der Dosis.

* Herrn Prof. G. EWALD zum 70. Geburtstag.

** Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

¹ Versuchsmengen von Reserpin stellte freundlicherweise die Fa. Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach/Riss zur Verfügung.

Als leicht zugängliche Untersuchungsobjekte boten sich zur Beobachtung vegetativer Regulationen die Kreislauffunktion (Blutdruck, Pulsfrequenz) und die Körpertemperatur einstellung an. Die Wirkung auf das extrapyramidal-motorische System ließ sich mittels regelmäßiger Registrierung der Ausbildung des Parkinsonsyndroms erfassen. — Darüberhinaus konnten Veränderungen des cerebralen bioelektrischen Geschehens im Elektrencephalogramm (EEG) verfolgt werden. Das Verhalten der serologischen Befunde wurde durch entsprechende Untersuchungen berücksichtigt.

Material und Methodik

Aus einer größeren Anzahl ausschließlich mit Reserpin (handelsüblich unter den Namen Sedaraupin [Boehringer], Serpasil [Ciba]) behandelter Psychosen wurden die Schizophrenien ausgewählt. Wie aus Tab. 1 ersichtlich, handelt es sich um 49 männliche Kranke, die während der Reserpin-Behandlung im Anfang des 4. Lebensjahrzehntes standen. Nur in einem Drittel konnte ein „frischer“ Prozeß angenommen werden, d. h. die Anamnese war kürzer als 1 Jahr. Im Mittel betrug sie etwa 3 Jahre. Es handelt sich somit um relativ spät erkrankte Patienten mit entsprechend günstiger Prognose. Es überwogen daher, vom Gesichtspunkt

Tabelle 1. Gliederung der mit Reserpin behandelten Fälle nach den wichtigsten anamnestischen und klinischen Gesichtspunkten

	Schiz. Ges.	Par.- hall. Schiz.	Kat.	Heb.	Verlaufsform		
					schubw.	chron.	progr.
Anzahl	49	16	26	7	36	8	5
Alter	32,5	35,7	32,0	27,0	34,5	27,6	26,2
Anteil %		33	53	14	74	16	10
Verl. Dauer vor Beh.	3,2	8,1	3,2	2,0	3,5	1,0	3,0
Anteil frischer Erkr. % . .	35	31	39	29	36	38	20
Anteil chron.-progr. Verl. .	27	19	23	57			
Anteil erbl. Bel. %	41	31	46	75	42	50	20
Schubdauer (Klin. Aufenth.)							
Tage	115	89	121	152	99	153	174
Behandl.-Dauer Tage . . .	49	41	51	64	48	41	79

der Verlaufsform betrachtet, die schubweisen Verläufe (75%). In nur einem Drittel zeichnete sich ein chronisch-progressiver Verlaufstypus ab. In allen Fällen bestanden akute Psychosen, die stationärer Behandlung bedurften. Zur Kennzeichnung der klinischen Form der Erkrankung unterschieden wir nach den 3 Hauptgruppen paranoid-halluzinatorische Schizophrenie, Katatonie und Hebephrenie. Die Hälfte der Fälle gehörte zur Gruppe der Katatonien, ein Drittel zu denjenigen der paranoid-halluzinatorischen Schizophrenien. Der Rest zeigte hebephrene Bilder, wobei es sich jedoch ausweislich des für reine Hebephrenien recht hohen Erkrankungsalters von durchschnittlich 25 Jahren um prognostisch relativ günstige Fälle handelte. Insgesamt kann die Unterteilung nach Erkrankungsform als eine

Rangfolge hinsichtlich der Prognose gelten: Der ungünstige Pol wurde von den Hebephrenien gebildet. In dieser Richtung stieg der Anteil von Fällen mit erblicher Belastung von 31% auf 75%, derjenigen der progredienten Verläufe von 19% auf 57%, die Schubdauer von 89 auf 152 Tage. Das Lebensalter verhielt sich entgegengesetzt. In dieser Gruppeneinteilung kommt somit die Fähigkeit der Psychose zur spontanen Remission zum Ausdruck, welche sicher auch für die Reserpin-Behandlung von wesentlicher Bedeutung ist.

Tabelle 2. *Die Beziehungen zwischen klinischer Schizophrenieform und Reserpin-Behandlung*

		Schizo- phrenie, Gesamt	Par.-hall. Schizo- phrenie	Katatonie	Hebephrenie
Alter bei Erkrankungsbeginn Jahre	29,3	27,6	28,8	25,0	
bei behandeltem Schub Jahre	32,5	35,7	32,0	27,0	
Schubdauer (Kliniksaufenthalt)	115	89	121	152	
Reserpin-Behandlung					
Behandlungsdauer	Tag	49	41	51	64
Tagesdosis, Mittelwert	mg	11,2	10,9	11,8	12,7
	mg/kg	0,177	0,169	0,165	0,200
Gesamtdosis	mg	572	450	575	837
	mg/kg	8,8	6,9	8,9	12,6
Kreislauf vor Behandlung					
Blutdr., Abweichung von der Norm					
systolisch	mm Hg	+1	+1	+1	-1
diastolisch	mm Hg	0	0	-1	0
Amplitude	mm Hg	+1	+1	+2	-1
Pulzfrequenz		78	81	77	72
Gewichtsveränderung durch Behandlung	kg	+1,0	+1,4	+1,4	-0,6
Anzahl		49	16	26	7

Im Durchschnitt des Gesamtkollektives wurde etwa 50 Tage lang Reserpin verabreicht. Die mittlere Reserpin-Tagesdosis betrug 11,2 mg (= 0,18 mg/kg); es wurde also eine „hochdosierte“ Therapie betrieben. Eine Kur erforderte insgesamt etwa 600 mg (= 9 mg/kg) Reserpin. Der benötigte Klinikaufenthalt betrug fast 4 Monate. Da wir im „Kliniksaufenthalt“ ein Maß für die „Schubdauer“ zu gewinnen versuchten, sind hierin auch die Zeiten vorübergehender Entlassungen enthalten.

Die Daten der Behandlung ändern sich, wenn man den Spontanverlauf — wie in Tab. 1 geschehen — durch Unterscheidung nach Erkrankungs- bzw. Verlaufform berücksichtigt: Schubdauer und Behandlungszeit steigen mit Verschlechterung der Prognose. Die Hebephrenen benötigen, wie in Tab. 2 wiedergegeben, mit 13 mg/kg Gesamtdosis die doppelte Menge wie die paranoid-halluzinatorischen Schizophrenen. Ebenso fiel bei ihnen die mittlere Tagesdosis am höchsten aus. Sie übertraf die der letztgenannten Gruppe um 20%. Die Katatonien standen — was Behandlungs- und Schubdauer sowie Dosierung anbelangt — zwischen diesen beiden Gruppen.

Insgesamt stimmen die von uns ermittelten Daten der Reserpin-Behandlung gut mit den Ergebnissen anderer Autoren (BAUMBERGER, FINKE, FREYHAN, NOCE, STOLL u. a.) überein. Es liegt die Annahme nahe, daß die bekannten, durch Lebensalter, Klinik, Symptomatik usw. gegebenen prognostischen Kriterien für das Ausmaß der Reserpinbehandlung bestimmt sind. Wie bei den übrigen somatischen Behandlungsmethoden liegt auch bei der Reserpin-Behandlung das therapeutische Problem bei der Hebephrenie. In diesem Punkt sind alle Untersucher einig (BARSA, BAUMBERGER, BLEULER, FREMMING, HUCHTEMANN, JERI, KLINE, LUSTIG, MEYER, PERREGAARD, PFLUGFELDER u. a.).

Tabelle 3. *Die Beziehungen zwischen psychopathologischen Symptomen und der Reserpin-Behandlung*

		paranoid	par. und hall.	halluzin.	kataton	hebephren
Alter bei Krankheitsbeginn bei behandeltem Schub		32,7 35,8	35,9 38,1	33,2 35,6	28,8 32,0	25,0 27,0
Schubdauer (Kliniksaufenthalt)	Tage	101	102	111	121	152
Reserpin-Behandlung						
Behandlungsdauer	Tage	39	37	46	51	64
Tagesdosis (Mittel)	mg	10,9	10,8	11,3	11,8	12,7
	mg/kg	0,166	0,165	0,169	0,169	0,200
Gesamtdosis	mg	427	406	535	575	837
	mg/kg	6,62	6,15	8,01	8,90	12,6
Kreislauf vor Behandlung						
Blutdr., Abweich. v. d. Norm						
systolisch	mm Hg	+ 4	+ 4	+ 2	+ 1	- 1
diastolisch	mm Hg	+ 1	+ 4	+ 2	- 1	0
Amplitude	mm Hg	+ 3	0	0	+ 2	- 1
Pulsfrequenz		78	81	80	76	72
Gewichtsveränderung	kg	+ 1,3	+ 1,2	+ 1,2	+ 1,0	- 0,6
Anzahl		21	14	12	25	7

Da in bezug auf die Schizophrenie-Untergruppen unterschiedliche Einteilungen gebraucht werden, haben wir untersucht, welche Bedeutung die *Hauptsymptome* (unabhängig von der Untergruppeneinteilung) für die Behandlung besitzen. Die Ergebnisse sind in Tab. 3 wiedergegeben: Auch bei dieser Einteilung läßt sich eine Rangfolge bilden, die mit der Gruppe der „paranoiden“ Symptome beginnt und mit derjenigen der „hebephrenen“ endet. In gleicher Richtung sinkt auch das Durchschnittsalter. Symptom und somit auch Lebensalter bestimmen Schubdauer und Reserpin-Behandlung. Umgekehrt wird man vermuten können, daß die Symptome in dieser Rangordnung auf Reserpin ansprechen.

Da die Kreislaufwirkung des Reserpins untersucht werden soll, wurde zunächst die *Kreislaufeinstellung* unserer Patienten während der akuten Psychose *vor* Beginn der Behandlung kontrolliert. Hierbei war das Lebensalter zu berücksichtigen. Im Gesamtkollektiv ergaben sich Blutdruckwerte, die den von MASTER angegebenen Normalwerten entsprachen. Erst nach Berücksichtigung des aktuellen psychischen Befundes trat die für die Schizophrenie bekannte und charakteristische Neigung

zu Hypotonie in Erscheinung: Bei Fehlen von Erregung oder Stupor und bei ausgelielter Stimmungslage blieb der Blutdruck um etwas mehr als 5% hinter der Altersnorm zurück. Bei Abweichungen von der Indifferenzlage überschritt er die Norm bestenfalls um einen geringen Betrag. Die Blutdruckregulation spielte sich also bei den Patienten auf einem im ganzen erniedrigten Niveau ab. Die gefundene Niveausenkung entspricht den Ergebnissen anderer Untersucher; sie wird z. B. von HOSKINS mit etwa 10% angegeben.

Bei Abweichungen des Blutdruckes von der Mittellage veränderten sich Pulsfrequenz und Körpertemperatur gleichsinnig.

In Tab. 2 u. 3 ist die Kreislaufeinstellung während der akuten Psychose getrennt nach Diagnose und Symptomgruppe angegeben. Hierbei tritt die Fehleinstellung nicht zutage, solange der aktuelle psychische Befund dem entgegensteht. Dieser dürfte somit auch die Rangfolge der Blutdruckabweichungen mitbestimmen. Dennoch scheint die regulative Schwäche am hebephrenen Flügel am ausgeprägtesten zu sein. Auch das Verhalten des Körpergewichtes im Verlauf der Behandlung weist auf die Bedeutung der pathologisch veränderten diencephalen Regulation hin: Die Gewichtszunahme nach Reserpin fiel bei den Hebephrenen am schlechtesten aus.

Weiterhin ließen sich während der akuten Psychose (vor der Reserpin-Behandlung) *Veränderungen der serologischen Befunde* feststellen. Sie waren gekennzeichnet durch eine leichte Erhöhung der BKS, Albuminverminderung mit Globulinvermehrung bei normalem Gesamteiweißgehalt, schwach positiver Takata-Reaktion, Rest-N- und Bilirubinerhöhung sowie Eosinopenie. Die Einzelheiten sind aus Tab. 4 zu entnehmen. Diese Befunde waren nach der Behandlung und in der Remission normal. Die Normalisierung trat also während der Reserpinkur ein. Den genauen Zeitpunkt können wir nicht angeben, vermuten aber auf Grund eigener nicht abgeschlossener Untersuchungen, daß sie etwa in der 3. Woche einsetzt. FAUST gab als Termin für den Ausgleich der Eiweißveränderungen den 22. bis 24. Tag an. Dieser Zeitpunkt entsprach nach den weiter unten dargelegten Ergebnissen der Phase der vegetativen Umstellung mit dem Ausbruch des Parkinsonsyndromes.

Das EEG der Patienten wurde, soweit es der psychische Zustand nur zuließ, laufend kontrolliert. Nach Aussonderung nicht verwertbarer Ableitungen standen uns 137 Befunde — davon 86 aus der Zeit während der Reserpin-Medikation — zur Verfügung. Gleichzeitig mit der EEG-Ableitung wurden die in Abb. 1—3 wiedergegebenen klinischen Daten registriert, so daß eine *Simultandarstellung zusammengehöriger klinischer und elektrencephalographischer Befunde* möglich wurde¹.

Die Registrierung der Hirnaktion erfolgte mit einem 12fach schreibenden Elektrencephalographen der Fa. Schwarzer, München-Alfeld. Die Ableitungen wurden nach einem an der hiesigen Klinik routinemäßig angewandten Schema zu einer Bezugselektrode (homo- und kontralaterales Ohr, Scheitel) und in bipolar-longitudinaler Schaltung mit einer Papiergeeschwindigkeit von 16^{2/3} mm/sec und einer Zeitkonstanten von 0,3/sec durchgeführt. Da auf regionale Unterschiede der Hirnaktion in diesem Zusammenhang nicht eingegangen werden soll, gelangte nur das EEG der Parieto-occipitalregion zur Beurteilung, zumal die Aktion der übrigen Punktpaare bei psychotischen Patienten durch Bewegungsartefakte, Muskelpotentiale usw. häufig gestört war. Folgende, das Hirnstrombild im wesentlichen bestimmende Komponenten wurden bei der Auswertung desselben berücksichtigt:

1. Verhalten der Alphawellen hinsichtlich Amplitude, Frequenz und Kontinuität.

¹ Die für Abb. 1—3 erforderlichen graphischen Arbeiten wurden von der Fa. Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach/Riss, übernommen, der wir hiermit unseren Dank aussprechen.

Tabelle 4a. Serologische Befunde vor und nach Reserpin-Behandlung
(Befunde von 16 männlichen Schizophrenen)

		Blutk.-Senkung		Takata mg-%	Rest-N mg-%	Bilirub. mg-%	Leucoc. 1000/mm ³	Eos./ mm ³
		1 Std	2 Std					
Gesamt	vor	4,4	10,8	72,6	29,3	0,54	9,57	81
	nach	3,3	7,7	95,0	26,7	0,41	12,2	92
Davon Diagnose								
par.-hall. Schiz.	vor	6,2	13,2	72,0	32,1	0,50	9,35	41
	nach	2,5	6,5	87,5	27,2	0,48	14,0	72
Katatonie	vor	5,5	19,2	60,0	34,5	0,94	8,80	44
	nach	5,2	12,0	92,5	27,0	0,71	9,4	95
Hebephrenie	vor	4,3	16,2	58,7	34,0	0,60	8,90	65
	nach	3,5	11,2	90,2	26,0	0,45	10,3	89
Davon Verlaufsform								
schubweise	vor	4,1	8,9	82,0	28,0	0,57	8,98	81
	nach	2,9	6,8	97,0	26,6	0,35	13,1	91
chron.-progr.	vor	4,8	14,0	68,3	31,5	0,50	10,6	81
	nach	3,8	9,2	91,7	27,1	0,52	10,6	95

Tabelle 4b. Serum-Eiweiß-Befunde vor und nach Reserpin-Behandlung
(Befunde von 16 männlichen Schizophrenen)

		Gesamt- Eiweiß g-%	Al- bumine %	Globuline			
				Alpha 1 %	Alpha 2 %	Beta %	Gamma %
Gesamt	vor	7,10	55,3	5,6	9,5	11,5	17,9
	nach	6,96	57,2	4,8	9,3	12,4	15,9
Davon Diagnose							
par.-hall. Schiz.	vor	6,98	52,9	6,3	10,8	11,9	18,1
	nach	6,93	58,0	4,3	9,9	12,0	13,2
Katatonie	vor	6,90	54,0	5,4	8,3	10,7	21,5
	nach	7,05	57,8	5,5	9,5	11,1	16,0
Hebephrenie	vor	7,10	55,1	5,6	9,1	11,2	18,7
	nach	7,10	56,2	4,6	10,0	13,0	16,5
Davon Verlaufsform							
schubweise	vor	7,09	56,0	5,5	10,1	11,2	18,1
	nach	6,92	58,3	4,7	9,2	11,7	15,1
chron.-progr.	vor	7,10	54,3	5,8	10,1	12,0	17,8
	nach	7,05	55,2	5,1	9,5	13,3	16,9

2. Vorkommen langsamer Spannungsabläufe, und zwar getrennt nach Theta- und Delta-Wellen. 3. Aufkommen steiler Wellen und krampfstromverdächtiger Abläufe. 4. Ausprägung der Beta-Wellen. Da nach Durchsicht der hirnelektrischen Befunde Seitendifferenzen keine wesentliche Rolle spielten, haben wir auf ihre Darstellung

zwecks besserer Übersicht verzichtet. Für die graphische Darstellung der EEG-Befunde in Abb. 1—3 wandten wir folgende Methode an: Zur Erfassung gradueller Unterschiede bei allen nicht gemessenen Komponenten (Amplitudenkonstanz der Alphawellen, Kontinuität der Alphawellen, Vorkommen von Theta-, Delta und Beta-Wellen sowie steiler Wellen bzw. krampfstromverdächtiger Abläufe) wurde ein Kennzifferverfahren gewählt. Auf diese Weise konnten aus den „Leerableitungen“ „Normalwerte“ gebildet werden. Sie erwiesen sich als altersabhängig. Diese empirischen „Altersnormalwerte“ wurden der Erfassung von Veränderungen der Befunde während der Behandlung zugrunde gelegt. Die Abweichungen davon wurden in Prozent angegeben. Auch die therapiebedingten Veränderungen der durch Zahlenwerte ausdrückbaren Komponenten (z. B. Frequenzen und Amplituden) wurden mit dem gleichen Verfahren dargestellt. Die Kurven geben daher auch hierfür Abweichungen von der „Altersnorm“ in Prozenten an. Dieses Vorgehen erwies sich als praktisch gut brauchbar, sobald den Mittelwerten etwa 10 Beobachtungen zugrunde lagen.

Soll nun die Entfaltung der Reserpin-Wirkung untersucht werden, so müssen die beschriebenen Besonderheiten des Krankengutes als Ausgangszustand zugrunde gelegt werden. Es kann kein Zweifel daran bestehen, daß sich hierbei pathophysiologisch unterschiedliche Zustände gegenüberstehen. In der nach klinischen Gesichtspunkten getroffenen Gruppierung glauben wir, eine Abstufung der pathophysiologischen Veränderungen in Form einer Rangfolge als Gruppenmerkmal vor uns zu haben. Diese Gruppenmerkmale, die sich, wie bereits durch Beispiele belegt, auch für den Ablauf der ganzen Reserpinkur als entscheidend erwiesen, sollen nun auch bei der Entwicklung des Reserpineffektes im Laufe der Behandlung berücksichtigt werden.

Ergebnisse

Die im Ablauf der Reserpinkur erhobenen Befunde haben wir unter dem Gesichtspunkt der *Dauer der Behandlung* (Abb. 1), der *Dosierung* des Reserpins (Abb. 2) und der *Wirkung auf das extrapyramidal-motorische System — Parkinsonsyndrom —* (Abb. 3) zusammengefaßt.

Die Abb. 1 gibt einen *Überblick über die Entwicklung des Befunde im Verlauf der Reserpinkur*. Auf der Abszisse ist die Behandlungsdauer bis zum Tage der jeweiligen Ableitung in Tagen in logarithmischem Maßstab zur Darstellung gebracht. Die vor und nach der Behandlung erhobenen Befunde sind hinzugefügt. In bezug auf die Reserpindosis wurde zwischen „Tagesdosis“ (= Dosis am Tage der Ableitung), „mittlerer Tagesdosis“ (= Gesamtdosis/Anzahl der Behandlungstage) und „Gesamtdosis“ (= bis zum Tage der Ableitung verabreichtes Reserpin) unterschieden. Zur Darstellung des psychischen Befundes wurde ein Kennzifferverfahren benutzt, mit dem wir versuchten, die Grade der Erregung und Stimmung zu erfassen. Mit gleicher Methode wurde die Intensität des Parkinsonsyndroms (\emptyset , +, ++, +++) registriert. Zum Verständnis der Abb. 1 muß vorausgeschickt werden, daß die Höhe der Dosis am Krankenbett den individuellen Erfordernissen angepaßt wurde. Legt man nur die Behandlungsdauer der Anordnung zugrunde, so verteilen sich hoch und niedrig dosierte Fälle etwa gleichmäßig über die

Skala. Entsprechend fällt die mittlere Tagesdosis (Diagr. A 2) nicht unterschiedlich aus. In Abb. 1 treten somit Differenzen hinsichtlich der Reserpin-Empfindlichkeit *nicht* in Erscheinung. Es lässt sich daher die Entwicklung des Reserpineffektes im Laufe der Kur gut demonstrieren: Er besteht in einem Ausgleich des psychischen Befundes (Diagr. B 1 u. 2), einer dämpfenden Wirkung auf die Kreislauffunktionen (Diagr. C 2a—c, C 3) und Körpertemperatur (Diagr. C 4). Dieser Effekt geht der Manifestation extrapyramidaler Symptome voraus. Erst in der 3. Woche kommt es zur Ausbildung eines Parkinsonsyndroms. Hiermit ist eine Umkehr des *dämpfenden* Effektes in einen *erregenden* verbunden. Die ersten Auswirkungen des Reserpins auf die Hirnaktion sind zwischen dem 3. und 5. Tage nachzuweisen. Die Amplitude der Alphawellen (Diagr. D 1a) lässt in den ersten Tagen ein deutliches Absinken erkennen. Anschließend kommt es zu einem Anstieg über den Ausgangswert hinaus, später trotz weiterer medikamentöser Behandlung zu einem Abklingen dieses Effektes. Die Alphafrequenz (Diagr. D 1c) erfährt zunächst eine Verminderung. Nach Erreichen eines Tiefpunktes etwa um den 20. Tag ist während der restlichen Behandlungszeit trotz gleichbleibender Dosierung wieder eine Frequenzerhöhung zu beobachten. Die Zahl der Theta- und Deltawellen (Diagr. D 2 und 3) steigt dagegen mit zunehmender Behandlungsdauer stetig an. Dabei treten, wie zu erwarten, die Thetawellen früher auf als die Deltawellen, während gegen Ende der Medikation die Verlangsamung des Grundrhythmus von beiden Wellentypen gemeinsam bestimmt wird. Das Vorkommen steiler Wellen oder krampfstromverdächtiger Abläufe (Diagr. D 4) zeigt ein leichtes Ansteigen in den ersten Tagen, dann entsprechend dem Verhalten langsamer Spannungsabläufe — die im wesentlichen das Ausmaß der Allgemeinveränderungen bestimmen — eine Zunahme bis gegen Ende der Behandlung. Die Kurve der Betawellenaktivität (Diagr. D 5) lässt 2 Gipfel erkennen, von denen der erste (vgl. die 2. Diagr.-Säule der Abb. 1) durch das EEG der paranoid-halluzinatorischen, der zweite durch das Hirnstrombild der katatonen Schizophrenen bestimmt ist. Nach Absetzen des Reserpins klingen die auf die einzelnen Komponenten des Hirnstrombildes erzielten Effekte zwar rasch ab, jedoch sind die Ausgangswerte nach 6 Tagen noch nicht wieder erreicht.

Überblickt man die in Abb. 1 graphisch dargestellten Ergebnisse sämtlicher Befunde, so lassen sich mit guter Übereinstimmung *drei Phasen* gegeneinander abgrenzen: Eine *dämpfende* oder *sedative* Phase geht nach Ablauf von etwa 1 Woche in eine zweite über, die in der Gesamtkonstellation vornehmlich durch *Erregung* gekennzeichnet ist und vielfach als „*Turbulenzphase*“ bezeichnet wird. Dieser schließt sich als letzte, etwa mit der 4. Woche beginnend die „*Integrationsphase*“ an. Es wechseln unter Einwirkung des *gleichen Medikamentes* Perioden unterschiedlicher

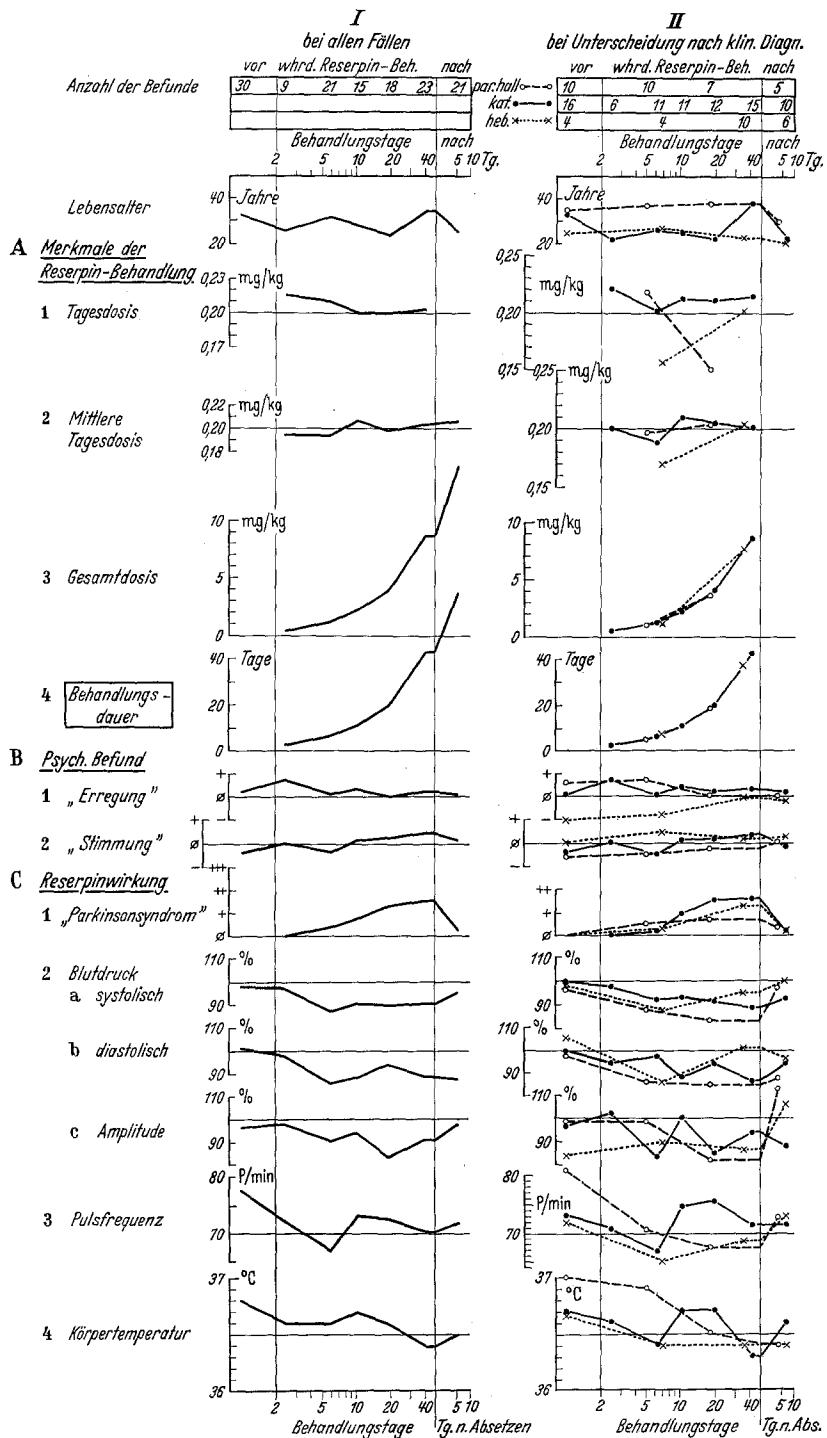


Abb. 1. Fortsetzung siehe gegenüberliegende Seite

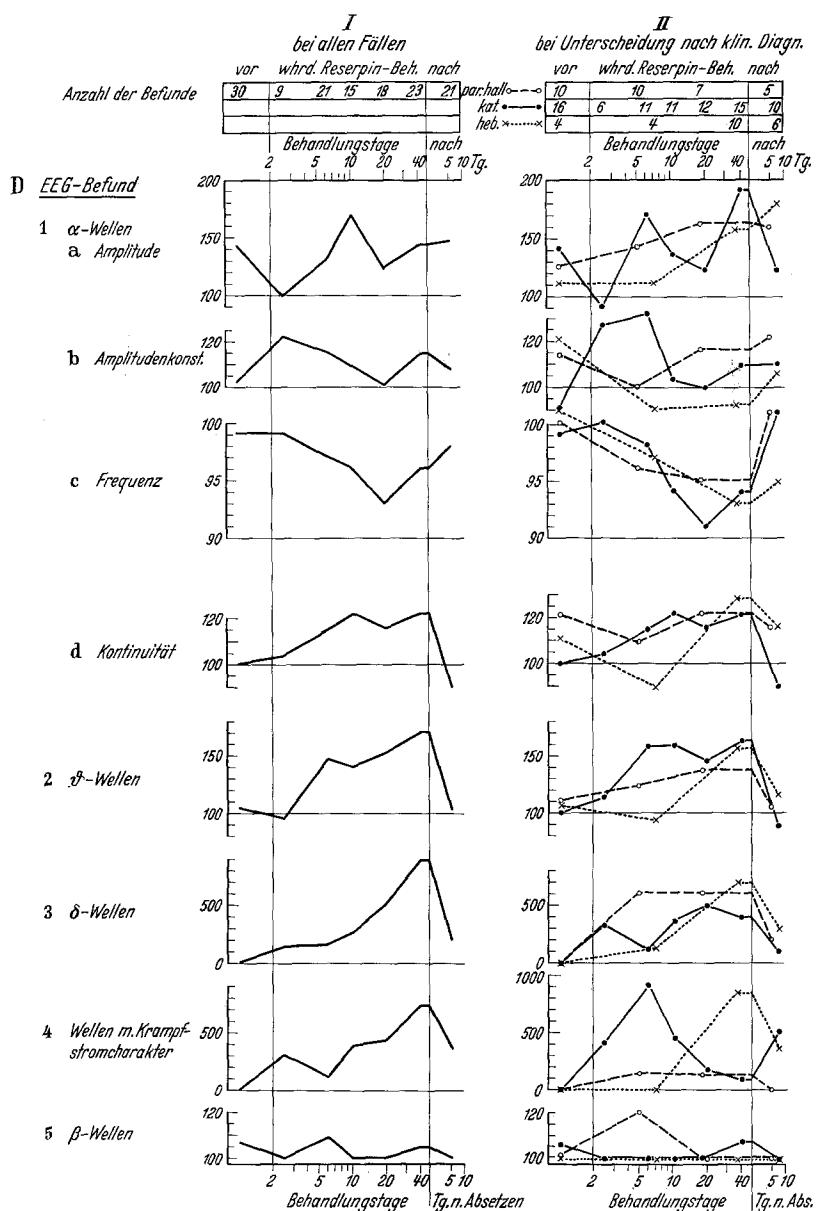


Abb. 1. Die Behandlungsdauer und ihre Beziehungen zur Reserpin-Dosierung, klinischem Bild und EEG-Befund

vegetativer Einstellung miteinander ab. Einer initialen Vagotonie folgt Sympathicotonie, einer trophotropen eine ergotrope Phase. *In diesem Wechsel ist der Funktionszustand der dafür verantwortlichen diencephalen Zentren — sei es im Sinne der Reizung oder der Reizbeantwortung — enthalten. Wenn derselbe pathogenetisch für die Schizophrenie eine Bedeutung hat, so muß der Einfluß des Reserpins auf diese Zentren für den therapeutischen Effekt als wesentlich angesprochen werden.* Im Hinblick auf den wahrscheinlichen Angriffspunkt dieses Medikamentes lag der Gedanke nahe (STEETZ, DELAY) eine Reihe psychotischer Störungen in das Zwischenhirn und Rhinencephalon (MACLEAN u. Mitarb.) zu lokalisieren. Man gelangt somit auf Grund der Ergebnisse pharmakologischer Untersuchungen zu Vorstellungen, wie sie EWALD u.a. an Hand klinischer Überlegungen entwickelt haben.

In der zweiten Diagrammsäule in Abb. 1 wurde der *Behandlungsablauf unter Berücksichtigung der drei Hauptschizophrenieformen* dargestellt. Durch diese Unterscheidung stehen sich Gruppen gegenüber, die nicht nur hinsichtlich des Alters, sondern auch in prognostischer Beziehung, wie bereits weiter oben ausführlich dargelegt, erheblich voneinander abweichen. Dementsprechend war auch eine etwas unterschiedliche Dosierung erforderlich. Greift man nun zur Demonstration des unterschiedlichen Behandlungsverlaufes die Gruppe der paranoid-halluzinatorischen Schizophrenien heraus, so lassen sich Differenzen der Reserpinwirkung zeigen, die nicht mit der Dosierung erklärt werden können. Zum Beispiel tritt das Parkinsonsyndrom (Diagr. C1) und damit auch die Umkehr innerhalb der vegetativen Regulationen (Diagr. C2—4) bei dieser prognostisch günstigen Gruppe am frühesten, und zwar etwa 1 Woche eher auf als bei den übrigen Gruppen. Da wie bereits gesagt, die Dosis hierfür nicht verantwortlich gemacht werden kann, muß ein *Unterschied in der Reserpin-Empfindlichkeit* angenommen werden. Die Remission stellt sich in dieser Gruppe auch ohne eine Intensivierung des Parkinsonsyndroms im weiteren Behandlungsverlauf ein.

Durch die Unterschiede in der Reserpin-Empfindlichkeit trat eine Verschiebung der Behandlungsphasen auf, so daß sich die Kurven entsprechend überschneiden. Die Konkordanz der Kurven klinischer und elektrencephalographischer Befunde bleibt dabei weitgehend gewahrt. So spricht z. B. das EEG der in prognostischer Hinsicht relativ günstigen paranoid-halluzinatorischen Schizophrenien rascher und intensiver an als das der beiden übrigen Gruppen. Dies zeigt sich vor allem an dem frühzeitigen Aufkommen und der stärkeren Ausprägung langsamer Spannungsabläufe, dem Absinken der Alpha-Frequenz und einer diesem Verhalten zeitlich entsprechenden gesteigerten Beta-Aktivität. Demgegenüber setzt die Verlangsamung des Grundrhythmus bei den prognostisch weniger günstigen Hebephrenien trotz höherer Dosierung des

Reserpins erst später ein; eine Zunahme der Beta-Wellen tritt bei den Katatonen erst gegen Ende der Behandlungszeit auf. — Auffällig ist, daß bei einem Ausgangs-EEG, welches keine Zeichen einer gesteigerten Krampfaktivität bietet, im Verlaufe der Reserpin-Behandlung die Hirnaktion der Katatonen und Hebephrenen zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit der Produktion von Potentialen reagiert, die zumindest als krampfstromverdächtig zu bezeichnen sind. Zu diesem Effekt sei bemerkt, daß nach Untersuchungen anderer Autoren (BENTE u. ITIL) ein provokatorischer Einfluß des Reserpins auf die cerebrale Krampfbereitschaft *nicht* nachweisbar sein soll. Hingegen haben GIBBS, DAVIS u. a. im EEG katatoner Schizophrener relativ häufig Krampfpotentielle nachgewiesen. So wäre es denkbar, daß eine latente Neigung zur Entgleisung in Richtung des Krampfpotentials bei Katatonen und Hebephrenen besteht und unter Reserpin manifest werden kann.

In Abb. 2 haben wir die Befunde unter dem Gesichtspunkt der bis zur jeweiligen Ableitung gegebenen *Gesamtdosis* zusammengefaßt. Diese ist daher auf der Abszisse in logarithmischer Skala aufgetragen. Im Gegensatz zu Abb. 1 verteilen sich bei dieser Darstellung die Befunde von Fällen unterschiedlicher Reserpin-Empfindlichkeit nicht gleichmäßig auf alle Punkte, sondern es sammeln sich die Fälle mit hoher Empfindlichkeit am Anfang und diejenigen mit geringer am Ende der Skala. Dieser Unterschied wird durch das Diagr. „mittlere Tagesdosis“ (A 2) deutlich; sie verdoppelt sich mit steigender Gesamtdosis. Es läßt sich bei dieser Anordnung neben dem gesuchten Effekt der steigenden Gesamtdosis vor allem auch die Bedeutung *unterschiedlicher Empfindlichkeit* ablesen. Zwar stimmt Abb. 2 zunächst mit Abb. 1 in groben Zügen überein: Mit steigender Gesamtdosis normalisiert sich der psychische Befund einerseits, und entwickelt sich das Parkinsonsyndrom andererseits. Der dämpfende Effekt auf die vegetativen Regulationen tritt bei niedriger Gesamtdosis auf. Mit Manifestation des Parkinsonsyndroms macht sich eine Umkehr der vegetativen Reaktionslage in Richtung auf Erregung bemerkbar. Aber in einigen wichtigen Punkten lassen sich Unterschiede erkennen: Während sich in Abb. 1 „Lebensalter“ und „mittlere Tagesdosis“ (Diagr. A 2) im Verlaufe der Behandlung nicht ändern, verhalten sich diese beiden Merkmale in Abb. 2 mit steigender Gesamtdosis entgegengesetzt. Dieses Verhalten erklärt sich zwanglos durch die beschriebene Umgruppierung und die Altersabhängigkeit der Reserpin-Empfindlichkeit. Die ungleichmäßige Verteilung der Befunde von Patienten, die auf das Medikament unterschiedlich ansprechen, wirkt sich auch auf die Diagramme der EEG-Befunde aus. Besonders die Kurven, die das Vorkommen langsamer Spannungsabläufe (Diagr. D 2 und 3) repräsentieren, lassen in Abb. 2 im Gegensatz zur Abb. 1 den dort beobachteten stetig ansteigenden Verlauf vermissen. Die „reserpin-

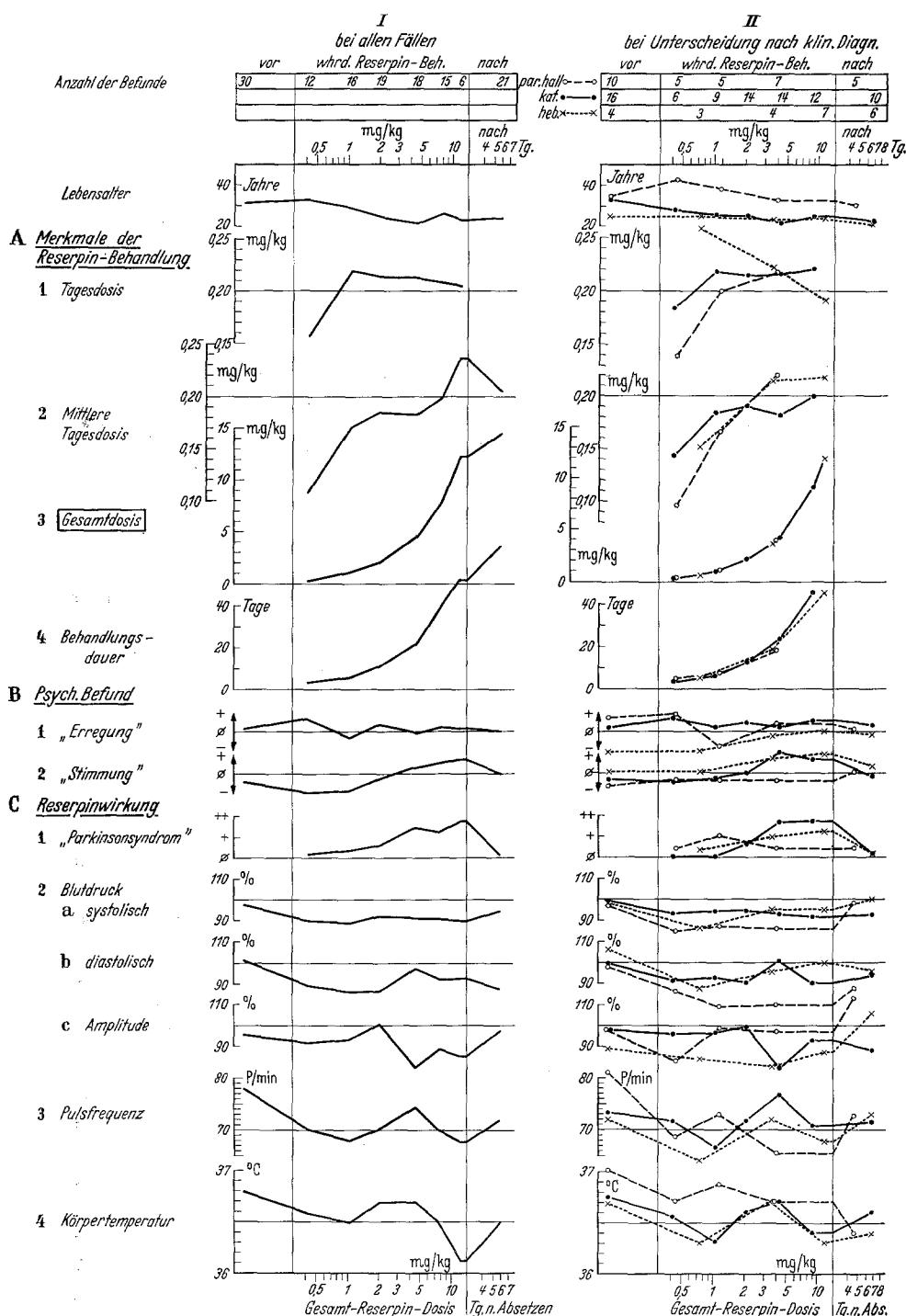


Abb. 2. Fortsetzung siehe gegenüberliegende Seite

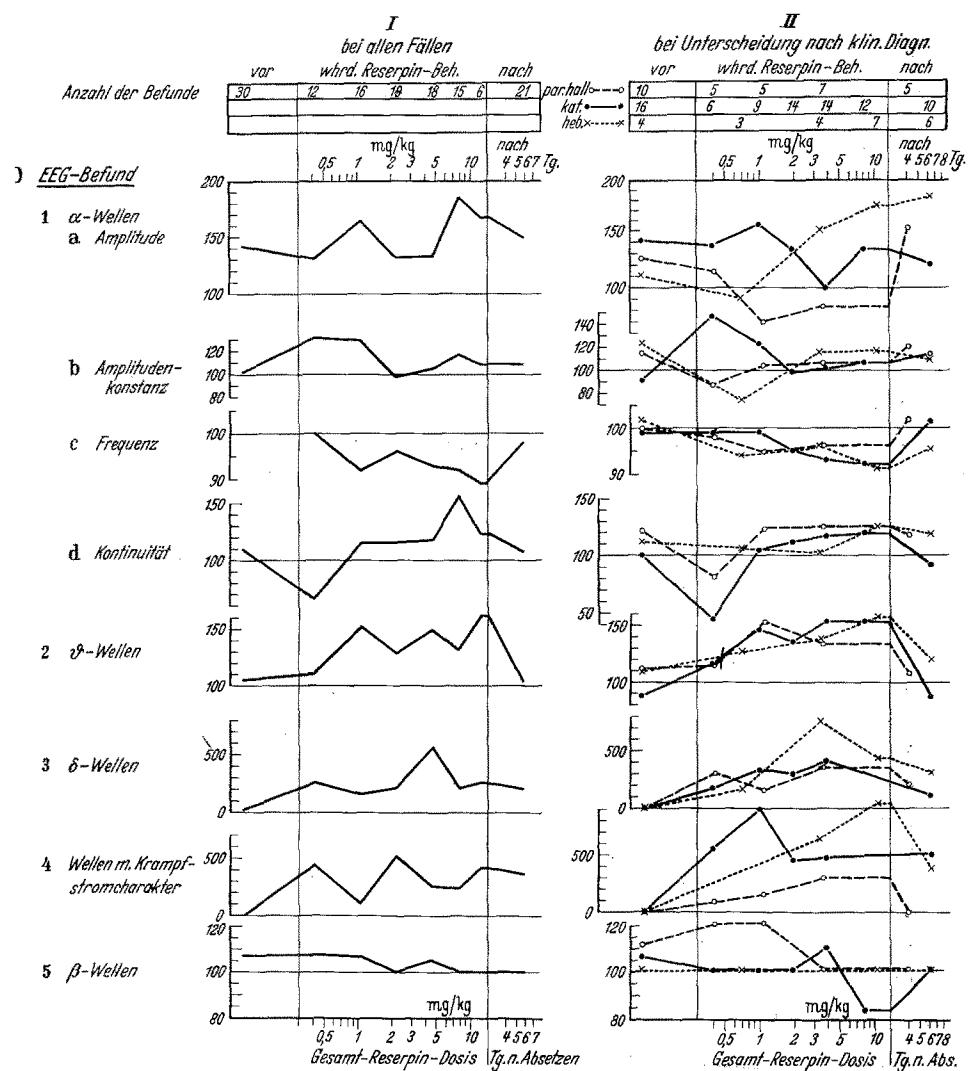


Abb. 2. Die Gesamtdosis und ihre Beziehungen zum klinischen Bild und EEG-Befund

empfindlichen“ Psychosen zeigen bereits bei einer geringen Gesamtdosis eine derartige Vermehrung von Deltawellen, daß ein Maximum des Vorkommens langsamer Spannungsabläufe im Anfangsteil der Kurve liegt.

In der zweiten Diagrammsäule der Abb. 2 haben wir — entsprechend Abb. 1 — nach den Untergruppen der Schizophrenie unterschieden. Auch innerhalb gleicher Erkrankungsformen remittieren die reserpin-empfindlichen Psychosen am frühesten. Es bleiben somit die jüngeren

zurück, wodurch sie im rechten Skalenteil, also bei hoher Gesamtdosis überwiegen. Daher nimmt das Durchschnittsalter mit steigender Gesamtdosis auch bei den verschiedenen Erkrankungsformen ab. Hinsichtlich des Lebensalters nähern sich die schlecht remittierenden (also im rechten Skalenteil erscheinenden) paranoid-halluzinatorischen Psychosen den Katatonien und die schlecht ansprechenden Katatonien den Hebephrenien.

Bestehen nun die bereits nach Abb. 1 vermuteten *unterschiedlichen Schwellen-Dosen* für das Parkinsonsyndrom, so müssen sie in Abb. 2 nach Berücksichtigung der Erkrankungsform deutlicher in Erscheinung treten als in Abb. 1. Das läßt sich in der Tat bestätigen: Bei den paranoid-halluzinatorischen Schizophrenien manifestierten sich Parkinsonsymptome, zu deren Erzeugung bei den üblichen Schizophrenieformen etwa die doppelte Gesamtdosis vonnöten war. Bei gleicher Gesamtdosis fehlten trotz vergleichsweise höherer Tages- und mittlerer Tagesdosis bei den Katatonen und Hebephrenen extrapyramidal Symptome. Die *Parkinsonschwellendosis fällt also bei den prognostisch günstigen Psychosen älterer Menschen am niedrigsten aus*. Verfolgt man nun diese Unterschiede in bezug auf die vegetativen Regulationen, so läßt sich auch in diesem Punkte Übereinstimmung feststellen: Der dämpfende Reserpin-Effekt vor dem Parkinsonsyndrom ist wesentlich intensiver; er wird mit etwa einem Drittel der Dosis erreicht, den hierfür die prognostisch ungünstigeren Psychosen benötigen. Das gleiche gilt für den erregenden Effekt, der mit der Manifestation des Parkinsonsyndroms verbunden ist. Im Bereich der EEG-Veränderungen lassen sich diese Beziehungen leicht am Beispiel der Deltawellen demonstrieren: Bei gleicher Gesamtdosis treten sie bei den paranoid-halluzinatorischen Psychosen trotz vergleichsweise niedriger Tages- und mittlerer Tagesdosis am stärksten in Erscheinung. Diese Verhältnisse sind gut im Bereich niedriger Gesamtdosen zu erkennen, im Bereich höherer Dosen werden sie durch den unterdrückenden Effekt des Parkinsonsyndromes unübersichtlich.

In Abb. 3 (S.174/175) sind die Beziehungen zwischen *Parkinsonsyndrom* und klinischen Befunden dargestellt. Auf der Abszisse finden sich daher wie folgt angeordnet: 1. Befunde *vor* Beginn der Behandlung; 2. *während* der Behandlung, jedoch *ohne* extrapyramidale Erscheinungen; 3. *während* der Behandlung *mit* extrapyramidalen Symptomen (diese wurden in 3 Intensitätsgrade eingeteilt); 4. Befunde *nach* Abschluß der Behandlung.

Aus der ersten Diagrammsäule der Abb. 3 ist zu entnehmen, daß Parkinsonsymptome (Diagr. C1) auftraten, wenn die Gesamtdosis den Wert von 5 mg/kg überschritt (Diagr. A3), wozu etwa 3 Wochen benötigt wurden (Diagr. A4). Die Tagesdosis (Diagr. A1, A2) mußte dann 0,2 mg/kg erreichen. Mit der Entwicklung extrapyramidalen Symptome war eine *Umkehr* des Reserpineffektes auf die vegetativen Regulationen

von Dämpfung auf Erregung verbunden (Diagr. B1, B2, C2—4). Auch bei den EEG-Befunden wurde dieser Umschlag durch charakteristische Veränderungen sinnfällig. So kam es bei Manifestation des Parkinsonsyndroms zu einer verstärkten Beta-Aktivität (Diagr. D5) mit gleichzeitigem Absinken der Alpha-Amplitude (Diagr. D1a). Die stärkste Minderung der Alpha-Amplitude und der Gipfel der Beta-Aktivität fallen mit der maximalen Intensität des Parkinsonsyndroms zusammen. Es liegt nahe, in diesem Verhalten einen Reizeffekt zu vermuten. Auch bei den langsamten Spannungspotentialen (Diagr. D2, D3) läßt sich ein Umschlag der ihr Vorkommen graphisch darstellenden Kurve nachweisen. Allerdings besteht hier insofern ein Unterschied, als die Verlangsamung der Hirnaktion im Rahmen der „sedativen“ Phase bereits vor Auftreten der extrapyramidalen Symptome als frühzeitiger Reserpineffekt zu beobachten ist, worauf sich dann mit Ausbildung des Parkinsonsyndroms eine gegenläufige Entwicklung einstellt: Letztere ist auch bei steilen bzw. krampfstromverdächtigen Wellen (Diagr. D4) recht augenfällig. Man könnte annehmen, daß eine im Rahmen der Allgemeinveränderungen des EEG sich zunächst anbahnende gesteigerte cerebrale Krampfbereitschaft durch die mit Einsetzen des Parkinsonsyndroms verbundene „Erregungsphase“ unterdrückt wird.

In der zweiten Diagrammsäule der Abb. 3 haben wir, wie auch bei den vorangehenden, zwischen den klinischen Erkrankungsformen unterschieden. Das bisher Gesagte läßt sich bestätigen: *Der Reserpineffekt bei den prognostisch günstigen Psychosen war intensiver, da er mit einer geringeren Dosis erreicht werden konnte.*

Diskussion

Unter den Bedingungen klinischer Arbeitsweise stößt die Analyse des Reserpineffektes auf erhebliche Schwierigkeiten. Die Anzahl der Faktoren, die die pharmakologische Wirkung im einzelnen bestimmen und modifizieren können, ist sicher groß. Wichtig erscheint uns jedoch die Tatsache, daß sich mit einfachen klinischen Mitteln Unterschiede nachweisen lassen.

Da jedes Medikament vom Ort seiner Aufnahme an den seiner Wirkung gelangen muß, beinhaltet jeder Versuch quantitativer Arbeitsweise das Problem der Membranpermeabilität im weitesten Sinne. Unter den Bedingungen schizophrener Krankheitszustände kann eine normale Funktion nicht vorausgesetzt werden. Schon im Darm ist auf Grund der Untersuchungen von BUSCAINO, GILDEA, GREVILLE, REID u. a. mit einer Resorptionsstörung zu rechnen. Angesichts der langen Behandlungszeiten und hohen Dosen dürfte eine Verzögerung der Resorption für die Ergebnisse unserer Untersuchungen von untergeordneter Bedeutung sein. Anders steht es mit der Frage der Durchgängigkeit derjenigen

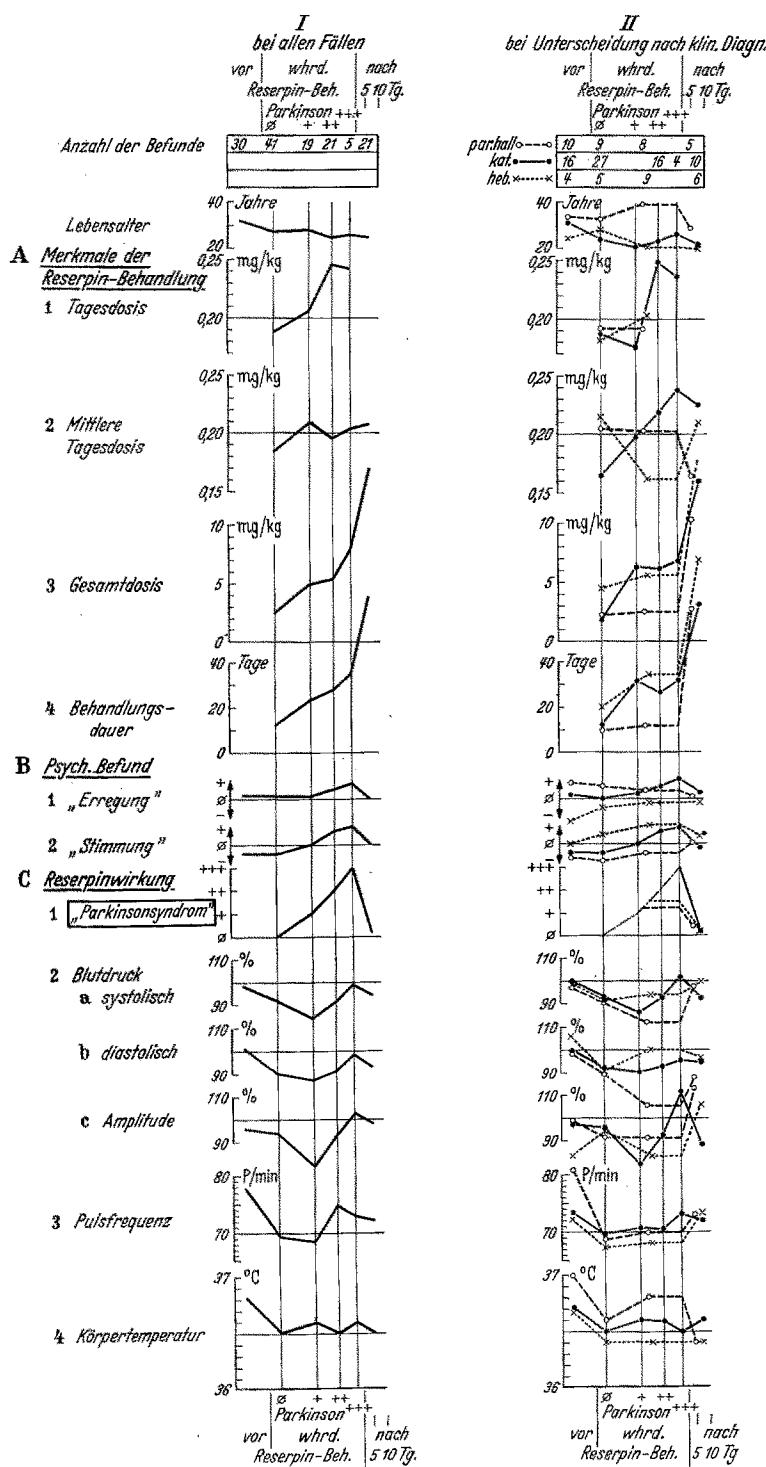


Abb. 3. Fortsetzung siehe gegenüberliegende Seite

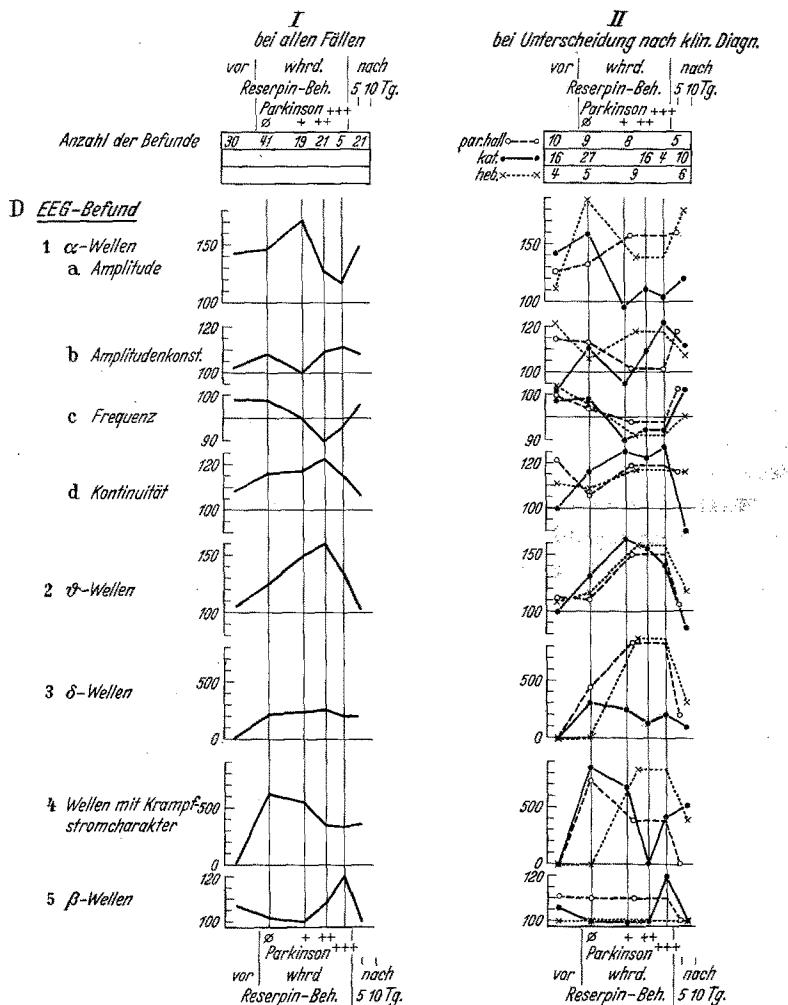


Abb. 3. Das Parkinsonsyndrom und seine Beziehungen zu Reserpin-Dosierung, klinischem Bild und EEG-Befund

cerebralen Membranen und Schranken, die das Medikament vor Erreichung des Ortes seiner Wirksamkeit durchlaufen muß. Wenn auch die Bedeutung der Befunde von WALTER nach Anwendung feinerer Untersuchungsmethoden durch SWEET eine gewisse Einschränkung erfahren hat, so wird man bei der Interpretation unserer Ergebnisse durchaus die Möglichkeit einer mit der Psychose verbundenen Verminderung der Permeabilität berücksichtigen müssen. Die von uns gefundenen Unterschiede der Reserpin-Schwellendosen (z. B. für das Parkinsonsyndrom) würden dafür sprechen, daß die Durchgängigkeit um so

nachhaltiger herabgesetzt ist, je geringer die Remissionsfähigkeit der Erkrankung einzuschätzen ist. Aber auch dem die Dosierung mit bestimmenden Zeitfaktor muß Rechnung getragen werden. Geht man nur von den zeitlichen Voraussetzungen aus, so läßt sich vermuten, daß eine Besserung der Permeabilität der klinischen Remission um so eher vorausgeht, je früher diese nach prognostischen Kriterien erwartet werden darf. Pathologisch-anatomische Befunde legen nach LIEBALDT u. OSTERTAG ebenfalls die Auffassung nahe, daß bei der Reserpinwirkung die Schrankendurchlässigkeit eine Rolle spielt, und eine Steigerung der Permeabilität cerebraler Schranken als ein Effekt dieses Medikamentes diskutabel erscheint.

Allein für die Umkehr der vegetativen Regulationen während der Reserpin-Behandlung wird man das Problem der Permeabilität vernachlässigen können und der weiteren Betrachtung den Gesichtspunkt der Reaktionsfähigkeit zugrunde legen dürfen. Die Untersuchungen von FREEMAN, HARRIS, LUCY, HOFFER u.a. sprechen dafür, daß Schizophrene auf Stress erzeugende Substanzen nur wenig reagieren. In Richtung einer „Hypoaktivität mit einem gestörten diencephalen Integrationsmechanismus“ weisen die von HILL bei Katatonen erhobenen EEG-Befunde und Untersuchungen vegetativer Funktionen. Eine Einschränkung der vegetativen Regulationsfähigkeit zeichnet sich auch bei unseren Ergebnissen, und zwar als Kennzeichen ungünstiger Erkrankungsform ab. Dieses Phänomen als für die Schizophrenie spezifisch zu betrachten, halten wir allerdings nicht für berechtigt.

Wie bereits erwähnt, tritt im Verlaufe der Reserpin-Behandlung eine Richtungsänderung jener Befunde auf, die wir zur Beurteilung der jeweiligen vegetativen Reaktionslage ausgewählt haben. Die Frage, welche Mechanismen einem derartigen Umschwung zugrunde liegen, kann nicht allein mit unseren Ergebnissen beantwortet werden. BEIN u. Mitarb. bezeichneten nach experimentellen Untersuchungen das Wirkungsbild des Reserpins als vorwiegend zentral-sedativ. Auch LANDGREBE sah auf Grund klinischer Erfahrungen in der Umstellung auf die vagotrope Reaktionslage den ausschlaggebenden Faktor der Reserpin-Behandlung psychotischer Patienten. Andere Autoren (FLÜGEL, BARSA, STOLL u. a.) berichten dagegen über einen Wechsel von dämpfenden und erregenden Effekten, wie sie entsprechend von uns oben beschrieben wurden, und möglicherweise Ausdruck von „Reiz“ oder „Reizeantwortung“ (Gegenregulation) sind. Besondere Beachtung verdienen in diesem Zusammenhang die elektro-pharmakologischen Untersuchungen von GANGLOFF u. MONNIER, die bei der Registrierung der Hirnreaktion verschiedener corticaler und subcorticaler Gebiete unter der Einwirkung von Reserpin beim Kaninchen keine einheitliche Reaktion beobachteten, sondern einen Wechsel bzw. ein Gemisch von Hemmung und Erregung (mixed arousal),

dem klinisch vagotrope oder sympatheticotrope Stadien mit ausklingender Integration entsprechen dürfte. Bei Schizophrenen scheinen allerdings auch ohne Reserpineinwirkung bereits phasische Veränderungen der cerebralen Erregbarkeit vorzuliegen. Hierfür sprechen die von LIEBERMANN u. HOENIG vorgenommenen Untersuchungen der „Photocardiazolschwelle“ katatoner Patienten. Es liegt nahe, die Umschaltung der vegetativen Regulation, die nach eigenen Beobachtungen bei hinsichtlich Erkrankungsform und Dosierung ungleichen Bedingungen eintreten kann, auf ein *Zusammenspiel verschiedener Faktoren* zurückzuführen. Unsere Untersuchungen sprechen dafür, daß die Fähigkeit zu einem solchen Umschlag durchaus Beziehungen zu der schizophrenen Erkrankung, insbesondere auch zu ihren Formen aufweist. Für den zu beobachtenden Phasenwechsel, der wahrscheinlich das Zeichen einer sich anbahnenden Besserung ist, kann man somit neben dem Reserpineffekt — als exogenem Moment — auch in der Psychose verankerte — endogene — Faktoren verantwortlich machen.

Für die Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit des Reserpins bei der Schizophrenie wird man also nicht allein die bekannten pharmakologischen Aspekte berücksichtigen dürfen, sondern auch den Faktoren Beachtung schenken müssen, die durch die Psychose bedingt sind und Auskunft über den Funktionszustand jener diencephaler Integrationszentren geben, auf deren Ebene auch das Medikament seine Wirksamkeit entfaltet.

Zusammenfassung

Es wurde die Wirkung des Reserpins auf Schizophrene untersucht, welche die bekannten, von uns vor Beginn der Behandlung überprüften Veränderungen vegetativer Regulationen und serologischer Befunde aufwiesen.

Die Simultandarstellung zusammengehöriger klinischer Untersuchungsergebnisse mit EEG-Befunden ermöglichte die Erfassung wechselseitiger Beziehungen. Es ergaben sich mit dieser Methode weitgehende Übereinstimmungen der Befunde.

Danach sind bei der Entfaltung des Reserpineffektes drei Stadien zu unterscheiden. Zunächst wird eine sedative Phase beobachtet, die mit Ausbildung des Parkinsonsyndroms ihr Ende findet und in eine zweite, vornehmlich durch Erregung (Turbulenzphase) gekennzeichnete übergeht. Dieser folgt gegen Ende der Behandlung eine Normalisierung der Befunde (Integrationsphase). Insoweit bestätigen unsere in klinischen und elektrencephalographischen Befunden übereinstimmenden Beobachtungen bereits bekannte Ergebnisse.

Durch die Unterscheidung nach psychiatrischen Gesichtspunkten (Einteilung der Schizophrenie in drei Untergruppen) ergaben sich Beziehungen zwischen Psychose und Reserpin-Empfindlichkeit. Jene

Merkmale, die für die spontane Rückbildungsfähigkeit der psychotischen Störungen maßgeblich waren, erwiesen sich auch für die medikamentöse Ansprechbarkeit auf Reserpin als entscheidend.

Literatur

- AVENARIUS, R.: Zur Wirkungsweise von Rauwolfia-Alkaloiden und Phenothiazinderivaten bei der Schizophrenie. Nervenarzt 10, 454 (1956). — BAYREUTHER, H.: Beitrag zur Frage der Bedeutung des reserpinbedingten Parkinson-Syndroms für die Behandlung der Schizophrenie. Arch. Psychiat. Nervenkr. 197, 215 (1958). — BARSA, J. A., u. N. S. KLINE: Eine vergleichende Studie über Behandlung mit Reserpin und Chlorpromazin und deren Kombination. Amer. J. Psychiat. 112, 684 (1956). — Über die Behandlung von 200 verwirrten Psychosen mit Reserpin. Amer. Med. 158, 110 (1955). — BENEDETTI, G., H. KIND u. F. MIELKE: Forschungen zur Schizophrenielehre, 1951—1955. Fortschr. Neurol. Psychiat. 25, 101 (1957). — BENTE, D., u. T. ITIL: Das Verhalten des Hirnstrombildes bei hochdosierter Behandlung mit Reserpin und bei medikamentös erzeugten parkinsonähnlichen Zustandsbildern. Med. Klin. 1955, 1296. — BISIO, B.: Studio della velocità di circolazione del sangue in malati mentali trattati con cloropromazina e reserpina. Neuropsychiatra 12, 207 (1956). — BLEULER, M.: Das Wesen der Serpasilbehandlung an Schizophrenen. Schweiz. med. Wschr. 1955, 443. — BLEULER, M., u. W. A. STOLL: Klinische Anwendung von Reserpin in der Psychiatrie: ein Vergleich mit Chlorpromazin. Ann. N. Y. Acad. Sci. 61, 167 (1955). — BRUSCHA, W.: Veränderungen des weißen Blutbildes bei hochdosierter Behandlung mit Serpasil. Klin. Wschr. 1955, 624. — Humorale Veränderungen unter neuroleptischer Behandlung. Arch. Psychiat. Nervenkr. 196, 90 (1957). — DAVIES, D. L.: Clinical trials with especial reference to reserpine. Encéphale 45, 1031 (1956). — DECARO, D.: Effetti della reserpina sull'EEG di malati mentali. Lav. neuropsychiat. 18, 171 (1956). — DE JONG, H. H.: Experimental catatonia. Baltimore: Williams and Wilkins 1954. — DELAY, J., P. DENIKER u. J. TARDIEU: Neuroleptische Medikamente und Kuren in der psychiatrischen Therapie. Presse méd. 1955, 663. — DELAY, J., P. DENIKER u. R. ROPERT: Vier Jahre Erfahrungen mit Chlorpromazin in der Behandlung von Psychoseen. Presse méd. 1956, 493. — DESHAIES, G., N. RICHARDEAU et F. DECHOSAL: Chlorpromazine et réserpine en psychiatrie. Ann. méd.-psychol. 115, 417 (1957). — ERDMANN, C. E.: Neues über die Rauwolfia-Behandlung unter besonderer Berücksichtigung der Literatur der USA. Nervenarzt 27, 75 (1956). — EWALD, G.: Lehrbuch der Neurologie und Psychiatrie. München-Berlin: Lehmann 1954. — FERGUSON, R. S.: Influences of Reserpin on E.C.T. J. ment. Sci. 102, 826 (1956). — FINKE, H.: Beitrag zur Reserpintherapie in der Psychiatrie. Münch. med. Wschr. 1956, 872. — FLÜGEL, F.: Neuro-psychiatrische Erfahrungen über die Wirkung des Rauwolfia-Alkaloides Reserpin. Med. Klin. 1955, 509. — Über medikamentös erzeugte Parkinson-ähnliche Zustandsbilder. Med. Klin. 1955, 634. — FREEMAN, H.: Eine Kritik der Beruhigungsdrogen Chlorpromazin und Reserpin in der Neuropsychiatrie. New Engl. J. Med. 1956, 877. — FREYHAN, F. A.: Psychomotilität, extrapyramidal Syndrome und Wirkungsweise neuroleptischer Therapien. Nervenarzt 28, 504 (1957). — FRIESEWINKEL, H.: Neue Aspekte der Pharmakotherapie neuropsychiatrischer Erkrankungen. Ther. Mt. 7, 162 (1957). — Bedeutung des Serotonin für die psychiatrische Forschung. Ther. Mt. 7, 202 (1957). — GANGLOFF, H., u. M. MONNIER: Topische Bestimmung des zerebralen Angriffs von Reserpin. Experientia (Basel) 11, 404 (1955). — GARATTINI, S., u. V. GHETTI: Psychotropic drugs. Amsterdam: Elsevier 1957. — GATTUSO, R.: Particolari aspetti clinici ed EEG della reserpina. Giorn. pat. nerv. ment. 71, 123 (1957). — GELLER, W., u. C. MAPES: Über die Verträglichkeit hoher Serpasildosen. Ärzt. Wschr. 1956, 413. — GLEES, P. M.:

Morphologie und Physiologie des Nervensystems. Stuttgart: Thieme 1957. — GOLDMAN, D.: Comparison of clinical effects of chlorpromazine and reserpine in psychotic patients. Amer. J. med. Sci. **233**, 137 (1957). — HAASE, H. J.: Psychiatrische Erfahrungen mit Megaphen und dem Rauwolfa Alkaloid Serpasil unter dem Gesichtspunkt des psychomotorischen Parkinsonsyndroms. Nervenarzt **26**, 507 (1955). — Über das Vorkommen und die Deutung des psychomotorischen Parkinson-Syndroms bei Megaphen Dauerbehandlung. Nervenarzt **25**, 486 (1954). — HAVERBACK, B. J., T. F. DUTCHER, P. A. SHORE, E. G. TONNICH, L. L. TERRY and B. B. BRODY: Serotonin changes in platelets and brain induced by small daily doses of reserpine. N. Engl. J. Med. **1957**, 343. — HESS, S. M., P. A. SHORE and B. B. BRODIE: Persistence of Reserpinaction after the disappearance of drug from brain: Effect on Serotonin. J. Pharmacol. exp. Ther. **118**, 84 (1956). — HILDEBRAND, H. J.: Erfahrungen bei der Behandlung psychisch Kranker mit Serpasil. Münch. med. Wschr. **1956**, 1093. — HILL, D.: Das EEG bei Schizophrenie; in: D. RICHTER: Schizophrenie. Stuttgart: Thieme 1957. — HILOB, J., u. H. HIPPUS: Klinische Erfahrungen mit dem Rauwolfa-Alkaloid Reserpine in der Psychiatrie. Dtsch. med. Wschr. **1955**, 1497. — HOLMBERG, G., B. DÖNSSON, A. MELLGREEN and J. MÄRTENS: EEG changes in chlorpromazine and reserpine treatment. Acta psychiatr. (Kbh.) Suppl. **106**, 235 (1956). — HOSKINS, R. G.: The biology of schizophrenia. New York: Norton 1946. — HUCHTEMANN, K., u. G. PFLUGFELDER: Serpasilkuren in der Psychiatrie, Bericht über 100 Kuren. Schweiz. med. Wschr. **1955**, 627. — ISAJA, M.: Il Serpasil nella terapia delle malattie mentali. Rass. Studi psichiat. **46**, 584 (1957). — JEAVONS, P. M., and P. B. BRADLEY: The effect of chlorpromazine and reserpine on sedation and convulsive thresholds in schizophrenic patients. EEG clin. Neurophysiol. **9**, 182 (1957). — KALLMANN, F. J.: Biology of mental health and disease. New York: Holber 1952. — KENNARD, M. A., and A. E. SCHWARTZMANN: Changes in EEG frequency pattern occurring with recovery in mentally disturbed patients. EEG clin. Neurophysiol. **9**, 157 (1957). — KHIRWADKAR, M. G.: Serpasil and coagulation of blood. Indian. J. med. Sci. **9**, 160 (1955). — KILLAM, E. K., and K. F. KILLAM: A comparison of the effects of reserpine and chlorpromazine to those of barbiturates on central afferent systems in the cat. J. Pharmacol. exp. Ther. **116**, 35 (1956). — KINROSS-WRIGHT, V.: Chlorpromazine und Reserpine in der Behandlung von Psychosen. Ann. N.Y. Acad. Sci. **61**, 174 (1955). — KLINE, N. S., and J. C. SAUNDERS: Reserpine in psychiatric and neurologic disorders. Med. Clin. N. Amer. **41**, 307 (1957). — KOLTOWOW, L.: Reserpine in treatment of patients with chronic mental disease. J. nerv. ment. Dis. **123**, 392 (1956). — KRONEBERG, G., u. H. J. SCHÜMANN: Die Wirkung des Reserpins auf den Hormongehalt des Nebennierenmarks. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **231**, 349 (1957). — LABHARDT, F.: Einige allgemeine und psychiatrische Gesichtspunkte zur Behandlung mit neuroleptischen Medikamenten. Dermatologica (Basel) **111**, 177 (1955). — LAFON, R., N. DUC, J. ABRIC, R. POUGET et P. COMELADE: Effets comparatifs de l'injection intraveineuse de sérotonine et de la réserpine. Ann. méd.-psychol. **114**, 463 (1956). — LIBERSON, W. T.: Effekt of „tranquilizing“ drugs on EEG. EEG clin. Neurophysiol. **9**, 157 (1957). — LIEBALDT, G.: Reserpintodesfälle? Nervenarzt **29**, 110 (1958). — LOCH, W.: Zur Behandlung fortgeschritten Schizophrenien mit Megaphen und Reserpin. Nervenarzt **27**, 462 (1956). — LUSTIG, B.: Über Erfahrungen mit Sedaraupin bei chronischen Geisteskranken. Med. Klin. **1957**, 2170. — MAGRASSI, F., e L. SCALFI: Effetti somatici della reserpina. Arch. Psicol. Neurol. Psichiat. **17**, 163 (1956). — MEERK, E.: Jahresberichte 68, 69, 70 (1954—1956) (darin zit.: BAUMBERGER, W., K. H. FREMMING, F. PERREGAARD, R. JERI u. F. GREVILLE). Weinheim: Verlag Chemie. — MEYER, H. H.: Die Phenothiazin- und Reserpintherapie der Schizophrenie. Med. Klin. **1957**, 2253. — MIELKE, F. A.:

Über die medikamentöse und psychotherapeutische Führung der Serpasilkur. Schweiz. med. Wschr. **1956**, 162. — Anamnese und Katamnese reserpinbehandelter Schizophrener. Nervenarzt **28**, 111 (1957). — MOORE, J. N. P., and E. A. MARTIN: Trial of reserpine in treatment of schizophrenia. Brit. med. J. **1957**, 8. — MORGAN, D. R.: Chlorpromazin und Reserpin in der Behandlung chronischer Geisteskranker. Med. J. Aust. **1956**, 57. — NOCE, R. H., D. B. WILLIAMS and W. RAPAPORT: Reserpin in der Behandlung von Geisteskrankheiten. J. Amer. med. Ass. **1955**, 11. — PEARL, D., H. VANDERKAMP, A. L. OLSEN, P. D. GREENBERG and S. C. ARMITAGE: The effects of reserpine on schizophrenic patients Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **76**, 198 (1956). — POLONI, A.: Action of serotonin alone or associated with barbiturates, LSD 25, mescaline and bulbocapnine on the EEG's of schizophrenics, epileptics and other mental patients. EEG Clin. Neurophysiol. **7**, 445 (1955). — REISS, M.: Endocrine concomitants of certain physical psychiatric treatments. J. clin. exp. Psychopath. **17**, 254 (1956). — REY, J. H.: Stoffwechsel von periodisch verlaufenden Schizophrenien (in D. RICHTER: Schizophrenie. Stuttgart: Thieme 1957). — RICHTER, D.: Schizophrenie, somatische Gesichtspunkte. Stuttgart: Thieme 1957. (Darin zit.: BEIN, BUSCAINO, GEORGI, GIBBS, GILDEA, GJESSING, GREVING, HARRIS, HILL, HOFFER, HOENIG, LEIBERMANN, LUCY, REID, SWEET). RIEBELING, C.: Pathophysiologie der Psychosen, 1953—1955. Fortschr. Neurol. Psychiat. **25**, 579 (1957). — ROTHBALLER, A. B.: The effect of phenylephrine, methamphetamine, cocaine and serotonin upon the adrenaline-sensitive component of the reticular activating system. EEG Clin. Neurophysiol. **9**, 409 (1957). — SANDS, D. E.: Veränderungen des Endokriniuns bei der Schizophrenie. In D. RICHTER: Schizophrenie. Stuttgart: Thieme 1957. — SCHEURLE, G.: Haben Reserpinnebenwirkungen therapeutische Bedeutung? Dtsch. med. Wschr. **1957**, 2227. — SCHMIDT, K.: Thrombo-penie nach Reserpintherapie. Wien. klin. Wschr. **1957**, 27. — SCHNEIDER, J. A. A. J. PLUMMER, A. E. EARL and R. GAUNT: Neuropharmacological aspects of reserpine. Ann. N.Y. Acad. Sci. **61**, 17 (1955). — SCHROETTER, H.: Über die psychischen Auswirkungen hochdosierter und langdauernder Serpasilmedikation. Mschr. Psychiat. Neurol. **132**, 335 (1956). — SHEPHERD, M., and D. C. WATTA: Controlled clinical study of chloropromazine and reserpine in chronic schizophrenia. J. Neur., N. S. **19**, 232 (1956). — SIGG, E. B., and J. A. SCHNEIDER: Mechanism involved in the interaction of various central stimulants and reserpine. EEG. Clin. Neurophysiol. **9**, 419 (1957). — SLOANE, R. B., D. J. LEWIS and P. SLATER: Diagnostic value of blood pressure reponsis in psychiatric patients. A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat. **77**, 540 (1957). — STRUCK, G.: Zur Rauwolfa Therapie in der Psychiatrie. Nervenarzt **27**, 79 (1956). — STUMPF, CH.: Pharmakologie des aszendierenden retikulären Systems. Wien. klin. Wschr. **1957**, 274. — Tagungsbericht Reserpin-Symposion Saalgau und Bayreuth. Ther. Mt. **1957**, 201. (Darin zit.: FAUST, FRIESEWINKEL, KRONEBERG, OSTERTAG.) - TALAS, M., u. L. KLABUSAY: Über den Einfluß des Serpasil auf die Prothrombinaktivität. Z. inn. Med. **11**, 188 (1956). — TRIPOD, J., H. J. BEIN, and R. MEIER: Characterisation of central effects of Serpasil and of their antagonistic reactions. Arch. int. Pharmacodyn. **96**, 406 (1954). — WACHSMUTH, R.: Das Leberproblem in der Psychiatrie. Ärztl. Forsch. **9**, 424 (1955). — WALTER, F. K.: Die Blut-Liquorschanke. Leipzig: Thieme 1929. — WALther-BÜEL, H.: Zur Serpasil-Behandlung neuropsychiatrischer Zustände. Praxis **1956**, 733. — WING, L.: The use of reserpine in chronic psychotic patients. J. ment. Sci. **102**, 530 (1956). — WIRTH, W.: Zur Pharmakologie neuerer zentral wirksamer Substanzen. Dtsch. med. Wschr. **1957**, 1745. — Wissenschaftliche Tabellen. Basel: Geigy 1953. — WOLF, A., and D. COWEN: The biology of mental health and disease. London: Cassell 1952.