

Zur Pharmakologie psychotroper Wirkstoffe

Autor(en): **Weidmann, H.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **103 (1961)**

Heft 4

PDF erstellt am: **17.05.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-590036>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Résumé

Cet exposé nous donne une vue d'ensemble sur l'état actuel des recherches et de la lutte contre la péripneumonie des bovidés. Il rappelle qu'en mars 1960 a eu lieu à Melbourne une conférence internationale d'experts. Ces derniers proposèrent de désigner l'agent de cette maladie sous le nom de *Mycoplasma mycoides*; ils é mirent le vœu d'activer les recherches surtout pour le diagnostic et la vaccination préventive.

Riassunto

La relazione dà uno sguardo alla stato attuale delle indagini sulla pleuropolmonite contagiosa dei bovini e la lotta contro di essa. L'autore riferisce su di una conferenza tecnica internazionale tenuta a Melbourne nel marzo 1960. I partecipanti proposero di designare ormai il rispettivo agente infettivo col nome di *Mycoplasma mycoides* ed espressero il desiderio che siano energicamente intensificati i lavori d'indagine soprattutto nella diagnostica e nella vaccinazione preventiva.

Summary

A review of the present state of investigation and control of lung sickness in cattle. An international conference took place at Melbourne March 1960. It was proposed to call the etiological agent *Mycoplasma mycoides*. The congress wishes that the investigations should be pushed forward especially regarding diagnostic and preventive immunization.

Literatur

Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle, Wassermann, Kraus und Uhlenhuth 1929–1931. – Studies on Contagious Pleuro-Pneumonia of Cattle Campell und Turner 1936. – O. J. E. Bulletin Nos. 7–8 Juillet/Août 1960, S. 1043.

Aus den Pharmakologischen Laboratorien der SANDOZ AG, Basel
Direktor: Dr. A. Cerletti

Zur Pharmakologie psychotroper Wirkstoffe¹

von H. Weidmann

Die im folgenden gewählte Darstellung über psychotrope Pharmaca soll in erster Linie über die experimentell-pharmakologischen Eigenschaften dieser Stoffklasse orientieren. Im Mittelpunkt der Ausführungen steht also eine

¹ Nach einer am 15. Juni 1960 vor der Veterinär-medizinischen Fakultät der Universität Zürich gehaltenen Gastvorlesung.

Beschreibung und Analysierung der Wirkungen anhand von Tierversuchen. Klinische Wirkung und Anwendung werden insoweit besprochen, als dies für das allgemeine Verständnis des Gebietes notwendig erscheint. Zu einer eingehenderen klinischen Orientierung kann u. a. die Darstellung von Labhardt herangezogen werden. Eine die veterinärmedizinische Klinik betreffende Übersichtsarbeit liegt unseres Wissens nicht vor.

Unter der Gruppenbezeichnung «psychotrope Wirkstoffe» oder Psychopharmaca werden Substanzen zusammengefaßt, welche das psychische Verhalten des menschlichen und tierischen Organismus unter normalen und pathologischen Bedingungen direkt oder indirekt zu beeinflussen vermögen. Der Angriffspunkt der Stoffe dürfte zur Hauptsache direkt am Nervensystem erfolgen, jedoch sind indirekt über den Stoffwechsel und das endokrine System ausgelöste psychische Effekte ebenfalls möglich. Die Prägung des Begriffes Psychopharmakologie ist neueren Datums, doch läßt sich der Gebrauch von Substanzen zur Beeinflussung der Psyche bis in die Anfänge der Medizingeschichte zurückverfolgen. Die meist mit magischen Vorstellungen und kultischen Handlungen verknüpfte Anwendung psychoaktiver Drogen früherer Zeiten außer acht lassend, wenden wir uns kurz den Anfängen einer kontrollierten chemischen Behandlung der Psychosen zu; diese Anfänge liegen nur erstaunlich kurze Zeit zurück. 1920 erfolgte die Einführung der Dauerschlafbehandlung mit Barbituraten (Klaesi), in den dreißiger Jahren die Einführung der Schock- und Comatherapie mit Insulin (Sakel 1933) und mit Cardiazol (Meduna 1934). Etwas später fanden Elektroschockbehandlung (Cerletti 1938) und Lobotomie (Moniz 1938) ihren Eingang. Erst 15 Jahre nach diesen auf reiner Empirie aufgebauten Behandlungsmethoden begann die dramatische Aktivierung und Ausweitung der medikamentösen Therapie seelischer Erkrankungen. Dieser Auftrieb auf dem Gebiet zentralwirksamer Pharmaca ist sicherlich durch das seit Jahrzehnten rege theoretische Interesse an der Physiologie und Pathologie des Zentralnervensystems gefördert worden; es war aber doch die Entdeckung der Substanzen selbst, welche letztlich den Anstoß für die neueste medizinische Richtung der Psychopharmakologie gegeben hat. Dabei hat die Basler chemische Industrie einen bedeutenden Anteil an der Entwicklung der neuen Disziplin, sind doch zwei der drei ersten neuartigen psychoaktiven Substanzen aus ihren Laboratorien hervorgegangen.

Es ist ohne weiteres verständlich, daß die ersten Stoffe, welche derart unerwartete Fortschritte in der Behandlung der Psychosen mit sich gebracht hatten, in der Klinik zunächst nicht auf psychiatrischen Indikationsgebieten eingesetzt worden waren, da die im Tierversuch gefundenen zentral-nervösen Wirkungen keineswegs eine Interpretation in dieser Richtung zuließen. Erst die auf empirischer Basis aufgebaute Entdeckung der klinischen Wirksamkeit machte auf die Signifikanz gewisser am Tier gewonnener pharmakodynamischer Effekte aufmerksam. Heute hat sich die experimentelle Pharmakologie wirksam in den Entwicklungsprozeß zur Auffindung neuer Substanzen

eingeschaltet. An der frühesten klinischen Entwicklungsphase waren in erster Linie die dämpfenden Psychopharmaca beteiligt. Zur Dämpfung der psychischen Erregung, als Hauptproblem der Psychiatrie, wurden vor der Entdeckung der psychotropen Wirkstoffe Sedativa/Hypnotica verwendet. Diese Stoffklasse zeichnet sich dadurch aus, daß ihre Wirkung proportional der Dosierung von Beruhigung über Schläfrigkeit und Schlaf bis zur Narkose zunimmt. Einen grundsätzlich anderen Wirkungstypus besitzen die dämpfenden Psychopharmaca: sie hemmen die krankhafte Erregung des Psychotikers ohne – auch in höchsten Dosen – Schlaf oder Narkose zu verursachen. Es handelt sich demnach bei diesen Substanzen um Beruhigungsmittel im eigentlichen Sinne. Neben diesem eher als unspezifisch anzusprechenden, Überaktivität und psychomotorische Erregung dämpfenden Effekt scheint den Stoffen eine besondere Wirkung auf die schizophrene und manisch-depressive Psychose zuzukommen, indem sie die emotionelle Stumpfheit, den abnormen Denkprozeß und die falschen Sinneseindrücke des psychisch Kranken in günstigem Sinne zu beeinflussen vermögen. Die Normalisierung der Störung der emotionellen und gedanklichen Prozesse geht einher mit einer Dämpfung der Angstgefühle, welche im subjektiven Symptomenbilde des Psychotikers oft eine dominierende Stellung einnehmen. Durch Anpassung der Dosierung oder Verwendung schwächer wirksamer Präparate wurde die Anwendungsmöglichkeit der zentral dämpfenden Pharmaca auch auf das weite Feld der psychosomatischen Medizin ausgedehnt. In neuerer Zeit ist durch das Auffinden aktivierender Psychopharmaca auch die Behandlung des depressiven Formenkreises der Psychosen möglich geworden.

Bevor wir auf unser Hauptanliegen, die experimentelle Psychopharmakologie, eingetreten können, muß die grundsätzliche Frage beantwortet werden, ob die Anwendung dieses Ausdruckes gerechtfertigt ist. Dazu müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein, nämlich, daß das Versuchstier eine Psyche oder Seele besitzt und daß psychoaktive Substanzen einer Prüfung im Tierexperiment zugänglich sind. Was die erste Voraussetzung betrifft, so ist entscheidend, ob der tierische Organismus (gemeint ist in erster Linie das Säugetier) das für den Ablauf psychischer Funktionen notwendige Substrat besitzt. Mehrheitlich wird die Auffassung vertreten, daß der Sitz der Psyche ins Stammhirn, in die Stammganglien, zu verlegen sei. Diese Hirnstruktur weist entwicklungsmäßig keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Mensch und Wirbeltier auf. Einige psychische Grundfunktionen des Menschen (Bleuler) sind denn auch diesen Tieren eigen, wie zum Beispiel Empfindung, Gedächtnis, Affektivität (Emotionen, Gefühl von Lust und Unlust), Aufmerksamkeit (Tenazität, Vigilant). Somit sind auch beim Tier diejenigen anatomischen und funktionellen Voraussetzungen erfüllt, an welche das Vorhandensein der Psyche gebunden ist.

Wie verhält es sich mit der Erfassung psychischer Reaktionen beim Tier? Das psychische Erleben ist eine an das Großhirn gebundene Funktion und demzufolge von der Entwicklungsstufe dieses Organs abhängig. Es ist deshalb beim Tier keine derart differenzierte Ausdrucksweise psychischer Vorgänge zu erwarten wie beim Menschen (Sprache). Immerhin reichen – wie wir im folgenden sehen werden – die vom Standpunkt des Experimentators

aus gesehen – spärlichen Formen der Äußerung zum Beispiel von Ratte und Maus aus, um einzelne psychische Grundfunktionen studieren und messen zu können.

TABELLE 1

Methoden zur Prüfung zentraler Wirkungen

Allgemeine Methoden

Messung der motorischen Aktivität
(Erregung, Beruhigung, Hypnose)

Messung motorischer Störungen
(Ataxie, Tremor, Katalepsie)

Messung vegetativer Reaktionen
(Mydriase, Miose, Hyperthermie, Hypothermie, Hyperglykämie, Piloerektion, Herz-, Kreislauf- und Atmungsreaktionen)

Messung von Synergismen und Antagonismen
(Potenzierung der Barbituratnarkose, Hemmung der Amphetaminerregung)

Eigentliche psychopharmakologische Methoden

Bewertung des Verhaltens

- a) anhand motorischer Reaktionen
(Hemmung, Förderung bedingter Reaktionen, Zähmungs- und Angstreaktionen, Lernfähigkeit, soziales Verhalten)
- b) anhand der psychische Vorgänge begleitenden, vegetativen Reaktionen
(emotionelle Defäkation, Piloerektion, Hyperthermie, Mydriase)

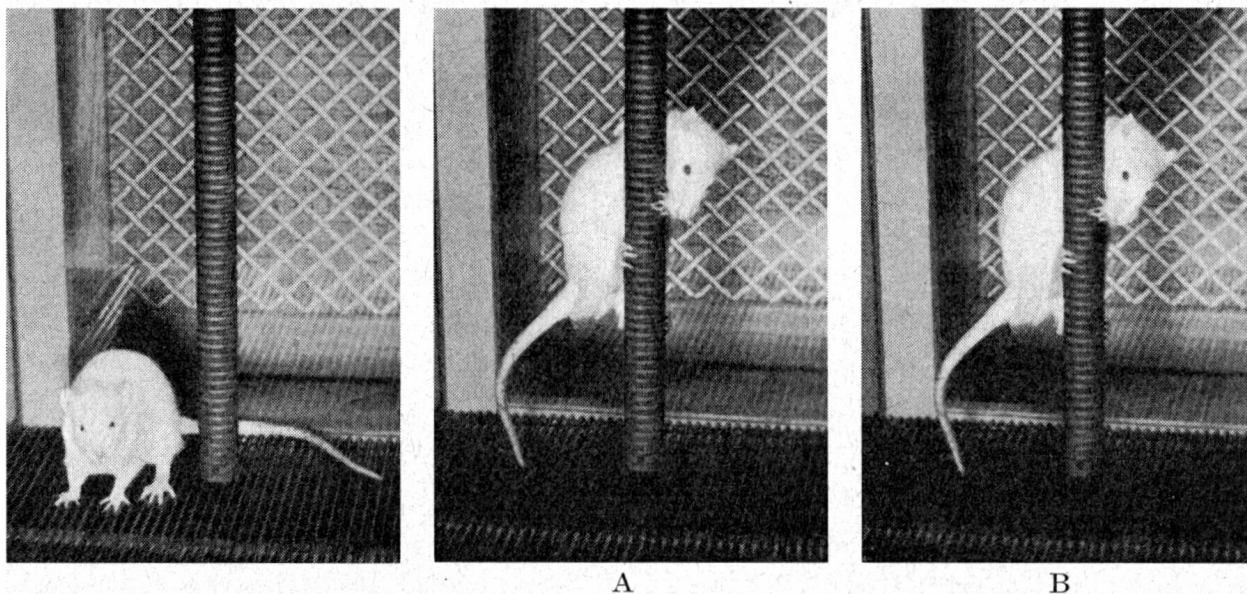
Methoden zur Erfassung des Wirkungsortes und des Wirkungsmechanismus

Messung bioelektrischer Vorgänge
(elektrische Aktivität regionaler Hirnpartien, wie Neocortex, Formatio reticularis)

Messung biochemischer Vorgänge
(Änderungen des Gehaltes von biogenen Aminen und Aminosäuren im Gehirn oder in einzelnen Gehirnpartien)

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die am häufigsten verwendeten Methoden zur Erfassung zentral-nervöser Stoffwirkungen. Auf eine Besprechung der «allgemeinen Methoden» kann verzichtet werden, da diese Versuchsanordnungen seit langem die Grundlage zum Erfassen zentraler Effekte darstellen, ohne unbedingt an die speziellen Bedürfnisse des Psychopharmakologen angeglichen zu sein. Dagegen soll auf die Versuchsanordnungen näher eingetreten werden, welche als Konsequenz der psychopharmakologischen Forschung der letzten Jahre entwickelt worden sind und unter dem Begriff der experimentellen Verhaltensstudien zusammengefaßt werden können. Dabei bestehen grundsätzlich zwei Möglichkeiten, nämlich das Studium des Verhaltens auf Grund motorischer Reaktionen einerseits und das Studium der im Gefolge der psycho-motorischen Vorgänge auftretenden vegetativen Reaktionen andererseits.

Als Hilfsmittel zur Beurteilung des Verhaltens anhand motorischer Reaktionen sind die bedingten Reflexe oder richtiger – da es sich nicht um



A

B

Abb. 1. Versuchsanordnung zur Auslösung und Beurteilung einer bedingten Fluchtreaktion bei der Ratte. Ratten werden in einen speziellen Versuchskäfig gesetzt, dessen Fußboden mit Metallstäben ausgekleidet ist. Dadurch kann den Tieren ein schwacher elektrischer Reiz an die Pfoten verabreicht werden und eine Flucht – das heißt die unbedingte Reaktion – auf die im Käfigzentrum angebrachte vertikale Stange erzwungen werden (A). Läßt man 5 Sekunden vor Verabfolgung des elektrischen Reizes als bedingenden Stimulus – gewissermaßen als Warnsignal – einen Lautsprecherton konstanter Intensität und Frequenz ertönen, so erlernen die Tiere die enge zeitliche Verknüpfung zwischen bedingendem und schmerzhaftem Reiz, und nach etwa 100 Versuchen erklettern sie die Stange regelmäßig schon beim Ertönen des akustischen Warnsignals, vollbringen also eine korrekt ausgeführte Fluchtreaktion (B). Zwei verschiedene Beweggründe lösen also schließlich eine äußerlich gleich ablaufende Reaktion aus. Einer quantitativen Bestimmung zugänglich sind der Prozentsatz der korrekt ausgeführten bedingten Reaktionen sowie die Reaktionszeit, welche als Zeit vom Einsetzen des bedingenden akustischen Reizes bis zum Erklettern der Stange definiert ist.

einen reflektorischen Vorgang im eigentlichen Sinne, sondern um eine komplexe Reaktionsfolge handelt – die bedingten Reaktionen besonders geeignet. Von den mannigfaltigen Versuchsanordnungen, welche im Prinzip alle auf den grundlegenden Arbeiten von Pavlov basieren, sei hier in Abb. 1 das Vorgehen zur Auslösung einer bedingten Fluchtreaktion bei Ratten näher dargestellt und beschrieben. Nach Auffassung vieler Experimentatoren kann anhand des Ablaufes einer bedingten Fluchtreaktion die Angst eines Versuchstieres bzw. deren Dämpfung oder Steigerung unter medikamentöser Beeinflussung objektiv erfaßt werden. Danach würde das Tier also zum Handlungsablauf getrieben infolge Angst vor dem strafenden Reiz, womit gleichzeitig auch gesagt wäre, daß der Angstzustand sich im motorischen Verhalten des Tieres widerspiegelt. Gestützt wird diese Auffassung durch die Beobachtung, daß Neuroleptica, welche in der Klinik Angst- und Spannungszustände dämpfen, imstande sind, die bedingte Fluchtreaktion selektiv zu hemmen.

Es fehlt allerdings nicht an Hinweisen, daß dieses rein auf das motorische Verhalten ausgerichtete methodische Vorgehen für die Erfassung psychischer Vorgänge und demzufolge für das Testieren psychoaktiver Wirkstoffe wenn nicht falsch, so doch nur von untergeordneter Bedeutung ist. Neuere Unter-

suchungen haben nämlich gezeigt, daß die therapeutische Wirksamkeit von Phenothiazin-Neuroleptica am ehesten mit der Hemmung emotioneller Reaktionen im Tierversuch vergleichbar ist, während die Hemmung der motorischen Aktivität und der bedingten Fluchtreaktion eher mit klinischen Nebenerscheinungen, wie extrapyramidale Störungen in Parallele gesetzt werden können, also auf einer zentral bedingten motorischen Antriebshemmung der Versuchstiere beruhen. Beim Tier – wie beim Menschen – sind emotionelle Vorgänge eng mit der Tätigkeit des vegetativen Nervensystems gekoppelt. Es liegt deshalb nahe, die Emotionalität des Tieres auf Grund vegetativer Begleiterscheinungen zu erfassen. Theoretisch könnte jede emotionell ausgelöste vegetative Reaktion zum Studium psychopharmakologischer Stoffwirkungen herangezogen werden. Praktisch kommt jedoch nur das Experimentieren mit am wachen Tier quantitativ faßbaren Effekten in Frage, wie etwa emotionell ausgelöste Hyperthermie beim Kaninchen oder Mydriase bei der Maus. Eine weitere Möglichkeit zur Erfassung vegetativ-emotioneller Reaktionen demonstriert Abb. 2.

Die orientierende Darstellung einiger Methoden zur Testierung psychoaktiver Substanzen leitet über zur Besprechung der charakteristischen pharmakologischen Wirkungen dieser Stoffklasse. Es handelt sich bei den Psychopharmaca keineswegs um eine chemisch einheitliche Stoffklasse, vielmehr sind bis heute bereits die mannigfaltigsten Typen von Verbindungen wirksam gefunden worden. Auf Fragen bezüglich Struktur und Wirkung kann hier nicht eingegangen werden. Um wenigstens einen Begriff über die Vielfalt der Chemie der psychotropen Pharmaca zu geben, sind in Tab. 2



Abb. 2. Während des bedingten Fluchtreaktionstestes zeigen die Ratten einen typischen Spannungs- und Erregungszustand, der sich in Piloerektion, angespannter Körperhaltung und vermehrter Kotentleerung (im folgenden als emotionelle Defäkation bezeichnet) äußert. Die emotionelle Defäkation bzw. deren medikamentöse Hemmung kann anhand der Faecesballen, die in einer 10minütigen, 10 Fluchtversuche umfassenden Periode ausgestoßen werden, quantitativ erfaßt werden.

TABELLE 2

Psychopharmaka
(Psychotrope oder phrenotrope Substanzen)

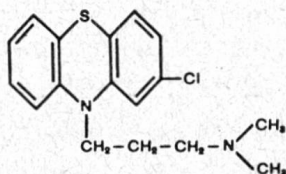
I. Psychisch dämpfende Substanzen

1. Neuroleptica (Neuroplegica, -Major Tranquillizers-)

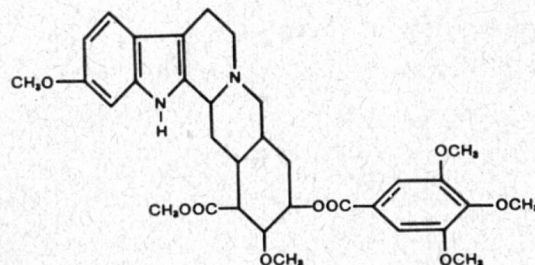
Wirkung: antipsychotisch und psychisch dämpfend

Indikation: Angst-, Erregungs-, Verwirrungszustände, Halluzinationen und Wahnideen als Folge von organischen, schizophrenen und manisch-depressiven Psychosen, Depressionen, vegetative Störungen, Neurosen.

Vertreter: Chlorpromazin (Largactil®)



Reserpin (Serpasil®)



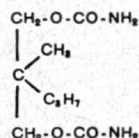
2. (Minor-) Tranquillizers (Ataractica, Antiphobica, Relaxantia)

a) Interneuronenblocker

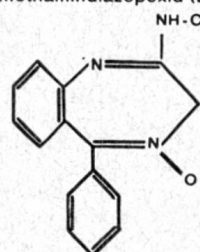
Wirkung: allgemein sedativ und entspannend, **nicht** antipsychotisch

Indikation: Innere Spannung und Angst, psychogene Depressionen, Neurosen

Vertreter: Meprobamat (Miltown®)



Methamindiazepoxid (Librium®)

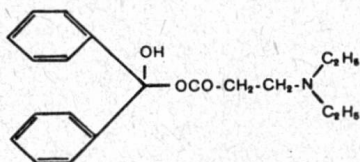


b) Vegetative Wirkstoffe

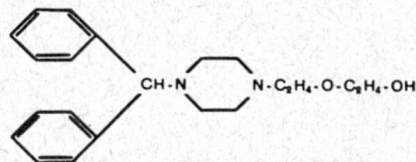
Wirkung: allgemein sedativ und entspannend, vegetativ stabilisierend

Indikation: Psychoneurosen verbunden mit Angst- und Zwangszuständen

Vertreter: Benactyzin (Suavitil®)



Hydroxyzin (Atarax®)



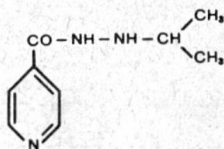
II. Psychisch aktivierende Substanzen

1. Antidepressiva (-Psychoenergizers- und Thymoleptica)

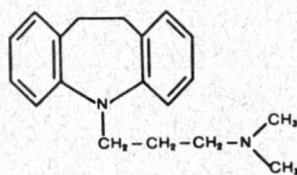
Wirkung: antidepressiv, antriebsfördernd und stimmungshebend

Indikation: Depressionen (vor allem endogener und involutiver Art)

Vertreter*: Iproniazid (Marsilid®)



Imipramin (Tofranil®)



*) Iproniazid als Vertreter der Gruppe der Monoaminoxidase-Hemmstoffe wird wirkungsmässig als -Psychoenergizer- bezeichnet, das von den Phenothiazinen abgeleitete Imipramin als Thymolepticum.

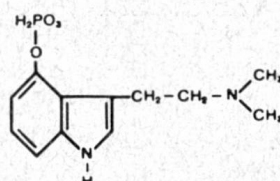
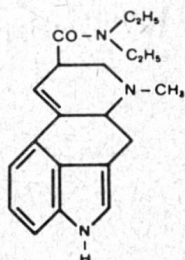
2. Psychotomimetica (Phantastica, -Hallucinogens-)

Wirkung: psychotisch

Indikation: Unterstützung in der Psychotherapie, evtl. Depressionen

Vertreter: Lysergsäureäthylamid (LSD, Delysid®)

Psilocybin



je zwei typische Vertreter aus jeder Wirkungsgruppe angeführt. Die Tabelle stellt gleichzeitig eine auf den heutigen Stand der Kenntnisse zugeschnittene terminologische Einteilungsmöglichkeit der Stoffklasse dar, wobei für die Abgrenzung unter den Gruppen klinische und pharmakologische Gesichtspunkte maßgebend sind. Die stichwortartige Charakterisierung der klinischen Wirkung und Indikation soll das Verständnis für die gewählte Gruppeneinteilung erleichtern.

Die pharmakologische Besprechung der zentral dämpfenden Substanzen aus der Gruppe der Neuroleptica beginnt mit den Phenothiazinderivaten. Unter diesen befindet sich das Präparat, welches den Anstoß für die rasante Entwicklung in der medikamentösen Behandlung der Psychosen gegeben hat, nämlich das Chlorpromazin. Auf welchen Umwegen Fortschritte in der Pharmakotherapie zustandekommen können, geht aus dem Werdegang dieses Präparates hervor: etwa 1944 wurde in Frankreich und Amerika die Erforschung der Phenothiazinderivate als Chemotherapeutika, insbesondere gegen Protozoenerkrankungen aufgenommen. Mangelnder Erfolg veranlaßte die amerikanische Forschergruppe zur Aufgabe des Projektes, während die Franzosen im Verlaufe der Untersuchung 1945 zu Stoffen mit erheblicher Antihistaminwirkung gelangten. Die Hemmwirkung vagaler und sympathischer Effekte sowie die verstärkende (potenzierende) Wirkung gegenüber Anästhetica, Analgetica und Hypnotica führten zur Verwendung der Substanzen als Anästhesiehilfsmittel. Erinnerung sei hier nur an den seinerzeit weitverbreiteten Modebegriff der «hibernation artificielle». Unter die zu diesen Zwecken verwendeten Stoffe gehörte auch das 1950 synthetisierte Chlorpromazin, dessen Anwendungsbereich sich von der Chirurgie und inneren Medizin auf die Psychiatrie ausdehnte, nachdem es 1952 von Delay und Deniker erstmals als Mittel zur Therapie der Geisteskrankheiten beschrieben worden war.

Für den Pharmakologen stellt sich die grundsätzliche Frage, wodurch sich zentral dämpfende Stoffe vom Typus der Neuroleptica von den klassischen zentral beruhigenden Stoffen vom Typus der Sedativa/Hypnotica unterscheiden. Aus Tab. 3, welche die Wirkung der genannten Stoffe auf das motorische und bedingte Verhalten von Mäusen und Ratten in Form einer Gegenüberstellung illustriert, geht als wesentlichster Befund hervor, daß Neuroleptica im Gegensatz zu Schlafmitteln auch in höchsten Dosen nie zu Narkose führen, das heißt, die Versuchstiere sind auch bei ausgeprägtesten Zeichen der Beruhigung sofort und leicht weckbar. Die erregungsdämpfende Wirkung der Neuroleptica im Tierversuch ist in Abb. 3 zum Ausdruck gebracht. Wiederum im Gegensatz zu gewöhnlichen Beruhigungsmitteln werden unspezifische Erregungsformen stärker gehemmt als physiologische triebbedingte Erregungszustände. Die für Sedativa/Hypnotica in niedrigen Dosen excitatorische Phase fehlt den neuroleptischen Stoffen. Ebenso wenig kann eine, die Barbituratwirkung kennzeichnende Ataxie beobachtet werden. Ein weiteres Charakteristikum der Neuroleptica ist die selektive Hemmung

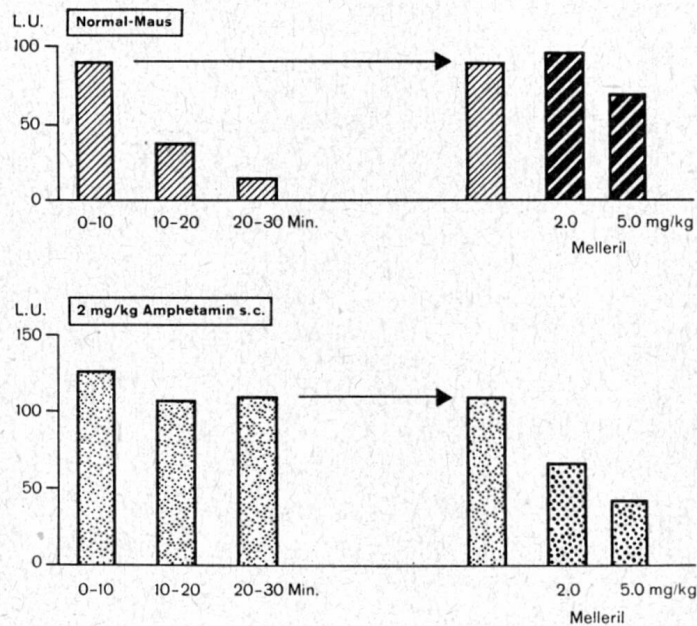


Abb. 3. Wirkung von Thioridazin (Melleril®) auf die Bewegungsgröße der Maus. Methodisch wird so vorgegangen, daß Mäuse in einen 20×30 cm großen Plexigaskäfig gebracht werden, der in seiner Querrichtung zweimal von einem Lichtstrahl durchbrochen wird. Bei der freien Bewegung der Tiere kommt es zu Unterbrechungen des Lichtstrahles (L. U.), die mittels eines Photowiderstandes erfaßt und in einem Zählwerk summiert werden. Oben ist die Aktivität der Normalmaus, unten diejenige der mit Amphetamin vorbehandelten Maus dargestellt. Initial, das heißt während der ersten 10 Minuten, ist die Normalmaus sehr bewegungsaktiv, sie beruhigt sich aber nach 20 Minuten deutlich (oben links). Diese anfängliche suchtriebsbedingte Aktivität wird durch 2 und 5 mg/kg Melleril nicht bzw. nur geringgradig abgeschwächt (oben rechts). Nach Amphetaminvorbehandlung (unten) bleibt die Maus während der ganzen Meßperiode von 30 Minuten erregt. 20–30 Minuten nach Einbringen der Tiere in den Prüfkäfig erfassen wir somit eine ausschließliche Amphetamin-bedingte Erregung, die ungefähr gleich groß ist wie die physiologische initiale Aktivitätsphase (unten links). Diese ungerichtete Amphetaminerregung wird durch 2 und 5 mg/kg Melleril stark abgeschwächt (unten rechts).

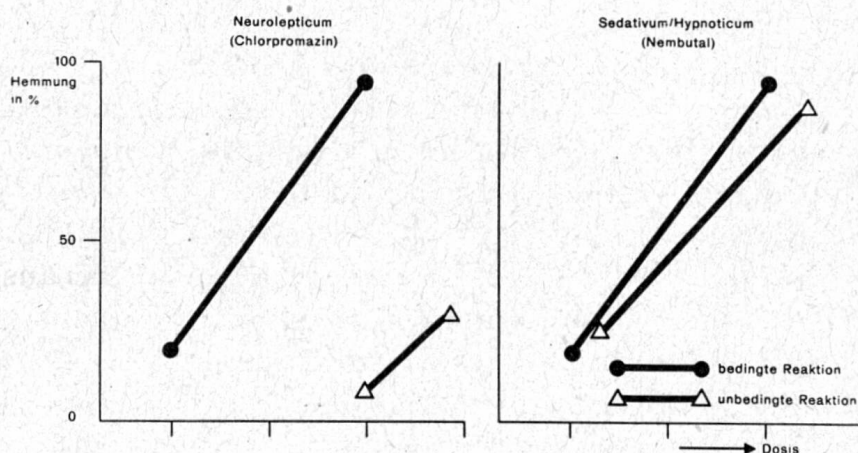


Abb. 4. Schematische Darstellung der Beeinflussung einer bedingten und unbedingten Fluchtreaktion bei der Ratte durch Chlorpromazin und Nembutal. Während Chlorpromazin in Dosen, welche die bedingte Reaktion vollständig hemmen, die unbedingte Reaktion praktisch unbeeinflusst läßt, hemmt Nembutal in adäquaten Dosen bedingte und unbedingte Reaktion in gleichem Ausmaß.

TABELLE 3

Beeinflussung der motorischen Aktivität der Maus und des bedingten Verhaltens der Ratte durch ein Neurolepticum und ein Sedativum/Hypnoticum.

Neurolepticum
(Chlorpromazin)

Sedativum/Hypnoticum
(Nembutal)

Motorische Aktivität

Beruhigung ohne Ataxie
in kleinen Dosen

Erregung in kleinen Dosen

Katalepsie in großen Dosen

Beruhigung mit Ataxie bzw. Narkose in
großen Dosen

Bevorzugte Hemmung der
Amphetaminerregung

Verstärkung der
Amphetaminerregung

Bedingtes Verhalten

Selektive Hemmung der
bedingten Fluchtreaktion

Hemmung der bedingten und
unbedingten Fluchtreaktion

Hemmung der emotionellen
Reaktion

Hemmung der emotionellen
Reaktion

bedingter Reaktionen: während Sedativa/Hypnotica bedingte und unbedingte Reaktionen in etwa gleichem Ausmaße hemmen, schwächen Neuroleptica die Reaktionsstärke auf psycho-sensorische Reize ab, ohne die Reaktion auf bedrohliche (schmerzhaft) Reize zu dämpfen (Abb. 4). Die Aussagekraft dieses Befundes wird nun allerdings herabgemindert durch die Beobachtung, daß die Hemmung der bedingten Reaktion nicht als Ausdruck einer anti-emotiven Wirkung der Neuroleptica zu werten ist, sondern die Folge einer generellen Antriebshemmung darstellt. Die Phenothiazine verursachen nämlich bei Ratten einen durch Passivität, Antriebslosigkeit und wächserne Biegsamkeit (*Flexibilitas cerea*) der Gliedmassen gekennzeichneten Zustand, welcher als Katalepsie bezeichnet wird (Abb. 5). Dieser kataleptische Effekt der Substanzen verläuft wirkungsmäßig auffallend parallel zur Hemmung der bedingten Fluchtreaktion, was darauf hindeutet, daß beide Wirkungen letztlich auf ein und denselben Wirkungsmechanismus zurückzuführen sind.

Diese Überlegungen führten dazu, neben den motorische Reaktionen wertenden Testen, Versuchsanordnungen zur Erfassung anti-emotioneller Wirkungen der Phenothiazinderivate aufzubauen. Bereits früher wurde darauf hingewiesen, daß Ratten, welche dem bedingten Fluchtreaktionstest unterworfen werden, gespannte Körperhaltung, Piloerektion und gesteigerte Kotentleerung zeigen (Abb. 2). Diese emotionellen Reaktionen werden durch einzelne Phenothiazinderivate in Dosen gehemmt, welche die bedingte Reaktion selbst praktisch noch unbeeinflusst lassen, wie im Beispiel der emotionellen Defäkation gut zum Ausdruck kommt (Tab. 4). Daraus kann

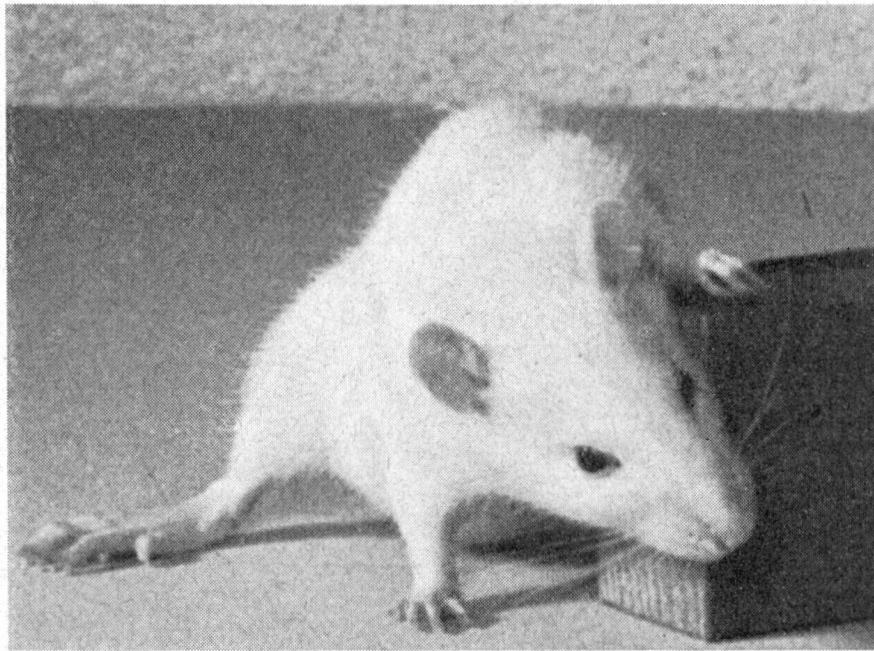


Abb. 5. Kataleptischer Zustand einer Ratte, hervorgerufen durch 3 mg/kg Chlorpromazin s. c. Das wache Tier (offene Augen) verharret während längerer Zeit in der abnormen Stellung, welche ihm vom Experimentator beigebracht worden ist, reagiert jedoch prompt auf schmerzhaft Reize und normalisiert darauf seine Körperstellung. Die Stellreflexe sind völlig erhalten.

geschlossen werden, daß diese Hemmwirkung die Folge einer tiefgreifenden Beeinflussung zentral vegetativer Funktionen ist und wirkungsmäßig in keinerlei Zusammenhang mit den motorischen Dämpfungseffekten der Substanzen steht. Dagegen finden sich quantitative Parallelen zwischen vegetativ-emotioneller Dämpfung und antipsychotischer Wirkung der Präparate in der Klinik.

TABELLE 4

Hemmung der emotionellen Defäkation im Verlauf eines bedingten Fluchtreaktionsversuches bei Ratten durch Thioridazin (Melleril®).

Dosis mg/kg s. c.	Korrekt ausgeführte bedingte Fluchtreaktionen	Reaktionszeit	Anzahl entleerte Kotballen
Kontrolle	98% ¹	2,4 Sek.	9,1
2,0	85%	3,0 Sek.	4,9
5,0	63%	3,2 Sek.	3,8
10,0	49%	3,3 Sek.	2,8
ED ₅₀	9,5 mg/kg s. c.	—	2,8 mg/kg s. c.

¹ Durchschnittszahlen von 8 Tieren in 10 im Abstände von 1 Minute aufeinanderfolgenden Testen (= 80 Messungen pro Kontrolle und pro Dosis).

Selbstredend gibt diese vorwiegend auf psychosedative Effekte reduzierte Charakterisierung nur ein grobes Bild der vielfältigen Pharmakologie der Phenothiazine. Auf eine tiefergehende Analyse ebenso wie auf eine Differenzierung der einzelnen Präparate (es befinden sich bis heute über 20 hinsichtlich Struktur und Wirkung unterscheidbare Präparate mit psychiatrischen Indikationen im Handel, ganz abgesehen von den vielen Präparaten, welche als Antihistaminica, Antiemetica usw. Verwendung finden) muß in diesem Rahmen verzichtet werden.

Die Beeinflussung der motorischen Aktivität und des bedingten Verhaltens durch Reserpin bzw. durch die Neuroleptica aus der Gruppe der Rauwolfia-Alkaloide ist phänomenologisch durchaus derjenigen durch Chlorpromazin vergleichbar, während in bezug auf die Beeinflussung vegetativer Reaktionen gewisse Differenzen bestehen. Da bei der Behandlung des Wirkungsmechanismus der Neuroleptica einige Besonderheiten der Reserpin-Pharmakologie zur Sprache kommen, sei hier nur noch in Kürze auf die Entdeckungsgeschichte dieses Präparates hingewiesen:

In Indien während Jahrhunderten als Heilmittel hauptsächlich zu Beruhigungszwecken bei mit Angst- und Erregungszuständen verbundenen Psychosen verwendet, wurde die alkaloidhaltige Pflanze 1582 erstmals durch den Botaniker Rauwolf aus Augsburg beschrieben und nach ihm durch Plumber (1703) *Rauwolfia serpentina* benannt. 1931 wurden erstmals 5 Alkaloide aus den Wurzeln der Pflanze isoliert, welche sich allerdings als unwirksam erwiesen. Der Nachweis eines blutdrucksenkenden Effektes von aus *Rauwolfia* gewonnenen Extrakten führte zu einer Intensivierung der *Rauwolfia*-forschung. 1952 gelang Schlittler und Mitarb. die Isolierung eines hinsichtlich Blutdrucksenkung und Sedation hochwirksamen Alkaloids aus *Rauwolfia serpentina* Benth, des Reserpin.

In Tabelle 2 folgt nun die Gruppe der (Minor-) Tranquillizer (oder gemeinhin Tranquillizer), die sich aufteilen läßt in Substanzen, welche selektiv das animale, und solche, welche selektiv das vegetative Nervensystem beeinflussen. Die Bedeutung des vegetativen Nervensystems bei emotionellen Vorgängen sowie deren medikamentöse Beeinflussung ist soeben dargelegt worden. Es erübrigt sich deshalb, hier auf die Pharmakologie von Substanzen des Benactyzin-Typus einzugehen, welche ihre klinische und experimentell-pharmakologische Wirkung vorwiegend oder ausschließlich über das vegetative System zu entfalten scheinen. Von erheblicher Bedeutung ist jedoch die Tatsache, daß psychisch dämpfende Effekte auch durch Stoffe erreicht werden können, welche den Schwerpunkt ihrer Wirkung auf das somatische Nervensystem verlegen. Eine derartige pharmakologische Charakterisierung trifft zu für die als Interneuronenblocker oder Muskelrelaxantien bezeichnete Stoffgruppe. Der Ausdruck Interneuronenblocker rührt daher, daß die Substanzen selektiv polysynaptische – das heißt mehrfach geschaltete – spinale Reflexe hemmen (Abb. 6). Diese Hemmwirkung auf interneuronale Strukturen im Zentralnervensystem, welche sich letztlich als muskelrelaxierender Effekt manifestiert, dürfte ein wesentlicher Faktor für die klinische Wirksamkeit dieser Stoffgruppe darstellen. Daneben besitzen die Substanzen im

Tierexperiment ausgesprochene anticonvulsive Eigenschaften gegenüber zentralen Krampfgiften, wie Cardiazol, Strychnin und Nikotin. Höhere Dosen verursachen Ataxie. Hypnotische Effekte werden auch in höchsten Dosen beobachtet. Das Wirkungsspektrum der Interneuronenblocker kann demnach am ehesten mit demjenigen niedriger Barbiturat- und Alkoholdosen verglichen werden.

Damit findet die Besprechung der psychisch dämpfenden Substanzen ihren Abschluß. Unter den in Tabelle 2 aufgeführten psychisch aktivierenden Substanzen nimmt heute die Gruppe der Antidepressiva klinisch die weitestwichtigste Stellung ein. Die Antidepressiva können in zwei Gruppen unterteilt werden, nämlich in die antriebsfördernden «psychoenergizers» (chemisch fast ausschließlich Hydrazine oder Hydrazone) und in die stimmungshhebenden Thymoleptica (Imipramin als bisher einziger Vertreter der Gruppe chemisch von den Phenothiazinen abgeleitet). Diese Unterteilung rechtfertigt sich in erster Linie aus didaktischen Gründen. In pharmakologischer und klinischer Hinsicht dürfte eine absolute Abgrenzung kaum durchführbar sein.

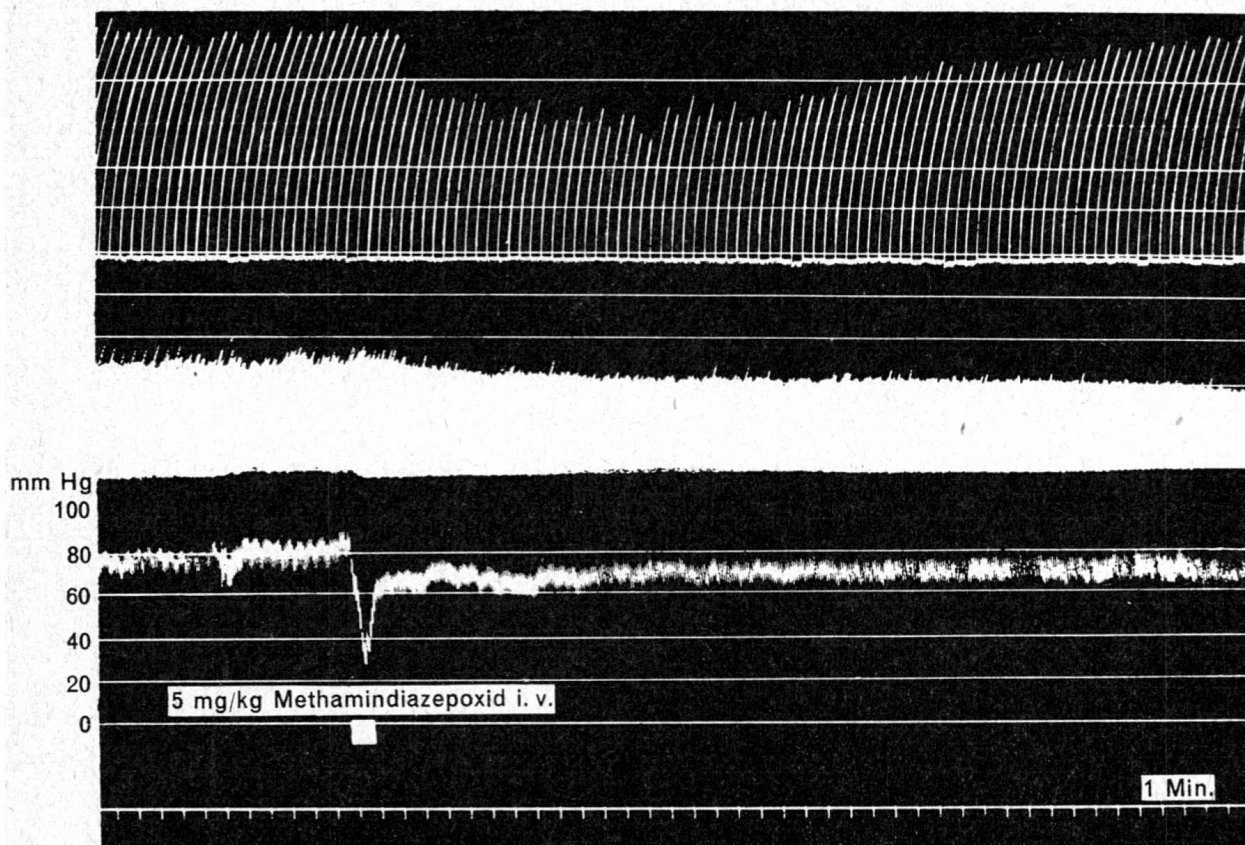


Abb. 6. Beeinflussung spinaler Reflexe bei einer mit Urethan-Chloralose narkotisierten Katze durch Methamindiazepoxid (Librium®). Von oben nach unten: Flexorreflex (Myogramm des rechten M. tibialis ant. bei Reizung des zentralen Stumpfes des durchtrennten gleichseitigen N. tibialis), Patellarsehnenreflex (Registrierung der Gliedmaßenextension links bei Schlag auf die Patellarsehne mit einem magnetisch betriebenen automatischen Hammer), mittlerer arterieller Blutdruck (A. carotis), Injektionssignal, Zeit. Der polysynaptische Flexorreflex wird durch 5 mg/kg Methamindiazepoxid i. v. vorübergehend gehemmt. Der monosynaptische Patellarsehnenreflex wird regelmäßiger, bleibt aber praktisch ungehemmt.

Der Anstoß zur psychiatrischen Anwendung von «psychoenergizern» ging wiederum von der Klinik aus: bei der klinischen Erprobung des Iproniazid als Antituberkulosemittel zeigten die Patienten ohne objektive Besserung des Lungenbefundes Gewichtszunahme und gehobene Stimmungslage bis zu euphorischen Reaktionen. Dieser überraschende Befund veranlaßte zur psychiatrischen und pharmakologischen Weiterverfolgung und schließlich zur Einführung des Iproniazid als erster «psychoenergizer». Pharmakologisch können sämtliche bis heute klinisch eingeführten «psychoenergizern» als Monoaminoxidasehemmstoffe charakterisiert werden. Sie hemmen ein Ferment, die Monoaminoxidase, welche die biogenen Amine (Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin) im Organismus durch oxydative Desaminierung inaktiviert. Abb. 7 demonstriert einen Nachweis der Monoaminhemmwirkung im Tierversuch durch ein Hydrazon. Die Folge der Enzymhemmung ist eine Anreicherung biogener Amine im Zentralnervensystem und in den peripheren Organen. Es darf angenommen werden, daß die klinische Wirkung der Monoaminoxidasehemmstoffe mit den biochemischen Vorgängen in einem direkten Zusammenhang steht. Bei der späteren Besprechung des Wirkungsmechanismus psychotroper Stoffe wird nochmals auf die Bedeutung biochemischer Mechanismen für das Zustandekommen psychisch aktivierender oder dämpfender Effekte hingewiesen werden.

Im Gegensatz zu den «psychoenergizern», welche auch beim normalen Menschen stimulierend wirken, wird definitionsgemäß ein stimmungshebender Effekt durch Thymoleptica nur beim psychisch alterierten Individuum beobachtet. Die pharmakologische Analyse des Imipramin als erster Vertreter dieser Gruppe ergab neben gewissen – in Anbetracht der nahen chemischen Verwandtschaft mit den Phenothiazinen nicht überraschenden – neuroleptischen Eigenschaften den interessanten Befund einer an verschiedenen Systemen nachweisbaren Potenzierung der biogenen Amine Adrenalin, Noradrenalin und Serotonin. Abb. 8 illustriert diesen Effekt am Blutdruck des ganglienblockierten Hundes. Pharmakologisch ist diese Verstärkung biogener Amine am ehesten mit der Wirkung von Kokain vergleichbar. Die Möglichkeit eines ähnlichen Wirkungsmechanismus des zentralen Kokain- und Imipramineffektes im Sinne einer sympathischen Stimulierung noch unbekannter Genese ist nicht von der Hand zu weisen.

Zu den psychisch aktivierenden Substanzen können, wie aus Tab. 2 hervorgeht, auch die Psychotomimetica eingereiht werden. Bei den Psychotomimetica handelt es sich um Substanzen, welche beim Menschen einen vorübergehenden Psychose-ähnlichen Zustand hervorrufen.

Als bekanntester Vertreter dieser Stoffgruppe gilt das Diäthylamid der Lysergsäure, kurz als LSD bezeichnet. Anfänglich wurde der beim Menschen durch LSD hervorgerufene Zustand oft als experimentelle Schizophrenie bezeichnet. Dieser zu unnötigen Kontroversen Anlaß gebende Ausdruck wurde mit der Zeit durch den weniger verfänglichen, allgemeineren Begriff Modell-Psychose ersetzt. Die Entdeckung der psychotischen LSD-Wirkung führte zu einer erheblichen Stimulierung der Schizo-

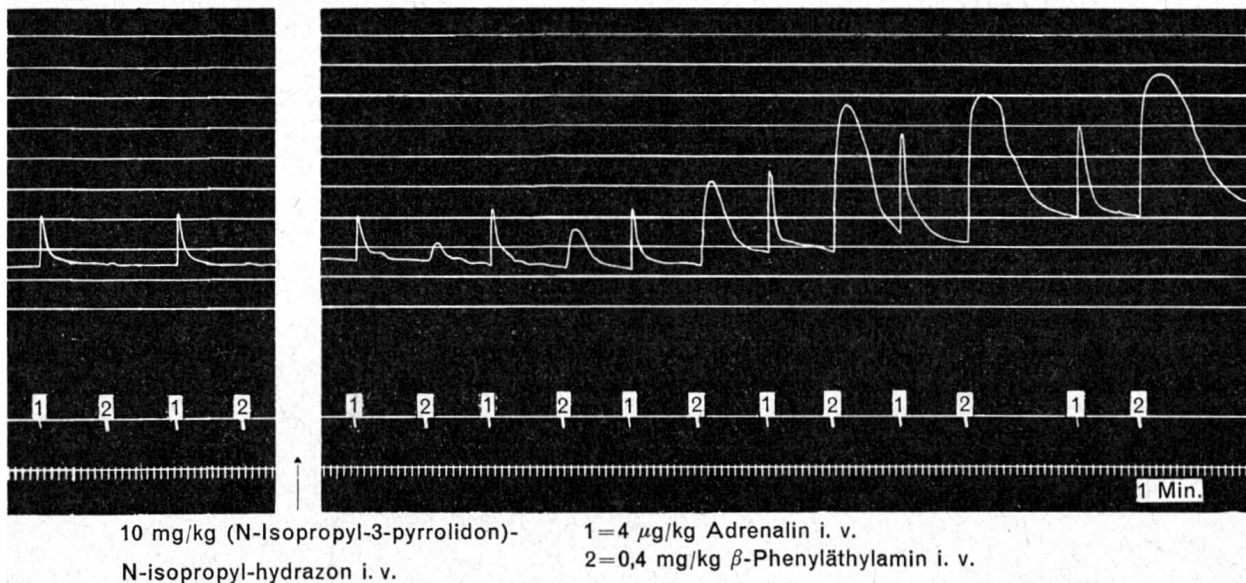


Abb. 7. Beeinflussung der durch 4 γ /kg Adrenalin i. v. (1) bzw. 0,4 mg/kg β -Phenyläthylamin i. v. (2) bei einer mit Urethan-Chloralose narkotisierten Katze ausgelösten Nickhautkontraktion durch (N-Isopropyl-2-pyrrolidon)-N'-isopropylhydrazon. Von oben nach unten: Isotonische Registrierung der Nickhautbewegungen, Injektionssignal, Zeit. Infolge Hemmung der Monoaminoxidase durch 10 mg/kg des Präparates i. v. kommt es zu einer zunehmenden Verstärkung und Verlängerung der durch die sympathomimetischen Amine ausgelösten Nickhautkontraktion, wobei insbesondere die β -Phenyläthylamin-Wirkung massive Formen annimmt.

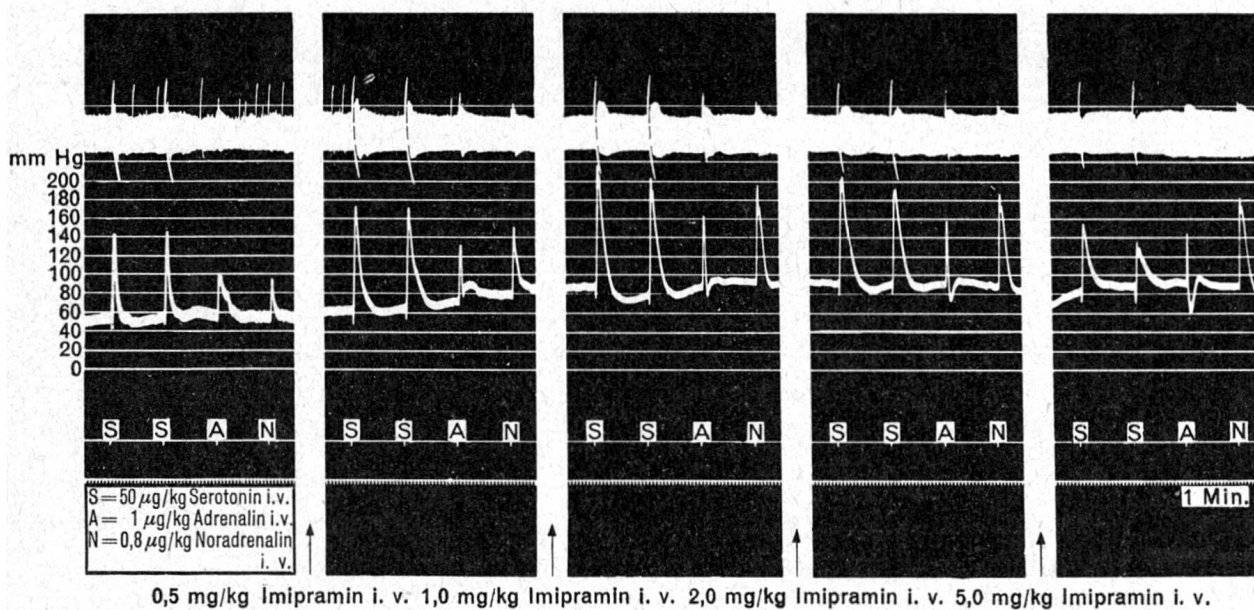


Abb. 8. Beeinflussung der durch Serotonin (S = 40 γ /kg Serotonin i. v.), Adrenalin (A = 1,0 γ /kg Adrenalin i. v.) und Noradrenalin (N = 0,8 γ /kg Noradrenalin i. v.) bei einem mit Numal® narkotisierten ganglienblockierten Hund ausgelösten Blutdruckreaktion durch Imipramin (Tofranil®). Von oben nach unten: Atmung als Trachealseitendruck, mittlerer arterieller Blutdruck (A. carotis), Injektionssignal, Zeit. Niedrige Dosen Imipramin (0,5–2,0 mg/kg i. v.) verstärken und verlängern die pressorische Wirkung der drei biogenen Amine. 5 mg/kg Imipramin i. v. hemmen die Serotonin- und Adrenalinreaktion partiell, lassen aber den durch niedrige Dosen verstärkten Noradrenalineffekt unbeeinflusst.

phrenie-Forschung. Sie gab insbesondere der u. a. von Kraepelin und von Bleuler vertretenen Hypothese Auftrieb, wonach die Ursache der Schizophrenie auf einer chemischen Abnormalität des strukturell normalen Gehirns beruhe, d. h. auf der endogenen Bildung einer für die Gehirnfunktionen toxischen Substanz. Da ein derartiger, infolge Stoffwechselfehlleistung gebildeter toxischer Stoff nicht nachgewiesen wurde, wäre diese Hypothese wohl längst aufgegeben worden, wenn sie nicht durch den psychotomimetischen Effekt gewisser Substanzen, neuerdings des LSD, gestützt worden wäre. Die Erscheinungen der LSD-Intoxikation beim Menschen bestehen aus Verzerrung der Wirklichkeit, Körpergefühlsstörungen (einzelne Glieder oder der ganze Körper werden als riesig oder winzig empfunden; Trennung des Selbst vom Körper), Verzerrung der visuellen und auditiven Eindrücke (Halluzinationen) und des Zeitgefühls, Störung des Denkprozesses, emotionelle Störungen (Angst, Euphorie). Meist verlieren die Versuchspersonen die Kontrolle über sich selbst nicht völlig, sondern bleiben sich bewußt, daß sie unter dem Einfluß einer eingenommenen Substanz stehen. Geht, insbesondere bei hohen Dosen, diese Selbstkontrolle, das Gefühl für die persönliche Identität verloren (Depersonalisation), so wird der Versuch zu einem sehr unangenehmen Erlebnis, welches lange nachwirkt.

Lysergsäure ist der Baustein sämtlicher im Mutterkorn, dem auf der Roggenähre entstehenden Sklerotium von *Claviceps purpurea*, nachgewiesener Alkaloide. Das Diäthylamid der Lysergsäure wurde 1938 durch Stoll und Hofmann synthetisiert. Die in der ungeahnt geringen Dosis von 0,5–1 gamma/kg per os die menschliche Psyche in höchst auffälliger Weise beeinflussende Eigenschaft dieser Substanz wurde 1943 von Hofmann entdeckt, als er bei deren Präparation mit Spuren in Berührung kam. Seither ist die LSD-Pharmakologie und -Klinik in einem Ausmaß erforscht worden, wie dies für keine andere psychotrope Substanz bekannt ist. Ein eigentliches therapeutisches Indikationsgebiet liegt für LSD nicht vor. Häufige Verwendung findet die Substanz als Adjuvans in der Psychoanalyse.

Es liegt auf der Hand, daß die beim Menschen charakteristische psychotomimetische Wirkung des LSD einer Objektivierung im Tierversuch nicht zugänglich ist, da dem Tier der Apparat zur Wiedergabe subjektiver Erlebnis- und Stimmungseindrücke fehlt. Selbst der Mensch ist nur begrenzt in der Lage, das wechselvolle, kaleidoskopartige Spiel der Phänomene zu schildern, welches durch LSD ausgelöst wird und ihn weit aus dem Bereich des Normalen in die Gefilde der Unwirklichkeit führt. Diese Einschränkungen sollen keineswegs auf einen Mangel an pharmakodynamischen LSD-Effekten beim Tier hinweisen. Im Gegenteil hat sich gezeigt, daß LSD in eine Vielfalt vegetativer und somatischer Regulationsmechanismen einzugreifen vermag. Besonders auffallend und zum Teil in niedrigsten Dosen auslösbar ist die Beeinflussung vegetativer Funktionen im Sinne einer umfassenden Stimulation sympathischer Strukturen im Zentralnervensystem, welche sich in Piloerektion, Mydriase, Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe und Hyperglykämie äußert. Von Bedeutung für den psychotropen Wirkungsmechanismus scheinen auch die durch LSD induzierten somatomotorischen Verhaltensänderungen. Nehmen wir zunächst das Beispiel der Beeinflussung der motorischen Aktivität der Maus: Die Reaktion auf LSD differiert

in wesentlichen Punkten von derjenigen eines psychomotorischen Stimulans vom Typus des Amphetamin, indem die initiale Neugierde-Aktivität gehemmt und erst in der Ruhephase eine gewisse Aktivitätssteigerung beobachtet wird. Wenn Umwelteinflüsse vom Versuchstier ferngehalten werden, so bleibt die motorische Aktivierung überhaupt aus. Dies weist darauf hin, daß LSD keine direkte zentral erregende Wirkung entfaltet, sondern das Zentrum für afferente Reize sensibilisiert. Weiteren Aufschluß über einen derartigen Wirkungsmechanismus des LSD geben Versuche an Ratten im bedingten Fluchttest und an Mäusen im Analgesietest. In beiden Versuchsanordnungen wird durch LSD eine signifikante Verkürzung der Reaktionszeit erzielt. Abb. 9 gibt ein Beispiel für diesen Effekt im Analgesietest. Diese Reaktionszeitverkürzung ist ein Ausdruck dafür, daß die Tiere auf einen definierten sensorischen Reiz impulsiver reagieren, oder anders gesagt, so, wie wenn der sensorische Reiz verstärkt worden wäre. Als Mechanismus für die LSD-bedingte Empfindlichkeitssteigerung scheint eine durch das Medikament hervorgerufene Erniedrigung der Reizschwelle auf vorwiegend zentraler Ebene am naheliegendsten. Die Annahme drängt sich auf, daß die im Tierexperiment beobachtete verstärkte Sinnesempfindung letztlich auch die Ursache der halluzinogenen Wirkung des LSD beim Menschen darstellt.

Nach dieser orientierenden Charakterisierung der Pharmakologie der psychotropen Wirkstoffe drängen sich zwei Fragen in den Vordergrund, nämlich die Frage nach der genaueren Lokalisation des Wirkungsortes und die Frage nach dem Wirkungsmechanismus der Substanzen. Zunächst zur

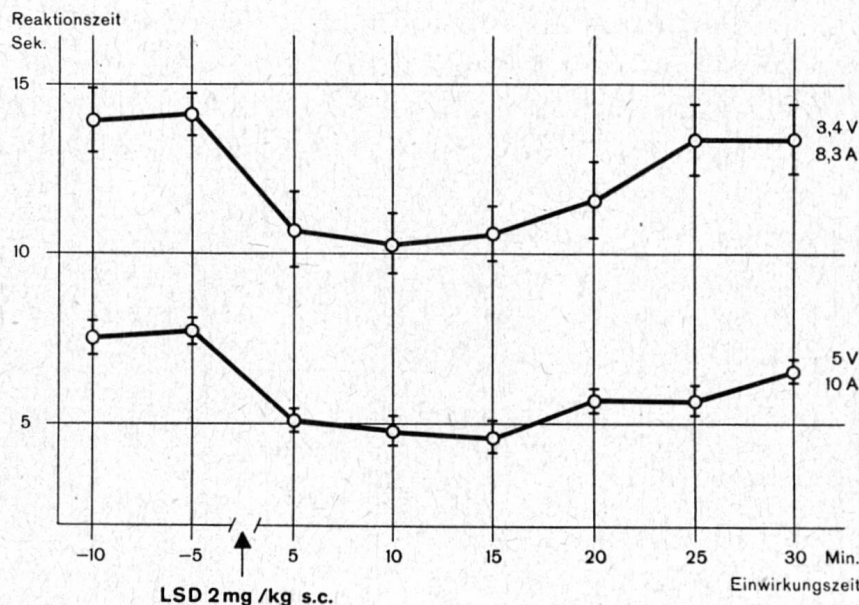


Abb. 9. Beeinflussung der Reaktionszeit von Mäusen im Analgesietest durch LSD. Mittels eines Hohlspiegels wird ein Wärmestrahle auf den Mäuseschwanz zentriert. Als Reaktionszeit gilt die mit einer Stoppuhr gemessene Zeit vom Einsetzen der Wärmebestrahlung bis zum Wegziehen des Schwanzes. Die Kreise entsprechen den Durchschnittswerten der Reaktionszeiten von je 12 Versuchstieren. 2 mg/kg LSD s. c. verursachen eine signifikante Verkürzung der Reaktionszeit bei zwei verschiedenen Wärmestrahlintensitäten. Die Wirkung hält während 20–30 Minuten an.

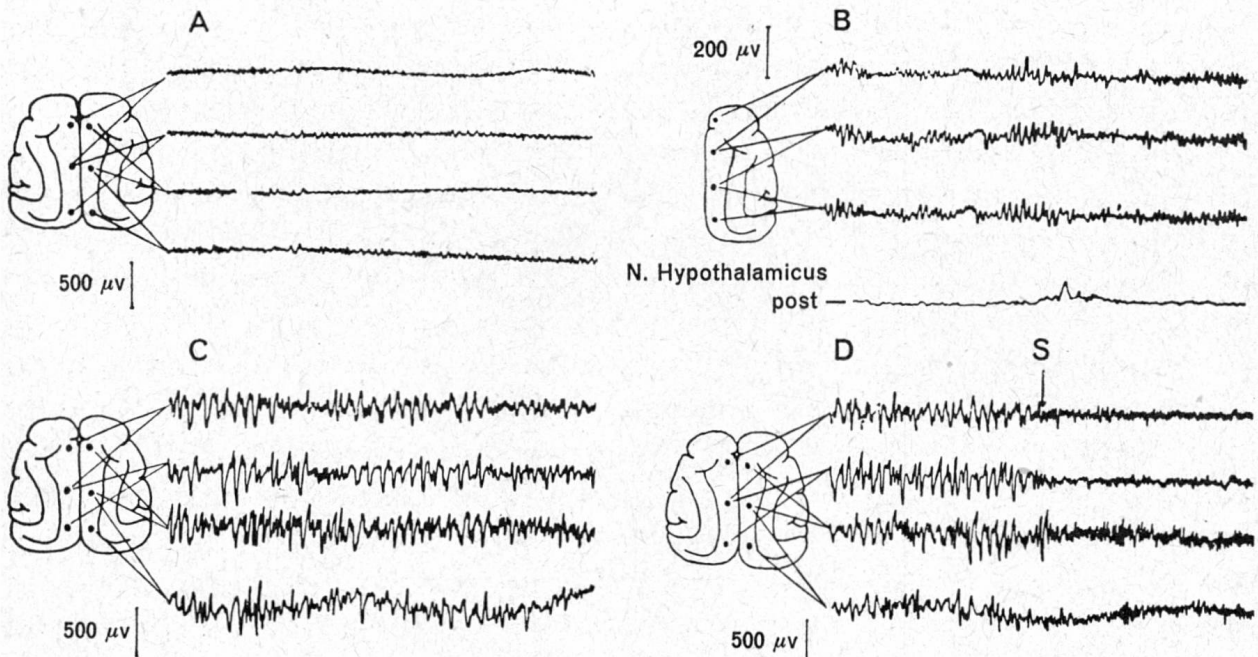


Abb. 10. EEG einer Katze in Abhängigkeit vom Wachzustand. Das Ruhe- (B) bzw. Schlaf- (C) EEG besteht aus hochvoltigen langsamen Wellen (100–300 Mikrovolt, 1–3 Hz) und Spindeln von 14 Hz. Im Wachzustand (A) verschwinden die langsamen Wellen und Spindeln; an ihre Stelle tritt ein regelmäßiger, schneller, niedervoltiger Rhythmus. Bei S (Abb. 10 D) wird durch einen sensorischen Reiz am schlafenden Tier eine sogenannte «arousal reaction» ausgelöst. (P. B. Bradley and J. Elkes: *Brain* 80, 77 [1957].)

Frage des Wirkungsortes: Die Methode der Wahl zur Bestimmung und Lokalisation zentraler Effekte ist die Elektroencephalographie, das heißt die meistens corticale Ableitung und Aufzeichnung der elektrischen Aktivität des Gehirns. Das EEG zeigt in Abhängigkeit vom Wachzustand des Tieres ein charakteristisches Aktionsstrombild. Abb. 10 zeigt ein derartiges Beispiel. Zentrale Wirkstoffe vermögen dieses Aktionsstrombild des Gehirns charakteristisch zu ändern. Dämpfende Substanzen vom Typus der Seda-

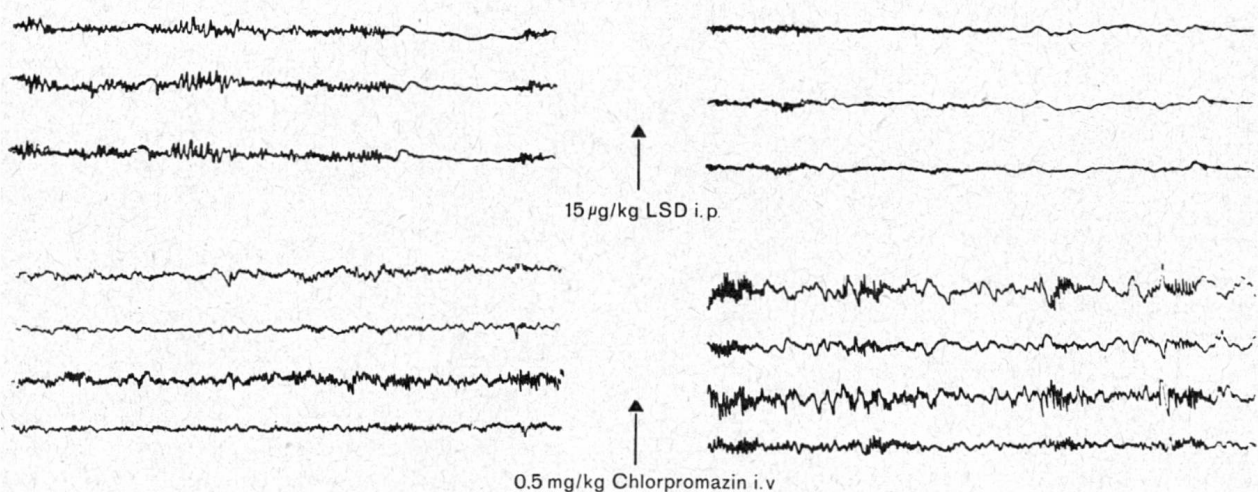


Abb. 11. Wirkung von LSD und Chlorpromazin auf das EEG der Katze. Während 15 μ g/kg LSD i. p. das Ruhe-EEG in ein Wach-EEG umwandeln, verändern 0,5 mg/kg Chlorpromazin i. v. das Wach-EEG im Sinne einer Ruhereaktion. (Nach P. B. Bradley and J. Elkes: *Brain* 80, 101 [1957] und P. B. Bradley and A. J. Hance: *EEG and Clin. Neurophysiol.* 9, 208 [1957].)

tiva/Hypnotica oder der Neuroleptica führen das normale Wach-EEG in ein Ruhe- bzw. Schlaf-EEG über. Aktivierende Substanzen verändern das EEG im Sinne einer Wach-Reaktion (Abb. 11).

Die pharmakodynamische Beeinflussung des Gehirn-Aktionsstrombildes im Sinne einer Veränderung des Wachzustandes kann als Beweis für den zentralen Angriffspunkt der Substanzen gelten. Eine genauere Lokalisation des Wirkungsortes ist damit jedoch nicht erreicht. Den entscheidenden Schritt in dieser Richtung konnte erst die Entdeckung derjenigen Gehirnstruktur bringen, welche letztlich für den elektrographischen und verhaltensmäßigen Wachzustand des Organismus verantwortlich ist. Diese Struktur, deren grundlegende Erforschung wir den Elektrophysiologen Magoun und Moruzzi verdanken, ist die im Hirnstamm gelegene *Formatio reticularis*. Die *Formatio reticularis* bildet ein zentrales Netzwerk von grauer Substanz, welches aus Neuronen mit auf- und absteigenden Bahnen besteht und sich vom Rückenmark bis an die Grenze des Diencephalon erstreckt. Von ausschlaggebender Bedeutung für die Wachhaltefunktion ist die mesencephale Portion der Struktur. Die Funktion dieser zentralen Schaltstelle kann am besten anhand der Abb. 12 erklärt werden, wobei für unsere Zwecke nur die aufsteigenden Bahnen von Interesse sind. Die physiologische Bedeutung der *Formatio reticularis* wurde auf Grund der zufälligen Beobachtung erkannt, wonach ihre direkte elektrische Reizung zu ähnlichen Veränderungen im EEG führt wie der Wechsel vom Schlaf- zum Wachzustand. Diese EEG-Veränderung im Sinne einer Aktivierung wird als «arousal reaction» (Weckreaktion) oder auch als Desynchronisierung bezeichnet. Nach Zerstörung der *Formatio reticularis* zeigt das EEG ein sogenanntes synchronisiertes Bild und bleibt durch äußere Reize unbeeinflusst. In beiden Fällen widerspiegeln sich die EEG-Reaktionen auch im allgemeinen Verhalten des Tieres: Reizung der *Formatio reticularis* bewirkt einen Zustand hellen Wachseins, Ausfall

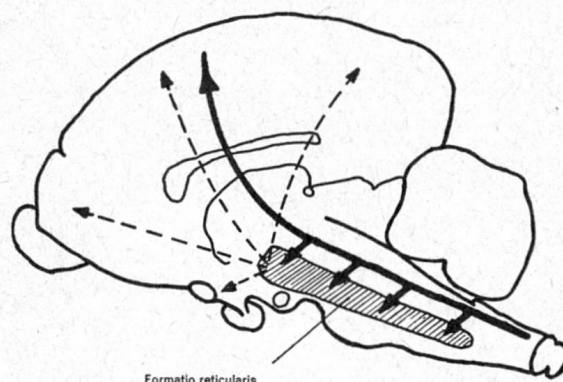


Abb. 12. Schematische Darstellung der *Formatio reticularis* (Katze). Es existieren zwei parallele Systeme, über welche Informationen von der Peripherie an das Zentrum gelangen: beim einen werden periphere Reize über die Lemnisci und die Bahnen der sensorischen Thalamuskern (nicht eingezeichnet) direkt zum Cortex geleitet = spezifische afferente Bahn. Beim zweiten gelangen Impulse von den Lemnisci via *Kollateralen* zur *Formatio reticularis*. Diese leitet die Afferenzen über das diffuse thalamische Projektionssystem (nicht eingezeichnet) zum Cortex. *Formatio reticularis* und diffuses thalamisches Projektionssystem bilden zusammen das meso-diencephale Aktivierungssystem = unspezifisch diffuse afferente Bahn.

der *Formatio reticularis* einen soporösen bis komatösen Zustand. In Abb. 10 D ist eine durch einen sensorischen Stimulus (Geräusch) ausgelöste elektroencephalographisch erfaßte «arousal reaction» bei der Katze wiedergegeben. Zweifellos muß eine Struktur, welche in derart spezifischer Weise für den Wachzustand bestimmend ist, eng mit dem emotionalen Verhalten des Organismus verknüpft sein. Es lag deshalb nahe, zu untersuchen, ob und wie dieses die Emotionalität steuernde System durch Psychopharmaca beeinflusst werde. In der Tat scheinen alle psychoaktiven Substanzen auf die *Formatio reticularis* oder auf andere, das emotionelle Verhalten bestimmende, subcorticale Strukturen, wie den Hypothalamus und das Rhinencephalon (limbic system) einzuwirken, dämpfende Stoffe im Sinne einer Blockierung, fördernde Stoffe im Sinne einer Aktivierung. Eindrücklich kommt die Hemmung der «arousal reaction» durch ein Phenothiazin-Neurolepticum in Abb. 13 zum Ausdruck. Die Signifikanz der Blockierung der *Formatio reticularis* durch Chlorpromazin kann anhand eines klinischen Beispiels dargelegt werden: Schmerzempfindungen, welche durch Analgetica unbeeinflussbar sind, werden von Chlorpromazin so beeinflusst, daß der Patient diese zwar unverändert wahrnimmt, jedoch nicht mehr unter ihnen «leidet». Dieses Phänomen ist so zu erklären, daß die Schmerzimpulse zwar auf den spezifischen afferenten Bahnen den Cortex erreichen, wodurch sie dem Patienten bewußt werden. Die Blockierung der *Formatio reticularis* durch das Neurolepticum verhindert aber die emotionalen Schmerzassoziationen, welche für das subjektive psychische Syndrom des Leidens verantwortlich sind.

Nachdem der Wirkungsort der psychotropen Wirkstoffe definiert ist, bleibt noch die Diskussion des Wirkungsmechanismus. Vornehmlich biochemische Untersuchungen können Einblicke in den Wirkungsmechanismus vermitteln. Die durch Psychopharmaca ausgelösten biochemischen Alterationen sind eng mit dem Phänomen der neurohumoralen Übertragung verknüpft.

Bekanntlich bildet der Übergang des Erregungsimpulses von Nerv zu Nerv oder von Nerv zu Erfolgsorgan keine anatomische, sondern eine funktionelle Kontinuität. Die Anfänge der Erforschung dieses Vorganges gehen auf Claude Bernard zurück,

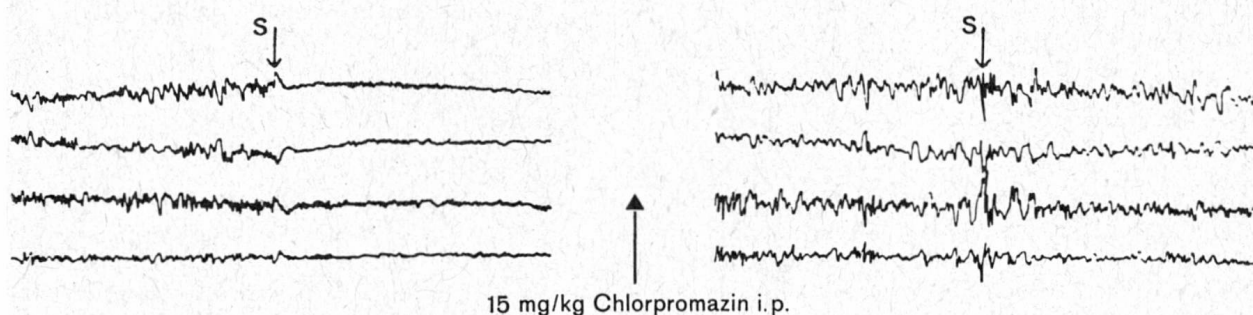


Abb. 13. Beeinflussung der «arousal reaction» durch Chlorpromazin bei der Katze. Ein sensorischer Reiz (Betasten, Ton) wandelt bei der Katze das Schlaf-EEG in ein Wach-EEG um. Diese Reaktion wird durch 15 mg/kg Chlorpromazin i. p. unterbunden.

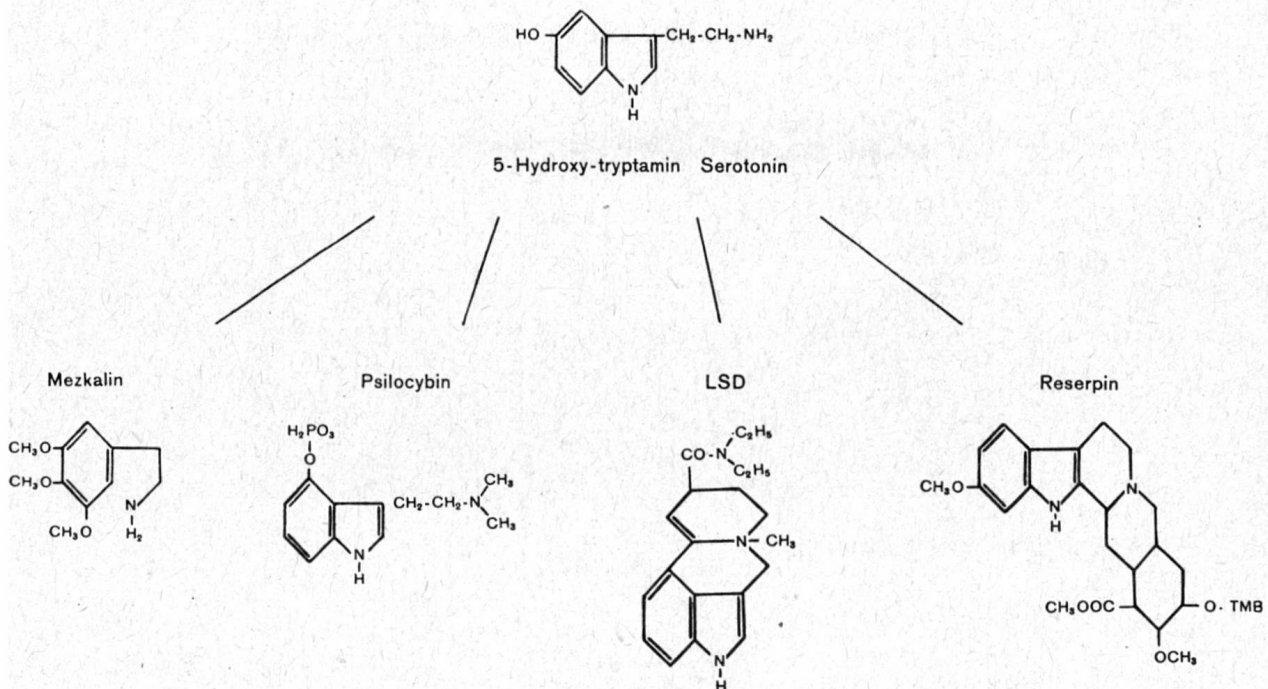


Abb. 14. Strukturelle Zusammenhänge zwischen Serotonin und psychotropen Pharmaca.

welcher nachwies, daß der Curare-Block an einer genau definierten Stelle, nämlich am Übergang vom Nerv auf den Muskel, an der sogenannten motorischen Endplatte zustandekommt. Du Bois-Reymond stellte dann die Hypothese auf, daß ein zwischen Nervenzelle und Muskelzelle eingeschobener chemischer Überträgerstoff die Kontinuität des Reizvorganges gewährleistet, m. a. W. eine an der Nervenendigung freigesetzte chemische Erregersubstanz sei für die Reizübertragung auf den Rezeptor verantwortlich, und nicht ein elektrischer Prozeß. Den endgültigen Ausschlag zugunsten dieser chemischen Überträgertheorie erbrachte der direkte Nachweis der Überträgerstoffe an den entsprechenden peripheren Schaltstellen. Es handelt sich dabei um das an den postganglionär adrenergischen Fasern freigesetzte Adrenalin bzw. Noradrenalin und um Acetylcholin als Überträgerstoff an den postganglionär cholinergischen Fasern, an den ganglionären Synapsen und an der neuromuskulären Schaltstelle.

Mit diesen drei Überträgerstoffen lassen sich die Vorgänge am peripheren System befriedigend erklären. Hingegen sind die Überträgermechanismen im Gehirn und die dort wirksamen Überträgerstoffe noch weitgehend ungeklärt. Nach dem im Jahre 1953 erfolgten Nachweis des biogenen Amins Serotonin (5-Hydroxytryptamin) im Gehirn wurde dieser Substanz sofort die Rolle eines weiteren zentralen Transmitters zugeschrieben. Die in ausgedehntestem Maße einsetzende Serotoninforschung führte in der Folge zur Auffassung, daß diesem Amin ausschlaggebende Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Gehirnfunktionen zukomme. Welches sind die Grundlagen für eine solche Auffassung, und wie stehen sie mit dem Gebiet der psychotropen Pharmaca in Verbindung? In die Augen springend ist zunächst die enge chemische Verwandtschaft einiger psychoaktiver Substanzen mit Serotonin (Abb. 14), welche auf die Bedeutung der Indolstruktur für den Ablauf zentral-nervöser Vorgänge hinweist. Der enge strukturelle Zusammenhang stimulierte die Forschung zur Prüfung der Frage einer möglichen Interferenz

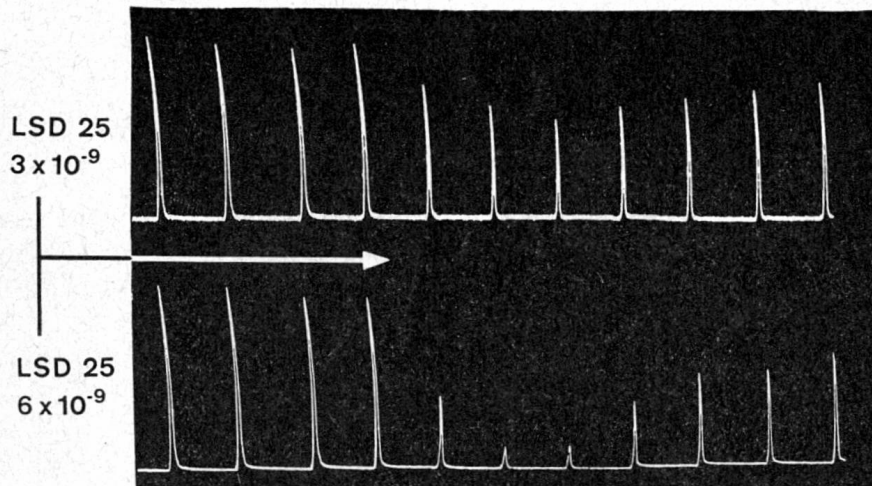


Abb. 15. Beeinflussung der Serotoninreaktion am isolierten Rattenuterus durch LSD. Zugabe von Serotonin zur Badeflüssigkeit (Endkonzentration 4×10^{-8} g/ml) in Intervallen von 10 Minuten führt zu gleichmäßigen Kontraktionen des Organs. 3×10^{-9} und 6×10^{-9} g/ml LSD verursachen eine bezüglich Ausmaß und Dauer dosenabhängige Hemmung der Serotoninreaktion.

psychoaktiver Substanzen mit Serotonin. Dabei wurden zwei wichtige Befunde erhoben. Im Jahre 1954 entdeckte Gaddum die spezifische Hemmung peripherer Serotonineffekte durch LSD. Einen derartigen Antagonismus am isolierten Rattenuterus illustriert Abb. 15. Der ausgeprägte Antagonismus des LSD gegenüber Serotonineffekten ließ vermuten, daß die psychotomimetische LSD-Wirkung auf einer Interferenz des Stoffes mit den physiologischen Wirkungen des Gehirnserotonins beruhe. Diese Hypothese wurde allerdings unter anderem deswegen erschüttert, weil ein Derivat des LSD, das 2-Brom-LSD, trotz starkem Serotoninantagonismus beim Menschen keine psychischen Störungen hervorruft.

Bedeutungsvoller und weittragender war der Befund, wonach das Neurolepticum Reserpin den Serotoningehalt des Gehirns innert kurzer Zeit um 90 % herabzusetzen vermag (Abb. 16). Ein Jahr später wurde der gleiche Vorgang auch für Noradrenalin beschrieben. Als Ursache der Aminabnahme im Gehirn wird eine Blockierung der Bindungsfähigkeit der Zellen für diese Neurohormone angenommen. Die Frage, ob die neuroleptische Aktivität des Reserpin mit dessen Serotonin- bzw. Noradrenalin-herabsetzender Wirkung, m. a. W. mit dem Amingehalt des Gehirns, in ursächlichem Zusammenhang stehe, ist nicht mit Sicherheit zu beantworten. Immerhin besitzen nur Rauwolfia-Alkaloide mit Amin-freisetzender Wirkung einen klinisch neuroleptischen Effekt.

Neuerdings wird auch dem Chlorpromazin eine – zwar indirekte – Einwirkung auf den Aminstoffwechsel zuerkannt, indem es sowohl die Aminanreicherung durch Iproniazid als auch die Aminfreisetzung durch Reserpin zu hemmen vermag.

Einen dem Reserpin entgegengesetzten Vorgang, nämlich die Anreicherung von biogenen Aminen im Gehirn, lösen die früher besprochenen antidepressiven Stoffe vom Typus der Monoaminoxidasehemmer aus. Dieses

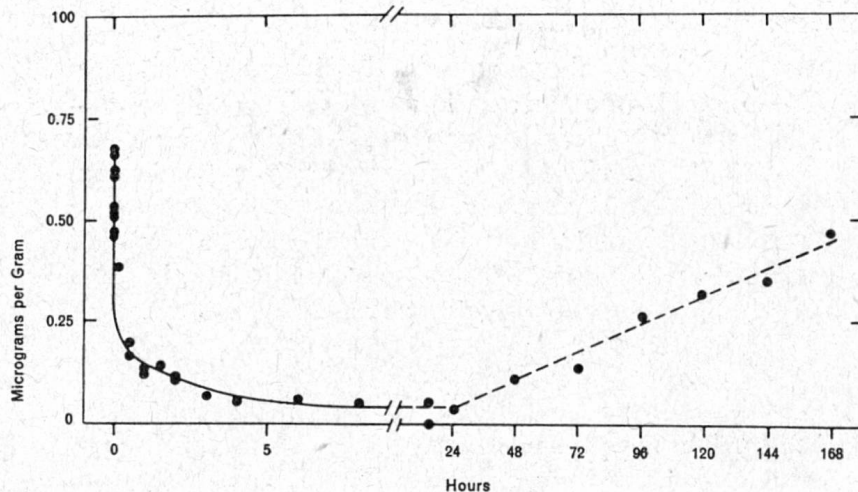


Abb. 16. Beeinflussung des Serotoningehaltes des Kaninchenhirns durch Reserpin. 5 mg/kg Reserpin i. v. setzen den Serotoningehalt auf etwa 10% der Norm herab. Die Restitution erfolgt allmählich im Verlaufe einiger Tage. (A. Pletscher et al.: *J. Pharmacol. exp. Ther.* 116, 84 [1956].)

biochemisch entgegengesetzte Verhalten äußert sich im Tierversuch als funktioneller Antagonismus: durch Vorbehandlung mit einem Monoamin-oxydasehemmstoff wird die sedative Wirkung des Reserpin nicht nur aufgehoben, sondern in adäquaten Dosen sogar in eine Erregung umgewandelt. Der Vorgang findet seine Erklärung darin, daß die durch Reserpin im Gehirn freigesetzten Amine in Anwesenheit des Enzymhemmers nicht inaktiviert werden und dergestalt ihre erregenden Eigenschaften ungehemmt entfalten können. Ähnliche funktionelle Reserpinantagonismen sind auch an anderen Systemen nachzuweisen und finden Verwendung bei der Testierung neuer Substanzen auf antidepressive Wirkung.

Mit diesen stimulierenden Befunden und Hypothesen zum letztlichen Wirkungsmechanismus der Psychopharmaka schließt der Rundgang durch das Gebiet dieser Stoffgruppe. Es ist nicht anzunehmen, daß dieses Forschungsgebiet für die Veterinärmedizin je eine derart große praktische Bedeutung erlangen wird, wie dies für die Humanmedizin heute der Fall ist. Doch dürften einzelne pharmakologische und therapeutische Aspekte der psychotropen Wirkstoffe dazu angetan sein, auch die tiermedizinische Forschung und Praxis zu vermehrter aktiver Stellungnahme und Mitarbeit anzuregen.

Résumé

Le présent exposé sur la pharmacologie des substances psychotropes traite en abrégé les points suivants: ce qu'il faut entendre par médicaments psychotropes (définition et historique); leur importance en clinique et les modalités de leur emploi; application de la psychopharmacologie expérimentale à l'étude des substances psychotropes (valeur et limites); méthodes utilisées en expérimentation animale pour mesurer des effets centraux et, plus particulièrement, dispositifs adoptés pour les essais de substances psychotropes; chimie et pharmacologie des médicaments psychotropes; détermination de leurs points d'impact; influence de ces substances sur les processus biologiques et hypothèses relatives à leur mode d'action.

Riassunto

La presente relazione sulla farmacologia degli agenti psicotropi tratta, elencati succintamente, dei soggetti seguenti: definizione del termine psicofarmaci e considerazioni storiche; importanza clinica e uso dei psicofarmaci; discussione critica del termine psicofarmacologia sperimentale; metodiche per la determinazione di azioni centrali negli esperimenti su animali, con particolare considerazione delle metodiche sperimentali per l'esame di sostanze psicoattive; chimica e farmacologia dei psicofarmaci; determinazione del luogo d'azione dei psicofarmaci; interferenza dei psicofarmaci con i processi biochimici e ipotesi sul loro meccanismo d'azione.

Summary

This article deals with the pharmacology of psychoactive drugs under the following headings: definition of the term psychoactive drug and historical notes; clinical significance and application of psychoactive drugs; views on experimental psychopharmacology; methods of investigating central effects with special reference to experimental arrangements for testing psychoactive substances; chemistry and pharmacology of psychoactive drugs; location of the site of action of psychoactive drugs; interference with biochemical processes and hypotheses on the mode of action of psychoactive drugs.

Literatur

An Stelle der Hunderte von Artikeln umfassenden Originalliteratur werden für jedes Gebiet einige ausgewählte Arbeiten zitiert, die als Hilfsmittel zu weiterer Information dienen können. Zur besseren Orientierung sind die Titel der Arbeiten angegeben.

Abramson H. A. (Red.): The use of LSD in psychotherapy. Trans. Conf. on LSD. J. Macy jr. Found., New York 1959. – Bein H. J.: The pharmacology of Rauwolfia. Pharmacol. Rev. 8, 435 (1956). – Berger F. M.: Spinal cord depressant drugs. Pharmacol. Rev. 1, 243 (1949). – Berger F. M.: Meprobamate. Its pharmacologic properties and clinical use. Int. Rec. Med. 169, 184 (1956). – Boissier J. R.: L'apport de la pharmacologie expérimentale à l'étude des neuroleptiques et des tranquillisants. Actualités pharmacologiques, 12e série, Masson & Cie, Paris 1959, p. 1. – Bradley P. B. and Key B. J.: The effect of drugs on arousal responses produced by electrical stimulation of the reticular formation of the brain. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 10, 97 (1958). – Brodie B. B., Pletscher A. and Shore P. A.: Possible role of serotonin in brain function and in reserpine action. J. Pharmacol. exp. Ther. 116, 9 (1956). – Cerletti A.: Lysergic acid diethylamide (LSD) and related compounds. Neuropharmacology: Trans. Sec. Conf. J. Macy jr. Found., New York 1955, p. 9. – Cerletti A.: The importance of the central autonomic effects of LSD for its psychotogenic property. Ist. Int. Meet. Neuropsychopharmacology, Rome 1958, p. 117. – Courvoisier S.: Pharmacodynamic basis for the use of chlorpromazine in psychiatry. J. Clin. exp. Psychopath. 17, 25 (1956). – Domenjoz R. und Theobald W.: Zur Pharmakologie des Tofranil® (N-[3-Dimethylaminopropyl]-iminodibenzyl-hydrochlorid). Arch. int. pharmacodyn. 120, 450 (1959). – Erspamer V.: Pharmacology of indolealkyl-amines. Pharmacol. Rev. 6, 425 (1954). – Frauchiger E.: Seelische Erkrankungen bei Mensch und Tier. Med. Verlag Hans Huber, Bern 1945. – Garattini S. and Ghetti V. (Red.): Psychotropic drugs; Proc. Int. Symp. Elsevier Publ. Comp., Amsterdam 1957. – Garattini S.: Farmaci psicotropi che agiscono attraverso supposti mediatori centrali. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 84, 269 (1959). – Hess W. R.: Über die Wechselbeziehungen zwischen psychischen und vegetativen Funktionen. Neurol. u. psychol. Abhandl. Heft 2 (VIII, 179), 1925. – Hunt H. F. and Otis L. S.: Conditioned and unconditioned emotional defecation in the rat. J. comp. Psychol. 46, 378 (1953). – Jacobsen E. and Sonne E.: The effect of benzilic acid diethyl-aminoethylester HCl (Benactyzine) on stress-induced behaviour in the rat. Acta pharmacol. et toxicol. 11, 135 (1955). – Kety S. S. (Red.): The pharmacology of psychotomimetic and psychotherapeutic drugs. Ann. N. Y. Acad. Sci. 66, 417 (1957). – Koelle G. B.: Pharmacologic significance of inhibition of monoamine oxydase. J. Clin. exp. Psychopath. 19, suppl. 1, 37 (1958). – Labhardt F.: Die Bedeutung der modernen medikamentösen Therapie für die psychiatrische Klinik und Praxis.

Schweiz. med. Wschr. 89, 105 (1959). – Moruzzi G. and Magoun H. W.: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1, 455 (1949). – Mowrer O. H. and Lamoreaux R. R.: Fear as an intervening variable in avoidance conditioning. J. comp. Psychol. 39, 29 (1946). – Page I. R.: Serotonin (5-Hydroxy-tryptamine). Physiol. Rev. 34, 563 (1954) und 38, 277 (1958). – Sigg E. B.: Pharmacological studies with Tofranil. Canad. Psychiat. Ass. J. 4, spec. suppl. 75 (1959). – Stoll W. A.: Lysergsäure-diäthylamid, ein Phantastikum aus der Mutterkorngruppe. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat. 60, 279 (1947). – Taeschler M. und Cerletti A.: Zur Pharmakologie von Thioridazin, Melleril ®. Schweiz. med. Wschr. 88, 1216 (1958). – Taeschler M. und Cerletti A.: Zur Pharmakologie psychoaktiver Wirkstoffe. Münchn. med. Wschr. 102, 1000 (1960). – Taeschler M., Fanchamps A. und Cerletti A.: Zur Bedeutung verschiedener pharmakodynamischer Eigenschaften der Phenothiazinderivate für ihre klinische Wirksamkeit. Psych. Neurol. 139, 85 (1960). – Whitelock O. (Red.): Amine oxidase inhibitors. Ann. N. Y. Acad. Sci. 80, 551 (1959). – Wikler A.: The relation of psychiatry to pharmacology. Williams and Wilkins Comp., Baltimore 1957.

BERICHT

Arbeitstagung über Rinderkrankheiten

6. bis 8. Oktober 1960, Hannover

Von der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft, Arbeitsgebiet Klinische Veterinärmedizin, wurde unter der Leitung von Prof. Dr. G. Rosenberger, Hannover, erstmals eine Arbeitstagung über Rinderkrankheiten abgehalten. Über 400 Teilnehmer, vorwiegend aus West- und Ostdeutschland, aber auch aus fast allen europäischen Staaten sowie aus den USA und der südafrikanischen Union, waren begeisterte Zuhörer, und die insgesamt 34 Referate fanden gute Aufnahme.

Dr. G. Espersen, Kopenhagen: *Rechtsseitige Labmagenverlagerung (Dilatatio, dislocatio et torsio abomasi)*.

An der chirurgischen Tierklinik in Kopenhagen wurden in den letzten fünf Jahren 136 rechtsseitige und 12 linksseitige Labmagenverlagerungen sowie 2 Labmagenverstopfungen beobachtet. Als Ursachen der Labmagenverlagerungen werden angegeben: Labmagengeschwüre, -strikturen und -leukose, langdauernde Azetonämie, Sand- und Futterablagerungen im Labmagen, Vagushypertonus, Thrombosen. Es werden besonders Hochleistungstiere im Alter von 3 bis 8 Jahren befallen, ohne Rassendisposition. Auffallend ist, daß unter den 136 erkrankten Tieren nur 2 Stiere waren. Ein mechanischer oder paralytischer Ileus erwirkt primär eine Dilatatio abomasi durch Gas- und Flüssigkeitsansammlung; diesem Stadium folgt rasch die Überdrehung des Psalters und des Labmagens, wobei die Torsionsstelle zwischen Blätter- und Netzmagen liegt.

Klinische Erscheinungen: die rechte Hungergrube ist voll, außer einer noch sichtbaren Eindellung kranial vom Hüfthöcker; bei der rektalen Exploration fühlt man ein ballonartiges Gebilde im rechten Abdominalraum. Lungen- und Leberperkussionsfeld sind rechts verkleinert, der Perkussionsschall über dem verlagerten Labmagen ist tympanisch. Therapie: Laparotomie Flanke rechts, Entleerung des Labmagens nach Anlage einer Tabaksbeutelnaht und Einführen eines Schlauches, wobei große Mengen von Flüssigkeit (bis 40 l) abgelassen werden können. Retorsionsversuche durch Wälzen über den Rücken entgegen der Drehrichtung können in frischen Fällen Erfolg haben, jedoch ist die Rezidivgefahr nicht ausgeschlossen. Prognose: ohne Operation ungünstig, außer wenn zu Beginn der Erkrankung peristaltik-anregende Medikamente verabfolgt werden können.