

8° Med. GZ 124/228

**Archiv für Psychiatrie  
und Nervenkrankheiten** 41

**Archives of Psychiatry  
and Neurological Sciences**

**Volume 228 1980**

---

**Editors**

J. Angst (Zürich) G. Baumgartner (Zürich) H. Heimann (Tübingen)  
R. Jung (Freiburg i. Br.) H. E. Lehmann (Montreal) G. Peters (München)  
D. Ploog (München) N. Retterstøl (Oslo) W. Seeger (Freiburg i. Br.)  
E. Strömgren (Risskov) J. K. Wing (London)

**Co-Editors**

U. Baumann (Kiel) N. Birbaumer (Tübingen) H. J. Bochnik (Frankfurt/M.)  
W. Bräutigam (Heidelberg) R. Cohen (Konstanz) H. J. Colmant (Hamburg)  
H. Cramer (Freiburg i. Br.) B. Davies (Melbourne) R. Degkwitz (Freiburg i. Br.)  
J. Dichgans (Tübingen) A. Dührssen (Berlin) H. Gänshirt (Heidelberg)  
R. Hassler (Frankfurt/M.) H. Hippus (München) G. Huber (Bonn)  
H. Jacob (Marburg/Lahn) W. Janzarik (Heidelberg) S. Kety (Boston)  
H. H. Kornhuber (Ulm) J. J. López-Ibor Alino (Madrid) J. E. Meyer (Göttingen)  
H. Mitsuda (Osaka) J. Peiffer (Tübingen) K. Poeck (Aachen)  
T. Riechert (Freiburg i. Br.) W. Scheid (Köln) G. Sedvall (Stockholm)  
H. Selbach (Berlin) 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**

Begründet 1868. Herausgegeben von *B. Gudden, E. v. Leyden, C. u. A. Westphal, O. Binswanger, K. Bonhoeffer, O. Bumke, H. Spatz* u. a. Band 1–62 (1920) Berlin, August Hirschwald, ab Band 63 Berlin, Springer-Verlag.

Mit Band 118 (als Band 118–179, 1947) vereinigt mit *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* bis einschließlich Band 213, Heft 2 (1970).

Begründet von *A. Alzheimer* und *M. Lewandowsky*. Herausgegeben von *O. Bumke, O. Foerster, R. Gaupp, K. Wilmanns, W. Spielmeyer, E. Rüdin* u. a. Band 1–3 (1910) Berlin, Springer und Leipzig, J. A. Barth, Band 4–178 (1944) Berlin, Springer.

Mit Beginn von Band 220 unter dem Titel *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*.

Offizielles Organ des Gesamtverbandes Deutscher Nervenärzte.

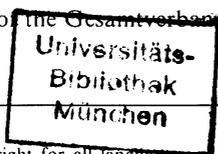
Founded in 1868. Edited by *B. Gudden, E. v. Leyden, C. and A. Westphal, O. Binswanger, K. Bonhoeffer, O. Bumke, H. Spatz* and others. Vols. 1–62 (1920) Berlin, August Hirschwald, from Vol. 63 Berlin, Springer-Verlag.

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 in this journal of registered or trade names, trademarks etc. without special acknowledgement does not imply that such names, as defined by the relevant protection laws, may be regarded as unprotected and thus free for general use.

Authors of this journal can benefit from library and photocopy fees collected by VG WORT if certain conditions are met. If an author lives in the Federal Republic of Germany or in West Berlin it is recommended that he contacts Verwertungsgesellschaft WORT, Abteilung Wissenschaft, Goethestraße 49, D-8000 München 2, for detailed information.

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 Offset GmbH u. Co. KG, Rothenburg o. d. Tbr.

© by Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1980

# Inhalt/Contents

Angermeyer, M. C., Timpe, F. H.: Psychopathology and Language Behavior in Schizophrenics . . . . .	151
Beckmann, H., s. Gattaz, W. F., et al. . . . .	205
Bleeker, H. E., s. Klempel, K. . . . .	249
Bode, G., s. Ikeda, K., et al. . . . .	243
Brunner, G., Zeiler, K., Schnaberth, G.: Das cerebrale Angiogramm beim „Juvenilen Insult“ . . . . .	365
Christ, K., s. Kornhuber, H. H., et al. . . . .	1
Christ, K.-J., Kornhuber, H. H.: Treatment of Neurogenic Bladder Dysfunction in Multiple Sclerosis by Ultrasound-Controlled Bladder Training. A Follow-Up Study . . . . .	191
Claus, D., s. Goldscheider, H. G., et al. . . . .	53
Cohen, R., s. Naumann, E., et al. . . . .	317
Dichgans, J., s. Hufschmidt, A., et al. . . . .	135
Ernst, C., s. Ernst, K., et al. . . . .	351
Ernst, K., Moser, U., Ernst, C.: Zunehmende Suicide psychiatrischer Klinikpatienten: Realität oder Artefakt? . . . . .	351
Ewald, R. W., s. Gattaz, W. F., et al. . . . .	205
Eysel, U., Gonzalez-Aguilar, F., Mayer, U.: Veränderungen im Sehsystem der Katze nach Netzhautläsionen. Ein Beispiel funktioneller Reorganisation im reifen Zentralnervensystem . . . . .	117
Fabian, E.: Beidseitiger Verschluss der Arteria carotis interna mit binasalem Gesichtsfeldausfall und partieller Opticusatrophie . . . . .	341
Fichter, M. M., Keeser, W.: Das Anorexia-nervosa-Inventar zur Selbstbeurteilung (ANIS) . . . . .	67
Gastpar, M., s. Graw, P., et al. . . . .	329
Gattaz, W. F., Ewald, R. W., Beckmann, H.: The HLA System and Schizophrenia. A Study in a German Population . . . . .	205
Goldscheider, H. G., Lischewski, R., Claus, D., Streibl, W., Waiblinger, G.: Klinische, endokrinologische und computertomographische Untersuchungen zur symmetrischen Stammganglienverkalkung (M. Fahr) . . . . .	53
Gonzalez-Aguilar, F., s. Eysel, U., et al. . . . .	117
Graw, P., Hole, G., Gastpar, M.: Tagesschwankungen bei hospitalisierten depressiven Patienten während der Depression und in gesunden Zeiten . . . . .	329
Gutscher, D., s. Krause, K.-H., et al. . . . .	91
Gutscher, G., s. Krause, K.-H., et al. . . . .	91
Hand, I., s. Zaworka, W. . . . .	257
Hartmann, M., s. Ulmar, G. . . . .	183
Haubitz, I., s. Krüger, G. . . . .	299
Henn, V., s. Waespe, B., et al. . . . .	109
Henn, V., s. Waespe, W., et al. . . . .	275
Hole, G., s. Graw, P., et al. . . . .	329
Holzmüller, B., s. Kim, J. S., et al. . . . .	7
Hori, A., s. Ikeda, K., et al. . . . .	243
Hufschmidt, A., Dichgans, J., Mauritz, K.-H., Hufschmidt, M.: Some Methods and Parameters of Body Sway Quantification and Their Neurological Applications . . . . .	135
Hufschmidt, M., s. Hufschmidt, A., et al. . . . .	135
Ikeda, K., Hori, A., Bode, G.: Progressive Dementia with 'Diffuse Lewy-Type Inclusions' in Cerebral Cortex. A Case Report . . . . .	243
Isoviita, V., s. Waespe, W., et al. . . . .	275
Jacobsson, L., Lindström, H., Knorrning, L. von, Perris, C., Perris, H.: Perceived Parental Behaviour and Psychogenic Needs . . . . .	21

Johnson, D., Jürgens, R., Kornhuber, H. H.: Somatosensory-Evoked Potentials and Perception of Skin Velocity . . . . .	95
Johnson, D., Jürgens, R., Kornhuber, H. H.: Somatosensory-Evoked Potentials and Vibration . . . . .	101
Jürgens, R., s. Johnson, D., et al. . . . .	95, 101
Keeser, W., s. Fichter, M. M. . . . .	67
Kelter, S., s. Naumann, E., et al. . . . .	317
Kim, J. S., Kornhuber, H. H., Holzmüller, B., Schmid-Burgk, W., Mergner, T., Krzepinski, G.: Reduction of Cerebrospinal Fluid Glutamic Acid in Huntington's Chorea and in Schizophrenic Patients . . . . .	7
Klein, J., s. Pilz, P., et al. . . . .	31
Klempel, K., Bleeker, H. E.: Zur differentialdiagnostischen Bewertung der i.v.-Glucose-Toleranz in affektiven Erkrankungen . . . . .	249
Knorring, L. von, s. Jacobsson, L., et al. . . . .	21
Kornhuber, H. H., s. Christ, K.-J. . . . .	191
Kornhuber, H. H., s. Johnson, D., et al. . . . .	95, 101
Kornhuber, H. H., s. Kim, J. S., et al. . . . .	7
Kornhuber, H. H., Widder, B.: Zur Schlaganfall-Vorbeugung: Welches sind die besten Methoden zur Fahndung auf Carotis-Stenosen? . . . . .	11
Kornhuber, H. H., Widder, B., Christ, K.: The Measurement of Residual Urine by Means of Ultrasound (Sonocystography) in Neurogenic Bladder Disturbances . . . . .	1
Krause, K.-H., Schmidt-Gayk, H., Gutscher, D., Gutscher, G.: Serumfolsäurespiegel unter antiepileptischer Langzeittherapie . . . . .	91
Krüger, G., Haubitz, I.: Classification of Organic Brain Syndromes by Cluster Analysis . . . . .	299
Krzepinski, G., s. Kim, J. S., et al. . . . .	7
Kummer, R. von, Reuther, R.: Die Bedeutung der Kontroll-Angiographie bei Hirngefäßverletzungen . . . . .	175
Leischner, A., Mattes, K., Mallin, U.: Vergleich der oralen mit der graphischen Performanz bei 175 Aphasikern . . . . .	213
Lindström, H., s. Jacobsson, L., et al. . . . .	21
Lischewski, R., s. Goldscheider, H. G., et al. . . . .	53
Lischewski, R., Lisson, G.: Palmomentale Elektrographie. Evozierte Facialis-Antworten auf Medianusreizung: Grundlagen, Methodik und Ergebnisse bei Normalpersonen . . . . .	287
Lisson, G., s. Lischewski, R. . . . .	287
Mallin, U., s. Leischner, A., et al. . . . .	213
Manz, F.: Pseudomyotone EMG-Entladungen als unspezifischer Befund bei Muskelglykogenose Typ II (Morbus Pompe) . . . . .	45
Mattes, K., s. Leischner, A., et al. . . . .	213
Mauritz, K.-H., s. Hufschmidt, A., et al. . . . .	135
Mayer, U., s. Eysel, U., et al. . . . .	117
Mergner, T., s. Kim, J. S., et al. . . . .	7
Moser, U., s. Ernst, K., et al. . . . .	351
Murphy, H. B. M.: European Cultural Offshoots in the New World: Differences in Their Mental Hospitalization Patterns. Part II: German, Dutch, and Scandinavian Influences . . . . .	161
Naumann, E., Kelter, S., Cohen, R.: Zum Einfluß mnestischer, semantischer und konzeptueller Faktoren auf die Leistungen aphasischer Patienten im Token Test . . . . .	317
Oepen, G., s. Straßburg, H. M., et al. . . . .	197
Perris, C., s. Jacobsson, L., et al. . . . .	21
Perris, H., s. Jacobsson, L., et al. . . . .	21
Pilz, P., Wallnöfer, H., Klein, J.: Thrombophlebitis der inneren Hirnvenen bei generalisiertem Lupus erythematodes . . . . .	31
Reuther, R., s. Kummer, R. v. . . . .	175

Sauer, M.: Somatosensible Leitungsmessungen bei neurologischen Systemerkrankungen. Neurale Muskelatrophien und spinocerebelläre Ataxien . . . . .	223
Schmid-Burgk, W., s. Kim, J. S., et al. . . . .	7
Schmidt-Gayk, H., s. Krause, K.-H., et al. . . . .	91
Schnaberth, G., s. Brunner, G., et al. . . . .	365
Straßburg, H. M., Oepen, G., Thoden, U.: The Late Facilitation in H-Reflex Recovery Cycles in Different Pyramidal Lesions . . . . .	197
Streibl, W., s. Goldscheider, H. G., et al. . . . .	53
Thoden, U., s. Straßburg, H. M., et al. . . . .	197
Timpe, F. H., s. Angermeyer, M. C. . . . .	151
Ulmar, G., Hartmann, M.: Umschriebene Sudomotorenkrisen im Ulnarisareal der linken Hand . . . . .	183
Waespe, W., Henn, V., Isoviita, V.: Nystagmus Slow-Phase Velocity During Vestibular, Optokinetic, and Combined Stimulation in the Monkey . . . . .	275
Waespe, B., Waespe, W., Henn, V.: Subjective Velocity Estimation During Conflicting Visual-Vestibular Stimulation . . . . .	109
Waespe, W., s. Waespe, B., et al. . . . .	109
Waiblinger, G., s. Goldscheider, H. G., et al. . . . .	53
Wallnöfer, H., s. Pilz, P., et al. . . . .	31
Widder, B., s. Kornhuber, H. H. . . . .	11
Widder, B., s. Kornhuber, H. H., et al. . . . .	1
Zaworka, W., Hand, I.: Phänomenologie (Dimensionalität) der Zwangssymptomatik. Experimentelle Diagnostik der Zwangsneurose. I . . . . .	257
Zeiler, K., s. Brunner, G., et al. . . . .	365

Indexed in Current Contents

## **Serumfolsäurespiegel unter antiepileptischer Langzeittherapie**

K.-H. Krause, H. Schmidt-Gayk, D. Gutscher und G. Gutscher

Abteilung für Epileptologie und klinische Neurophysiologie (Direktor: Prof. Dr. W. Christian) der Neurologischen Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. H. Gänshirt) und Medizinische Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. G. Schettler) Heidelberg

### **Serum Folic Acid in Anticonvulsant Long Term Therapy**

**Summary.** No significant difference was found in a comparison between the values of unreduced serum folic acid of 48 epileptics treated with hydantoin and 38 controls as measured by a competitive protein-binding assay. The average folic acid value was 7.73 nmol/l in the epileptics, a little higher than the 7.18 nmol/l found in the controls. This result supports the hypothesis that the folate deficiency in epileptics is caused by blocking the conversion of folic acid to 5-methyltetrahydrofolic acid by phenytoin.

**Key words:** Phenytoin toxicity – Anticonvulsant long-term therapy – Folic acid – Competitive protein-binding assay.

**Zusammenfassung.** Bei einem Vergleich der mit Hilfe der kompetitiven Protein-Bindungs-Analyse gemessenen Werte der unreduzierten Folsäure im Serum zwischen 48 mit Hydantoin behandelten Epileptikern und 38 Normalpersonen ergab sich kein signifikanter Unterschied der Mittelwerte. Durchschnittlich lag der Folsäurespiegel bei den Epileptikern mit 7,73 nmol/l gegenüber 7,18 nmol/l bei den Kontrollpersonen etwas höher. Dieser Befund stützt die Hypothese, daß der Folatmangel bei Epileptikern auf einer Blockierung der Umwandlung von Folsäure in 5-Methyltetrahydrofolsäure durch Diphenylhydantoin beruht.

**Schlüsselwörter:** Hydantoin-Nebenwirkungen – Antikonvulsive Langzeitbehandlung – Folsäure – Kompetitive Protein-Bindungs-Analyse.

### **Einleitung**

Mit einer kompetitiven Protein-Bindungs-Analyse ist es möglich, bei der Messung der Folate ganz überwiegend den unreduzierten Anteil, die Pteroylglutaminsäure, zu erfassen. Zur weiteren Klärung der Frage, auf welchem Mechanismus der

*Sonderdruckanforderungen an:* Dr. med. K.-H. Krause, Neurologische Universitätsklinik, Voßstr. 2, D-6900 Heidelberg, Bundesrepublik Deutschland

bekannte Folatmangel unter Einnahme von Antiepileptika beruht, erschien es daher von Interesse, die mit dieser Methodik bei Normalpersonen festgestellten Folsäurespiegel im Serum mit denen von antiepileptisch behandelten Patienten zu vergleichen.

### Material und Methode

Das Prinzip der Protein-Bindungs-Analyse ist die Konkurrenz zwischen markierter Folsäure (Tracer) und Serumfolsäure um die Bindungsstellen am Bindungsprotein. Da am Ende der Inkubation der gebundene radioaktive Tracer im Gamma-Zähler gemessen wird, gilt folgende Regel: Je mehr Folsäure im Serum ist, desto weniger Tracer wird gebunden und anschließend gemessen. In Modifikation des von Dunn und Foster [3] angegebenen Verfahrens verwenden wir mit  $J_{125}$  markierte Folsäure als Tracer (Fa. Becton und Dickinson, Heidelberg) und einen Milcheextrakt in Phosphatpuffer pH 7,4 als Bindungsprotein (enthält Laktoglobulin). Der Milcheextrakt wurde nach dem von Rothenberg et al. [18] angegebenen Verfahren gewonnen. An Aktivkohle (Norit A, Partikelgröße 4–7  $\mu$ , Fa. Serva, Heidelberg), 5 mg/Ansatz, versetzt mit Dextran T 70 (Fa. Roth, Karlsruhe), 0,5 mg/Ansatz, wird die nicht gebundene Folsäure adsorbiert und abgetrennt. Mit Hilfe von Folsäure-Standards läßt sich eine Eichkurve konstruieren, anhand derer man die Serumfolsäurespiegel ermittelt. Mit dieser Methode wurden die Folsäurespiegel von 48 erwachsenen Patienten der Heidelberger Anfallambulanz mit einem Durchschnittsalter von  $40,8 \pm 16,3$  ( $\bar{x} \pm s.d.$ ) bestimmt, die mindestens ein Jahr lang Hydantoin, teils als Monotherapie ( $n = 8$ ), teils in Kombination mit Primidon, Phenobarbital oder Carbamazepin ( $n = 40$ ) erhalten hatten (durchschnittliche Behandlungsdauer  $9,4 \pm 5,2$  Jahre). Als Vergleichsgruppe dienten 38 gesunde Kontrollpersonen im Alter von 20–40 Jahren ( $\bar{x} \pm s.d.$ :  $30,2 \pm 5,7$ ), deren Seren alternierend mit den Epileptiker-Seren im selben Assay gemessen wurden.

Der statistische Vergleich der für die beiden Gruppen gefundenen Meßwerte erfolgte mit dem Wilcoxon-Test.

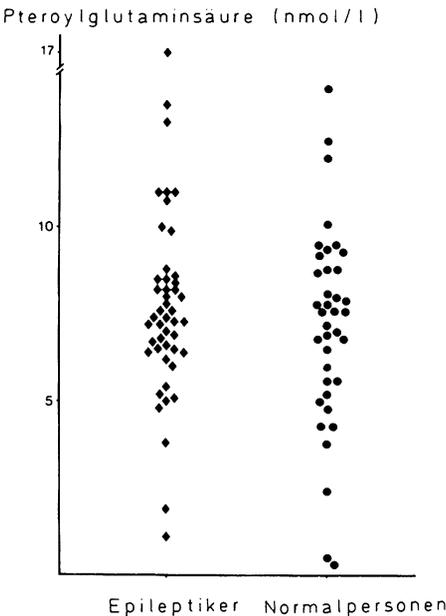


Abb. 1. Serumspiegel der Pteroylglutaminsäure in nmol/l bei mit Hydantoin behandelten Epileptikern ( $n = 48$ ) und bei Normalpersonen ( $n = 38$ )

## Ergebnis

Bei den 48 Epileptikern betragen die Folsäurespiegel im Serum  $7,73 \text{ nmol/l} \pm 2,68$  ( $\bar{x} \pm \text{s. d.}$ ), bei den Kontrollpersonen  $7,18 \text{ nmol/l} \pm 2,88$  (Abb. 1). Bei Untersuchung mit dem Wilcoxon-Test lag die Prüfgröße  $K$  bei einem Signifikanzniveau von 0,05 und zweiseitiger Alternativhypothese mit 0,726 im Sicherheitsbereich; es ließen sich somit keine Unterschiede zwischen den Folsäurespiegeln der Epileptiker und der Kontrollpersonen nachweisen.

## Diskussion

Seit der Erstbeschreibung einer Megaloblastenanämie unter Antiepileptika durch Mannheimer et al. [13] wurden zahlreiche Untersuchungen des Fولات bei entsprechenden Patienten durchgeführt. Eine Erniedrigung der Fولاتwerte im Serum bei behandelten Epileptikern wurde in 27 bis 91% festgestellt [1, 2, 7-9, 12, 16, 17, 19, 20]. In allen diesen Untersuchungen erfolgte die Messung in einem mikrobiologischen Assay mit *Lactobacillus casei*, wobei ganz überwiegend die 5-Methyl-Tetrahydropteroylglutaminsäure bestimmt wird [5]. Die Ursache des mit dieser Methodik festgestellten Fولاتmangels bei Epileptikern ist unklar. Eine Interferenz mit der Fولاتsäureabsorption [6] oder eine Verdrängung der Fولاتsäure von ihrem Plasmaprotein durch Diphenylhydantoin [10] wurde ebenso vermutet wie eine kompetitive Hemmung bei der Bildung von 5-Methyltetrahydrofolat aus Fولاتsäure [5]. Fehling et al. fanden bei ihrer Untersuchung der Absorption von oral zugeführter Fولاتsäure keinen Unterschied zwischen einem Normalkollektiv und Epileptikern; sie folgerten, daß als Ursache der erniedrigten Fولاتspiegel bei Epileptikern eine Interferenz mit der intestinalen Konjugase oder dem Mechanismus der Absorption selbst nicht wahrscheinlich sei [4]. Zum gleichen Ergebnis kamen kürzlich Nelson et al., die bei Normalpersonen keine verminderte Fولات-Absorption nach Gabe von Diphenylhydantoin sahen [15]. Mattson et al. fanden, daß die Fولاتspiegel im Liquor bei Gabe von Fولاتsäure nicht signifikant anstiegen, wohl aber bei Gabe von 5-Formyltetrahydrofolat (Leucovorin); da Fولاتsäure in Gegenwart von Hydantoin kaum [21], 5-Methyltetrahydrofolat dagegen gut vom Blut in den Liquor transportiert wird [11], schlossen sie daraus, daß die Antikonvulsia wahrscheinlich mit der Konversion von Fولاتsäure zu 5-Methyltetrahydrofolat interferieren [14]. Das von uns mit dem Protein-Bindungs-Assay festgestellte Fehlen eines Unterschiedes zwischen Epileptikern und Normalpersonen hinsichtlich der durchschnittlichen Serumwerte für die unreduzierte Fولاتsäure bestätigt die Richtigkeit dieser Annahme. Danach liegt auch bei antiepileptisch Langzeitbehandelten eine normale Absorption von Fولاتsäure aus dem Darm mit weitgehend gleichem Fولاتsäurespiegel im Blut vor. Eine der Wirkformen der Fولاتsäure im Organismus stellt aber die reduzierte Form, die 5-Methyltetrahydrofolat, dar, die bei den bisherigen Untersuchungen, die mit dem mikrobiologischen Assay vorzugsweise diese Fraktion erfaßten, erniedrigt war. Es sollte daher geprüft werden, ob bei Fällen, in denen wegen des Vorliegens von neurologischen oder hämatologischen Symptomen des Fولاتmangels eine Substitution erfolgen muß, durch Anwendung von 5-Methyltetrahydrofolat auch in niedrigerer Dosis gegenüber der bisher durchgeführten

Folsäuregabe ein besserer therapeutischer Effekt zu erreichen ist. Für die richtige Interpretation der Folatwerte im Hinblick auf eine mögliche Störung des Folatstoffwechsels bei unter chronischer Antiepileptika-Medikation stehenden Anfallskranken erscheint es nach unserer Untersuchung unbedingt erforderlich, daß die Folsäure-bestimmenden Laboratorien angeben, welche Fraktionen bei ihrem Nachweisverfahren erfaßt werden (Folsäure oder reduzierte Folate).

## Literatur

1. Child, J. A., Khattak, B. Z., Knowles, J. P.: Macrocytosis in patients on anticonvulsant drugs. *Br. J. Haematol.* **16**, 451—455 (1969)
2. Davis, R. E., Reed, P. A., Smith, B. K.: Serum pyridoxal, folate, and vitamin B<sub>12</sub> levels in institutionalized epileptics. *Epilepsia* **16**, 463—468 (1975)
3. Dunn, R. T., Foster, L. B.: Radioassay of serum folate. *Clin. Chem.* **19**, 1101—1105 (1973)
4. Fehling, C., Jagerstad, M., Lindstrand, K., Westesson, A. K.: The effect of anticonvulsant therapy upon the absorption of folates. *Clin. Sci.* **44**, 595—600 (1973)
5. Herbert, V., Zalusky, R.: Selective concentration of folic acid activity in cerebrospinal fluid. *Fed. Proc.* **20**, 453 (1961)
6. Hoffbrand, A. V., Necheles, T. F.: Mechanism of folate deficiency in patients receiving phenytoin. *Lancet* **2**, 528—530 (1968)
7. Horwitz, S. J., Klipstein, F. A., Lovelace, R. E.: Relation of abnormal folate metabolism to neuropathy developing during anticonvulsant drug therapy. *Lancet* **1**, 563—565 (1968)
8. Ibbotson, R. N., Dilena, B. A., Horwood, J. M.: Studies on deficiency and absorption of folates in patients on anticonvulsant drugs. *Australas. Ann. Med.* **16**, 144—150 (1967)
9. Jensen, O. N., Olesen, O. V.: Folic acid and anticonvulsive drugs. *Arch. Neurol.* **21**, 208—214 (1969)
10. Klipstein, F. A.: Subnormal serum folate and macrocytosis associated with anticonvulsant drug therapy. *Blood* **23**, 68—86 (1964)
11. Levitt, M., Nixon, P. F., Pincus, J., Bertino, J. R.: Transport characteristics of folates in cerebrospinal fluid: A study using doubly labeled 5-methyltetrahydrofolate and 5-formyltetrahydrofolate. *J. Clin. Invest.* **50**, 1301—1308 (1971)
12. Malpas, J. S., Spray, G. H., Witts, L. J.: Serum folic acid and vitamin B<sub>12</sub> levels in anticonvulsant therapy. *Br. Med. J.* **1**, 955—957 (1966)
13. Mannheimer, E., Pakesch, F., Reimer, E. E., Vetter, H.: Die hämatologischen Komplikationen der Epilepsiebehandlung mit Hydantoinkörpern. *Med. Klin.* **47**, 1397—1401 (1952)
14. Mattson, R. H., Gallagher, B. B., Reynolds, E. H., Glass, D.: Folate therapy in epilepsy. *Arch. Neurol.* **29**, 78—81 (1973)
15. Nelson, E. W., Cerda, J. J., Wilder, B. J., Streiff, R. R.: Effect of diphenylhydantoin on the bioavailability of citrus folate. *Am. J. Clin. Nutr.* **31**, 82—87 (1978)
16. Preece, J., Reynolds, E. H., Johnson, A. L.: Relationship of serum to red cell folate concentrations in drug treated epileptic patients. *Epilepsia* **2**, 335—340 (1971)
17. Reynolds, E. H., Milner, G., Matthews, D. M., Chanarin, I.: Anticonvulsant therapy, megaloblastic haemopoiesis and folic acid metabolism. *Quart. J. Med.* **35**, 521—537 (1966)
18. Rothenberg, S. P., Dacosta, M., Rosenberg, Z.: A radioassay for serum folate: Use of a two-phase sequential incubation, ligand-binding system. *New Engl. J. Med.* **286**, 1335—1339 (1972)
19. Snaith, R. P., Mehta, S., Raby, A. H.: Serum folate and vitamin B<sub>12</sub> in epileptics with and without mental illness. *Br. J. Psychiatr.* **116**, 179—183 (1970)
20. Taguchi, C.: Clinical and experimental studies on folic acid deficiency due to anticonvulsants. II. Investigations on patients receiving anticonvulsants and experimental study on the effect of diphenylhydantoin on the absorption of folic acid in rats. *Acta Med. Okayama* **25**, 551—566 (1971)
21. Woodbury, D. M., Kemp, J. W.: Pharmacology and mechanisms of action of diphenylhydantoin. *Psychiatr. Neurol. Neurochir.* **74**, 91—115 (1971)