

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Psychopharmaka auf die Gamma-Schleife beim Menschen

F. A. HOFFMANN

Nervenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. F. FLÜGEL)

Eingegangen am 2. Mai 1967

In dieser Arbeit soll der Versuch gemacht werden, fördernde und hemmende Impulse neuroleptischer Stoffe auf die Formatio reticularis beim Menschen zu erfassen. Dazu wurde das Verhalten der Sehnenreflexe während des Jendrassikschen Handgriffs, der über die Gammafasern und die Formatio reticularis wirkt (SOMMER [9]; GRANIT [5]), beobachtet.

Uns interessierten im einzelnen dabei folgende Fragen:

1. Wird die bahnende Wirkung des Jendrassikschen Handgriffs auf die Eigenreflexe unter der Medikation von Neuroleptica verändert?
2. Sind gegebenenfalls Unterschiede zwischen den einzelnen Pharmaka?
3. Lassen sich gegebenenfalls Beziehungen finden zwischen den durch diese Pharmaka bedingten neuropsychischen Auswirkungen, den elektro-encephalographischen Veränderungen und der Wirkung auf die Bahnung der Eigenreflexe?

Methodik

Um Reihenuntersuchungen von Eigenreflexen und der bahnenden Wirkung auf die Reflexe durch den Jendrassikschen Handgriff durchzuführen, waren zunächst Versuche darüber anzustellen, welche monosynaptischen Reflexe sich möglichst gleichmäßig und sicher bei einer größeren Zahl von Versuchspersonen auslösen lassen. Die Achillessehnenreflexe sind besonders günstig für solche Untersuchungen und ergaben elektromyographisch vom Gastrocnemius abgeleitet besonders deutliche Bilder (P. HOFFMANN, 1922 [6]).

Zur Ableitung der Achillessehnenreflexe wurde die Versuchsperson auf einen besonders dazu konstruierten Tisch auf den Bauch gelegt. Sie mußte dabei mit einem Fuß gleichmäßig eine schwenkbare Fußplatte abstützen, deren Widerstand durch ein 5 kg Gewicht bestimmt war. Hierdurch sollte eine gleichbleibende willkürliche Innervation im Gastrocnemius erzeugt werden. Dieses Verhalten wurde von einer Hilfsperson laufend überwacht. Der Achillessehnenreflex wurde mechanisch durch Schlag mit einem Hammergerät ausgelöst, wobei Höhe, Gewicht des Schlages und Schlagrichtung fixiert waren, um eine stets gleichmäßige Reizauslösung zu gewährleisten. Alle 2 sec wurde ein Reflex ausgelöst. Wir wählten diesen zeitlichen Abstand, weil, wie STRUPPLER [10] nachweisen konnte, bei zu schnell

hintereinander ausgelösten Reflexen eine Reflexhemmung auftritt, und zwar für den Achillessehnenreflex noch nach einem Zeitintervall von 1 sec. Der Jendrassiksche Handgriff, zur Aktivierung der Bahnung des Reflexes, wurde im Liegen unter Umgreifen der dazu bequem eingerichteten Tischplatte ausgeführt. Die Muskelaktionsströme der Reflexzuckungen wurden am Gastrocnemius mit zwei kleinen Silberelektroden abgenommen, die auf einer Kunststoffplatte in einem Abstand von 1,5 cm montiert und mit einer NaCl-haltigen Salbe bestrichen waren. Die Aktionsströme wurden über einen Differentialvorverstärker auf einen Kathodenstrahloscillographen geleitet und mit einer Registrierkamera auf laufendem Papierfilm aufgenommen (die drei Geräte waren von J. F. TÖNNIES konstruiert). Es wurden bei jeder Versuchsperson zunächst mehrere Versuchsreihen vor der medikamentösen Behandlung durchgeführt und dann dieselben Versuche unter verschiedenen Medikamenten vorgenommen. Bei der peroralen Dauermedikation wurde jeden 4.—5. Tag eine Ableitungsserie vorgenommen, bei jeder Ableitungsserie wurden in zwei Untersuchungen ca. $1\frac{1}{2}$ min lang etwa 30 Reflexe ausgelöst, zunächst 10 ohne Jendrassikschen Handgriff, dann 10 mit Jendrassikschem Handgriff, schließlich noch einmal 10 Reflexe ohne Jendrassikschen Handgriff. Bei den parenteralen Untersuchungen wurden solche Serien in Abständen von ca. 5 min abgeleitet. Zur Auswertung war die Amplitudenhöhe des monosynaptischen Reflexes mit und ohne Jendrassikschen Handgriff zu messen. Aus den gefundenen Werten wurde die Wirkung des Jendrassikschen Handgriffs in Prozenten der Amplitudenhöhe des ungebahnten Reflexes errechnet. Zu gleicher Zeit wurde außerdem von der Versuchsperson ein Elektroenzephalogramm abgeleitet.

Zur Untersuchung kamen männliche und weibliche Patienten im Alter von 21—45 Jahren, die wegen leichter psychischer Störungen in klinischer Behandlung standen. Da bei der angewandten Methodik stets eine Mitarbeit des Untersuchten in Form gleichmäßiger Innervation der Beinmuskeln und der richtigen Befolgerung von Kommandos garantiert sein mußte, konnten erheblich psychisch veränderte Kranke nicht herangezogen werden.

Zur Auswertung der Resultate gelangten ca. 1200 Versuchsreihen bei 90 mit den verschiedenen Mitteln behandelten Patienten.

Ergebnisse

Untersucht man die Bahnungswirkung des Jendrassikschen Handgriffs auf die Eigenreflexe bei Personen, die keine Medikamente erhalten haben, zeigt sich, daß die Steigerung der Eigenreflexamplitude unter dem Jendrassikschen Handgriff bei den verschiedenen Menschen unterschiedlich groß ist. Dagegen bleibt die für die einzelne Versuchsperson gefundene individuelle Größe unter den gleichen Versuchsbedingungen weitgehend konstant. So ist bei den meisten Versuchspersonen, wie wir übereinstimmend mit den in der Literatur angegebenen Werten in jahrelanger Beobachtung feststellen konnten, mit einer Steigerung der Reflexamplitude an den Beinen während des Jendrassikschen Handgriffs um 40—70 % des Ausgangswerts zu rechnen. Nur bei einer kleinen Anzahl von Untersuchten lag diese Steigerung erheblich darüber (über 100 %) oder darunter (unter 20 %).

Von jeder einzelnen Versuchsperson mußte deshalb zunächst die individuelle Höhe der Reflexsteigerung und der Mittelwert der Schwan-

kungsbreite festgestellt werden, um für jeden Individualfall eine exakte Beurteilungsmöglichkeit der Medikamentewirkung zu haben.

Bei der Untersuchung der verschiedenen psychotropen Medikamente in ihrem Einfluß auf die durch den Jendrassikschen Handgriff erzeugte Beeinflussung der Eigenreflexe hat sich die bemerkenswerte Tatsache gezeigt, daß jedes Medikament bei allen Versuchspersonen trotz unterschiedlicher Ausgangslage stets den gleichen Effekt in gleicher zeitlicher Abfolge zeigte. Wir konnten entweder eine Steigerung oder eine Herabsetzung der Bahnungswirkung als regelmäßiges Ergebnis finden. Daß wir die gleiche zeitliche Abfolge berücksichtigten, hat darin seinen Grund, weil die Mehrzahl der psychotropen Medikamente in ihrem Wirkungsbild einen phasenhaft eintretenden Wechsel zeigen, dem alle Versuchspersonen unterworfen sind. Wir möchten hier außerdem noch erwähnen, daß unsere Versuche mit einer einmaligen parenteralen Medikamentengabe in höheren Dosen bei vielen Pharmaka den gleichen phasenhaften Wirkungsverlauf zeitlich zusammengedrängt zeigten, wie die mit den üblichen Dosen über längere Zeiträume durchgeföhrte Langzeitmedikation.

Es sei hier weiterhin erwähnt, daß bei allen untersuchten Medikamenten kein Einfluß auf den normalen ungebahnten Eigenreflex festzustellen war.

Chlorpromazin. Es wurden täglich bei 6 Personen 250—300 mg Substanz als Dauerbehandlung bis zu 45 Tagen in Tablettenform gegeben. Im Reflexogramm fand sich schon wenige Tage nach Medikationsbeginn, meist schon am 4. Tage, eine starke Reduktion der Bahnungswirkung des Jendrassikschen Handgriffs auf den untersuchten Achillessehnenreflex, d. h. die Amplitudensteigerung des Eigenreflexes wurde unter dem Handgriff erheblich geringer als vor der Medikation. Nach mehrwöchiger Therapie mit Chlorpromazin nach 3—4 Wochen stiegen dann die Reflexamplituden unter dem Jendrassikschen Handgriff wieder etwas an. Wurde das Medikament schlagartig abgesetzt, kam es sofort zu einem Ansteigen der Reflexamplitude, die innerhalb von ca. 6 Tagen den Ausgangswert erreichte. Wurde das Chlorpromazin nach Absetzen erneut gegeben, kam es sehr schnell wieder zu einer ausgeprägten Hemmung des Bahnungseffektes auf den Eigenreflex, die sich auch im weiteren Verlauf ebenso verhielt, wie bei dem ersten Versuch.

Nach i.v. Applikation dieser Substanz, bei 3 Patienten, die wir in einer Dosis von 0,8 mg/kg Körpergewicht langsam, d. h. 5 mg/min injizierten, insgesamt 37,5 mg, kam es nach einem geringen Anstieg, der sich nur wenig über die normale Schwingungsbreite erhob, 20 min nach Injektionsbeginn zu einer Hemmung der Bahnungswirkung des Jendrassikschen Handgriffs auf den Eigenreflex. Die 20 min lang weiter fortschreitende Hemmung bildete sich dann etwas zurück.

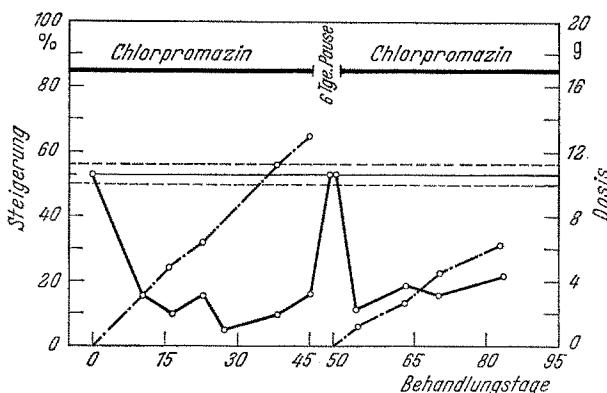


Abb. 1. Abszisse. Dauer der Tablettenmedikation in Tagen. Linke Ordinate. Prozentuale Größe der unter dem Jendrassikschen Handgriff auftretenden Amplitudensteigerung der Eigenreflexe. Rechte Ordinate. Gesamtdosis des Medikaments. Die ausgezogene Linie bezeichnet die Größe des Jendrassikschen Bahnungseffektes, die beiden gestrichelten Linien die physiologische Schwankungsbreite des gebahnten Reflexes ohne Medikation. Die punktierte Linie gibt die Höhe der Gesamtdosis des Medikamentes an. Während der Behandlung wurde die Medikation 6 Tage abgesetzt. Diesen Vorgang macht die obengezeichnete, einmal unterbrochene Linie deutlich. In dieser Zeit kam es sofort zu einer Steigerung der Bahnungswirkung des Jendrassikschen Handgriffs auf die Eigenreflexe, die erst nach erneuter Verabreichung des Pharmakons wieder zurückging

Chlorpromazin mit Promethazin und Reserpin. Diese Kombination zeigte die gleichen Veränderungen auf den Bahnungseffekt der Eigenreflexe über das Gammasystem wie das reine Chlorpromazin. Wir gaben hier täglich bei 4 Personen von dem Kombinationspräparat 200—250 mg

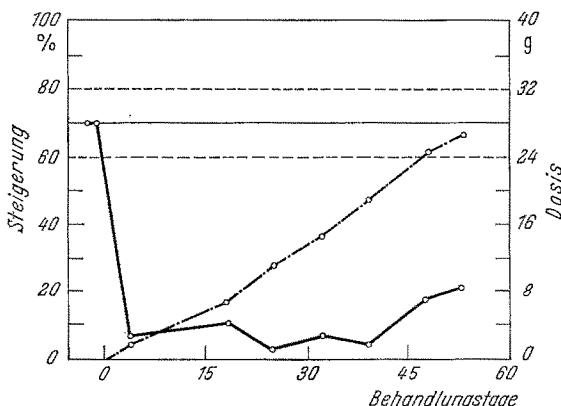


Abb. 2. Besonders schnelle und intensive Hemmung des Jendrassikschen Bahnungseffektes, der sich nach 45 tägiger Medikation langsam wieder etwas zurückbildet. Ordinaten und Abszissen, ebenso wie die übrigen Bezeichnungen, verstehen sich wie in Abb. 1

Chlorpromazin, 40—60 mg Promethazin und 4,0—5,0 mg Reserpin. Darauf kam es jedesmal nach ca. 3 Tagen zu einer deutlichen Hemmung der Bahnungswirkung, die im späteren Verlauf ebenfalls wieder etwas zurückging. Ein wesentlicher Unterschied gegenüber dem reinen Chlorpromazin zeigte sich demnach bei diesem Kombinationspräparat nicht.

Thioridazin. Das Verhalten dieses Medikamentes entsprach auch dem Chlorpromazintyp. Es fand sich hier ebenfalls eine stark ausgeprägte Hemmung. Es wurden täglich 250—300 mg der Substanz über 6 Wochen bei 6 Personen gegeben. Schon am 3. und 4. Tag fand sich eine stärkere Hemmung als unter Chlorpromazin, die auch länger anhielt, durchschnittlich etwa 5 Wochen und erst dann ein wenig zurückging (siehe Abb. 2).

Levomepromazin. Seine Wirkung auf die Bahnung der Eigenreflexe unter dem Jendrassikschen Handgriff war gleichfalls den oben besprochenen Präparaten sehr ähnlich. Wir gaben täglich 5 Personen 300 mg über einige Wochen. Die Hemmung der Reflexbahnung trat auch hier am 3. und 4. Tage ein und entsprach im Ausmaß dem Hemmungseffekt der vorgenannten Stoffe. Es fand sich dann im weiteren Verlauf auch eine geringe Hemmungsrückbildung. Einmal setzten wir im Laufe der Behandlung das Medikament für einige Tage abrupt ab, um es dann erneut in der gleichen Dosierung wie vorher zu geben. Dieses Experiment zeigte sofort nach dem Absetzen eine schnelle Rückkehr der Bahnungswirkung zur Norm in 4 Tagen, und dann das gleiche Verhalten wie im ersten Versuch.

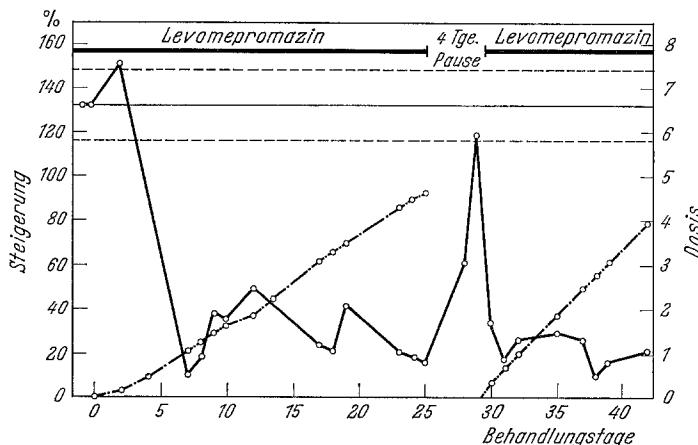


Abb. 3. Während der Behandlung wurde die Medikation 4 Tage abgesetzt. In dieser Zeit kam es sofort zu einer Steigerung der Bahnungswirkung des Jendrassikschen Handgriffs auf die Eigenreflexe, die erst nach erneuter Verabreichung des Pharmakons wieder zurückging. Die Bezeichnungen auf dem Bild verstehen sich wie in Abb. 1

Promethazin. Wir führten 4 Untersuchungsreihen an 6 Personen durch mit einer Substanzmenge von täglich 150—200 mg und 250 mg 2 bis 4 Wochen. In allen Versuchen trat unmittelbar nach Medikationsbeginn eine leichte Acceleration der Bahnungswirkung auf die Eigenreflexe unter dem Jendrassikschen Handgriff ein, dann folgte für 2 bis 3 Tage eine Hemmung, die in der Folgezeit zurückging und schließlich in eine stärkere Acceleration überging. Circa 12 Tage nach Medikationsbeginn war der höchste Accelerationsgrad erreicht, jetzt kam es zu langsamem Abklingen. Da dieses Verhalten bei allen Versuchspersonen gefunden wurde, muß dieser pendelnde Verlauf der Bahnungskurve als charakteristisch für das Präparat angesehen werden.

Perphenazin. Wir gaben entsprechend der Wirkungsstärke hier täglich nur 12—16 mg Substanz bis zu 6 Wochen bei 6 Personen. Es kam sofort zu einer steigernden Anfangswirkung auf die Reflexbahnung, die wesentlich stärker war als bei Promethazin. Nach 14—16 Tagen kam es zu einem Umschlagen, das im Verlauf von 8—10 Tagen zu einem Hemmungszustand führte, der etwas geringer ausgeprägt war als die vorher erzielte Steigerung. Anschließend (etwa 25 Tage nach Medikationsbeginn) kam es zu einem erneuten Umschlagen in eine kontinuierliche Steigerung, die bis zum Abschluß der Behandlung die Anfangswirkung noch erheblich überstieg.

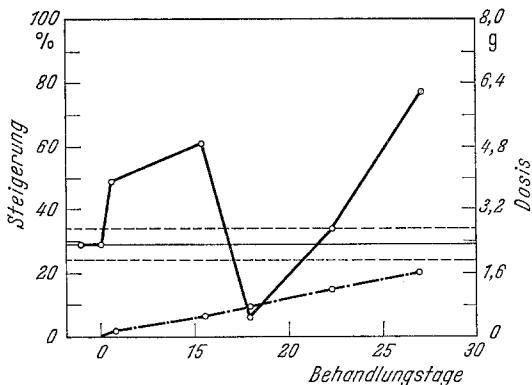


Abb. 4. Nach anfänglicher Acceleration kommt es zu einer kurzdauernden Hemmung des Jendrassikschen Bahnungseffektes, anschließend wieder zu einer Steigerung, die sogar die anfängliche Acceleration noch leicht übertrifft. Die Bezeichnungen auf dem Bild verstehen sich wie auf den vorherigen Bildern

Butyrylperazin. Wir gaben hier bei 5 Personen über etwa 6 Wochen täglich 20 mg. In den ersten 25 Tagen fanden sich nur geringe Veränderungen, die zwischen sehr geringer Dämpfung, leichter Acceleration und normalem Verhalten schwankten. Dann kam es zu einem Umschwung,

der im Verlauf von 2–3 Tagen zu einer erheblichen Hemmung führte und mit geringen Schwankungen bis zum Abbrechen der Medikation anhielt.

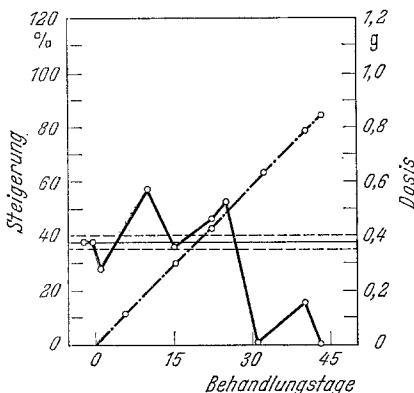


Abb. 5

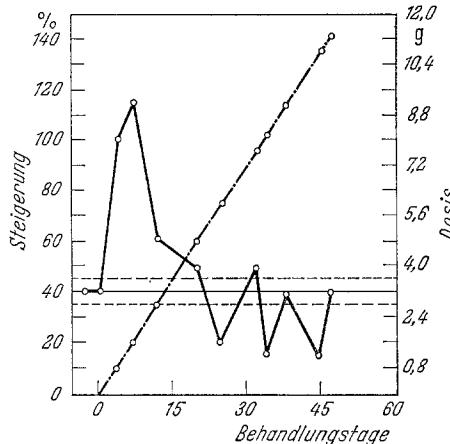


Abb. 6

Abb. 5. In den ersten 25 Tagen der Behandlung nur geringes Schwanken zwischen leichter Dämpfung und Acceleration, dann erst Auftreten einer sehr ausgeprägten Hemmung des Bahnungseffektes. Auch hier verstehen sich die Bezeichnungen auf dem Bild wie bei Abb. 1

Abb. 6. Zunächst starke Acceleration, erst nach 20–25 Tagen leichte Bahnungshemmung der Eigenreflexe, die mit geringen Schwankungen bis zur Norm bis zum Ende der Behandlung bleibt. Die zeichnerische Darstellung erklärt sich aus Abb. 1

Imipramin. Dieses Präparat konnte bei unseren untersuchten 6 Personen als Alleinmedikation nur über 5 Tage gegeben werden, in der Dosis von 200–300 mg täglich. Dann mußten wegen vermehrter auftretender psychischer Unruhe und Erregungsvorgängen zusätzliche Präparate verabfolgt werden. Im Reflexogramm zeigte sich sofort eine zunehmende Hemmung der Bahnungswirkung auf die Eigenreflexe. Diese Hemmung ging nach ca. 3 Tagen kontinuierlich wieder zurück. 2–3 Tage nach Absetzen des Medikamentes war die Ausgangslage wieder erreicht.

Dipiperon. Wir gaben von diesem Präparat bei 5 Personen über 7 Wochen täglich 240 mg. Im Reflexogramm kam es in den ersten 8 bis 12 Tagen zu einer ausgeprägten Acceleration der Bahnungswirkung auf die Eigenreflexe. Im weiteren Verlauf der Therapie ging die Acceleration kontinuierlich zurück und es kam über die Norm hinaus zu einer leichten Hemmung. Diese geringe Hemmung blieb mit Schwankungen bis zur Norm über mehrere Wochen bis zum Ende der Behandlung bestehen (siehe Abb. 6).

Meprobamat, Karbamat, Chlordiazepoxid. Von diesen Präparaten, die in die Gruppe der Tranquillizer gehören, verordneten wir in verschiedenen

Versuchsreihen 11 Personen täglich eine Substanzmenge von 750 mg 7–21 Tage lang. Es zeigte sich unter dieser Dosierung im Reflexogramm bei allen 3 genannten Medikamenten in den ersten 3–4 Tagen eine deutliche, aber kurzdauernde Hemmung, die in 1–3 Tagen wieder zum Ausgangswert zurückging.

Diazepam. Wir gaben hier täglich bei 3 Patienten eine Substanzmenge von 750 mg 21 Tage lang. Eine deutliche Hemmung oder Steigerung der Bahnungswirkung konnte unter diesem Präparat nicht beobachtet werden.

Amitriptylin. Dieses Medikament wurde 5 Versuchspersonen in einer täglichen Dosierung von 300 mg und 350 mg etwa 6 Wochen gegeben. Wir fanden unter dieser Medikation im Reflexogramm sofort nach Beginn

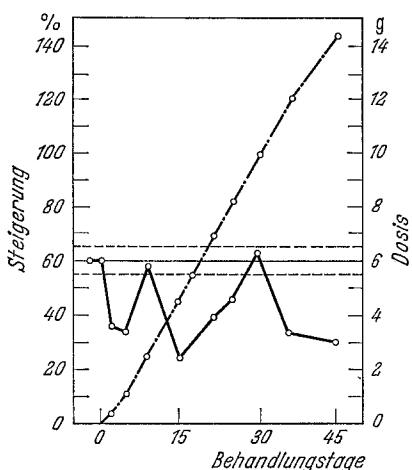


Abb. 7. Sofort einsetzende leichte Bahnungshemmung der Eigenreflexe, die im Verlauf der Behandlung mehrfach zurückgeht und nach länger dauernder Medikation die Tendenz zeigt sich zu intensivieren. Die zeichnerische Darstellung erklärt sich aus Abb. 1

3 Wochen lang täglich 120 mg Phenobarbital in Tabletten. In den ersten Tagen der Medikation stellten wir eine ausgeprägte Acceleration der Eigenreflexbahnung unter dem Handgriff fest, der dann eine kurz dauernde Hemmung folgte. Im weiteren Verlauf nach 7 Tagen der Untersuchungen ergab sich, daß die Bahnungswirkung wieder zur Norm zurückkehrte. Neben der oral durchgeföhrten Medikation führten wir auch Kurzversuche nach parenteraler Arzneigabe durch. Wir applizierten 400 mg Phenobarbital i.m. und verfolgten das Reflexverhalten über 60 min. Unmittelbar nach der Injektion kam es zu einer leichten Accele-

der Behandlung eine leichte Bahnungshemmung der Eigenreflexe, die nach ca. 2 Tagen wieder zurückging. Unmittelbar danach kam es zu einer erneuten Hemmung, die etwas intensiver war und sich nach einigen Tagen wieder zurückbildete. Anschließend, ca. 30 Tage nach Behandlungsbeginn, zeigte sich ein erneutes Absinken der Bahnungswirkung auf die Eigenreflexe, das bei unseren Untersuchungsreihen bis zum Ende der Medikation anhielt.

Phenobarbital. Um zu prüfen, wie sich gegenüber diesen Psychopharmaka-Sedativa mit narkotischer Wirkung verhielten, untersuchten wir den Bahnungseffekt unter Barbiturataten. Wir gaben 4 Versuchspersonen ca.

ration der Bahnungswirkung, die nach 5–6 min in eine Hemmung umschlug. Nach etwa 18–20 min war der Höhepunkt der Hemmung erreicht und es trat wieder ein Umschwung ein, der zu einer stärkeren Acceleration führte, die nach ca. 50 min wieder zurückging.

Thiopental. Bei 3 Personen gaben wir Thiopental 60 mg i.v., wobei 1,2 cm³ einer 5%igen Lösung in 3 min gespritzt wurden. Bei diesen Versuchen kam es sofort zu einer Acceleration, die nach 20 min wieder zur Norm abfiel. Es schloß sich ein 2. und 3. Accelerationsstoß an.

Metamphetamin. Es erschien uns weiter interessant, das Verhalten der sogenannten „Weckamine“ auf den Bahnungseffekt des Jandrassik-schen Handgriffs zu untersuchen. Mittels i.m.-Injektionen gaben wir bei 3 Personen eine Dosis von 30 mg Metamphetamin und leiteten in der üblichen Form über 60 min lang die Eigenreflexreihen ab. Dabei zeigte sich eine sofort einsetzende, langsam zunehmende Acceleration, die bis zum Ende des Versuchs weiter anstieg.

Acetylcholin und Arterenol. Wir gaben bei 3 Versuchspersonen 200 mg Acetylcholin i.m. in verschiedenen Versuchsreihen und 3 Personen je 1 γ Arterenol i.m. Beide Medikamente führten zu keiner charakteristischen Veränderung der Bahnungswirkung, es wurden lediglich leichte Schwankungen im Bereich der Normgrenze festgestellt.

Die gleichlaufend mit den reflexographischen Untersuchungen abgeleiteten *Elektroenzephalogramme* (EEG) zeigten vorwiegend in der Alpha-Ausprägung charakteristische Veränderungen, die sich in bestimmte Beziehungen zu der Bahnungshemmung der Eigenreflexe setzen ließen. Grundsätzlich war festzustellen, daß der Hemmungswirkung auf die Bahnung der Eigenreflexe im EEG eine verstärkte Alpha-Wellenausprägung mit gesteigerter Synchronisationstendenz entsprach. Gleichzeitig mit dieser Verstärkung im Alpha-Bereich fand sich eine Beeinflussung der Beta-Aktivität im Sinne einer Verminderung. Besonders auffallend waren diese Erscheinungen bei Chlorpromazin, Thioridazin und Levomepromazin.

Dieser Parallelismus zwischen Hemmung auf die Bahnung der Eigenreflexe und Aktivierung des Alpha-Rhythmus und Synchronisierung im EEG konnte auch bei Patienten von anderen Versuchsreihen, die täglich untersucht wurden, bei kleinsten Schwankungen im Verlauf der Therapie mit psychotropen Präparaten registriert werden.

Für die medikamentös erzeugte, im Reflexogramm registrierte Steigerung des Jendrassikschen Bahnungseffektes auf die Eigenreflexe hat sich keine gesetzmäßige Korrelation mit bestimmten Veränderungen des EEGs finden lassen. Es zeigte sich hierbei nur, daß in sehr vielen Fällen mit der Reflexsteigerung eine dysrhythmische Labilisierung und Zunahme der Beta-Aktivität im EEG zu beobachten war.

Wenn man sich bemüht, die Veränderungen im Reflexogramm mit den klinischen Erscheinungen der einzelnen Patienten in Beziehung zu setzen, so läßt sich als charakteristisch herausstellen, daß bei allen verwendeten Präparaten in den Stadien, in denen die Bahnungswirkung des Jendrassik deutlich gehemmt war, eine vorher bestandene Unruhe und Angst des Patienten nachließ und der Schlaf sich besserte. Weiterhin fand sich, daß in den Stadien mit deutlicher Steigerung der Bahnungswirkung des Jendrassikschen Handgriffs von den Patienten auffallend häufig über Auftreten von ängstlicher Unruhe geklagt wurde. Objektiv fand sich nicht selten ein Zustand von leichter bis starker Gereiztheit, oft begleitet von vegetativen Symptomen wie Schwitzen, gesteigerte Pulsfrequenz und Herzklopfen.

Besprechung

Betrachtet man die bei den verschiedenen Präparaten von uns am Menschen festgestellten reflexographischen Befunde, so fällt auf, daß alle Psychopharmaka phasenhaft wechselnde Veränderungen im Reflexogramm hervorrufen, die bei den einzelnen Präparaten in Form, Intensität und Dauer unterschiedlich sind. So kommt es unter der Behandlung mit *Chlormpromazin*, *Thioridazin* und *Levomepromazin* zunächst zu einer besonders lang anhaltenden und intensiven Hemmung der Bahnungswirkung des Jendrassikschen Handgriffs und im weiteren Ablauf der Medikation zu einer langsamen Rückbildung der Hemmung. Umgekehrt zeigen *Dipiperon*, *Perphenazin* und *Butyrylperazin* zunächst eine Steigerung und später eine Hemmung der Bahnungswirkung. In bezug auf die elektrische Aktivität der Hirnrinde hat sich immer wieder gezeigt, daß die Hemmung der Gamma-Motoneuronenaktivität mit elektroencephalographischen Veränderungen im Sinne einer vermehrten Ausprägung und Synchronisation des Grundrhythmus einhergeht, während eine Steigerung häufig von einer Desynchronisation des Alpha-Rhythmus und Auftreten schneller Wellenfolgen begleitet wird. Aus Tierexperimenten von BUCHWALD [1], HONGO [7], SHIMAZU [8] und anderen ist diese Beziehung bekannt.

Bei Auswertung unserer Ergebnisse fiel uns im Verhalten der Patienten während des Stadiums der Hemmung der Jendrassikschen Bahnung besonders unter den Präparaten Chlormpromazin, Thioridazin und Levomepromazin ein eigentümlicher *Passivierungszustand* auf. Der Antrieb wirkte zähflüssiger, die Muskulatur war spannungsärmer, das affektive Ansprechen auf äußere und innere Reize schien vermindert, die psychischen Werkzeugfunktionen wie Gedächtnis, Konzentration und Auf-fassung waren dabei nicht beeinträchtigt. Man könnte hier von einer Minderung des Anheizeffektes der Emotionalität auf Willensgestaltung und Verhalten des Patienten sprechen. Diese Einwirkung auf die Psyche des Behandelten erscheint uns mit der Bezeichnung „Beruhigung“ oder

„Tranquillisierung“ noch am besten charakterisiert. Dieser Zustand kann auch mit gesteigerter Müdigkeit und Schlafneigung einhergehen, wie er uns schon aus klinischer Erfahrung als initialer sedativer Effekt vieler Psychopharmaka geläufig war. Die Analyse dieses Verhaltens hatte jedoch gezeigt, daß es sich bei diesem „sedativen“ und „hypnotischen“ Effekt um andere Vorgänge handelt, als wir sie bisher als Wirkung der Schlafmittel der Barbituratreihe kannten. Der Phenothiazinschlaf ähnelt mehr dem physiologischen Schlaf, er entwickelt sich anscheinend aus dem Zustand der Tranquillisierung, die uns physiologisch als Einschlafhilfe bekannt ist. Der Phenothiazinschlaf zeigt auch nicht die Neben- und Nacherscheinungen der Barbiturate. Unsere Untersuchungen des Verhaltens der Gamma-Schleife bestätigen die Auffassung, daß es sich bei dem Barbituratschlaf um einen anderen Mechanismus handelt, als bei den durch Psychopharmaka besonders in der Initialphase der Behandlung auftretenden Schlafzuständen. Hier kommt es zum Schlaf aus einem Zustand der Tranquillisierung mit Hemmung der Gamma-Motoneuronenaktivität, während der Barbituratschlaf als eine Art narkotischer Einbruch in einen Zustand gesteigerter Gamma-Motoneuronenaktivität erfolgt.

Aus unseren Untersuchungen geht jedenfalls hervor, daß die Tranquillisierung grundsätzlich nicht mit Ermüdung und gesteigerter Schlafneigung einherzugehen braucht. Hiermit steht auch die alte klinische Beobachtung in Einklang, daß in späteren Stadien der Behandlung mit Psychopharmaka ein Tranquillisierungseffekt deutlich werden kann, ohne daß noch eine gesteigerte Schlafneigung besteht, wahrscheinlich spielt dies auch in den Vorgängen, die FLÜGEL [2] als Harmonisierungseffekt bezeichnet hat, eine Rolle. Daß die Hemmung der Gamma-Motoneuronenaktivität sehr wahrscheinlich mit diesem Tranquillisierungseffekt und nicht mit der hypnagogen Wirkungskomponente zusammenhängt, geht unseres Erachtens auch daraus hervor, daß wir hypnagogie Zustände ohne Beteiligung der Gamma-Motoneuronenaktivität und ohne wesentliche Tranquillisierung kennen. Dies gilt z. B. für die durch Antihistaminwirkung erzeugte Müdigkeit. Interessanterweise haben unsere Versuche gezeigt, daß durch Promethazin, als einem zu dieser Kategorie gehörigen Mittel, eine starke Ermüdung und auch Schlaf erzeugt werden kann, ohne daß die Gamma-Motoneuronenaktivität eine merkliche Hemmung erfährt.

In den Stadien der Steigerung der Jendrassikschen Bahnungswirkung im Reflexogramm wurden häufig Unruhephänomene beobachtet. So fanden sich gespannte Gereiztheit und Auftreten bzw. Zunahme einer Angstkomponente im affektiven Bild. Ferner zeigten sich oft vegetative Erscheinungen in Form von Tachykardien, Herzklopfen, Beklemmungsgefühl, Hyperhidrose usw. In der Gesamtmotorik fiel oft eine Zunahme der Spontanbewegungen auf. Unsere Versuche, die in Einzelfällen im

Laufe der klinischen Behandlung aufgetretenen quälenden Unruheerscheinungen durch zusätzliche Präparate mit ausgesprochen tranquillisierender Initialwirkung zu beeinflussen, z. B. durch parenterale Gaben von Chlorpromazin, Levomepromazin oder Thioridazin, waren meist erfolgreich. In Stichproben konnten wir im Reflexogramm in solchen Fällen auch ein Umschlagen der gesteigerten Jendrassikschen Bahnungswirkung in Hemmung beobachten.

Ein eigenes Verhalten zeigten die bei einer Reihe von Psychopharmaka unter der Medikation auftretenden extrapyramidalen Erscheinungen. Hier ist zu nennen die Minderung der Spontanmotorik nach Art eines Parkinsonismus, ein Verhalten, das schon in der Frühzeit der Pharmakotherapie von FLÜGEL [3] als charakteristische Begleitwirkung der Medikamente, die einen besonders günstigen Einfluß auf schizophrene Erkrankungen haben, registriert wurde.

Die Intensität dieser Erscheinungen war unterschiedlich ausgeprägt. Es konnten hier extreme akinetische Bilder auftreten mit völligem Einfrieren der Spontanmotorik und des Antriebs, einen Zustand, den FLÜGEL [3,4] als akinetisch-abulisches Syndrom bezeichnet hat. Es zeigte sich im weiteren Verlauf der Beobachtung, daß neben diesen akinetischen Bildern auch andere extrapyramidale Äußerungsweisen im Sinne einer Hyperkinese in Erscheinung treten können. So fanden sich myoklonische und Tremorerscheinungen sowie Dyskinesien in Form oraler tonischer Krämpfe, Schauanfälle usw. Es wurde die ganze Skala der extrapyramidalen Störungsmuster, wie sie u. a. auch im Laufe der epidemischen Encephalitis bekannt geworden sind, beobachtet.

Nach den bisherigen Ergebnissen lag es nahe, auch hier nach Beziehungen zu fahnden zwischen hyperkinetischen und akinetischen Äußerungsformen auf der einen Seite und Hemmung und Steigerung der Gamma-Motoneuronenaktivität auf der anderen. Die Untersuchungen an unserem Krankengut haben jedoch gezeigt, daß hier keine Gesetzmäßigkeiten festzustellen sind. So konnten in ausgesprochenen Fällen von Akinese ebenso wie in hyperkinetischen Zuständen und bei starker Akathisie sowohl eine Hemmung als auch eine Steigerung der Jendrassikschen Bahnungswirkung auf die Eigenreflexe auftreten. Man wird wohl annehmen können, daß es sich bei der Gestaltung der extrapyramidal-motorischen Syndrome um weitgehend noch undurchschaubare Wechselwirkungen von Funktionsverbänden handelt, die oberhalb der Ebene der Gamma-Motoneuronenaktivität sich abspielen.

Zusammenfassung

An 90 mit verschiedenen Psychopharmaka behandelten Patienten wurde die *Bahnungswirkung des Jendrassikschen Handgriffs auf die Eigenreflexe* als Test der Gamma-Motoneuronenaktivität elektromyogra-

phisch untersucht. Gleichzeitig liefern EEG-Ableitungen. Die gewonnenen Ergebnisse wurden mit klinischen Verhaltensweisen in Beziehung gesetzt.

Es besteht ein *Parallelismus im Verhalten des Reflexogramms und des EEG*. Gedämpfte Reflexbahnung (Hemmung der Gamma-Motoneuronenaktivität) korreliert immer mit einer *Alpha-Aktivierung und Synchronisation des EEG*. Reflexbahnung (vermehrte -Aktivität) ist häufig mit EEG-Desynchronisierung und vermehrten schnelleren EEG-Wellen verbunden.

Auch das klinische Bild zeigt Parallelen. Im Stadium der Dämpfung der Jendrassikschen Bahnungswirkung fand sich bei den untersuchten Kranken ein besonders gearteter Passivierungszustand, den wir als *Tranquillisierung* bezeichnet haben. Er war oft, aber nicht immer, mit Ermüdungserscheinungen und Schläfrigkeit verbunden. In Zeiten der Steigerung der Jendrassikschen Bahnungswirkung wurden häufig Unruhephänomene mit innerer Gespanntheit, Angstzuständen und vegetativen Reizerscheinungen beobachtet. Extrapyramidal-motorische Phänomene im Sinne eines psychopharmakologischen Parkinsonoid oder hyperkinetische und dyskinetische Erscheinungen ließ keine Beziehungen oder Abhängigkeiten von der Reflexbahnung erkennen.

Literatur

1. BUCHWALD, J. S., and E. ELDRED: Relations between gamma efferent discharge and cortical activity. *Elektroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 243—247 (1961).
2. FLÜGEL, F.: Neue klinische Beobachtungen zur Wirkung des Phenothiazin-körpers „Megaphen“ auf psychische Krankheitsbilder. *Med. Klin.* **48**, 1027—1029 (1953).
3. — Schlaf und Wirkungsmechanismus der sogenannten neuroleptischen Behandlungsverfahren. *Ärztl. Wschr.* **12**, 132—135 (1957).
4. —, u. D. BENTE: Das akinetisch-abulische Syndrom und seine Bedeutung für die pharmakologisch psychiatrische Forschung. *Dtsch. med. Wschr.* **81**, 2071—2074 (1956).
5. GRANIT, R., and C. JOB: Electromyographic and monosynaptic definition of reflex excitability during muscle stretch. *J. Neurophysiol.* **15**, 409—420 (1952).
6. HOFFMANN, P.: Untersuchungen für die Eigenreflexe (Sehnenreflexe) menschlicher Muskeln. Berlin: Springer 1922.
7. HONGO, T., K. KUBOTA, and H. SHIMAZU: EEG spindle and gamma motor depression. *J. Neurophysiol.* **26**, 568—580 (1963).
8. SHIMAZU, H., T. HONGO, and K. KUBOTA: Two types of central influences on gamma motor system. *J. Neurophysiol.* **25**, 309—323 (1962).
9. SOMMER, J.: Peripherie Bahnung von Muskeleigenreflexen als Wesen des Jendrassikschen Phänomens. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **150**, 249—262 (1940).
10. STRUPPLER, A.: Über ein neutrales Hemmungsphänomen nach Eigenreflexen am Menschen. Untersuchungen bei Nervenläsionen und Narkose. *Nervenarzt* **28**, 82—84 (1957).

Dr. F. A. HOFFMANN
Nervenklinik der Universität
Erlangen-Nürnberg
8520 Erlangen