

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. B. BEHRENS)

Der Harmin-Tremor und seine Antagonisten

Von
G. ZETLER

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 28. Februar 1957)

Zu diesen Versuchen wurden wir angeregt durch unsere Beobachtung, daß Substanz P den Harmin-Tremor abschwächt (ZETLER 1956 a, b); als wir diesen Befund deuten wollten, fanden wir nämlich nur eine einzige Arbeit, in der die Wirkung weniger Pharmaka auf den Harmin-Tremor beschrieben wird (HARA u. KAWAMORI 1954). Dies ist erstaunlich, weil einmal der Harmin-Tremor schon seit NEUNER u. TAPPEINER (1895) bekannt ist, und weil andererseits seit den Arbeiten von BEER (1939 a, b), HARA (1953) u. KAWAMORI (1954) der Harmin-Tremor auf eine Beeinflussung des extrapyramidalen Systems durch dieses Alkaloid zurückgeführt werden muß.

Obwohl der Harmin-Tremor ein sehr eindrucksvolles Phänomen ist, das bei der Maus nach der subcutanen Injektion von 7 mg/kg des Harminhydrochlorids etwa 30 min andauert, galt in den letzten Jahren das Interesse zahlreicher Pharmakologen dem nur sehr kurz dauernden Nicotin-Tremor (BOVET u. LONGO 1951, DAHLBOM, EDLUND, EKSTRAND u. KATZ 1952, REUSE 1952, CAHEN, THOMAS u. TVEDE 1953). Dieses Interesse hat nicht nur theoretische sondern auch praktische Gründe, da viele PARKINSON-Mittel den Nicotin-Tremor verhindern und auf diese Weise geprüft werden können. Trotzdem besteht bekanntlich keine zuverlässige Beziehung zwischen der Wirksamkeit eines Pharmakons gegen den Nicotin-Tremor und seiner klinischen Nützlichkeit als PARKINSON-Mittel.

Es ist nicht bekannt, ob der Harmin-Tremor für PARKINSON-Mittel besonders empfindlich ist und sich für die Untersuchung solcher Medikamente vielleicht besser eignet als der Nicotin-Tremor. Kürzlich hat EVERETT (1956) beschrieben, daß 1,4-Dipyrrolidino-2-butyn („Tremorine“) einen Tremor hervorruft, der dem PARKINSON-Tremor pharmakologisch sehr ähnlich ist (EVERETT, BLOCKUS u. SHEPPERD 1956, EVERETT, BLOCKUS, SHEPPERD u. TOMAN, 1956). Diese Autoren haben betont, daß nur sehr wenige Substanzen bekannt sind, die in nichttoxischen Dosen anhaltenden Tremor hervorrufen. Aus allen diesen Gründen schien es uns wünschenswert, mehr über die pharmakologischen Eigenschaften des Harmin-Tremors zu erfahren.

Material und Methodik

Bei den Tremor-Versuchen waren die Versuchstiere männliche Mäuse im Gewicht von 30–37 g. Diese Tiere entstammten dem reinen Inzucht-Stamm unseres Instituts und waren am Ende des ersten Lebensmonats 16 g und nach dem zweiten Monat 28 g schwer; unsere Versuchstiere waren also 2,5–3,5 Monate alt. Die Mäuse wurden mehrmals in den Versuch genommen; zwischen zwei Versuchen lagen mindestens 6 Tage, wodurch die Entstehung der schon von FLURY (1911) beobachteten Toleranz gegen Harmin verhindert wurde. Alle injizierten Substanzen wurden — von wenigen Ausnahmen abgesehen — in 0,9%iger NaCl-Lösung gelöst. Harmin wurde subcutan, die anderen Substanzen wurden gleichzeitig intraperitoneal injiziert. Das Volumen der injizierten Flüssigkeit war konstant und betrug subcutan und intraperitoneal je 0,01 ml/g Körpergewicht.

Zur Registrierung des Tremors benutzten wir die früher beschriebene Apparatur (ZETLER 1956 a) in ihrer modifizierten Form (ZETLER 1956 b). Hier müssen wir auf einen Mangel unserer Vorrichtung hinweisen, der darin besteht, daß auch grobe Spontanbewegungen registriert werden. Dies hatte bei unseren früheren Versuchen nur eine sehr geringe Rolle gespielt, da die Tiere bei Anwendung von Harmin allein oder nach Vorbehandlung mit Substanz P ruhig saßen und grobe Spontanbewegungen selten waren. Bei unseren jetzigen Versuchen wirkten eine Reihe von Substanzen erregend auf die Tiere, wodurch grobe Spontanbewegungen auftraten, die die Registrierung des Tremors störten. Diese Schwierigkeit ist aber leicht zu überwinden, wenn man während des Versuches das Kästchen und den Arbeits-sammler beobachtet und die auf Spontanbewegungen beruhenden Kontakte eliminiert. — Bei den Versuchen betrug die Raumtemperatur 22–23° C. Die Körpertemperatur wurde bei den Mäusen mit einem 20 mm tief in das Rectum eingeführten Thermoelement gemessen. Bei entsprechenden Versuchen an Wistar-Ratten führten wir das Thermoelement 70 mm tief durch das Rectum ein.

Die ED₅₀ berechneten wir nach BEHRENS u. SCHLOSSER (1957); auch hier danke ich Fr. Dr. LUCIE SCHLOSSER für die Durchführung dieser Berechnungen. Die in Tab. 3 und den Abb. 1, 2 u. 3 verwerteten Mittelwerte und ihre mittleren Fehler — mit Ausnahme der mittleren Differenzen und ihrer mittleren intra-individuellen Fehler — berechneten wir nach GADDUM (1953). Die Mittelwerte wurden mittels der *t*-Verteilung miteinander verglichen. Wir nahmen an, daß kein echter Unterschied zwischen zwei Mittelwerten besteht, wenn $p > 0,05$ ist.

Bei der Benennung der von uns angewandten Substanzen benutzten wir nach Möglichkeit die international gebräuchlichen, ungeschützten Namen und richteten uns dabei nach der Liste von MARLER (1956); die in Deutschland üblichen Namen sind in Tab. 2 mit angegeben.

Für die freundliche Überlassung von Substanzen danken wir folgenden Herren: Dr. A. CERLETTI/Basel (Lysergsäurediäthylamid, 2-Brom-lysergsäurediäthylamid), Prof. Dr. V. ERSPAMER/Parma (5-Oxytryptamin-kreatininphosphat), Dr. L. HOLZINGER/Wien (Myocain), Doz. Dr. R. HOROVY/Darmstadt (Harmin, Bulbocapnin, Belladonnin), Dr. E. JACOBSEN/Kopenhagen (Benactyzine, Rigidyl), Doz. Dr. R. KOPF/Kopenhagen (Diphenhydramin, Covatin, N 71, N 90, N 91), Prof. Dr. W. TH. NAUTA/Amsterdam (Disipal, Brocades XCIX a), Dr. H. REINERT/Greenford (5-Benzoyloxygramin), Dr. D. W. WOOLLEY/New York (Medamin); ferner folgenden Firmen: Bayer/Leverkusen (Äthiopropazin, Chlorpromazin, Diäthazin, Promethazin, Thiazinamium), Byk-Gulden/Konstanz (Mephensesin), Ciba/Wehr (Reserpin, Adiphenin), Knoll/Ludwigshafen (Akineton, Soventol, Scopolamin), Lederle/München (Benzhexol, Meproamat), Eli Lilly/Indianapolis (Cycrimine), Nordmark/Uetersen (Phenytol), Sandoz/Nürnberg, Hydergin), Thomae/Biberach (Caramiphen).

Ergebnisse

Harmin-Hydrochlorid erzeugte in einer subcutanen Dosis von 7 mg/kg bei unseren Mäusen regelmäßig Tremor; mit Harmin-Dosen ähnlicher Größenordnung hatten auch HARA u. KAWAMORI (1954) gearbeitet. Die Abb. 1 stellt den zeitlichen Verlauf des Tremors dar, der schon wenige Minuten nach der Injektion beginnt, nach 10—15 min sein Maximum erreicht und in den darauffolgenden 20 min langsam abklingt. Dieser Tremor

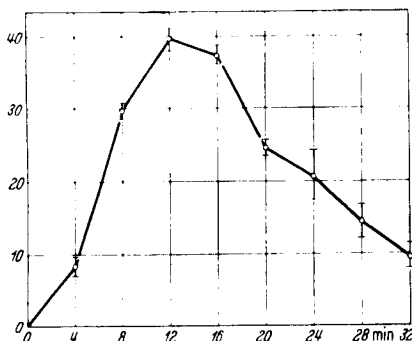


Abb. 1. Verlauf des Tremors der Maus ($n = 20$) nach der subcutanen Injektion von 7 mg/kg Harmin-Hydrochlorid in 0,01 ml/g 0,9% iger NaCl-Lösung, wenn gleichzeitig intraperitoneal 0,01 ml/g NaCl-Lösung gegeben wurde. Abszisse: Zeit nach der Injektion in Minuten; Ordinate: Stärke des Tremors, ausgedrückt durch die Anzahl von Signalen, die der Arbeitssammler innerhalb von je 4 min gab

ist grob, er wird durch Intention verstärkt. Wir untersuchten nun, ob es günstig ist, den Tremor nur von der 8. bis zur 16. min nach der Injektion zu registrieren, also zu einer Zeit, wo jedes Tier mit Sicherheit einen deutlichen Tremor zeigt. Die so erhaltenen Werte streuen erheblich (Tab. 1). Bei einem Mittelwert von 78 Kontakten war der kleinste beobachtete Wert 37, also noch größer als der Mittelwert bei 8 min in Abb. 1. Um „Alles-oder-Nichts“-Aussagen zu erhalten, setzten wir willkürlich fest, daß ein Tier dann gegen die Tremor erzeugende Wirkung von Harmin als „geschützt“ gelten sollte, wenn

in der Zeit von der 8. bis zur 16. min nach der Harmin-Injektion nur 25 oder weniger Kontakte registriert wurden.

Tabelle 1. Anzahl der vom Arbeitssammler von der 8. bis zur 16. min nach der Injektion von 7 mg/kg Harmin (subcutan) und von 0,01 ml/g NaCl-Lösung (intrapertoneal) registrierten Kontakte ($n = 20$)

205	41	112	123	66
37	49	53	45	58
65	73	141	122	93
51	124	71	142	72

Mittelwert 77,7

Grenzen des mittleren Fehlers des Mittelwertes . . . 69,7—86,6

Vertrauensgrenzen für $p = 0,05$ 61,9—97,5

Eine Rechtfertigung dieser Grenzzsetzung scheint uns aus Abb. 2 hervorzugehen, in der wir die Wirkung von 3 Antagonisten näher dargestellt haben. Man sieht, daß niedrige Dosen der Antagonisten, die erst 20—30% der Tiere gegen den Tremor schützen, die mittlere Anzahl der Kontakte

und damit etwa die mittlere Intensität des Tremors bereits um mindestens 50% verringern. Bei weiterer Erhöhung der Dosen der Antagonisten zeigen die „Alles-oder-Nichts“-Beobachtungen eine befriedigende Abhängigkeit von der Dosis. Dagegen ist bei den gemessenen Werten (Kurve A) der Effekt der jeweils niedrigsten Dosis im Vergleich zu den Wirkungen der folgenden höheren Dosen zu groß. Die Beziehung zwischen Dosis und Wirkung verläuft bei den „Alles-oder-Nichts“-Beobachtungen

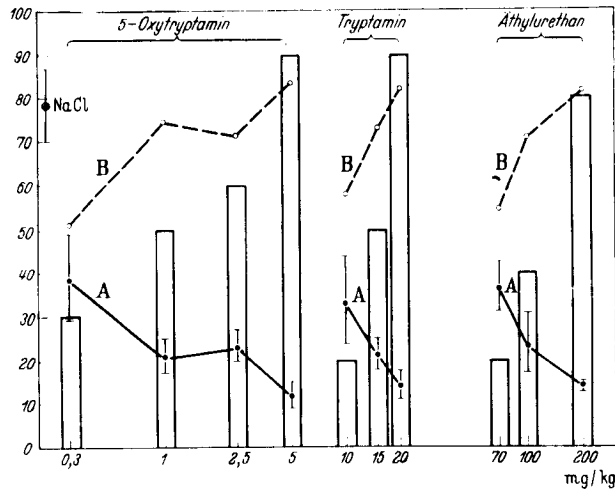


Abb. 2. Einfluß der intraperitonealen Injektion verschiedener Dosen von 5-Oxytryptamin, Tryptamin und Äthylurethan auf den Tremor nach 7 mg/kg Harmin (gleichzeitig subcutan injiziert). NaCl = Kontrollwert (vgl. Tab. 1). Abszisse (logarithmisch): Dosen der Antagonisten (Je 10 Tiere) in mg/kg. Ordinate: Mittlere Anzahl der vom Arbeitssammler zwischen der 8. und der 16. min gegebenen Signale (Kurve A; eingezeichnet sind die mittleren Fehler der Mittelwerte. Alle Punkte unterscheiden sich signifikant vom Kontrollwert); oder: Prozentuale Abnahme der mittleren Anzahl der Kontakte (Kurve B); oder: Prozentsatz der gegen den Tremor „geschützten“ Tiere (Kolumnen)

viel steiler als bei den gemessenen Werten. Wir hielten es deshalb für richtig, für die einzelnen zu untersuchenden Substanzen die Beziehung zwischen der Dosis und der Anzahl der Tiere zu bestimmen, die nach obiger Definition gegen den Tremor „geschützt“ waren. Wir wollten für jeden Stoff die Dosis finden, die 50% der Tiere gegen den Harmin-Tremor schützt (ED_{50}). Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tab. 2 dargestellt.

EVERETT (1956) hatte gefunden, daß die Tremor erzeugende Substanz Tremorine bei Mäusen außer Tremor auch Salivation, Diarrhoe und vor allem eine erhebliche Senkung der Körpertemperatur hervorruft; die PARKINSON-Mittel beseitigten nicht nur den Tremor, sondern alle Tremorine-Wirkungen. Auch von Harmin war bekannt, daß es (bei Ratten) die Körpertemperatur senkt (MARCOVIĆ u. GIAJA 1951). Wir wollten deshalb

Tabelle 2. Die Wirksamkeit einiger Pharmaka gegen den Harmin-Tremor der Maus

Pharmakon	Dosis mg/kg i.p.	n geschüttzt	ED ₅₀ mg/kg i.p.	Vertrauensgrenze für $p = 0,05$
		n insgesamt		
Bulbocapnin	4,7	3/10	7,0	5,39—9,09
	7,0	5/10		
	10,5	7/10		
Apomorphin	0,6	3/10	1,8	0,91—3,68
	1,25	5/10		
	2,5	6/10		
	5,0	7/10		
Atropin	20,0	2/10	28,3	23,14—34,59
	28,3	5/10		
	40,0	8/10		
Scopolamin	10,0	2/10	16,4	12,38—21,83
	15,0	4/10		
	20,0	6/10		
Belladonnin	7,0	1/10	26,7	14,54—48,86
	23,6	5/10		
	79,5	8/10		
Benzhexol (Artane)	5,0	1/10	12,3	8,80—17,23
	10,0	3/10		
	20,0	8/10		
Caramiphen (Parpanit)	10,0	2/10	14,9	11,93—18,6
	15,0	5/10		
	20,0	7/10		
Cycrimin	10,0	2/10	15,5	9,91—24,3
	15,0	4/10		
	20,0	6/10		
Akineton	7,0	4/10	10,3	6,4 —16,7
	10,5	5/10		
	15,75	6/10		
	23,6	7/10		
Soventol	10,0	3/10	14,3	11,3 —18,12
	15,0	5/10		
	20,0	7/10		
Adiphenin (Trasentin)	20,0	3/10	23,1	19,21—27,88
	25,0	5/10		
	30,0	7/10		
Diphenhydramin (Benadryl)	6,25	2/10	12,7	8,8 —18,18
	10,0	4/10		
	16,0	6/10		

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Pharmakon	Dosis mg/kg i.p.	n geschützt	ED ₅₀ mg/kg i.p.	Vertrauensgrenze für $p = 0,05$
		n insgesamt		
Rigidyl	10,0	2/10	20,0 ¹	
	20,0	5/10		
Disipal.	5,0	2/10	11,5	7,82—17,32
	10,0	4/10		
	20,0	7/10		
Brocades XCIXa	10,0	0/7	26,4	19,2 —36,25
	20,0	3/10		
	40,0	8/10		
Benactyzin	10,0	3/10		
	20,0	3/10		
Covatin	5,0	1/10	11,5	8,15—16,19
	10,0	4/10		
	20,0	8/10		
N 91 (s. Tab. 6)	5,0	2/10	10,1	7,45—16,15
	10,0	4/10		
	20,0	9/10		
N 71 (s. Tab. 6)	10,0	1/10	21,4	14,57—31,55
	20,0	5/10		
	40,0	8/10		
N 90 (s. Tab. 6)	2,5	3/10	5,0	2,84— 8,81
	5,0	5/10		
	10,0	7/10		
Mephenesin. (Myanesin)	12,0	1/10	32,9	22,23—48,63
	30,0	4/10		
	75,0	9/10		
Myocain	14,0	2/10	34,2	24,4 —48,0
	21,0	4/10		
	31,5	4/10		
	47,0	6/10		
	71,0	8/10		
Meprobamat (Miltown)	20,0	0/10		
Chlorpromazin (Megaphen)	0,3	2/10	1,2	0,51— 2,87
	1,0	5/10		
	10,0	9/10		
Promethazin (Atosil)	0,3	3/10	1,23	0,45— 3,39
	1,25	5/10		
	5,0	7/10		
	10,0	8/10		

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Pharmakon	Dosis mg/kg i.p.	n geschützt	ED ₅₀ mg/kg i.p.	Vertrauensgrenze für $p = 0,05$
		n insgesamt		
Thiazinamium (Padisal)	2,5	2/10	5,7	3,81— 8,66
	5,0	4/10		
	10,0	7/10		
Äthiopropazin (Dibutil)	1,75	3/10	6,5	3,65—11,69
	3,5	4/10		
	7,0	5/10		
	14,0	6/10		
	28,0	8/10		
Diäthazin (Latibon)	10,0	2/10	23,0	15,24—34,67
	20,0	4/10		
	40,0	7/10		
Phenytoin (Diphenylhydantoin)	5,0	3/10	8,0 ¹	
	10,0	6/10		
Hydergin	6,0	3/10	9,6 ¹	
	12,9	6/10		
Lysergsäurediäthylamid (LSD)	0,25	2/10	0,423	0,32— 0,55
	0,375	4/10		
	0,5	6/10		
	(0,8	4/8)		
2-Brom-lysergsäurediäthyl- amid (BOL 148)	2,5	2/10	5,7	3,74— 8,59
	5,0	5/12		
	10,0	7/10		
Serotonin ² (5-Oxytryptamin- Kreatininsulfat)	0,3	3/10	0,97	0,488—1,944
	1,0	5/10		
	2,5	6/10		
	5,0	9/10		
Medmain	5,0	2/10	7,5	5,85— 9,61
	7,5	4/10		
	10,0	7/10		
5-Benzoyloxygramin	5,0	2/10	11,5	7,61—17,33
	10,0	4/10		
	20,0	7/10		
Tryptamin	10,0	2/10	13,8	11,3 —16,8
	15,0	5/10		
	20,0	9/10		
L(-)-Tryptophan	20,0	3/10	32,0 ¹	
	40,0	6/10		
	(60,0	1/6)		

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Pharmakon	Dosis mg/kg i.p.	n geschützt	ED ₅₀ mg/kg i.p.	Vertrauensgrenze für $p = 0,05$
		n insgesamt		
Indol	15,0	2/10	21,1	16,82—26,55
	22,5	5/10		
	30,0	7/10		
Reserpin	1,0	3/10	3,2	1,53— 6,71
	3,16	6/10		
	10,0	7/10		
	31,6	9/10		
Urethan	70,0	2/10	116,2	86,64—155,7
	100,0	4/10		
	200,0	8/10		
Chloralhydrat.	100,0	3/10	151,6	79,4 —189,4
	200,0	6/10		

¹ Eine weitere Erhöhung der Dosen wirkte erregend, wodurch die Anti-Harmin-Wirkung wieder geringer wurde. Bei Phenytoin, Hydergin und Tryptophan wurde die ED₅₀ zeichnerisch gefunden (Wahrscheinlichkeitspapier).

² Die Dosierung bezieht sich auf einen Basen-Gehalt von 46%!

untersuchen, ob bei Harmin ebenso wie bei Tremorine zugleich mit dem Tremor auch die Temperatursenkung durch geeignete Mittel beseitigt wird.

Wir fanden jedoch zunächst, daß die Körpertemperatur der Mäuse nach Harmin stark ansteigt (Abb. 3) und nicht sinkt, wie wir es eigentlich erwartet hatten. Dies ist nicht etwa auf eine störende Verunreinigung in unserem Harmin-Präparat zurückzuführen; die Firma Merck/Darmstadt teilte uns auf unsere Nachfrage mit, daß es sich um eine sehr reine Substanz handelt (papierchromatographisch geprüft). Besonders auffallend ist die große Schnelligkeit, mit der die Temperatur nach Harmin ansteigt. Bei unseren 150—170 g schweren Ratten senkte Harmin die Körpertemperatur (Abb. 3), womit wir diese Beobachtung von MARKOVIĆ u. GIAJA (1951) bestätigen. Der Harmin-Tremor zeigte sich bei den Ratten etwa von der 10. bis zur 20. min nach der Injektion, er war jedoch nicht so stark wie bei den Mäusen.

In Tab. 3 ist dargestellt, wie einige gegen den Harmin-Tremor wirksame Substanzen die Harmin-Hyperthermie beeinflussen. In den meisten Fällen ist schon bei Dosen, die erst 20—30% der Tiere vor dem Tremor schützen, die Körpertemperatur nicht mehr erhöht. Bei einigen Substanzen (5-Benzyl-oxygramin, Tryptamin, Cycrimin) ist bei dieser Dosierung die Temperatur noch erhöht, bei Steigerung der Dosis wird die Temperatur normal oder sie sinkt sogar unter die Norm ab (5-Benzyl-oxygramin, Cycrimin). Bei höheren Dosen der Antagonisten findet sich

eine solche Senkung der Körpertemperatur nicht selten (Indol, Medmain, Hydergin, Cyerimin, 5-Benzylxygramin). Von besonderer Wichtigkeit scheinen uns die folgenden Beobachtungen zu sein: 1. Die Körpertemperatur kann unter die Norm gesenkt sein bei weitgehend erhaltenem

Tremor (BOL 148); 2. eine Hyperthermie kann auch bei stark vermindertem Tremor vorkommen (Phenytol, LSD).

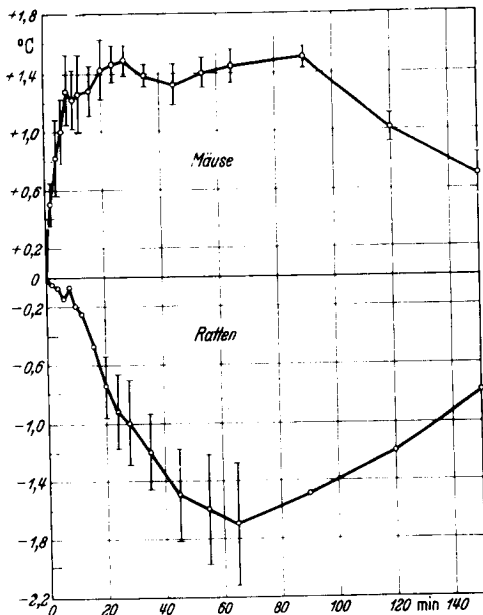


Abb. 3. Verhalten der Körpertemperatur bei 4 männlichen Wistar-Ratten und 5 männlichen Mäusen nach der subcutanen Injektion von 7 mg/kg Harmin und gleichzeitiger intraperitonealer Gabe von 0,01 ml/g NaCl-Lösung (0,9%). Die Punkte der Kurven sind die Mittleren Differenzen der Körpertemperatur mit den Mittleren intra-individuellen Fehlern; wo letztere nicht eingezeichnet sind, war die Temperatur-Differenz nicht signifikant ($p > 0,05$). Abszisse: Zeit nach der Injektion in Minuten; Ordinate: Zu- oder Abnahme der Körpertemperatur in °C

Diskussion

Bisher haben nur HARA u. KAWAMORI (1954) untersucht, ob sich der Harmin-Tremor mit pharmakologischen Mitteln hemmen läßt; sie fanden, daß dies mit Bulbocapnin, Phenytoin, Mephenesin, Urethan, Amidon und Barbituraten möglich ist. Soweit wir die gleichen Substanzen untersucht haben, bestätigen wir diese Autoren; auch wir fanden Phenytoin und Bulbocapnin besonders stark wirksam. Von diesen beiden Substanzen gaben obige Autoren 10 mg/kg, was etwas mehr als unsere jeweilige ED_{50} ist. Leider haben HARA u. KAWAMORI keine genaueren quantitativen Untersuchungen durchgeführt.

Nach unseren Ergebnissen hat der Harmin-Tremor ganz andere pharmakologische Eigenschaften als der Nicotin-Tremor. Besonders auffallend ist, daß beim Harmin-Tremor Atropin, Scopolamin und Belladonnin antagonistisch wirken, während sie den Nicotin-Tremor nur sehr wenig oder überhaupt nicht vermindern (BOVET u. LONGO 1951, CAHEN u. LYNES 1951, HOTOVY 1954). Zieht man die Befunde anderer Autoren am Kaninchen zum Vergleich heran (Tab. 4), so erkennt man, daß die quantitativen Beziehungen zwischen den gegen den Tremor wirkenden Pharmaka bei Nicotin ganz anders sind als bei Harmin. Ähnliches geht auch aus Tab. 5 hervor, die sich nur auf Mäuse bezieht. Obwohl in Tab. 5

Tabelle 3. Verhalten der Körpertemperatur der Mäuse (pro Dosis 10, bei NaCl-Lösung 5 Tiere) 16 min nach der Injektion der Antagonisten, die intraperitoneal zur gleichen Zeit wie Harmin (7 mg/kg subcutan) injiziert worden waren

gleichzeitig mit Harmin injiziert	Dosis mg/kg i.p.	gegen den Tremor geschützt %	Mittlere Differenz der Körper- temperatur °C	Mittlerer intra- individueller Fehler ±	p
NaCl-Lösung . .		0	+ 1,28	0,1685	< 0,01 ¹
Chloralhydrat. .	100	30	+ 0,19	0,33	> 0,5
	200	60	- 0,69	0,33	> 0,5
Phenytol	5	30	+ 0,89	0,266	< 0,01 ¹
	10	60	+ 1,46	0,239	< 0,001 ¹
Apomorphin . .	0,6	30	+ 0,24	0,236	> 0,3
	5	70	- 0,43	0,272	> 0,1
Cycrimin	10	20	+ 1,2	0,297	< 0,01 ¹
	20	60	- 0,4	0,108	< 0,01 ¹
Soventol	10	30	+ 0,28	0,181	> 0,1
	20	70	- 0,47	0,283	> 0,1
Rigidyl	10	20	+ 0,57	0,323	> 0,1
	20	50	+ 0,17	0,289	> 0,5
LSD.	0,25	20	+ 0,17	0,0707	> 0,05
	0,5	60	+ 0,91	0,248	< 0,01 ¹
BOL 148.	2,5	20	- 0,74	0,204	< 0,01 ¹
	10	70	- 0,37	0,192	> 0,05
Hydergin	6	30	- 0,32	0,259	> 0,2
	12	60	- 1,19	0,219	< 0,001 ¹
Medmain.	5	20	+ 0,77	0,302	> 0,05
	10	70	- 1,52	0,286	< 0,001 ¹
5-Benzoyloxy- gramin.	5	20	+ 1,36	0,245	< 0,001 ¹
	20	70	- 0,82	0,190	< 0,01 ¹
L(-)-Trypto- phan	20	30	+ 0,16	0,35	> 0,6
	40	60	- 0,06	0,34	> 0,8
Tryptamin	10	20	+ 0,93	0,177	< 0,001 ¹
	20	90	+ 0,51	0,335	> 0,1
Indol	15	20	- 0,55	0,281	> 0,1
	30	70	- 1,62	0,388	< 0,01 ¹

¹ Temperatur-Differenz ist signifikant!

nur vier Substanzen miteinander verglichen werden, kann man doch erkennen, daß die Wirksamkeit dieser Pharmaka gegen den Harmin-Tremor weder mit derjenigen gegen Acetylcholin noch der gegen Nicotin erklärt werden kann; dies gilt auch für die Phenothiazine (Abb. 4). Freilich hat der in Tab. 5 vorgenommene Vergleich nur einen begrenzten

Tabelle 4. Wirksamkeit verschiedener Pharmaka gegen den Nicotin- und Harmin-Tremor. Angegeben sind äquipotente Dosen (ED_{50}) der Antagonisten. A. Nicotin-Tremor des Kaninchens. B. Harmin-Tremor der Maus

	A ¹		B ²	
	ED_{50} mg/kg intravenös	relative Potenz (Benzhexol = 100)	ED_{50} mg/kg intra- peritoneal	relative Potenz (Benzhexol = 100)
Adiphenin	1,2	275	23,1	53
Äthiopropazin	1,5	220	6,5	189
Caramiphen	1,8	183	14,9	83
Benzhexol	3,3	100	12,3	100
Diäthazin	3,7	89	23,0	53
Phenytol	16	21	7,6	162
Mephesisin	25	13	32,9	37
Scopolamin	49	6,7	16,4	75

¹ CAHEN u. LYNES (1951); CAHEN, THOMAS u. TVEDE (1953).

² Eigene Werte.

Tabelle 5. Vergleich der Wirksamkeit einiger Pharmaka gegen letale Dosen (ED_{100}) von Nicotin und Acetylcholin sowie gegen den Harmin-Tremor. Versuchstiere: Mäuse. Angegeben sind äquipotente Dosen der Antagonisten

	Anti-Nicotin ¹		Anti-Harmin		Anti-Acetylcholin ¹	
	ED_{50} mg/kg subcutan	relative Potenz (Diäthazin = 100)	ED_{50} mg/kg intra- peritoneal	relative Potenz (Diäthazin = 100)	ED_{50} mg/kg subcutan	relative Potenz (Diäthazin = 100)
Atropin	> 800	< 2	28	82	9	1440
Adiphenin	31	45	23	100	35	370
Diäthazin	14	100	23	100	130	100
Caramiphen	31	45	15	153	13	1000

¹ TRIPOD (1949).










Wert, da den geringfügigen Harmin-Wirkungen die absolut tödlichen Wirkungen von Nicotin und Acetylcholin gegenüberstehen. Gegen die Bedeutung der anticholinergischen Aktivität für die Wirksamkeit gegen den Harmin-Tremor spricht auch, daß durch die Methylierung des Diphenhydramin-Moleküls (Disipal) die anticholinergische Wirksamkeit sich verdoppelt, die Wirkung gegen den Tremor aber unverändert bleibt, und daß durch den Einbau einer tertiären Butyl-Gruppe an

Stelle der Methyl-Gruppe (Brocades XCIXa) die spasmolytische Wirksamkeit gegen Acetylcholin sogar 26fach zunimmt (HARMS 1956), während die Wirkung gegen den Harmin-Tremor auf die Hälfte der von Diphenhydramin sinkt.

Auch eine sedative Wirksamkeit scheint nicht die Voraussetzung für die Wirkung der untersuchten Substanzen gegen den Harmin-Tremor zu sein. Bei zahlreichen Stoffen fanden wir trotz einer guten Wirksamkeit gegen den Tremor die Zeichen der zentralen Erregung, nicht selten das Straubsche Schwanz-Phänomen, das z. B. bei Caramiphen und Scopolamin besonders häufig und deutlich zu sehen war. Andererseits schützten

Tabelle 6. Vergleich der sedativen Wirksamkeit mit derjenigen gegen den Harmin-Tremor bei einigen Thio-Äthern. Angegeben sind äquipotente Dosen der intraperitoneal injizierten Substanzen (ED_{50}). Versuchstiere: Mäuse

$$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ CHS \cdot CH_2CH_2 \cdot N \begin{array}{l} \diagup \\ CH_3 \\ \diagdown \\ CH_3 \end{array} \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$$

R_1	R_2	Sedative Wirksamkeit ¹		Wirksamkeit gegen den Harmin-Tremor	
		ED_{50} mg/kg	relative Potenz (Covatin = 100)	ED_{50} mg/kg	relative Potenz (Covatin = 100)
Covatin C_6H_5-S 		9,2	100	11,5	100
N 90  -S 		9,2	100	5,0	230
N 91  -S 		~ 60	~ 15	10,1	114
N 71 	C_6H_5	> 60	< 15	21,4	54

¹ WEIDMANN u. PETERSEN (1953).

erst 200 mg/kg Chloralhydrat 60% der Tiere vor dem Tremor, eine Dosis, die bei 4 von 10 Tieren bereits präanarkotische Symptome wie taumelnden Gang und Bewegungsarmut, in einem Falle sogar vorübergehend halbe Seitenlage hervorrief. Um der Bedeutung der sedativen Wirksamkeit nachzugehen, haben wir einige Substanzen von WEIDMANN u. PETERSEN (1953) untersucht, weil diese Autoren für ihre Substanzen die sedative Wirksamkeit bei Mäusen nach intraperitonealer Injektion quantitativ festgestellt haben. Nach Tab. 6 kann eine sedative Komponente für die Wirksamkeit gegen den Harmin-Tremor nicht von wesentlicher Bedeutung sein. Auch die starke Wirksamkeit von Reserpin scheint uns nicht gegen diese Auffassung zu sprechen, da Reserpin nicht nur die Wirkung von Pentylentetrazol, Coffein und Elektroschock auf das Zentralnervensystem verstärkt und die zentrale Wirkung zahlreicher Depressantien

vermindert (CHEN, ENSOR u. BOHNER 1954, CHEN u. ENSOR 1954) sondern auch am Gehirn durchaus nicht die bioelektrischen Erscheinungen des Schlafes hervorruft (RINALDI u. HIMWICH 1955, GANGLOFF u. MONNIER 1955).

Eigenartig ist die starke Wirksamkeit der Phenothiazinderivate gegen den Harmin-Tremor; Thiazinamium und Äthopropazin waren zwar wesentlich schwächer als Chlorpromazin und Promethazin, aber immer noch deutlich stärker als die PARKINSON-Mittel. Die vielfältigen pharmakologischen Eigenschaften der Phenothiazine (Abb. 4) bieten keine Handhabe zur Erklärung der Wirkungsweise in unserem Falle. Allerdings

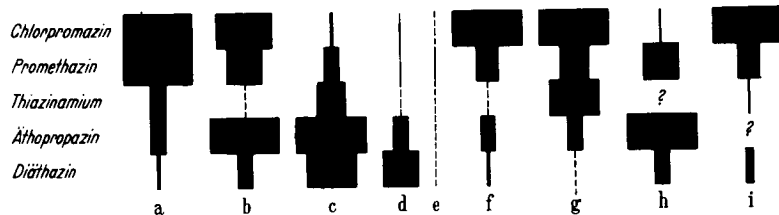


Abb. 4. Relative Wirksamkeit der von uns untersuchten Phenothiazin-Derivate unter verschiedenen pharmakologischen Gesichtspunkten. Die Größen der Flächen sind geschätzt und entsprechen deshalb nur annähernd der Wirksamkeit. — *a* Wirkung gegen den Harmin-Tremor (eigene Ergebnisse). *b* Wirkung gegen den Nicotin-Tremor (BOVET u. LONGO 1951, CAHEN u. LYNES 1951, DAHLBOM, EDLUND, EKSTRAND u. KATZ 1952, REUSE 1952, CAHEN, THOMAS u. TVEDE 1953). *c* Wirkung gegen den Leptazol-Schock (BALESTRIERI 1955 a, b); *d* Wirkung gegen den Elektroschock (BALESTRIERI 1955 a, b, MERCIER 1955); *e* Wirkung gegen den Strychnin-Krampf (BALESTRIERI 1955 a, b); *f* sedative oder hypnotische Wirkung (ZIFF u. ALTSTAEDTER 1954); *g* adrenolytische Wirkung (MALORNY 1954; MALORNY u. OHNESORGE 1954, BUBNOFF, HOFFMANN, SCHMID u. TAUGNER 1955); *h* parasympathicolytische Wirkung (HUTCHON 1953, KOPERA u. ARMITAGE 1954, RYALL 1956); *i* serotonolytische Wirkung (GYERMEK, LÁZÁR u. CSÁS 1956)

täuscht wohl die Abb. 4 eine Geschlossenheit der Kenntnisse vor, die in Wirklichkeit nicht existiert; eine gründliche quantitative Untersuchung der Phenothiazine im Sinne der Abb. 4 ist nach wie vor dringend nötig. Immerhin könnten Beziehungen der Anti-Harmin-Wirkung der Phenothiazine zur sedativen und adrenolytischen Wirksamkeit bestehen, was nach den Ergebnissen und Ansichten von HIEBEL, BONVALLET u. DELL (1954) auch durchaus möglich wäre. In diesem Sinne sind vielleicht auch Beobachtungen zu verstehen, wonach Adrenalin und Noradrenalin den PARKINSON-Tremor (BARCROFT, PETERSON u. SCHWAB 1952), sowie den Nicotin-Tremor verstärken (LAURENCE u. STACEY 1952).

Von zahlreichen Substanzen, die wir hier untersucht haben, ist bekannt, daß sie die Retikulärformation im Mittelhirn beeinflussen und hier vielleicht sogar ihren wichtigsten Angriffspunkt haben (Übersicht: BOVET u. LONGO 1956); RINALDI u. HIMWICH (1954) fanden sogar eine direkte Beziehung zwischen der lähmenden Wirkung der PARKINSON-Mittel auf die Retikulärformation und ihrer klinischen Brauchbarkeit. Andererseits läßt sich Tremor herbeiführen durch die Reizung oder Zerstörung bestimmter Abschnitte der Retikulärformation (VERNIER u. UNNA 1951, 1953, JENKER u. WARD 1953; FOLKEETS u. SPIEGEL 1953) oder durch die

Behandlung der Versuchstiere mit den am gleichen Teil des Hirnstammes angreifenden Substanzen Reserpin und Chlorpromazin (KAELBER u. JOYNT 1956, WINDLE, CAMMERMEYER, FERINGA u. JORALEMON 1956).

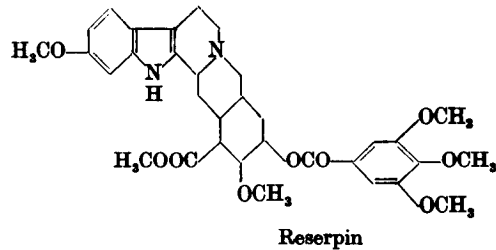
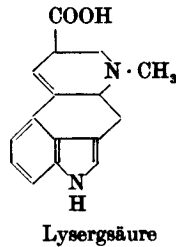
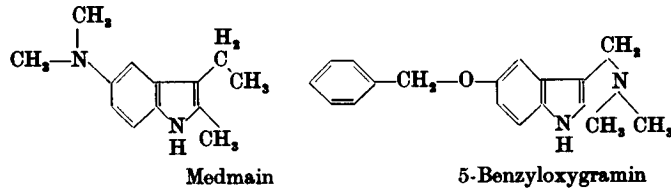
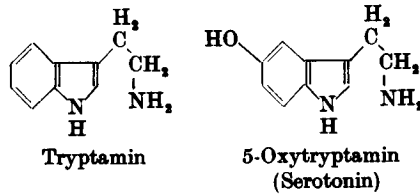
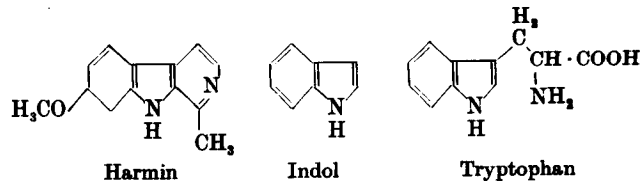
Aus unseren Versuchen geht nicht klar hervor, ob auch Harmin den Tremor hervorruft, indem es die Retikulärformation beeinflusst. Apomorphin wirkte bei uns ebenso wie beim „retikulären“ Tremor von VERNY u. UNNA (1951, 1953) sehr stark antagonistisch, ferner war Scopolamin wirksamer als Atropin; Chlorpromazin und Promethazin, die die retikuläre Formation depressiv beeinflussen, waren gleichfalls wirksame Harmin-Antagonisten. Die starke Wirksamkeit von Reserpin gegen den Harmin-Tremor läßt sich jedoch nicht mit einer Hemmung der Retikulärformation erklären, da Reserpin im akuten Versuch hier aktivierend wirkt (RINALDI u. HIMWICH 1955, GANGLOFF u. MONNIER 1955), worauf RINALDI u. HIMWICH den Tremor zurückführen, der bei der Reserpin-Therapie oft als störende Nebenerscheinung beobachtet worden ist. Dagegen läßt sich die starke Reserpin-Wirkung vielleicht als eine Verstärkung hemmender Mechanismen deuten (BEIN 1955, SCHNEIDER, PLUMMER, EARL u. GAUNT 1955), wie dies PRESTON (1956) auch für die zentral dämpfenden Wirkungen von Chlorpromazin annimmt.

Gegen eine entscheidende Rolle der retikulären Mittelhirn-Formation bei der Entstehung und Hemmung des Harmin-Tremors spricht ferner 1. die so starke Wirksamkeit von Apomorphin, das nach BRÜCKE, PETSCH, SAILER u. STUMPF (1956) beim Kaninchen in niedriger Dosierung (5 mg/kg subcutan) eine „arousal reaction“ von mehreren Stunden Dauer hervorruft; 2. die relativ schwache Wirksamkeit von Atropin und Scopolamin im Vergleich zu den PARKINSON-Mitteln, von denen nach VERNIER u. UNNA (1953) Benzhexol und Caramiphen gegen den „retikulären“ Tremor schwächer wirken als die beiden Alkaloide; 3. der geringe, wenn auch signifikante Unterschied in der Wirksamkeit von Atropin und Scopolamin, da nach VERNIER u. UNNA (1953) sowie LONGO (1956) die depressive Wirkung von Scopolamin auf die retikuläre Formation mindestens 10mal stärker ist als die von Atropin. Unter diesem Blickwinkel ist die Wirksamkeit von Mephesisin und Myocain gegen den Harmin-Tremor schwer zu deuten, da diese Substanzen die Retikulärformation in verschiedenen Höhen zwar hemmen (Übersicht: BOVET u. LONGO 1956), jedoch die arousal reaction nach Stimulierung der Formation nicht verhindern (KING 1956). Auch die Wirkungslosigkeit von Meprobamat ist angesichts seiner pharmakologischen Verwandtschaft mit Mephesisin rätselhaft, wenn man einen zu langsamen Eintritt der Wirkung als Ursache ausschließen könnte. Die gemessene mittlere Anzahl der Kontakte betrug nach Meprobamat 93,8 (80,2 bis 109,5) und unterschied sich nicht signifikant vom Normalwert (77,7); bei dieser Dosierung zeigte Meprobamat also nicht die Spur einer Wirkung gegen den Harmin-Tremor. Gegen den PARKINSON-Tremor scheint dieses Medikament ebenfalls wirkungslos zu sein. Auch von Benactylin sollte man auf Grund seiner chemischen Konstitution eine stärkere Wirkung gegen den Harmin-Tremor erwarten, zumal da diese Substanz nach BERGER, HENDLEY u. LYNES (1956) die Weckreaktion nach sensorischer und thalamischer Reizung blockiert und sich hinsichtlich seiner Wirkung auf das EEG nicht von Atropin unterscheidet. Allerdings wirkt Benactylin nach den gleichen Autoren auf Mäuse erregend und in relativ geringer Dosis konvulsiv (mittlere konvulsive Dosis: 86 ± 6 mg/kg intraperitoneal).

Da nach WOOLLEY (1956) einige Harmala- und Secale-Alkaloide gewisse pharmakologische Wirkungen der Tatsache verdanken könnten, daß sie Antimetaboliten von 5-Oxytryptamin (Serotonin) sind, untersuchten wir, ob Serotonin selbst ein Harmin-Antagonist ist. Nach WOOLLEY (1955) sowie WINTER u. FLATAKER (1956) ist es nämlich möglich,

durch die Zufuhr von Serotonin die Wirkung des Serotonin-Antagonisten Lysergsäurediäthylamid (LSD) auf das Zentralnervensystem abzuschwächen. Da in unseren Versuchen Serotonin tatsächlich gegen den Harmin-Tremor wirkte, könnte man sich fragen, ob die typische zentrale Harmin-Wirkung auf einem Antagonismus von Harmin gegen Serotonin beruht. Da aber auch die Serotonin-Antagonisten LSD, 2-Brom-lysergsäurediäthylamid (BOL 148), Medmain und 5-Benzylxygramin unerwartet stark gegen den Harmin-Tremor wirkten, muß Harmin wohl doch einen anderen zentralen Wirkungsmechanismus besitzen; Harmin selbst ist ja als Serotonin-Antagonist zum Teil wesentlich schwächer wirksam als die eben erwähnten Substanzen. Deshalb kann auch die starke Wirksamkeit von Reserpin gegen den Harmin-Tremor nicht mit einer Freisetzung von Serotonin im Gehirn erklärt werden (BRODIE, SHORE u. PLETSCHER 1956). Auch alle anderen pharmakologischen Eigenschaften dieser Indol-Derivate, seien sie nun phrenotrope oder halluzinogene Substanzen (wie LSD und Harmin selbst) oder nicht, eignen sich nicht zur Erklärung der von uns beschriebenen Wirksamkeit; dies gilt auch von den verschiedenen Hypothesen ihres Wirkungsmechanismus, die wir hier nicht diskutieren wollen. Wir untersuchten deshalb Tryptamin, Tryptophan und Indol, obwohl wir nur auf Grund ihrer chemischen, nicht aber ihrer pharmakologischen Eigenschaften eine Wirkung gegen den Harmin-Tremor erwarten konnten. Daß diese Substanzen in der Tat so beachtlich stark gegen den Tremor wirkten, könnte auf eine große Bedeutung der chemischen Struktur hinweisen, die deshalb für die in Frage kommenden Stoffe dargestellt sei.

Wir glauben, daß die gleichsinnige und starke Wirksamkeit dieser Substanzen gegen den Harmin-Tremor den Gedanken nahelegt, daß sie am gleichen Substrat wie Harmin angreifen und hier auf Grund ihrer Eigenschaft als Indol-Derivate mit Harmin konkurrieren. Diese Vorstellung wird vielleicht sogar bekräftigt durch die Beobachtung von WINDLE, CAMMERMEYER, FERINGA, JORALEMON, SMART u. MCQUILLEN (1956), daß nach Reserpin bei Affen ein dem Harmin-Tremor ähnlicher grober Ruhe-Tremor auftreten kann; dies wurde auch als Begleiterscheinung der Reserpin-Therapie oft beobachtet. Wir sind uns bewußt, daß man bei dieser schematischen Vorstellung nicht die komplexen Einflüsse vergessen darf, die mehrere der erwähnten Indol-Derivate auf das Gehirn ausüben; einige dieser Wirkungskomponenten könnten eine Anti-Harmin-Wirkung durchaus erklären oder mindestens begünstigen (so gehört Hydergin nicht nur zur „Indol-Familie“ sondern wirkt auch sedativ (ROTHLIN u. CERLETTI 1952) und nach NGAI u. WANG (1955) ebenso adrenolytisch wie Chlorpromazin). Dieses Moment ist aber vielleicht doch relativ unbedeutend, da auch bisher „unverdächtige“ Substanzen wie Indol, Tryptamin und Tryptophan gegen Harmin bereits sehr wirksam sind.



Abgesehen von dieser Betrachtung lassen sich Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung nur schwer erkennen. Es ist auch fast sinnlos nach solchen Zusammenhängen zu suchen, wenn man die Angriffspunkte der Substanzen nicht kennt. Es ist außerdem unwahrscheinlich, daß jede Substanz nur einen Angriffspunkt hat, dies besonders bei einem so komplizierten Organ wie dem Gehirn. Auch können Substanzen innerhalb des Gehirns teils gleichsinnig, teils antagonistisch wirken; als Beispiel nennen wir Apomorphin, das den Harmin-Tremor ebenso stark abschwächt wie Chlorpromazin, dessen emetische Wirkung aber von Chlorpromazin antagonistisch beeinflusst

wird (BOYD, CASSELL, BOYD u. MILLER 1955; dort weitere Literatur!). Trotz dieser gebotenen Vorsicht kann man fragen, ob die „gesättigten“ cyclischen Substituenten am dem N-Atom gegenüberliegenden Pol der Moleküle Caramiphen, Cyrcimin, Benzhexol und Akineton von Bedeutung sind. Daß dies so sein könnte, scheint aus der Tab. 6 hervorzugehen: Wird bei diesen Thio-Äthern die Phenylmercapto-Gruppe (N 91) durch eine Cyclohexylmercapto-Gruppe (N 90) ersetzt, so verdoppelt sich die Wirksamkeit gegen den Harmin-Tremor. Sie nimmt jedoch stark ab, wenn die Butylmercapto-, Phenylmercapto- oder Cyclohexylmercapto-Gruppe durch eine Butyl-Gruppe ersetzt wird (N 71). Dieser Teil des Moleküls muß also möglichst aromatisch sein. Dies dürfte auch das Beispiel von Disipal und seinem Tertiärbutyl-Analogen (Brocades XCIXa) zeigen, wo die Einführung eines größeren Alkylrestes den aromatischen Charakter und damit auch die Wirksamkeit gegen den Tremor vermindert. Dagegen scheint es in unserem Falle nicht von großer Bedeutung zu sein, ob am N-Pol des Moleküls die Dimethylamino- oder die Diäthylamino-Gruppe oder gar der Piperidin-Ring vorhanden sind. Ferner scheint es wenig wichtig zu sein, ob das aliphatische Mittelstück des Moleküls sich von der Essigsäure herleitet (Adiphenin) oder ob es ein Thio-Äther (Tab. 6) oder dessen Sauerstoff-Analogen ist (z. B. Diphenhydramin).

Die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung sind also nicht sehr charakteristisch, was bei einfacheren Objekten als dem Gehirn den Gedanken an einen vorwiegend physikalisch-chemischen Wirkungsmechanismus nahelegt (BARLOW 1955). Daß sich aber hinter diesem wenig differenzierten Gesamtbild komplizierte Vorgänge verbergen können, zeigt das Beispiel des Phenytoins, das überraschend stark gegen den Harmin-Tremor wirkt: BONNYCASTLE, PAASONEN u. GIARMAN (1956) haben gezeigt, daß nach der Verabreichung von Phenytoin die cerebrale Konzentration von Serotonin ansteigt; Serotonin ist aber nach unseren Befunden ein starker Harmin-Antagonist.

Eignet sich der Harmin-Tremor besser als der Nicotin-Tremor zur Erkennung und Bewertung der PARKINSON-Mittel? Sicher müssen zur Klärung dieser Frage noch mehr Erfahrungen mit dem Harmin-Tremor gesammelt werden. Aber der Harmin-Tremor ist dem Nicotin-Tremor mindestens darin überlegen, daß er für Atropin, Scopolamin und Belladonna sowie für Apomorphin empfindlich ist. Die Empfindlichkeit für Apomorphin ist sogar ganz beachtlich und stellt eine Parallele dar zu der starken Wirksamkeit von Apomorphin gegen den PARKINSON-Tremor (VERNIER u. UNNA 1951, STRUPPLER u. v. UEXKÜLL 1953).

Die Wirkung von Harmin auf die Körpertemperatur ist deshalb interessant, weil GOGERTY u. DILLE (1956) im Hinblick auf LSD vermuten, daß die pyrogene Wirkung beim Tier und die psychogene Wirkung beim

Menschen Hand in Hand gehen. Auch Harmin wirkt bekanntlich auf die Psyche (LEWIN, 1928). Die pyrogene Wirkung von Harmin ist bei Mäusen in der Tat erheblich und dürfte alle bekannten Pyrogene an Schnelligkeit des Wirkungseintritts übertreffen. Daraus wird man auf einen zentralen Wirkungsmechanismus des Harmins schließen dürfen; auch die in Tab. 3 aufgeführten Beobachtungen sprechen wohl in diesem Sinne. In unserem Falle konnte Hydergin die Hyperthermie nach Harmin verhindern, die LSD-Hyperthermie wird bei Hunden, Katzen und Kaninchen durch Hydergin jedoch nicht beeinflusst (HORITA u. DILLE, 1955).

In dem unterschiedlichen Verhalten der Körpertemperatur von Ratten und Mäusen gegenüber Harmin wird eine auffallende Species-Differenz sichtbar. Interessanterweise wirkt auch LSD bei Ratten senkend auf die Körpertemperatur, die nach LSD beim Kaninchen stark ansteigt (CERLETTI, 1956). Andererseits wird durch Morphin bei Ratten die Körpertemperatur gesteigert, bei Hunden jedoch gesenkt (WINTER u. FLATAKER 1953). MALORNY (1957) schließlich fand keine Unterschiede zwischen Ratten und Mäusen hinsichtlich der Wirkung von Chlorpromazin auf die Körpertemperatur; kleine Dosen wirkten senkend, höhere Dosen steigernd.

Man hat den Eindruck, daß die Wirkung des Harmins auf die Körpertemperatur nicht mit der Tremor erzeugenden Wirkung zusammenhängt. Trotz des divergenten Verhaltens der Körpertemperatur tritt der Harmin-Tremor bei Ratten und bei Mäusen auf. Allerdings ist bei gleicher Harmin-Dosis der Tremor bei der Maus weitaus stärker als bei der Ratte, wodurch der rasche Eintritt der Hyperthermie begünstigt werden könnte. Nach unseren in Tab. 3 dargestellten Ergebnissen sind bei der Maus Tremor und Hyperthermie nicht unbedingt miteinander verknüpft. Ohne weitere Experimente lassen sich diese Erscheinungen jedoch nicht erklären.

Zusammenfassung

Eine Methode wurde ausgearbeitet und dargestellt, mit der die Wirksamkeit von Pharmaka gegen den Harmin-Tremor der Maus quantitativ festgestellt werden kann. Auf diese Weise wurden 41 Substanzen untersucht. Die wirksamsten Antagonisten des Harmin-Tremors waren Lysergsäurediäthylamid, 5-Oxytryptamin (Serotonin), Chlorpromazin (Mega-phen), Promethazin (Atosil) und Apomorphin.

Die Körpertemperatur der Maus steigt nach Harmin sofort steil an, bei der Ratte dagegen sinkt die Temperatur. Die Harmin-Hyperthermie der Maus scheint nicht mit dem Harmin-Tremor kausal verknüpft zu sein.

Literatur

BALESTRIERI, A.: Le azioni di alcuni derivati della fenotiazina nei confronti di agenti convulsivanti. Arch. internat. Pharmacodynamie 100, 361 (1955a). — Azione anticonvulsivante e struttura molecolare di derivati fenotiazinici. Arch. internat.

Pharmacodynamie **103**, 1 (1955b). — BARCROFT, H., E. PETERSON and R. S. SCHWAB: Action of adrenaline and noradrenaline on the tremor in Parkinson's disease. *Neurology (Minneapolis)* **2**, 154 (1952). — BARLOW, R. B.: Introduction to chemical pharmacology. London & New York 1955. — BEER, A. G.: Beiträge zur Pharmakologie des extrapyramidalen Systems. I. Mitteilung: Die Wirkung des Harmins bei Katzen mit intaktem Nervensystem. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **193**, 377 (1939). — Beiträge zur Pharmakologie des extrapyramidalen Systems. II. Mitteilung: Die Wirkung des Harmins bei Katzen ohne Neocortex. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **193**, 393 (1939). — BEHRENS, B., u. L. SCHLOSSER: Beitrag zur Bestimmung der LD₅₀ und der Berechnung ihrer Fehlerbreite. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **290**, 59 (1957). — BEIN, H. J.: Significance of selected central mechanisms for the analysis of the action of reserpine. *Ann. New York Acad. Sci.* **61**, 4 (1955). — BERGER, F. M., C. D. HENDLEY and T. E. LYNES: Pharmacology of the psychotherapeutic drug benactyzine (β -diethylaminoethyl benzilate hydrochloride). *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **92**, 563 (1956). — BONNYCASTLE, D. D., M. K. PAA-SONEN and N. J. GIARMAN: Diphenylhydantoin and brain-levels of 5-hydroxy-tryptamine. *Nature (London)* **178**, 990 (1956). — BOVET, D., and V. LONGO: The action on nicotine-induced tremors of substances effective in Parkinsonism. *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **102**, 22 (1951). — BOVET, D., et V. G. LONGO: Pharmacologie de la substance réticulée du tronc cérébral. Résumés des Rapports, XX^e Congrès internat. Physiologie Bruxelles, Seite 306 (1956). — BOYD, E. M., W. A. CASSELL, C. E. BOYD and J. K. MILLER: Inhibition of the apomorphine-induced vomiting syndrome by antihistaminic agents. *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **118**, 299 (1955). — BRODIE, B. A., P. A. SHORE and A. PLETSCHER: Serotonin-releasing activity limited to rauwolfia alkaloids with tranquilizing action. *Science (Lancaster, Pa.)* **123**, 299 (1956). — BRÜCKE, F., H. PETSCHKE, S. SAILER u. CH. STUMPF: EEG-Befunde bei Pseudo-Schmerzreflexen. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **229**, 408 (1956). — BUBNOFF, M. v., D. HOFFMANN, E. SCHMID u. R. TAUGNER: Zur sympatholytischen, adrenolytischen und noradrenolytischen Wirkung der Phenothiazine. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **224**, 443 (1955). — CAHEN, R. L., and T. E. LYNES: Nicotolytic drugs. I. Drugs inhibiting nicotine-induced tremors. *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **103**, 44 (1951). — CAHEN, R. L., J. M. THOMAS and K. M. TVEDE: Nicotolytic drugs. II. Action of adrenergic blocking agents on nicotine-induced tremors. *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **107**, 424 (1953). — CHEN, G., and C. R. ENSOR: Antagonism studies on reserpine and certain CNS depressants. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **87**, 602 (1954). — CHEN, G., C. R. ENSOR and B. BOHNER: A facilitation action of reserpine on the central nervous system. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **86**, 507 (1954). — CERLETTI, A.: Lysergic acid diethylamide (LSD) and related compounds. *Neuropharmacology, Transactions of the Second Conference, The Josiah Macy, Jr. Foundation, New York 1956.* — DAHLBOM, R., T. EDLUND, T. EKSTRAND and A. KATZ: The ability of some phenothiazine derivatives to inhibit nicotine-induced tremors. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **90**, 241 (1952). — EVERETT, G. M.: A study of tremor and the Parkinson-like syndrome produced by 1,4-di-pyrrolidino-2-butyne, „Tremorine“. Résumés des Communications, XX^e Congrès internat. Physiologie, Bruxelles, Seite 281 (1956). — EVERETT, G. M., L. E. BLOCKUS and I. M. SHEPPERD: Tremor induced by Tremorine and its antagonism by anti-Parkinson drugs. *Science (Lancaster, Pa.)* **124**, 79 (1956). — EVERETT, G. M., L. E. BLOCKUS, I. M. SHEPPERD and J. E. P. TOMAN: Production of tremor and a Parkinson-like syndrome by 1,4-di-pyrrolidino-2-butyne, „Tremorine“. *Federat. Proc.* **15**, 420 (1956). — FLURY, F.: Beiträge zur Pharmakologie der Steppenraute (*Peganum Harmala*). *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **64**, 105 (1911). — FOLKEETS, J., and E. SPIEGEL: Tremor on stimulation of the midbrain

tegmentum. *Confinia neur.* (Basel) **13**, 193 (1953). — GADDUM, J. H.: Simplified mathematics for bioassays. *J. of Pharmacy a. Pharmacol.* **5**, 345 (1953). — GANGLOFF, H., u. M. MONNIER: Topische Bestimmung des zerebralen Angriffs von Reserpin. *Experientia* (Basel) **11**, 404 (1955). — GOGERTY, J. H., and J. M. DILLE: Tolerance to the pyretogenic effects of lysergic acid diethylamide. *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **116**, 450 (1956). — GYERMEK, L., J. LÁZÁR and A. Z. CSÁK: The anti-serotonin action of chlorpromazine and some other phenothiazine derivatives. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **107**, 62 (1956). — HARA, S.: Pharmacological studies on the functions of the extrapyramidal system. Report No. 1. *Jap. J. Pharmacol.* **2**, 127 (1953). — HARA, S., and K. KAWAMORI: Pharmacological studies on the extrapyramidal system. Report No. 2. Mechanism of the appearance of tremor due to extrapyramidal poisons. *Jap. J. Pharmacol.* **3**, 149 (1954). — HARMS, A. F.: Synthesis and pharmacological properties of a series of substituted dimethylaminoethyl benzhydryl ethers. Acad. Thesis. Amsterdam 1956. — HIEBEL, G., M. BONVALET et P. DELL: Action de la chlorpromazine „Largactil“, 4560 R.P.) au niveau du système nerveux central. *Semaine Hôp.* **1954**, 2346. — HORITA, A., and J. M. DILLE: The pyretogenic effect of lysergic acid diethylamide. *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **113**, 29 (1955). — HOROVY, R.: Zur Pharmakologie des Belladonnins. *Arzneimittel-Forsch.* **4**, 287 (1954). — HUTCHESON, D. E.: A comparison of the pharmacological actions of phenothiazine derivatives used in the treatment of Parkinsonism. *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **108**, 340 (1953). — JENKER, F. L., and A. WARD jr.: Bulbar reticular formation and tremor. *Arch. of Neur.* **70**, 489 (1953). — KAELBER, W. W., and R. J. JOYNT: Tremor production in cats given Chlorpromazine. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **92**, 399 (1956). — KAWAMORI, K.: Pharmacological studies on the function of the extrapyramidal system. Report I. Significance of corpus striatum in the presence of extrapyramidal poisons. *Fol. jap. Pharmacol.* **50**, 17 (1954). — KING, E. E.: Differential action of anesthetics and interneuron depressants upon EEG arousal and recruitment responses. *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **116**, 404 (1956). — KOPERA, J., and A. K. ARMITAGE: Comparison of some pharmacological properties of chlorpromazine and pethidine. *Brit. J. Pharmacol.* **9**, 392 (1954). — LAURENCE, D. R., and R. S. STACEY: The effect of methonium compounds on nicotine convulsions. *Brit. J. Pharmacol.* **7**, 80 (1952). — LEWIN, L.: Untersuchungen über Banisteria Caapi Spr. (ein südamerikanisches Rauschmittel). *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **129**, 133 (1928). — LONGO, V. G.: Effects of scopolamine and atropine on electroencephalographic and behavioral reactions due to hypothalamic stimulation. *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **116**, 198 (1956). — MALORNY, G.: Differenzierung der Spartein- und Megaphenwirkung mit Hilfe pharmakologischer Testmethoden. *Anaesthetist* **3**, 177 (1954). — MALORNY, G.: Persönliche Mitteilung (1957). — MALORNY, G., u. F. K. OHNESORGE: Zur Wirkungsweise ganglienblockierender Substanzen. *Klin. Wschr.* **1954**, 288. — MARKOVIĆ, L., et J. GLAJA: L'Harmine, la thermorégulation et la léthargie hypoxique. *J. de Physiol.* **43**, 69 (1951). — MARLER, E. E. J.: Pharmacological and chemical synonyms. Amsterdam 1956. — MERCIER, J.: Sur l'action anticonvulsivante expérimentale de la chlorpromazine. *C. r. Soc. Biol. (Paris)* **149**, 379 (1955). — NEUNER, A., u. H. TAPPEINER: Über die Wirkungen der Alkaloide von Peganum Harmala, insbesondere des Harmalins. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **35**, 69 (1895). — NGAI, S. H., and S. C. WANG: Comparative study of adrenergic blocking properties of thiorazine and hydergine. *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **113**, 41 (1955). — PRESTON, J. B.: Effects of chlorpromazine on the central nervous system of the cat: a possible neural basis for action. *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **118**, 100 (1956). — REUSE, J. J.: A propos des propriétés antinicotiniques de certaines dérivés de la thiodiphenylamine. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **89**,

117 (1952). — RINALDI, F., and H. E. HIMWICH: The site of action of anti-Parkinson drugs. *Amer. J. Physiol.* **179**, 665 (1954). — A comparison of the effects of reserpine and some barbiturates on the electrical activity of cortical and subcortical structures of the brain of rabbits. *Ann. New York Acad. Sci.* **61**, 27 (1955). — ROTHLIN, E., u. A. CERLETTI: Über einige pharmakologische Untersuchungen an Mäusen mit kongenitaler Drehsucht. *Helv. physiol. Acta* **10**, 319 (1952). — RYALL, R. W.: Some actions of chlorpromazine. *Brit. J. Pharmacol.* **11**, 339 (1956). — SCHNEIDER, J. A., A. J. PLUMMER, A. E. EARL and R. GAUNT: Neuropharmacological aspects of reserpine. *Ann. New York Acad. Sci.* **61**, 17 (1955). — STRUPPLER, A., u. TH. v. UEXKÜLL: Untersuchungen über die Wirkungsweise des Apomorphin auf den Parkinson-tremor. *Z. klin. Med.* **152**, 46 (1953). — TRIPOD, J.: Some relationships between anti-nicotine activity and specific antagonisms. *Brit. J. Pharmacol.* **4**, 323 (1949). — VERNIER, V. G., and K. R. UNNA: Some central nervous system effects of apomorphine. *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **103**, 365 (1951). — Effects of anti-Parkinsonian drugs on tremor monkeys. *Federat. Proc.* **12**, 376 (1953). — WEIDMANN, H., and P. V. PETERSEN: A new group of potent sedatives. *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **108**, 201 (1953). — WINDLE, W. F., J. CAMMERMEYER, E. R. FERINGA, J. JORALEMON, J. O. SMART and M. P. MCQUILLEN: Tremor in african green monkeys. *Federat. Proc.* **15**, 202 (1956). — WINTER, C. A., and L. FLATAKER: The relation between skin temperature and the effect of morphine upon the response to thermal stimuli in the albino rat and the dog. *J. Pharmacol. a. Exper. Ther.* **109**, 183 (1953). — Effects of lysergic acid diethylamide upon performance of trained rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **92**, 285 (1956). — WOOLLEY, D. W.: *Proc. Nat. Acad. Sci.* **41**, 338 (1955) (; zit. nach WINTER u. FLATAKER (1956)). — Arzneimittel und Antimetaboliten. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **228**, 68 (1956). — ZETLER, G.: Substanz P, ein Polypeptid aus Darm und Gehirn mit depressiven, hyperalgetischen und Morphin-antagonistischen Wirkungen auf das Zentralnervensystem. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **228**, 513 (1956a). — Wirkungsunterschied zwischen den Polypeptiden Bradykinin und Substanz P am Zentralnervensystem. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **229**, 148 (1956b). — ZIPF, H. F., u. R. ALTSTAEDTER: Die hypnotische Wirkung von Luminal und Evipan in Kombination mit Megaphen und anderen Phenothiazin-Derivaten. *Arzneimittel-Forsch.* **4**, 14 (1954).

Doz. Dr. G. ZETLER,

Pharmakologisches Institut der Universität, Kiel, Hospitalstr. 20