

8 Med. Gz 124 (231)

# Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten

# Archives of Psychiatry and Neurological Sciences

Volume 231 1981/82

---

## Managing Editors

J. Angst (Zürich) G. Baumgartner (Zürich)

## Editors

U. Baumann (Kiel) H. Heimann (Tübingen) D. H. Ingvar (Lund) R. Jung (Freiburg i. Br.)  
P. Kleihues (Freiburg i. Br.) W. I. McDonald (London) W. T. McKinney (Madison, WI) P. Pichot (Paris)  
D. Ploog (München) N. Retterstøl (Oslo) M. Roth (Cambridge) W. Seeger (Freiburg i. Br.)  
E. Strömngren (Risskov) J. K. Wing (London)

## Co-Editors

N. Birbaumer (Tübingen) W. Bräutigam (Heidelberg) R. Cohen (Konstanz) B. Cooper (Mannheim)  
J. Cooper (Nottingham) H. Cramer (Freiburg i. Br.) L. Deecke (Ulm) R. Degkwitz (Freiburg i. Br.)  
E. De Renzi (Modena) J. Dichgans (Tübingen) P. Doerr (München) A. Dührssen (Berlin)  
G. Ettliger (Bielefeld) H. Gänshirt (Heidelberg) O. Gratzl (Basel) O. J. Grüsser (Berlin)  
P. Hartwich (Aachen) R. Hassler (Frankfurt/M.) C. Heeschen (Nijmegen) H. Hippus (München)  
G. Huber (Bonn) W. Janzarik (Heidelberg) J. E. Meyer (Göttingen) D. Müller (Hamburg)  
J. Peiffer (Tübingen) G. Peters (München) K. Poeck (Aachen) Ch. Scharfetter (Zürich)  
H. Schepank (Mannheim) M. Shepherd (London) G. Sedvall (Stockholm) H. Van Praag (Utrecht)  
E. Zerbin-Rüdin (München)



---

Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

**Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten**  
**Archives of Psychiatry and Neurological Sciences**

Founded in 1868. Edited by *B. Gudden, E. v. Leyden, C. and A. Westphal, O. Binswanger, K. Bonhoeffer, O. Bumke, H. Spatz* and others. Vols. 1–62 (1920) Berlin, August Hirschwald, from Vol. 63 Berlin, Springer.

From Vol. 118 (as Vols. 118–179) combined with *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* through Vol. 213, No. 2 (1970).

Founded by *A. Alzheimer* and *M. Lewandowsky*. Edited by *O. Bumke, O. Foerster, R. Gaupp, K. Wilmanns, W. Spielmeyer, E. Rüdin* and others. Vols. 1–3 (1910) Berlin, Springer, and Leipzig, J. A. Barth, Band 4–178 (1944) Berlin, Springer.

Starting with Vol. 220 published as *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten / Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*.

Official Organ of the Gesamtverband Deutscher Nervenärzte.



---

The exclusive copyright for all languages and countries, including the right for photomechanical and any other reproduction, also in microform, is transferred to the publisher.

The use of registered names, trademarks, etc. in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

While the advice and information in this journal is believed to be true and accurate at the date of its going to press, neither the authors nor the editors nor the publisher can accept any legal responsibility for errors or omissions that may have been made. The publisher makes no warranty, express or implied, with respect to the material contained herein.

Die in der Zeitschrift veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieser Zeitschrift darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Fotokopie, Mikrofilm oder andere Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsanlagen, verwendbare Sprache übertragen werden.

Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendung, im Magnettonverfahren oder ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Fotokopien für den persönlichen oder sonstigen eigenen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen daraus als Einzelkopien hergestellt werden. Jede im Bereich eines gewerblichen Unternehmens hergestellte oder benützte Kopie dient gewerblichen Zwecken gem. § 54 (2) UrhG und verpflichtet zur Gebührenzahlung an die VG WORT, Abteilung Wissenschaft, Goethestraße 49, D-8000 München 2, von der die einzelnen Zahlungsmodalitäten zu erfragen sind.

Autoren dieser Zeitschrift können unter gewissen Voraussetzungen in die Individualausschüttung von Mitteln aus der Bibliothekantiente und dem Fotokopieraufkommen mit einbezogen werden. Genaue Informationen erteilt die Verwertungsgesellschaft WORT, Abteilung Wissenschaft, Goethestraße 49, D-8000 München 2.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Printed in Germany by Petersche Druckerei GmbH & Co. Offset KG, Rothenburg o. d. Tbr.

© by Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1981/82

# Contents of Volume 231

**No. 1** issued December 9, 1981

**F. Munding, F. Salomao, E. Gröbner**

Indikationen stereotaktischer Operationen und Langzeitergebnisse bei konservativ  
therapieresistenter, insbesondere temporaler Epilepsie  
*Indications and Long-Term Results of Stereotactic Operations in Therapy-Resistant Epilepsy*  
1

**H. J. Möller, D. v. Zerssen, M. Wüschner-Stockheim, K. Werner-Eilert**

Die prognostische Bedeutung psychopathometrischer Aufnahme- und Entlassungsbefunddaten  
schizophrener Patienten  
*The Prognostic Value of Psychopathometric Data About the Psychopathological State of  
Schizophrenic Patients on Admission and Discharge*  
13

**W. Schmid-Burgk, J. S. Kim, R. Lischewski, W. Raßmann**

Levels of Total and Free Tryptophan in the Plasma of Endogenous and Neurotic Depressives  
35

**J. Peiffer**

Clinical and Neuropathological Aspects of Long-Term Damage to the Central Nervous System  
After Lithium Medication  
41

**G. Galle, K. Galle, W. Huk, A. Taghavy**

Stenosierende Veränderungen der cerebralen Arterien bei Pseudoxanthoma elasticum  
*Stenoses of the Cerebral Arteries in Pseudoxanthoma elasticum*  
61

**A. Hori, K. Ikeda, K. Kosaka, S. Shinohara, R. Iizuka**

System Degeneration of the Thalamus. A Clinico-Neuropathological Study  
71

**H. Takahashi, M. Straschill**

The Effects of Focal Epileptic Activity on the Somatosensory Evoked Potentials in the Rat  
81

**R. Gebhardt, A. Pietzcker, K. Freudenthal, C. Langer**

Die Bildung von Syndromen im AMP-System  
*Building Syndromes in the AMP-System*  
93

**G. Sohns**

Der Einfluß des aktuellen Anfallsgeschehens auf Leistungs- und Persönlichkeitsmerkmale bei  
kindlichen Epilepsien  
*Influence of Actual Epileptic Seizures on Performance and Personality in Epileptic Children*  
111

**No. 2** issued February 10, 1982

**T. Matsuo, M. Suetsugu, M. Eguchi, M. Sasaki, M. Tsuneyoshi**

Membraneous Lipodystrophy. A Case Report  
123

**G. Oepen, H. Cramer, R. Bernasconi, P. Martin**

Huntington's Disease – Imbalance of Free Amino Acids in the Cerebrospinal Fluid of Patients and Offspring At-Risk  
131

**K.-H. Krause, P. Berlit, J.-P. Bonjour**

Erniedrigung des Biotins als möglicher Faktor im Wirkmechanismus von Antiepileptika  
*Reduction of Biotin Levels as a Possible Factor in the Mode of Action of Anticonvulsants*  
141

**H. C. Diener, W. Koch, J. Dichgans**

The Significance of Luminance on Visual Evoked Potentials in Diagnosis of MS  
149

**A. Rothenberger, J. Szirtes, R. Jürgens**

Auditory Evoked Potentials to Verbal Stimuli in Healthy, Aphasic, and Right Hemisphere Damaged Subjects. Pathway Effects and Parallels to Language Processing and Attention  
155

**M. Schumacher, Ch. Roßberg, P. Stoeter**

CT-Differentialdiagnose und Verlaufsuntersuchungen bei intracerebralen Blutungen  
*CT Differential Diagnosis and Findings in Intracerebral Haemorrhage*  
171

**W. Bruder, S. Weyerer, H. Dilling**

Probleme der Fallidentifikation mit einem halbstrukturierten psychiatrischen Interview am Beispiel einer epidemiologischen Untersuchung in Allgemeinpraxen  
*Problems in Case Identification Using a Semi-Structured Psychiatric Interview as Exemplified by an Epidemiological Study in General Practices*  
187

**H. R. Eggert, F. Schepelmann**

Über atmungssynchrone motorische Rhythmen beim Decerebrationssyndrom des Menschen  
*Motor Rhythms Synchronous with Respiration in the Decerebration Syndrome of Man*  
203

**No. 3 issued March 16, 1982****H. Beckmann, H. W. Moises**

The Cholinolytic Biperiden in Depression. An Acute Placebo Controlled Study  
213

**W. F. Gattaz, D. Gattaz, H. Beckmann**

Glutamate in Schizophrenics and Healthy Controls  
221

**H. C. Leopold, M. Doerr, G. Oepen, U. Thoden**

The Effect of Cervical and Vestibular Reflexes on Eye Movements in Huntington's Chorea  
227

**I. Hasse-Sander, G. Gross, G. Huber, S. Peters, R. Schüttler**

Testpsychologische Untersuchungen in Basisstadien und reinen Residualzuständen schizophrener Erkrankungen  
*Examinations by Psychological Tests in Basic Stages and Pure Residual Syndromes of Schizophrenic Diseases*  
235

**É. Csenkér, P. Diószeghy, I. Fekete, F. Mechler**

Ion Concentrations in Serum and Cerebrospinal Fluid of Patients with Neuromuscular Diseases  
251

**A. Pietzcker, R. Gebhardt, K. Freudenthal, C. Langer**

Korrelationsstatistischer Vergleich der verschiedenen Faktorenanalysen des AMP-Systems  
*A Statistical Comparison of the Different Factor Analyses of the AMP-System*  
259

**T. Bronisch, W. Schmid, M. v. Cranach**

Die diagnostische Reliabilität und Validität des PSE/CATEGO-Systems  
*Diagnostic Reliability and Validity of the PSE/CATEGO-System*  
269

**H. Wiethölter, J. Dichgans**

Diagnosis of Cerebral Whipple's Disease by Cerebrospinal Fluid Cytology  
283

**D. Claus, J. C. Aschoff**

Computertomographische Differentialdiagnose infratentorieller Atrophien  
*Differential Diagnosis of Infratentorial Atrophies by Computed Tomography*  
289

#### **No. 4 issued May 25, 1982**

**H. J. Möller, K. Werner-Eilert, M. Wüschner-Stockheim, D. v. Zerssen**

Relevante Merkmale für die 5-Jahres-Prognose von Patienten mit schizophrenen und verwandten paranoiden Psychosen  
*Relevant Predictors of the 5 Year Outcome of Patients with Schizophrenic or Similar Paranoid Psychoses*  
305

**K. Coulin, O. Simon, H. M. Emrich, D. v. Zerssen**

EEG-Veränderungen akut manischer Patienten unter hohen Dosen Propranolol  
*The EEG of Patients with Acute Manic Psychoses Before, During and After Treatment with High Doses of d-Propranolol and dl-Propranolol*  
323

**W. H. Ehrenstein, G. Heister, R. Cohen**

Trail Making Test and Visual Search  
333

**E. Keller, A. Rothenberger, M. Göpfert**

Perceptual Discrimination of Vowels in Aphasia  
339

**B. Hofferberth, M. Gottschaldt, H. Grass, K. Büttner**

Über den Wert der Anwendung von Dexamethasonphosphat in der konservativen Therapie der Lumboischialgie. Eine Doppelblindstudie  
*The Usefulness of Dexamethasonephosphate in the Conservative Treatment of Lumbar Pain – A Double-Blind-Study*  
359

**H. Popper, G. Bertha, G. F. Walter, G. Schneider**

CNS Cysticercosis – A Problem of Differential Diagnosis  
369

**P. Steck, E. Holzbach, A. Rausche**

Testpsychologische Untersuchungen des Restitutionsverlaufes nach Delirium tremens  
*The Recovery After Delirium tremens Investigated by Psychological Testing*  
375

**No. 5** issued July 23, 1982

**B. Widder, K.-J. Christ, H. H. Kornhuber**

Verbesserter Nachweis extracranieller Stenosen und Plaques der A. carotis durch  
Kombination von B-Bild Echo-Arteriographie und Doppler-Sonographie  
*Improved Detection of Extracranial Carotid Artery Stenoses by Combination of B-Mode  
Arteriography and Doppler Sonography*  
391

**Th. Probst, S. Krafczyk, W. Büchele, Th. Brandt**

Visuelle Prävention der Bewegungskrankheit im Auto  
*Visual Prevention from Motion Sickness in Cars*  
409

**J. C. Eccles**

The Initiation of Voluntary Movements by the Supplementary Motor Area  
423

**Chr. Scharfetter**

Schizophrenia's Classical Subtypes. A Family Heredity Study  
443

**Ch. Kessler, R. Trabant**

Thrombozytenszintigraphie mit 111-Indium  
*Platelet Scintigraphy Using Indium-111*  
449

**P. Nichelli, A. Baraldi, G. Cappelli**

Hypernatremic Thirst Deficiency and Memory Disorders Following Hypothalamic Lesions  
459

**No. 6** issued August 20, 1982

**M. Rzewuska, J. Angst**

Prognosis of Periodic Bipolar Manic Depressive and Schizo-Affective Psychoses.  
A Comparison of Two Studies  
471

**M. Rzewuska, J. Angst**

Aspects of the Course of Bipolar Manic-Depressive, Schizo-Affective, and Paranoid  
Schizophrenic Psychoses  
487

**J. Kohler, E. Schröter, H. Cramer**  
Somatostatin-Like Immunoreactivity in the Cerebrospinal Fluid of Neurological Patients  
**503**

**H. Becker**  
Erbliches Kinnzittern in einer westspanischen Familie  
*Hereditary Quivering of the Chin in a West Spanish Family*  
**509**

**G. Gross, G. Huber, R. Schüttler**  
Computerized Tomography Studies on Schizophrenic Diseases  
**519**

**S. Nielzén, Z. Cesarec**  
The Effect of Mental Illness on the Emotional Experience of Music  
**527**

**A. Colombo, E. De Renzi, M. Gentiini**  
The Time Course of Visual Hemi-Inattention  
**539**

**A. Kazis, A. Karlovasitou, D. Xafenias**  
Temporal Slow Activity of the EEG in Old Age  
**547**

Indexed in Current Contents

## Author Index of Volume 231

- Angst, J. 471, 487  
Aschoff, J. C. 289
- Baraldi, A. 459  
Becker, H. 509  
Beckmann, H. 213, 221  
Berlit, P. 141  
Bernasconi, R. 131  
Bertha, G. 369  
Bonjour, J.-P. 141  
Brandt, Th. 409  
Bronisch, T. 269  
Bruder, W. 187  
Büchele, W. 409  
Büttner, K. 359
- Cappelli, G. 459  
Cesarec, Z. 527  
Christ, K.-J. 391  
Claus, D. 289  
Cohen, R. 333  
Colombo, A. 539  
Coulin, K. 323  
Cramer, H. 131, 503  
Cranach, M. v. 269  
Csenkér, E. 251
- De Renzi, E. 539  
Dichgans, J. 149, 283  
Diener, H. C. 149  
Dilling, H. 187  
Diószeghy, P. 251  
Doerr, M. 227
- Eccles, J. C. 423  
Eggert, H. R. 203  
Eguchi, M. 123  
Ehrenstein, W. H. 333  
Emrich, H. M. 323
- Fekete, I. 251  
Freudenthal, K. 93, 259
- Galle, G. 61  
Galle, K. 61  
Gattaz, D. 221  
Gattaz, W. F. 221
- Gebhardt, R. 93, 259  
Gentilini, M. 539  
Göpfert, M. 339  
Gottschaldt, M. 359  
Grass, H. 359  
Gröbner, E. 1  
Gross, G. 235, 519
- Hasse-Sander, I. 235  
Heister, G. 333  
Hofferberth, B. 359  
Holzbach, E. 375  
Hori, A. 71  
Huber, G. 235, 519  
Huk, W. 61
- Iizuka, R. 71  
Ikeda, K. 71
- Jürgens, R. 155
- Karlovasitou, A. 547  
Kazis, A. 547  
Keller, E. 339  
Kessler, Ch. 449  
Kim, J. S. 35  
Koch, W. 149  
Kohler, J. 503  
Kornhuber, H. H. 391  
Kosaka, K. 71  
Krafczyk, S. 409  
Krause, K.-H. 141
- Langer, C. 93, 259  
Leopold, H. C. 227  
Lischewski, R. 35
- Martin, P. 131  
Matsuo, T. 123  
Mechler, F. 251  
Möller, H. J. 13, 305  
Moises, H. W. 213  
Mundinger, F. 1
- Nichelli, P. 459  
Nielzén, S. 527
- Open, G. 131, 227
- Peiffer, J. 41  
Peters, S. 235  
Pietzcker, A. 93, 259  
Popper, H. 369  
Probst, Th. 409
- Raßmann, W. 35  
Rausche, A. 375  
Roßberg, Ch. 171  
Rothenberger, A. 155, 339  
Rzewuska, M. 471, 487
- Salomao, F. 1  
Sasaki, M. 123  
Scharfetter, Chr. 443  
Schepelmann, F. 203  
Schmid, W. 269  
Schmid-Burgk, W. 35  
Schneider, G. 369  
Schröter, E. 503  
Schüttler, R. 235, 519  
Schumacher, M. 171  
Shinohara, S. 71  
Simon, O. 323  
Sohns, G. 93  
Steck, P. 375  
Stoeter, P. 171  
Straschill, M. 81  
Suetsugu, M. 123  
Sziertes, J. 155
- Taghavy, A. 61  
Takahashi, H. 81  
Thoden, U. 227  
Trabant, R. 449  
Tsuneyoshi, M. 123
- Walter, G. F. 369  
Werner-Eilert, K. 13, 305  
Weyerer, S. 187  
Widder, B. 391  
Wiethölter, H. 283  
Wüschner-Stockheim, M. 13, 305
- Xafenias, D. 547
- Zerssen, D. v. 13, 305, 323



## Erniedrigung des Biotins als möglicher Faktor im Wirkmechanismus von Antiepileptika\*

Klaus-Henning Krause, Peter Berlit und Jean-Pierre Bonjour

Abteilung für Epileptologie und klinische Neurophysiologie der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg, Voßstraße 2, D-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland und Abteilung für Vitamin- und Ernährungsforschung, F. Hoffmann-La Roche & Co., CH-4002 Basel, Schweiz

### Reduction of Biotin Level as a Possible Factor in the Mode of Action of Anticonvulsants

**Summary.** Of 117 patients treated with anticonvulsants reduced plasma biotin levels were found in over 80% of cases. Significant negative correlations with the average daily dose and the total amount of anticonvulsants as well as with the plasma phenytoin level were also evident. It is proposed that the lowering of biotin—which is a co-factor of the carboxylating enzyme system—is an important mechanism in mode of action of anticonvulsants. Reduced biotin levels possibly lead to an accumulation of carbon dioxide or a diminution of aspartate in brain tissue. Low biotin levels may also be the cause of some well known side effects of anticonvulsants such as cerebellar disturbances and dermatitis. In comparison to the other epileptics the patients with cerebellar symptoms showed significantly lowered plasma biotin levels.

**Key words:** Biotin deficiency – Side effects of anticonvulsants – Mode of action of anticonvulsants

**Zusammenfassung.** Bei über 80% von 117 antikonvulsiv behandelten Patienten wurde eine Erniedrigung des Biotin-Spiegels im Plasma gefunden. Signifikante negative Korrelationen zeigten sich zur durchschnittlichen Tagesdosis und zur Gesamtmenge der eingenommenen Antiepileptika sowie zum Diphenylhydantoin-Spiegel im Plasma. Es erscheint möglich, daß die Verminderung des in carboxylierenden Enzymen vorhandenen Biotins ein wesentlicher Faktor im Wirkmechanismus von Antiepileptika sein könnte; in Frage kämen hierbei in erster Linie eine Akkumulation von CO<sub>2</sub> oder eine Erniedrigung des Aspartats im Hirngewebe. Darüber hinaus sind einige bekannte Nebenwirkungen von Antikonvulsiva wie zerebelläre Störungen und Dermatitis eventuell durch die Senkung des Biotin-Spiegels bedingt. In unserem Krankengut waren die

\* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft

Biotin-Spiegel der Patienten mit zerebellären Störungen signifikant niedriger als die der übrigen Epileptiker.

**Schlüsselwörter:** Biotin-Mangel – Nebenwirkungen von Antiepileptika – Wirkmechanismus von Antiepileptika

## Einleitung

Biotin ist eine wesentliche Wirkgruppe carboxylierender Enzyme [15, 29]. Der Einfluß von CO<sub>2</sub> auf epileptische Reaktionen ist bekannt [7]; für Acetacolamid, einen Carboanhydrasehemmer, wird als Ursache des antikonvulsiven Effekts die Akkumulation von CO<sub>2</sub> im Gehirn angenommen [33]. Unter diesen Aspekten erschien es interessant, das Verhalten des Biotin-Spiegels im Plasma unter Antiepileptika-Therapie zu untersuchen, nachdem für mehrere andere Vitamine — insbesondere Folsäure und Vitamin D — Beeinflussungen des Metabolismus durch Antikonvulsiva nachgewiesen wurden.

## Krankengut und Methodik

Nach Behandlung des Plasmas mit Papain zur Freisetzung gebundenen Biotins wurden die Biotin-Konzentrationen im Plasma antiepileptisch behandelter Anfallskranker mit Hilfe des *Lactobacillus plantarum* als Testorganismus nach dem Verfahren von Frigg und Brubacher [10] mikrobiologisch bestimmt. Früher mit derselben Methode durchgeführte Untersuchungen an 89 Blutspendern hatten Normalwerte von 275 bis 1100 ng/l bei einem Mittelwert von 385 ng/l ergeben [3]. Die mikrobiologische Biotin-Bestimmung wurde weder durch die Zugabe von 25 µg Phenytoin pro ml Plasma oder von 27 µg Ethosuximid pro ml Plasma noch durch Zugabe von 25 µg und 50 µg Phenytoin bzw. 27 und 150 µg Ethosuximid pro ml Eichlösung beeinflusst. Wir untersuchten das Plasma von 117 Anfallskranken (75 Männer und 42 Frauen) im Alter von 20 bis 40 Jahren, die unter einer Langzeitmedikation mit Antiepileptika standen. Die Behandlungsdauer lag zwischen 1 und 38 Jahren. Die meisten Patienten ( $n = 49$ ) erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung Diphenylhydantoin in einer Dosierung von 100–400 mg/d, davon 17 als Monotherapie, 32 in Kombination mit anderen Antiepileptika. 43 Patienten wurden mit Primidon, 33 mit Carbamazepin, 23 mit Valproinat, 12 mit Phenobarbital, 11 mit Barbexaclon und 12 mit Ethosuximid, teils in Mono-, teils in Kombinationstherapie behandelt. Für jedes dieser Präparate wurde die Tagesdosis sowie die gesamte, im Verlauf der Behandlung eingenommene Substanzmenge ermittelt. Wenige Patienten erhielten zusätzlich andere Antiepileptika (Mesantoin, Clonazepam, Mesuximid, Sultiam, Oxazolodin). Wegen der hohen Zahl von 61 Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung oder früher mit Medikamenten in Kombination behandelt worden waren, wurde in Anlehnung an Richens und Rowe [20] mit Hilfe von Äquivalenzeinheiten<sup>1</sup> die jeweilige Gesamtmenge aller eingenommenen Antiepileptika errechnet sowie die durchschnittliche Tagesdosis während der gesamten Behandlungszeit. Die Spiegel von Diphenylhydantoin, Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin und Valproinat wurden gaschromatographisch ermittelt.

Die statistische Überprüfung möglicher Korrelationen zum Biotin-Spiegel erfolgte mit dem Verfahren der linearen Regression.

Die Epileptiker wurden klinisch speziell auf das Vorliegen zerebellärer Störungen oder dermatologischer Erkrankungen hin untersucht. Der statistische Vergleich zwischen den Biotin-Werten von Patienten mit zerebellären Symptomen und dem übrigen Kollektiv erfolgte mit dem *t*-Test.

<sup>1</sup> Dabei entsprechen 1 Äquivalenzeinheit 50 mg Diphenylhydantoin, 30 mg Phenobarbital, 125 mg Primidon, 200 mg Carbamazepin, 50 mg Barbexaclon, 250 mg Ethosuximid, 300 mg Valproinat, 50 mg Mesantoin, 2 mg Clonazepam, 300 mg Mesuximid, 100 mg Sultiam und 250 mg Oxazolodin

Abb. 1. Beziehung zwischen Biotin-Spiegel im Plasma und insgesamt eingenommener Antiepileptika-Menge in Äquivalenzeinheiten

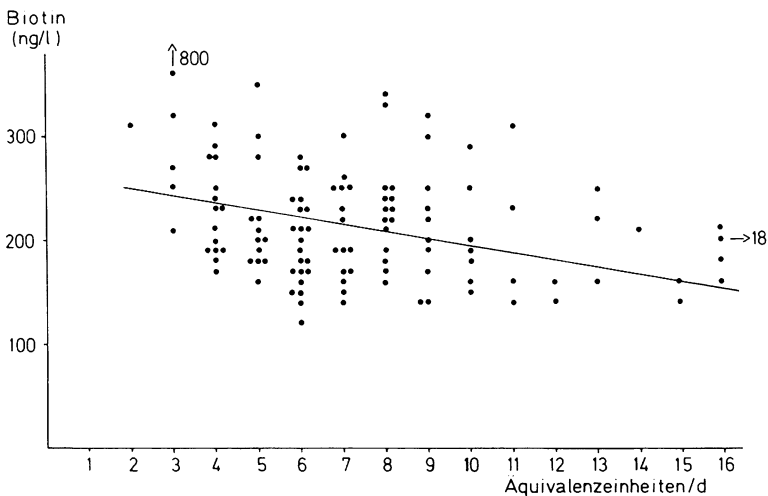
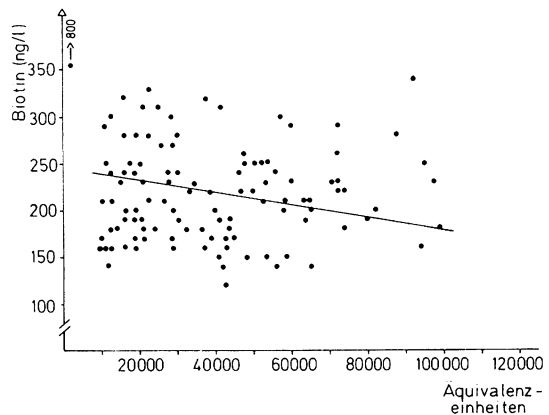
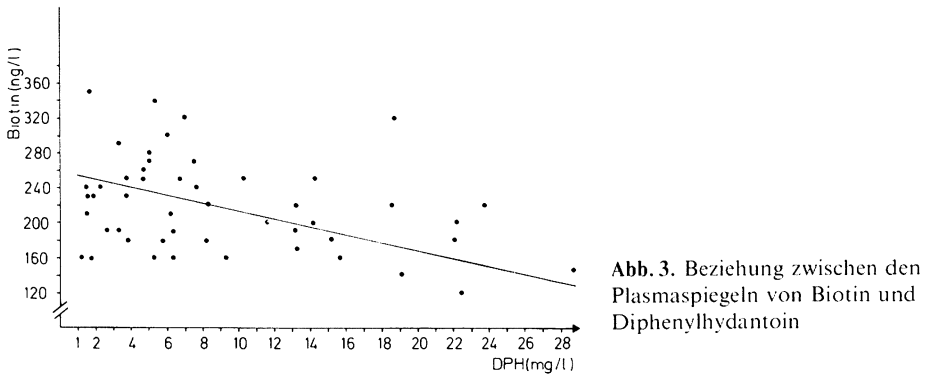


Abb. 2. Beziehung zwischen Biotin-Spiegel im Plasma und durchschnittlich pro Tag eingenommener Antiepileptika-Dosis in Äquivalenzeinheiten

## Ergebnisse

Der Mittelwert des Biotins im Plasma betrug bei den Epileptikern  $221 \pm 73$  ng/l. Der Durchschnittswert bei den weiblichen Anfallskranken lag mit  $215 \pm 54$  geringfügig unter dem der Männer mit  $224 \pm 82$  ng/l. Bei 82% ( $n=96$ ) der Epileptiker fanden sich im Vergleich zum Normalkollektiv erniedrigte Biotin-Werte von 250 ng/l und darunter; zwischen den Geschlechtern gab es hierbei keine wesentlichen Unterschiede (bei Frauen in 81%, bei Männern in 83% Erniedrigung des Biotin-Spiegels). Die Überprüfung der Beziehung zwischen Biotin-Spiegel und Tagesdosen der einzelnen Medikamente ergab lediglich für Diphenylhydantoin und Ethosuximid ( $P$  jeweils  $< 0,1$ ) eine wahrscheinliche negative Korrelation. Während die insgesamt eingenommenen Medikamentenmengen für die einzelnen Antikonvulsiva — auch für Diphenylhydantoin und Ethosuximid — jeweils keine signifikante Beziehung aufwiesen, zeigte sich zur Gesamtmenge aller eingenom-



**Abb. 3.** Beziehung zwischen den Plasmaspiegeln von Biotin und Diphenylhydantoin

menen Antiepileptika in Äquivalenzeinheiten ebenso eine signifikante negative Korrelation ( $P < 0,01$ ) (Abb. 1) wie zur durchschnittlich pro Tag eingenommenen Medikamentenmenge ( $P < 0,02$ ) (Abb. 2). Bei Berechnung einer möglichen Beziehung zwischen den Plasmaspiegeln von Biotin und Antiepileptika wurde lediglich für den Diphenylhydantoin-Spiegel eine signifikante negative Korrelation ( $P < 0,02$ ) gefunden (Abb. 3).

Hautveränderungen im Sinne einer Dermatitis beobachteten wir bei 4, zerebelläre Störungen bei 17 Patienten. Von den 4 Patienten mit Dermatitis wiesen 2 extrem niedrige Biotin-Spiegel von 120 bzw. 150 ng/l auf, während die beiden anderen tiefe Spiegel (260 bzw. 280 ng/l) hatten. Sämtliche 17 Patienten mit zerebellären Störungen hatten erniedrigte Biotin-Werte von 250 ng/l und darunter; der Mittelwert betrug  $182 \pm 36$  im Vergleich zu  $227 \pm 76$  beim restlichen Kollektiv und war damit signifikant erniedrigt ( $P < 0,02$ ).

## Diskussion

Das Ausmaß der Biotin-Erniedrigung ist mit niedrigen Werten bei über 80% der untersuchten langzeitbehandelten Epileptiker außerordentlich groß und übertrifft das der bisher bekannten, durch Antikonvulsiva bedingten Veränderungen des Vitaminhaushaltes. In eigenen Untersuchungen hatte sich für Vitamin D eine Erniedrigung in knapp über 20% der Fälle gefunden [13, 16], für das Folat liegen die Angaben in der Literatur im Mittel bei 56% [19]. Während als mögliche klinische Folge der Vitamin-D-Defizienz die Osteopathie und als Folge des Folat-Mangels vor allem die megaloblastäre Anämie geläufig sind, gibt es nur wenige Fallberichte über klinisch manifeste Störungen infolge eines Biotin-Mangels. Bei den Probanden Sydenstrickers, die sich einer experimentellen Diät mit hohem Anteil an Biotin-bindendem Avidin unterwarfen, kam es zu Depressionen, allgemeiner Schwäche, Muskelschmerz, exfoliativer Dermatitis, Anorexie und Nausea [28]. Es sind 5 weitere Fälle mit alimentär bedingtem Biotin-Mangel bekannt: 2 Erwachsene [2, 32] und 2 Kinder [24, 27], dazu noch ein Kind unter parenteraler Ernährung [17]. Alle hatten Dermatitis, die 3 Kinder zusätzlich noch Alopezie. Eine Biotin-Bestimmung wurde in einem Fall durchgeführt und ergab mit 135 ng/l einen deutlich erniedrigten Wert [17]. Die Erythrodermia desquamata-

tiva Leiner des Säuglings wird auf einen Biotin-Mangel zurückgeführt und kann durch entsprechende Substitution behandelt werden [3]. In jüngster Zeit wurde bei Stoffwechselstörungen, die bedingt sind durch einen isolierten oder kombinierten Defekt der Biotin-abhängigen Enzyme, eine erfolgreiche Therapie mit Biotin durchgeführt [1, 6, 8, 9, 12, 21, 23, 26, 30, 31]. Lediglich in einem Fall erfolgte vor Behandlungsbeginn eine Biotin-Bestimmung im Plasma, die mit 160 ng/l einen deutlich erniedrigten Wert ergab [30]; dieses Kind war klinisch auffällig geworden durch Anfälle, Alopezie, Ataxie und Keratokonjunktivitis, eine Symptomkombination, die von den Autoren zusammen mit der Laktazidose als pathognomonisch für einen Defekt des Biotin-Metabolismus angesehen wird [30]. Generell gelten als typisch für einen isolierten Defekt im frühen Kindesalter Erbrechen, Anfälle, Hypotonie und Koma, bei älteren Kindern Ataxie und geistige und körperliche Entwicklungshemmung; handelt es sich um einen kombinierten Defekt, können zusätzlich Dermatitis und Alopezie als charakteristisch angesehen werden [6]. Kürzlich erfolgte eine Fallmitteilung über eine im Rahmen eines multiplen Carboxylase-Mangels aufgetretene intermittierende Ataxie, die auf Biotin ansprach [22].

Besonders wesentlich erscheinen im Zusammenhang mit der von uns beobachteten Biotin-Erniedrigung bei Epileptikern die Symptome Dermatitis und Ataxie. Beide sind als Komplikation im Rahmen der Therapie mit Antikonvulsiva bekannt, die Ataxie vor allem unter Diphenylhydantoin. Unsere Fallzahl ist sicher noch zu klein, um eine zuverlässige Aussage über den möglichen Zusammenhang mit dem Biotin-Spiegel zu erlauben. Immerhin weist die deutliche Erniedrigung des Durchschnittswertes für Biotin bei unseren Patienten mit zerebellären Störungen ebenso auf einen möglichen Zusammenhang hin wie das Auftreten der Dermatitis bei zwei Fällen mit extrem niedrigem Biotin-Spiegel. Falls sich für die toxische Kleinhirnschädigung ebenso wie für die toxisch bedingten Dermatitiden an einer größeren Anzahl von Patienten eine entsprechende Pathophysiologie bestätigen ließe, wäre eventuell eine Substitution mit Biotin die Therapie der Wahl. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß auch bei Alkoholikern, die ja gleichfalls unter reversiblen oder irreversiblen zerebellären Störungen leiden können, neben den niedrigen Thiamin-Werten [4] eine generelle Erniedrigung des Biotin-Spiegels beschrieben worden ist [5, 14].

Besonders bemerkenswert ist die von uns gefundene Biotin-Erniedrigung unter dem Aspekt, daß es sich um ein Vitamin handelt, das wichtiger Bestandteil carboxylierender, also CO<sub>2</sub>-verbrauchender Enzyme ist. Es erscheint durchaus möglich, daß es durch Erniedrigung des Biotins zu einer Akkumulation von CO<sub>2</sub> im Gehirn kommt. Dies würde — ähnlich wie bei der eingangs erwähnten Carboanhydrase-Hemmung — ein wirksames antiepileptisches Prinzip darstellen. Das Ausmaß der gefundenen Biotin-Erniedrigung spricht dafür, daß es sich hierbei um einen ganz wesentlichen Faktor im Wirkmechanismus der Antikonvulsiva handeln könnte. Auch die antikonvulsive Wirksamkeit des Alkohols könnte — zumindest teilweise — über diesen Mechanismus erklärt werden; es wäre hierbei zu zeigen, daß es im Rahmen eines Alkoholentzuges mit seiner erhöhten Krampfbereitschaft zu einem Anstieg des vorher erniedrigten Biotin-Spiegels kommt.

Auf den ersten Blick könnte die Tatsache, daß im Fall von Thoene et al. [30] neben Hautveränderung und Ataxie auch zerebrale Anfälle als Ausdruck der

Störung im Biotin-Stoffwechsel beschrieben wurden, als Argument gegen die Theorie von der Biotin-Erniedrigung als antiepileptischem Wirkprinzip angesehen werden; hierzu ist aber zu bedenken, daß zumindest für das Diphenylhydantoin bei Überdosierung eine Anfallshäufung gefunden wurde [11]. Wesentlich in diesem Zusammenhang sind auch die von Woodbury et al. erhobenen Befunde, wonach es unter CO<sub>2</sub>-Inhalation zunächst zu einer Erhöhung der Krampfschwelle, bei steigenden CO<sub>2</sub>-Konzentrationen jedoch zu einer vermehrten Anfallsbereitschaft kommt [34, 35].

Neben der CO<sub>2</sub>-Akkumulation im Gehirn könnte eine Verminderung des Biotins sekundär auch eine Senkung des Spiegels der Asparaginsäure bewirken, die einen exzitatorischen Einfluß auf Nervenzellen hat [25]; Aspartat wird ja aus Oxalacetat aufgebaut, dessen Bildung aus Pyruvat durch Biotin katalysiert wird [15]. Daß es bei Gabe von Diphenylhydantoin zumindest in einigen Hirnarealen tatsächlich zu einem Absinken des Aspartat-Spiegels kommt, konnten kürzlich Patsalos und Lascelles im Tierversuch zeigen [18]. Darüber hinaus erhebt sich die Frage, inwieweit eine Verminderung der Oxalessigsäure, die eine Schlüsselsubstanz für die Gluconeogenese darstellt und eine wesentliche Rolle im Citratzyklus spielt, die Energiebilanz des Gehirns im Sinne einer Dämpfung der Anfallsbereitschaft ändern könnte.

Unsere Befunde sprechen dafür, daß vor allem Diphenylhydantoin den Biotin-Stoffwechsel beeinflußt. Nur für diesen Wirkstoff fand sich eine signifikante negative Korrelation zwischen Medikamenten- und Biotin-Spiegel im Plasma. Daß die Gesamtmenge an eingenommenem Diphenylhydantoin dagegen keine sichere Beziehung zum Biotin-Spiegel erkennen ließ, zeigt an, daß die Erniedrigung des Biotin-Spiegels weniger einen Summationseffekt bei chronischer Einnahme der Antiepileptika darstellt, sondern wohl eher direkt von der täglichen Dosis bzw. dem aktuellen Serumspiegel abhängt. Auf der anderen Seite fanden wir bei Ermittlung der Beziehung zur täglichen Durchschnittsdosis und zur Gesamtmenge an eingenommenen Antiepileptika unter Berücksichtigung der bei unseren Patienten in vielen Fällen vorliegenden Kombinationstherapie auch eine signifikante negative Korrelation zur Gesamtmenge. Zur weiteren Klärung der Frage einer Biotin-erniedrigenden Wirksamkeit der einzelnen Pharmaka sind Untersuchungen an größeren Kollektiven mit einem möglichst hohen Anteil monotherapierter Patienten notwendig.

Welche Mechanismen der Erniedrigung des Biotin-Spiegels durch Antiepileptika zugrunde liegen, bedarf weiterer Abklärung; zu diskutieren sind — ähnlich wie beim Folat — kompetitive Interaktionen, Malabsorption oder eine Beziehung zur Induktion der hepatischen Enzyme durch Antiepileptika.

## Literatur

1. Bartlett K, Gompertz D (1976) Combined carboxylase defect: biotin-responsiveness in cultured fibroblasts. *Lancet* II:804
2. Baugh CM, Malone JH, Butterworth CE (1968) Human biotin deficiency. A case history of biotin deficiency induced by raw egg consumption in a cirrhotic patient. *Am J Clin Nutr* 21:173-182
3. Bonjour JP (1977) Biotin in man's nutrition and therapy — a review. *Int J Vit Nutr Res* 47:107-118

4. Bonjour JP (1980) Vitamins and alcoholism. IV. Thiamin *Int J Vit Nutr Res* 50:321-338
5. Bonjour JP (1980) Vitamins and alcoholism. V. Riboflavin, VI. Niacin, VII. Pantothenic acid, and VIII. Biotin. *Int J Vit Nutr Res* 50:425-440
6. Bonjour JP (1981) Biotin-dependent enzymes in inborn errors of metabolism in humans. *Wld Rev Nutr Diet*: in press
7. Caspers H, Speckmann EJ (1969) DC potential shifts in paroxysmal states. In: Jasper HH, Ward AA, Pope A (eds) *Basic mechanisms of the epilepsies*. Little, Brown and Co, Boston, pp 375-388
8. Charles BM, Hosking G, Green A, Pollit R, Bartlett K, Taitz LS (1979) Biotin-responsive alopecia and developmental regression. *Lancet* II:118-120
9. Cowan MJ, Wara DW, Packman S, Ammann AJ, Yoshino M, Sweetman L, Nyhan WL (1979) Multiple biotin-dependent carboxylase deficiencies associated with defects in T-cell and B-cell immunity. *Lancet* II:115-118
10. Frigg M, Brubacher G (1976) Biotin deficiency in chicks fed a wheat-based diet. *Int J Vit Nutr Res* 46:314-321
11. Glaser GH (1972) Diphenylhydantoin toxicity. In: Woodbury DN, Penry JK, Schmidt RP (eds) *Antiepileptic drugs*. Raven, New York, pp 219-226
12. Gompertz D, Draffan GH, Watts LJ, Hull D (1971) Biotin-responsive  $\beta$ -methylcrotonylglycinuria. *Lancet* II: 22-24
13. Krause KH, Prager P, Schmidt-Gayk H, Ritz E (1977) Diagnostik der Osteopathia antiepileptica im Erwachsenenalter. *Dtsch Med Wochenschr* 102:1872-1877
14. Leevy CM, Baker H, ten Hove W, Frank O, Cherrick GR (1965) B-complex vitamins in liver disease of the alcoholic. *Am J Clin Nutr* 16:339-346
15. Lynen F (1966) Die Stoffwechselfunktion des Biotins. In: von Kress H, Blum K-U (Hrsg) *B-Vitamine. Klinische und physiologisch-chemische Probleme*. Schattauer, Stuttgart, S 3-21
16. Mehregan U, Krause K-H, Prager P (1979) Zur Häufigkeit der Osteopathia antiepileptica in Abhängigkeit von Behandlungsdauer und Medikamentendosis. *Arch Psychiat Nervenkr* 226:299-310
17. Mock DM, de Lorimer AA, Liebmann WM, Sweetman L, Baker H (1981) Biotin deficiency: an unusual complication of parenteral alimentation. *N Engl J Med* 304:820-823
18. Patsalos PN, Lascelles PT (1981) Changes in regional brain levels of amino acid putative neurotransmitters after prolonged treatment with the anticonvulsant drugs diphenylhydantoin, phenobarbitone, sodium valproate, ethosuximide, and sulthiame in the rat. *J Neurochem* 36:688-695
19. Reynolds EH (1976) Folate and epilepsy. In: Bradford HF, Marsden CD (eds) *Biochemistry and neurology*. Academic Press, London New York San Francisco, pp 247-252
20. Richens A, Rowe DJF (1970) Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *Br Med J* IV:73-76
21. Roth K, Cohn R, Yandrasitz J, Preti G, Dodd P, Segal S (1976) Beta-methylcrotonic aciduria associated with lactic acidosis. *J Pediat* 88:229-235
22. Sander JE, Malamud N, Cowan MJ, Packman S, Amman AJ, Wera DW (1980) Intermittent ataxia and immunodeficiency with multiple carboxylase deficiencies: a biotin-responsive disorder. *Ann Neurol* 8:544-547
23. Saunders M, Sweetman L, Robinson B, Roth K, Cohn R, Gravel AR (1979) Biotin-responsive organicaciduria. Multiple carboxylase defects and complementation studies with propionicacidemia in cultured fibroblasts. *J Clin Invest* 64:1695-1702
24. Scott D (1958) Clinical biotin deficiency ("egg white injury"). Report of a case with some remarks on serum cholesterol. *Acta Med Scand* 162:69-70
25. Straughan DW (1976) Amino acid transmitters: Pharmacological and electrophysiological aspects: In: Bradford HF, Marsden CD (eds) *Biochemistry and neurology*. Academic Press, London New York San Francisco, pp 213-231
26. Sweetman L, Bates SP, Hull D, Nyhan WL (1977) Propionyl-CoA carboxylase deficiency in a patient with biotin-responsive 3-methylcrotonylglycinuria. *Pediat Res* 11:1144-1147
27. Sweetman L, Suhr L, Nyhan WL (1979) Deficiencies of propionyl-CoA and 3-methylcrotonyl-CoA carboxylases in a patient with a dietary deficiency of biotin. *Clin Res* 27: 118 A
28. Sydenstricker VP, Singal SA, Briggs AP, de Vaughn NM, Isbell H (1942) Observations on the "egg white injury" in man. *JAMA* 118:1199-1200

29. Tanaka K (1981) New light on biotin deficiency. *N Engl J Med* 304:839–840
30. Thoene J, Baker H, Yoshino M, Sweetman L (1981) Biotin-responsive carboxylase deficiency associated with subnormal plasma and urinary biotin. *N Engl J Med* 304:817–820
31. Weyler W, Sweetman L, Maggio DC, Nyhan WL (1977) Deficiency of propionyl-CoA carboxylase and methyl-crotonyl-CoA carboxylase in a patient with methylcrotonylglycinuria. *Clin Chem Acta* 76:321–328
32. Williams RH (1943) Clinical biotin deficiency. *N Engl J Med* 228:247–252
33. Woodbury DM (1980) Carbonic anhydrase inhibitors. In: Glaser GH, Penry JK, Woodbury DM (eds) *Antiepileptic drugs: mechanisms of action*. Raven, New York, pp 617–633
34. Woodbury DM, Karler R (1960) The role of carbon dioxide in the nervous system. *Anesthesiology* 21:686–703
35. Woodbury DM, Rollins LT, Gardner MD, Hirschi WL, Hogan JR, Rallison ML, Tanner GS, Brodie DA (1958) Effects of carbon dioxide on brain excitability and electrolytes. *Am J Physiol* 192:79–90

Eingegangen am 18. Juli 1981