Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 18 (1962)

Artikel: Zahnfleischveränderungen durch Hydantoinmedikation bei Epileptikern

Autor: Triadan, H.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-309129

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 16.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D. K.: 616.311.2:616.853.08

Aus der Abteilung für konservierende Zahnheilkunde des Zahnärztlichen Institutes der Universität Bern – Leiter: Prof. A. Schroeder

Zahnfleischveränderungen durch Hydantoinmedikation bei Epileptikern

Von H. Triadan

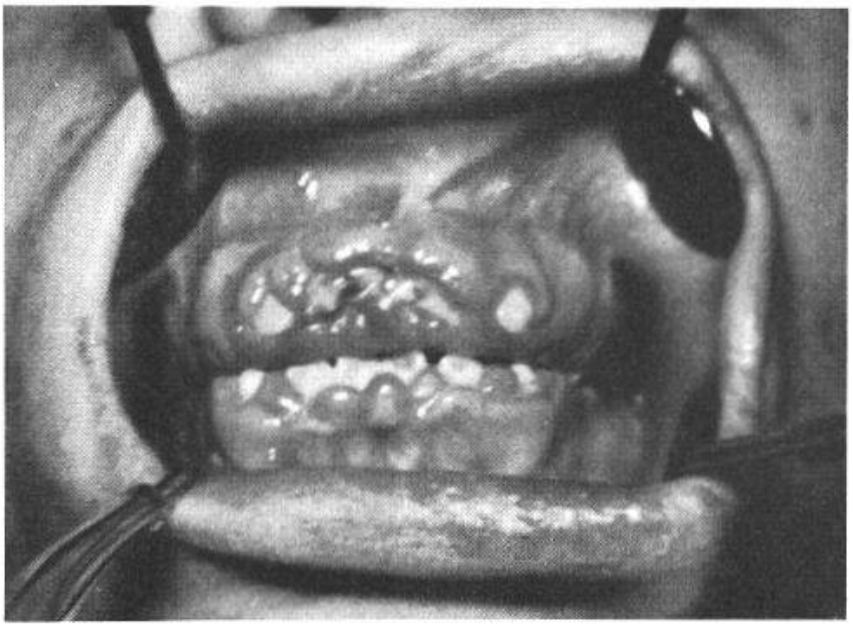
Seit der Einführung der Hydantoine in die Behandlung der Epilepsie durch *Boller* und *Blitz* sowie *Merritt* und *Putnam* 1938, mehren sich die Beobachtungen von Gingivahyperplasien als Nebenwirkungen des Medikamentes (Abb. 1). *Kimball* hat sie als erster 1938 erwähnt.

Weitere Nebenwirkungen sind vor allem Affektionen *allergischer Art:* Dermatitiden, Exantheme, Eosinophilie, Monocytenanstieg, Leber- und Milzschwellungen, Furunkel- und Abszeßneigung.

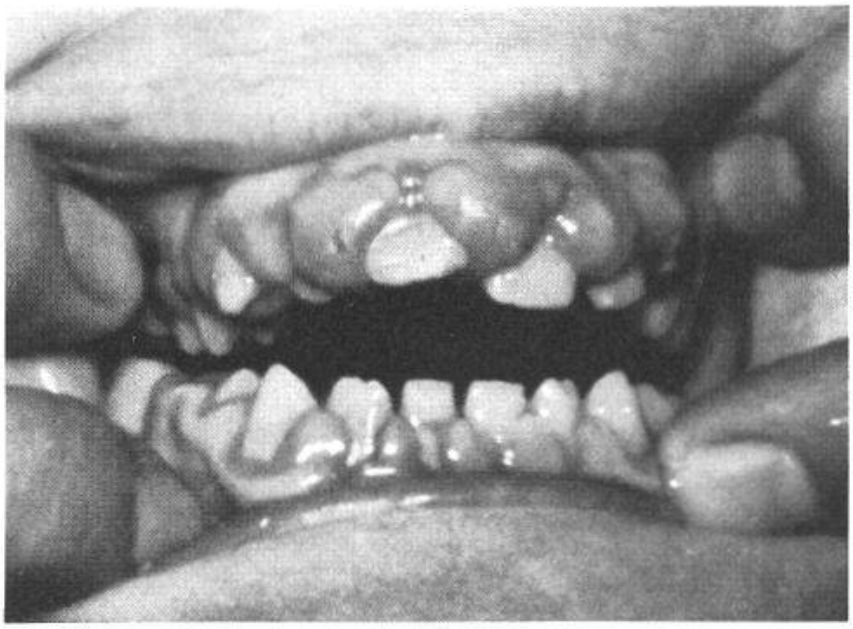
Grundsätzlich ist festzuhalten, daß Zahnfleischhyperplasien nur in bezahnten Kiefern auftreten. Die Manifestation des Krankheitsbildes ist also an ein Parodontium gebunden. Dies gilt in vollem Umfange auch für die hydantoinbedingten Gingivahyperplasien, die in etwa 30% der Fälle entstehen. Fallen die Zähne aus irgendeinem Grunde aus, so verschwinden auch innerhalb kürzester Frist die Hyperplasien. Im folgenden Fall wurden bei einem 35jährigen Patienten die Frontzähne entfernt, da sie nicht mehr erhaltungswürdig waren. Die seit mehreren Jahren bestehenden und auf protrahierte Hydantoingaben zurückgehenden ausgeprägten Wucherungen des Zahnfleisches bildeten sich nach etwa 2 Wochen vollständig zurück (Abb. 2).

Morphologisch handelt es sich bei den uns hier interessierenden Prozessen um parodontale Granulationsgewebsbildungen.

Im *histologischen* Schnitt erscheint ein mehr oder weniger zellreiches Granulationsgewebe. Auffallend ist oft der Reichtum an Plasmazellen. Es lassen sich Übergänge von mehr blutgefäßhaltigen zu mehr Fasern enthaltenden Formen festhalten. Die als Hydantoinnebenwirkung zustandekommenden Hyperplasien unterscheiden sich feingeweblich in nichts von den idiopathischen oder den Schwangerschaftshyperplasien. Man kann höchstens im Falle der Schwangerschaftsformen etwas häu-



a



b

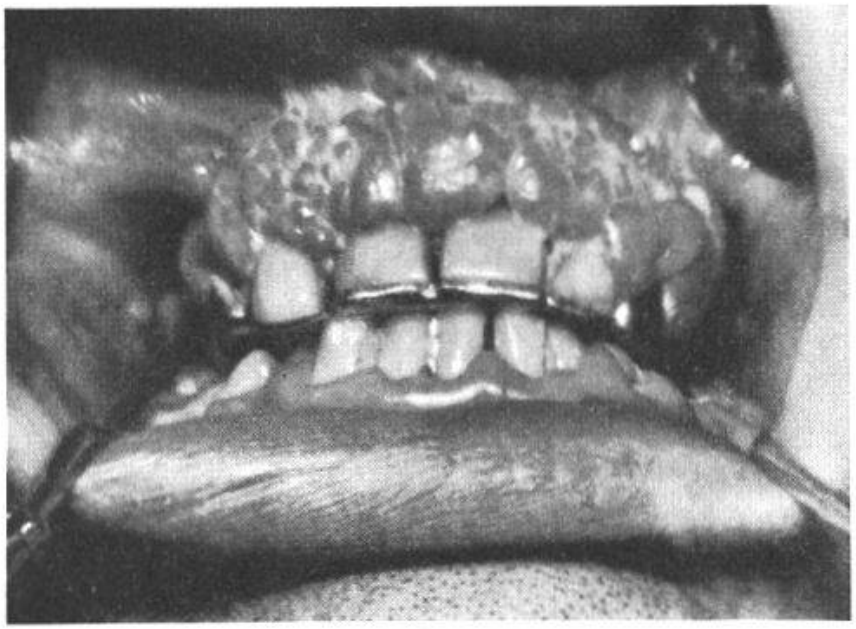
Abb. 1. Ausgeprägte Gingivahyperplasien als Folge protrahierter Hydantoinmedikation.

figer cavernomähnliche Bilder beobachten, die durch intensive Aussprossung von Blutgefäßen entstehen (Abb. 3).

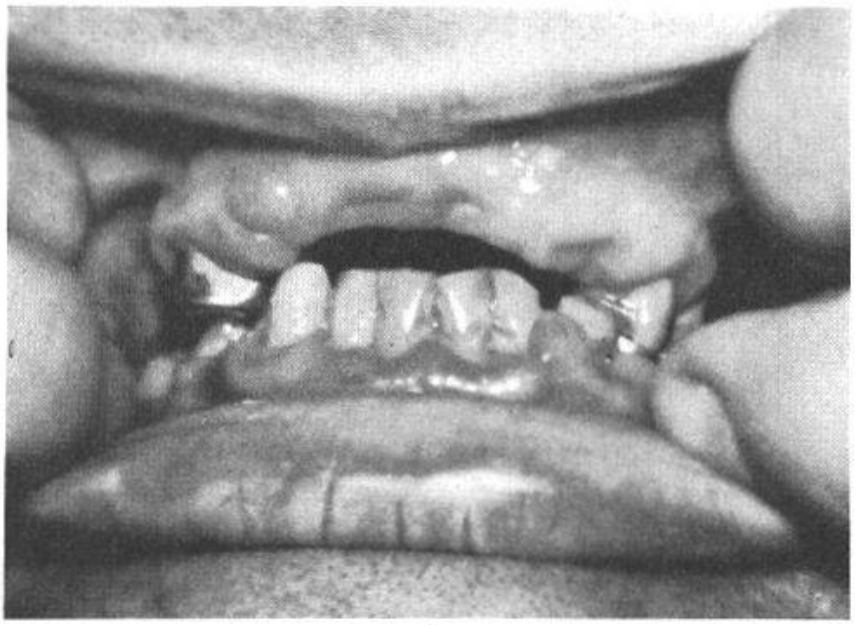
Als kausale *Pathogenese* für die Entstehung von Hyperplasien der Gingiva unter langfristiger Hydantoinmedikation sind zwei Momente zu berücksichtigen: entweder wirkt das Hydantoin allgemein oder lokal.

1. Momente allgemeiner Art

Immer wieder wurde ein Vitamin-C-Mangel diskutiert. *Weinland*, *Merritt* und andere Autoren konnten aber unseres Erachtens eindeutig



a



b

Abb. 2. – a) Hydantoinhyperplasien. – b) Heilung 2 Wochen nach Entfernung der Zähne

die Unabhängigkeit von Hydantoingaben und Vitamin-C-Stoffwechsel nachweisen.

Von den beiden möglichen zentralen Angriffsorten des Hydantoins, nämlich dem hormonalen oder dem Nervensystem, steht heute wohl, jedenfalls was die *Anzahl* der Berichte anbelangt, die hormonale Theorie im Vordergrund, obwohl sicher beide Komponenten an der Ätiologie der Hyperplasien beteiligt sind. Nach unserer Meinung rührt diese Tatsache sicher auch daher, daß endokrine Störungen klinisch und experimentell besser zu erfassen sind als neurovegetative Dysfunktionen. Für die

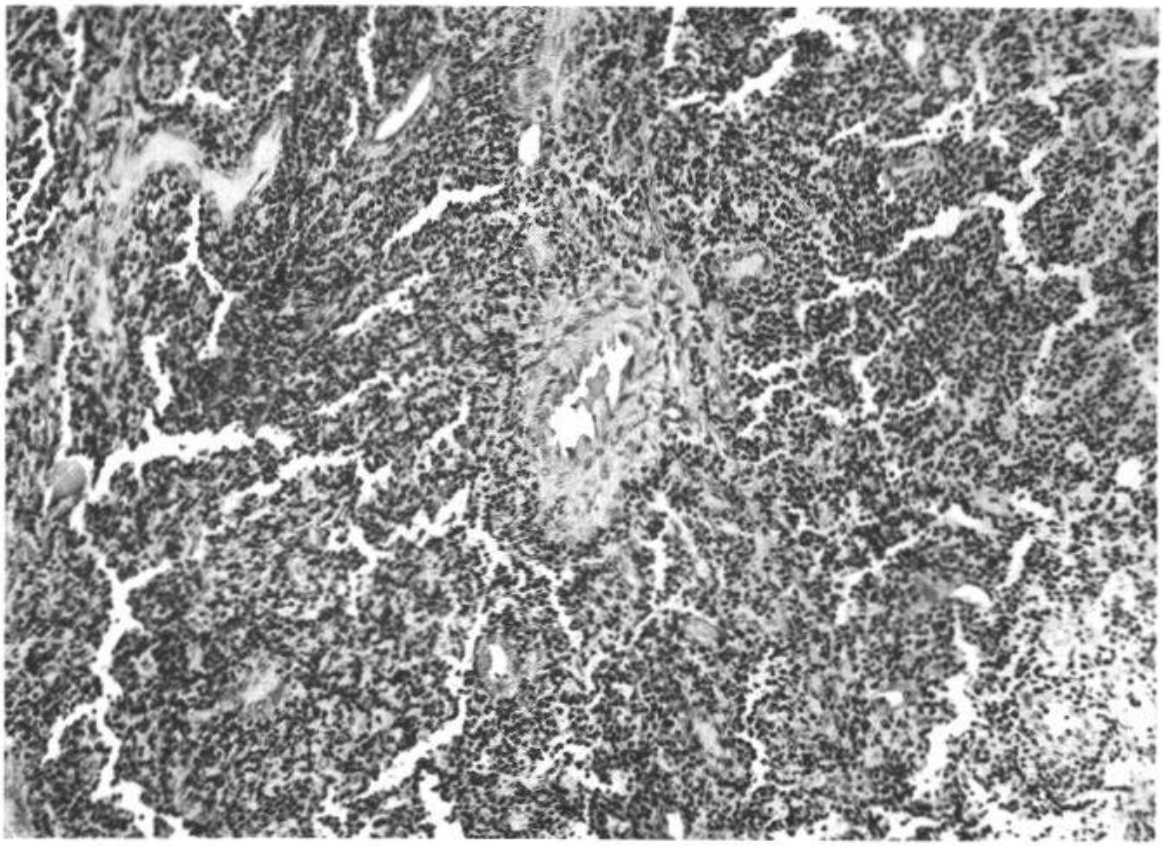
nervöse Komponente spricht das gehäufte Vorkommen parodontaler Überschußbildungen bei Epileptikern *ohne* Hydantoin sowie bei anderen von zentralnervösen Störungen befallenen Patienten. Weiter die Tatsache, daß in Tierversuchen mit Hydantoin die vegetativen Ausgangslagen für das Ergebnis bedeutungsvoll sind.

Auf die *hormonale* Komponente beziehen sich Arbeiten über den Einfluß des Hydantoins auf das Nebennierenrindensystem (*Staple*), die Hypophyse (*Bonnycastle* und *Bradley*) und über die Senkung des Serum-Jod-Gehaltes im Plasma (*Oppenheimer* u. Mitarb.). Die letztgenannten Autoren glauben allerdings an einen extrathyreoidealen Mechanismus des von ihnen beschriebenen Phänomens. In der Literatur konzentriert sich der Verdacht einer hormonalen Hydantoinwirkung auf die Nebennierenrinde (*Costa*, *Glaser* und *Bonnycastle; Bray*, *Ely* und *Kelley*).

Die Virilisierung weiblicher, mit Hydantoin behandelter Patienten und der hier und da anzutreffende cretinartige Habitus der Epileptiker verstärken den Eindruck einer hormonalen Genese der Hydantoinnebenwirkung. Betrachten wir die augenfälligste Erscheinung, die Gingivahyperplasien, in einem weiteren Rahmen, so können wir feststellen, daß sich hyperplastische Prozesse am Zahnfleisch in Zeiten veränderter hormonaler Situation des Organismus häufen. So kommen hyperplastische Parodontopathien während der Schwangerschaft in etwa 30% der Fälle vor (*Allerbeck*, *Schlegel* und *Triadan*). Ferner begegnen wir ihnen in der Pubertät und ganz selten sozusagen idiopathischerweise. Die letztgenannte Krankheit sahen wir in 0,08% von 29 407 Patienten, die innerhalb von 10 Jahren an der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Universität Kiel (damaliger Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. *H. Hammer*) behandelt worden waren. In dieser Gruppe von 22 Patienten beobachteten wir 6 Fälle von Hypertrichosis, 5 Fälle von akromegaloidem Habitus, 1 Fall von Acne vulgaris, 1 Fall von Psoriasis und 1 Fall von Dystrophia adiposo-genitalis. Die Mehrzahl dieser Patienten scheint also auch hormonal stigmatisiert zu sein. Es ist deshalb verständlich, daß wir uns experimentell mit der Aufklärung des Hormonhaushaltes unter Hydantoinmedikation beschäftigt haben.

Aus unseren *Tierversuchen*[1] mit Meerschweinchen, Kaninchen und Affen ergibt sich zusammenfassend, daß a) die Nebennierenrinde in ihrer Leistungsfähigkeit herabgesetzt wird. Die 17-Ketosteroidausscheidung im Urin nimmt unter protrahierter Hydantoinzufuhr ab. b) Man gewinnt den Eindruck, daß die Tiere Situationen erhöhter Belastung

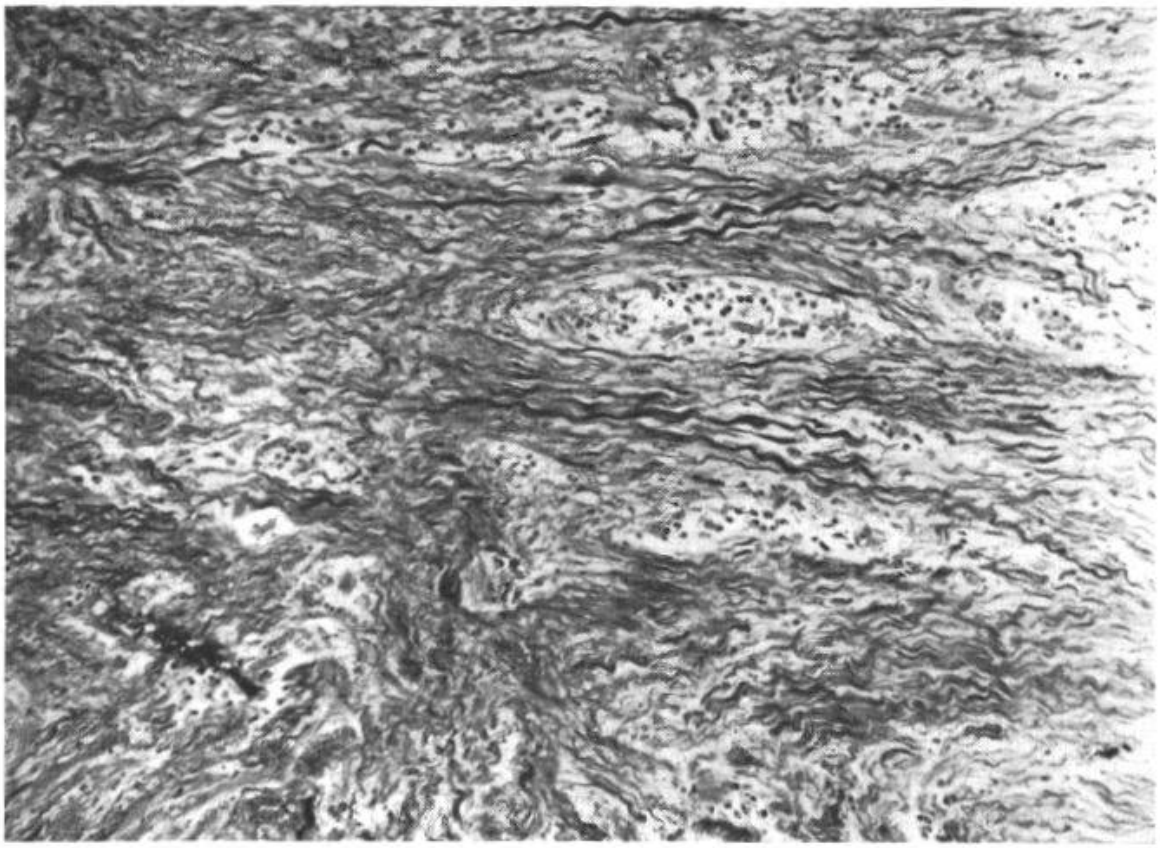
[1] Die Hormonuntersuchungen wurden in den Laboratorien (Leiter: Dr. *R. H. H. Richter*) der Universitätsfrauenklinik Bern (Direktor: Prof. *W. Neuweiler*) durchgeführt.



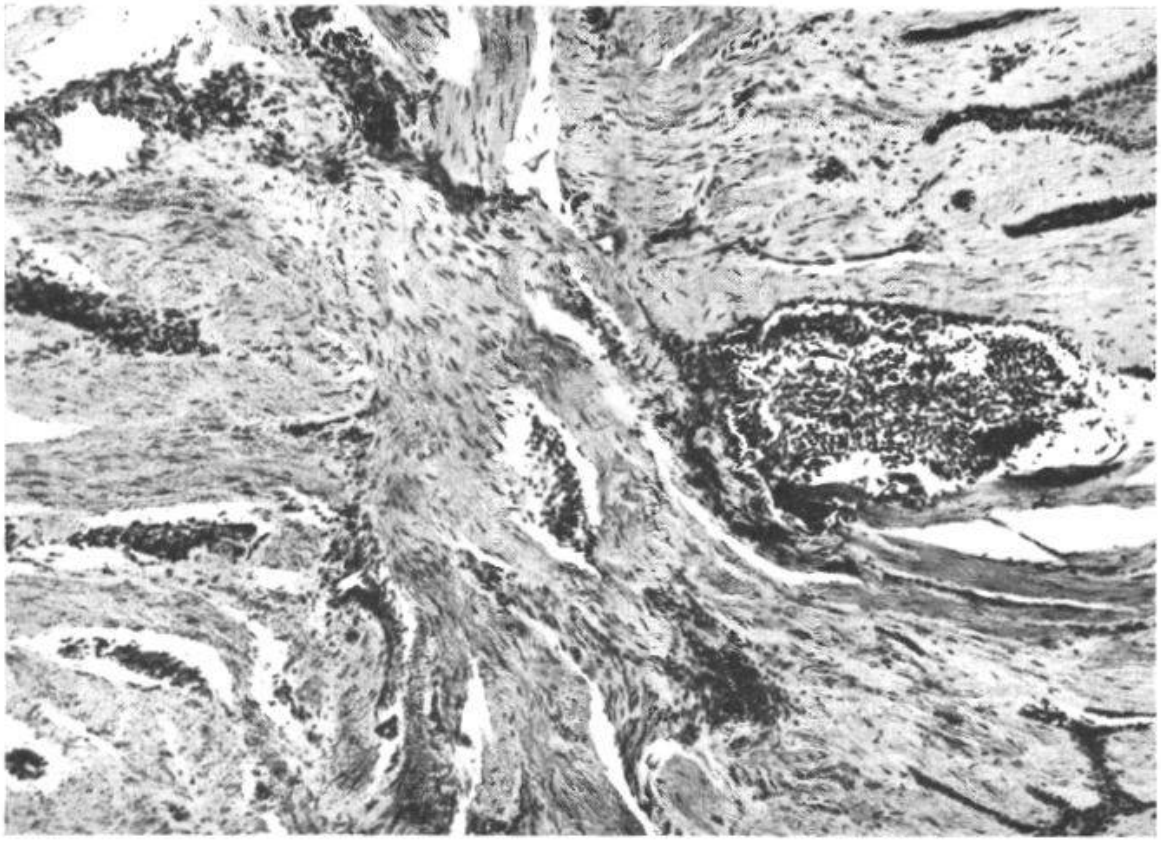
a

b

Abb. 3. – a) Zellreiches Granulationsgewebe. – b) Schnitt durch eine hyperplastische Gingiva. Im Zentrum Riesenzellen.



c



d

Abb. 3. – c) Faserreiche Form. – d) Blutgefäßreiche Form.

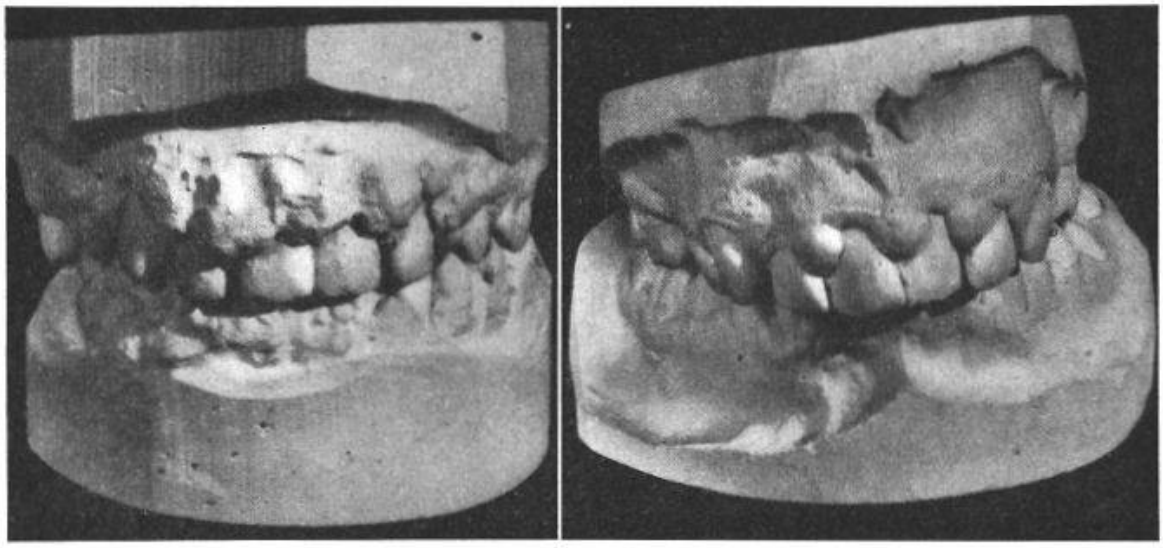
(Stress) nicht mehr gewachsen sind; c) die Versuchstiere zeigen eine intensivere Reaktion auf aktinische und mechanische Reize als die Kontrollen. d) Die Vernarbung experimentell gesetzter und *lokal* mit Hydantoinpulver bestreuter Wunden unterscheidet sich klinisch und histologisch nicht wesentlich vom Heilungsmodus der unbehandelten Tiere, deren Wunden mit einem inerten, Talkum enthaltenden Placebo beschickt wurden. Es ist in diesem Zusammenhang interessant zu wissen, daß mehrere, vor allem amerikanische Autoren wiederholt auf die tierexperimentell gewonnene Erkenntnis hingewiesen haben, daß die Nebennierenrinde von Tieren mit Hydantoin die Möglichkeit einbüßt, übergeordnete hypophysäre Stimulation zu beantworten.

Bei *Patienten* mit chronischer Hydantoinmedikation läßt sich ebenfalls eine im Verhältnis zu Durchschnittswerten geringe 17-Ketosteroid-Ausscheidung im Harn nachweisen; sie bewegt sich an der unteren physiologischen Grenze.

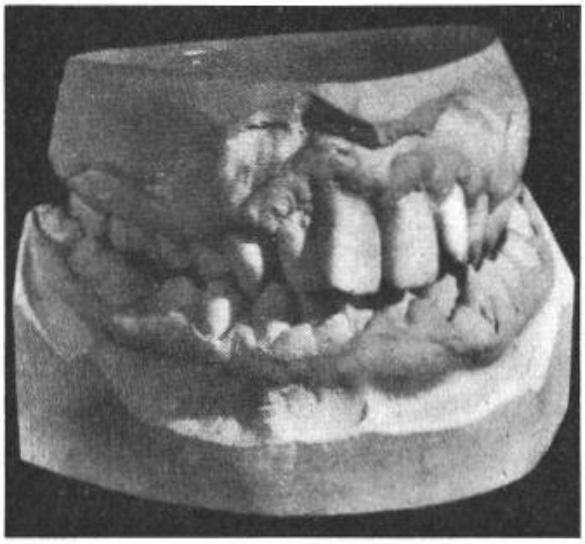
2. Momente lokaler Art

Wir haben uns seit längerer Zeit die Frage gestellt, ob etwa das Hydantoin lokal in der Gingiva angereichert würde; denn es ist nicht leicht einzusehen, weshalb bei einer allgemeinen Verteilung des Medikamentes im Körper ausgerechnet an der Gingiva Hyperplasien hervorgerufen werden sollten. Deshalb versuchen wir augenblicklich, diese Frage auf tierexperimentellem Wege zu klären. Inzwischen haben *Valletta*, *Police*, *Cajazzo* und *Tartaro* bei Kaninchen den sehr beachtenswerten Befund erhoben, daß nach peroraler Verabreichung von 25 mg Diphenylhydantoin/kg Körpergewicht eine etwa 5mal größere Konzentration des Stoffes in der Gingiva auftrat als in den übrigen Organen (Speicheldrüsen, Leber, Niere, Zunge).

Das Hydantoin wurde chemisch nach *Hine* und *Kozelka* bestimmt. Vor den italienischen Forschern hatten *Noach*, *Woodbury* und *Goodman* über eine Anreicherung von signiertem Hydantoin in Leber, Niere und Speicheldrüsen berichtet. Wir selbst beabsichtigen jetzt, radioaktiv markiertes Hydantoin zum Nachweis in der Gingiva einzusetzen. Als lokales Reizmoment hat man immer wieder die Beläge an den Zahnhälsen und die Zahnsteinbildungen ins Feld geführt. Auf den ersten Blick scheint dieser Gedanke einleuchtend. Wir wissen ja, daß marginale seröse Gingivitiden gerade auf dem Boden von lokalen Reizen entstehen, wie sie in ganz exquisiter Art vom Zahnstein dargestellt werden. Wir konnten aber eindeutig klinisch belegen, daß die Zahnsteinbildung in keinen Zusammenhang mit dem Auftreten der Affektion zu bringen ist. Diese Beobachtung wird neuerdings von *Apostolou* bestätigt. Wohl pfropft sich durch



a b



c

Abb. 4. Gipsmodelle, welche die kieferorthopädischen Anomalien demonstrieren sollen. In jedem der 3 Fälle ist ein Tiefbiß festzustellen.

den Zahnsteinreiz auf die Hyperplasie eine akute Entzündung auf; sie macht sich histologisch durch das Auftreten von Granulocyten in großer Zahl bemerkbar, aber die lymphocytären und plasmocytären Infiltrationen und der Gehalt an Fibrillen werden davon nicht berührt.

Nach unseren bisherigen Erfahrungen tritt dagegen ein anderer lokaler Befund in den Mittelpunkt des Interesses, der als auslösender Faktor für die Entstehung parodontaler Wucherungen in Frage kommen könnte. Es hat sich nämlich im Verlaufe von Untersuchungen in verschiedenen Epileptikerheilstätten (Bethel bei Bielefeld, Tschugg und Zürich) an etwa 500 Patienten gezeigt, daß bei durchschnittlich über 85% der mit Hyperplasien behafteten Kranken, die zur Vermeidung ihrer Krampfanfälle jahrelang Hydantoin erhielten, ganz bestimmte kieferorthopädische Anomalien zu erheben waren. 86% der Anomalien erwiesen sich als mittlerer bis stark ausgeprägter Tiefbiß (Abb. 4). Da ja Hyperplasien den Frontzahnbereich, etwa von Eckzahn zu Eckzahn,

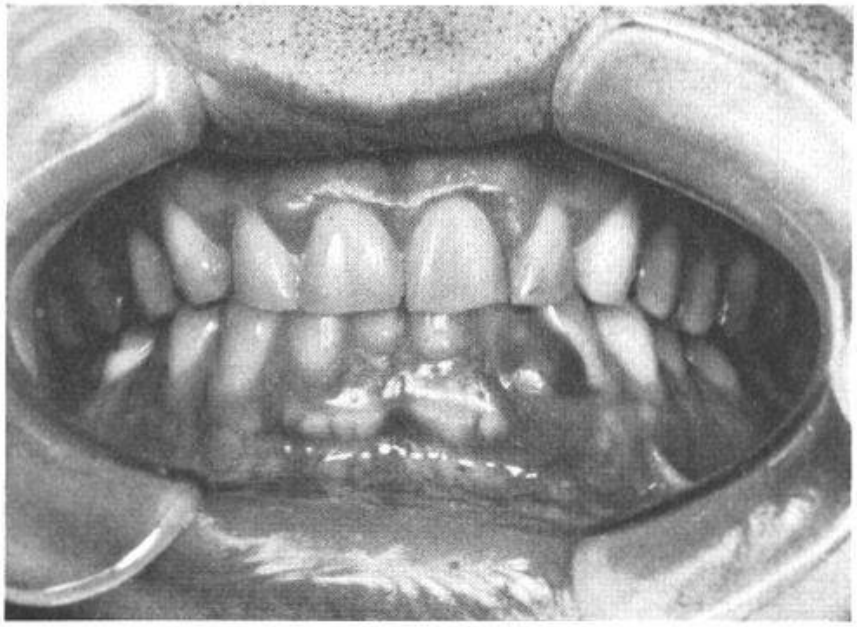


Abb. 5. Umschriebene Hyperplasie zwischen $\overline{|2,3}$ infolge isolierter Überlastung.

und den Oberkiefer bevorzugen, liegt der Gedanke nahe, daß die mechanische Fehlbelastung der Zähne bei der Artikulation vermittels ihrer umbau- und entzündungsfördernden Aktion die Bildung hyperplastischer Parodontopathien begünstigt. Diese Ansicht wird noch durch die Beobachtung gestützt, daß sich um isoliert falsch stehende und deshalb überlastete Zähne Gingivahyperplasien manifestieren können. Solche Bilder sahen wir bei Epileptikern, bei Jugendlichen im Pubertätsalter und bei einem Patienten, der eine Dyshormonose ähnlich einem adrenogenitalen Syndrom hatte (Abb. 5).

Interessanterweise zeigten auch die idiopathischen und Schwangerschaftsfälle ganz ähnliche Verhältnisse: Bei ebenfalls etwa 85% der an Hyperplasien erkrankten Patienten war ein Tiefbiß anzutreffen.

Die Tatsache, daß sowohl Schwangere als auch Epileptiker mit chronischer Hydantoinzufuhr in einem etwa gleich hohen Satz von 30% an Zahnfleischschwellungen leiden, läßt vermuten, daß bei einer gegebenen Häufigkeit von Kieferanomalien im Sinne eines Tiefbisses beim Zusammentreffen mit einer übergeordneten Ursache die Entstehung hyperplastischer Parodontopathien ausgelöst wird.

Weinland und *Windisch* geben ebenfalls eine Erkrankungsquote von 30% für die behandelten Epileptiker an.

Zusammenfassend geht aus unseren Ausführungen hervor, daß es zur Realisierung des hier zur Diskussion gestandenen Krankheitsbildes einer Kombination von übergeordneter und lokaler Ursache bedarf, die am Beispiel einer hormonalen Dysfunktion und einer Kieferanomalie illustriert wurde.

Bezüglich der *Therapie* ist zu sagen, daß die *chirurgische* Abtragung des hyperplastischen Zahnfleisches solange illusorisch ist, als die Patienten Hydantoin erhalten. Die Rezidive stellen sich fast regelmäßig ein.

Die lokale, subgingivale Applikation von Cortisonderivaten wie Prednisolon hat sich uns nur als operative Nachsorge bewährt. Als alleinige *medikamentöse* Maßnahme sahen wir keine befriedigenden Resultate. Eine unterstützende, *kieferorthopädische* Therapie ist dagegen, besonders bei jugendlichen Patienten, mehr erfolgversprechend.

Zusammenfassung

Die Behandlung der Epilepsie und der Trigeminusneuralgie mit Hydantoinen hat das Auftreten von Gingivahyperplasien als Nebenwirkung in 30% der Fälle zur Folge.

Histologisch handelt es sich um paradontale Granulationsgewebsbildungen. Pathogenetisch bewirkt das Hydantoin entweder eine allgemeine oder eine lokale Störung.

Als allgemeines Moment kommen neurovegetative oder endokrine Dysfunktionen in Frage.

Der hormonalen Theorie wird heute der Vorzug gegeben, und eine Hypofunktion des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems angenommen. Einschlägige Tierversuche werden dargelegt.

An lokalen Momenten scheint einmal eine Anreicherung des Medikamentes in der Gingiva möglich. Zum andern werden der Tiefbiß und andere zu Überlastungen führende Kieferanomalien wegen ihrer umbaufördernden Wirkung am Parodontium in den Vordergrund gestellt.

Die Kombination lokaler und übergeordneter Faktoren führt zur Realisierung der parodontalen Hyperplasie.

Zahnstein als lokaler Reiz wird ätiologisch ausgeschlossen. Die *chirurgische*, *medikamentöse* und *kieferorthopädische* Therapie findet Erwähnung.

Résumé

Le traitement de l'épilepsie et de la névralgie du trijumeau par les hydantoïnes a provoqué l'apparition, dans 30% des cas d'une hyperplasie gingivale comme réaction secondaire.

Au point de vue histologique il s'agit d'un tissu de granulation parodontal. Au point de vue pathogénique l'hydantoïne provoque un trouble soit local, soit général.

Comme facteur général l'on trouve des dysfonctions soit d'origine neuro-végétative, soit d'origine endocrinienne.

Mais c'est la théorie endocrinienne qui a aujourd'hui la préférence, et l'on admet qu'il s'agit d'une hypofonction du système hypophysaire-cortico-surrénal. L'auteur présente quelques expériences caractéristiques sur l'animal.

Quant aux phénomènes locaux, il semble qu'il y ait en premier lieu une concentration augmentée du médicament dans la gencive. D'autre part, des anomalies maxillaires provoquant des surcharges de certaines dents jouent un rôle prépondérant, en irritant le paradontium et en le transformant.

La combinaison de facteurs locaux et d'ordre supérieur aboutit à la formation d'une hyperplasie paradontale.

Les dépôts calcaires ne jouent aucun rôle étiologique en tant qu'irritant local.

Puis vient la discussion sur les traitements chirurgicaux, médicamenteux et d'orthopédie maxillaire.

Riassunto

La cura dell'epilessia e della neuralgia del trigemino con idantoina è gravata dall'apparizione, in circa il 30% dei casi, di una iperplasia gingivale quale effetto collaterale.

Dal punto di vista istologico si tratta di formazioni di tessuto di granulazione periodontale. Dal punto di vista patogenetico il disturbo provocato dall'idantoina può essere generale o locale. Quale disturbo generale entrano in linea di conto disfunzioni neurovegetative od endocrine. Si dà oggi la preferenza alla teoria ormonale ammettendo una ipofunzione del sistema ipofiso-corticosurrenale. Vengono esposti esperimenti relativi sull'animale. Quanto ai disturbi locali, anzitutto sembra possibile un deposito del medicamento nella gingiva. D'altra parte viene attribuito un ruolo importante alle anomalie delle mascelle che hanno per conseguenza un sovraccarico funzionale, in quanto tali anomalie contribuiscono alla trasformazione strutturale del paradenzio. Sotto l'influenza concomitante dei fattori locali e di quelli d'ordine superiore citati si realizza l'iperplasia del paradenzio. Si esclude l'importanza del tartaro, dal punto di vista etiologico, quale fattore irritante locale.

Viene considerata la terapia *chirurgica*, *medica* ed *ortodontica*.

Summary

The treatment of epilepsy and trigeminus neuralgia with hydantoin has resulted in 30% of cases in appearance of gingiva hyperplasia as side effect.

Histologically, a parodontal granulation tissue formation was detected. Pathogenetically, hydantoin causes either a general or a local disturbance.

A neurovegative or endocrine dysfunction may be the general moment.

The hormonal theory is nowadays considered more probable, and a hypofunction of the pituitary-adreno-cortical system is supposed. Appropriate animal experiments are shown.

As local moment, a concentration of the medicament in the gum seems possible. Furthermore, anomalies of the jaw which lead to over-straining, may by their stress effect on the parodontium play an important role.

The combination of local and superior factors leads to the result of a parodontal hyperplasia.

Dental calculus as a local stimulus can be ruled out ethiologically.

Discussion is given of the *surgical*, *medicamentous* and jaw *orthopaedic* therapy.

Allerbeck M., *Schlegel D.* und *Triadan H.:* Dtsch. zahnärztl. Z. **15**, 813 (1960). – *Apostolou A.:* Med. Diss., Athen 1961. – *Bonnycastle D. D.* und *Bradley A. J.:* Endocrinology **66**, 355 (1960). – *Bray P. F.*, *Ely R. S.* und *Kelley V. C.:* Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **72**, 583 (1954). – *Costa P. J.*, *Glaser G. H.* und *Bonnycastle D. D.:* Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **74**, 88 (1955). – *Drake E.*, *Haury V. G.* und *Gruber C. M.:* Arch. int. Pharmacodyn. **63**, 288 (1939). – *Merritt H. H.* und *Putnam T. J.:* Science **85**, 525 (1937); J. Amer. med. Ass. **111**, 1068 (1938). – *Noach E. L.*, *Woodbury D. M.* und *Goodman L. S.:* J. Pharmacol. exp. Ther. **122**, 301 (1958). – *Oppenheimer J. A.*, *Fisher L. V.*, *Nelson K. M.* und *Jailer J. W.:* Clin. Endocr. **21**, 252 (1961). – *Scarzelli M.* und *Belletti R.:* Minerva med. **17**, 519 (1949). – *Schlegel D.* und *Triadan H.:* Med. Mschr. **15**, 88 (1961). – *Staple P. H.:* Lancet **260**, 1074 (1951). – *Triadan H.:* Dtsch. zahnärztl. Z. **15**, 363 (1960); **17**, 216 (1962). – *Triadan H.* und *Schlegel D.:* Stoma (Heidelb.) **13**, 193 (1960). – *Valletta G.*, *Police P.*, *Cajazzo S.* und *Tartaro S.:* Arch. Stomat. **2**, 257 (1961). – *Weinland W. L.:* Nervenarzt **21**, 119 (1950). – *Weinland W. L.*, *Weinland G.* und *Windisch M.:* Nervenarzt **20**, 421 (1949).

Diskussion

W. Jadassohn (Genève): Les toxicodermies à la mésantoïne sont rares, mais elles peuvent être mortelles, en se manifestant par le tableau d'une maladie de Lyell (toxic epidermal necrolysis).

H. R. Mühlemann (Zürich): Diphenylhydantoin fördert auch die Wundheilung (*Shapiro*), die Zerreißfestigkeit experimenteller Wunden (*Shafer*). Es ist fibroblastenstimulierend im Zahnfleischexplantat (*Shafer*). Da es sich im Zahnfleisch anreichern soll (*Triadan*), da es nur im entzündeten Zahnfleisch Hyperplasien verursacht, da es im neutral-sauren Milieu ausfällt, ist eine rein lokal bedingte Bindegewebswucherung auch in Betracht zu ziehen. Die von *Triadan* beobachteten Fremdkörperriesenzellen stehen mit einer solchen Auffassung im Einklang.

A. Labhart (Zürich): Die Feststellung von Herrn Triadan, daß das Hydantoin an der Nebennierenrinde angreift und offenbar die Hormonbildung hemme, hat mich sehr interessiert. Ich habe zwei Fragen:

1. Wurden bei diesen Patienten auch klinische Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz, also eines Morbus Addison gefunden und wurden ACTH-Tests ausgeführt, die allein

für eine primäre Nebennierenrindeninsuffizienz beweisend sind, während die 17-Ketosteroide kein gutes Korrelat der Rindenfunktion darstellen?

2. Ist Ihnen bekannt, daß solche Zahnfleischveränderungen bei Addison-Patienten vorkommen? Ich habe sie bei Addison-Patienten nie gesehen, und deshalb scheint mir doch wohl dem lokalen Faktor in der Hydantoinwirkung die größere Bedeutung zuzukommen.

F. Georgi (Basel) teilt die Ansicht von *Jadassohn*, daß Mesantoin gelegentlich wenig gut vertragen wird. Mit den übrigen Hydantoinpräparaten wurden im Laufe von zwanzig Jahren nur vereinzelte Zahnfleischveränderungen beobachtet. Die Frage war, ob der anscheinend große Prozentsatz an Störungen durch Hydantoinmedikation, wie sie der Vortragende beschreibt, in der Hauptsache nicht lediglich auf einer «Überdosierung» beruht; man muß sich auch fragen, ob in diesem Fall die Tierversuche Rückschlüsse zulassen; dies umsomehr, als von unserer Klinik im übrigen keine Hydantoinschädigungen beobachtet wurden. Andernfalls würden ja die Angaben des Referenten zu einer entscheidenden Änderung der üblichen Praxis der Medikation von Hydantoin führen müssen.

H. Triadan (Schlußwort): *Zur Frequenz der Gingivahyperplasien als Folge der Hydantoinmedikation:* Nach unseren Untersuchungen an einer größeren Patientenzahl erkranken wirklich etwa 30% der Patienten, die chronisch Hydantoine erhalten, an parodontalen Hyperplasien, wobei das Alter wesentlich zu berücksichtigen ist: Ein niedrigerer Prozentsatz dürfte wohl dann zustande kommen, wenn vorwiegend ältere Patienten, jenseits etwa des 40. Altersjahres untersucht werden. In der Literatur erscheinen sogar für Jugendliche wesentlich höhere Zahlen (60% und mehr).

Zur Dosierung: Die von uns untersuchten Patienten erhielten etwa durchschnittlich 0,3 g Diphenylhydantoin/die.

Zur Nebennierenrinden-Dysfunktion: Bray, Ely und *Kelley* konnten doch immerhin feststellen, daß nach intramuskulärer Injektion von 25 IE ACTH unter Hydantoinmedikation stehende Kinder mit einer kleineren Erhöhung der Plasma-17-Hydroxycorticoide reagierten als normale, medikamentfreie oder nicht mit Hydantoin behandelte Kinder.

Zu den Untersuchungen über die Wundheilung: Wir sind von der Vorstellung ausgegangen, daß das Hydantoin durch seine proliferationsfördernde Aktion schnellere und intensivere Granulationsgewebsbildungen bei der Wundheilung bewirken könnte. Wir haben aber, anders als amerikanische Autoren (*Shapiro*), einen lokalen Hydantoinreiz gesetzt, und die Wundheilung klinisch und histologisch beobachtet.

Zur Bemerkung von Herrn Prof. Mühlemann, daß das Parodontium wegen seines praktisch nie entzündungsfreien Zustandes bei einer wie auch immer gearteten Stimulation eher als anderes Gewebe zur Hyperplasie neigen könnte, dürfen wir sagen, daß gerade die von uns herausgestellten kieferorthopädischen Anomalien als wesentliches konditionales lokales Moment für die Entstehung gingivaler Hyperplasien in ganz besonderem Maße durch erhöhte Beanspruchung des Gewebes entzündliche und Umbauprozesse im Parodontium hervorrufen. Diese Beobachtung dürfte sich also sehr gut in die Vorstellungen von *Mühlemann* einfügen.