

Aus der Universitäts-Klinik für psychische und Nervenkrankheiten Göttingen
(Direktor Prof. Dr. K. CONRAD)

Über die Beziehungen zwischen neuroleptischer Therapie, serologischen Befunden und adrenergischem System bei schizophrenen Psychosen*

Von

H. BAYREUTHER

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 19. Dezember 1958)

Bei der Reserpin-Behandlung akuter Schizophrenien war uns aufgefallen, daß die Manifestation des Parkinson-Syndromes bei erheblich unterschiedlicher Dosierung erfolgen kann¹. Es war daher zu vermuten, daß zur Auslösung eines solchen Syndromes nicht nur eine bestimmte Konzentration — also eine Schwelle — überschritten werden muß, sondern daß darüber hinaus noch Schwellenveränderungen vorkommen können. Am Beispiel des Reserpin-Parkinson-Syndromes konnten wir zeigen, daß in der akuten Initialphase eines schizophrenen Schubes eine Schwellenerhöhung vorhanden ist und daß der Grad dieser Erhöhung durch die Schwere der Erkrankung bestimmt wird. Eine verminderte Reserpin-Empfindlichkeit (also eine erhöhte Resistenz) schien uns somit kennzeichnend für schizophrene Erkrankungen zu sein. Mit anderen Worten: die somatische Medikamentwirkung gibt Hinweise auf Änderungen der somatischen Reaktionslage durch die Psychose.

Von diesen Befunden ausgehend, haben wir jetzt untersucht, ob die mittels des Reserpin-Parkinson-Syndromes gewonnenen Ergebnisse in gleicher Weise auch für die somatische Wirkung anderer Neuroleptica gelten. Hierfür war die Ermittlung äquivalenter Dosierungen erforderlich. Diese erfolgte an Hand der Toleranzgrenze, also jener maximalen Dosierung, die gerade noch ohne Manifestation von Parkinson-Symptomen vertragen wurde. Da aber, wie bereits oben gesagt, eine Änderung der Reaktionslage angenommen werden muß, haben wir untersucht, ob sich diese auch mittels anderer somatischer Befunde nachweisen oder sogar näher definieren läßt.

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

¹ Arch. Psychiat. Nervenkr. 197, 215—222 (1958); 198, 158—180 (1958): Reserpin-Symposium Heidelberg 1958.

Material und Methode

Unsere Ergebnisse liegen den Beobachtungen zugrunde, die an 34 männlichen Patienten, die an einer akuten Psychose erkrankt waren, gemacht werden konnten. Das Lebensalter der Patienten lag zwischen 15 und 57 Jahren. Symptomatologisch handelte es sich vorwiegend um kataton Syndrome aus dem Formenkreis der periodischen Katatonie. Auch bei Jugendlichen lag eine derartige Symptomatik vor; reine Hebephrenien fehlten. Zwar bestanden stets frische Schübe, jedoch hatte ein großer Teil schon früher akute Psychosen überstanden.

In 18 Fällen wurde das Prochlorperazin (= A 173, Prochlorperazin, 6140 R. F., Stemetil, Compazine) als Nipodal der Fa. Bayer, in weiteren 13 ein Kombinationspräparat aus Megaphen, Atosil und Reserpin in einem Mischungsverhältnis von 25/5/0,5 angewandt. Dieses Mischpräparat der Fa. Bayer trägt im Handel den Namen Megaphen comp. Darüber hinaus konnten noch 3 Fälle berücksichtigt werden, die mit Reserpin (Sedaraupin der Fa. Boehringer, Mannheim) behandelt worden waren.

Die im Blut bzw. im Serum angestellten Reaktionen und Bestimmungen sind aus Abb. 2 ersichtlich. Sie wurden stets gleichzeitig durchgeführt. Ein derartiger serologischer Status wurde bei der Aufnahme, mehrfach während des Verlaufes und schließlich bei der Entlassung erhoben. Neben den nach den üblichen Routinemethoden durchgeführten Bestimmungen wurde noch der Adrenalinabbau im Serum der Patienten *in vitro* untersucht. Hierzu benutzten wir folgende Methodik:

Zu 1 cm³ Patienten-Serum wurde nach der Pufferung durch 1 cm³ Sörensen-Puffer, 2 mg basisches Suprarenin, gelöst in 1 cm³ 0,03 n HCl-Lösung hinzugefügt und sofort am Spektral-Photometer bei 320, 400 und 600 $\mu\mu$ gemessen. Nach 80 min und einer Erwärmung auf 37° erfolgte die 2. Messung. Die Differenz dieser beiden Ablesungen ergibt den Adrenalin-Abbau. Alle Bestimmungen wurden doppelt durchgeführt. Die mit dieser Methodik erzielten Meßwerte sind in Abb. 1 wiedergegeben. Wenn auch die Punkte streuen, so wird doch bereits ohne Mittelwertbildung deutlich, daß bei der Aufnahme die höchsten und bei der Entlassung die niedrigsten Werte vorliegen, während Messungen im Verlauf der Erkrankung eine Mittelstellung einnehmen.

Ergebnisse

In Abb. 2 sind die serologischen Veränderungen im Längsschnitt der Erkrankung dargestellt. Bereits der Aufnahmezustand (siehe auch Abb. 5) ist durch eine Reihe von Normabweichungen gekennzeichnet. Jedoch wechselt die Befundkonstellation im Laufe der Psychose. Daher lassen sich nach serologischen Gesichtspunkten folgende Stadien voneinander abgrenzen:

Zunächst tritt eine Rest-N- und Bilirubin-Erhöhung in Erscheinung, während die Reaktion des Plasma-Organes noch fehlt oder gering ist. Zu diesem Zeitpunkt ist der Adrenalin-Abbau im Serum bereits deutlich erhöht. Im Anfang beherrscht also ein Stress das Bild.

Mit Rückbildung dieser Veränderungen tritt die Reaktion des Plasma-Organes in den Vordergrund. Diese ist zunächst durch Vermehrung der α - und β -Globuline (auf Kosten des Albumins und des γ -Globulins) gekennzeichnet. Entsprechend verkürzt sich das Weltmannband und steigt die BKS an. Dieses akute Syndrom wandelt sich durch Anstieg der γ -Globuline (zunächst auf Kosten der β - und zuletzt auch der

α -Globuline) in ein mehr „chronisches“, durch humorale Abwehr und Antikörperbildung gekennzeichnetes Stadium. Erst gegen Ende des Klinikaufenthaltes strebt das Eiweißbild der normalen Verteilung seiner

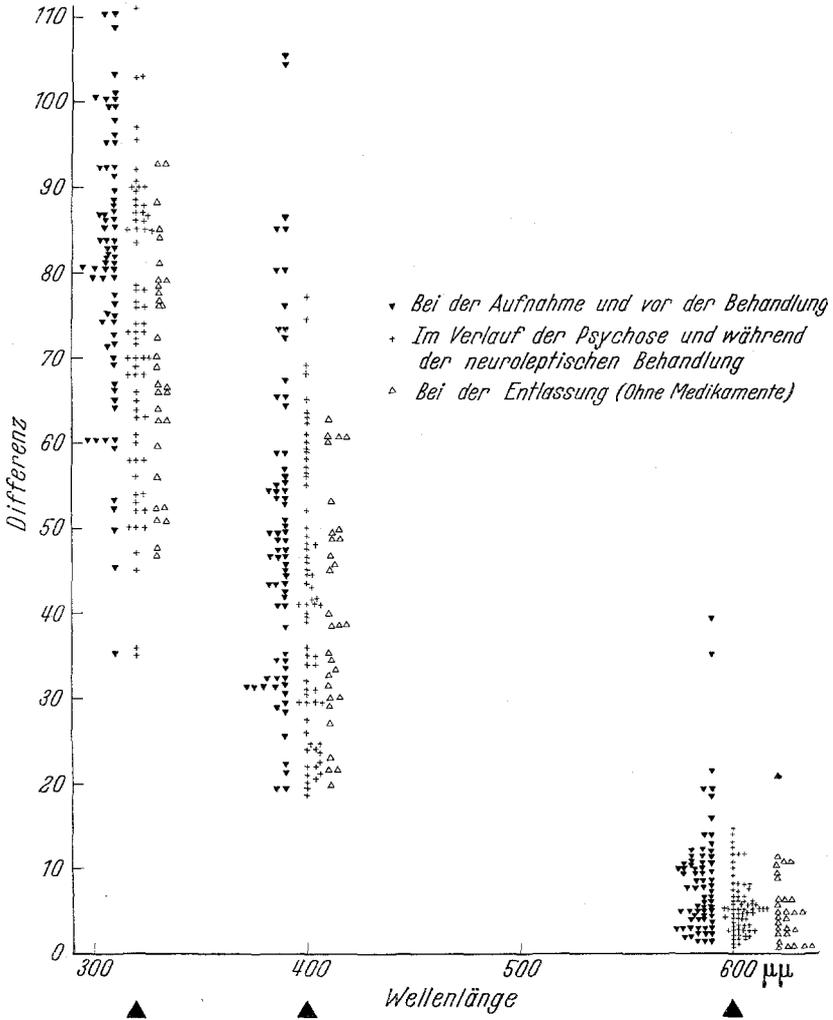


Abb. 1. Der Abbau von Adrenalin durch Patienten-Serum in vitro im Verlauf von 80 min. Spektralphotometrisch bestimmt bei einer Wellenlänge von 320, 400 und 600 $\mu\mu$

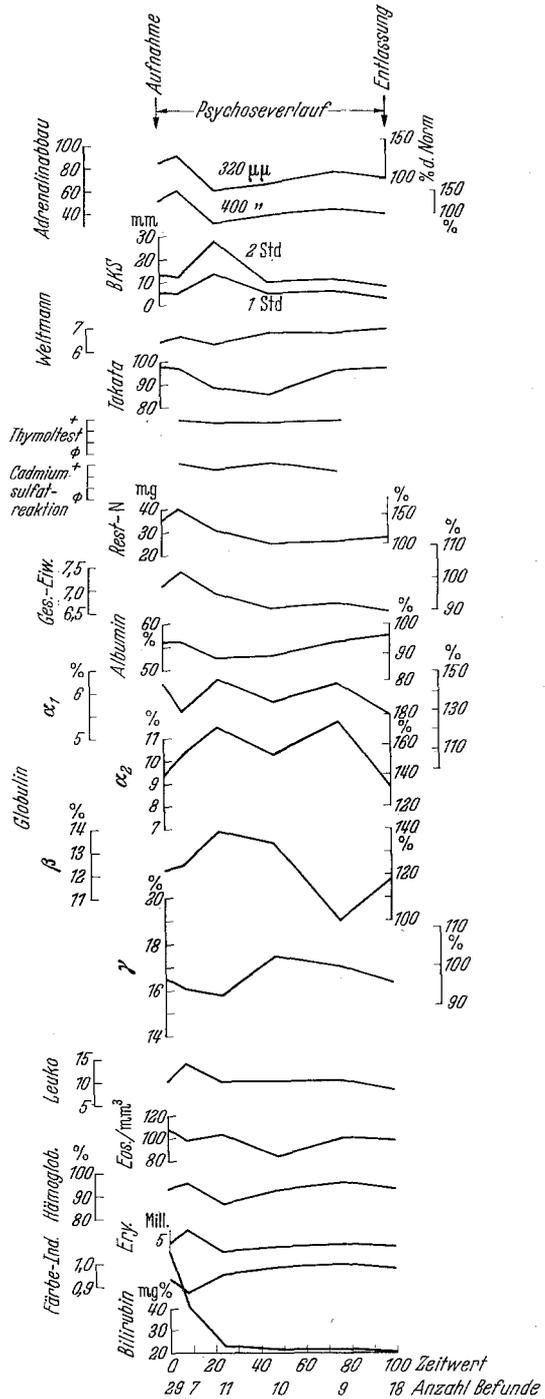
Komponenten zu, ohne daß diese bereits in allen Fällen zur Zeit der Entlassung erreicht worden wäre.

Während die Stress-Phase in kurzer Zeit — Tage bis Wochen — abläuft, benötigt diejenige der Bluteiweißveränderungen wesentlich länger, nämlich Wochen bis Monate. Von der Klinik aus betrachtet gehört

erstere zur akuten Psychose, während sich letztere bis in die Remission, also in ein symptomfreies Stadium der Erkrankung ausdehnt. Zwar stellen beide charakteristische und in ihrer Abfolge typische somatische Reaktionsweisen dar, jedoch müssen sie insofern als unspezifisch gelten, als sie durch unterschiedliche äußere oder innere Noxen hervorgerufen werden können. Bemerkenswert erscheint jedoch die Beobachtung, daß — serologisch betrachtet — Psychosen mit einer hypoproteinämischen Dysproteinämie, also Veränderungen einhergehen, wie sie ansonsten mit entzündlichen Erkrankungen verbunden zu sein pflegen.

Es soll nun die Frage erörtert werden, welche Beziehungen zwischen

Abb. 2. Die Veränderungen der serologischen Befunde im Ablauf akuter schizophrener Schübe. — Um Befunde aus gleichen Erkrankungs-Stadien von unterschiedlich langen Schubverläufen zusammenfassen zu können, wurde der „Zeitwert“ des Tages, an dem ein serologischer Status erhoben wurde, in Prozent der Schubdauer angegeben. Hierbei wurde als „Schubdauer“ die Anzahl der Tage des Klinikaufenthaltes zugrundegelegt



den genannten nach serologischen Gesichtspunkten abgegrenzten Phasen der Psychose und der neuroleptischen Therapie bestehen.

Wenn sich auch die an Hand der wiedergegebenen Kurven beschriebenen Veränderungen unter neuroleptischer Therapie abspielten, so können sie nicht allein als deren Folge aufgefaßt werden: Sie lassen sich in gleicher Weise auch ohne Therapie beobachten. Sie geben also nur einen Hinweis auf pathophysiologische Vorgänge, die während der Medikament-

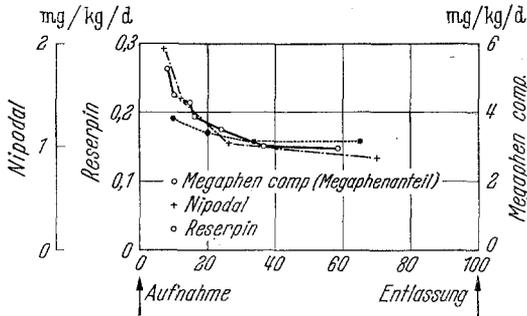


Abb. 3. Die Parkinson-Schwellendosis in Abhängigkeit vom Ablauf des Schubes unter Benutzung des Zeitwertes wie in Abb. 2

Krankheitsstadium in Beziehung gesetzt. Zur Vervollständigung haben wir die aus einem anderen gleichartigen Kollektiv (34 männl. Patienten) für Reserpin ermittelte Schwelle hinzugefügt.

Aus der Darstellung läßt sich somit entnehmen, daß für alle drei Präparate zur gleichen Zeit die Schwelle im gleichen Ausmaß sinkt. Wichtig erscheint hierbei, daß das Ende des Stress-Stadiums mit dem Ende der Schwellenerhöhung zusammenfällt.

Das Reaktionsvermögen auf neuroleptische Substanzen steht somit in Zusammenhang mit der Funktion des adrenergischen Systems, welches wiederum durch die Psychose in Mitleidenschaft gezogen wird, und zwar nicht nur durch vermehrte Adrenalin-Bildung, sondern auch durch gesteigerte Ausschüttung adrenalinabbauender Fermente. Wieweit und in welcher Form nun Neuroleptica unter den Bedingungen einer Psychose in den Adrenalin-Stoffwechsel eingreifen, ist an Hand unserer Kurven nicht sicher zu entscheiden, nach Tierversuchen aber zu vermuten. Somit ist in den Kurven für den Adrenalin-Abbau wahrscheinlich ein spezifischer pharmakologischer Effekt enthalten, wofür auch das Ansteigen dieser Kurven mit geringer Dosierung gegen Ende der Behandlung spricht (Abb. 4). Allein gelingt es bei der geringen Anzahl von Messungen noch nicht, diesen Effekt abzugrenzen.

Betrachtet man die in Abb. 3 gleichzeitig dargestellten Äquivalenzverhältnisse zwischen Reserpin, Prochlorperazin und Megaphen, so

einwirkung als Symptom der Psychose ablaufen. Diese erscheinen als von entscheidender Bedeutung für die Reaktionsbereitschaft des Körpers auf das Medikament.

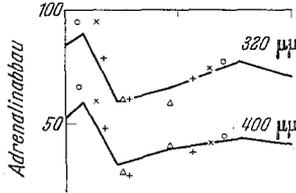
Als Maß für die Reaktionsbereitschaft wählten wir die Schwellen-Dosis des Parkinson-Syndromes. Die bei unseren Patienten gefundene Parkinson-Schwelle haben wir in Abb. 3 mit dem

ergeben sich in der obigen Reihenfolge die Zahlen : 1/6,2/22. Diese stimmen gut mit den pharmakologisch ausgetesteten Äquivalenz-Dosen überein.

Abschließend bleibt noch zu erörtern, ob Abhängigkeiten der verschiedenen serologischen Veränderungen untereinander bestehen.

Anzahl der Bestimmungen

Gesamt		29	7	10	9	9	17
Megaphen comp.	+	17	3	3		5	8
Nipodal	x	16	4			5	7
Reserpin	△	2	4		3		2
Ohne Medikament	o		4			4	
am Tage d. Bestimmung							



Dosierung:

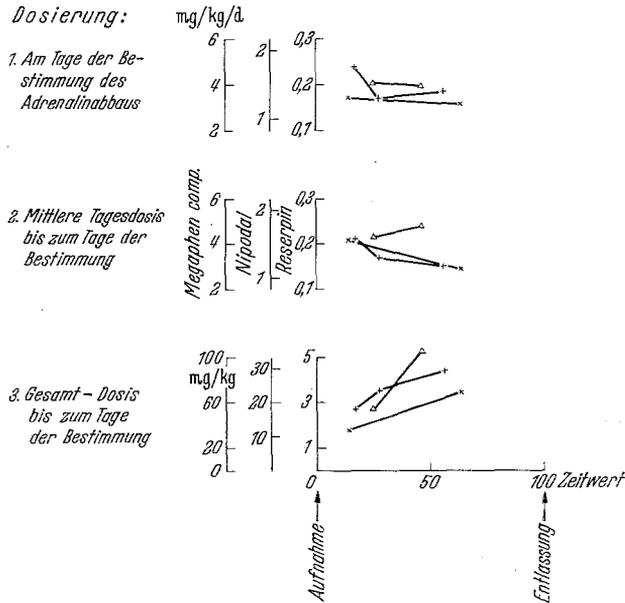


Abb. 4. Die Beziehungen zwischen Adrenalin-Abbau, Dosierung und Schubstadium. — Die für die Megaphen-comp. angegebene Dosierung gilt für den Megaphen-Anteil dieses Präparates, das Schubstadium ist mittels des Zeitwertes (siehe Abb. 2) dargestellt

Zur Beantwortung dieser Frage haben wir die Aufnahmebefunde herangezogen. Diese sind hierfür jedoch nur bedingt geeignet, da sie lediglich die Veränderungen der Initialphase enthalten.

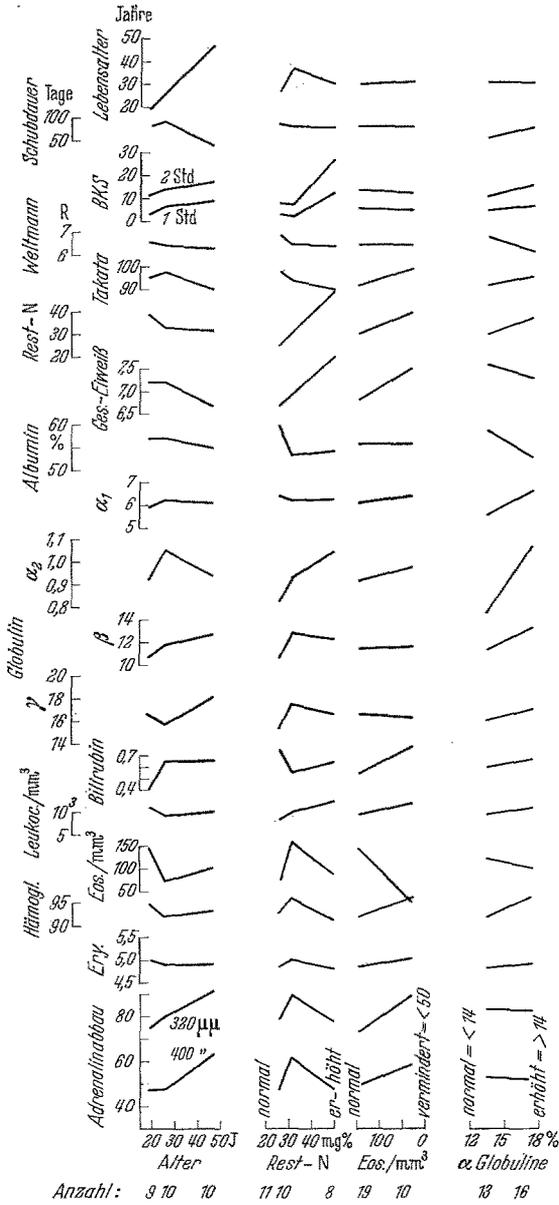


Abb. 5. Die Abhängigkeit der serologischen Veränderungen der Psychosen vom Lebensalter, Rest-N, von der Eosinopenie und der Alpha-Globulin-Vermehrung ermittelt aus 29 Aufnahmebefunden von männlichen Patienten mit frischen Erkrankungen

Die Analyse der Aufnahmebefunde gibt die Abb. 5 wieder. Die Fähigkeit auf die Psychose mit serologischen Veränderungen zu reagieren, hängt danach vom Lebensalter ab (Diagramm-Gruppe I). Sie findet sich am deutlichsten ausgeprägt bei älteren Menschen, soweit es sich bei diesen um schnell rückbildungsfähige Psychosen handelt. Je intensiver der Initial-Stress und je frühzeitiger Bluteiweißverschiebungen, desto kürzer die Erkrankung; je intensiver die somatische Reaktion, desto günstiger die Prognose.

Die Rest-N-Erhöhung zeigt nur eine geringe Beziehung zu den übrigen Befunden. Wenn eine Rest-N-Erhöhung auftritt, sind die übrigen Befunde meist auch verändert, jedoch nimmt die Intensität der Veränderung nicht proportional zum Rest-N-Anstieg zu, sondern eher ab (Diagramm-Gruppe II).

Eine deutliche Abhängigkeit besteht hingegen zwischen Eosinopenie, also Stress und dem Adrenalin-Abbau. Im

Einzelfall schließt die fehlende Eosinopenie jedoch einen vermehrten Adrenalin-Abbau nicht unbedingt aus (Diagramm-Gruppe III).

Die α -Globulin-Vermehrung, die bereits bei der Aufnahme in Erscheinung treten kann, zeigt keinen Einfluß auf den Adrenalin-Test: Er ist unabhängig hiervon erhöht (Diagramm-Gruppe IV).

Zusammenfassung

Die Frage nach dem Wirkungsmechanismus neuroleptischer Substanzen auf Psychosen im allgemeinen und auf die Schizophrenie im besonderen ist mit derjenigen nach der Natur der die Psychose begleitenden oder sie verursachenden Somatose verbunden. Unter diesem Gesichtspunkt haben wir untersucht, welche serologischen Veränderungen die Psychose begleiten und welchen Verlauf dieselben unter neuroleptischer Therapie nehmen.

Nach den serologischen Befunden lassen sich im Ablauf der Erkrankung folgende Phasen voneinander abgrenzen. Anfänglich überwiegen Veränderungen, die auf eine *gesteigerte Funktion des adrenergischen Systems* („Stress“) hinweisen. An dieses kurze Stadium schließt sich die *Phase der Bluteiweißveränderungen* an. Diese besteht aus zwei Abschnitten, 1. Vermehrung der α - und β -Globuline, 2. Vermehrung der γ -Globuline. Unter Normalisierung aller Befunde stellt sich die Remission ein.

Während der Stressperiode ließ sich eine Vermehrung der adrenalinabbauenden Fermente des Serums nachweisen. Die Vermehrung der Antiadrenalin-körper wies Beziehungen zur Eosinopenie auf. Stress und gesteigerte Funktion des adrenergischen Systems sind demnach auch mit Veränderungen der Stoffwechselgegenspieler des Adrenalins verbunden. Wieweit diese Antiadrenalin-körper hinsichtlich Genese und Wirkung streng adrenalin-spezifisch sind oder ob sie auf hypothetische körpereigene adrenalin-ähnliche Halluzinogene zurückzuführen oder wirksam sind, vermögen wir nicht zu unterscheiden. Da sie bei Psychosen, die mit Halluzinationen einhergehen, besonders deutlich nachweisbar sind, erscheint ein Zusammenhang mit Halluzinogenen diskutabel. Immerhin weisen die gefundenen Veränderungen auf die Bedeutung endokriner fermentativer Störungen für die Pathogenese der Psychose hin.

Alle bisher genannten serologischen Veränderungen werden bei behandelten und unbehandelten Psychosen in gleicher Weise beobachtet. Sie können daher nur als Symptom der Psychose, nicht aber als Folge der neuroleptischen Behandlung aufgefaßt werden.

In bezug auf die Therapie wäre es wichtig zu wissen, welche Bedeutung die genannten Veränderungen für die Ausheilung der Psychose besitzen. Die phasenhafte Folge unterschiedlicher Stadien gibt nicht nur Hinweise auf Gesetzmäßigkeiten im Ablauf der Erkrankung, sondern läßt vermuten, daß die anfangs vorhandene Störung des adrenergischen Systems mehr pathognomonischen, die zuletzt auftretenden Veränderungen des Eiweißbildes hingegen mehr regenerativen Charakter besitzen. In diesem

Zusammenhang erscheint die Beobachtung bedeutungsvoll, daß gesteigerter Adrenalinabbau mit erhöhter Resistenz gegen Neuroleptica verbunden ist. Ob die im Serum nachweislich vermehrten Antiadrenalin-körper die Neuroleptica selbst oder die davon abhängigen Überträger-substanzen anzugreifen vermögen, muß so lange offen bleiben als der Mechanismus der Wirkungsübertragung im Dunkeln liegt. Die letztgenannte Möglichkeit erscheint uns allerdings am wahrscheinlichsten.

Zusammenfassend glauben wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen wie folgt interpretieren zu können: Im Ablauf von akuten Psychosen ändert sich die Empfindlichkeit für neuroleptisch wirkende Substanzen. Anfänglich findet sich eine erhöhte Resistenz, die sich jedoch im ersten Drittel des Schubverlaufes zurückbildet. Sie läßt sich mittels der Parkinson-Schwellendosis für Nipodal und Megaphen comp. in gleicher Weise wie für das Reserpin nachweisen. In bezug auf die Wirkung verhalten sich Reserpin zu Nipodal zu Megaphen comp. wie 1/6,2/22. Die serologischen Befunde lassen typische Beziehungen zum Ablauf der Erkrankung erkennen, aber nur der Adrenalin-Abbau zeigt Veränderungen an, die für die neuroleptische Therapie bedeutsam sind.

Literatur

- AFTER, N. S.: Bilateral Adrenalectomy in chronic schizophrenic Patients: 6 years after. *Amer. J. Psychiat.* **115**, 55 (1958). — AVENARIUS, R.: Zur Wirkungsweise von Rauwolfia-Alkaloiden und Phenothiazinderivaten bei der Schizophrenie. *Nervenarzt* **10**, 454 (1956). — BARAK, A. J.: Blood Glutathione Levels in the Male Schizophrenic Patient. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* **80**, 237 (1958). — BARSÁ, J. A., and N. S. KLINE: Combined reserpine — chlorpromazine in treatment of disturbed psychotics. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* **74**, 280 (1955). — A comparative study of reserpine, chlorpromazine and combined Therapy. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* **76**, 90 (1956). — BARSÁ, J. A.: Use of Chlorpromazine combined with Prochlorperazine. *Amer. J. Psychiat.* **114**, 12 (1958). — BAYREUTHER, H.: Ein Beitrag zur Frage der Bedeutung des reserpinbedingten Parkinson-Syndroms für die Behandlung der Schizophrenie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **197**, 215 (1958). — Diskussionsbemerkung zur Frage der Reserpin-Dosierung bei der Schizophrenie auf Grund von Untersuchungen der Parkinson-Schwellendosis (Reserpin-Symposion. Heidelberg: Springer 1958). — BAYREUTHER, H., u. H. RADTKE: Klinische Erfahrungen bei der Reserpinbehandlung schizophrener Psychosen unter besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zwischen somatischen Befunden und EEG. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **198**, 158 (1958). — Vergleichende Untersuchungen über EEG-Veränderungen durch neuroleptische Behandlung bei akuten Schizophrenien (im Druck). — BENEDETTI, G., H. KIND u. F. MIELKE: Forschungen zur Schizophrenielehre, 1951—1955. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **25**, 101 (1957). — BENTE, D., u. T. ITIL: Das Verhalten des Hirnstrombildes bei hochdosierter Behandlung mit Reserpin und bei medikamentös erzeugten parkinson-ähnlichen Zustandsbildern. *Med. Klin.* **1955**, 1296. — BISIO, B.: Studio della velocità di circolazione del sangue in malati mentali trattati con cloropromazina e reserpina. *Neuropsychiatria* **12**, 207 (1956). — BLEULER, M.: Das Wesen der Serpasilbehandlung an Schizophrenen. *Schweiz. med. Wschr.* **1955**, 443. — BROUSOLLE, P., J. PERRIN, P. LAMBERT, A. ACHANTRE, P. BALVET, M. BEAUJARD, L. REVOL,

A. REQUET et C. BERTHIER: La Prochlorpémazine en psychiatrie. Experience tirée de 240 cures. Presse méd. **65**, 1628 (1957). — BRUSCHA, W.: Veränderungen des weißen Blutbildes bei hochdosierter Behandlung mit Serpasil. Klin. Wschr. **1955**, 624. — BUHR, G.: Über den Einfluß des Rauwolfia-Alkaloids Reserpin auf Kreislauf, Atmung und Gesamtstoffwechsel des Menschen. Kreisf.-Forsch. **46**, 606 (1957). — CONSRUCH, U., u. CL. FAUST: Vergleichende Längsschnittbetrachtung der Serumeiweißverhältnisse bei exogenen traumatischen Psychosen und bei endogenen Psychosen unter der Behandlung mit Reserpin, Iminodibenzylderivat und Phenothiazinen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **197**, 279 (1958). — DELAY, J., P. DENKISER u. R. ROBERT: Vier Jahre Erfahrungen mit Chlorpromazin in der Behandlung von Psychosen. Presse méd. **1956**, 493. — EICHLER-SATKE, I.: Über die Wirkung der Phenothiazinderivate. Subsidia med. (Wien), H. **2** (1958). — ENSS, H., K. HARTMANN, H. HIPPIUS u. H.-E. RICHTER: Klinische Erfahrungen mit einem neuen Piperazin-Derivat des Phenothiazins in der Neuro-Psychiatrie. Arch. Psychiat. Nervenkr. **197**, 534 (1958). — FINKE, H.: Beitrag zur Reserpintherapie in der Psychiatrie. Münch. med. Wschr. **1956**, 872. — FINK, L., u. G. VLAVIANOS: Clinical impressions of the response to promazine therapy. Amer. J. Psychiat. **114**, 1031 (1958). — FLÜGEL, F.: Über medikamentös erzeugte Parkinson-ähnliche Zustandsbilder. Med. Klin. **1955**, 634. — FREYHAN, F. A.: Psychomotilität, extrapyramidale Syndrome und Wirkungsweise neuroleptischer Therapien. Nervenarzt **28**, 504 (1957). — FRIESEWINKEL, H.: Neue Aspekte der Pharmakotherapie neuropsychiatrischer Erkrankungen. Ther. Mt. **7**, 162 (1957). — GANGLOFF, H., u. M. MONNIER: Topische Bestimmung des zerebralen Angriffs von Reserpin. Experientia (Basel) **11**, 404 (1955). — GARATTINI, S., u. V. GHETTI: Psychotropic drugs. Amsterdam: Elsevier 1957. — GELLER, W., u. C. MAPPES: Über die Verträglichkeit hoher Serpasildosen. Ärztl. Wschr. **1956**, 413. — GOLDMAN, D.: Comparison of clinical effects of Chlorpromazin and Reserpin in psychotic patients. Amer. J. med. Sci. **233**, 137 (1957). — HAASE, H. J.: Psychiatrische Erfahrungen mit Megaphen und dem Rauwolfia Alkaloid Serpasil unter dem Gesichtspunkt des psychomotorischen Parkinsonsyndroms. Nervenarzt **26**, 507 (1955). — HASTBERG, F., et P. DANILLON: Traitement par la Reserpine de 100 malades Mentaux. Presse méd. **63**, 1418 (1957). — HEIM, F., F. LEUSCHNER, H. J. ESTLER u. W. FRIEDRICH: Beziehungen zwischen Funktion und Stoffwechsel des Zentralnervensystems nach Verabreichung von Reserpin. Arzneimittel-Forsch. **8**, 216 (1958). — HESS, S. M., P. A. SHORE and B. B. BRODIE: Persistence of Reserpin-action after the disappearance of drug from brain: Effect on Serotonin. J. Pharmacol. exp. Ther. **118**, 84 (1956). — HIPPIUS, H., u. K. KANIG: Neue Phenothiazin-Derivate für die psychiatrische Pharmako-Therapie. Fortschr. Neurol. Psychiat. **26**, 582 (1958). HOLTZ, P., H. BALZER u. E. WESTERMANN: Die Beeinflussung der Reserpinwirkung auf das Nebennierenmark durch Hemmung der Monoaminoxidase. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. **231**, 361 (1957). — HOLTZ, P., H. BALZER, E. WESTERMANN u. E. WEZLER: Beeinflussung der Evipannarkose durch Reserpin, Iproniazid und biogene Amine. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. **231**, 333 (1957). — HOLTZ, P., u. E. WESTERMANN: Hemmung der Glutaminsäuredecarboxylase des Gehirns durch Brenzcatechinderivate. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. **231**, 311 (1957). — JATZKEWITZ, H.: Pharmakologische Aspekte in der Schizophrenieforschung. Nervenarzt **27**, 150 (1956). — KILLAM, E. K., and K. F. KILLAM: A comparison of the effects of Reserpine and Chlorpromazine to those of Barbiturates on central afferent systems in the cat. J. Pharmacol. exp. Ther. **116**, 35 (1956). — KINROSS-WRIGHT, V.: Chlorpromazin und Reserpin in der Behandlung von Psychosen. Ann. N.Y. Acad. Sci. **61**, 174 (1955). — KRONEBERG, G., u. H. J.

SCHÜMANN: Die Wirkung des Reserpins auf den Hormongehalt des Nebennierenmarks. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **231**, 349 (1957). — LANGER, D.: Die wichtigsten Ergebnisse der Stress-Forschung (bis 1957) und deren Bedeutung für die Psychiatrie. Fortschr. Neurol. Psychiat. **26**, 321 (1958). — LAUER, J. W., W. M. INSKIP, J. BERNSOHN and E. A. ZELLER: Observations on Schizophrenie Patients after Iproniazid and Tryptophan. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **80**, 122 (1958). — LINKE, H.: Erfahrungen mit einem neuen Megaphen-Kombinationspräparat in der inneren Medizin. Med. Klin. **53**, 755 (1958). — LOCH, W.: Zur Behandlung fortgeschrittener Schizophrenien mit Megaphen und Reserpin. Nervenarzt **27**, 462 (1956). — MEYER, H. H.: Die Phenothiazin- und Reserpintherapie der Schizophrenie. Med. Klin. **1957**, 2253. — MOHR, H.: Die Pharmakotherapie neuropsychiatrischer Erkrankungen mit Trilafon. Schweiz. Rundschau f. Med. **47**, 37 (1958). — Neue Gesichtspunkte der Pharmakotherapie neuropsychiatrischer Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung von Phasen. Schweiz. Rundschau f. Med. **47**, 630 (1958). — MORGAN, D. R.: Chlorpromazin und Reserpin in der Behandlung chronisch Geisteskranker. Med. J. Aust. **1956**, 57. — NIESCHULZ, O., I. HOFFMANN u. K. POPENDIKER: Pharmakologische Untersuchungen über N-Methyl-piperaziny-N'-Propyl-phenothiazin. Arzneimittel-Forsch. **8**, 199 (1958). — QUANDT, J., L. v. HORN u. H. SCHLIEF: Bemerkungen zur Behandlung mit Phenothiazin-Verbindungen innerhalb der Psychiatrie unter besonderer Berücksichtigung eines neuartigen Thiophenylpyridylamin-Derivates. Psychiat. et Neurol. (Basel) **135**, 197 (1958). — RICHTER, D.: Schizophrenie, somatische Gesichtspunkte. Stuttgart: Thieme 1957 (darin zit.: BEIN, BUSCAINO, GEORGI, GIBBS, GILDEA, GJESSING, GREVING, HARRIS, HILL, HOFFER, HOENIG, LEIBERMANN, LUCY, REID, SWEET). — SCHEURLE, G.: Die Behandlung chronisch verlaufender Schizophrenien mit Reserpin. Dtsch. med. Wschr. **1957**, 2226. — SCHNEIDER, G.: Erfahrungsbericht über Rauwolfia-Alkaloid-Behandlung. Nervenarzt **27**, 72 (1956). — SHEPHERD, M., and D. C. WATTA: Controlled clinical study of chlorpromazine and reserpine in chronic schizophrenia. J. Neur. N.S. **19**, 232 (1956). — STUMPF, CH.: Pharmakologie des ascendierenden retikulären Systems. Wien. klin. Wschr. **1957**, 274. — SZARA, S., J. AXELROD and S. PERLIN: Is adrenochrome present in the blood? Amer. J. Psychiat. **115**, 162 (1958). — TRIPOD, J., H. J. BEIN and R. MEIER: Charakterisation of central effects of Serpasil and of their antagonistic reactions. Arch. int. Pharmacodyn. **96**, 406 (1954). — VOELKEL, A.: Beitrag zur Sedaraupin-Therapie bei psychisch Kranken. Die Medizinische **1955**, 227. — WACHSMUTH, R.: Das Leberproblem in der Psychiatrie. Ärztl. Forsch. **9**, 424 (1955). — WIRTH, W.: Zur Pharmakologie neuerer zentral wirksamer Substanzen. Dtsch. med. Wschr. **1957**, 1745. — WEISS, I. I., J. H. RUBINGER, M. SORIN and N. RYZEN: Trilafon treatment in psychotics. Amer. J. Psychiat. **114**, 1118 (1958). — WUHRMANN, F.: Die Bedeutung der Bluteiweißkörper in der Praxis. Wien. med. Wschr. **107**, 1004 (1957). — YASARGIL, G.: Leberfunktion und Lebertherapie bei endogenen Psychosen. Psychiat. et Neurol. (Basel) **135**, 402 (1958). — ZLOTLOW, M., and A. E. PAGANINI: Fatalities in Patients receiving chlorpromazine and reserpine during 1956—1957 at pilgrim state hospital. Amer. J. Psychiat. **115**, 154 (1958).

Dr. H. BAYREUTHER, Univ.-Nervenklinik, Marburg/Lahn