

Untersuchungen zur zentralnervösen Wirkung des Ethosuximids *

I. KÄSTNER, F. KLINGBERG und M. MÜLLER

Institut für Pharmakologie und Toxikologie (Direktor: Prof. Dr. F. HAUSCHILD)
und Abteilung für klinische Neurophysiologie (Leiter: Doz. Dr. F. KLINGBERG)
des Fachbereiches Neurologie-Psychiatrie der Karl-Marx-Universität Leipzig

Eingegangen am 10. September 1968

An Investigation into the Effect of Ethosuximide on the Central Nervous System

Summary. The influence of intraperitoneally administered ethosuximide on bioelectrical brain activity and behavioural parameters was investigated in freely moving albino rats with chronic electrodes over the visual and sensory motor cortex, olfactory bulb and in the dorsal hippocampus. Photically evoked afterdischarges and recruiting (0.5/sec or 7/sec light flash series) are reduced or abolished after ethosuximide, while the primary components of evoked potentials are increased. The EEG is desynchronised. Muscle tone and acoustically evoked startle response decrease, depending on the size of the dose administered. Heart beat and respiration rate are slightly slowed down. Isatine—induced spindle activity is abolished after the administration of ethosuximide and the increase of the photically evoked afterdischarge after isatine, is reduced by ethosuximide. The possible mechanisms behind the action of ethosuximide in the central nervous system are discussed.

Key-Words: Ethosuximide — Freely Moving Rats — Chronic Electrodes — Photic Afterdischarges — Spindle Activity.

Zusammenfassung. Albinoratten mit chronischen Elektroden über dem visuellen und dem sensomotorischen Cortex, dem Bulbus olfactorius sowie im dorsalen Hippocampus wurde Ethosuximid intraperitoneal appliziert und sein Einfluß auf die bioelektrische Hirnaktivität und auf Verhaltensparameter untersucht. Photische Nachentladungen und photische Rekrutierung, ausgelöst durch 0,5/s- bzw. 7/s-Lichtblitzserien, sind nach Ethosuximid reduziert oder nicht mehr auslösbar; stattdessen beobachtet man gesteigerte Primärkomponenten anstelle der rekrutierten Potentiale. Das EEG ist desynchronisiert. Muskeltonus und durch Klickreize ausgelöste Startle-Reflexe sind dosisabhängig vermindert. Es besteht eine mäßige bis deutliche Verringerung der Herz- und Atemfrequenz. Durch Isatinverabfolgung induzierte Spindelaktivität wird durch nachfolgende Ethosuximid-Applikation unterdrückt, die zuvor geförderte Zahl photischer Nachentladungen vermindert. Mögliche Mechanismen der Ethosuximid-Wirkung im Zentralnervensystem werden erörtert.

Schlüsselwörter: Ethosuximide — Freibewegliche Ratten — Chronische Elektroden — Photische Nachentladungen — Spindelaktivität.

* Durchgeführt im Rahmen eines Forschungsauftrages des Ministeriums für Hoch- und Fachschulwesen der Deutschen Demokratischen Republik.

Einleitung

Erste Ergebnisse einer Behandlung des Petit mal mit Ethosuximid wurden 1958 von ZIMMERMANN u. BURGEMEISTER [29] sowie von VOSSEN [27] mitgeteilt. Die therapeutische Brauchbarkeit der Verbindung bei derartigen Anfallsformen konnte später von mehreren Untersuchern bestätigt werden [3, 9, 10, 12, 19, 20, 24, 25 und weitere]. Trotz breiter therapeutischer Anwendung des Ethosuximids fehlen Kenntnisse über die Wirkungsweise dieses Antikonvulsivums. Lediglich CHEN et al. [2] gingen der Frage nach, inwieweit sich eine Korrelation zwischen klinischem Anwendungsbereich (Petit mal) und der Beeinflussung typischer Krampfabläufe im Tierexperiment herstellen läßt. Die genannten Autoren beobachteten einen ausgeprägten Effekt des Ethosuximids gegenüber initial durch Pentetrazol ausgelösten klonischen Konvulsionen an Ratten; im Gegensatz zum Phensuximid und Methsuximid war ein antiextensorischer Effekt (elektrisch induzierter tonischer Streckkrampf der Maus) nicht nachweisbar.

Das offensichtliche Fehlen einer neuropharmakologischen Analyse der Ethosuximidwirkung veranlaßt uns, vorerst einige Ergebnisse mitzuteilen, die den Einfluß dieses Antikonvulsivums auf einige bioelektrische und verhaltensmäßige Phänomene der Ratte und auf Effekte des 2,3-Dioxindolins (Isatin), eines spezifisch antiextensorisch wirkenden Pharmakons (MÜLLER [21], KLINGBERG u. MÜLLER [13]), betreffen.

Methodik

Acht männliche Albinoratten mit chronischen Elektroden über dem visuellen und senso-motorischen Cortex, dem Bulbus olfactorius (zur Atemregistrierung) und im dorsalen Hippocampus wurden wiederholt in größeren Abständen verwendet, um den Einfluß von Ethosuximid auf verschiedene elektrophysiologische Phänomene und das elementare Verhalten zu untersuchen. Die Ableitung der elektrophysiologischen Phänomene erfolgte am freibeweglichen Tier. Bei Oberflächenableitungen diente eine frontal-mediale Elektrode als Bezugs Elektrode; Ableitungen von Tiefenelektroden erfolgten bipolar. Evozierte Potentiale (EP), photische Nachentladungen (PhNE) und photische Rekrutierung (PhR) wurden durch Lichtblitzserien (0,5/s und 7/s) ausgelöst. Durch Kondensatorentladungen über einen Lautsprecher (laute Klicks) wurden Startle-Reflexe und ebenfalls EP ausgelöst. Die nach kurzdauernder Habituation (bis zum Erreichen und Beibehalten des relaxierten Wachzustandes) registrierten Daten dienten als Ausgangswerte. Dann wurde das Ethosuximid in wäßriger Lösung (2%/ig) intraperitoneal in folgenden Dosen verabreicht: 500, 200, 100 und 50 mg/kg. Drei Ratten erhielten in weiteren Versuchen zuerst 125 mg/kg Isatin intraperitoneal (suspendiert in 2%/iger Celluloseglykolat-Lösung), 25 min danach 100 mg/kg Ethosuximid intraperitoneal.

Ergebnisse

Ethosuximid in einer Dosis von 500 mg/kg führt schlagartig, d. h. innerhalb 1 min, zum Verlust des Streckertonus, und kurze Zeit darauf liegt das Tier völlig erschlaft auf der Seite bei erhaltener ruhiger Atmung.

Gleichzeitig hat sich das EEG in allen Ableitungen verflacht, photische Nachentladungen (PhNE) und Rekrutierung (PhR) können nicht mehr ausgelöst werden, und auch die langsameren Sekundärkomponenten der EP sind in ihren Amplituden stark reduziert. Nach 5–8 min sind die Primärkomponenten der EP gesteigert. Die Abb.1f zeigt gesteigerte Primärkomponenten p1–n1 [14], die durch eine Lichtblitzserie von 7/s 10 min nach der Applikation von 500 mg/kg ausgelöst wurden, anstelle der rekrutierten Potentiale bei der Kontrollableitung (vgl. Abb.1d). Die Komponenten p2–n2 sind vollständig und p3 ist stark unterdrückt (eine Kontrolle der Komponenten und ihrer Gipfelzeiten erfolgte im Oszilloskop-Monitor). Die in der Abb.1f gleichzeitig wiedergegebene Atmungs- und Bewegungsregistrierung läßt die Relaxation erkennen und schließt eine Verhaltensaktivierung aus. Durch die Muskeler schlaffung begünstigt, nimmt die Bewegungsregistrierung (M) nunmehr die arteriellen Pulsationen auf und zeigt dabei eine Herzfrequenz von 240/min, d. h. eine Abnahme um etwa 30% gegenüber dem Ausgangszustand an.

Dieser Erschlaffungszustand läßt nach etwa 2 Std progredient nach. Damit verschwindet auch die Begünstigung der Primärpotentiale. Das Tier kommt jedoch erst viel später wieder auf die Beine, wobei die Verlangsamung der Herztätigkeit weiter besteht. Die Abb.1g zeigt, daß die PhR auch nach 7 Std noch nicht wieder auslösbar ist. Bei teilweise noch erhöhten Primärantworten zeigen sich manchmal negative Doppelgipfel der EP. Zu diesem Zeitpunkt bleibt die Ratte zwar zunächst noch aufrecht sitzen, „schläft“ aber sofort nach dem Einsetzen in den Käfig ein, ohne die EEG-Merkmale des synchronisierten Schlafes zu zeigen, wobei das Tier meist auf dem Bauch liegt und nur selten versucht, sich aufzurichten oder seine Haltung zu korrigieren. Auch nach 24 Std ist eine Wirkung der einmaligen Ethosuximid-Medikation noch nachzuweisen, indem sich nur sehr selten PhNE auslösen lassen (Abb.1e, vgl. die Kontrollregistrierung vor der Applikation in Abb.1a). Die PhR läßt sich dagegen wieder auslösen. Das Verhalten zeigt nun keine sehr auffälligen Abweichungen mehr.

Dosen von 200 und 100 mg/kg verursachen die gleichen Veränderungen bei entsprechender Reduzierung der Wirkungsdauer. Die Abb.1b und 1e zeigen die Lichtblitzwirkungen 10 min nach 100 mg/kg im Vergleich zur Kontrollregistrierung (Abb.1a und 1d). Auch bei diesen Dosierungen antwortet das Tier über einen längeren Zeitraum auf äußere Reize nicht mit Verhaltensänderungen. Bei einer Dosis von 50 mg/kg fällt dem geübten Beobachter eine leichte Muskeler schlaffung unter Bevorzugung der Abnahme von Bauchdeckenspannung und Strecker-tonus auf. Ferner ist eine Abnahme der Bewegungstendenz feststellbar. Das Tier kann jedoch auf äußere Reize reagieren und sich im Käfig fortbewegen.

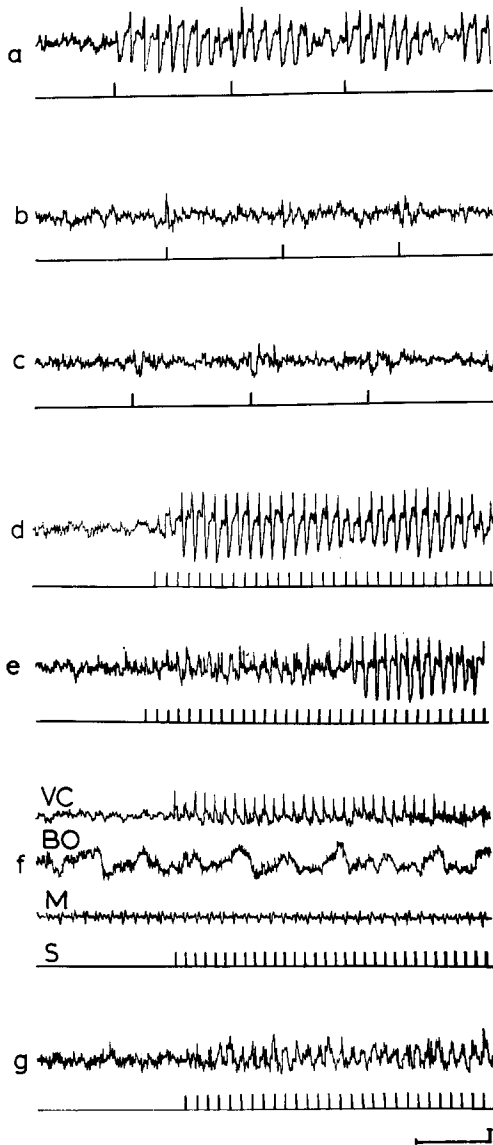


Abb. 1a—g. Ethosuximid-Wirkung auf das Elektrogramm des visuellen Cortex. a PhNE, durch Lichtblitzserie vor der Medikation ausgelöst. b 10 min nach Applikation von 100 mg/kg sind PhNE nicht mehr auslösbar. c vereinzelt Auftreten von PhNE 24 Std nach 500 mg/kg. d Durch Lichtblitzserie (7/s) ausgelöste PhR beim noch nicht behandelten Tier. e Desgleichen 10 min nach Verabfolgung von 100 mg/kg. f Registrierung 10 min nach 500 mg/kg, gesteigerte Primärkomponenten der durch eine 7/s-Lichtblitzserie ausgelösten Potentiale. Der relaxierte Zustand des Tieres ist am Erscheinen der verlangsamten arteriellen Pulsation in der Bewegungsregistrierung (*M*) und der Atemfolge (*BO* Bulbus olfactorius) erkennbar. *VC* visueller Cortex; *S* Reizmarken. g 7 Std nach der Injektion von 500 mg/kg; noch immer dominieren die Primärkomponenten. Näheres s. Text. Eichmarke: horizontal 1 sec, vertikal 200 μ V

Im EEG sind auch nach 50 mg/kg langsame Wellen seltener oder mit reduzierter Amplitude zu beobachten. Die Abb. 2 stellt eine quantitative Auswertung photisch ausgelöster Potentiale, der PhNE und der PhR von 5 Ratten dar, die 50 mg/kg Ethosuximid erhielten. Man erkennt die sehr schnelle Abnahme der PhNE, die schon nach 10 min mit 50%

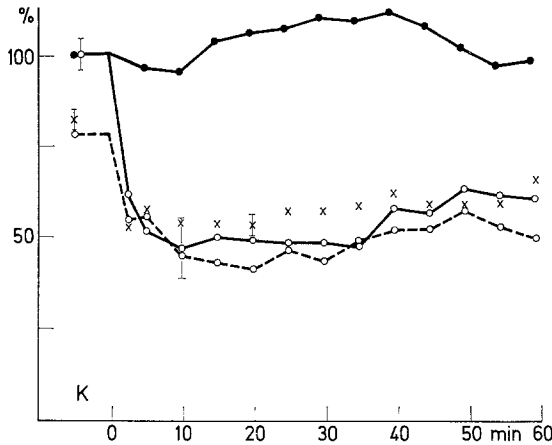


Abb. 2. Einfluß von 50 mg/kg Ethosuximid auf photisch ausgelöste Potentiale •—•, auf die PhNE ○—○ und die PhR×. Die Abnahme der PhNE ist bedingt durch Reduktion ihrer Auslösbarkeit ○---○. Ordinate: Prozentwerte, bezogen auf intraindividuelle Ausgangswerte vor der Medikation; Abszisse: Zeit in Minuten nach der Injektion des Ethosuximids. Mittelwerte von fünf Albinoratten (100 Lichtblitze je Mittelwert); das in den Abb. 2 und 3 eingezeichnete Streuungsmaß ist der mittlere Fehler des Mittelwertes

des Ausgangswertes ihr Minimum erreicht haben. Diese Abnahme beruht hauptsächlich auf einer Abnahme der Auslösbarkeit, denn nur noch etwa 50% der applizierten Lichtblitze lösen PhNE aus im Vergleich zu etwa 80% vor der Injektion (Abb. 2, gestrichelte Linie). Die gleichlaufende signifikante Reduzierung der PhR ist in der Abb. 2 durch Kreuze eingezeichnet. Demgegenüber beobachtet man einen Anstieg der Primärkomponenten (p_1-n_1), der aber nicht signifikant ist (Abb. 2). Nach 35–40 min läßt die Wirkung deutlich nach. Als letztes erreicht nach 2–3 Std die Anzahl der PhNE ihren Ausgangswert. Die Verflachung des EEG und das Fehlen von Schlafspindeln oder langsamer Schlafaktivität wurde bei allen angewendeten Dosierungen beobachtet und zeigte sich auch in den Ableitungen vom dorsalen Hippocampus. Demgegenüber tritt im Elektrohippocampogramm vermehrt θ -Aktivität (5–7/s, selten darüber) auf. Dieser langsame hippokampale Rhythmus tritt maximal nach 100–200 mg/kg Ethosuximid auf und ist manchmal von kurzen Streckbewegungen (kurzes Aufbäumen oder Versuch, sich aufzurichten) begleitet.

Während der Ethosuximidwirkung trat niemals Spindelaktivität auf. Um den Einfluß des Ethosuximids auf Spindelaktivität zu überprüfen, wurde eine solche bei weiteren drei Ratten vorher durch ip. Applikation von 125 mg/kg 2,3-Dioxindolin (Isatin) ausgelöst [13] und

nach 25 min, d. h. auf dem Höhepunkt der Isatinwirkung, jeweils eine Dosis von 100 mg/kg Ethosuximid verabreicht. In der Abb.3 ist die maximale Auswirkung dieses Vorgehens quantitativ dargestellt. In der Ausgangssituation traten keine Spindelgruppen auf (a); die Anzahl der PhNE, die durch Serien von 10 Lichtblitzen (Intervall 2 s) ausgelöst

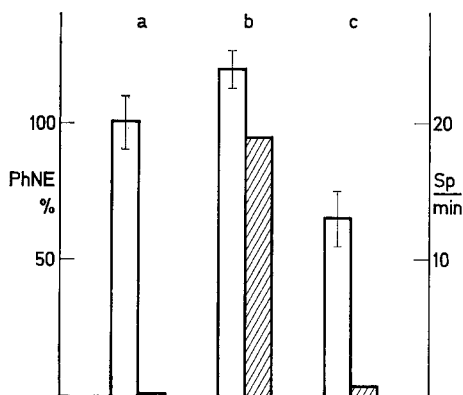


Abb.3. Wirkung von Ethosuximid (100 mg/kg) auf die durch 125 mg/kg Isatin induzierte Spindelaktivität und Förderung der PhNE. *a* Ausgangssituation; weiße Säule: Anzahl der PhNE (ausgelöst durch Serien von zehn Lichtblitzen, Intervall 2 s) = 100%. *b* Nach Isatin Förderung der PhNE und Auftreten von Spindelgruppen (= Sp/min, schraffierte Säule). *c* Effekte der Ethosuximid-Applikation (25 min nach der des Isatins). Darstellung der maximalen Beeinflussung (vgl. Text).

Mittelwerte von drei Versuchstieren

wurden, ist gleich 100% gesetzt. Nach der Applikation des Isatins steigt die Anzahl der PhNE, und Spindelgruppen treten auf [13]; die Abb. 3b gibt ihren Wert 20 min nach der Injektion wieder. Bereits 5 min nach Ethosuximid werden die Werte in Abb.3c erreicht, d. h. die PhNE werden teilweise, die Spindelaktivität wird nahezu vollständig unterdrückt. Dieser Wert bleibt nun über längere Zeit erhalten (in Abb.3c wurde der Wert von der 40. min, d. h. 15 min nach Ethosuximid eingetragen, weil zu diesem Zeitpunkt die geringste Streuung erreicht wird). Etwa 60 min, d. h. 35 min nach der Ethosuximidgabe, stiegen PhNE und Spindelaktivität wieder an.

In der Tabelle ist der Effekt von 50 mg/kg auf die Herz- und Atemfrequenz sowie die Startle-Amplitude ersichtlich. Letztere ist bereits 10 min nach der Applikation signifikant verringert. Dieser Einfluß verstärkt sich allmählich; im Zeitraum zwischen 30–60 min belaufen sich die Werte auf 35–45%, bezogen auf die intraindividuellen Ausgangswerte. Während der Wirkungsphasen mit ausgeprägtem Muskeltonus-

Tabelle. Einfluß einer intraperitonealen Applikation von 50 mg/kg Ethosuximid auf die Herzschlagfolge, die Atemfrequenz und die Amplitude der durch Klicks ausgelösten Startle-Reaktion (intraindividuelle Bezugswerte zum relaxierten Wachzustand vor der Medikation = 100%). Mittelwerte von fünf Versuchstieren

	Zeit (Minuten) nach der Applikation										
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Herzfrequenz (‰)	92,7 ± 2,6	89,0 ± 2,3	89,7 ± 3,6	89,2 ± 2,3	88,2 ± 1,9	89,7 ± 2,3	90,3 ± 3,4	93,0 ± 4,7	92,7 ± 3,4	93,0 ± 2,6	95,0 ± 2,6
Atemfrequenz (‰)	89,2 ± 3,2	93,5 ± 5,0	88,5 ± 3,7	83,5 ± 5,2	88,0 ± 4,9	87,7 ± 2,2	88,7 ± 3,5	91,7 ± 7,2	88,3 ± 0,3	86,3 ± 6,6	82,3 ± 2,1
Startle-Amplitude (‰)	64,5 ± 9,6	59,4 ± 14,8	59,0 ± 14,9	50,4 ± 15,3	46,8 ± 18,0	42,8 ± 14,9	36,0 ± 13,9	39,0 ± 7,8	37,7 ± 8,6	34,2 ± 11,1	36,2 ± 13,1

verlust, d. h. insbesondere nach höheren Dosen, lassen sich Startle-Reaktionen überhaupt nicht mehr auslösen. Die ebenfalls in der Tabelle erkennbare, mäßige Depression der Herz- und Atemfrequenz findet sich nach höheren Gaben verstärkt. 60 min nach Verabreichung von 50 mg/kg Ethosuximid wird die Tendenz der Abschwächung der Wirkungen auf die Startle-Reaktionen sowie die Herz- und Atemfrequenz deutlich.

Diskussion

Das Auftreten photisch ausgelöster Nachentladungen (PhNE) wie auch der photisch ausgelösten Rekrutierung (PhR) zeigt bei Ratten eine deutliche Abhängigkeit vom Verhalten [15]. Beide Phänomene treten nur im relaxierten Wachzustand, während der Phasen gehemmten motorischen Verhaltens und während automatisiert-motorischer Abläufe auf. Bei jeder Verhaltensaktivierung und Ausführung nicht automatisierter, motivierter Verhaltensakte werden PhNE und PhR unterdrückt.

Die unter der Einwirkung des Ethosuximids beobachteten Veränderungen der bioelektrischen Hirnaktivität zeigen eine gewisse Übereinstimmung mit den neurophysiologischen Phänomenen, die für den aktivierten Wachzustand ohne motivierte Aktivität (Vigilanzstadium 2 [22]) unbehandelter Ratten charakteristisch sind. So fanden wir die Primärkomponente evozierter Potentiale (EP) gesteigert, PhNE und PhR nicht mehr auslösbar oder reduziert, das ECG desynchronisiert und θ -Aktivität im dorsalen Hippocampus. Andererseits stößt die Zuordnung der Ethosuximidwirkung zu diesem Stadium des Wachzustandes auf gewisse Schwierigkeiten. Während im aktivierten Wachzustand eine eindeutige Steigerung der Startle-Reaktionen festzustellen ist [17], sind diese (dosisabhängig) unter der Ethosuximidwirkung reduziert bzw. aufgehoben. Schwieriger ist die Beurteilung der Puls- und Atemfrequenz in diesem Zusammenhang. Einerseits beobachteten wir nach der Ethosuximidmedikation in Verbindung mit kurzzeitigen Muskelanspannungen (kurzes Aufbäumen) starke Schwankungen der Atemfrequenz, andererseits ist diese über weite Strecken der Registrierung verringert. Die Pulsfrequenz fanden wir ebenfalls reduziert. Nach unserer Kenntnis wurden jedoch in der Literatur bisher keine Ergebnisse mitgeteilt, daß eine direkte Herzwirkung des Ethosuximids (wie sie für Phenytoin offensichtlich ist [26]) auszuschließen ist. Die Verringerung der Atemfolge unter Ethosuximid könnte auch über eine allgemeine Muskelrelaxation erklärbar werden. Neben der Reduzierung der Startle-Reaktionen dürfte darin und zugleich in der Aufhebung der spontanen Bewegungstendenz die größte Schwierigkeit vorliegen, die Ethosuximidwirkung vereinfacht unter dem Gesichtspunkt des aktivierten Wachzustandes zu betrachten. Das Verhalten des Tieres unter Ethosuximid imponiert eher als schlafähnlich.

2,3-Dioxindolin (Isatin) bewirkt ebenfalls eine Depression der Atmungs- und Herzfrequenz; gleichfalls sind die Startle-Reflexe erniedrigt. Es besteht ferner eine eindrucksvolle Muskeler schlaffung und eine Hemmung spontaner Bewegungstendenz. Wir haben diese Isatin-induzierten Veränderungen in einer früheren Mitteilung [13] ausführlich dargelegt. Sie wurden als Analogie zum paradoxen Schlaf bei gleichzeitiger Entzügelung langsamer rhythmischer thalamocorticaler Prozesse erörtert. — Auch die Ethosuximidwirkung ist weitgehend analog zum paradoxen Schlaf. Sie vereinigt wie dieser die Phänomene EEG-Desynchronisation, langsamer hippokampischer Rhythmus und periphere Hemmung (d. h. Hemmung der absteigenden Aktivierung). Im Unterschied zur Isatinwirkung werden dabei aber nicht die langsamen rhythmischen thalamocorticalen Prozesse entzügelt, sondern unterdrückt.

Sowohl Ethosuximid als auch Isatin wirken antikonvulsiv [2, 18, 21, 23, 24]. Im Hinblick auf ihren Einfluß gegenüber bestimmten Kramp fzuständen bestehen zwischen den beiden Stoffen jedoch beträchtliche Unterschiede. Während Isatin, wie ausgedehnte Studien ergeben haben, spezifisch antiextensorisch wirkt, läßt sich die Ethosuximidwirkung vorwiegend als „antiklonisch“ charakterisieren. Diese krampfhemmenden Wirkungsqualitäten hängen mit der differentiellen Beeinflussung rhythmischer Prozesse im thalamocorticalen System zusammen. Da PhNE und PhR nach der Ethosuximidmedikation nicht mehr auftreten, kann angenommen werden, daß durch dieses Pharmakon eine aufsteigende retikuläre Aktivierung veranlaßt wird, die als natürlicher Gegenspieler für das Auftreten von PhNE und der von deren Cyclus abhängigen PhR gilt. Der Einfluß des Ethosuximids auf die im thalamocorticalen System ablaufenden rhythmischen Prozesse ließe sich jedoch auch über eine direkte Beeinflussung der inhibitorischen Zellen in den thalamischen Relais erklären. Diese Frage kann beim gegenwärtigen Stand unserer Untersuchungen nicht sicher entschieden werden.

Von erheblichem Interesse ist der Befund, daß die Isatin-induzierte Förderung rhythmischer Prozesse, d. h. die Förderung der PhNE, der PhR und der Spindelaktivität, unter nachfolgender Ethosuximidbehandlung wieder verringert bzw. diese Aktivität vollständig aufgehoben wird.

Bemerkenswert ist ferner die Tatsache, daß die klinische Anwendung des Ethosuximids eindeutig auf die Behandlung des Petit mal orientiert ist. Dabei wird auch die für das unkomplizierte Petit mal typische Spike-wave-Aktivität im Verlaufe der Behandlung mit dem Ethosuximid unterdrückt. Die Analogie zur Unterdrückung der PhNE und der Spindelaktivität bei der Ratte ist ebenso offensichtlich wie die Analogie des Spike-wave-Charakters und der thalamocorticalen Genese aller drei Formen [1, 8, 11, 13, 16 und weitere]. Bei gleichem Funktionsprinzip

hängen die Unterschiede der drei Formen thalamocorticaler Rhythmen wesentlich davon ab, welches der thalamocorticalen Projektionssysteme dominierend beteiligt ist, und in welchem Zustand sich diese Projektionssysteme befinden. Das Auftreten aller drei Formen charakterisiert ferner analog relaxierte oder gehemmte Verhaltenszustände. Muskelzuckungen (Kloni) treten dabei auf, wenn die motorischen Zonen in die Aktivität mit einbezogen werden [13,16], und sie werden durch alle Faktoren unterdrückt, die auch die entsprechenden langsamen Rhythmen unterdrücken. Daraus folgt zunächst, daß die pharmakologische Beeinflussung der PhNE oder der Spindelaktivität bei der Ratte eine wahrscheinliche Wirkung auf das Petit mal und seine Varianten voraussagen läßt.

Das Ethosuximid verhindert andererseits nicht das Grand mal. Bereits CHEN et al. [2] wurden zu ihren tierexperimentellen Untersuchungen u. a. durch die Tatsache angeregt, daß Ethosuximid im Gegensatz zu anderen, auch antiextensorisch wirkenden Succinimiden, bei Grand mal bis zu diesem Zeitpunkt nicht erfolgreich verwendet wurde. Das Bild des kleinen Anfalls ist vielgestaltig; terminologische Probleme erschweren eine Verständigung. Aber das Petit mal wie auch die sog. Anfallsäquivalente lassen das Stadium des tonischen Streckkrampfes vermissen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß dies mit den thalamocorticalen Rhythmen zusammenhängt, die aus kurzen afferenten Salven und viel längeren postexzitatorischen Hemmungen bestehen [4,5,28].

Diese Ansicht wird gestützt durch die unterschiedliche Wirkung von Isatin und Ethosuximid, die beide die absteigende Aktivierung im Bereiche des Hirnstammes hemmen, aber das thalamocorticale System unterschiedlich beeinflussen.

Die antiextensorische Isatinwirkung ist verknüpft mit der Mehrung der Rhythmik dieses Systems, wobei auch die motorischen Felder des Cortex und die Pyramidenbahn rhythmisch gehemmt werden. Nach Isatin-Prämedikation ist der durch verschiedene Konvulsiva induzierte, maximale und rasch letale Streckkrampf aufgehoben und ersetzt durch ein heftiges klonisches Krampfen der Versuchstiere bei beträchtlicher Verlängerung der Überlebenszeit selbst nach extremen Dosen des Konvulsivums. Das Ethosuximid aber verhindert die thalamocorticale Rhythmik, wahrscheinlich sogar durch vermehrte aufsteigende Aktivierung, wobei der Weg zu den motorischen Feldern und über die Pyramidenbahn frei bleibt oder sogar gebahnt wird. Hinzu kommt die Möglichkeit, daß die teilweise Blockierung der absteigenden Aktivierung vom Hirnstamm unter besonderen Umständen durchbrochen werden kann (sporadische Versuche des Tieres, sich aufzurichten). So liegen — unter dem Aspekt einer Wechselwirkung verschiedener, bei Grand mal bzw. Petit mal ausgelöster Funktionsabläufe — Hinweise dafür vor,

daß unter der Ethosuximidbehandlung bei bestimmten Formen der Epilepsie der sog. große Anfall provoziert werden kann [7,27].

Schließlich halten wir es für sehr wahrscheinlich, daß auch die beschriebenen psychischen Nebenwirkungen bei Dauermedikation von Ethosuximid [6] mit einer überwiegenden aufsteigenden Aktivierung zusammenhängen, wenn auch die Dosis viel zu niedrig ist, um einen mit dem paradoxen Schlaf verwandten Zustand voll auszulösen.

Literatur

1. ÁNGYÁN, L., P. KAJTÁR, and E. SÍK: Correlation between thalamic-induced cortical spike and wave activity and behaviour in unrestrained cats. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **32**, 291—306 (1967).
2. CHEN, G., J. K. WESTON, and A. C. BRATTON, JR.: Anticonvulsant activity and toxicity of phenoximide, methsuximide and ethosuximide. *Epilepsia* **4**, 66—76 (1963).
3. COURJON, J., J. MIRIBEL et E. FERRENO: Peut-on à l'heure actuelle préciser les indications et le mode d'administration de l'alpha-éthyl-alpha-méthylsuccinimide dans le traitement des l'épilepsie? *Rev. neurol.* **106**, 394—401 (1962).
4. CREUTZFELDT, O. D., S. WATANABE, and H. D. LUX: Relation between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. II. Spontaneous and convulsoid activity. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **20**, 19—37 (1966).
5. ECCLES, J. C.: Inhibition in thalamic and cortical neurones and its role in phasing neuronal discharges. *Epilepsia* **6**, 89—115 (1965).
6. FISCHER, M., G. KORSKJEAR, and E. PEDERSEN: Psychotic episodes in zarondan treatment. *Epilepsia* **6**, 325—334 (1965).
7. FRIEDEL, B., u. R. LEMPP: Grand-mal-Provokation bei Behandlung kindlicher Petit mal mit Oxazolidinen oder Succinimiden und ihre therapeutischen Konsequenzen. *Z. Kinderheilk.* **87**, 42—51 (1962).
8. GASTAUT, H., and M. FISCHER-WILLIAMS: The physiopathology of epileptic seizures. In: FIELD, J., H. W. MAGOUN, and V. E. HALL: *Handbook of Physiology*, Section 1, Neurophysiology, pp. 329—367. Washington: American Physiological Society 1959.
9. GOETT, H.: Die Behandlung der Pyknolepsie mit einem neuen Succinimide-Präparat (PM 671). *Z. Kinderheilk.* **84**, 167—177 (1960).
10. GOLDENSOHN, E. S., J. HARDIE, and E. D. BOREA: Ethosuximide in the treatment of Epilepsy. *J. Amer. med. Ass.* **180**, 822—825 (1962).
11. JASPER, H. H., and J. DROOGLEEVER-FORTUYN: Experimental studies on the functional anatomy of petit mal epilepsy. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.* **26**, 272—298 (1947).
12. KJØRBOE, E., J. PALUDAN, E. TROLLE, and E. OVERAD: Zarontin (Ethosuximid) in the treatment of petit mal and related disorders. *Epilepsia* **5**, 83—89 (1964).
13. KLINGBERG, F., u. M. MÜLLER: Elektrophysiologische Untersuchungen zur antiextensorischen Wirkung des Isatins unter Berücksichtigung von Verhaltensparametern. *Acta biol. med. germ.* **21**, 323—343 (1968).
14. —, u. L. PICKENHAIN: Die photisch ausgelöste Rekrutierung und ihre Beziehung zu den photisch ausgelösten Nachentladungen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **292**, 161—176 (1966).

15. K LINGBERG, F., u. L. PICKENHAIN: Der Einfluß des Verhaltens auf die photisch ausgelöste Rekrutierung. *Acta biol. med. germ.* **19**, 267—283 (1967).
16. — — Das Auftreten von „Spindelentladungen“ bei der Ratte in Beziehung zum Verhalten. *Acta biol. med. germ.* **20**, 45—54 (1968).
17. — — u. N. SAKANO: Beziehung zwischen der motorischen Reaktionsbereitschaft der Ratte und dem Startle-Reflex. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **29**, 261—266 (1966).
18. KOHLI, R. P., K. SAREEN, M. K. P. AMMA, and M. L. GULJRAL: Anticonvulsant action of indolin-2,3-dione (Isatin). *Indian J. Physiol. Pharmacol.* **6**, 145—149 (1962).
19. LORENTZ DE HAAS, A. M., and L. M. STOEL: Experiences with α -Ethyl- α -methylsuccinimide in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* **1**, 501—511 (1959/60).
20. MACCAGNANI, F., E. MARIANI, M. MATTOGNO e A. SOLLINI: Sulla terapia antiepilettica del piccolo male / Esperienze con 1-alfa-etil-alfa-metil-succinimide (Zarontin). *Riv. Neurobiol.* **7**, 806—823 (1961).
21. MÜLLER, M.: Vergleichende pharmakologische Studien mit Indol und Isatin. *Med. exp. (Basel)* **7**, 155—160 (1962).
22. PICKENHAIN, L., u. F. KLINGBERG: Charakterisierung unterschiedlicher Stadien des Wachzustandes bei der Ratte durch elektrophysiologische und Verhaltensdaten. *Acta physiol. scand. Sci. hung.* **29**, 253—260 (1966).
23. SAREEN, K., R. P. KOHLI, M. K. P. AMMA, and M. L. GULJRAL: Anticonvulsant drugs based on the neurochemistry of seizures. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* **6**, 87—94 (1962).
24. SOREL, L.: Action antiépileptique expérimentale et clinique du Zarontin: *Acta neurol. belg.* **60**, 551—559 (1960).
25. SPINNER, A.: Indikation und Wirkung von Suxinutin bei Petit mal Epilepsien. *Münch. med. Wschr.* **103**, 1110—1115 (1961).
26. TZU-WANG LANG, H. BERNSTEIN, F. F. BARBIERI, H. GOLD, and E. CORDAY: Digitalis toxicity, treatment with diphenylhydantoin. *Arch. intern. Med.* **116**, 573—580 (1965).
27. VOSSEN, R.: Über die antikonvulsive Wirkung von Succinimiden. *Dtsch. med. Wschr.* **83**, 1227—1230 (1958).
28. WEIR, B., and P. G. SIE: Extracellular unit activity in cat cortex during spike-wave complex. *Epilepsia* **7**, 30—43 (1966).
29. ZIMMERMAN, F. T., and B. B. BURGEMEISTER: A new drug for petit mal epilepsy. *Neurology (Minneap.)* **8**, 769—775 (1958).

Dr. INGRID KÄSTNER
 Professor Dr. M. MÜLLER
 Institut für Pharmakologie
 und Toxikologie
 X 701 Leipzig, Härtelstr. 16/18

Dozent Dr. F. KLINGBERG
 Abteilung für klinische Neurophysiologie
 X 701 Leipzig, Härtelstr. 16/18