

Eine der ältesten bekannten Krankheiten

Zur Geschichte der Therapie der Epilepsie

BARDIA TAJERBASHI | CHRISTOPH FRIEDRICH



ABB. 1 Altarbild von Bartholomäus Zeitblom (1455–1515) des heiligen Valentin, Bischof von Terni, der als Patron für die „fallende Sucht“ galt. Er ist mit einem Mann gezeigt, der einen epileptischen Anfall hat (Bayerische Gemaldesammlung München).

Die Epilepsie gehört zu den ältesten Krankheiten, Belege dafür finden sich in fast allen alten Kulturen, so in der babylonischen, der ägyptischen und der chinesischen. Die Griechen prägten den Terminus Epilepsie; eine weitere, wenn auch weniger häufig gebrauchte Bezeichnung war Morbus insputatus, eine Krankheit, vor der man ausspuckt, da sie lange Zeit als kontagiös galt. Der ebenfalls übliche Name Morbus lunaticus deutete darauf hin, dass man zwischen den Phasen des Mondes und dem Auftreten von Anfällen eine Beziehung sah. Im deutschsprachigen Raum finden sich seit dem 15. Jahrhundert auch die Termini „Fallsucht“ und „hinfallend Siechtig“ [1].

Die Anfänge der Epilepsie-Behandlung

Therapeutische Maßnahmen lassen sich bis in die Urgesellschaft zurückverfolgen. Im Neolithikum sollen Schädel-trepanationen zur Behandlung angewendet worden sein, bei denen mit scharfkantigen Gegenständen wie Muschelscherben Öffnungen in der Stirnregion gebohrt wurden, um dem bösen Geist Gelegenheit zu geben, aus dem Kopf des Patienten zu entweichen [2]. Als Ursache für epileptische Krankheiten galten Dämonen oder eine Strafe Gottes für begangene Sünden [3]. Noch in der vorhippokratischen griechischen Medizin beschränkte sich die Behandlung der Kranken auf die Austreibung von Geistern und Dämonen sowie Riten und Gebete [4]. Erst im Corpus Hippocraticum verlor die Epilepsie ihren Mythos als „heilige Krankheit“. Als Ursprungsort der Krankheit wurde das Gehirn angegeben. Folglich suchte man durch diätetische Maßnahmen, das Gleichgewicht der Körpersäfte wieder herzustellen [5, 6]. In den folgenden Jahrhunderten gewann die Behandlung der Epilepsie nach dem humoralpathologischen Konzept große Akzeptanz. Neben Diätetika und Aderlass wurden

auch Arzneimittel wie Emetika und Laxantia verordnet [6, 7].

Die Epilepsie als „Volksversammlungs-krankheit“ (Morbus comitialis) in der römischen Epoche

Der Enzyklopädist Aulus Cornelius Celsus (1. Jh. n. Chr.) gab eine zusammenhängende Darstellung über die Pathologie und Therapie der Comitial-Krankheit. Er unterschied zwischen therapeutischen Maßnahmen unmittelbar nach dem Anfall und Vorschriften während der anfallsfreien Intervalle. Während eines epileptischen Anfalls, der von einem Krampf begleitet wird, riet Celsus allerdings vom Aderlass ab und empfahl stattdessen: „Notwendig aber ist, den Darm mittels Klistier zu entleeren oder mit Schwarzer Nieswurz zu purgieren oder, wenn die Kräfte es gestatten, beides zu tun“ [8]. Mit körperlicher Bewegung, Massage und hydrotherapeutischen Maßnahmen wie Baden sollten die Epileptiker gestärkt werden. Zudem gab man dem Kranken nüchtern Bibergeil und als Getränk nur abgekochtes Wasser [9].

Galen von Pergamon (129–201 n. Chr.) vertrat die Ansicht, dass ein epileptischer Anfall auf einem krankhaften Geschehen im Gehirn beruhe (idiopathische Form der Epilepsie). Zugleich konnte das Gehirn aber auch nur sekundär in das Krankheitsgeschehen einbezogen sein, das in den anderen Organen begonnen hatte. Demzufolge existierten noch zwei weitere Formen der Epilepsie, die er als „sympathische“ Epilepsien bezeichnete [9]. Daher unterschied Galen in seiner Therapie verschiedene Behandlungsmethoden, je nach dem Ursprungsort des epileptischen Geschehens. Zur Bekämpfung der „Epilepsia sympathica“, begleitet von einer gastrischen Aura, empfahl er Purgieren und die Gabe von Senf. In den Fällen, bei denen die Krankheit ihren Ausgang vom Herz nahm, verordnete Galen zusätzlich diätetische Maßnahmen. Die Kranken sollten gut auf ihre Verdauung achten, regelmäßig Nahrung zu sich nehmen und den Magen mit bitterer Aloe säubern. Außerdem verwendete er Therapeutika wie Bittermittel und Theriak. Einen großen Stellenwert in der Therapie Galens nahmen die hygienisch-diätetischen Maßnahmen ein, die er detailliert beschrieb [10].

Die mittelalterliche Vorstellung von Epilepsie als „dämonisches Leiden“

Ibn Sina (980–1037) widmete innerhalb seiner Abhandlungen über Pathologie und Therapie ein Kapitel der Epilepsie, in dem er pflanzliche Drogen wie Koriander, Cardamomen, Thymian, Pfingstrosen und Seezwiebel sowie diätetische Maßnahmen empfahl. Abulcasim (1013–1106) bezeichnete die Kauterisation als letztes Mittel zur Behandlung der Epilepsie [11].

Im christlichen Mittelalter galt die Fallsucht als Strafe Gottes für sündiges Verhalten, als Besessenheit vom Teufel oder Dämonen und als Folge von Hexerei (Abb. 1). Mit ekelregenden Maßnahmen, wie dem Trinken von Urin eines



ABB. 2 Altarbild um 1300 (Museum Horne-Foundation Florenz), das den heiligen Severin bei einer Beschwörung und Teufelsaustreibung für eine Epileptikerin zeigt.

Ochsen und Blut von enthaupteten Menschen oder dem Einnehmen von pulverisiertem Mäusekot, aber auch mit Exorzismus suchte man Dämonen und böse Geister aus den Kranken auszutreiben (Abb. 2) [12]. Das Eindringen eines Glüheisens in den Schädel oder Öffnen des Schädels des Epileptikers sollte einen Ausgang für den bösen Geist schaffen (Abb. 3) [13]. Zu den am häufigsten verordneten Stoffen zählten neben tierischen und menschlichen Drogen wie junge, noch saugende Hunde, menschliche Schädelknochen und Menschenblut auch pflanzliche Stoffe, von denen die Paeonie (Pfingstrose) (Abb. 4) am beliebtesten war [14].

„Kosmische Kräfte“ und die Epilepsie in der Frühen Neuzeit

Paracelsus (1493/94–1541) zählte die Epilepsie zu den Krankheiten, „die der Vernunft berauben“ und gab ihr den Namen Morbus astralis [15]. Er war der Auffassung, dass der epileptische Anfall im Mikrokosmos (Mensch) in Beziehung



ABB. 3 Detailszene eines Tafelbildes von Jan Sanders van Hemessen (um 1500 – nach 1555), in der ein Chirurg einen vermeidlichen Stein im Gehirn entfernt, der als Ursache der Epilepsie-Krankheit galt.



ABB. 4 Aquarell einer Paeonie von Albrecht Dürer (1471–1528) (Archiv für Kunst und Geschichte Berlin).

zu den Vorgängen im Makrokosmos (Himmel, Erde) stehe, so dass der Krampfanfall in der kleinen Welt seine makrokosmische Entsprechung in Erdbeben oder Gewitter habe. Paracelsus beschrieb verschiedene Formen der Epilepsie, je nachdem, wo die krankhafte Materie sich im Körper befindet, sollte der Anfall von verschiedenen Organen seinen Ursprung nehmen. Als therapeutische Maßnahmen gegen die Epilepsie verordnete er neben roten Korallen (rot galt als Antidämonfarbe) auch Opium und die Schwarze Nieswurz [16, 17].

Der Leibarzt des englischen Königs Georgs II., Richard Mead (1673–1754), beschäftigte sich mit den Ursachen der Epilepsie. Er beschrieb die Einwirkung des Mondes auf „die fallende Sucht, die nach dem Mondlauf weggeht und wiederkommt“, so dass der Mensch oft während des Neuo- oder Vollmonds davon befallen werde. Als Ursache der Krankheit nannte er die „verdorbene Beschaffenheit der Lebensgeister“, die als Säfte die Nerven „auffüllen“. Als Heilmittel empfahl er „diejenigen, welche die meiste Kraft haben, die Säfte zu verdünnen“ und durch Schwitzen diese aus dem Körper zu schaffen, wie Radix Valerianae sylvestris und Castoreum russicum, „welche täglich in großer Menge und gar nicht sparsam genommen werden müssen“ [18].

Der Anhänger der Iatrochemie, Georg Wolfgang Wedel (1645–1721), interpretierte die Entstehung eines epileptischen Anfalls als eine in verschiedenen Körperflüssigkei-

ten ablaufende fehlerhafte chemische Reaktion, wobei er zu den Körperflüssigkeiten nicht nur die vier bekannten – Blut, Schleim, schwarze und gelbe Galle – zählte, sondern auch den Inhalt der Verdauungsorgane, „verdorbenes Menstruationsblut“ und die im Blut oder in der Atemluft vorhandenen schädlichen Beimengungen. Die therapeutischen Maßnahmen in dieser Zeit unterschieden zwischen der Behandlung während des epileptischen Anfalls und im anfallsfreien Intervall. Wedel empfahl zunächst, den Kranken mittels Abreibungen mit einer Zubereitung aus „Lillien, Convallien und Salbei aufzuwecken“. Zum Beenden des Anfalls verordnete er das Einreiben von Zunge und Gaumen mit Mithridatum, Theriak sowie eine Zubereitung aus Bibergeil, Säure und Honig und ein „Haupttränkelein“ oder einen „Stärkebissen“. Die medikamentöse Therapie umfasste Purgantien, die eine Ausscheidung von schleimigen und galligen Flüssigkeiten bewirken sollten, nachdem „Lenienta“ und „Praeparantia“ die Verdauungswege auf die Medikamente vorbereitet hatten. Wedel empfahl außerdem Nies- und Schnupfpulver, brech-, schweiß- und harntreibende Mittel, die neben dem Hauptbestandteil – Schwarze Nieswurz – auch die traditionellen antiepileptischen Spezifika wie die Pfingstrosenwurzel und Maiglöckchen enthielten [19].

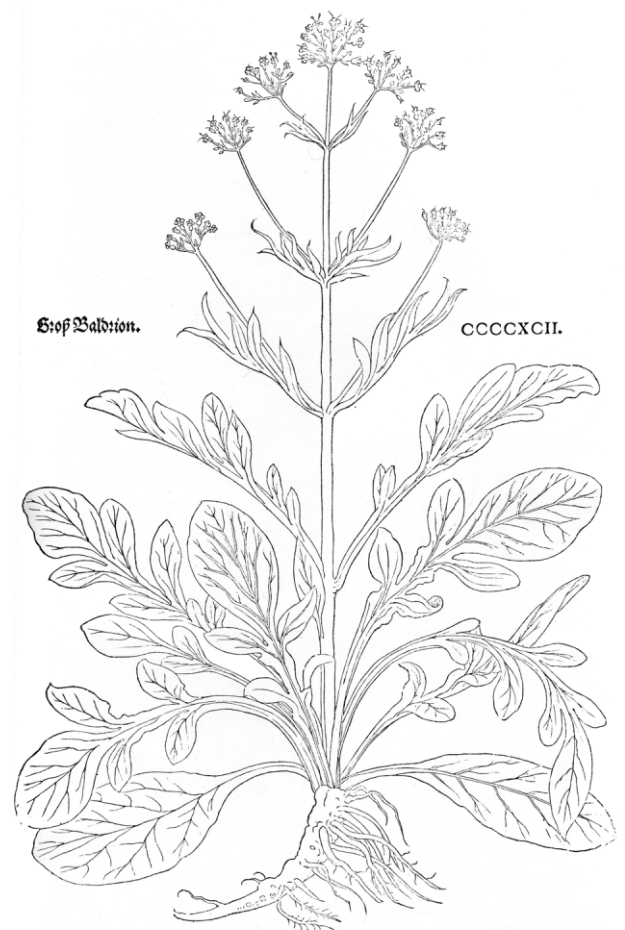


ABB. 5 Holzschnitt der Baldrianpflanze aus dem New Kreuterbuch von 1543 von Leonard Fuchs (1501–1566).

Antiepileptische Therapie um 1870

In der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts waren trotz zunehmender Kenntnisse über die neurophysiologischen Grundlagen des epileptischen Geschehens die Therapieerfolge noch sehr bescheiden. Für die symptomatische Langzeitbehandlung standen pflanzliche Präparate, Medikamente aus dem Tierreich und chemisch definierte Substanzen zur Verfügung [20].

Der gemeine Baldrian ist eine der ältesten Heilpflanzen gegen die Fallsucht (Abb. 5). Bereits im 1. Jh. n. Chr. empfahl Galen die Baldrianwurzel, Radix Valerianae, zur Behandlung der Epilepsie [21]. Im 18. Jh. begann eine Renaissance dieser Heilpflanze als Antiepileptikum. Im „Goldenen Familienbuch“ von 1870 wurde unter der Nummer 22 Artemisia vulgaris, der Gemeine Beifuß, als Mittel gegen Epilepsie genannt: „Oft ist eine einzige Gabe dieses Mittels gehörig [!] angewendet, hinreichend, diese Krankheit sicher und gründlich zu heilen“ [22]. Auch der Arzt Christoph Wilhelm Hufeland (1762–1836) berichtete über seine Erfolge mit Beifußwurzel [23].

Bereits 1693 war das von Johann Andreas Stisser (1657–1700) dargestellte Cuprum sulfuricum ammoniatum als Sal antiepilepticum in den Arzneischatz aufgenommen worden [24]. Das 1857 von Theodor Gottfried Husemann (1833–1901) hergestellte Zinkoxid [25] war eines der ersten wirksamen Mittel gegen die Fallsucht und wurde auch von Christoph Wilhelm Hufeland (1762–1836) empfohlen [26]. In der Sitzung der Royal Medical and Chirurgical Society vom 11. Mai 1857 berichtete Sir Charles Locock (1799–1875), Geburtshelfer der Königin Victoria, über die erfolgreiche Behandlung von hysterischer und menstruell bedingter Epilepsie mit Kaliumbromid. Nicht zuletzt veranlassten einige Nebenwirkungen der Bromsalze wie die Abnahme des sexuellen Verlangens Locock zum Einsatz von Kaliumbromid in der hysterisch bedingten Epilepsie, da man damals annahm, dass ein gesteigertes sexuelles Interesse und Onanie auslösende Faktoren für diese Krankheit seien [27].

Barbiturate und Hydantoine

1912 berichtete Alfred Hauptmann (1881–1948) über die antiepileptische Wirkung des Phenobarbitals, das von der Firma Bayer im gleichen Jahr als Luminal® eingeführt worden war und das er per os bei schweren Fällen von Epilepsie einsetzte (Abb. 6) [28]. 1925 wurde in Frankreich 5-Methyl-5-phenylbarbitursäure un-



ABB. 7 Werbeanzeige des von Merck hergestellten Arzneimittels Prominal® (Quelle: Merck-Archiv Y 1/05405).

ter dem Warenzeichen Rutonal® als Antiepileptikum auf den Markt gebracht [29]. 1931 synthetisierten Walther Kropp (1885–1939) und Ludwig Taub (1877–1956) in Elberfeld das N-Methyl-Luminal, das von den Firmen Bayer und E. Merck als Prominal® als Substanz und in Tablettenform in den Arzneimittelschatz gelangte (Abb. 7).

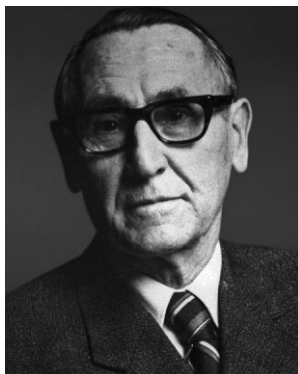
Obwohl das 5,5-Diphenylhydantoin (Phenytoin) bereits 1908 von Heinrich Biltz (1865–1943) synthetisiert worden war, fand der Stoff zunächst kein Interesse, da dieser keine hypnotischen Eigenschaften besaß. 1937 entwickelten Tracy Jackson Putnam (1894–1975) und Hiram Houston Merritt (1902–1979) jedoch eine standardisierte Methode zur Erzeugung experimenteller Konvulsionen bei Katzen durch elektrische Hirnreizungen, die ein ideales Tiermodell zur Testung der antiepileptischen Wirkung darstellte. Untersuchungen mit Hilfe dieses Modells ergaben, dass Phenytoin, trotz fehlender schlafbringender Eigenschaften, ein viel effektiveres Antikonvulsivum als Phenobarbital ist [30]. 1943 gelangte Phenytoin unter dem Namen Zentropil® auf den Markt.

Oxazolidin-Derivate gegen Petit-mal-Epilepsien und Absenzen

Die Hydantoine erwiesen sich indessen als ungeeignet zur Therapie kleiner Anfälle (Petit mal) und Absenzen, die bei Kindern, aber auch bei Erwachsenen auftreten. 1944 testete M.A. Spielman verschiedene Oxazolidin-Verbindungen, darunter auch Derivate der Oxazolidin-2,4-dione. Er stellte ausgeprägte hypnotische Wirkungen, jedoch keine anal-

ABB. 6 Das von Bayer hergestellte Arzneimittel Luminal® (Quelle: Corporate History & Archives der Bayer Industry Services GmbH & Co. OHG).

ABB. 8 Wolfgang Wirth (1898–1996), Vorstand des Pharmakologischen Instituts der Farbenfabriken Bayer in Elberfeld.



getischen Eigenschaften fest. Durch Änderungen am Grundkörper der Oxazolidine gelangte Spielman zu 3,5,5-Trimethyloxazolidin-2,4-dion, die einen nachweisbaren schmerzstillenden Effekt aufwiesen [31]. In der pharmakologischen Abteilung der Firma Abbott Laboratories konstatierte man bei Trimethadion eine

starke antikonvulsive Wirkung im Metrazol-Test, bei dem mit der bereits 1924 synthetisierten Verbindung Metrazol Krämpfe induziert werden und der seitdem zur Evaluierung potentieller Antiepileptika dient.

1946 gelangte Trimethadion als Mittel der ersten Wahl für Absence-Anfälle unter dem Namen Tridione® auf den Markt. Andere Oxazolidin-Präparate, die ebenfalls zur Therapie der Petit mal geeignet sind, folgten, jedoch besaß keines dieser Präparate echte Vorzüge gegenüber Trimethadion.

Ein weiterer chemisch verwandter Vertreter war das 1946 geprüfte Paradione®, 3,5-Dimethyl-5-äthyl-oxazolidin-2,4-dion, das 1949 von der Firma Abbott in den Handel gebracht wurde [32].

Phenurone

Auf der Suche nach neuen antikonvulsiven Arzneistoffen begannen M.A. Spielman und Mitarbeiter 1948 in den Abbott Laboratories, eine Anzahl substituierter Acetylarnstoffe zu untersuchen. Einige Vertreter dieser Stoffgruppe zeigten tatsächlich antikonvulsive Aktivität. Darunter befand sich als nicht-zyklisches Antikonvulsivum Phenylacetylarnstoff [33]. 1951 brachte die Firma Abbott Phenylacetylarnstoff, den Prototyp aus der ersten Gruppe von Antikonvulsiva, die von den charakteristischen Ringstrukturen der traditionellen Antiepileptika wie den Barbituraten, Hydantoinen und Oxazolindionen abwich, unter dem Namen Phenurone in den USA auf den Markt.

Primidon

1952 wurde in den Laboratorien des englischen Pharmaherstellers „Imperial Chemical Pharmaceutical“ Blackley (Manchester) Primidon durch „elektrolytische Reduktion“ des nahen Verwandten Phenobarbitals und durch „catalytische Desulfurization“ der entsprechenden 2-Thiobarbitursäure hergestellt [34, 35]. 1954 erfolgte die Einführung von Primidon zunächst in England unter der Bezeichnung Mysoline®. Im selben Jahr wurde das Präparat auch in den Vereinigten Staaten von der Firma Ayerst lizenziert [36].

Phenylsuccinimide

Nachdem C. Miller und L. Long in den Research Laboratories von Parke Davis bis 1951 verschiedene Succinimid-Verbindungen hergestellt hatten, begannen die pharmakologischen Untersuchungen. Unter der Vielzahl der synthetisierten Arzneistoffe wählten die Forscher die N-Alkyl- α -phenyl- sowie die N-Alkyl- α -alkyl- α -phenyl-Succinimide für weitere Prüfungen aus [37]. Von den N-Alkyl- α -phenyl-Succinimiden war N-Methyl-5-phenylsuccinimid die erste Verbindung, die im Metrazol-Test von Chen und Mitarbeitern erfreuliche Ergebnisse zeigte [38]. 1953 brachte Parke Davis Milontin® als „Antiepilepticum bei Petit mal“ in den USA auf den Arzneimittelmarkt.

Die zweite, ebenfalls bei Parke Davis entwickelte Substanz war N-Methyl- α -methylphenylsuccinimid, das von Chen und Mitarbeitern unter den N-Alkyl- α -alkyl- α -phenyl-Succinimiden ausgewählt worden war. 1957 führte die Firma Parke Davis in den USA das zweite Succinimid-Derivat, Methsuximid, unter dem Handelsnamen Celontin® mit einer Dosierung von 0,3 g pro Kapseln ein [39].

Größere Bedeutung erlangte das im Jahr 1958 ebenfalls in den Laboratorien der Firma Parke Davis durch Ersetzen eines Phenylrings mit einer Ethylgruppe in Position drei und eines Wasserstoffatoms durch eine Methylgruppe am selben Kohlenstoffatom im Basissuccinimid-Molekül dargestellte Derivat [40]. Es kam 1960 als drittes Succinimid-Derivat des Pharmaherstellers Parke Davis unter dem Warenzeichen Zarontin® in den USA in den Handel.

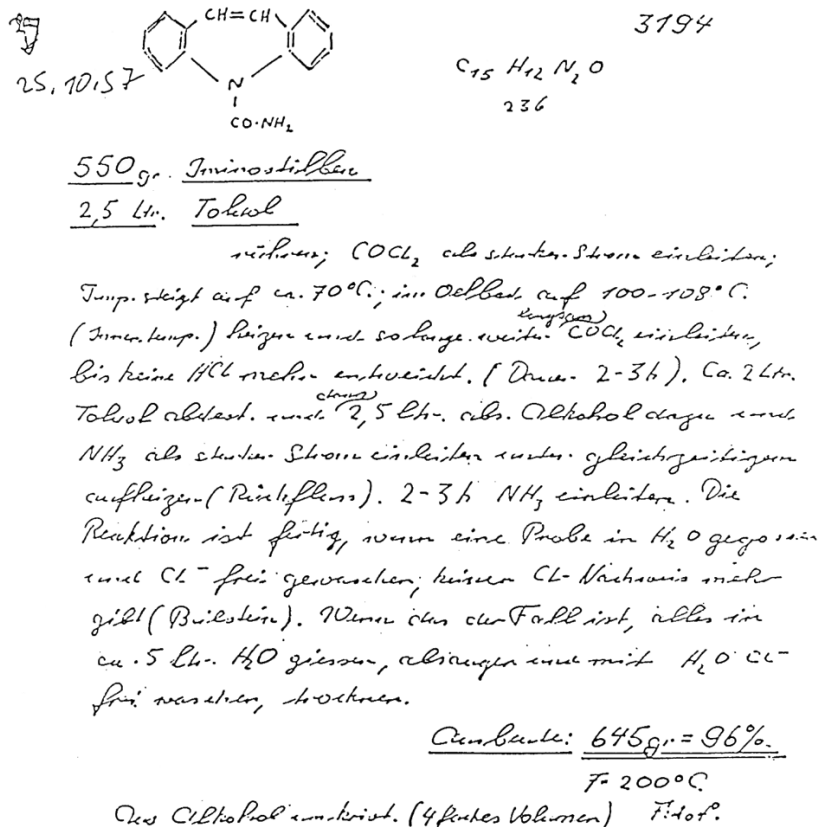


ABB. 9 Handschriftliche Synthesevorschrift für Carbamazepin von Dr. W. Schindler.

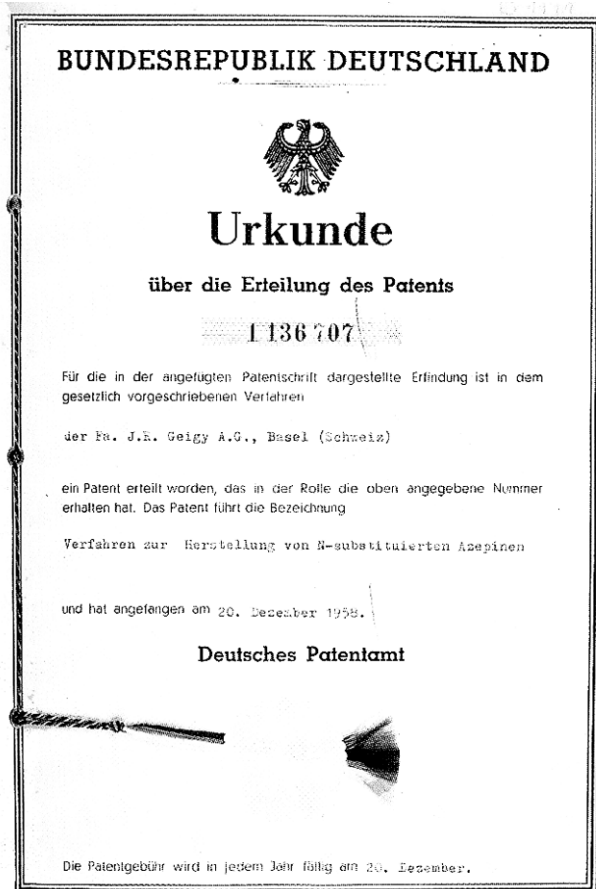


ABB. 10 Deutsche Patenturkunde für Carbamazepin.

Carboanhydrasehemmer

1957 synthetisierte man im Laboratorium des Chemischen Institutes der Universität Bonn eine größere Anzahl von Sultamen, vor allem erstmalig N-Aryl-butansultame. Wie aus dem Forschungsbericht von Wolfgang Wirth (1898–1996) (Abb. 8), dem Leiter des Pharmakologischen Laboratoriums der Farbenfabriken Bayer, hervorgeht, bemühten sich die in den chemischen Laboratorien tätigen Wissenschaftler, die Struktur der Sultame zu verändern. So synthetisierten sie zahlreiche Butansultame, darunter auch Sulthiam. 1960 wurde der Wirkstoff aus der pharmazeutisch neuen Gruppe der Butan-Sultam-Derivate nach ausführlichen Untersuchungen in klinischen Studien unter dem Namen Ospolot® in den Arzneischatz eingeführt [41].

Carbamazepin

Ausgangspunkt für die Geschichte des Antiepileptikums Carbamazepin war das Neuroleptikum Chlorpromazin, das von der Lyoner Firma Rhône-Poulenc entwickelt worden war. Die Psychiater Jean Delay (1907–1987) und Pierre Deniker (geb. 1917) behandelten 1952 im Universitätsklinikum Sainte Anne in Paris bestimmte Psychose-Formen, insbesondere Schizophrenie, mit Chlorpromazin [42]. Entsprechend der Nomenklatur von Delay führten sie 1954 für diese Arzneistoffgruppe die Bezeichnung Neuroleptika ein.

In der J.R. Geigy AG arbeitete man ebenfalls an der Entwicklung eines Neuroleptikums mit chlorpromazinähnlichen Eigenschaften. Durch strukturelle Veränderungen am Chlorpromazin-Molekül gelangten die Wissenschaftler zum Antidepressivum Imipramin [43]. Die Suche nach Neuroleptika ging in der J.R. Geigy AG jedoch weiter. Im Oktober 1957 gelang den Chemikern Walter Schindler (1912–1971) und Hans Blattner (geb. 1921) die Synthese von 5-Carbamyl-5H-dibenzo(b,f)azepin, G 32883, das die Bezeichnung Carbamazepin erhielt [44] (Abb. 9). Die besten Behandlungserfolge erzielte man bei Grand mal Epilepsien. Carbamazepin wurde 1963 in der Schweiz und in England unter dem Warenzeichen Tegretol® und ein Jahr später auch in Deutschland in die Therapie eingeführt (Abb. 10) [45].

Valproinsäure

Die Valproinsäure war bereits 1881 von Beverly Burton in den USA synthetisiert worden. Die Grundlagen für diese Arbeit hatte Burton allerdings schon in Würzburg, wo er zuvor tätig gewesen war, gelegt [46]. Die Neuentdeckung der Valproinsäure als einen medizinisch wertvollen Wirkstoff erfolgte jedoch erst in den sechziger Jahren des 20. Jahrhunderts. 1961 synthetisierte der Doktorand Pierre Eymard in den Laboratorien der kleinen pharmazeutischen Firma Berthier in Grenoble eine Reihe von Khellinderivaten, mit denen er pharmakodynamische Untersuchungen durchführte, die sich jedoch als problematisch erwiesen, da die Stoffe in Wasser und anderen Lösungsmitteln unlöslich waren. Bei Versuchen mit den aktivsten Derivaten der Khelline, insbesondere Methylencyano-nor-Khellin, die in Di-n-propyl-essigsäure (Valproinsäure) gelöst wurden, zeigten sich bei Versuchstieren antikonvulsive Eigenschaften. Da diese bei Khellinpräparaten bisher nicht bekannt waren, ließ H. Meunier nur das Lösungsmittel und dessen Salze, die Valproinate, in denselben Testverfahren prüfen. Tatsächlich erwies sich das Lösungsmittel, also die Valproinsäure selbst,

ABB. 11 Leo Henryk Sternbach (1908–2005) mit den Atommodellen von Chlordiazepoxid und Diazepam sowie einem Löwen mit einer Rose im Maul als Zeichen für den „zähmennden“ Effekt der Benzodiazepine.



als die gegen Metrazol-Konvulsionen wirksamste Substanz. Nach den erforderlichen präklinischen Untersuchungen wurde die Verbindung auf ihre Wirksamkeit gegen verschiedene Epilepsieformen klinisch getestet. Erste Ergebnisse teilten G. Garraz und Mitarbeiter im Jahre 1964 mit [47].

Benzodiazepine

Schließlich wurde nach Einführung der ersten Benzodiazepine (Chlordiazepoxid, Diazepam, Nitrazepam) in den 1960er Jahren deren Wirksamkeit in der Therapie gegen die epileptischen Krankheiten erkannt. Dabei erwies sich zunächst das Clonazepam als günstige Verbindung [48]. Bis heute wird jedoch auch das von Leo Henryk Sternbach (1908–2005) entwickelte und 1963 eingeführte Diazepam (Abb. 11) bei allen Epilepsieformen in der Akutbehandlung verordnet [49].

Zusammenfassung

Die Epilepsie gehört zu den ältesten Krankheiten und ist für nahezu alle alten Kulturen belegt. In der Therapie spielten lange Zeit magisch-mystische Methoden eine bevorzugte Rolle. Erst im Corpus Hippocraticum verlor sie allmählich den Mythos einer „heiligen Krankheit“, und als Ursprungsort galt von nun an das Gehirn. Im Mittelalter nahm jedoch der Exorzismus neben Mitteln aus der Dreckapotheke noch eine bevorzugte Stellung ein. In der Frühen Neuzeit verwendete man pflanzliche Drogen und seit dem 18. Jahrhundert bevorzugt Radix Valerianae. Seit der Mitte des 19. Jahrhunderts fanden chemische Stoffe Eingang in die Therapie, zunächst Bromide und ab 1912 Phenobarbital (Luminal®). 1931 folgte das N-Methyl-Luminal und 1943 Phenytoin. Seit Mitte des 20. Jahrhunderts werden Oxazolidin-Derivate vornehmlich bei Petit-Mal-Attacken eingesetzt. Besondere Bedeutung erlangte das 1954 eingeführte Primidon. Als noch wirksamer erwiesen sich die 1951 synthetisierten Phenylsuccinimide. Die bereits 1881 synthetisierte Valproinsäure fand aufgrund des Nachweises antikonvulsiver Eigenschaften 1963 durch H. Meunier als Antiepileptikum Verwendung. Auf der Suche nach neuen Neuroleptika synthetisierten Walter Schindler (1912–1971) und Hans Blattner (geb. 1921), ausgehend vom Chlorpromazin, 1957 Carbamazepin, das fünf Jahre später als Antiepileptikum in die Therapie eingeführt wurde. Schließlich finden auch die 1961 von Leo Henryk Sternbach (1908–2005) entwickelten Benzodiazepine, besonders das 1963 eingeführte Diazepam, in der Akutbehandlung von Epileptikern Anwendung.

Zitierte Literatur

- [1] Mechler, A.: Zur Eponymik der Epilepsie. *Die Medizinische Welt* 1 (1963), 535–537.
- [2] Wenger, O.: Geschichte der Epilepsie – Ein Rückblick auf vier Jahrtausende. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 106 (1942), 163–216, hier 165.
- [3] Vencovsky, E.: Medizinhistorischer Überblick über die epileptische Krankheit und über ältere Anschauungen zur Therapie der Epilepsie. *Psychiatrie Neurologie und medizinische Psychologie* 24 (1972), 508.

- [4] Doose, H.: Aus der Geschichte der Epilepsie. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 107 (1965), 190–193, hier 193.
- [5] Heintel, H.: Quellen zur Geschichte der Epilepsie. Bern, Stuttgart, Wien 1975, S. 17.
- [6] Schneble, H.: Heillos, heilig, heilbar. Geschichte der Epilepsie. Berlin, New York (2003), S. 20–26.
- [7] Temkin, O.: The falling sickness. A History of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology. Second Edition, revised. Baltimore/London (1971), S. 67f.
- [8] Schneble (wie Anm. 6), S. 41.
- [9] Heller, Frits: Über Pathologie und Therapie der Epilepsie im Altertum. *Janus* 16 (1911), 591–595, hier 591f.
- [10] Temkin [wie Anm. 7], S. 72f.
- [11] Bon, Gustav le: Die mittelalterliche Welt der Araber. München/Berlin (1974), S. 90.
- [12] Fünfgeld, E. W.: „Morbus Sacer“. Ein Überblick vom Altertum bis zur Gegenwart. *Die Medizinische Welt* 1 (1966), 260.
- [13] Last, G.: Geschichte der Epilepsiebehandlung. *Therapie der Gegenwart* 112 (1973), 66.
- [14] Schneble (wie Anm. 6), S. 70f.
- [15] Schneble, H.: Krankheit der ungezählten Namen. Bern/Stuttgart/Toronto (1987), S. 102.
- [16] Wenger [wie Anm. 2], S. 189.
- [17] Schneble [wie Anm. 6], S. 81.
- [18] zit. nach Heintel [wie Anm. 5], S. 51 f.
- [19] Kutzer, M.: Das Bild der Epilepsie in medizinischen Inauguraldisser-tationen aus der Zeit zwischen 1670 und 1770. Diss. Med. Mainz (1983), S. 109–116.
- [20] Schneble, H.: „Antiepileptische Therapie 1877“ – Die Behandlung der Epilepsie vor 100 Jahren. *Der Nervenarzt* 49 (1978), 76–78, hier S. 76.
- [21] Glözner, F. L.: Die Behandlung der Epilepsien in Vergangenheit und Gegenwart. *Medizinische Monatsschrift* 30 (1976), 123f.
- [22] O. A.: Das goldene Familienbuch oder der köstliche Hausschatz für jede Haus- und Landwirtschaft und für Jedermann. 5., sehr vermehrte und verbesserte Aufl., Plauen (1866), S. 315.
- [23] Hufeland, Ch. W.: Enchiridion medicum oder Anleitung zur medizinischen Praxis. 10. Auflage, Berlin (1857), S. 167.
- [24] Binz, C.: Vorlesungen über Pharmakologie für Ärzte und Studierende. Berlin (1886), S. 118.
- [25] Husemann, T.: Handbuch der gesamten Arzneimittellehre mit besonderer Rücksichtnahme auf die Pharmakopoe des Deutschen Reiches. 2 Bde, Berlin (1875), S. 1128.
- [26] Müller-Jahnke, W.-D., Friedrich, Ch.: Geschichte der Arzneimitteltherapie. Stuttgart (1996), S. 160.
- [27] Locock, Ch.: Analysis of fifty-two cases of epilepsy observed by the author. *Lancet* 1 (1857), 528.
- [28] Gehes Codex der pharmazeutischen Spezialpräparate mit Angaben über Zusammensetzung, Indikationen, Zubereitungsformen und Hersteller. 9., neubearbeitete Auflage, Stuttgart/München (1960), S. 753.
- [29] Schmutz, M.: Die Geschichte der Antiepileptika. In: Linde, O.: Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit. Erlebnisse und Ergebnisse. Klingenmünster (1988), S. 372–387, hier 377.
- [30] Glazko, A. J.: Discovery of Phenytoin. *Ther. Drug Monit.* 8 (1986), 490–497, hier 494.
- [31] Spielman, M. A.: Some analgesic agents derived from Oxazolidinone-2,4-dione. *J. Am. Chem. Soc.* 66 (1944), 1244f., hier 1244.
- [32] Swinyard, E. A.: History of Antiepileptic Drugs. In: *Antiepileptic Drugs* 27 (1980), 4.
- [33] Spielman, M. A., Geiszler, A. O., Close, W. J.: Anticonvulsant drugs. II. Some Acylureas. *J. Am. Chem. Soc.* 70 (1948), 4189–4191.
- [34] Bogue, J. Y., Carrington, H. C.: The evaluation of „Mysoline“ – a new anticonvulsant drug. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 8 (1953), 230–236, hier 230.

- [35] BOON, W. R., Carrington, H. C., Greenhagh, N., Vasey, C. H.: Some derivatives of tetra- and hexa-hydro-4,6-dioxypyrimidine. *J. Chem. Soc.* 3 (1954), 3263–3272, hier 3263.
- [36] Krall, R. L., Penry, J. K., Kupferberg, H. J., Swinyard, E. A.: Antiepileptic Drug Development: I. History and a Program for Progress. *Epilepsia* 12 (1978), 398.
- [37] Glazko, A. J., Dill, W. A.: Methsuximide and Phensuximide. In: Woodbury, D. M., Penry, J. K., Schmidt, R. P.: *Antiepileptic Drugs*. New York (1972), 275–281.
- [38] Zimmerman, F. T.: Use of Methylphenylsuccinimide in treatment of petit mal epilepsy. *Am. Med. Assoc. Arch. Neurol. Psych.* 66 (1951), 156–162, hier 157.
- [39] Krall, R. L., Penry, J. K., Kupferberg, H. J., Swinyard, E. A. [wie Anm. 32], S. 397.
- [40] Zimmerman, F. T., Burgemeister, B. B.: A new drug for petit mal epilepsy. *Neurology* 8 (1958), 769–775, hier 769.
- [41] Jahresbericht 1960 „Antiepileptica“ vom 26.07.1961, 3. Akte „Pharmakologisches Labor Elberfeld vom 1907–1964.“ Teil 2. „Betriebsberichte 1953–1964“. Firmenarchiv Bayer.
- [42] Gambrelle, F.: Innovating for Life – Rhône-Poulenc 1895–1995. Paris (1995), S. 44–49.
- [43] Schindler, W., Häfliger, F.: Über Derivate des Iminodibenzyls. *Helvetica Chimica Acta* 37 (1954), 472–483, hier 475.
- [44] Schindler, W., Blattner, H.: Über Derivate des Iminodibenzyls Iminostilben-Derivate. *Helv. Chim. Acta* 44 (1961), 753f.
- [45] Schmutz [wie Anm. 27], S. 381f.
- [46] Bossi, L.: Lange Tradition und wichtige Zukunftsoption bei Sanofi. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 140 (1998) Spezial, 32.
- [47] Schmutz [wie Anm. 27], S. 384f.
- [48] Blum, J. E., Haefely, W., Jalfre, M., Polc, P., Schäfer, K.: Pharmakologie und Toxikologie des Antiepileptikums Clonazepam. *Arzneimittelforschung* 23 (1973), 377–389.
- [49] Müller-Jahnke, W.-D., Friedrich, Ch., Meyer, U.: *Arzneimittelgeschichte*. Stuttgart 2005, S. 152.

Die Autoren:



Bardia Tajerbashi (geb. 1963); Studium der Pharmazie an der TU Braunschweig; 1995 Approbation als Apotheker; seit Januar 2005 Inhaber der Flamingo-Apotheke in Düsseldorf; zurzeit Arbeit an der Promotion zum Thema „Entwicklungsgeschichte der Antiepileptika“ bei Prof. Dr. Christoph Friedrich an der Universität Marburg.



Prof. Dr. Christoph Friedrich (geb. 1954); Pharmazie- und Geschichtsstudium an der Universität Greifswald; 1979, 1983 Diplomabschlüsse; 1983 Promotion mit einer pharmaziehistorischen Arbeit; 1987 Habilitation für Geschichte der Pharmazie in Greifswald; 1990 zusätzlich *venia legendi* für Medizingeschichte; 1992 Ernennung zum Professor und Leiter der Abteilung für Geschichte der Pharmazie/Sozialpharmazie an der Universität Greifswald; 1996–1998 Direktor des Institutes für Pharmazie der Universität Greifswald; seit 2000 geschäftsführender Direktor des Institutes für Geschichte der Pharmazie Marburg, seit 2004 Dekan des Fachbereiches Pharmazie und seit 2005 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Geschichte der Pharmazie; seit 1999 Mitglied der Académie Internationale d'Histoire de la Pharmacie.

Anschrift:

Prof. Dr. Christoph Friedrich
Institut für Geschichte der Pharmazie
Philipps-Universität Marburg
Roter Graben 10
35032 Marburg
ch.friedrich@staff.uni-marburg.de

INTERESSANTE INTERNETADRESSEN ZUM THEMA „EPILEPSIE“

http://www.izepilepsie.de/home/	Informationszentrum Epilepsie (ize) der Deutsche Gesellschaft für Epileptologie für Patienten
http://www.dgfe.info/	Webpage der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie (Deutsche Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie)
http://www.epilepsie.sh/	Deutsche Epilepsievereinigung gem. e.V., Bundesverband der Epilepsie-Selbsthilfe
http://www.epilepsie-elternverband.de/	Epilepsie Bundes-Elternverband e.V. mit zahlreichen Adressen
http://www.epilepsie-netz.de/	unabhängige Website für alle, die von Epilepsie betroffen sind, für deren Angehörige und für Epileptologen
http://www.epilepsie-online.de	Epilepsie-Netzwerk, mit Diskussionsforum für Patienten und Angehörige
http://www.epilepsie-selbsthilfe.de	
http://www.epilepsie-news.de/0/index.html	Expertenkommentare zu ausgewählten, aktuellen Publikationen
http://www.eyie.org	Seite der Epilepsie-Jugend Europas
http://www.epilepsiemuseum.de	Internetseite des Deutschen Epilepsiemuseums Kork