

DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

SCHRIFTFÜHRUNG: K. BECKMANN-STUTTGART • H. KOBCKE-MÜNCHEN
F. LANGE-GÜPPINGEN • W. v. BRUNN-STUTTGART

81. Jahrgang

Stuttgart, 21. Dezember 1956

Nr. 51, Seite 2071—2074

Aus der Universitäts-Nervenlinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. F. Flügel)

Das akinetisch-abulische Syndrom

und seine Bedeutung für die pharmakologisch-psychiatrische
Forschung¹

Von F. Flügel und D. Bente

Mit dem Namen akinetisch-abulisches Syndrom (15) haben wir ein Zustandsbild bezeichnet, das sich in charakteristischen motorischen und seelischen Veränderungen äußert und durch fortlaufende Verabfolgung bestimmter Medikamente hervorgerufen werden kann (14). Nach Absetzen dieser Medikamente verschwindet es stets wieder.

Das motorische Bild erinnert an parkinsonistische Erscheinungen, wie sie uns als postenzephalitische Störungen und von der Paralysis agitans her bekannt sind. Es besteht in einer zunehmenden Minderung der Spontanmotorik. Die üblichen Mitbewegungen, wie das Pendeln der Arme beim Gehen, fallen aus. Das Gesicht wird amimisch. In stark ausgebildeten Fällen erinnert das Bild an manche Stuporformen. Es unterscheidet sich insofern vom Parkinsonismus, als Rigor und Tremor fehlen. Es ist im Gegenteil charakteristisch, daß die Muskulatur eine leichte tonische Erschlaffung zeigt, was besonders auch im mimischen Aspekt zum Ausdruck kommt. Im Laufe der Entwicklung dieses Bildes kann es allerdings vorübergehend zu

¹ Nach einem Vortrag auf der 2. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde vom 5.—7. 10. 56 in Bad Nauheim.

hyperkinetischen Erscheinungen kommen, die als choreiforme Unruhe, Tremor und gesteigerter Muskeltonus imponieren. Die Zittererscheinungen betreffen dabei weniger die Extremitäten als die rumpfnähe Muskulatur und erinnern an Kältezittern. Hierbei handelt es sich nur um passagere Verhaltensweisen im Zuge eines Pendelns zwischen Reiz und Dämpfung bis zur Erreichung des genannten Endzustandes. Auf vegetativem Gebiet wird meist vermehrte Speichelbildung und Talgsekretion beobachtet.

Die psychischen Erscheinungen bestehen in einer Minderung der emotionalen Irritierbarkeit und des seelischen Antriebes. Es kommt zu einem weitgehenden Nachlassen des Interesses. Die Patienten sind gleichmütig. Es ist eindrucksvoll, daß sie allen Dingen, die sie vorher sehr beschäftigt und gequält haben, jetzt ruhig und gelassen gegenüberstehen. Zwangsphänomene, halluzinatorische und wahnhaftige Erscheinungen usw. pflegen zu verschwinden. Rückblickend erscheinen sie den Patienten unverständlich und werden oft als krankhaft bezeichnet. Es besteht keine Beeinträchtigung der Bewußtseinslage im Sinne einer Trübung, was sich auch im Verhalten bei psychologischen Leistungsprüfungen erkennen läßt².

Mit der Erzeugung und Unterhaltung dieses Zustandes über eine Zeit von etwa 8 Tagen bis 2 Monaten ist eine sehr wirk-same Beeinflussung psychotischer Krankheitszustände möglich, die nach unseren Erfahrungen besonders für die schizophrenen Erkrankungen die Wirkung aller bisherigen Behandlungsmethoden übertrifft. Wir haben über unsere Erfahrungen mit dieser Behandlungsmethode kürzlich berichtet (16). Global gerechnet können wir jetzt nach Auswertung eines Krankengutes von über 100 Fällen sagen, daß ungefähr 70% der schizophrenen Kranken erheblich gebessert werden konnten. Teilweise wurden sie wieder voll arbeitsfähig, darunter auch viele chronische, bisher unbeeinflussbare Fälle. Auch spätere Rezidive konnten durch eine erneute Kur dieser Art wieder günstig beeinflusst werden.

Die überlegene Wirksamkeit der langdauernden kombinierten Chlorpromazin-Reserpinbehandlung bei Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises haben unterdessen auch eine Reihe amerikanischer Autoren wie Barsa und Kline (1), Eiber (10) und Lemere (22) feststellen können, wobei allerdings keine detaillierteren

² Bezüglich des Vorkommens und der Bedeutung dieses Syndroms im Rahmen der „neuroleptischen“ [Delay (9)] Behandlungsverfahren sei auch auf die Arbeiten von Haase (18), May und Voegele (25), Staehelin (31) und Steck (32) verwiesen.

Angaben über Ausprägung und Häufigkeit parkinsonähnlicher Erscheinungen ersichtlich sind.

Wie aus unseren Untersuchungen hervorgeht, läßt sich dieser akinetisch-abulische Zustand am besten durch eine fortlaufende kombinierte Chlorpromazin- und Reserpin-Medikation erreichen. Bei reiner Chlorpromazin-Medikation tritt er nur selten und in geringerer Ausprägung auf, häufiger und ausgesprochener bei reiner Reserpin-Medikation. Durch die genannte Kombination läßt sich dieser Zustand immer erzeugen, es schwankt lediglich die Intensität dieses Zustandes und die Dauer bis zur Ausbildung desselben. Mit durchschnittlichen Dosen von 250 mg Chlorpromazin („Megaphen“ Bayer) und 7 mg Reserpin („Serpasil“ Ciba) pro die kam es in 77% der so behandelten Fälle zu einer massiven Ausprägung dieses Syndroms. Bei den übrigen Fällen war es geringer ausgebildet, aber noch deutlich erkennbar. Die Dauer vom Einsetzen der kombinierten Behandlung bis zum Auftreten der ersten Erscheinungen betrug im Mittel 11 Tage, bis zum Höhepunkt des Syndroms 25 Tage (17).

Wir haben uns bemüht, einen näheren Einblick in den Mechanismus dieses Geschehens zu bekommen. So haben wir versucht, die Wirkung der Kombination verschiedener Mittel zu erforschen und insbesondere antagonistische Stoffe zu erfassen. Um einen weiteren Maßstab zu erhalten, wurden systematisch laufende elektroenzephalographische Untersuchungen durchgeführt.

Im Hirnstrombild fand sich bei ausgebildetem akinetisch-abulischem Syndrom ein charakteristischer Befund, der durch eine Tendenz zur Verlangsamung, Synchronisierung und Rhythmisierung der über den Rindenabschnitten ableitbaren Wellen gekennzeichnet ist (4, 17).

Vergleicht man die EEG-Veränderungen nach reiner Chlorpromazin-Dauerbehandlung und reiner Reserpin-Dauerbehandlung, so läßt sich folgendes feststellen: Während das Chlorpromazin-EEG durch die starke Synchronisierungs- und Rhythmisierungstendenz mit Neigung zu leichter Verlangsamung im Grundrhythmus charakterisiert ist (3, 5, 23), bekommt das reine Reserpin-EEG sein Gepräge vor allem durch das Auftreten stark verlangsamter Potentiale (4, 20, 24).

Es wird hierdurch nahegelegt, daß die Kombination dieser Faktoren Verlangsamung, Synchronisierung und Rhythmisie-

rung³ eine wesentliche Rolle für das Zustandekommen des akinetisch-abulischen Zustandes spielt. Die statistische Bearbeitung unseres Materials hat interessanterweise auch gezeigt, daß die Intensität des erzeugten akinetisch-abulischen Syndroms, und wahrscheinlich auch die Zeit bis zur Ausbildung desselben, in Zusammenhang mit der Ausgangslage im Elektroenzephalogramm bei den einzelnen Kranken steht. Am intensivsten tritt dieses Syndrom auf bei Kranken mit einem in der Ausgangslage stark synchronen und im Grundrhythmus relativ langsamen EEG oder, wenn in einem unregelmäßigen EEG abnorm langsame Potentiale einstreuen.

Wenn man danach fahndet, unter welchen anderen Bedingungen sich EEG-Veränderungen einstellen, die den oben beim akinetisch-abulischen Zustand geschilderten ähnlich sind, dann sind hier vor allem Veränderungen nach gehäufte Krampfbehandlung zu nennen. Hierbei können ganz ähnliche Bilder auftreten (7, 12, 27, 28). Sie zeigen allerdings meist nicht die rhythmische Stabilität und andauernde Konstanz wie im akinetisch-abulischen Zustand.

Auch im klinischen Bild lassen sich nach intensiver Krampfbehandlung gewisse Ähnlichkeiten mit unserem Syndrom erkennen. In der Motorik zeigt sich oft eine leichte Erschlaffung und Bewegungsarmut, im psychischen Bereich kommt es zu einer affektiven Dämpfung und einem gewissen Desinteressement. Zusätzlich findet sich nicht selten neben einer leichten Benommenheit auch eine besondere Störung in Form einer Erschwerung der Reproduktion mnestischer Engramme.

Die Ähnlichkeit im Erscheinungsbild beider Zustände und ihrer elektroenzephalographischen Äußerungen läßt vermuten, daß bei längerdauernder Krampfbehandlung und im akinetisch-abulischen Zustand teilweise gleiche Funktionskreise betroffen sind.

Bei unserer Suche nach Mitteln, die dem akinetisch-abulischen Zustand entgegen wirken und ihn aufheben können, hat

³ Über die psycho-physiologische Bedeutung derartiger Umstellungen der hirnelektrischen Spontanrhythmen, besonders auch im Hinblick auf den therapeutischen Wirkungsmechanismus bei psychotischen Störungen, hat Hebb (19) in seiner Monographie „Organization of Behavior“ eine Reihe interessanter Auffassungen entwickelt, die weitgehend mit unseren klinischen und elektroenzephalographischen Erfahrungen übereinstimmen. Zu ähnlichen Folgerungen ist auch M. Roth (27, 28) auf Grund seiner elektroenzephalographischen Untersuchungen bei Elektrokrampfbehandlungen gekommen.

VERHALTEN DER EEG-VERÄNDERUNGEN BEI KOMBINIERTER

MEGAPHEN-SERPASIL-BEHANDLUNG UNTER LSD 25

KLINISCH: AKINETISCH-ABULISCHES SYNDROM

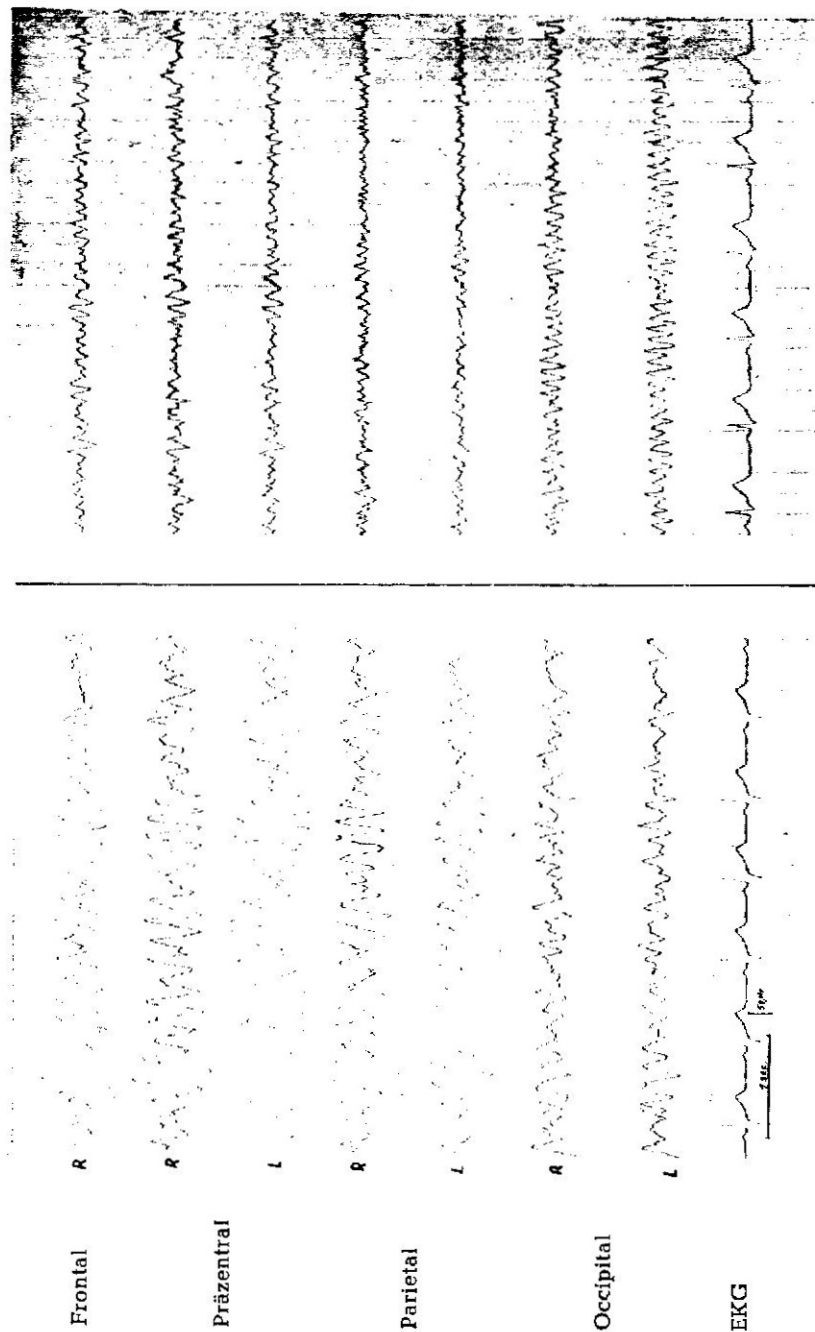


Abb. 1

a) vor LSD 25

b) 45 Min. nach 60 γ LSD 25 i.v.

sich bisher feststellen lassen, daß ein solcher Effekt durch Lysergsäurediäthylamid erreicht werden kann.

Die EEG-Untersuchungen (6) haben ergeben, daß im akinetisch-abulischen Zustand nach intravenöser Gabe von LSD 25 (Sandoz) in Dosen von 20 bis 80 Gamma nach einer Durchschnittslatenz von 10 bis 15 Minuten eine zunehmende Beschleunigung der Hirnrhythmen auftritt. Es kann dann zu Veränderungen kommen, die weitgehend der Ausgangslage entsprechen (Abb. 1). Diese Ergebnisse lassen damit enge Beziehungen zu den von Delay und Mitarb. (8), Elkes und Mitarb. (11) sowie Rinaldi und Himwich (26) erhobenen tierexperimentellen Befunden erkennen, worauf hier im einzelnen nicht näher eingegangen werden kann.

Im klinischen Bild kommt es nach LSD zu einem deutlichen Aktivitätszuwachs im psychischen und motorischen Bereich. Die Zuwendung zur Umwelt nimmt zu, die Patienten werden deutlich anregbarer, sie reagieren lebhafter als vorher auf alle Reize und Aufforderungen. Man hat manchmal den Eindruck einer fast zwanghaften Reizgebundenheit. Affektiv sind die Patienten leichter ansprechbar und stärker beeinflussbar. In ihrer Grundstimmung wirken sie oft leicht euphorisch und zeigen eine vermehrte Neigung zum Lachen.

Die Gesamtmotorik ist lebhafter, der Muskeltonus nimmt zu, die Tendenz zu Spontanbewegungen wird stärker. Dies äußert sich manchmal im Herumgehen auf der Station und im Treten auf der Stelle, wenn man den Patienten anhält. Man kann den Aktivitätszuwachs vor allem in der Mimik beobachten. Hier verschwindet der reglose und schlaffe Eindruck. Das Spiel der affektiven Regungen kommt, manchmal eigenartig dissoziiert wirkend, in dem zunächst noch relativ bewegungsarmen Gesicht zum Ausdruck. Halluzinatorische und wahnhafte Erscheinungen, wie sie nach gleichen LSD-Dosen beschrieben wurden (2, 33), waren bei unseren Fällen bisher nicht zu beobachten. Einige Male traten auf dem Höhepunkt der LSD-Wirkung die verschwundenen psychotischen Inhalte und Verhaltensweisen wieder auf.

Wie Rothlin, Cerletti, Konzett, Schalch und Taeschler (29) in tierexperimentellen Untersuchungen feststellen konnten, ist auch im vegetativen Bereich ein fördernder Einfluß des LSD auf aktivierende Systeme nachweisbar. Hier führt LSD zu einem zentral ausgelösten sympathikotropen Reizsyndrom mit Temperaturanstieg, Erhöhung des Blutzuckerspiegels, Pupillenerweiterung, Piloerektion, Pulsbeschleunigung und Leukozytose.

Die gleichen Veränderungen im EEG lassen sich durch LSD 25

VERHALTEN DER EEG-VERÄNDERUNGEN BEI KOMBINIERTEM

MEGAPHEN-SERPASIL-BEHANDLUNG UNTER LSD 25

KLINISCH: AKINETISCH-ABULISCHES SYNDROM

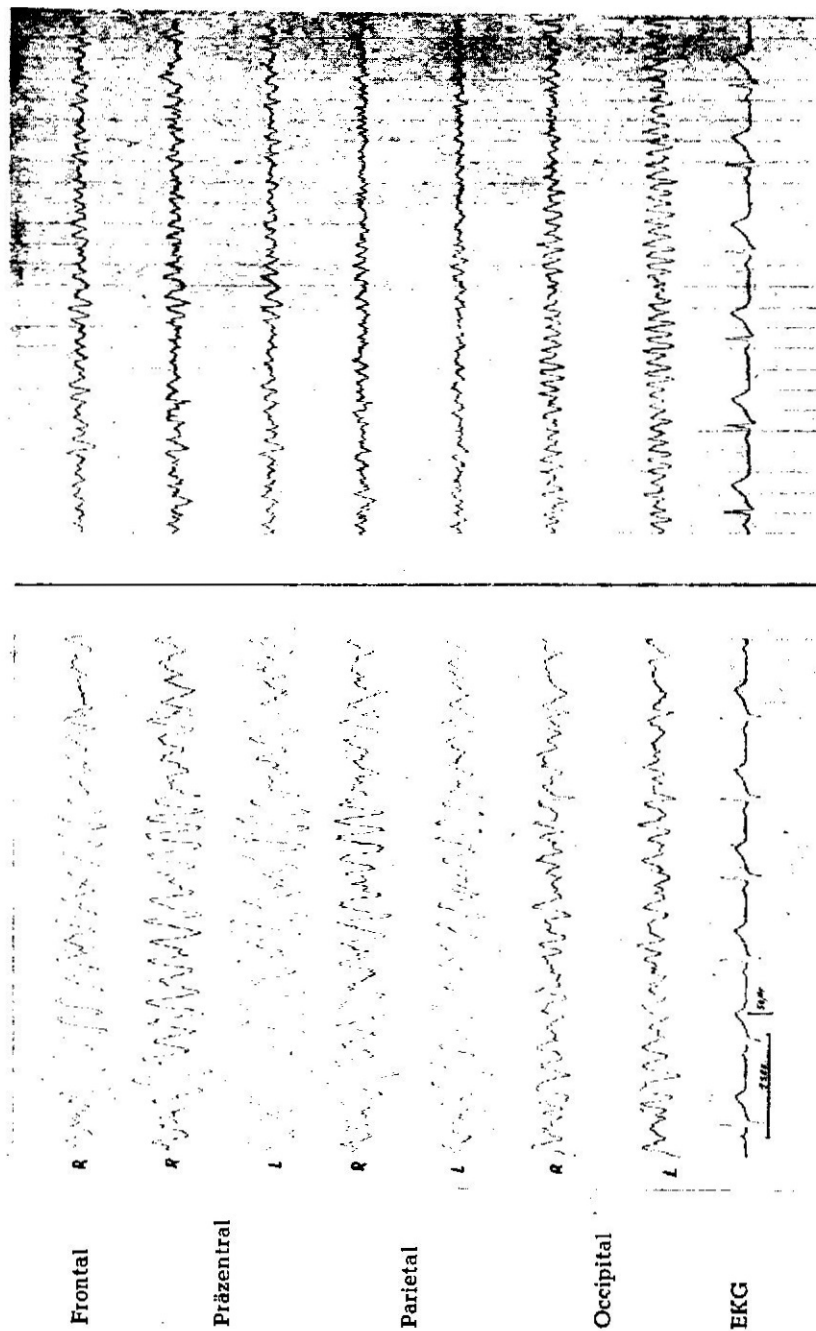


Abb. 1

a) vor LSD 25

b) 45 Min. nach 60 γ LSD 25 i.v.

auch bei den genannten Krampfbehandlungsfolgezuständen hervorrufen (Abb. 2).

Zur Beurteilung der Wirkungsmechanismen beim akinetisch-abulischen Zustand verdient die Rolle des Schlafes Berücksichtigung. Bei den früher in der Psychiatrie geübten Maßnahmen, zentralnervöse Erregungen zu dämpfen, spielte die Erzeugung von Schlaf eine wichtige Rolle. Dies war möglich mit Mitteln, die in höheren Dosen eine Narkose bewirken. Der hierdurch erzeugte Schlaf kann als eine Vorstufe der Narkose angesehen werden. Diese Mittel — es handelt sich besonders um Barbiturate — konnten eine günstige Wirkung bei endogenen Psychosen entfalten, und zwar nicht nur symptomatisch als Mittel gegen die Schlaflosigkeit, sondern auch zur Beeinflussung des Gesamtzustandes, wenn man sie, in kleineren Dosen über den Tag verteilt, laufend gab. Bei leichteren Formen einer endogenen Depression konnte diese Therapie ausreichend sein, bei schwereren Formen und bei Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises war sie allerdings nicht genügend wirkungsvoll. Aus diesen Erfahrungen heraus wurden dann die verschiedenen Formen der Dauerschlaf- und Heilschlaf-Behandlung entwickelt.

Im akinetisch-abulischen Zustand selbst spielen Schlaf oder Narkose offenbar keine wesentliche Rolle mehr. In diesen Zuständen ist eine besondere Gleichgewichtslage erreicht, in der die Schlafschaltung in ihrem normalen Gesamtablauf tiefgreifend verändert ist. Der normale Schlaf-Wach-Rhythmus ist oft aufgehoben. Die Kranken schlafen häufig regellos am Tage, nachts kann man sie manchmal ruhig, aber nicht schlafend im Bett antreffen. Es scheint so, als ob der übliche Schlaf hier nicht mehr notwendig ist. In diesem Sinne sprechen auch Beobachtungen bei der Verabreichung von intravenösen Kurz-narkotika während des akinetisch-abulischen Zustandes. Das normalerweise im EEG auftretende Schlafstadium ist hier beträchtlich reduziert und verkürzt.

Wenn man den Entwicklungsgang verfolgt, der zur Ausbildung des akinetisch-abulischen Zustandes führt, so hat man den Eindruck, daß die Schlafschaltung als ein von verschiedenen Seiten aus leicht auslösbarer Mechanismus umgangen oder erst überwunden werden muß, ehe die Funktionsgrundlage dieses Zustandes erreicht werden kann. Auch bei der reinen Chlorpromazinbehandlung ist etwas Ähnliches zu beobachten. Hier wird im Anfang der Medikation fast stets mit Schlaf reagiert. Nach weiterer Behandlung, auch mit erhöhten Dosen dieses Mittels,

tritt kein Schlaf mehr ein. Erst jetzt wird über ein wechselndes, mehr oder weniger kurzes Stadium einer gewissen Unruhe das neue Gleichgewicht, der Zustand der Harmonisierung, wie wir es genannt haben, erreicht (13). Man könnte sagen, daß dieser Zustand erst eintritt, wenn die Klippe von Schlaf resp. Narkose überwunden ist.

Auf Grund der vielseitigen Beobachtungen, von denen die besprochenen nur einen Ausschnitt darstellen, wird man vielleicht annehmen können, daß mit den genannten Mitteln verhältnismäßig scharf gezielt in eine Grundfunktion eingegriffen wird, die man als unspezifische vitale Aktivität bezeichnen könnte. Die Schwierigkeiten, einen solchen Eingriff zu erreichen, erklären sich durch die vielfältigen Verzahnungen der Mechanismen, die die Regulierung des Gesamtorganismus in seinen körperlichen und psychischen Bereichen bewirken, die meisten Angriffe auskorrigieren und sich damit auch wehrend und schützend um diese vitale Grundfunktion stellen. Einer der wichtigsten homöostatischen Mechanismen, mit denen der Organismus eine Senkung des vitalen Aktivitätsniveaus aufzufangen sucht, ist wahrscheinlich der Schlaf. Erst wenn diese Schaltung nicht mehr anspringt, kann sich eine echte dauerhafte Dämpfung zentralnervöser Funktionen entwickeln. Beim Chlorpromazin äußert sie sich besonders in den gegenseitigen Reaktionen zwischen der vital-körperlichen und der höheren psychischen Sphäre, dem Funktionskreise, der die vitale Tiefenperson mit dem erlebnisbedingenden und -verarbeitenden Oberbau verbindet. Beim Reserpin scheint sich der Haupteffekt in tieferen Funktionskreisen auszuwirken, die dem Bereich vital tonisierender Systeme näher liegen. Von großem Interesse ist der festgestellte Gegensatz zwischen diesen beiden Mitteln auf der einen Seite und dem antagonistisch wirkenden Lysergsäurediäthylamid auf der anderen Seite, wobei der Gegensatz wohl besonders den Wirkungsanteil des Chlorpromazins betrifft. In dieser Richtung sprechen auch die klinisch-experimentellen Erfahrungen von H o c h (21) sowie von S c h w a r z, Bickford und R o m e (30), die eine antidotische Wirkung des Chlorpromazins auf die bei normalen Versuchspersonen erzeugte LSD-Psychose nachweisen konnten.

Die geschilderten Beobachtungen und Untersuchungen sind nicht nur theoretisch interessant; die Möglichkeit, die genannten Elementarfunktionen in anregendem und dämpfendem Sinne beeinflussen zu können, wird auch praktischen Wert für unser therapeutisches Handeln erhoffen lassen. Wenn wir an-

nehmen, daß es sich bei den endogenen Psychosen um gestörte und festgefahrene zentralnervöse Schaltmechanismen handelt, dann läßt sich vorstellen, daß mit einer Einwirkung auf dieser basalen Ebene, die mit den geschilderten chemischen Mitteln wahrscheinlich besser und gezielter möglich ist als mit den bisherigen Schockmethoden, auch günstigere Heilerfolge erreicht werden können. Nach unseren Erfahrungen glauben wir, das für schizophrene Krankheitsprozesse schon jetzt behaupten zu können. Jedenfalls ist hier ein Weg aufgezeigt, dessen weitere Verfolgung in Zusammenarbeit mit der pharmakologischen und neurophysiologischen Forschung der psychiatrischen Klinik wertvollen Ertrag verspricht.

Schrifttum

- (1) Barsa, J. A., Kline, N. S.: Arch. Neurol. Psychiatr., Chicago 74 (1955), S. 280—286. — (2) Becker, A. M.: Wien. Zschr. Nervenheilk. 2 (1945), S. 402. — (3) Bente, D., Itil, T.: Arzneimittelforsch., Aulendorf 7 (1954), S. 418—423. — (4) Bente, D., Itil, T.: Med. Klinik 50 (1955), S. 1296. — (5) Bente, D.: Colloque Intern. sur la Chlorpromazine, Paris, Okt. 1955, L'Encephale (im Druck). — (6) Bente, D., Itil, T., Schmid, E. E.: Ref. Dtsch. EEG-Ges., Berlin, Sept. 1956; Mschr. Psychiatr. (im Druck). — (7) Cremerius, J., Jung, R.: Nervenarzt 18 (1947), S. 193. — (8) Delay, J., Lhermitte, F., Verdeaux, C., Verdeaux, J.: Rev. Neurol. 86 (1952), S. 7. — (9) Delay, J.: Colloque Intern. sur la Chlorpromazine, Paris, Okt. 1955, L'Encephale (im Druck). — (10) Eiber, H. B.: Arch. Neurol. Psychiatr., Chicago 74 (1955), S. 36. — (11) Elkes, J., Elkes, C., Bradley, P. B.: J. Ment. Sci. 100 (1954), S. 125. — (12) Fink, M., Kahn, R. L.: EEG Clin. Neurophysiol. 8 (1956), S. 158. — (13) Flügel, F.: Verh. Dtsch. Inn. Med., 60. Tagung, 1954, S. 135. — (14) Flügel, F.: Med. Klinik 50 (1955), S. 634. — (15) Flügel, F.: Colloque Intern. sur la Chlorpromazine, Paris, Okt. 1955, L'Encephale (im Druck). — (16) Flügel, F.: Ref. Tagung Bayr. Psychiatr., Kaufbeuren, Juni 1956. — (17) Flügel, F., Bente, D., Itil, T.: Ref. Intern. Europ. EEG-Meeting, Mai 1956. — (18) Haase, H. J.: Nervenarzt 12 (1954), S. 486. — (19) Hebb, D. O.: The Organization of Behavior. (New York 1949.) — (20) Hess, R.: Schweiz. med. Wschr. 85 (1955), S. 439. — (21) Hoch, P.: In Proc. of the Round Table on Lysergic Acid Diethylamide and Mescaline in Experimental Psychiatry, S. 8—12. (Ed. by L. Cholden, New York a. London 1956.) — (22) Lemere, F.: Arch. Neurol. Psychiatr., Chicago 74 (1955), S. 1. — (23) Liberson, W. T.: EEG Clin. Neurophysiol. (1955), S. 474. — (24) Liberson, W. T.: EEG Clin. Neurophysiol. 8 (1956), S. 523. — (25) May, R. H., Voegelé, G. E.: Arch. Neurol. Psychiatr., Chicago 75 (1956), S. 522. — (26) Rinaldi, F., Himwich, M. E.: J. Nerv. Ment. Dis. 122 (1955), S. 424. — (27) Roth, M. D.: EEG Clin. Neurophysiol. 3 (1951), S. 261. — (28) Roth, M., Kay, D., Shaw, J., Green, J.: EEG Clin. Neurophysiol.

siol. 6 (1954), S. 701. — (29) Rothlin, E., Cerletti, A., Konzett, H., Schalch, W. R., Taeschler, M.: *Experientia* 154 (1956), XII/4. — (30) Schwarz, B. E., Bickford, R. G., Rome, H. P.: *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 30 (1955), S. 407. — (31) Staehelin, J. E.: *Schweiz. Arch. Neurol.* 73 (1954), S. 288. — (32) Steck, H.: *Ann. méd.-psychol., Paris* 112 (1955), S. 737. — (33) Stoll, W. A.: *Schweiz. Arch. Neurol.* 60 (1947), S. 279.

(Anschr.: Prof. Dr. F. Flügel; Dr. D. Bente, Univ.-Nervenklinik, Erlangen, Maximiliansplatz 2)