

## Neurotoxische Nebenwirkungen des Piperazins im Erwachsenenalter

### Epileptischer Dämmerzustand mit Myoklonien

D. Kömpf und B. Neundörfer

Neurologische Klinik im Klinikum Mannheim  
der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. O. Hallen)

Eingegangen am 24. August 1973

### Neurotoxic Side Effects of Piperazine in Adults

#### Epileptic Twilight State with Myoclonia

*Summary.* During piperazine medication for a worm infection an epileptic semiconscious state accompanied by myoclonic jerks occurred in a 44-year-old patient. The patient had a history of petit mal epilepsy in childhood but had been free of attacks for the intervening 30 years. The myoclonic jerks were not correlated with the discharges in the EEG. The symptoms are discussed together with the literature.

*Key words:* Piperazine-Side Effect — Epileptic Semiconscious State — Myoclonic Jerks.

*Zusammenfassung.* Während einer Wurmkur mit Piperazin entstand bei einem Erwachsenen, bei dem in der Kindheit vorübergehend Petit-Mal-Anfälle manifest geworden und anschließend 30 Jahre lang keine Anfälle mehr aufgetreten waren, ein epileptischer Dämmerzustand mit Myoklonien. Diese zeigten keine strenge Korrelation zu den EEG-Veränderungen und überdauerten den Dämmerzustand. Mit der bisherigen Literatur werden die Symptome diskutiert.

*Schlüsselwörter:* Piperazin-Nebenwirkungen — Epileptischer Dämmerzustand — Myoklonien.

Nachdem Piperazin und seine Derivate schon um die Jahrhundertwende gegen Gicht und Harnsäurekonkremente eingesetzt worden war, fand es dann seit den fünfziger Jahren dieses Jahrhunderts eine breite Anwendung als *Antihelminthicum* bei *Ascariasis* und *Oxyuriasis*. Während zunächst das Fehlen von Nebenwirkungen hervorgehoben wurde, häuften sich doch in der Folgezeit Berichte über *neurologische Begleiterscheinungen*, die sowohl bei normaler [2, 4, 7, 8, 11, 13, 14, 23, 24, 28, 31] wie bei Überdosierung [4, 5, 22, 25, 26, 30] auftraten. Es handelte sich dabei um Klagen über Schwindel [28, 30], hochgradige Muskelschwäche [4, 11, 26, 28, 30] und Sehstörungen [30], um *Koordinationsstörungen* [2, 4, 11, 23, 24, 30], Tremor [23, 24], *Myoklonien* [2, 5, 13,

22–24], *epileptische Anfälle in Form von Petits- und Grand-Maux* [1, 8, 21, 23, 24] sowie *Bewußtseinsänderungen* mit dem Gefühl des „Losgelöstseins“ [25], Schläfrigkeit, Benommenheit, Apathie, bis zur Bewußtlosigkeit [2, 4, 11, 13, 23, 24, 26, 28, 30] oder dranghaften Angst- und Unruhezuständen zum Teil unter dem Bild einer Psychose vom exogenen Reaktionstyp [1, 14, 23]. Im EEG waren entsprechend zum Teil erhebliche Veränderungen nachweisbar (u. a. [2, 5, 8, 23, 24, 30]).

Die Berichte bezogen sich vor allem auf neurologische Störungen bei Kindern, wobei insbesondere cerebral vorgeschädigte Kinder gefährdet sind [1, 5, 21, 23, 24], während neurotoxische Nebenwirkungen bei *Erwachsenen* offenbar nur selten beobachtet wurden [7, 8, 13, 14, 25, 26, 28, 31].

Aus diesem Grunde halten wir es für angebracht, nochmals an Hand einer Fallbeobachtung mit durch Piperazin hervorgerufenem epileptischen Dämmerzustand und Myoklonien im Erwachsenenalter auf diese Komplikationsmöglichkeit einer Wurmkur hinzuweisen, und möchten gleichzeitig einen Beitrag zur *Differentialdiagnose epileptischer Dämmerzustände* erbringen.

### Fallbeschreibung

E. L., Aufnahme in die Klinik am 6. 2. 1973 im 44. Lebensjahr.

Der Pat. wurde als 6. Kind 1929 in Lettland geboren, die Geburt erfolgte termingerecht. Nach Angaben der Schwester sei er als 4 Monate altes Baby von einem Tisch gefallen und habe anschließend lange geschrien. Über eine Bewußtlosigkeit ist nichts bekannt. Die weitere frühkindliche und kindliche Entwicklung vollzog sich regelrecht. Er besuchte noch in Lettland 2 Jahre die Volksschule, nach der Flucht der Familie in den Warthegau (Pommern) im Jahre 1933 noch einmal 2 Jahre Volksschule in Hohensalza. Später war ihm infolge der Kriegswirren ein Schulbesuch nicht mehr möglich.

Ab dem 11. bis einschließlich dem 14. Lebensjahr traten nahezu täglich, manchmal auch 2–3mal pro Tag, Petit-Mal-Anfälle auf. Er habe seine jeweilige Tätigkeit unterbrochen, eine Blickbewegung nach oben und eine Kopfbewegung nach hinten ausgeführt. Die Dauer der Anfälle wird mit maximal 2–3 sec angegeben; für die Zeit des Anfalles habe jeweils eine Amnesie bestanden. Myoklonien seien nie aufgetreten. In der Familie wurde der Pat. der „Gucker“ genannt. Es erfolgte zu keiner Zeit eine antikonvulsive Therapie. In der Folgezeit war der Pat. völlig anfallsfrei. Zwischen dem 14. und 16. Lebensjahr werden 4–5 nächtliche Spontanmiktionen angegeben. Über nächtliche Anfälle ist jedoch nichts zu erfahren.

Nach polnischer Kriegsgefangenschaft (2malig Commotio) lebte der Pat. bei den Eltern und arbeitete als Bergmann. 1971 erlitt er einen Autounfall mit Schädelhirntrauma. Es wird eine Bewußtlosigkeit von 2 Tagen angegeben. Spätere, auf dieses Trauma zurückgehende Beschwerden werden verneint. Nach dem Tod der Eltern wurde der Pat. bei einer Schwester aufgenommen, da „er wohl alleine nicht zurecht gekommen und verkommen wäre“. Im Rahmen des Familienlebens fiel der Pat. immer wieder durch läppische und distanzlose Bemerkungen auf; ansonsten war er jedoch sozial gut angepaßt. Bei der Arbeit als Bauschlosser war er nur bedingt einzusetzen. Er erledigte seine Arbeiten oft nachlässig, Wichtiges wurde oft vergessen.

Wegen eines festgestellten Wurmbefalls begann er am 1. 4. 1973 eine orale Kur mit einem Piperazin-Präparat (Uvilon) und nahm das Mittel vom 1.—4. 4. in vorschriftsmäßiger Dosierung von 3 Eßlöffeln pro die (15 ml = 3000 mg) ein. Am 3. Tage der Einnahme, am 3. 4., wurden beim Arbeiten einfache Aufforderungen falsch oder doch zumindest unvollständig ausgeführt. Am 4. 4. fühlte sich der Pat. sehr müde und leicht benommen. Das weitere Verhalten wurde jedoch als unauffällig angegeben. Am Morgen des 5. 4. suchte er wegen zunehmender Benommenheit den Hausarzt auf, wegen zunehmender Müdigkeit legte er sich nachmittags ins Bett. Ab da könne er sich an nichts mehr erinnern. Die Schwester des Pat. berichtet, am Morgen des 5. 4. habe er auf Fragen entweder inadäquat oder überhaupt nicht mehr geantwortet. Nachmittags sei er jedoch noch in der Lage gewesen, korrekt Kreuzworträtsel zu lösen und Postkarten an Verwandte (mit den üblichen orthographischen Fehlern) zu schreiben. Abends sei er sinnlos in der Wohnung umhergelaufen, habe wortlos, stumpf in eine Zimmerecke geschaut und an den Ereignissen um sich herum keinen Anteil mehr genommen. Ohne sich auszuziehen, habe er sich dann spät abends nach Aufforderung zum Schlafen auf sein Bett gelegt.

Nach einem ungewöhnlich langen Schlaf war am nächsten Morgen (6. 4.) derselbe Bewußtseinszustand wie am Vorabend zu beobachten. Ungeordnete Gliederzuckungen traten hinzu. Auf dem Weg zur Toilette ließ der Pat. unter sich. Zur Abklärung des Dämmerzustandes wurde er stationär eingewiesen.

Ruhig auf der Bahre liegend bietet der Pat. ein stuporöses Zustandsbild. Die Augen sind offen, der Blick starr, die Pupillen pendeln unregelmäßig und fixieren nicht. Ein Rapport mit dem Pat. ist nicht herzustellen; er ist nicht ansprechbar, auf Fragen wird nicht geantwortet, einfachen Aufforderungen wird keine Folge geleistet. Es sind dauernde unregelmäßige Zuckungen der Arme und der Beine beidseits, aber auch am li. Mundwinkel und Kinn zu beobachten, an den Armen Beugebewegungen im Ellenbogen, an den Beinen Adduktionsbewegungen der Oberschenkel.

Der neurologische Befund ist unauffällig. Bei großer Schmerzempfindlichkeit reagiert der Pat. seitengleich auf Schmerzreize mit gerichteten Abwehrbewegungen. RR 120/80, Temperatur axillar 36,8°C.

Im EEG (Abb. 1) findet sich eine durchgehende regelmäßige Krampfaktivität in Form von triphasischen sharp waves, die frontal zum Teil mit Ausbreitung nach präzentral, fronto-temporal, sowie temporo-basal (von den Ohrelektroden ausgehend) lokalisiert waren, und in die nur vereinzelt spikes und spike-waves eingelagert waren. An einigen Stellen zeigte sich auch über der mittleren bis hinteren Temporalregion intermittierend sharp waves. Weder durch Augenöffnen noch durch Anrufen konnte der regelmäßige Ablauf der Steilwellen moduliert oder gar unterbrochen werden. Über der Parieto-Occipital-Region herrschten zur gleichen Zeit als Grundaktivität 5—6/sec-Zwischenwellen vor. Die sehr unregelmäßig auftretenden Myoklonien standen in keinem zeitlichen Zusammenhang zu der sehr regelmäßigen Krampfaktivität.

Nach einer Injektion von 10 mg Valium i.v. klart der Pat. sofort auf. Er ist ansprechbar, auf Fragen wird adäquat geantwortet, einfache Aufforderungen werden regelrecht befolgt. Anhand der Arztkittel erkennt er, daß er sich im Krankenhaus befindet. Name und Adresse werden richtig angegeben. Die Myoklonien treten nur noch vereinzelt auf. Der Pat. ist insgesamt noch deutlich schläfrig und verhangen.

Die regelmäßige Krampfaktivität wurde durch die Valium-Injektion sofort unterbrochen (Abb. 2). Der gesamte Wellenablauf verlangsamte sich zunächst

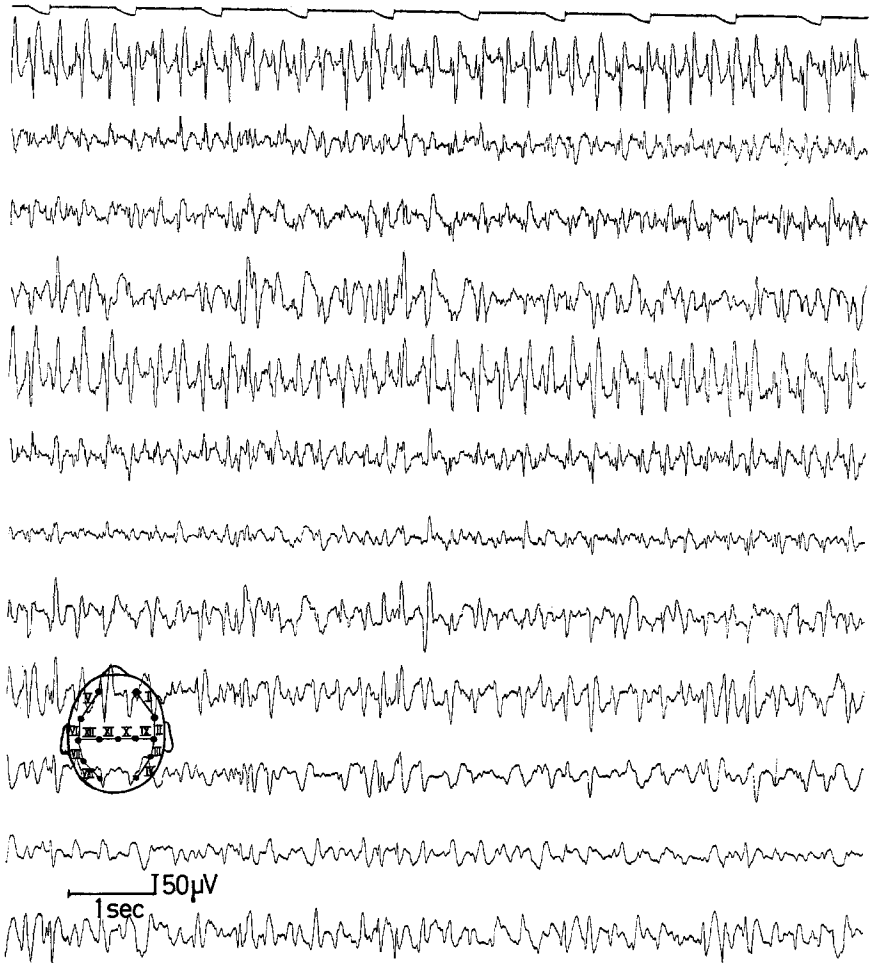
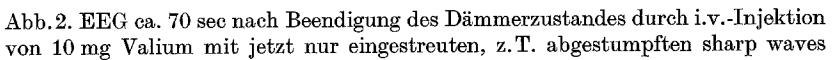


Abb.1. EEG während des Dämmerzustandes zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme mit im Vordergrund stehenden regelmäßigen bi- und triphasischen sharp waves

und es traten frontal und frontotemporal zuerst nur diffus eingestreut abgestumpfte Steilwellen in Erscheinung. Nach ca. 150 sec zeigten sich in gleicher Lokalisation erstmals wieder einzelne sharp waves, die sich nach ca. 200 sec gruppierten und mit einer Dauer von ca. 3–5 sec und in Abständen von 3–10 sec auftraten. Die Myoklonien zeigten auch jetzt wieder keine zeitliche Korrelation zu den EEG-Paroxysmen. Außerdem war klinisch während der Krampfpotentialausbrüche an dem Patienten keine Veränderung zu bemerken.

Am späten Nachmittag, auch am Abend, sowie am nächsten Tag ist der Gesamtbefund unverändert. Der Pat. ist schläfrig und wirkt insgesamt noch deutlich



An den folgenden 3 Tagen waren trotz einer Medikation mit  $3 \times 1$  Tablette Zentropil und einer abendlichen Injektion von 0,1 Luminal in etwa die gleichen, oben beschriebenen EEG-Veränderungen zu beobachten; allerdings liefen die paroxysmalen Ausbrüche jetzt weitgehend bilateral synchron mit Ausbreitung über beiden Hemisphären ab, wobei neben dominierenden sharp and slow waves auch spikes und unregelmäßige Steilwellen auftraten. Hyperventilation und Photostimulation hatten weder einen Einfluß auf das EEG noch auf die unabhängig davon auftretenden Myoklonien.

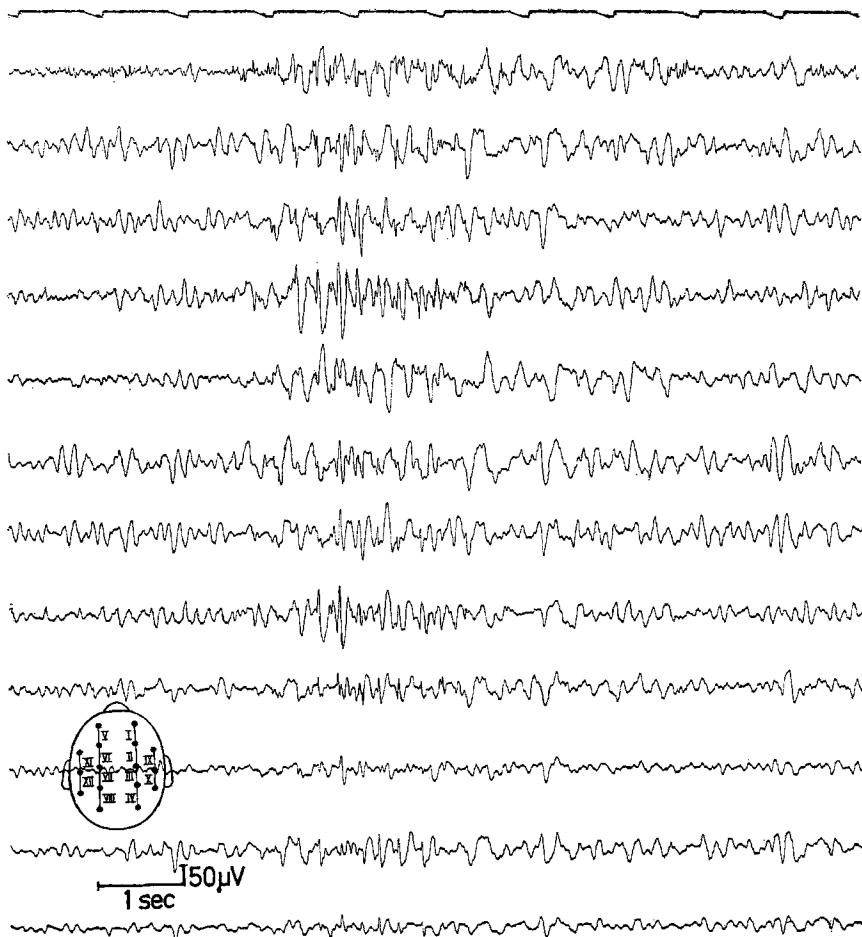


Abb. 3. Das EEG,  $4\frac{1}{2}$  Monate nach dem Dämmerzustand, zeigt einen durch Hyperventilation provozierten Ausbruch mit unregelmäßigen spikes und z.T. bis zu triphasischen sharp waves

Am 8. und 9. 4. klart das Bewußtsein des Pat. zunehmend weiter auf, es ist nur noch eine geringe Schläfrigkeit festzustellen. Die Myoklonien treten nur noch ganz vereinzelt auf, jetzt vor allem am linken Arm. Auffällig ist, daß sich diese Myoklonien nach Anheben des Armes deutlich verstärken. Am 10. und 11. 4. ist der Pat. voll orientiert und bewußtseinsklar. Er liest Bücher und Zeitungen und beteiligt sich rege am Stationsleben. Es ist lediglich noch eine leichte Unsicherheit beim Gehen festzustellen. Ein Einknicken in den Knien tritt nur noch ganz selten auf, Myoklonien im Bereich der Arme sind nur noch sehr vereinzelt zu beobachten. Nachdem 6 Tage später im EEG keine spezifisch epileptischen Elemente mehr

nachweisbar waren, wurde die antikonvulsive Medikation abgesetzt. Daraufhin zeigten sich im EEG 8 Tage später (am 14. Tag nach dem Dämmerzustand) erneut paroxysmale Veränderungen mit bilateral synchronen, zum Teil deformierten spikes, polypikes und Steilwellen mit langsamer Nachschwankung.

Diese Veränderungen waren bei wiederholten EEG-Ableitungen — auch in der Provokation mit HV und Fotostimulation — bis zum Zeitpunkt der Entlassung bei wiederholten Ableitungen zwar nicht regelmäßig, jedoch vereinzelt immer wieder nachweisbar. Während der letzten Zeit des stationären Aufenthaltes ist der Pat. anfallsfrei. Er ist jetzt insgesamt in das Sozialgefüge der Station gut angepaßt. Immer wieder fällt jedoch eine Distanzlosigkeit sowie eine auffällige Witzelsucht auf. Über das Tagesgeschehen ist er gut informiert.

Bei einer *Nachuntersuchung 4 $\frac{1}{2}$  Monate nach Entlassung* war der klinische Befund unverändert. Epileptische Anfälle waren angeblich nicht mehr aufgetreten. Das EEG zeigte aber unter *Hyperventilation* mehrfach paroxysmale Ausbrüche mit spikes, polypikes, sharp waves und unregelmäßigen, z. T. atypischen spike-waves (Abb. 3).

### Diskussion

Durch Piperazin hervorgerufene neurotoxische Nebenwirkungen bei Erwachsenen werden in der Literatur extrem selten und dann als Einzelfalldarstellungen beschrieben.

Slaughter [26] berichtet erstmalig 1896 von einer 32jährigen Patientin, die irrtümlich eine Überdosis von 1,2 g Piperazin in Wasser gelöst trank. Noch am selben Tag trat ein bedrohlicher, toxischer, „semi-komatöser“ Zustand mit Pupillenverengung und einer vollständigen Bewegungsunfähigkeit der unteren Extremitäten auf bei schneller und völliger Reversibilität der Symptomatik.

White u. Standen [31] beschrieben bei 14 erwachsenen Normalpersonen, Sims [25] in 1 Fall bei leichter Überdosierung, Schwindel, ein „Gefühl des Losgelöstseins“ („sense of detachment“), Seh- und Koordinationsstörungen.

Combes u. Mitarb. [7] konnten bei einem 39jährigen Mann bei bekannter Niereninsuffizienz (Elektrolyte im Normbereich) nach ähnlicher Dosierung eine Bewußtseinstörung, ebenfalls ein Gefühl des Losgelöstseins, eine Ataxie, sowie einen arhythmischen Tremor aller Extremitäten und des Kopfes mit zusätzlichen choreatiformen Bewegungen beobachten.

Bei einem 52jährigen Patienten Webers [28], bei dem außer leichten Herzbeschwerden keine Krankheit bekannt war, trat ein Drehschwindel, sowie eine Benommenheit, ja ein Trance-Zustand auf, in dem der Patient die Umwelt nur noch wie durch einen Schleier hindurch wahrnehmen konnte.

Bei einer 63jährigen klinisch gesunden Patientin [13], die sich wegen einer Alkoholentziehungskur in der Klinik befand, trat bei Normaldosierung am 4. Tag eine Bewußtseinstörung, am 5. Tag eine Bewußtlosigkeit auf. Es werden weiterhin bei der Patientin fasciculäre Muskelzuckungen, die vorwiegend den linken Mundast des N. facialis und die Zunge betrafen, sowie blitzartig einschließende Zuckungen in Muskelgruppen aller Gliedmaßen beschrieben.

Bei gleichzeitiger Gabe von tricyclischen Psychopharmaka beobachteten Helmchen u. Hippus [14] nach Piperazinverordnung in Normaldosierung gehäuft delirante Syndrome. Fünfgeld [8] veröffentlichte einen Fall einer 54 Jahre alten Patientin, die zeitlich, örtlich sowie über die eigene Person völlig desorientiert

zur Aufnahme kam. Klinisch und pneumencephalographisch konnte die Diagnose einer diffusen Hirnatrophie mit schwerer Demenz gesichert werden. Nach Piperazingaben traten „linksbetonte“ Krampfanfälle auf, die auch auf das Gesicht übergriffen, die Bewußtseinslage war stark eingeeengt. Im EEG war eine rechtsbetonte streckenweise regelmäßige Krampfstromaktivität nachweisbar, im Gegensatz zur Vorableitung, in der sich lediglich eine Grundrhythmusverlangsamung bei vermehrter Thetaeinstreuung frontal und temporal beidseits nachweisen ließ. Am 3. Tag nach Absetzen der Medikation war die Patientin wieder bewußtseinsklar.

Der Vergleich der Intoxikationssyndrome zeigt, daß — von extremen Überdosierungen abgesehen — die Vergiftungssymptome am 3. oder 4. Tag der Medikation beginnen und nach Absetzen bis auf einen beschriebenen Fall [23] jeweils voll reversibel sind.

Die neurotoxische Symptomatik ist — wie auch bei unserem Patienten — meist durch folgende Trias gekennzeichnet: *Bewußtseinsstörungen, Myoklonien, epileptische Krisen*. Die Bewußtseinsstörungen reichen von leichter Benommenheit bis hin zur tiefen Bewußtlosigkeit. Myoklonien werden beschrieben von feinen, fasciculär anmutenden Zuckungen der Muskulatur bis hin zu einer stürmischen Bewegungsunruhe, so daß der Patient das groteske Bild eines hin und her gerissenen Hampelmanns bietet [13]. An epileptischen Krisen konnte bei Kindern mit Pyknolepsie eine Zunahme der Anfallshäufigkeit [21, 23, 24], bei Grand Mal-Epilepsie generalisierte Krampfanfälle, in 2 Fällen ein Status epilepticus [23] beobachtet werden. Lediglich Fünfgeld sah in 1 Fall fokale Anfälle, zudem bei einer Patientin ohne cerebrale Anfälle in der Anamnese. Ein epileptischer Dämmerzustand nach Piperazin-Medikation wurde lediglich von Schuch u. Mitarb. [23] bei einem 3 $\frac{1}{2}$ jährigen Kind beschrieben. Bei dem Trancezustand, den Weber [28] bei einem 52jährigen Patienten beobachten konnte (keine EEG-Aufzeichnungen), dürfte es sich wohl eher um einen Zustand von allgemeiner Benommenheit als um einen epileptischen Dämmerzustand gehandelt haben.

Vom psychopathologischen Bild her läßt sich unser Fall unschwer in die von Landolt [19] beschriebenen epileptischen Dämmerzustände bei Petit-Mal-Status einordnen. Allerdings zeigte sich nicht das klassische 3/sec spike-wave-Muster, sondern es waren durchgehend sehr regelmäßig bi- bis triphasische sharp waves zu beobachten, die — wie die in den Tagen nach Beendigung des Petit-Mal-Status auftretenden paroxysmalen Veränderungen mit unregelmäßigen, zum Teil deformierten spikes, polyspikes und sharp waves — auf eine Konditionierung der Krampfaktivität in einer Altersstufe hinweisen, die noch vor dem Pyknolepsiealter liegt [6, 16], wenn auch die kleinen Anfälle laut Anamnese erst um das 11. Lebensjahr klinisch manifest geworden sind. Obwohl spätestens seit dem 16. Lebensjahr keine Anfälle mehr aufgetreten waren, war offensichtlich eine erhöhte Anfallsbereitschaft zurückgeblieben, so daß



beim Hinzutreten einer irritativen Noxe wie dem Piperazin das Gehirn wieder in der gleichen Weise reagierte.

Inwieweit die bei unserem Fall beobachteten Myoklonien ein konstitutives Element des epileptischen Geschehens darstellen, — wie es zumindest auf den ersten Blick hin den Anschein hat —, läßt sich nicht mit letzter Sicherheit entscheiden. Aus der Literatur geht hervor, daß bei Piperazinintoxikationen häufig Myoklonien beobachtet wurden (u.a. [2,4,5,13,22—24]), die sowohl Gesichts- und Stamm-, als auch Extremitätenmuskeln betrafen. Allerdings konnte weder bei unserem Patienten, noch in den Fällen, in denen auch eine EEG-Ableitung gemacht worden war (u.a. [2,5,23]) eine zeitliche Korrelation zwischen den Myoklonien und spezifisch epileptischen Potentialen im EEG festgestellt werden. Folgt man den Vorstellungen van Bogaerts [3] über die Entstehungsweise von Myoklonien in 3 verschiedenen Funktionsebenen des Gehirns, so ist als Entstehungsort der durch Piperazin provozierten Myoklonien am ehesten die unterste Ebene im Funktionskreis Hirnstamm-Kleinhirn anzunehmen. Es zeigten sich nämlich weder fokale, zu den Myoklonien in strenger Korrelation stehende Krampfpotentiale wie bei der Epilepsia partialis continua [18] entsprechend dem corticalen Funktionskreis [29], noch zu den Myoklonien korrelierbare diffus-synchrone EEG-Paroxysmen, wie zum Teil bei der Impulsiv-Petit-Mal-Epilepsie, die dem Funktionskreis des Thalamus und der Basalganglien zugeordnet werden [29]. Auch eine Reflexmyoclonie mit von intermittierenden Lichtreizungen abhängigen Muskelzuckungen [9] konnte in unserem Fall ausgeschlossen werden, da bei Photostimulation keine Beziehung zwischen Lichtreiz und Myoklonien zu beobachten war.

Die Annahme einer Irritation des Funktionskreises Hirnstamm-Kleinhirn — und in diesem Bereich insbesondere des Kleinhirnes —, gewinnt noch an Wahrscheinlichkeit aus der Beobachtung, daß die Myoklonien in unserem, wie auch in dem von Chaptal *u. Mitarb.* näher beschriebenen Fall [5], durch intentionelle Bewegungen und vor allem durch Einnehmen einer mit Dauertonisierung bestimmter Muskelgruppen einhergehenden Haltung verstärkt und provoziert werden konnten, was nach Hassler [12] für „Kleinhirnmyoklonien“ typisch sein soll.

Schließlich weisen auch die unter Piperazin häufig auftretenden cerebellaren Koordinationsstörungen (u.a. [2,4,11,23,24,30]) in die gleiche Richtung.

Geht man von der EEG-Morphologie während des beobachteten Petit-Mal-Status und in den Tagen danach aus, die in etwa den Veränderungen entsprechen, wie man sie beim myoklonisch-astatischen Petit-Mal vorfinden kann, dann würden sich die Myoklonien unschwer als „epileptisches“ Element begreifen lassen. Die in der Kindheit beobach-

teten Anfälle wären dann als sog. reklinative Anfälle im Rahmen eines myoklonisch-astatischen Petit-Mal [16,17] zu deuten. Dementgegen steht jedoch die fehlende Korrelation zwischen den epileptischen Entladungen im EEG und den Myoklonien, wie es Gastaut u. Regis [10], sowie Kruse [17] bei diesem Anfallstyp sahen.

Der Fall zeigt, daß man nicht nur bei Kindern, sondern auch bei Patienten im Erwachsenenalter mit einer Anfallsanamnese oder einem vorgeschädigten Gehirn mit der Anwendung von Piperazin als Wurmkur sehr zurückhaltend sein muß und besser andere Wurmmittel verwendet.

### Literatur

1. Bégué, P., Lasfargues, G.: Accidents neurologiques de la théophylline et de la pipérazine. *Rev. Prat. (Paris)* **20**, 5319 (1970)
2. Bettecken, F.: Über EEG-Veränderungen durch Piperazin im Kindesalter. *Z. Kinderheilk.* **80**, 225 (1957)
3. Van Bogaert, J., Radermecker, J., Titeca, J.: Les syndromes myocloniques. *Folia psychiat. neerl.* **53**, 650 (1950)
4. Burgstedt, H.: Über die antihelminthische Wirkung von Piperazinzitrat bei Oxyuren und Askariden. *Münch. med. Wschr.* **97**, 531 (1955)
5. Chaptal, J., Jean, R., Labauge, R., Bonnet, H., Aghai, E.: Myoclonies oppositionnelles par intoxication à la pipérazine. *Arch. franç. Pédiat.* **20**, 17 (1963)
6. Christian, W.: Klinische Elektroencephalographie. Stuttgart: Thieme 1968
7. Combes, B., Damon, A., Gottfried, E.: Piperazine (antepar) neurotoxicity. *New Engl. J. Med.* **254**, 223 (1956)
8. Fünfgeld, E. W.: Zerebrale Krampfanfälle im Erwachsenenalter unter Piperazin-Kur. *Med. Klin.* **63**, 137 (1968)
9. Gastaut, H.: Étude clinique et expérimentale des myoclonies provoquées par les stimulations sensorielles. *Méd. et Hyg. (Genève)* **9**, 370 (1951)
10. Gastaut, H., Regis, H.: On the subject of Lennox's "akinetie" petit mal. *Epilepsia (Amst.)* **2**, 298 (1961)
11. Greuel, D.: Piperazin-Vergiftung bei therapeutischer Dosierung. *Med. Klin.* **52**, 129 (1957)
12. Hassler, R.: Erkrankungen des Kleinhirns. In: *Handb. inn. Med., Bd. V/3: Neurologie*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953
13. Helbig, H.: Piperazinvergiftung bei therapeutischer Dosierung. *Berl. Med.* **8**, 435 (1957)
14. Helmchen, H., Hippus, H.: Passagere neurologisch-psychiatrische Störungssyndrome bei der Durchführung von Wurmkuren mit Piperazin während der psychiatrischen Pharmakotherapie. *Arzneimittel-Forsch.* **16**, 244 (1966)
15. Jakubowska, D., Lebensztejn, W., Pedich, W., Rudzinski, Z., Wollna, B.: Neurotoksyczne działanie piperazyny. *Pol. Tyg. lek.* **23**, 1484 (1968)
16. Janz, D.: Die Epilepsien. Spezielle Pathologie und Therapie. Stuttgart: Thieme 1969
17. Kruse, R.: Das myoklonisch-astatische Petit mal. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968
18. Kugelberg, E., Widén, L.: Epilepsia partialis continua. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **6**, 503 (1954)
19. Landolt, H.: Die Dämmer- und Verstimmungszustände bei Epilepsie und ihre Elektroencephalographie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **185**, 411 (1963)

20. Müller, K.-J., Götze, W.: Klinische und EEG-Befunde bei Behandlung der Oxyuriasis mit Piperazin-Tartrat. *Berl. Med.* **16**, 767 (1965)
21. Nickey, L. N.: Possible precipitation of Petit Mal seizures with piperazine citrate. *J. Amer. med. Ass.* **195**, 1069 (1966)
22. Savage, D. C. L.: Neurotoxic effects of Piperazine. *Brit. med. J.* **1967**, 840
23. Schuch, P., Stephan, U., Jacobi, G.: Nebenwirkungen bei Wurmkuren mit Piperazinpräparaten. *Z. Kinderheilk.* **87**, 531 (1963)
24. Schuch, P., Stephan, U., Jacobi, G.: Neurotoxic side-effects of Piperazines. *Lancet* **1966 I**, 1218
25. Sims, S. R.: Piperazine in the treatment of threadworms. *Brit. med. J.* **1953**, 1432
26. Slaughter, Ch. H. P.: Toxic symptoms produced by Piperazine. *Med. News* **68**, 294 (1896)
27. Stephan, U.: Anfallsauslösende Nebenwirkungen von Medikamenten. *M Schr. Kinderheilk.* **112**, 237 (1964)
28. Weber, K.-H.: Zur Kasuistik der Piperazinvergiftung. *Arch. Toxikol.* **16**, 215 (1957)
29. Weingarten, K., Petsche, H.: Zur Klinik der Myoklonien. *Wien. Z. Nervenheilk.* **7**, 334 (1953)
30. Wechselberg, K.: Zur Verträglichkeit des Piperazins. *Dtsch. med. Wschr.* **81**, 632 (1956)
31. White, R. H. R., Standen, O. D.: Piperazine in the treatment of threadworms. *Brit. med. J.* **1953**, 1272

Oberarzt Priv.-Doz. Dr. B. Neundörfer  
Dr. D. Kömpf  
Neurologische Klinik  
im Klinikum Mannheim  
der Universität Heidelberg  
D-6800 Mannheim  
Theodor Kutzer-Ufer  
Bundesrepublik Deutschland