

Ein Fall von Tranylecypromin- und Trifluoperazin-(Jatrosom®)-Sucht: Psychopathologische, schlafphysiologische und biochemische Untersuchungen

HINRICH CRAMER und DIETER OHLMEIER

Psychiatrische und Nervenlinik der Universität Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. H. RUFFIN)

Eingegangen am 15. April 1967

Als antidepressiv wirksamer *Monoaminoxidasehemmer* (MAOH) wurde Tranylecypromin in die Klinik eingeführt. Es ist als „Jatrosom®¹“ mit einem Neurolepticum kombiniert worden und hat sich zur Behandlung depressiver Zustandsbilder mit starker Angst bewährt [1, 39].

Suchten mit MAOH sind offenbar selten und fast unbekannt [4]. Eine Sucht mit Tranylecypromin ist unseres Wissens erst einmal mitgeteilt worden [25]. Wir hatten Gelegenheit, einen Fall von Jatrosomsucht zu beobachten, der mit seinem Schlafverhalten eingehend untersucht wurde und während der Sucht und Entziehung charakteristische *Störungen des Traumschlafes* zeigte. Schlafstörungen sind bei Depressionen sehr häufig [41] und als „Achsensymptom“ der Depression bezeichnet worden [20]. Vielleicht können genauere Untersuchungen der Schlafveränderungen einen Zugang zum pathophysiologischen Verständnis der Depression eröffnen [20, 26]. Änderungen des Tagesrhythmus bei depressiven Patienten und Beziehungen des Monoamingehaltes des Zentralnervensystems und der Epiphyse zu circadianen und Schlaf-Wach-Rhythmen [27, 28, 43] weisen auf die Bedeutung des *Aminstoffwechsels bei depressiven Psychosen* hin. Der von uns beobachtete Fall einer neurotischen Depression zeigte unter dem Einfluß der in sehr hohen Dosen genommenen Droge besonders tiefgreifende Änderungen des psychopathologischen Bildes. Die Aufhebung der Depression war mit auffälligen *Veränderungen des Schlafes* gekoppelt, die durch nächtliche polygraphische Registrierungen objektiviert werden konnten. Ausscheidungsuntersuchungen von Monoaminmetaboliten zeigten eine *Beeinflussung des Indolaminstoffwechsels durch Jatrosom*.

¹ Präparat der Fa. Röhm und Haas, Darmstadt. Ein Dragée enthält 13,7 mg Tranylecypromin und 1,18 mg Trifluoperazin.

Wegen seiner allgemeinen Bedeutung für die Physiologie und Biochemie des Schlafes und der Depression soll der Fall ausführlich beschrieben werden.

Kasuistik

A. N. wurde 1938 als zweites Kind eines Verwaltungsbeamten geboren. Seine Kindheit wurde von einer schwierigen häuslichen Situation überschattet: während der Vater im Kriege war, lebte die Mutter mit einem anderen Mann zusammen, der sich häufig betrank und die Kinder schlug. Die Ehe der Eltern wurde 1948 geschieden. In demselben Jahr erkrankte N. an Scharlach mit der Komplikation einer septischen Entzündung des rechten Hüftgelenkes, die nach 18 monatigem Krankenhauserhalt eine Teilversteifung des Gelenkes zurückließ. Volksschule, Höhere Handelsschule und eine kaufmännische Lehre konnte N. glatt absolvieren. Im psychischen Bereich kam es zu anwachsenden Schwierigkeiten: N. fand keinen Kontakt zu Gleichaltrigen, isolierte sich immer mehr und betrieb einen vergeblichen, mit starken Schuldgefühlen beladenen Kampf gegen die Onanie. Im Alter von 21 Jahren erkrankte er manifest mit schweren *depressiven Stimmungsschwankungen*, hemmungslosem Weinen, zahlreichen hypochondrischen Ängsten, Onanievorwürfen und Suicidgedanken. 1961 kam es zur ersten stationären Aufnahme in unserer Klinik, wo eine neurotische Depression diagnostiziert wurde. Die geplante Psychotherapie kam nicht zur Durchführung; N. mußte wegen einer interkurrenten Hepatitis auf eine innere Abteilung verlegt werden und suchte unsere Klinik danach nicht mehr auf. In der Folgezeit neigte er mehr und mehr dem Alkohol zu und betrank sich häufig, um Hemmungen und Kontaktscheu zu überwinden. Depressive Verstimmungen und hypochondrische Ängste dauerten an, eine Impotenz trat als neues Symptom hinzu.

1963 erhielt N. von seinem Hausarzt *erstmalig* *Jatrosom* verordnet. Er verzeichnete schnell eine wesentliche Minderung der ängstlichen Verstimmung und Gehemmtheit und erhöhte nach kurzer Zeit ohne Wissen des Arztes die Dosis. Nach Auftreten starker Schwindelerscheinungen und eines Kreislaufkollapses unter einer Dosis von *20 Dragées täglich* unterbrach er für ein $\frac{1}{2}$ Jahr die *Jatrosom*-Einnahme. Innere Unruhe, Angst und Selbstzweifel traten wieder auf. N. kehrte zu seiner Mutter zurück — er hatte längere Zeit in anderen Landesteilen gearbeitet —, wurde jetzt wegen seiner Hüftversteifung invalidisiert und nahm nur noch gelegentlich Aushilfsposten als Buchhalter an. Er verschaffte sich erneut *Jatrosom* und steigerte die Dosis rasch auf etwa 100 *Dragées* pro Woche. Während er sich vorher aus Angst vor den Mitmenschen, die ihm, wie er fürchtete, seine „abnorme Geschlechtlichkeit ansahen“, nicht aus dem Hause gewagt hatte, wurde er jetzt regelmäßiger Gast in Wirtshäusern und galt dort als lustiger Kumpan, der sich wegen seiner steifen Hüfte mit Spitznamen rufen ließ. In der Folgezeit machte er zahlreiche realitätsferne Berufspläne, wollte unter anderem eine Geflügelfarm gründen, um viel Geld zu machen, kaufte sich ein Auto, um Handelsvertreter zu werden, ohne aber einen seiner Pläne zu konkretisieren. 1966 heiratete er eine sehr junge Serviererin, die er erst kurz zuvor kennengelernt hatte. Er nahm *jetzt täglich 15–18 Dragées Jatrosom*; zunehmend stellten sich Unverträglichkeitserscheinungen (Schwindel, Kopfschmerzen, Schweißausbrüche, Schmerzen im Oberbauch) ein. Als ihm seine Frau die tägliche Ration zu kürzen versuchte, verschaffte er sich heimlich zusätzliche *Dragées*.

N. wurde im August 1966 wiederum in unsere Klinik eingewiesen. Auf dieser Beobachtungszeit beruhen die hier mitgeteilten Ergebnisse. N. erhielt hier zunächst *keine Medikamente*.

N. ist ein hochgewachsener, gutausssehender 28jähriger; er zieht beim Gehen das rechte Bein nach. Bei der Aufnahme war sein gesamter Bewegungshabitus von müder, zäher Langsamkeit und mangelnder Spontaneität geprägt. Die Gesichtszüge wirkten verspannt und starr, die Stimme klang belegt und leise. Zögernd und stotternd gab er an, daß das Leben für ihn sinnlos und ohne jede Hoffnung sei; er äußerte die Angst, andere Menschen könnten ihm übel wollen oder ihm etwas antun. So traue er sich nicht mehr, unter Menschen zu gehen. Obwohl er viel und tief zu schlafen schien, gab er an, sehr unruhig und nur kurze Zeiten zu schlafen. Er berichtete dramatische, affektreiche Träume, so träumte er unter anderem, daß der Liebhaber seiner Mutter seine Großmutter erschlug, und er deren zerfetzten Leiche aus dem Keller bergen mußte.

Nach 3 Tagen wurde N. erlaubt, *wieder Jatrosom* zu nehmen. Bereits am folgenden Tag äußerte er spontan, daß er seelisch wieder auflebe und sich glücklich fühle. Die Traumtätigkeit sistierte gänzlich. Er wurde jetzt ausgesprochen redselig, formulierte lebhaft und flüssig, wirkte unternehmungslustig, aufgeschlossen und kontaktfreudig.

„Ich bin richtig glücklich. Ich lebe wieder. Ich denke nicht an die Vergangenheit, nicht an die Zukunft — nur an den Augenblick. Ich fühle mich körperlich kräftig, könnte Bäume ausreißen, kann Pläne schmieden. Alle Farben und Formen sind jetzt viel klarer; ich stehe nicht einfach davor, ich erlebe sie.“

N. ließ die *polygraphischen Registrierungen des Nachschlafes* und die biochemischen Untersuchungen bereitwillig durchführen. Es wurden EEG, Augenbewegungen und EMG des M. mentalis mit einem Vierkanalschreiber der Fa. Schwarzer, München, in einem vom Zimmer des Patienten getrennten Raum in vier aufeinanderfolgenden Nächten registriert. Daneben wurde fortlaufend die *Ausscheidung von Vanillinsäure, Vanillinmandelsäure, Homovanillinsäure* und *5-Hydroxy-Indolessigsäure* im 24 Std-Urin bestimmt [40, 45, 46] (Abb. 1)².

Am 14. Tag des Klinikaufenthaltes wurde ihm das *Jatrosom* plötzlich *entzogen*. In den nun folgenden 3 Tagen wirkte N. erneut mißmutig und verträumt und schlief viel. Immer, wenn er sich zum Schlafen hingelegt hatte, traten lebhafte *Traumbilder* auf. So sah er beim Mittagsschlaf Sterne, Blumenbeete und Wände sich vor seinem Blick hin- und herbewegen, große und kleine spinnenähnliche Tiere auf sich zukommen, so daß er, wie er meinte, nach ihnen fassen mußte, um sich von ihrer Nichtexistenz zu überzeugen. Des Morgens berichtete er von zahlreichen Angstträumen. Eine Ableitung des Schlaf-EEG war in diesen Tagen nicht möglich. Ein Ableitungsversuch (Abb. 3a) in der ersten Nacht mußte nach 2 Std abgebrochen werden, da N. beim Einschlafen die Elektroden als bedrohlich erlebte und er sie abzureißen drohte. Im Anschluß an diese akuten Entziehungserscheinungen zeigte N. erneut eine moros gefärbte depressive Verstimmung. Bereits 10 Tage später versuchte er, sich heimlich Jatrasom wiederzubeschaffen und verließ schließlich dazu eigenmächtig die Klinik.

Die psychiatrische und psychologische Exploration mit Anwendung projektiver Testverfahren (Rorschach-Test und Object-Relations-Test nach PHILLIPSON [33]), die in der Jatrosom-freien Zeit durchgeführt wurde, ergab folgendes *Persönlichkeitsbild*:

Das Erleben N.'s ist in erster Linie durch innere Einsamkeit und Beziehungslosigkeit gekennzeichnet. Er steht dem Leben — besonders im mitmenschlichen Kontakt — ratlos und nahezu bindungsunfähig gegenüber. Seine Vergangenheit

² Für die Durchführung der Aminstoffwechseluntersuchungen sind wir Herrn Dr. N. TAUTZ (Neurochemisches Labor der Univ.-Nervenklinik Erlangen, Direktor: Prof. Dr. H. H. WIECK) zu großem Dank verpflichtet. Fräulein Dr. C. WEISSKITTEL danken wir für technische Mitarbeit.

Datum	6.9.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.
Dosis (Dragées)	15	15	15	15	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gesamt- Schlaf (Minuten)	322	317	402	307								417			
Paradoxe Schlaf (Minuten)	0	0	0	0								106			

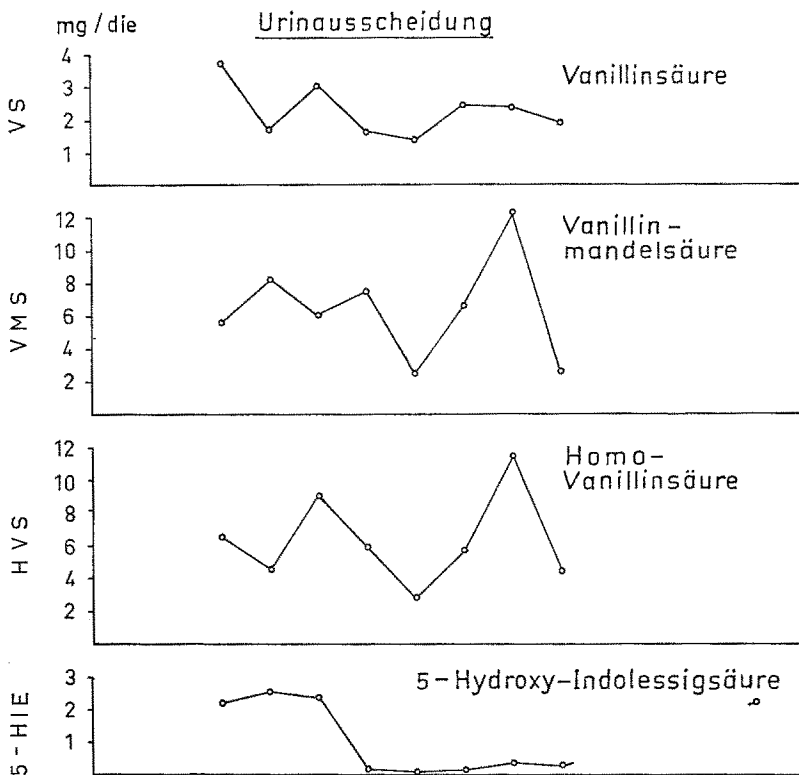


Abb.1. *Synopsis* von Dosierung, Dauer des abgeleiteten Schlafes und des paradoxen Schlafes und der Ausscheidung im Harn von Vanillinsäure (VS), Vanillinmandelsäure (VMS), Homovanillinsäure (HVS) und 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIE)

empfindet er als belastend und qualvoll; er trachtet danach, die Erinnerung an sie zuzudecken. In der Tat liegen weitreichende Verdrängungen vor, die so ausgeprägt sind, daß N. gleichsam seiner Wurzeln beraubt erscheint. Der Vater ist ihm innerlich fern, erlaubt ihm keine Identifikationen; seine Regungen ihm gegenüber sind angstvoll und aggressiv. Die Beziehung zur Mutter ist vielschichtig und ambivalent; einerseits sehnt er sich nach mütterlicher Geborgenheit, nach ihrem Schutz, bei weitgehender Regression bis zur völligen Selbstaufgabe. Andererseits fürchtet er die Mutter, als ob ihm von ihrer Seite Gefahr drohe; es ist ein Hauptinhalt seiner

Ängste, die Mutter könne eine von ihm eingegangene menschliche Bindung — vor allem zu einer Frau — stören und verhindern wollen. Eine reife heterosexuelle Bindung ist ihm kaum möglich; die Rolle als Mann und Geschlechtspartner wird als angsterregend erlebt. Statt dessen dominieren auch hier unverhüllt orale Pflege- und Geborgenheitsbedürfnisse. Der mitmenschlichen Umwelt im weiteren Sinne fühlt sich N. schutzlos preisgegeben. Beziehungslos und einsam, fühlt er sich geringgeschätzt, verspottet, gedemütigt und attackiert; „die anderen“ sind eine unpersönliche Menge, werden ihm nicht zu Individuen oder gar vertrauten Beziehungspersonen. — Seine Stimmung ist durchgehend depressiv. Zu einer bewußten Auseinandersetzung mit seinen Ängsten und Konflikten kommt es so gut wie gar nicht. Solange er von ihnen nicht überflutet wird und in schwere depressive Verstimmungen hineingerät, kann er einerseits in unverbindliche, vage Zukunftsphantasien ausweichen, zum anderen in die Sucht.

Vier Monate später kam N. zu einem kurzen Aufenthalt in die Klinik zurück. Er hatte nach seinen Angaben in der Zwischenzeit versucht, mit weniger Jatrosom (2—6 Dragées) auszukommen. Dadurch vermochte er Antrieb und Stimmung so weit zu heben, daß er, weniger depressiv, die Tage mit vagen Träumereien und Phantasien zubringen konnte, die sich in zahlreichen, durch regressiv-kindliche Wunscherfüllungen gekennzeichneten Gedichten niederschlugen. Zu einer echten Aktivität war er jedoch nicht fähig. Eine psychotherapeutische Behandlung erwies sich als äußerst schwierig. Wieder entzog er sich der klinischen Behandlung nach wenigen Tagen durch heimliches Verlassen der Klinik.

Diskussion

Der dargestellte Fall bestätigt die antidepressive Wirksamkeit von Tranylecypromin in Verbindung mit Trifluoperazin und zeigt, daß bei einer prädisponierenden Persönlichkeitsstruktur ein *suchtartiges Verhalten gegenüber dem Medikament* möglich ist. N. hatte innerhalb von 3 Jahren rund 18000 Dragées Jatrosom eingenommen! Die psychischen und physischen Suchtveränderungen und ihre Entzugerscheinungen sind mit neurophysiologisch registrierbaren Änderungen des Schlafverhaltens, insbesondere der Traumaktivität, gekoppelt, wie sie ähnlich auch bei Amphetaminabusus beobachtet wurden [31]. Diese Veränderungen sind offenbar Folge des Eingriffes in den Monoaminstoffwechsel. Die psychopathologischen, neurophysiologischen und biochemischen Aspekte sind gesondert zu diskutieren.

Zur Psychopathologie

Im Alter von 21 Jahren wurde bei N. eine neurotische Depression manifest. Während bei wiederholten klinischen Behandlungen mit Neuroleptica und Thymoleptica jeweils nur vorübergehende Besserungen erzielt wurden, führte die Verabreichung von Tranylecypromin und Trifluoperazin sehr schnell zu einer wesentlichen Hebung der Stimmung und zu einer Verminderung der Ängste und Hemmungen. Innerhalb weniger Wochen erhöhte der Patient von sich aus die Dosis. Mit der

Abhängigkeit von Jatrosom vollzog sich eine *Selbstumwandlung*, ähnlich den von STAEHELIN [44] für die Sucht charakterisierten, die in unserem Fall manische Züge aufwies: während er vorher unter schweren Verstimmungen litt, depressiv gehemmt, scheu und voller Selbstzweifel war, wurde er nach Einnahme des Medikaments unbeschwert, fühlte sich ausgeglichen, gehobener Stimmung, wirkte kontaktfreudig und ideenflüchtig. Es kam zu einem tiefgreifenden Wandel des Erlebens: die Welt erschien farbiger, das Erleben selbst unmittelbarer, dabei war das subjektive Zeiterleben verändert. Das einer Manie ähnliche, sich scharf gegen die Depression abhebende psychopathologische Syndrom war in seiner *Dauer an die Einnahme der Drogen gebunden*.

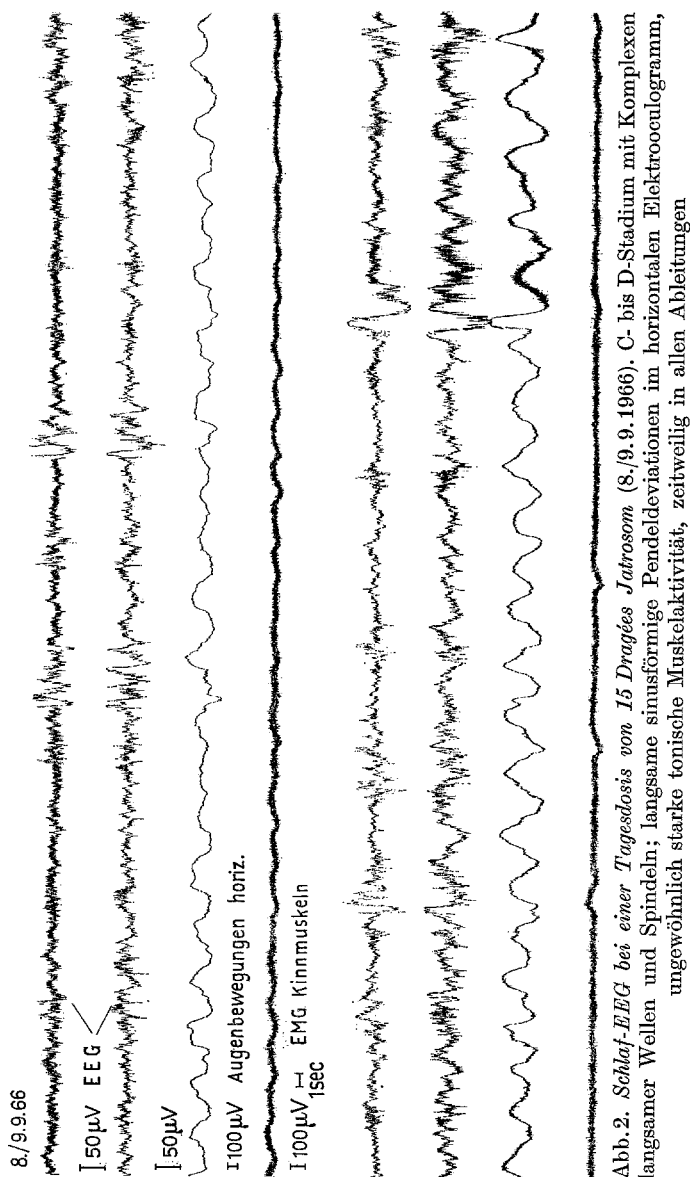
Wie war die beschriebene Selbstumwandlung durch ein die Monoaminoxidase hemmendes Medikament möglich und wie ist sie psychodynamisch zu verstehen? Im Verhalten des Patienten wurde eine *Hebung der Stimmung* und eine *Steigerung des Antriebs* deutlich. Beide könnten der Ausgangspunkt des Süchtigwerdens sein. Von besonderer Bedeutung für das Verständnis dieser Sucht erscheint uns jedoch das *Ausbleiben der Träume*. Der Drogenwirkung auf den Schlaf und der Hemmung der Traumtätigkeit könnte eine Erleichterung einer vorher nicht möglich gewesenen Verdrängung von Konflikten entsprechen, die mit einer gleichzeitigen Stimmungshebung und Antriebssteigerung eine neue Erlebensweise ermöglicht. Auffallend ist, daß die Persönlichkeitsveränderung im Sinne einer ausgesprochenen Extraversion verläuft, wie es ähnlich bei den Weckaminsuchten der Fall ist, die nach OSWALD ebenfalls Veränderungen des Traumschlafes mit rebound nach Entzug aufweisen [31].

Zusammenfassend bietet somit die Psychodynamik dieses Falles von Jatrosomsucht einen doppelten Aspekt. Einmal finden wir bei N., bestätigt durch die Ergebnisse der angewandten projektiven Tests, typische Merkmale einer Suchtpersönlichkeit, die nach FENICHEL in ihrer Motivation durch starke orale Bedürfnisse, Geborgenheitswünsche und Ansprüche auf Hebung des Selbstbewußtseins gekennzeichnet ist [13]. Zum andern ist für die Suchtentstehung eine spezifische Signifikanz der Drogenwirkung auf den Schlaf zu diskutieren. Das durch den Medikamentenabusus bewirkte maniforme Syndrom ist psychologisch wie neurophysiologisch charakterisiert durch den weitgehenden Verlust des Traumschlafes, der nach neueren Beobachtungen auch während manischer Phasen bei cyclothymen Psychosen vermutet werden muß [8]. Wir können das vom Patienten erreichte Suchtziel auch als „*artifizielle Manie*“ bezeichnen, ein Begriff, den SIMMEL [42] aufgrund psychodynamischer Studien zur Suchtentstehung prägte. BAUDELAIRE sprach als Dichter vom „*paradis artificiel*“, das als Ziel der Selbstumwandlung in der Sucht erstrebt wird.

Neurophysiologische Befunde

Die hirnelektrischen Veränderungen bei der Einnahme hoher Jatrosomdosen sind in verschiedener Hinsicht bemerkenswert. Das EEG zeigte bei N. unter 15 Dragées pro die eine Allgemeinveränderung mit Grundrhythmusverlangsamung als Ausdruck einer toxischen Einwirkung, die dem klinischen Bild mit Antriebsminderung und Apathie entsprach. Ungewöhnlich waren die anhaltenden Muskelpotentialeinstreuungen in allen Ableitungen von der Kopfschwarte, den Orbitalrändern und dem M. mentalis. Auch im Schlaf war die Muskelaktivität erhöht (Abb.2) und erschwerte die genaue Beurteilung der Schlafstadien. Zu einer völligen Muskelerschlaffung kam es während der Ableitungen im Schlaf kaum. Eine derartig ausgeprägte Steigerung des muskulären Tonus ist von anderen MAOH nicht berichtet worden. Ursächlich kann es sich hierbei um den Effekt einer amphetaminähnlichen zentralen Stimulation handeln, da Tranylecypromin wie Amphetamin zur Freisetzung von Noradrenalin zu führen scheint [5]. Nachdem aber für Tryptamin die oxydative Desaminierung durch MAOH den Hauptabbauweg darstellt, und in einem Fall eines Tranylecyprominabusus die Tryptaminausscheidung stark erhöht gefunden wurde [25], ist pathogenetisch an eine Typtaminwirkung zu denken. Hierfür sprechen die tierexperimentellen Befunde einer Steigerung der synaptischen Übertragung in Zwischenneuronen des motorischen Systems durch Tryptamin [47]. Die Verhältnisse bei den anderen überwiegend durch MAOH metabolisierten Aminen, wie Phenyläthylamin und Tyramin, hingegen sind bei chronischer Tranylecypromineinwirkung noch zu wenig aufgeklärt und können in ihrer Bedeutung für die Symptombildung noch nicht beurteilt werden.

Die Ableitungen des Schlaf-EEG bei unserem Patienten bestätigen die Befunde von LE GASSICKE u. Mitarb. [25] über eine Hemmwirkung des Tranylecypromin auf die paradoxen Phasen des Schlaf-EEG (Abb.1) welche bekanntlich gekennzeichnet sind durch die Desynchronisierung der Hirnstromkurve, eine ausgeprägte Reduktion des Muskeltonus, Serien rascher Augenbewegungen und vegetative Veränderungen mit Unregelmäßigwerden von Herzaktion und Atmung [2,12,18]. Paradoxe Phasen stellen einen regelmäßigen Bestandteil des normalen, in seinem cyclischen Ablauf ungestörten Schlafes dar. Sie fehlten bei N. unter einer etwa der 5—7fachen therapeutischen Normaldosis entsprechenden Jatrosommenge in vier aufeinanderfolgenden Nächten völlig (Abb.1). Stadien tiefen Schlafes mit langsamen Wellen im EEG wurden dagegen erreicht, waren aber von auffallend starkem muskulären Tonus und ständigen ungewöhnlich langsamen Augendeformationen begleitet (Abb.2). Es ist aus diesen Befunden zu schließen, daß der Stoffwechsel von Monoaminen nicht nur eng mit der Schlaf-Wach-Rhythmik [27,28], sondern auch dem cyclischen Ablauf des Schlafes verbunden ist. Es erscheint



möglich, daß es sich bei den „Zeitgebern“ des paradoxen Schlafes um catecholaminerge oder indolaminerge Neuronensysteme [16,17] handelt, die in ihrer Funktion durch eine Anhäufung von Monoaminen gestört werden.

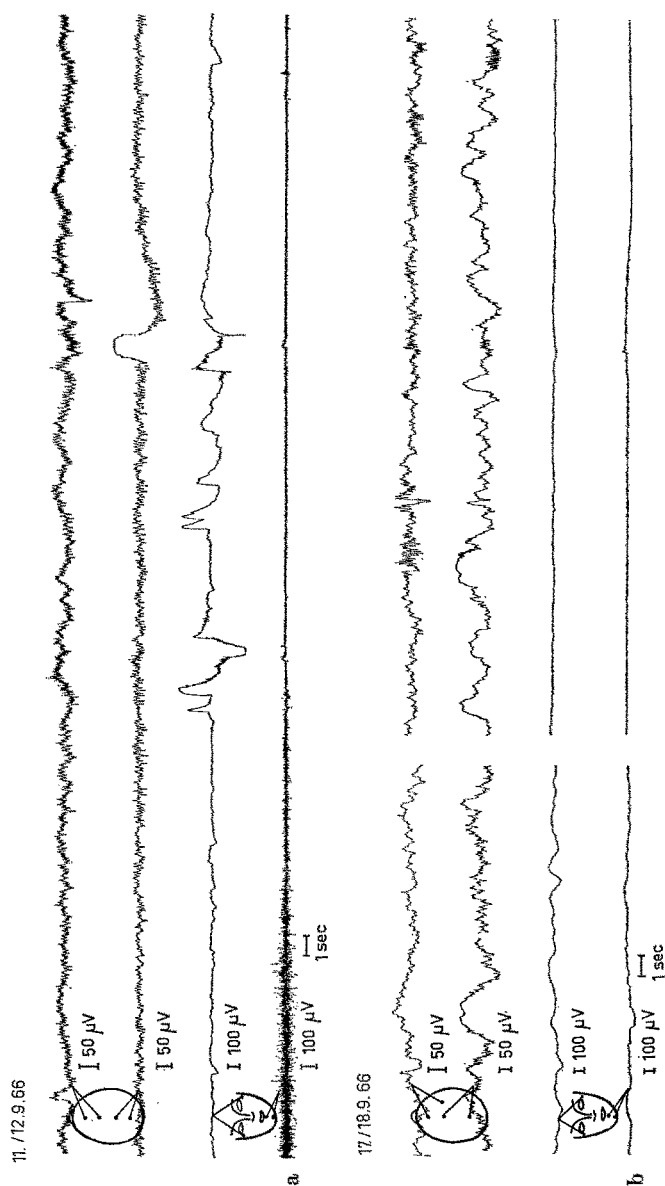


Abb. 3 a und b (Legende siehe S. 191)

Erste experimentelle Hinweise auf die anatomischen Korrelate der neurophysiologischen und biochemischen Regulationen der Schlafzyklen ergeben sich aus den Untersuchungen von JOUVET u. Mitarb., die annehmen, daß die Abschaltung des Muskeltonus im paradoxen Schlaf durch Neurone des monoaminoxidasereichen Locus coeruleus im Mittel-

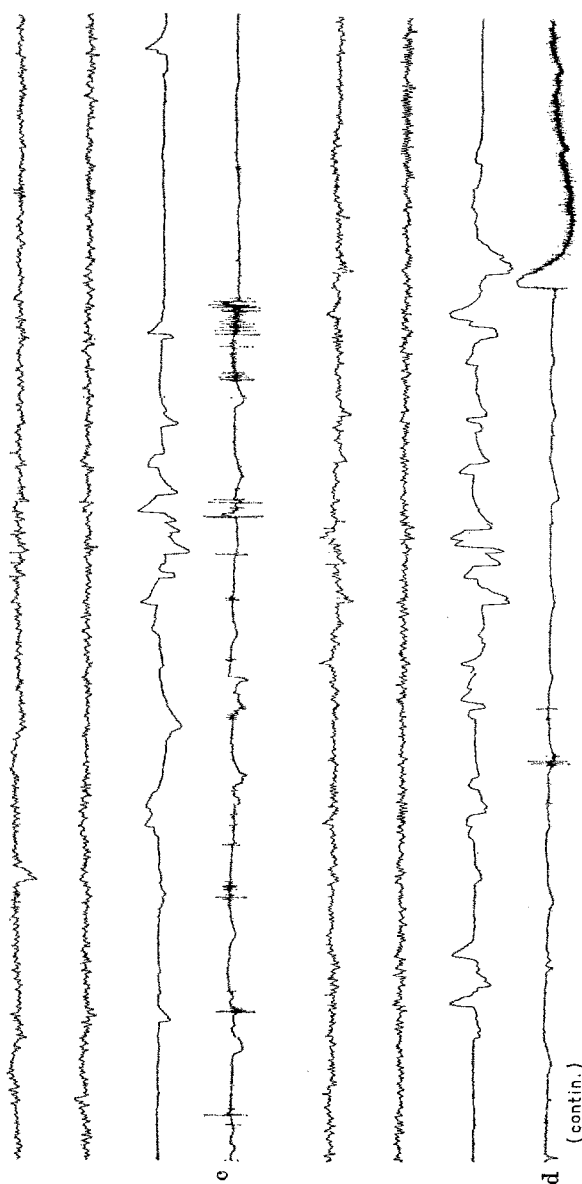


Abb. 3a—d. *Paradoxe Schlaf mit Traumphasen nach Jatrosom-Entzug.* a Ableitung 30 Std nach letzter Jatrosom-einnahme (11./12. 9. 1966); ohne vorhergehenden Tiefschlaf mit EEG-Synchronisierung auftretende Phase mit Verschwinden des Muskeltonus, raschen Augenbewegungen und einformigen schnellen Rhythmen im EEG wie bei paradoxem Schlaf. b—d 7. Tag nach Absetzen des Medikamentes (17./18. 9. 1966) In der zweiten Reihe Einschlafstadium mit Zwischenwellen und langsamen Augendeviationen; D-Stadium mit Delta-Aktivität, Spindeln und Fehlen von Augenbewegungen. 3. und 4. Reihe (kontinuierlich): paradoxe Schlafphase mit schnellen EEG-Rhythmen, zahlreichen raschen Augenbewegungen und im EMG lebhaften Ausbrüchen phasischer Aktivität (twitches) bei fehlendem Grundtonus; Beendigung der „Traumphase“ mit Bewegungsartefact und Wiederauftreten eines verlangsamten Alpha-Rhythmus

hirn unter Zwischenschaltung der pontobulbären Reticularis durch eine aktive Hemmung ausgelöst wird, da nach Zerstörung des Locus coeruleus im paradoxen Schlaf die Muskelspannung erhalten bleibt und „pseudo-halluzinatorisches“ Verhalten mit lebhafter Motorik resultiert [16]. Eine Dissoziation der verschiedenen Komponenten des paradoxen

Schlafes ist derart durch anatomische Läsionen möglich, während im pharmakologischen Experiment durch MAOH auch monoaminerge Hirnstammneurone für die Auslösung der raschen Augenbewegungen gestört werden.

Warum es nach der Unterdrückung des paradoxen Schlafes zu einem rebound dieses Schlafanteils kommen kann mit Zunahme des prozentualen Anteils am Gesamtschlaf [19,25] und unvermitteltem Auftreten paradoxer Schlafphasen bereits zu Beginn des Nachtschlafes (Abb.3), ist bisher unklar. Häufig wird der Begriff eines „Bedarfs“ an paradoxem Schlaf gebraucht [11]. Er kann jedoch, ebenso wie der Begriff der „Traumschuld“ mit „Nachträumen“, über unsere Unkenntnis der zugrundeliegenden Mechanismen nicht hinwegtäuschen. Hypothetisch denkbar sind bei der Auslösung des rebound Anhäufungen endogener Stoffwechselprodukte in Anlehnung an Auffassungen von MONNIER [29] sowie JOUVET [15], überschießende biochemische Gegenregulationen gegen Stoffwechselhemmung durch MAOH oder eine plötzliche Freisetzung vorher in ihrer Stoffwechselumsetzung gehemmter Amine mit Wirkung auf die für die Entstehung des paradoxen Schlafes verantwortlichen Strukturen. Nicht zuletzt im Hinblick auf die spezielle Pathologie des Schlafes bei der Depression [22] mündet das Problem in die ungelöste Frage nach dem Wesen und der biologischen Notwendigkeit des Schlafes und des Traumschlafes im engeren, welche bisher weder biochemisch, noch physiologisch noch psychologisch zufriedenstellend beantwortet werden kann.

Während langsame rhythmische Pendeldeviationen der Augen normalerweise nur im Einschlafstadium auftreten und hier seit langem bekannt sind [21,23,34], waren bei N. unter hohen Jatrosomdosen während der gesamten Schlafzeit durch die geschlossenen Augenlider sichtbare amplitudenhohe, sehr langsame (0,2—0,4/sec), *sinusförmige horizontale Augenbewegungen* zu registrieren (Abb.2).

Ähnliche rhythmische Pendeldeviationen, die periodisch im Schlaf auftraten und sich eindeutig von frequenzähnlichen Atmungsartefakten unterscheiden ließen, sahen wir ebenfalls bei einem Fall schwerster Hirnkontusion mit apallischem Syndrom, Convergenzlähmung, Enthemmung oraler Automatismen und generalisierter Beugeautomatie. Von TRINCKER [48] wird angenommen, daß es sich bei den sinusförmigen horizontalen Pendelbewegungen um einen Eigenrhythmus optomotorischer Hirnstammssysteme handelt, die physiologischerweise beim Einschlafen — und offenbar besonders bei schweren cerebralen Läsionen — von übergeordneten Steuerungsmechanismen losgelöst werden [23,24]. Um ein Enthemmungsphänomen dürfte es sich unseres Erachtens ebenfalls bei der Vermehrung der Pendeldeviationen im Schlaf unter Einwirkung großer Jatrosommengen handeln. Zusammengefaßt finden wir mit optomotorischen Abweichungen, — Unterdrückung der phasischen Augenbewegungen im paradoxen Schlaf und Enthemmung der okulären Eigenmotorik im Rahmen der Störung des Schlafcyclus, — neben Störungen des Muskeltonus sehr kennzeichnende neurophysiologische Veränderungen bei der chronischen Tranylecypromin- und Trifluoperazin-Intoxikation.

Biochemische Untersuchungen

Untersuchungen der im Harn ausgeschiedenen Aminmetabolite lassen — allerdings sehr bedingt — Rückschlüsse auf die Verhältnisse im Gehirn zu. Bei N. ist die Interpretation der Befunde erschwert durch die Tatsache eines chronischen Mißbrauches zweier verschiedener Pharmaka. Die Ausscheidung der Catecholaminmetabolite, insbesondere der Homovanillinsäure als Stoffwechselprodukt des Noradrenalin, zeigte bei großer Streuung der Befunde keine sichere Veränderung nach Absetzen des Medikamentes (Tab.1). Während früher die psychischen Wirkungen der MAOH auf die Ansammlung von Noradrenalin im Gehirn zurückgeführt wurden [3], müssen heute die biochemischen und psychisch wirksamen Effekte der MAOH sehr viel weiter differenziert und teilweise auf andere Wirkungen als die Monoaminoxydasehemmung, z. B. auf Änderungen der Aminaufnahme ins Gewebe [4, 5, 25] ausgedehnt werden. Die Effekte auf den Schlaf beruhen mindestens ebenso auf Eingriffen in den Stoffwechsel der Tryptophanabkömmlinge wie in den der Catecholamine [7, 30]. LE GASSICKE u. Mitarb. konnten bei ihrem Patienten mit Tranylcyprominsucht die Ausscheidung von Serotonin und Tryptamin untersuchen und fanden eine signifikante Erhöhung von Tryptamin, dagegen nicht von Serotonin und keine Abnahme von 5-Hydroxy-Indol-essigsäure und nahmen an, daß 5-Hydroxy-Indol-Körper entweder über andere Wege als 5-HIE abgebaut werden oder die Serotoninbildung über einen Rückkoppelungsmechanismus gehemmt wird [25]. Die geringere Monoaminoxydaseabhängigkeit des Abbaus von Serotonin im Gegensatz zu Tryptamin und Phenyläthylamin ist auch aus anderen Untersuchungen bekannt [4]. Die Abnahme des Serotoningehaltes der Blutplättchen unter Tranylcypromin [25] weist auf eine Hemmung der Aminaufnahme in Geweben hin. Vielleicht hängt mit dieser Wirkung die von der Betrachtung der MAOH-Hemmung aus paradoxe Zunahme der 5-HIE-Ausscheidung zusammen, die verschiedentlich beobachtet wurde, und zwar gerade bei Patienten, deren depressive Störung gut auf MAOH ansprachen [37, 38]. Solche Patienten zeigten unbehandelt eine niedrige Basalausscheidung von 5-HIE (unter 3 mg/die) [38, 45], wie sie auch bei dem Patienten von LE GASSICKE u. Mitarb. und unserem Fall vorzuliegen scheint (Abb.1). Ungeklärt ist der weitere Abfall der 5-HIE-Ausscheidung nach Absetzen des MAOH (Abb.1). Möglich ist ein verminderter Abbau des Serotonin nach Fortfall der Aufnahmehemmung. Schlüssige Aussagen sind hierzu nicht möglich, zumal die 5-HIE nur eines von einer größeren Anzahl von Serotoninmetaboliten, unter anderem Sulfateestern und Glucuroniden, darstellt, die nicht miterfaßt wurden und deren Spektrum als Ganzes untersucht werden müßte. Es ist in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen, daß die biochemischen Befunde bei chronischem Mißbrauch nicht mit denen bei Therapieverläufen [6] und

bei Kurzzeitversuchen [10] vergleichbar sind, da mit unterschiedlichen Ausgangssituationen und Stoffwechselumstellungen und Anpassungen bei der Sucht zu rechnen ist.

MAOH von verschiedener chemischer Struktur, wie Propylamine, Hydrazine und andere wirken antidepressiv und hemmen den paradoxen Schlaf [8, 19]. Die Wirkung auf die Depression scheint jedoch beim einzelnen Fall unterschiedlich zu sein. Bei dem Patienten von LEGASSICKE wirkten die Amine Tranlycypromin und Etryptamin, das Hydrazin Phenelzin war nicht antidepressiv wirksam [25]. Interindividuelle Verschiedenheiten der Ansprechbarkeit und auch der Nebenwirkungen von MAOH — Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit, Hypotension und krisenhafte Blutdrucksteigerung — verdienen Beachtung, nicht nur in der klinischen Praxis, sondern auch in der pathophysiologischen Interpretation. Für diese bedeutungsvoll sind die bereits zitierten Befunde von PRAAG u. LEIJNSE sowie die englischer Autoren [32] über offenbar genetisch festgelegte Reaktionen auf Thymoleptica. Sie bezeichnen ein weites Feld klinisch-pharmakologischer und pharmakogenetischer Forschung, deren Ergebnisse auf dem Gebiet der MAOH-Behandlung von Depressionen zukünftig berücksichtigt werden sollten.

Zusammenfassung

1. Psychopathologische, elektroencephalographische und biochemische Befunde bei einem Neurotisch-Depressiven mit *Jatrosom* (*Tranlycypromin* und *Trifluoperazin*)-Sucht werden mitgeteilt.

2. Der chronische Mißbrauch des Medikamentes über 3 Jahre führte zu erheblichen *psychischen Veränderungen* im Sinne eines maniformen Syndroms.

3. Während der Einnahme hoher Dosen sistierte die Traumtätigkeit im Nachtschlaf und Schlaf-EEG. Dagegen kam es nach plötzlichem Medikamententzug zu starkem Nachträumen.

4. Polygraphische Registrierungen von EEG, EMG und Augenbewegungen zeigten unter *Jatrosom* eine völlige Unterdrückung des „paradoxen“ Schlafes (Traumphasen) in vier aufeinanderfolgenden Nächten, eine starke Vermehrung des Muskeltonus und langsame Pendeldeviationen der Augen im Schlaf. In der Entzugsphase trat paradoxer Schlaf unvermittelt und ohne Bindung an den Schlafcyclus auf. Nach 7 Tagen war das Schlaf-EEG annähernd normalisiert mit 25,4% paradoxer Traumphasen.

5. Die Ausscheidung von 5-Hydroxy-Indolessigsäure in 24-Std-Harn war in der Entzugsphase herabgesetzt.

6. Die Bedeutung der Befunde für die Wirkung der MAO-Hemmer, für biochemische Mechanismen der Schlaf- und Traumregulationen und die Rolle der Catecholamine und Indolamine wird diskutiert.

Summary

A 28-year-old depressed patient addicted to Jatrosom® (tranylcypromine and trifluoperazine) is described. The chronic abuse of the drugs over three years was accompanied by psychic alterations with absence of depression and with a maniform syndrome. During intake of up to 205 mg of tranylcypromine and 17 mg of trifluoperazine daily, paradoxical sleep with rapid eye movements (REM-sleep) was suppressed completely in four consecutive nights; muscle tone was elevated and slow rhythmic deviations of the eye globes occurred during sleep. No dreams were reported in this time.

After withdrawal of the drugs dreaming was abundant in night-sleep and daytime; REM-sleep appeared in the beginning of the night without preceding slow wave sleep. After seven days the percentage of REM-sleep was 25.4% of total sleep time and sleep patterns became almost normal. The excretion of 5-Hydroxy-indol-acetic Acid was decreased after the withdrawal.

The significance of the findings is discussed.

Literatur

1. AGIN, H. V.: Tranylcypromine in depression: A clinical report. *Amer. J. Psychiat.* **117**, 150—151 (1960).
2. ASERINSKY, E., and N. KLEITMAN: Two types of ocular motility occurring in sleep. *J. appl. Physiol.* **8**, 1—10 (1955).
3. BRODIE, B. B., and P. A. SHORE: Mechanism of action of psychotropic drugs. In: KLINE, N. S. (Ed.) *Psychopharmacology Frontiers*. Boston and Toronto: Little, Brown and Comp. 1959.
4. BRÜCKE, F. TH. VON, u. O. HORNYKIEWICZ: *Pharmakologie der Psychopharmaka*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
5. CARLSSON, A., M. LINDQVIST, and T. MAGNUSSON: On the biochemistry and possible functions of dopamine and noradrenaline in brain. In VANE, J. R., G. E. W. WOSTENHOLME, and M. O'CONNOR: *Adrenergic mechanisms*, p. 432—439. London: J. and A. Churchill, Ltd 1960.
6. CONSRUCH, U., u. CL. FAUST: Serotonin- und Eiweißstoffwechsel, psychotischer Zustand und medikamentöse Psychotherapie. *Wien. klin. Wschr.* **72**, 285—289 (1960).
7. COPPEN, A.: Potentiation of the antidepressive effect of a monoamine-oxidase inhibitor by tryptophan. *Lancet* **1963 I**, 79—81.
8. CRAMER, H., et W. KUHLO: Effets des inhibiteurs de la monoaminoxidase sur le sommeil et l'électroencéphalogramme chez l'homme. *Acta neurol. belg.* (im Druck).
9. DAHLSTRÖM, A., and K. FUXE: Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta physiol. scand.* **62**, Suppl. 232 (1964).
10. DEGWITZ, R.: Was sagt die 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung im Urin beim Menschen über den Serotoninstoffwechsel und die Wirksamkeit in diesen Stoffwechsel eingreifender Medikamente aus? *Klin. Wschr.* **43**, 887—892 (1965).

11. DEMENT, W.: The effect of dream deprivation. *Science* **131**, 1705—1707 (1960).
12. —, and N. KLEITMAN: The relation of eye movement during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J. exp. Psychol.* **53**, 339—346 (1957).
13. FENICHEL, O.: The psychoanalytic theory of neurosis. New York: W. W. Norton 1945.
14. JOUVET, M.: Aspects anatomo-fonctionels de la physiologie du sommeil. In: *Colloques Internationaux du C. N. R. S.*, pp. 397—449. Paris: Editions du Centre National de la Recherche Scientifique 1965.
15. — Paradoxical sleep — A study in its nature and mechanisms. In AKERT, K., C. BALLY, and J. P. SCHADÉ (Eds.): *Progress in Brain Research*. Vol. 18. Sleep mechanisms, Amsterdam: Elsevier Publ. Comp. 1965.
16. —, et F. DELORME: Locus coeruleus et sommeil paradoxal. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **159**, 895—899 (1965).
17. — M. JEANNEROD et F. DELORME: Organisation du système responsable de l'activité phasique au cours du sommeil paradoxal. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **159**, 1599—1604 (1965).
18. — F. MICHEL et J. COURJON: Sur un stade d'activité cérébrale rapide au cours du sommeil physiologique. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **153**, 1024—1028 (1959).
19. — P. VIMONT et F. DELORME: Suppression elective du sommeil paradoxal chez le chat par les inhibiteurs de la monoamine-oxydase. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **159**, 1595—1599 (1965).
20. JUNG, R.: Zur Klinik und Pathogenese der Depression. *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **119**, 163 (1952).
21. — Nystagmographie. Zur Physiologie und Pathologie des optisch-vestibulären Systems beim Menschen. In: *Handbuch der Inneren Medizin*. V/1, 5, 1325—1379 (Ed.: G. VON BERGMANN, W. FREY u. H. SCHWIEGK). Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.
22. — Physiologie und Pathophysiologie des Schlafes. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **71**, 788—797 (1965).
23. KUHLO, W., u. D. LEHMANN: Das Einschlafelerleben und seine neurophysiologischen Korrelate. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **205**, 687—716 (1964).
24. LANGE, G., u. H. KORNUBER: Zur Bedeutung peripher- und zentralvestibulärer Störungen nach Kopftraumen. *Arch. Ohr-, Nas.- u. Kehl.-Heilk.* **179**, 366—385 (1962).
25. LEGASSICKE, J., G. W. ASHCROFT, D. ECCLESTON, J. I. EVANS, I. OSWALD, and E. B. RITSON: The clinical state, sleep and amine metabolism of a tranylcypromine ("Parnate") addict. *Brit. J. Psychiat.* **111**, 357—364 (1965).
26. MANDELL, A. J., and M. P. MANDELL: Biochemical aspects of rapid eye movements. *Amer. J. Psychiat.* **122**, 391—401 (1965).
27. MATUSSEK, N., u. U. PATSCHKE: Beziehungen des Schlaf- und Wachrhythmus zum Noradrenalin- und Serotoningehalt im Zentralnervensystem von Hamstern. *Med. exp. (Basel)* **11**, 81—87 (1964).
28. — I. SCHUSTER u. S. v. MANTEY: Noradrenalin- und Serotonin-Stoffwechsel im Zentralnervensystem in Beziehung zum Schlaf- und Wachrhythmus. *Arzneimittel-Forsch.* **16**, 259—261 (1966).
29. MONNIER, M., and L. HÖSLI: Humoral regulation of sleep and wakefulness by hypogenic and activating dialysable factors. In AKERT, K., C. BALLY, and J. P. SCHADÉ (Eds.): *Progress in Brain Research*. Vol. 18: Sleep Mechanisms Amsterdam: Elsevier Publishing Company 1965.
30. OSWALD, I., R. BERGER, J. I. EVANS, and V. R. THACORE: Effect of 1-tryptophan upon human sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **16**, 603 (1964).

31. OSWALD, I., and V. R. THACORE: Amphetamine and Phenmetrazine addiction, physiological abnormalities in the abstinence syndrome. *Brit. med. J.* **1963 II**, 427—431.
32. PARC, C. M. B., L. REES, and M. J. SAINSBURY: Differentiation of two genetically specific types of depression by the response to antidepressants. *Lancet* **1962 II**, 1340—1343.
33. PHILLIPSON, H.: The object relations technique. London: Tavistock Publications 1955.
34. PIETRUSKY, F.: Das Verhalten der Augen im Schlafe. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **68**, 355—360 (1922).
35. PLETSCHER, A.: Monoaminoxidase-Hemmer. *Dtsch. med. Wschr.* **86**, 647—657 (1961).
36. — Biogene Amine und antidepressiver Effekt. *Arzneimittel-Forsch.* **14**, 479—482 (1964).
37. PRAAG, H. M. VAN, u. B. LEIJNSE: Die Bedeutung der Monoaminoxidase-hemmung als antidepressives Prinzip, I. *Psychopharmacologia (Berl.)* **4**, 1—14 (1963).
38. — — Die Bedeutung der Monoaminoxidasehemmung als antidepressives Prinzip, II. *Psychopharmacologia (Berl.)* **4**, 91—102 (1963)
39. SCHIELE, B. C.: The unique therapeutic properties of tranlycypromine and trifluoperazine (Parstelin®). *Amer. J. Psychiat.* **117**, 245—246 (1961).
40. SCHMIDT, R., S. STÖRMER, H. HAAS, N. A. TAUTZ u. H. SCHÖN: Klinisch-chemische Untersuchungen über das Verhalten des Serotonin-Stoffwechsels bei Monoaminoxidase-Hemmung. *Arzneimittel-Forsch.* **14**, 849—852 (1964).
41. SCHULTE, W.: Der Schlaf der Epileptiker, Schizophrenen und Manisch-Depressiven. *Dtsch. med. Wschr.* **80**, 1872—1875 (1955).
42. SIMMEL, E.: Zum Problem von Zwang und Sucht. *Ber. 8. allg. ärztl. Kongr. f. Psychotherapie* (1930); zit nach FENICHEL, G.
43. SNYDER, S. H., and J. AXELROD: Circadian rhythm in pineal serotonin: effect of monoamine oxidase inhibition and reserpine. *Science* **149**, 542—544 (1965).
44. STAEBELIN, J. E.: Nichtalkoholische Süchte. In GRUHLE, H. W., R. JUNG, W. MAYER-GROSS u. M. MÜLLER (Hrsg.): *Psychiatrie der Gegenwart*, Band II. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.
45. TAUTZ, N. A., E. SCHMID u. D. BENTE: Ergebnisse und Probleme klinisch-experimenteller Untersuchungen zum Stoffwechsel biogener Amine. *Arzneimittel-Forsch.* **14**, 505—511 (1964).
46. — G. VOLTMER u. B. SCHMIDT: Methode zur quantitativen Bestimmung von Homovanillinsäure, Vanillinmandelsäure und Vanillinsäure im Urin mit dünnschichtchromatographischer Trennung. *Klin. Wschr.* **43**, 233—235 (1965).
47. TEDESCHI, D. H., R. E. TEDESCHI, and E. J. FELLOWS: The effects of tryptamine on the central nervous system including a pharmacological procedure for the evaluation of iproniazid-like drugs. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **126**, 223—232 (1959).
48. TRINCKER, D., J. SIEBER u. J. BARTUAL: Schwingungsanalyse der vestibulär, optokinetisch und durch elektrische Reize ausgelösten Augenbewegungen beim Menschen. *Kybernetik* **1**, 21—28 (1961).

Dr. med. H. CRAMER
Neurologische Klinik
mit Abt. f. Neurophysiologie
7800 Freiburg i. Br., Hansastr. 9a

Dr. med. D. OHLMEIER, Dipl.-Psych.,
Psychiatrische und Nervenkl. der Universität
7800 Freiburg i. Br., Hauptstr. 5