

Confinia Psychiatrica

Grenzgebiete der Psychiatrie – Borderland of Psychiatry – Les Confins de la Psychiatrie

Editores: H. HEIMANN, Bern, und TH. SPOERRI, Bern

Basel (Schweiz)

S. KARGER

New York

Separatum

Vol. 3, No. 1 (1960)

Printed in Switzerland

Witt, P. N.: Confin. psychiat. 3: 57-62 (1960)

Problematik einer Pharmakopsychologie, aufgezeigt im Vergleich zweier neuer Bücher¹

Von PETER N. WITT, Syracuse, N. Y.

In dem Buch «Pharmakopsychologie und Psychopathologie» hat *Wolfgang de Boor* die mühsame Arbeit unternommen, zum erstenmal den gesamten Stoff zusammenzutragen, der sich mit den psychischen Veränderungen befaßt, die nach Einführung bestimmter Stoffe in den Organismus entstehen. Das Buch von *Abraham Wikler* «Die Beziehungen der Psychiatrie zur Pharmakologie», das ein ähnliches Thema behandelt, ist zwar im wesentlichen auch im Herbst 1955 abgeschlossen, aber erst 1957, ein Jahr später als *De Boors* Buch, herausgekommen. *Wikler* zitiert das andere Buch sogar einmal.

De Boor hat beabsichtigt, den Stoff möglichst vollständig zusammenzufassen, und er hat zu diesem Zweck 2500 Arbeiten aus einer noch größeren Fülle ausgewählt und ausgewertet. Er hat sich von dem Umfang des Materials nicht abschrecken lassen, jede Arbeit vollständig zu lesen und das Wesentliche daraus in seinem Buch zu verwerthen. Dies geht daraus hervor, daß er jeweils mehr als die Zusammenfassung berücksichtigt hat. Eine solche Auswertung alleine würde das Buch wertvoll und für den Pharmakologen und experimentellen Psychologen unentbehrlich machen.

De Boor hat aber auch die Entscheidung treffen müssen, wie er das Material gliedern will, um es dem Leser übersichtlich zu präsentieren. Und dabei hat er sich nach Meinung des Referenten klar zu Gunsten eines ihm persönlich am wertvollsten scheinenden Weges entschieden. In dem 33 Seiten umfassenden «Allgemeinen Teil» schreibt er selber dazu, daß eine systematische Gliederung des Stoffes dadurch verhindert wird, daß er sich auf drei Dimensionen verteilt: die unbelebt-stoffliche, die leiblich-organische und die psychische. In dem weitaus längeren, 244 Seiten umfassenden «Speziellen Teil» hat er dann den Kompromiß einer «chemisch-funktionalistischen» Gliederung gewählt. Er ordnet nach Substanzen, die teils nach chemischer Verwandtschaft, teils nach ähnlicher Wirkung in 14 Untergruppen zusammengefaßt sind, nämlich: Substanzen mit vorwiegend dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem, mit erregender Wirkung, mit überwiegendem Ansatz am autonomen Nervensystem, andere Substanzen mit vorwiegender Wirkung auf das

¹ *W. de Boor*: Pharmakopsychologie und Psychopathologie. Springer-Verlag, Berlin 1956. XI + 291 S. DM 39.60.

A. Wikler: The Relation of Psychiatry to Pharmacology. Published for the American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics by The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Md., 1957. VIII + 322 pp. \$ 4.00.

Zentralnervensystem, weitere Alkaloide mit geringerer praktischer Bedeutung, Gruppe der psychotropen Hormone, der Chemotherapeutica, organische Lösungsmittel, Metalle, Metalloide, Calcium, Magnesium, Lithium, Kalium, die Halogenide, verschiedene Gase und Veränderungen der Atemluft, seltene psychotrope Substanzen. Jede Gruppe ist nach einzelnen Substanzen unterteilt, wobei ausgefallene Substanzen in einem, die wichtigeren Substanzen in mehreren Paragraphen besprochen sind. In jedem Kapitel folgt auf eine kurze chemisch-pharmakologische Einleitung eine Beschreibung der psychologischen Effekte, Hinweise auf Suchtbildung, Verwendung usw.

Eine solche Erfassung und Gliederung zeigt ein Problem des behandelten Gebietes auf. Während in einigen Kapiteln chemisch völlig verschiedene Substanzen mit ähnlicher Wirkung, wie dämpfende oder erregende Mittel, zusammengefaßt sind, ist der Verfasser an anderen Stellen nach chemischen Gesichtspunkten vorgegangen und hat z. B. Arsen, Phosphor und Thallium als Metalloide hintereinander besprochen, ohne den (vielleicht hoffnungslosen) Versuch zu machen, Gemeinsamkeiten in ihren Wirkungen aufzuzeigen. Chemische Ähnlichkeit scheint also durchaus nicht Ähnlichkeit in der Wirkung zu bedeuten.

Das Vorgehen zur Erforschung der Wirkung der behandelten Substanzen hat im Laufe der Zeiten verschiedene Änderungen erfahren. In der älteren Literatur liegt ein ungeheures kasuistisches Material vor, das durch *de Boor* zusammengefaßt und geordnet wurde. Es folgten um die Wende des 19. und 20. Jahrhunderts die psychometrischen Versuche vor allem *Kraepelins* und dann das Interesse an experimentellen Gifträuschen, das zu einem Buch wie dem von *Beringer* [1927] über Mezkalin geführt hat. All dies wird von *de Boor* ausgewertet, ebenso wie die erst spärliche neuere Literatur, die das toxisch veränderte Seelenleben «phänomennahe psychodiagnostisch» zu erfassen versucht. Hingegen ist die besonders in Amerika so umfangreich betriebene Forschung über den chemischen Wirkungsmechanismus der psychotropen Substanzen völlig ausgelassen.

Es kann danach kaum ein Zweifel bestehen, daß der psychologische Standpunkt dem pharmakologischen vorgezogen wird. Der Titel des Buches mit dem Wort «Pharmakopsychologie» statt «Psychopharmakologie» deutet dieses ja schon an. Wenn das aber so ist, so würden wir uns eine Übersicht über die seelische Teilfunktionen und ihre toxische Beeinflußbarkeit wünschen, oder eine Anordnung des ganzen Stoffes nach diesem Gesichtspunkt. *De Boor* hat auch daran gedacht, aber er hat eine solche Einteilung verworfen, denn er schreibt: «Es gibt nämlich keine exakt isolierbaren seelischen Teilfunktionen».

Wenn wir also die Tendenz des Buches mit der Anordnung des Stoffes in Beziehung setzen wollen, so gelangen wir zu einem Zwiespalt: einerseits haben wir den deutlichen Eindruck, daß in einer «Psychopharmakologie» die Substanz hinter dem Phänomen, das jeweilige chemische Mittel an Bedeutung hinter der veränderten Funktion zurücktritt: denn viele Substanzen ohne chemische Ähnlichkeit lösen gleiche seelische Veränderungen aus. Andererseits scheint der derzeitige Stand der Psychologie und Psychopathologie nicht eine Anordnung des Stoffes nach seelischen Teilfunktionen zu erlauben, und die Einteilung nach Substanzen drängt sich auf. Es erhebt sich die Frage, ob es überhaupt solche «Systemgifte» gibt, die vorwiegend eine psychische Funktion stören? *De Boor* trifft hier keine Entscheidung, sondern er benutzt chemische Gruppierung, wo ihm dies klarer erscheint, und er gruppiert nach psychischer Wirkung an anderer Stelle.

Es ist außerordentlich leicht, sich in dem vorliegenden Buch zurechtzufinden. An Hand des Inhaltsverzeichnisses orientiert man sich über die Stelle, wo die gesamte Information über die Wirkung einer bestimmten Substanz zusammengefaßt ist. Wenn das Buch den Leser trotzdem nicht befriedigt, so liegt das wohl an etwas anderem: Vielleicht hat man nicht so sehr die Ergebnisse aller Experimente z. B. mit Mezkalin gesucht; man interessierte sich mehr für die Methoden und Ziele oder das Wesen der Pharmakopsychologie und wollte wissen, was hinter diesem viel mißbrauchten neuen Namen eigentlich steckt. Ist es *mehr* als ein Teilgebiet der Pharmakologie? Es scheint, als weiche *de Boor* diesem Problem (absichtlich oder unabsichtlich) aus.

In einem früheren Heft dieser Zeitschrift habe ich eine kurze Übersicht über den Inhalt des Buches von *A. Wikler* «Die Beziehungen der Psychiatrie zur Pharmakologie» gegeben. Dieses Buch ist zur gleichen Zeit wie das von *de Boor* geschrieben, der Verfasser ist wie *de Boor* klinischer Psychiater, die Titel der beiden Bücher klingen ähnlich; aber *Wikler* ordnet seinen Stoff in ganz anderer Weise und benutzt, selbst wenn er über die gleichen Substanzen wie *de Boor* schreibt, andere Literaturzitate. Ein Vergleich der beiden Bücher mag Unterschiede und Gemeinsamkeiten aufzeigen und dadurch die Problematik des Gebietes beleuchten.

Während *de Boor* die Übersichtlichkeit seines Stoffes dadurch erreicht, daß er, wie oben beschrieben, möglichst viele Substanzen in ihrer Wirkung einzeln beschreibt, hat *Wikler* eine solche Einteilung völlig aufgegeben. Eine Substanz wie das LSD, das Halluzinationen erzeugende halbsynthetische Mutterkornderivat, wird von *de Boor* auf 7 Seiten konzentriert abgehandelt. Bei *Wikler* ist diese Substanz an 4 Stellen ausführlicher und an mehreren anderen Stellen als Beispiel besprochen. So finden wir im ersten Teil von *Wiklers* Buch 10 Seiten über das «LSD-Syndrom»; später sind auf 3 Seiten neurophysiologische Gesichtspunkte, Ergebnisse elektroencephalographischer Untersuchungen, Vergleich mit anderen Substanzen und Wirkung bei kombinierter Anwendung diskutiert; an anderer Stelle wieder sind 11 Seiten dem biochemischen Mechanismus von Substanzwirkungen im allgemeinen und besonders dem von LSD gewidmet.

Wenn *Wikler* einer Substanz so viel Platz einräumt, sein Buch aber nicht wesentlich größeren Umfang besitzt, so kann er nicht die Vollständigkeit *de Boors* anstreben. Tatsächlich beschränkt er sich auf die Besprechung von etwa 12 Substanzen, die ihm für die Diskussion der Beziehungen zwischen Pharmakologie und Psychiatrie am wichtigsten erscheinen. Sein Buch hat den Charakter des Nachschlagewerkes verloren, und wir müssen uns fragen, was es dafür gewonnen hat.

Dreiviertel des *Wiklerschen* Buches sind der Besprechung von Theorien und Wirkungsmechanismen der Mittel gewidmet. Er versucht dort, das Beweismaterial für und gegen jede Theorie zusammenzutragen und sie entsprechend zu werten. Es scheint uns beim Lesen, daß solche Theorien etwas Verbindendes in den Stoff bringen, wie es Gruppierung nach chemischer Ähnlichkeit oder ähnlichen Wirkungen nicht vermag. Da aber die Theorien auf chemischer Ähnlichkeit und gleichen physikalischen Eigenschaften der Stoffe aufbauen, so sollte kein großer Unterschied zwischen diesem und dem chemischen Einteilungs-System *de Boors* bestehen. Blockieren ähnlich gebaute Substanzen nicht das gleiche Fermentsystem und verdrängen damit kompetitiv das gleiche physiologische Substrat? Würde Blockierung des gleichen Fermentsystems durch verschiedene Substanzen nicht auch gleiche Wirkung der Substanzen bedeuten? Es erhebt sich also die Frage, ob eine Einteilung

auf chemischer, funktioneller oder wirkungsmechanischer Basis nicht grundsätzlich das Gleiche ist?

Obwohl in den letzten Jahren zahlreiche bedeutende Entdeckungen über chemische Beeinflussung ganz bestimmter enzymatischer Vorgänge im Körper durch Medikamente gemacht worden sind, liegt die Beziehung solcher chemischer Veränderungen zu veränderten körperlichen oder gar seelischen Funktionen immer noch völlig im Dunklen. Eine chemisch definierte Reinsubstanz wird in bekannter Menge einem Menschen durch den Mund beigebracht. Er zeigt nach einer gewissen Zeit seelische Veränderungen. Produziert die gleiche Substanz bei allen Menschen immer die gleichen Veränderungen? Produzieren verschiedene Substanzen beim gleichen Menschen so verschiedene Veränderungen, daß ein Kenner sagen kann, welche Substanz gegeben wurde? Und, wenn wir der Persönlichkeit des Betroffenen einen Einfluß auf die Substanzwirkung einräumen, können wir dann nach Analyse seiner Persönlichkeit und Kenntnis der Substanz die Art der seelischen Veränderung voraussagen? All solche Fragen müssen wohl derzeit mit «Nein» beantwortet werden.

Einige Beispiele: Wir führen eine chemisch bekannte Substanz wie Iproniazid, den mächtigen Hemmer der Monoaminoxidase, in bestimmter Menge in den Körper ein. Es entstehen körperliche und seelische Veränderungen. Diese Veränderungen können erlebt werden, sie können beschrieben werden, sie können unter bestimmten Umständen manchmal reproduziert werden. Aber die Beziehung zwischen der chemischen und psychischen Veränderung scheint nur lose. Ist tatsächlich die irreversible Blockierung der Aminooxidase die einzige Ursache jener merkwürdigen zentralen Erregung, der Verkürzung des Nachtschlafes und Unterbrechung einiger schwerer Depressionen, die beschrieben worden sind? Wenn wir solche Beziehungen auch nicht verstehen, so müssen wir wenigstens fragen, ob jede Blockierung dieses Fermentes bei jedem Individuum diesen Effekt hervorruft. Nicht einmal eine so einfache Frage kann bisher zufriedenstellend beantwortet werden (Zeller [1958]).

Keine der Theorien und vermuteten Wirkungsmechanismen hat bisher befriedigt. Sobald das experimentelle Material wuchs, konnten Widersprüche zu der Theorie gefunden werden; Hilfstheorien mußten ausgearbeitet werden.

Zum Beispiel: Reserpin-Serpasil bewirkt eine Verminderung des 5 Hydroxytryptamin-Serotonin-Gehaltes im Hirn (Pletscher et al. [1956]); ein Stoffwechselprodukt des Serotonin erscheint nach Reserpin in ungewöhnlichen Mengen im Urin (Valcourt [1957]); der Patient spürt nach Reserpin Behandlung den bekannten Tranquilizer Effekt, und nur tranquilisierende Rauwolfia Derivate haben den biochemischen Serotin-Effekt (Pletscher et al. [1956]). Man hat daher vermutet, daß die Serotonin Verminderung etwas mit der Tranquilisation zu tun hat, ja daß sie mit ihr parallel geht. Es scheint aber doch nicht so zu sein, denn Chlorpromazin-Largacil hat eine ähnliche psychische Wirkung wie Reserpin, doch nicht den gleichen Einfluß auf den Hirn-Serotoningehalt (Himwich [1958]).

Oder: LSD 25 hat an bestimmten Organen – Rattenuterus, Kaninchenohr, Schafcarotis (Gaddum und Hameed [1954]) und Fischmelanophoren (Berde und Cerletti [1957]) – eine antagonistische Wirkung gegenüber Serotonin. Kann vielleicht dieser Antagonismus zu Serotonin, einer normalerweise auch im Gehirn vorkommenden Substanz, für seine psychologische Wirkung verantwortlich sein? Die Beziehung ist, wenn überhaupt vorhanden, komplizierter, denn Experimente mit einem Bromderivat des LSD 25 haben gezeigt, daß eine chemisch ähnlich gebaute

Substanz zwar chemisch die gleiche Wirkung haben kann, während sie psychologisch unwirksam ist (*Rothlin* [1957]).

Wenn bisher nirgends feste Beziehungen zwischen Veränderungen chemischer Vorgänge im Körper und psychischen Veränderungen aufgedeckt worden sind, so heißt das nicht, daß solche Beziehungen nie gefunden werden können. Nur scheint es zu früh, solche Beziehungen als sicher vorauszusetzen, ehe wenigstens ein einleuchtendes Beispiel existiert. Und den heutigen Stand solcher Untersuchungen müssen wir in Erinnerung rufen, wenn wir versuchen, den Wert beider Bücher zu vergleichen.

De Boors Buch trägt das Material bis zum Jahre 1955 zusammen, es ordnet, macht dem Leser die Literatur zugänglich und vermittelt ihm den größten Teil unseres heutigen pharmakologischen Wissens. Das Buch wird wohl noch nach vielen Jahren den gleichen Wert wie heute besitzen, und es ist wahrscheinlich die Grundlage, auf der spätere Bücher aufbauen werden. *Wiklers* Buch führt in die Diskussion um die neueren Theorien ein, die sich mit Substanzwirkungen auf die Psyche befassen, es zählt die möglichen Wirkungsmechanismen auf, bringt die Für und Wider auf Grund experimenteller Ergebnisse. Es zeigt die am lebhaftesten betriebene Forschungsrichtung in der heutigen Psychopharmakologie auf; aber es wird vermutlich schnell überholt und veraltet sein. Zur Zeit seines Erscheinens regt es sicher eine große Zahl von Forschern zu weiteren Arbeiten an, es bildet die Grundlage für Diskussionen –, aber in wenigen Jahren werden wir voraussichtlich neue Theorien auf Grund neuer Erkenntnisse haben, und die alten werden übereinfach oder falsch erscheinen.

Kann das eine der beiden Bücher dem Leser mehr empfohlen werden als das andere? Dies scheint dem Verfasser dieser Zeilen nicht der Fall; im Gegenteil gibt nur das Lesen beider Bücher und das Nachschlagen in beiden Büchern Antworten, die durch Vollständigkeit befriedigen. Wenn aber zwei ganz verschiedene Bücher notwendig sind, um das «gleiche» Gebiet zu erläutern, so wirft das wohl ein Licht auf die Problematik der Pharmakopsychologie. Zwei verschiedene Gruppen von Fachleuten arbeiten auf dem Gebiet der Wirkungen von Medikamenten auf die menschliche Psyche: die Biochemiker-Pharmakologen einerseits und die Psychologen-Psychiater andererseits. Beide Gruppen bringen ihre Methoden, ihre Fachausdrücke und Denkensweise mit und fördern das Verständnis auf ihre besondere Weise. Das ist gegenwärtig unumgänglich und fruchtbar. Bisher sind aber keine Ansätze einer Synthese beider Vorgehen zu sehen, und vielleicht wird eine solche niemals kommen. Solange diese Zweiteilung aber besteht, scheint es verfrüht, von einem Fachgebiet der «Pharmakopsychologie» zu sprechen.

LITERATUR

- Berde, B. und Cerletti, A.*: Über den Angriffspunkt von d-Lysergsäure-diaethylamid und 5-Hydroxytryptamin im Melanophorentest. *Z. ges. exp. Med.* 129: 149–153 (1957).
- Beringer, K.*: Der Mescalinrausch. *Monogr. Neurol. Psychiat.* p. 1–315, (Berlin 1927).
- De Boor, W.*: Pharmakopsychologie und Psychopathologie. (Springer, Berlin 1956).
- Gaddum, J. H. und Hameed, K. A.*: Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharmacol.* 9: 240–248 (1954).

- Himwich, H. E.: Psychopharmacologic drugs. *Science* 127: 59-72 (1958).
- Pletscher, A.; Shore, P. A. und Brodie, B.: Serotonin as a mediator of Reserpine action in brain. *J. Pharmacol.* 116: 84-89 (1956).
- Rothlin, E.: Pharmacology of Lysergic acid diethylamide and some of its related compounds. *J. Pharm. Pharmacol.* 9: 569-587 (1957).
- Valcourt, A. J.: 5-Hydroxyindole acetic acid excretion. *Fed. Proc.* 16: 130 (1957).
- Wikler, A.: The relation of psychiatry to pharmacology. (Williams and Wilkins, Baltimore, Md., 1957).
- Zeller, E. A.: Enzymologic effects of Marsilid and related Hydrazine derivatives. *J. clin. Psychopath. Supplement* 19: 27-32 (1958).

Adresse des Autors: Dr. Peter N. Witt, Dept. of Pharmacology, State University of New York,
166 Irving Ave, Syracuse, N.Y., (USA.)