

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

Der Einfluß von EEG-Verlaufsuntersuchungen unter psychiatrischer Pharmakotherapie auf die Prognostik von Psychosen

Von

H. HELMCHEN und H. KÜNKEL

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. August 1963)

Systematische EEG-Verlaufsuntersuchungen bei psychotisch Kranken unter Pharmakotherapie haben eine Reihe regelhafter Veränderungen des EEG aufgedeckt [BAYREUTHER u. RADTKE (1958), BENTE u. ITIL (1957), FINK (1961), FRIEDEL (1960), HELMCHEN u. KÜNKEL (1960), KUGLER (1960)]. Dabei zeigte sich eine Abhängigkeit sowohl der Art als auch der Intensität der EEG-Veränderungen von 1. dem Pharmakon (Dosis, Art, Dauer der Medikation) und 2. den Dispositionen des Kranken (z. B. cerebrale Vorschädigung, weiterhin wahrscheinlich Alter, Akuität der Erkrankung, Reagibilität des kranken Organismus, usw.). Das Sichtbarwerden von konstitutionalen Dispositionen unter der Pharmakotherapie haben wir als Dekompensation gekennzeichnet (HELMCHEN 1963). Der Einfluß dieser im Verlaufs-EEG manifestierten Dispositionen auf die klinische Prognose soll im folgenden untersucht werden.

Material und Methodik

a) Von 96 weiblichen *Kranken* mit psychischen, überwiegend psychotischen Störungen (Tab.1a), bei denen während kurmäßiger Psychopharmakotherapie

Tabelle 1a. *Nosologische Gliederung der 55 Kranken*

a: Schizophrenie; b: manisch-depressive Krankheit, c: Involutionspsychosen;
d: Symptomatische Psychosen; e: Psychoreaktive Störungen; f: mehrdeutige Syndrome

a	b	c	d	e	f
22	2	15	7	6	3

systematische EEG-Verlaufskontrollen in wöchentlichen Abständen erfolgten, mußten 41 Kranke ausgeschieden werden, weil für sie die nachfolgenden Bedingungen nicht zutrafen. 55 Kranke blieben übrig, bei denen erstens die systematischen

EEG-Kontrollen mindestens 6 Wochen lang durchgeführt wurden, die zweitens ein normales Ausgangs-EEG hatten und die drittens alle Perazin* erhielten. Tab.1b zeigt die Altersverteilung der 55 Kranken.

b) Die EEG-Ableitungen wurden mit einem 12-Kanal-Schwarzer-EEG-Gerät nach einer Modifikation des internationalen Ableitungsschemas (JASPER 1958) für 10 Kanäle durchgeführt. Abb.1 kennzeichnet die Lage und Bezifferung der Elektroden. In den Abb.2—5 sind jeweils die Elektrodennummern zur Identifizierung

Tabelle 1b. Altersverteilung der 55 Kranken

20—29	30—39	40—49	50—59	60—69	> 70
11	9	15	11	8	1

der Ableitungen eingetragen. Mit diesen Ableitungen ist eine Differenzierung zwischen stammhirnnahen, temporo-basalen, besonders über die Ohrelektroden erfaßbaren Veränderungen und konvexitätsnahen oder allgemeinen cerebralen Veränderungen gut möglich. Für die Untersuchung wurden nur die EEG-Veränderungen

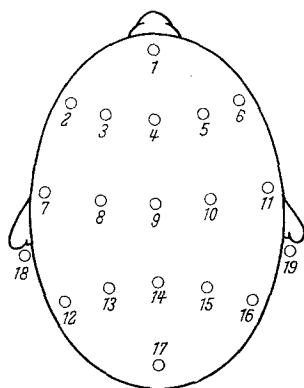


Abb.1. Lage und Bezifferung der Ableitpunkte

stärkerer Intensität herangezogen, die sich unter der Perazin-Therapie als reversible Phänomene entwickelten: 1. *Basale Dysrhythmie* (B. D.: temporobasal überwiegend Theta- und Delta-Wellen mit gelegentlich leichter Gruppenbildung und Ausbreitung nach temporo-frontal), Abb.2; 2. *paroxysmale Dysrhythmie* (P. D.: unvermitteltes Auftreten von häufig 1—3 sec dauernden Theta- und Delta-Wellen-Gruppen, untermischt mit steilen Wellen, die deutlich das übrige Amplituden-Niveau überragen und in der Mehrzahl fronto-temporal am größten sind) Abb.3; 3. *Herdbefund* (H.: Theta- oder Delta-Wellen-Foci oder fokale

paroxysmale Dysrhythmien) Abb.4; 4. *Allgemeinveränderung* (A.V.: Verlangsamung des Grundrhythmus unter 8/sec mit häufigen Theta- und auch eingestreuten Delta-Wellen über der Konvexität) Abb.5. B. D. und P. D. wurden als „typische Reaktionen“ (t. R.) zusammengefaßt, da sie in allen quantitativen Abstufungen eine regelhafte Reaktion des EEG auf kurmäßige Therapie mit Perazin darstellen. H. und A. V. jedoch zeigen eine Modifikation jener typischen EEG-Reaktion an, weswegen sie zusammenfassend als „atypische Modifikationen“ (a. M.) gekennzeichnet werden. (Siehe auch Tab.2a). Unter „EEG-total“ wird die Gesamtheit der EEG-Veränderungen ohne Differenzierung in t. R. und a. M. verstanden. Die EEG-Veränderungen treten auch in verschiedenen Kombinationen auf. — Die *Geschwindigkeit* der Entwicklung dieser Veränderungen wurde als schnell beurteilt, wenn eine oder mehrere der Veränderungen innerhalb der ersten vier Behandlungswochen auftraten. Sie wurde hingegen als langsam gekennzeichnet, wenn sich eine oder mehrere der Veränderungen erst nach der vierten Behandlungswoche manifestierten. Die Begründung für die Wahl dieses Zeitpunktes liegt darin, daß der

* In Deutschland als Taxilan® (Promonta) im Handel.

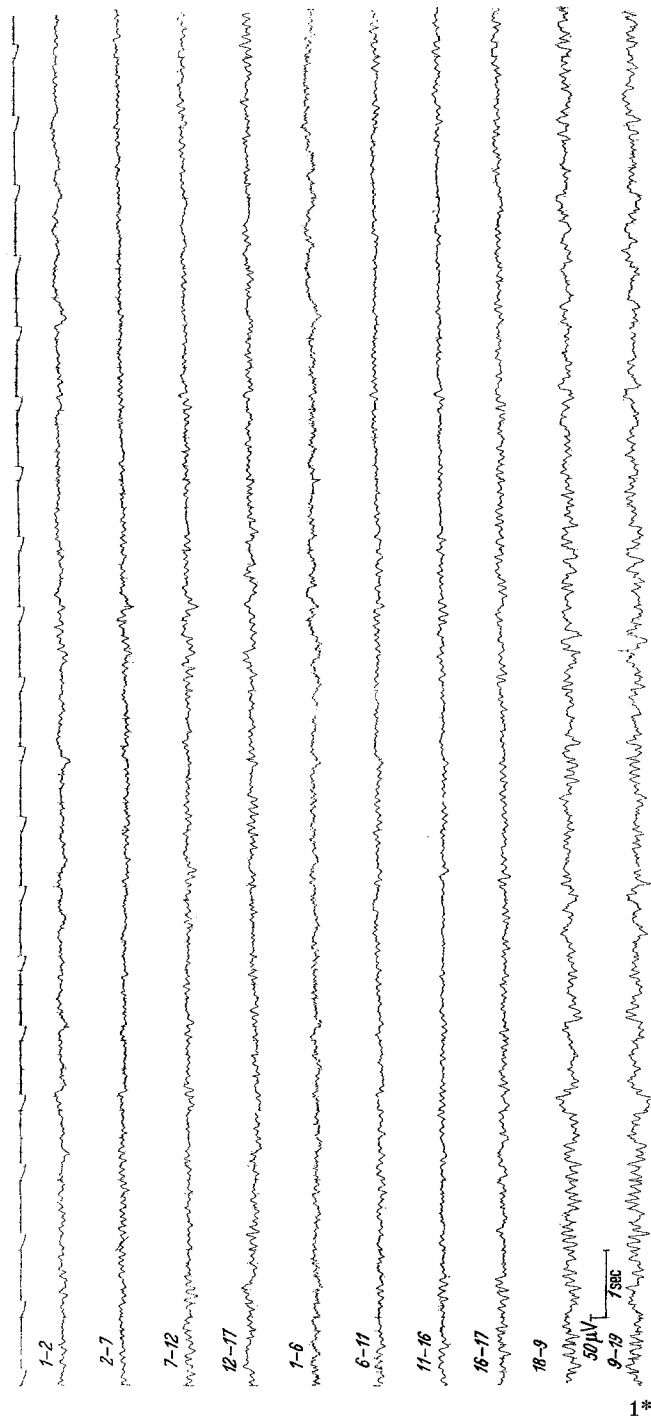


Abb. 2. Beispiel für basale Dysrhythmie (B. D.) 5. Behandlungswoche, 200 mg/d Perazin

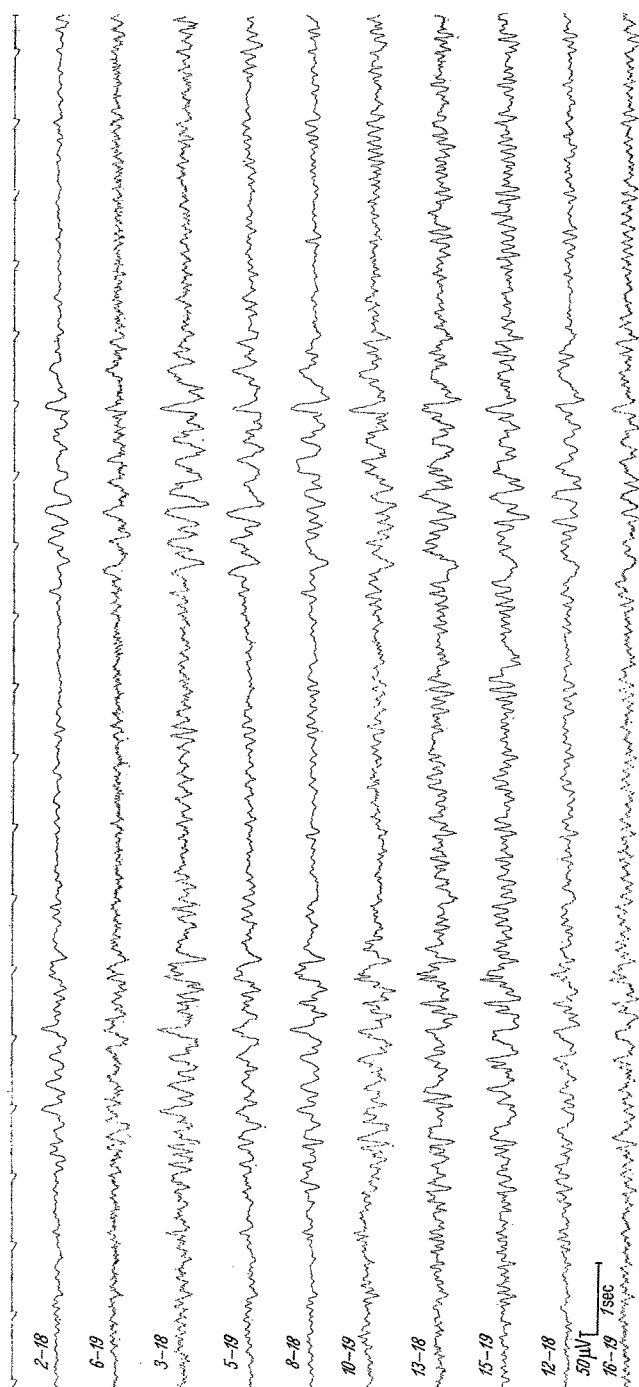


Abb. 3. Beispiel für paroxysmale Dysrhythmie (P. D.) 4. Behandlungswoche, 600 mg/d Perazin

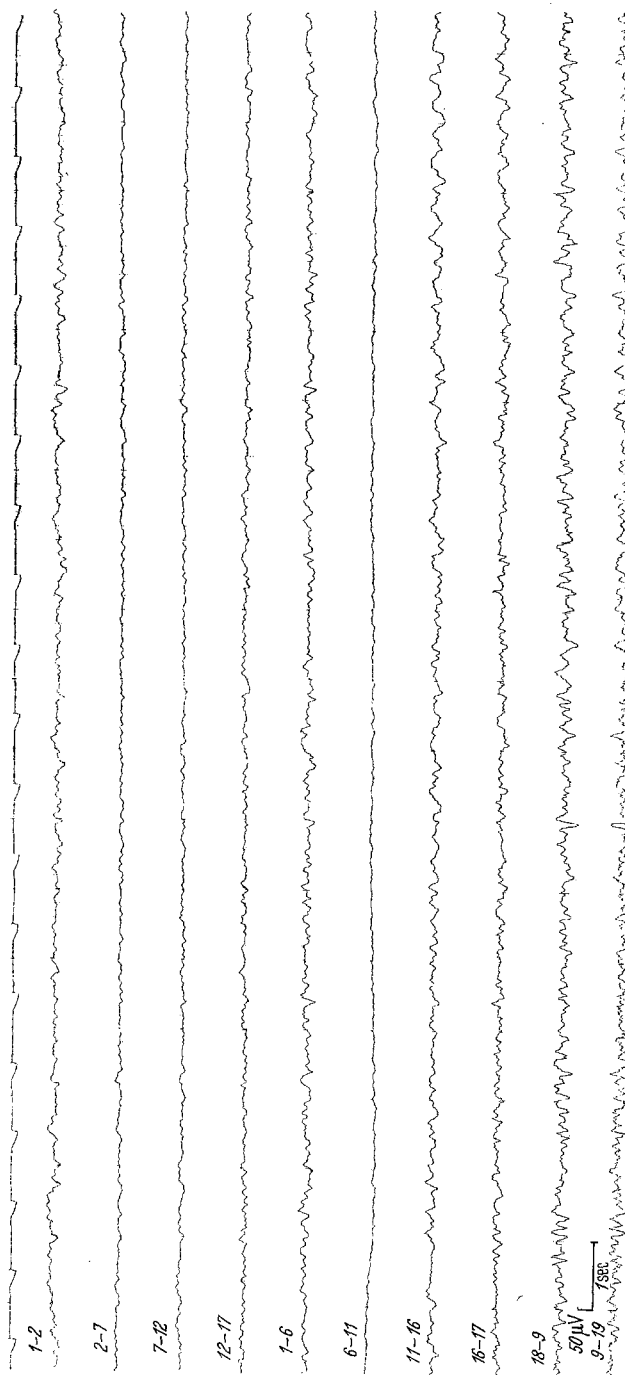


Abb. 4. Beispiel für Herd (H.): Delta-Focus temporal re. hinten. Gleichzeitig basale Dysrhythmie (B. D.) 7. Behandlungswoche, 500 mg/d Perazin

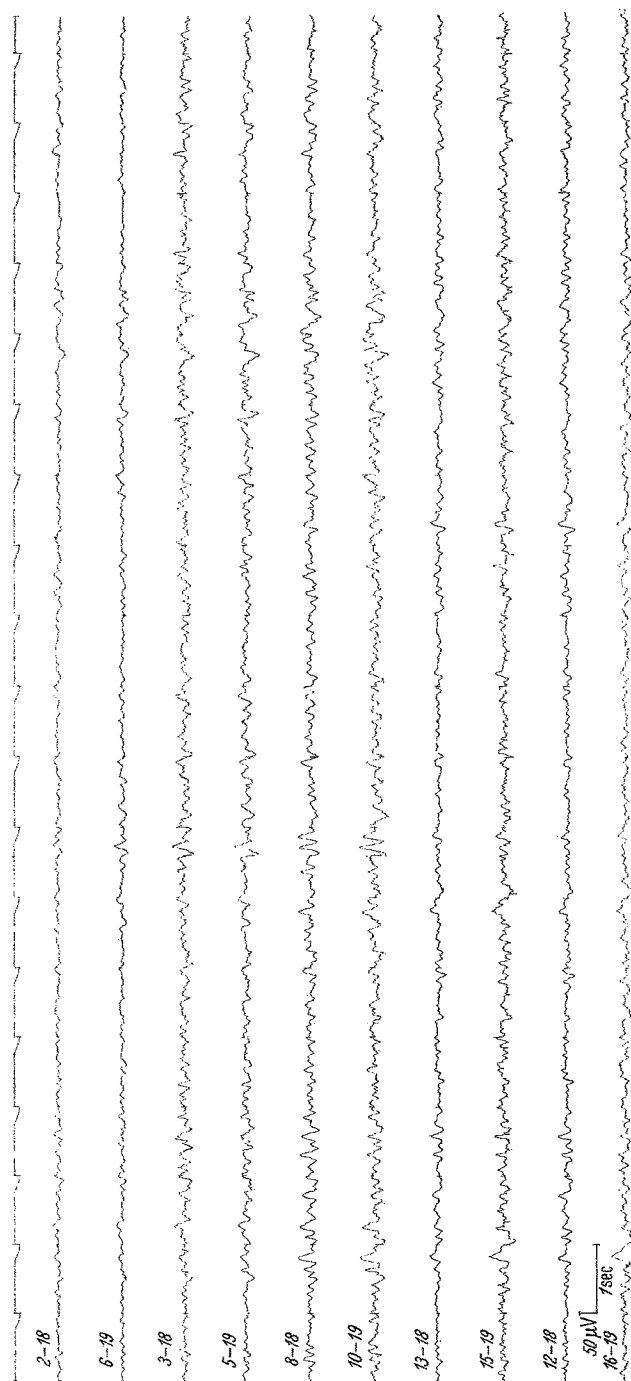


Abb. 5. Beispiel für Allgemeinveränderung (A. V.) 6. Behandlungswoche, 500 mg/d Perazin

Medianwert der zeitlichen Verteilung, in der sich die EEG-Veränderungen zeigten, in der vierten Behandlungswoche liegt.

c) Die *psychopathologische Beurteilung* wurde nach einem selbstentwickelten¹ Bewertungsschema (rating scale) durchgeführt. Die Eindeutigkeit der Merkmale sowohl im Hinblick auf Definition als auch Erfäßbarkeit war methodisches Grundprinzip. Für die vorliegende Untersuchung wurde nur die klinische Besserung herangezogen und nach den Merkmalen Intensität und Geschwindigkeit beurteilt. Dabei waren die Kriterien der Besserung hier ausschließlich Symptom-bezogen. Sie gründeten sich auf die qualitative und quantitative Reduktion psychopathologischer Merkmale, die bei der Aufnahme des Kranken in die Klinik festgestellt wurden. Die *Intensität* der Besserung wurde nach dem bis zur Entlassung aus der Klinik erreichten psychischen Niveau beurteilt. Sie wurde als „total bezeichnet,“ wenn alle psychopathologischen Symptome, die zur Aufnahme geführt hatten, verschwanden und der Kranke seinen präpsychotischen Zustand wieder erreicht hatte. Ausgenommen wurden Kranke, deren präpsychotischer Zustand starke Normabweichungen (z. B. deutliche Defekte) zeigte. Als „partiell“ wurde eine Besserung erfaßt, wenn sich die psychopathologischen Symptome nur qualitativ oder quantitativ vermindert hatten. Hinsichtlich der *Geschwindigkeit* wurde eine zumindest partielle, jedoch deutliche Besserung innerhalb der ersten vier Behandlungswochen als „schnelle“ Besserung gekennzeichnet. Alle erst nach Behandlung von mindestens vier Wochen oder später deutlich zu erfassenden Besserungen wurden als „langsam“ umschrieben.

d) Ausgangspunkt der *statistischen Prüfung* sind Kontingenz-Tafeln. Sie können indessen in dieser Form nicht alle einem Chi-Quadrat-Test unterzogen werden, da die Erwartungshäufigkeiten (expected frequencies) teilweise unter fünf liegen und selbst Cochrans Bedingung (relaxed rule) nicht immer erfüllt ist, wonach eine Mindesterwartung (minimum expectation) von eins einmal unter fünf Erwartungshäufigkeiten zugelassen werden darf (COCHRAN 1954). Deshalb wurden vor der weiteren Analyse die Merkmalsklassifikationen in der durch die Abb. 6 und 7 veranschaulichten Art zusammengefaßt, bis entweder Cochrans Bedingung erfüllt war, oder bis eine 2×2 -Kontingenz-Tafel erhalten wurde. Im ersten Fall wurde Chi-Quadrat nach den konventionellen Methoden berechnet und auf Signifikanz geprüft. Im zweiten Fall wurden die 2×2 -Kontingenz-Tafeln hinsichtlich der Signifikanz des Merkmals-Zusammenhangs mit Hilfe der Tafeln der hypergeometrischen Verteilung (Geigy 1960) beurteilt. In jedem Fall wurde die einseitige Fragestellung (one tail test) herangezogen, da eine begründete Annahme über die Richtung vorlag, in der die Ausgangshypothese von der Nullhypothese abweicht und somit die Alternativ-Hypothese nicht zur Diskussion stand. Die zu verwendende Signifikanzstufe wurde von vornherein mit $P = 0,05$ festgelegt.

Ergebnisse

I. Tab. 2a zeigt die Häufigkeit der EEG-Veränderungen, Tab. 2b diejenige der klinischen Merkmale. Die untersuchten EEG-Veränderungen bilden nach der Häufigkeit ihres Auftretens zwei voneinander signifikant unterschiedene Gruppen. Hieraus leitet sich die Zweiteilung in „typische Reaktionen“ (B.D. und P.D.) mit eindeutig größerer Häufigkeit gegenüber den „atypischen Modifikationen“ (H. und A.V.) mit geringerer Häufigkeit ab.

¹ Ausführliche Publikation in Vorbereitung.

II. Die weitere Analyse geht von folgender Hypothese aus: Die Entwicklung reversibler EEG-Veränderungen unter kurmäßiger Perazin-Therapie ermöglicht es, den Verlauf der bestehenden Erkrankung sicherer als bisher vorauszusagen. Diese Hypothese wird zunächst unter dem Aspekt der Dynamik (1), danach unter dem der Intensität (2) der klinischen Besserung geprüft.

Tabelle 2a und b. *Häufigkeit der elektrencephalographischen und klinischen Merkmale bei 55 Kranken*

In den untersten Zeilen finden sich die 95% — Vertrauensgrenzen

Tabelle 2a

B. D.	P. D.	li.	H	re.	A. V.
19	22	4	9	6	11
34,55 %	40,00 %	16,36 %			20,00 %
22,2—48,6 %	27,0—54,1 %	7,7—28,8 %			10,4—33,0 %

Tabelle 2b

schnell	langsam	ungebessert	total	partiell
24	27	4	18	33
43,64 %	49,09 %	7,27 %	32,73 %	60,00 %
30,3—57,7 %	35,4—62,9 %	2,0—17,6 %	20,7—46,7 %	45,9—73,0 %

Dies führt zu folgenden Teil-Hypothesen:

1 a) Eine schnelle Entwicklung der EEG-Veränderungen insgesamt (EEG total) ermöglicht die Voraussage einer schnellen klinischen Besserung. Die Hypothese wird angenommen (Abb. 6, Kontingenz-Tafel a).

1 b) Eine schnelle Entwicklung von a) t.R. und b) a.M. ermöglicht die Voraussage einer schnellen klinischen Besserung. Die Hypothese a wird angenommen (Abb. 6, Kontingenz-Tafel b), Hypothese b wird verworfen (Abb. 6, Kontingenz-Tafel c).

1 c) Eine schnelle Entwicklung von a) B.D. und b) P.D. ermöglicht die Voraussage einer schnellen klinischen Besserung. Die Hypothese a wird verworfen (Abb. 6, Kontingenz-Tafel d), Hypothese b wird angenommen (Abb. 6, Kontingenz-Tafel e).

1 d) Obwohl eine schnelle Entwicklung von a.M. keine Voraussage über eine schnelle klinische Besserung ermöglicht, könnte dies jedoch entweder für H. oder A.V. allein zutreffen. Diese beiden Teil-Hypothesen müssen aber ebenfalls verworfen werden (Abb. 6, Kontingenz-Tafeln f und g).

2 a) Das Auftreten der EEG-Veränderungen (EEG total) ermöglicht die Voraussage einer nur partiellen oder ausbleibenden klinischen Besserung. Die Hypothese wird angenommen (Abb. 7, Kontingenz-Tafel a).

2b) Das Auftreten von a) t.R. und b) a.M. ermöglicht die Voraussage einer nur partiellen oder ausbleibenden klinischen Besserung. Die Hypothese a wird verworfen (Abb.7, Kontingenz-Tafel b), Hypothese b wird angenommen (Abb.7, Kontingenz-Tafel e).

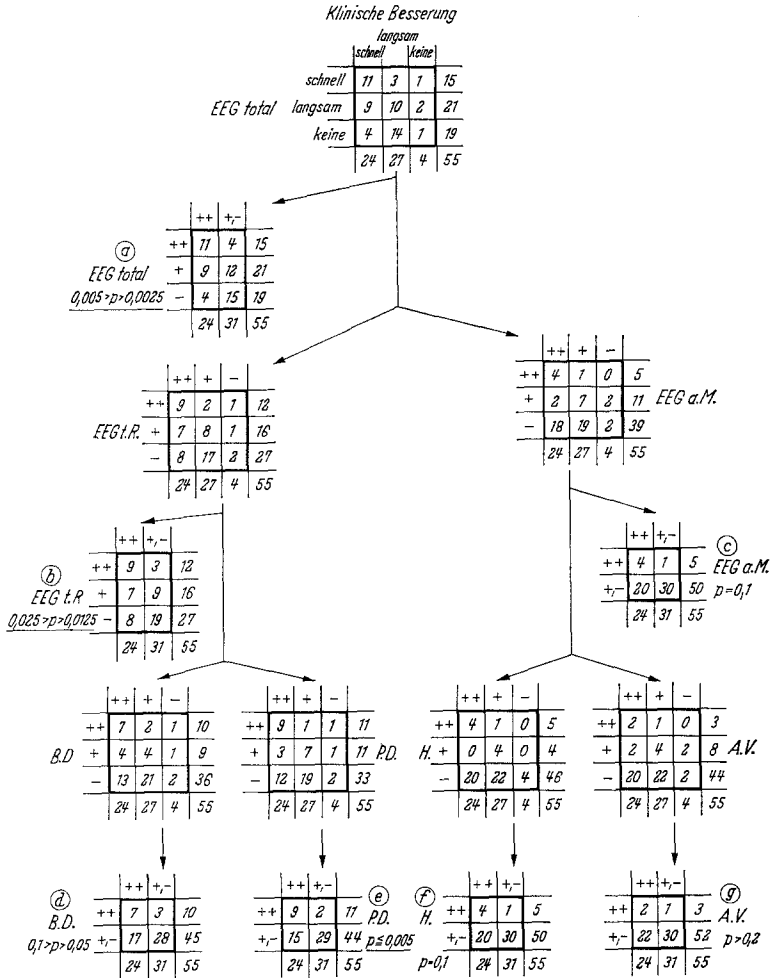


Abb. 6. Zusammenhang zwischen EEG-Veränderungen und Geschwindigkeit der klinischen Besserung
++ schnelle Veränderung; + langsame Veränderung; — keine Veränderung. Signifikante Werte sind unterstrichen. (Erläuterungen siehe Text)

2c) Das Auftreten von a) H. und b) A.V. ermöglicht die Voraussage einer nur partiellen oder ausbleibenden klinischen Besserung. Beide Hypothesen müssen verworfen werden (Abb.7, Kontingenz-Tafeln f und g).

Dies liegt offenbar daran, daß in den hier zu prüfenden 2×2 -Kontingenz-Tafeln die Randsummenverteilung zu extrem ist, um bei dem Umfang des vorliegenden Materials eine Sicherung des Merkmals-Zusammenhangs zu erlauben.

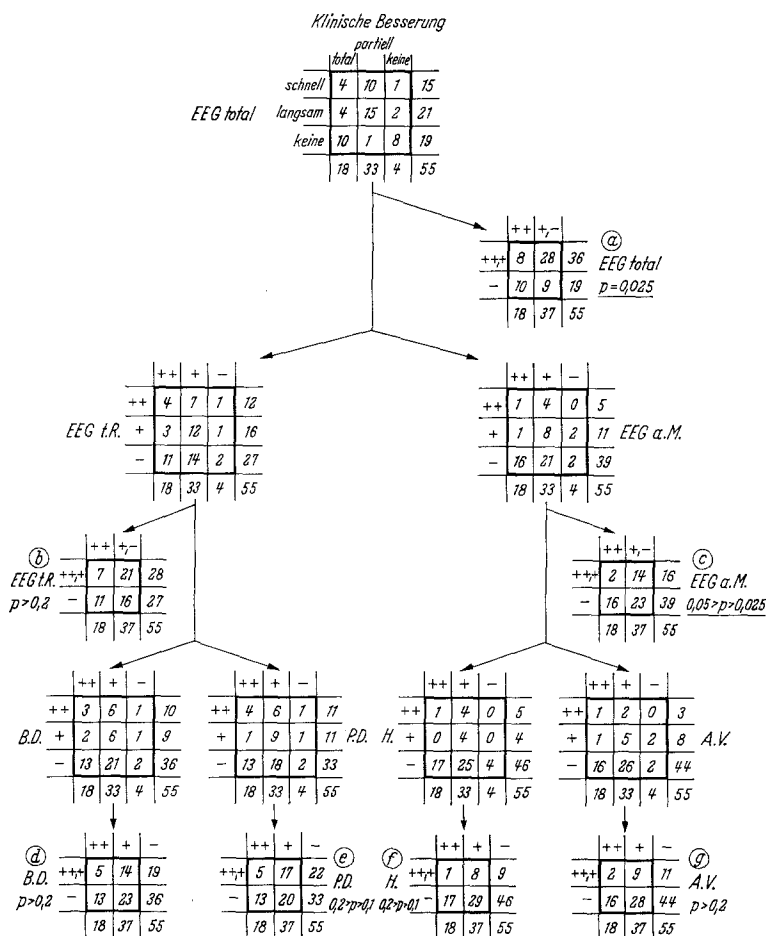


Abb. 7. Zusammenhang zwischen EEG-Veränderungen und *Intensität* der klinischen Besserung. Klinische Besserung: ++ total; + partiell; — keine. EEG-Veränderungen: ++ schnell; + langsam; — keine. Signifikante Werte sind unterstrichen. (Erläuterungen siehe Text)

2d) Obwohl das Auftreten von t.R. die Voraussage einer nur partiellen oder ausbleibenden klinischen Besserung nicht ermöglicht, könnte dies jedoch entweder für B.D. oder P.D. allein zutreffen. Diese beiden Teil-Hypothesen müssen aber ebenfalls verworfen werden (Abb. 7, Kontingenz-Tafeln d und e).

Folgende Hypothesen können somit angenommen werden:

1. Die schnelle Entwicklung „typischer Reaktionen“ ermöglicht die Voraussage einer schnellen klinischen Besserung. Ausschlaggebende Bedeutung hat dabei die schnelle Entwicklung der P.D., während die schnelle Entwicklung der B.D. für sich allein keine Voraussage ermöglicht.

2. Das Auftreten „atypischer Modifikationen“ ermöglicht die Voraussage einer nur partiellen oder ausbleibenden klinischen Besserung.

Taxilan-Dosierung

		>300 mg/d	≤300 mg/d	
a	EEG total	28	2	30
	0,025 > p > 0,01	17	8	25
		45	10	55

		>300 mg/d	≤300 mg/d	
b	EEG t.R.	27	1	28
	p = 0,005	18	9	27
		45	10	55

		>300 mg/d	≤300 mg/d	
c	EEG a.M.	2	16	18
	p > 0,2	31	8	39
		45	10	55

		>300 mg/d	≤300 mg/d	
d	B.D.	18	1	19
	0,1 > p > 0,05	27	9	36
		45	10	55

		>300 mg/d	≤300 mg/d	
e	P.D.	22	—	22
	p = 0,005	23	10	33
		45	10	55

		>300 mg/d	≤300 mg/d	
f	H.	7	9	16
	p > 0,2	38	8	46
		45	10	55

		>300 mg/d	≤300 mg/d	
g	A.V.	11	11	22
	p = 0,1	34	10	44
		45	10	55

Abb. 8. Zusammenhang zwischen EEG-Veränderungen und Dosis der Perazin-Behandlung. Signifikante Werte sind unterstrichen

Bisher wurde der Zusammenhang konstitutionaler Dispositionen, soweit sie unter der Therapie im EEG manifest werden, mit dem Verlauf der Psychose untersucht. Der Einfluß des Pharmakons auf die Manifestation der EEG-Veränderungen blieb dabei unberücksichtigt.

Da die Art des Pharmakons und die Dauer der Medikation für den hier relevanten Beobachtungszeitraum konstant gehalten wurden, bleibt nur noch der Einfluß der Dosis zu untersuchen. Als Bezugsgröße wurde die innerhalb des Beobachtungszeitraumes mindestens eine Woche lang gegebene maximale Tages-Dosis gewählt.

III. Der Dosis-Einfluß wird unter folgenden Hypothesen geprüft:

1. Die klinische Beobachtung vermittelt den Eindruck, daß EEG-Veränderungen insgesamt (EEG total) bei Perazin-Dosen über 300 mg/d häufiger als bei niedrigeren Dosen auftreten. Die Hypothese wird angenommen (Abb. 8, Kontingenz-Tafel a).

2. Sowohl a) t.R. als auch b) a.M. treten bei Perazin-Dosen über 300 mg/d häufiger auf als bei niedrigeren Dosen. Die Hypothese a wird angenommen (Abb. 8, Kontingenz-Tafel b), Hypothese b wird verworfen (Abb. 8, Kontingenz-Tafel c).

3. Sowohl a) B.D. als auch b) P.D. treten bei Perazin-Dosen über 300 mg/d häufiger auf als bei niedrigeren Dosen. Die Hypothese a wird verworfen (Abb. 8, Kontingenz-Tafel d), Hypothese b wird angenommen (Abb. 8, Kontingenz-Tafel e).

4. Obwohl a.M. bei Perazin-Dosen über 300 mg/d nicht häufiger als bei niedrigeren Dosen auftreten, könnte dies jedoch entweder für H. oder A.V. allein zutreffen. Diese beiden Teil-Hypothesen müssen aber ebenfalls verworfen werden (Abb. 8, Kontingenz-Tafeln f und g).

Folgende weitere Hypothese kann somit angenommen werden:

Die EEG-Veränderungen insgesamt treten bei Perazin-Dosen über 300 mg/d häufiger als bei niedrigeren Dosen auf. Dies gilt jedoch nur für die P.D., deren ausschlaggebende Bedeutung für die t.R. sich somit auch hier erweist.

Die Prüfung des Alterseinflusses auf die Manifestation der EEG-Veränderungen wie auch auf Dynamik und Intensität der klinischen Besserung hat bisher keinen eindeutigen Zusammenhang ergeben.

Diskussion

Die Beschaffenheit und das Verhalten des Organismus sind Bedingungen, von denen der Verlauf einer Psychose abhängt. Hier wurde der Zusammenhang untersucht zwischen cerebraler Funktion, soweit sie im EEG erfaßt wurde, und dem Verlauf von vorzugsweise paranoid-halluzinatorischen Psychosen (Tab. 1 a, a und c), wie er klinisch beobachtet wurde. Als wesentliches Ergebnis fanden sich dabei Zusammenhänge zwischen der klinischen Besserung und den EEG-Veränderungen, die unter der Pharmakotherapie aus einem normalen Ausgangs-EEG heraus auftraten. Die Analyse dieser globalen Feststellung deckte zwei einander entgegengesetzte Richtungen (positiv und negativ) und auch unterschiedliche Arten (Intensität und Geschwindigkeit) des Zusammenhanges auf. Einerseits zeigte sich ein positiver Zusammenhang der „typischen Reaktionen“ (t.R.) des EEG, und zwar der paroxysmalen Dysrhythmie (P.D.), mit der Geschwindigkeit der klinischen Besserung. Andererseits war ein negativer Zusammenhang zwischen „atypischen Modifikationen“ (a.M.) des EEG und Intensität der klinischen Besserung festzustellen. Daraus folgt, daß der positive Zusammenhang zwischen EEG-Veränderungen und klinischer Besserung im Bereich der Dynamik liegt. Dabei tritt eine dynamische Eigenschaft des Organismus in Erscheinung, die als *Reagibilität* präzisiert werden kann. Hingegen ist der negative Zusammenhang zwischen EEG-Veränderungen und klinischer Besserung in einem eher statischen Bereich zu finden, der hier als *cerebrales Integrationsniveau* umschrieben wird. Diese Folgerungen sind nun zu diskutieren. Dabei muß unberücksichtigt bleiben, daß beide Bereiche nicht notwendig

unabhängig voneinander sind. Sie entsprechen nur unterschiedlichen Aspekten der cerebralen Funktion.

Der die Prognose schizophrener Erkrankungen verschlechternde Einfluß irreversibler, als Hirnatrophien im Pneumencephalogramm (PEG) faßbarer Hirnschäden wurde schon von LEMKE (1935) und später besonders von HUBER (1953/57/61) festgestellt. In die gleiche Richtung wiesen auch die mit kombinierter pneumencephalographisch-elektrencephalographischer Methode erhobenen Befunde von BORENSTEIN, DABBAH und METZGER (1957/58) und von BONNET (1960). Schließlich konnten KENNARD u. LEVY (1952) eine Zunahme pathologischer EEG-Befunde parallel zur Dauer schizophrener Erkrankungen beobachten.

Die Elektrencephalographie ist eine funktionale Methode, mittels derer hirnatrophische Zustände nach Abschluß des ihnen vorausgelaufenen hirnatrophisierenden Prozesses meist nicht zu erfassen sind. Elektrencephalographisch stumme cerebrale Defekte können jedoch durch cerebrale Funktionsänderungen manifestiert werden. Darauf beruhen einige Provokationsmethoden (Schlaf, HV, Pharmaka); JUNG (1953) beschreibt die Reaktivierung eines alten, Insult-bedingten Herdes durch eine erneute cerebrale Durchblutungsstörung. Durch systematische Längsschnittuntersuchungen sind häufig auch solche cerebralen Funktionsänderungen mit dem EEG zu erfassen, die unter den somatisch wirkenden Behandlungsverfahren der Psychosen, den Schockbehandlungsverfahren (Metrazol, ICT, ECT) und der modernen Pharmakotherapie regelmäßig auftreten. Dabei können sich auch reversible Herde im EEG entwickeln, die zusammen mit AV als a.M. einen negativen Einfluß auf die Intensität der klinischen Besserung haben. Es ist sehr wahrscheinlich, daß es sich dabei um die elektrencephalographische Manifestation umschriebener cerebraler Störungen handelt, da ein Zusammenhang solcher EEG-Herde mit umschriebenen, pneumencephalographisch dargestellten Hirnatrophien nachgewiesen werden konnte (HELMCHEN u. KÜNKEL 1961). Die Bedeutung dieser Befunde steigt, wenn berücksichtigt wird, daß mit der vergleichsweise groben Pneumencephalographie nur ausgeprägtere Hirnatrophien faßbar sind. Auch sind bei den subcorticalen, stammhirnnahen Herden (fokale paroxysmale Dysrhythmie: JUNG 1953, GANGLBERGER 1961) weniger pathologische PEG-Befunde zu erwarten als bei corticalen Herden, da erstere sich schon bei relativer Kleinheit der morphologischen Läsion wegen ihrer subcortico-corticalen projektiven Ausbreitung im EEG offenbar deutlicher als letztere zeigen.

Die Ätiologie dieser umschriebenen oder fokal betonten Hirnstörung ist nicht geklärt. LEMKE (1935) nahm angeborene Hirnatrophien an. Methodisch überzeugender sah HUBER (1961) sie als Ausdruck eines der schizophrenen Erkrankung zugrunde liegenden cerebralen Prozesses an. CREMERIUS u. JUNG (1947) hingegen brachten unter der Elektroschock-

therapie auftretende EEG-Asymmetrien mit der Therapie selbst in Zusammenhang, da sie mit Intensität und Dauer der Therapie zunahmen. In Einzelfällen ist die Entwicklung eines EEG-Herdes unter der Pharmakotherapie auch auf die cerebrale Hypoxydose zurückzuführen, die einer Therapie-bedingten Senkung des arteriellen Blutdruckes folgt (HELMCHEN u. HIPPIUS 1962). Die Senkung eines „Erfordernis“-Blutdruckes, wie er besonders bei chronischen cerebrovasculären Prozessen auftritt, ist an Herden über den Endstromgebieten der cerebralen Gefäße zu erkennen (SCHWARZ 1962). AV allein oder mit fokalen Störungen fanden sich bei unseren Kranken als Zeichen diffuser cerebraler Störungen. Zumindest bei den Kranken, deren a.M. eine cerebrale Gefäßkrankheit oder eine präsenile Hirnatrophie zugrunde liegt, wird der negative Zusammenhang zwischen a.M. und Intensität der klinischen Besserung verständlich, da die cerebrale Krankheit natürlich die Prognose trübt.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß den a.M. umschriebene oder diffuse cerebrale Störungen zugrunde liegen, die eine Senkung des cerebralen Integrationsniveaus konstituieren. Hinsichtlich des Verhältnisses von cerebralem Integrationsniveau und Menge an Hirnsubstanz sei nur auf Betrachtungen von FLOURENS (1823), v. WEIZSÄCKER (1931), LASHLEY (1932) und auf Befunde von KIEV, CHAPMAN, GUTHRIE u. WOLFF (1962) hingewiesen. Letztere fanden einen negativen Zusammenhang zwischen psychischer Integrationsfähigkeit und pneumencephalographisch faßbaren Hirnatrophien. Die Autoren wiesen auch darauf hin, daß die Akuität des cerebralen Prozesses auf dieses Verhältnis Einfluß nimmt. Mit zunehmender Akuität des klinischen Bildes wird seine Intensität durch reversible Störungen mitbestimmt, mit abnehmender Akuität hingegen wird die Intensität des klinischen Bildes zunehmend vom irreversiblen, postprozessualen Defekt abhängig. Die Verschlechterung der Prognose geht dem Ausmaß des irreversiblen Anteils dieser cerebralen Störungen parallel. Dieser irreversible Anteil ist also morphologisch schon fixiert und bedingt eine Verkleinerung und Verschiebung des Rahmens, in dem sich die Medikations-bedingte cerebrale Funktionsänderung abspielt. Die statische Natur dieser Determinante der cerebralen Funktion drückt sich auch darin aus, daß die a.M. unabhängig von den Dosen der Perazin-Therapie auftreten. Hingegen ist die P.D. als hier ausschlaggebende Komponente der t.R. Dosis-abhängig, also offenbar der exogenen Belastung funktional angepaßt.

Die t.R. hängt demnach viel mehr als die a.M. von dynamischen Eigenschaften des Gehirns, die als Reagibilität umschrieben wurden, ab. Dafür spricht auch, daß sie gerade mit der Dynamik der klinischen Besserung einen positiven Zusammenhang zeigt. In ähnliche Richtung gehen Überlegungen, die BAYREUTHER u. RADTKE (1958), MONTANINI

u. RAVASINI (1961), SIFFERMANN, SPIELMANN u. PERRIN (1961) und IGERT u. LAIRY (1962) mitgeteilt haben.

Mit der Reagibilität scheint eine allgemeine, den Verlauf von Psychosen bestimmende, dynamische Eigenschaft des Organismus erfaßt zu sein. Darauf weisen z. B. auch Befunde von v. BRAUCHITSCH (1961) hin, wonach das Aktivitätsniveau der Schilddrüse dem Psychose-Verlauf insofern parallel laufe, als hohe Aktivität mit einem wellen- oder schubförmigem Verlauf günstiger Prognose und guter therapeutischer Ansprechbarkeit kombiniert sei. Solche Befunde präzisieren die jahrzehntealte klinische Erfahrung, wie sie M. BLEULER (1941) am eingehendsten dahingehend formuliert hat, daß die Prognose um so günstiger ist, je diskontinuierlicher der Verlauf der Psychose ist. Eine Grundlage für das Verständnis dieser Phänomene hat SELBACH (1938/61) in seiner dynamischen Theorie von starren und labilen Systemen gegeben und gemeinsam mit PLOOG (1952) für die Prognose Elektroschock-behandelter Psychosen experimentell unterbaut.

In den Rahmen dieser Theorie ordnet sich auch die Arbeitshypothese ein, von der die Interpretation der mitgeteilten Befunde ausgeht. Sie zeigt eine Analogie zur „forcierten Normalisierung“, die LANDOLT erstmals 1952 beschrieb. Er bezog sich dabei auf Beobachtungen bei Epileptikern mit episodisch auftretenden psychischen Störungen wie Verstimmungen, insbesondere aber schizophren aussehenden Dämmerzuständen, deren im Intervall durch Dysrhythmie und auch Krampfpotentiale pathologisch verändertes EEG sich während eines psychischen Ausnahmezustandes normalisierte, d. h. unauffällig wurde. 1956 bestätigte CHRISTIAN dieses Phänomen der „forcierten Normalisierung“ bei einer genuinen Epileptikerin mit einer episodischen Halluzinose. Schon im Dezember 1954 wies LANDOLT darauf hin, daß jede wirksame Therapie der Schizophrenie in der Lage sei, das EEG wenigstens für einige Zeit pathologisch zu machen, also — wie LANDOLT sagt — „eine allfällige forcierte Normalisierung rückgängig zu machen“. BENTE hat bereits 1961 auf die Ähnlichkeit dieses Phänomens mit den EEG-Veränderungen unter psychiatrischer Pharmakotherapie hingewiesen. Die hier anknüpfende Vermutung, daß eine Besserung von Psychosen und die Entwicklung bestimmter pathologischer EEG-Merkmale einen inneren Zusammenhang besitzen, wird durch die mitgeteilten Befunde verstärkt.

Schlußfolgerungen

1. Die Entwicklung pathologischer EEG-Phänomene im Verlauf der Therapie einer Psychose hat prognostische Bedeutung. Elektrencephalographische Zeichen guter Reagibilität (schnelles Auftreten der typischen Reaktion) lassen eine schnelle Rückbildung der Psychose erwarten.

Elektrencephalographische Zeichen eines gesenkten cerebralen Integrationsniveaus (a.M.) deuten auf eine unvollständige oder ausbleibende Rückbildung der Psychose hin.

2. Die EEG-Befunde können auch die Therapie leiten, indem das Ausbleiben von EEG-Veränderungen die mangelnde Reagibilität eines „starrten Systems“ widerspiegelt und die Notwendigkeit zu intensiverer Therapie (etwa Elektrokrampf) anzeigt. Diese Indikation wird jedoch eingeschränkt durch das Auftreten atypischer Modifikationen.

3. Die geschilderten Befunde liefern Unterlagen, aus denen im Gegensatz zur bisher üblichen Pauschal-Prognostik Ansätze zu einer Individual-Prognostik an Hand der am einzelnen Kranken feststellbaren Konstellation definierter Merkmale zu entwickeln sind.

Zusammenfassung

Bei 55 weiblichen, überwiegend psychotischen Kranken, die klinisch mit Perazin kurmäßig behandelt wurden, erfolgten systematische wöchentliche Verlaufs-Kontrollen des EEG. Von den unter der Kur auftretenden, reversiblen EEG-Phänomenen wurden basale Dysrhythmie (B.D.), paroxysmale Dysrhythmie (P.D.), Herd (H.)- und Allgemeinveränderungen (A.V.) nach der Geschwindigkeit ihrer Manifestation untersucht. B.D. und P.D. traten signifikant häufiger auf als H. und A.V. Die erste Gruppe wurde deshalb als „typische Reaktion“ (t.R.) von der zweiten Gruppe abgegrenzt, die als „atypische Modifikation“ (a.M.) bezeichnet wurde. Der Verlauf der Psychose wurde unter dem Aspekt der Besserung nach den standardisierten Kriterien von Geschwindigkeit und Intensität beurteilt. Die Befunde wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests, bzw. der hypergeometrischen Verteilung unter einseitiger Fragestellung auf Merkmals-Zusammenhänge geprüft.

Die Ergebnisse lauten:

1. Schnelles Auftreten von t.R., insbesondere von P.D., erlaubt die Voraussage einer schnellen klinischen Besserung.

2. Auftreten von a.M. erlaubt die Voraussage einer nur partiellen oder ausbleibenden klinischen Besserung.

3. Die t.R., insbesondere die P.D., manifestiert sich bei Perazindosen über 300 mg/d eindeutig häufiger als bei niedrigeren Dosen. Für die Manifestation von a.M. gilt dies jedoch nicht.

Die Befunde werden als Ausdruck der cerebralen Reagibilität und des cerebralen Integrationsniveaus interpretiert; ihre Bedeutung für die Prognose wird besprochen.

Literatur

- BAYREUTHER, H., u. H. RADTKE: Klinische Erfahrungen bei der Reserpinbehandlung schizophrener Psychosen unter besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zwischen somatischen Befunden und Elektrencephalogramm. Arch. Psychiat. Nervenkr. 198, 158—180 (1958).

- BENTE, D.: Methodische Probleme einer elektroencephalographischen Klassifikation neuro- und thymoleptischer Pharmaka. *Med. exp. (Basel)* **5**, 337—346 (1961).
- , u. T. ITTL: Elektroencephalographische Befunde zur Wirkungsweise der neuroleptischen Behandlungsverfahren. *Arzneimittel-Forsch.* **7**, 611—615 (1957).
- BLEULER, M.: Krankheitsverlauf, Persönlichkeit und Verwandtschaft Schizophrenen und ihre gegenseitigen Beziehungen. Leipzig: G. Thieme 1941.
- BONNET, H., et H. BONNET: Das Elektroencephalogramm der Depressionszustände. *Rev. lyon. Méd.* **1960**, 110—114.
- BORENSTEIN, P. et M. DABBAH: L'encéphalographie fractionnée et l'électroencephalogramme dans les psychoses délirantes aiguës et chroniques. *Ann. méd. psychol.* **117/II**, 793—818 (1959).
- — et I. METZGER: L'encephalographie fractionnée et l'EEG dans la psychose manico-depressive. *Ann. méd. psychol.* **116**, 417—450 (1958).
- BRAUCHITSCH, H. v.: Die Beziehungen zwischen Schilddrüsenfunktion, Verlaufsform und Therapieprognose bei der Schizophrenie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **202**, 331—345 (1961).
- CHRISTIAN, W.: EEG-Befund bei einem Fall von epileptischer Halluzinose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **176**, 693—700 (1957).
- COCHRAN, W. G.: Some methods of strengthening the common X²-Tests. *Biometrics* **10**, 417—451 (1954).
- CREMERIUS, J., u. R. JUNG: Über die Veränderungen des Elektrencephalogramms nach Elektroschockbehandlung. *Nervenarzt* **18**, 193—205 (1947).
- FINK, M.: Significance of EEG pattern changes in psychopharmacology. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **11**, 398 (1959).
- Quantitative electroencephalography and human psychopharmacology. *Med. exp. (Basel)* **5**, 364—369 (1961).
- FLOURENS, M. J.: zit. nach v. WEIZSÄCKER.
- FRIEDEL, B.: EEG-Befunde bei Anwendung moderner Psychopharmaka und ihre Bedeutung für die Interpretation ihrer Wirkungsweise. *Med. Welt* **1960**, 1350 bis 1355.
- GANGLBERGER, J. A.: Vorübergehende Herdveränderungen im EEG nach stereotaktischen Operationen an den Basalganglien. *Arch. Psychiat. Nervenheilk.* **201**, 528—548 (1961).
- GEIGY-Tabellen 1960. Documenta Geigy-Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl., S. 109—123. Basel 1960.
- HELMCHEN, H.: Über zentralnervöse Dekompensation bei psychiatrischer Pharmakotherapie als Beitrag zur experimentellen Psychiatrie. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **31**, 160—175 (1963).
- , u. H. HIPPIUS: Unerwartete neurologische Begleiterscheinungen der Pharmakotherapie von Psychosen. In KRANZ/HEINRICH: Neuroleptie und Schizophrenie. Stuttgart: Thieme 1962.
- , u. H. KÜNKEL: Möglichkeiten quantitativer Auswertung elektroencephalographischer Verlaufsuntersuchungen bei neuroleptischer Behandlung. *Med. exp. (Basel)* **2**, 95—102 (1960).
- — Pneumencephalographische und elektroencephalographische Untersuchungen bei Phenothiazin-Behandelten. I. Mitteilung: Herdbefunde. *Med. exp. (Basel)* **5**, 406—411 (1961).
- — Pneumencephalographische und elektroencephalographische Untersuchungen bei Phenothiazin-Behandelten. II. Mitteilung: Paroxysmale Dysrhythmie. *Med. exp. (Basel)* **5**, 412—418 (1961).
- HUBER, G.: Zur Frage der mit Hirnatrophie einhergehenden Schizophrenie. *Arch. Psychiat. Nervenheilk.* **190**, 429—448 (1953).

- HUBER, G.: Pneumencephalographische und psychopathologische Bilder bei endogenen Psychosen. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- Chronische Schizophrenie. Synopsis klinischer und neuroradiologischer Untersuchungen an defektschizophrenen Anstaltspatienten. Heidelberg: Dr. A. Hühthig 1961.
- IGERT, CL., et G. C. LAIRY: Interet pronostic de l'EEG au cours de l'évolution des schizophrènes. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **14**, 183—190 (1962).
- JASPER, H. H.: The ten—twenty electrode system of the International Federation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **10**, 371—375 (1958).
- JUNG, R.: Neurophysiologische Untersuchungsmethoden. In: *Handbuch d. Inn. Med.* Bd. V, 1, S. 1206—1324. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953.
- KENNARD, M. A., and S. LEVY: The meaning of the abnormal electroencephalogram in schizophrenia. *J. nerv. ment. Dis.* **116**, 413—423 (1952).
- KIEV, A., L. F. CHAPMAN, TH. C. GUTHRIE and H. G. WOLFF: The Highest Integrative Functions and Diffuse Cerebral Atrophy. *Neurology (Minneapolis)* **12**, 385—393 (1962).
- KUGLER, J.: Chemotherapie der Depression und EEG. *Wien. klin. Wschr.* **72**, 465—468 (1960).
- LANDOLT, H.: Einige klinisch-elektroencephalographische Korrelationen bei epileptischen Dämmerzuständen. EEG-Gesellschaft 27.—28. 9. 1952 in Hamburg (Vortrag). *Nervenarzt* **24**, 479 (1953).
- Über Verstimmungen, Dämmerzustände und schizophrene Zustandsbilder bei Epilepsie. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. **76**, 313—321 (1955).
- LASHLEY, K. S.: Massenleistung und Gehirnfunktionen. *Nervenarzt* **5**, 113—120. 179—184 (1932).
- LEMKE, R.: Untersuchungen über die soziale Prognose der Schizophrenie unter besonderer Berücksichtigung des encephalographischen Befundes. Arch. Psychiat. Nervenkr. **104**, 89—136 (1935).
- MONTANINI, R., and C. RAVASINI: Psychopharmacologie treatment in relation with electroencephalography. *Med. exp. (Basel)* **5**, 396—405 (1961).
- PLOOG, D., u. H. SELBACH: Über den Funktionswandel des vegetativen Systems im Sympatol-Versuch während der Elektroschockbehandlung. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167**, 270—302 (1952).
- SCHWARZ, H. J.: Über EEG-Veränderungen bei hypoxydotischen Störungen des Gehirns. Arch. Psychiat. Nervenheilk. **203**, 137—164 (1962).
- SELBACH, H.: Der epileptische Anfall im Krankheitsbild der genuinen Epilepsie. Klin. Wschr. **1938**, 585—588.
- Über die vegetative Dynamik in der psychiatrischen Pharmakotherapie. Dtsch. med. J. **12**, 511—517 (1961).
- SIFFERMANN, A., J. P. SPIELMANN et J. PERRIN: Contribution à l'étude électro-encéphalographique des cures neuroleptiques phenothiaziniques. *Med. exp. (Basel)* **5**, 391—395 (1961).
- WEIZSÄCKER, V. v.: Leitung, Form und Menge in der Lehre von den nervösen Funktionen. *Nervenarzt* **4**, 433—436, 526—530 (1931).

Dr. H. HELMCHEN und Dr. H. KÜNKEL,

1 Berlin 19, Psychiatrische u. Neurologische Klinik der Freien Universität,
Nußbaumallee 30—38