



Sonderdruck aus:

» ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG «

(Arzneim.-Forsch. **6**, 359—364 [1956])

Editio Cantor / Aulendorf i. Württ.

*Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bern;
Direktor: Professor Dr. W. Wilbrandt*

**Tierpsychologische Methoden, die zur Erforschung
von Arzneimitteln verwendet worden sind**

Von
Priv.-Doz. Dr. Peter N. Witt

Tierpsychologische Methoden, die zur Erforschung von Arzneimitteln verwendet worden sind

Von Priv.-Doz. Dr. Peter N. Witt

Oft bringen neue Untersuchungsmethoden bedeutende Fortschritte für ein Teilgebiet der Wissenschaft. So hat z. B. die manometrische Messung der Gewebsatmung im Warburg-Apparat in wenigen Jahren unsere Kenntnisse über den Zellstoffwechsel vervielfacht. Umgekehrt können ganze Gruppen neuer Substanzen gefunden und bereits in der Therapie angewandt werden, ohne daß adäquate pharmakologische Methoden zu ihrer Prüfung und Identifizierung ausgearbeitet worden sind. Letzteres scheint mir in einigen Fällen die Situation in der Pharmakologie des Zentralnervensystems, wo Phenothiazin-Derivate, z. B. das Largactil-Megaphen (WZ) eine weite Verbreitung in der psychiatrischen Therapie gefunden haben, ohne daß durch viel mehr als eine Arbeit (Courvoisier et al. 1953) versucht worden ist, tierexperimentelle Unterlagen für seine rationelle Anwendung zu schaffen. Aufgabe dieses Aufsatzes soll es sein, die vorhandenen tierpsychologischen Methoden zusammenzustellen, herauszufinden, wie weit und mit welchem Erfolg sie schon Anwendung in der Arzneimittelforschung gefunden haben und damit ihre routinemäßige Anwendung vorzubereiten.

Die entsprechenden Arbeiten sind in vielen verschiedenen Zeitschriften verstreut, wobei psychologische Journale überwiegen; wurden die Methoden doch hauptsächlich angewendet, um psychologische Fragestellungen zu klären. Letzteres ist auch der Grund dafür, daß die Arbeiten uns manchmal pharmakologisch falsch durchgeführt erscheinen, ein zu kleines Tiermaterial gebraucht wurde, zu hohe oder zu niedere Dosen oder Substanzen geprüft wurden, deren Wirkung von keinem besonderen pharmakologischen Interesse ist. So wurden bei der vorliegenden Auswahl kaum Arbeiten berücksichtigt, die den Einfluß von Drüsenstörungen, Mangelernährung oder Hirnresektionen untersuchen. An den entsprechenden Stellen werden nur die zusammenfassenden Arbeiten erwähnt.

Die Zusammenstellung ist nicht vollständig. Ein Teil der Zeitschriften, besonders russische und wenig verbreitete amerikanische Journale, wären mir nicht zugänglich, so daß ich sie nicht systematisch durcharbeiten konnte. Sehr alte Arbeiten schienen oft nicht mehr von aktuellem Interesse. Andererseits glaube ich, daß die zitierten Arbeiten einen guten Querschnitt geben, indem sie wichtige und bereits viel benützte Methoden ausführlich in größerer Zahl unwichtigeren kurz gegenüberstellen.

Die Zusammenfassung verschiedener Arbeiten unter einer gemeinsamen Überschrift ist oft etwas gewaltsam geschehen. Die Untersucher haben die Methoden von Fall zu Fall variiert, haben verschiedene Dosen der Substanzen und verschiedene Applikationsarten gewählt, auch verschiedene Tiere zur Prüfung verwendet, so daß die Ergebnisse nicht ohne Vorbehalt miteinander verglichen werden können. Dies mag für die psychologischen Fragestellungen von Nutzen gewesen sein, macht aber bei der pharmakologischen Auswertung Schwierigkeiten, weil wir hier zu fragen gewohnt sind, welche konstant reproduzierbaren Wirkungen eine Substanz im Gegensatz zu einer anderen hervorruft.

Viele Arbeiten sind unternommen worden, um Fragen aus der menschlichen Psychologie zu klären, wie: Beeinträchtigt der Elektroshock die höheren psychischen Funktionen?, oder: Kann Tetraäthylammonium die Furcht vermindern?, oder: Steigert Glutaminsäure die Intelligenz? Und die mit viel Mühe durchgeführten Untersuchungen haben diese Frage, zumindest für den Leser, nicht befriedigend geklärt. Selbst wenn eine solche Frage für Ratten beantwortet werden könnte, scheint die Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen noch lange nicht berechtigt. Auch sind die tatsächlich geprüften Funktionen so unklar oder so viele miteinander untrennbar verwoben, daß die Deutung der Ergebnisse subjektiv ist.

Die ausgedehnte pharmakologische Anwendung, die wir diesen Methoden wünschen möchten, scheint sich mehr auf vergleichende Untersuchungen der Wirkungen verschiedener Substanzen zu beziehen. So kann man die Wirkung einer Substanz, die bereits am Menschen erprobt wurde, mit einer Tiermethode prüfen und dieses Ergebnis mit dem Prüfergebnis anderer Substanzen vergleichen, die auf gleiche Weise untersucht wurden. Gleichen Wirkungen im Tierversuch werden mit Wahrscheinlichkeit auch gleiche Wirkungen am Menschen entsprechen. In den einzelnen Kapiteln werden Arbeiten erwähnt, in denen Reihen von mehr als 100 chemisch ähnlichen Substanzen auf ihre Wirksamkeit mit Hilfe tierpsychologischer Methoden geprüft und die brauchbaren nach Wirkungsstärke und Spezifität (wenig Nebensymptome) in kurzer Zeit herausgelesen worden sind. Ferner lassen sich Antagonismen quantitativ messen. Für solche Untersuchungen scheinen die oft einfachen und zahlenmäßig auswertbaren Methoden hervorragend geeignet. Hier zeigen sich also die brauchbarsten Ergebnisse wenn man mit gleicher Methodik viele Substanzen durchprüft. Ein solches Vorgehen setzt auch keine höchst problematischen Annahmen über bestimmte seelische Qualitäten beim Tier voraus.

Der Titel schränkt bereits die Zahl der zu besprechenden Methoden ein. Einige Methoden, bei denen man sich streiten kann, ob sie noch tierpsychologisch zu nennen sind, habe ich nicht mit besprochen; ich will nur einige wichtigere derartige Arbeiten erwähnen. Dazu gehört die Prüfung der Anfälligkeit für Krämpfe (Good-

man et al. 1949; Swinyard 1949; Toman 1951; Wolf 1951; Kewitz et al. 1952; Tripod et al. 1954), die Prüfung von Reflexen (Eddy 1928; Dille u. Hazleton 1939; Tainter et al. 1939; Finger et al. 1952; Pfeiffer u. Häusler 1952; Volkmer u. Winter 1954; Schaefer 1955; Nathan et al. 1955) und die Registrierung von teils psychisch gesteuerten aber mehr körperlich verankerten Vorgängen wie Atmung, Blutdruck, Freßlust usw. Ebenso haben die Methoden keine Erwähnung gefunden, die bisher nur ein- oder zweimal zur Prüfung von Medikament-Wirkungen Anwendung gefunden und daher ihre pharmakologische Bewährungsprobe noch nicht abgelegt haben.

Beobachtung des Verhaltens

Der erste Versuch, die Wirkung einer unbekannt Substanz kennen zu lernen, wird darin bestehen, daß man diese einem Tier möglichst parenteral beibringt und dann dessen Verhalten beobachtet. Ein solches Beobachten kann bereits als Methode angesprochen, oder es kann in eine mehr standardisierte Form gebracht werden. Die mit einer bestimmten niederen Dosis Morphium behandelte Maus stellt plötzlich ihren Schwanz hoch; der mit Haschisch behandelte Hund beginnt zu torkeln, beißt in die Luft, starrt ins Leere. Solche Erscheinungen werden benutzt, um daraus verschieden schwere Vergiftungen oder die zeitliche Reihenfolge der Vergiftungs-Stadien abzulesen. Eine Methode entwickelt sich daraus: z. B. wird versucht, die Wirkung eines Narcoticums in Stärke und Dauer durch Beobachtung des Eintrittes der verschiedenen Stadien zu erfassen. Die Stadien können vorher genau festgelegt werden, wie Gross et al. (1955) es bei der Untersuchung des neuen Schlafmittels α -Phenyl- α -äthyl-glutarsäureimid (Doriden, WZ) am Hund getan haben:

1. Unruhe, vermehrte Bewegung, Ataxie,
2. stärkere Ataxie,
3. Ruhelage, Dösen,
4. Schlaf, gut aufweckbar,
5. Schlaf, schwer aufweckbar,
6. Narkose, durch äußere Reize nicht aufweckbar.

Die Autoren schreiben bei der Beurteilung der Methode selber, daß man dabei immer mit dem gleichen Hund arbeiten muß, um einheitliche Werte zu bekommen (und wir können hinzufügen: immer mit dem gleichen Beobachter!), oder daß man bei Verwendung mehrerer Hunde ein riesiges Material statistisch auswerten muß, um den Mittelwert aus einer weit streuenden Population zu erkennen. Es ist also eine einfache, keine Apparatur erfordernde Methode, die mit dem Nachteil einer weiten Streuung der erhaltenen Werte behaftet ist und von der Person des Experimentators abhängt. Beispiele solcher Untersuchungen sind die von Riesser u. Hadrossek (1950), Seevers (1936b), Cornsweat (1938, 1939, 1941), Riesser (1938), Walton et al. (1938).

Diese Methode hat — soweit man sie überhaupt als solche bezeichnen kann — schon zu wichtigen Resultaten in der Arzneimittelforschung geführt. Loewe (1944) z. B. benutzte die 5 Stadien des Hunde-Taumeltests, um mit ihrer Hilfe in 2600 Versuchen an 150 Hunden die aus Hanf gewonnene Haschisch-Droge mehr und mehr von Ballaststoffen zu reinigen, bis die winzige Menge einer Substanz isoliert wurde, die am Hund die unveränderte Wirkung der ganzen Droge gab, während der Substanzrest keine wesentliche Wirkung mehr zeigte. Diese rein gewonnene Substanz konnte dann von Adams u. Mitarb. (1941/42) als ein Tetrahydrocannabinol identifiziert werden. Der einfache Test hat also einen entscheidenden Beitrag zur Auffindung der Haschisch-wirksamen chemischen Verbindung geleistet.

Eine weitere Verbesserung besteht im Beobachten der Tiere in ganz bestimmten Situationen, wie es Plant u. Pierce (1928), Seevers (1936a, 1948), Wikler (1944) taten; oder bei Schlaf- und Weckmitteln in der

Messung von Schlafentritt, Dauer und Tiefe (Molitor u. Pick 1926, Barlow et al. 1931, Girndt u. Huhn 1936, Pfeiffer et al. 1939, Hauschild 1939, Wyngaarden et al. 1949, Chen 1954, Cook et al. 1954, Jay 1955); oder im Vergleich der beobachteten Wirkung an verschiedenen hoch entwickelten Tieren (Blume 1950, Eddy 1941, Böhmer 1948, Witt 1948, Strieder 1949).

Messung der Spontanmotilität

Von der Vorstellung ausgehend, daß die zentralnervösen Störungen eines Tieres sich am ehesten in seinen unbeeinflussten Bewegungen ausdrücken, und in dem Wunsche, die Registrierung solcher Bewegungen automatisch zu gestalten, wurde versucht, die Spontanmotilität zu messen.

Das einfachste Verfahren besteht in der Verwendung eines kreisrunden, weißen, beruhten Papiers von 25,5 cm Durchmesser, das unter eine Glasglocke gelegt wird. Auf dieses Papier wird eine Maus gesetzt (Forst 1958), die beim Umherlaufen mehr oder weniger weiße Spuren hinterläßt. Alle 50 min wird das Papier gewechselt, und die Auswertung erfolgt durch Betrachtung der Schwarz-Weiß-Verteilung. Solche Papiere werden dann auch in der Publikation abgebildet. Es zeigen sich nicht nur die quantitativen Unterschiede der Arzneimittel-Wirkungen, sondern auch verschiedene Bewegungstypen waren ablesbar — aber eine zahlenmäßige Auswertung war nach Forsts Ansicht nicht möglich.

Im Prinzip ähnlich gingen Rothlin u. Cerletti (1952) vor, als sie einer Maus Leuchtstoff auf den Rücken strichen und dann im dunklen Raum die Kamera zur Registrierung über dem Tier offen ließen. Um einen möglichst gleichmäßigen Aktivitätsgrad zu erhalten, verwendeten sie Mäuse mit congenitaler Drehsucht, was eine allgemeine Anwendung der Methode erschwerte.

Zitterkäfige

Die medianische Registrierung der Spontanmotilität erfolgt im sogenannten „Zitterkäfig“, der in zahlreichen Variationen existiert.

Das älteste Modell ist wohl der an einer Spiralfeder locker aufgehängte Kasten, der sich bei jeder Lageänderung der darin sitzenden Maus bewegt. Die Bewegungen werden durch eine Schnur, die über eine Rolle läuft, auf einen Hebel übertragen, der auf einem sich langsam drehenden Kymographion größere oder kleinere Ausschläge auf der Zeitabszisse mit verschiedener Frequenz aufschreibt. Eine Variation stellt auch der Kippteller mit elektrischen Kontakten von Forst (1959) dar; ferner kann man das Ohr des Tieres durch einen Faden über eine Rolle direkt mit einem Schreiber verbinden und so die Bewegungen aufzeichnen (Perez-Cirerra 1936, Druckrey u. Köhler 1936, Druckrey, Müller u. Stuhlmann 1937, Westermann 1951).

Folgende Einwände sind hauptsächlich gegen die Verwendung dieser „Zitterkäfige“ gemacht worden:

1. Veränderungen der Umgebung wie Wechsel des Lichtes und der Temperatur oder Geräusche beeinflussen das Tier, so daß sich ein unregelmäßiger Leerwert ergibt; diese Störungen müssen entweder völlig ausgeschaltet werden oder durch wiederholte Reize (Haas u. Zipf 1949) wie Laute und Lichtblitze überdeckt werden.
2. In die Messung gehen zwei völlig verschiedene Faktoren ein, nämlich die Motorik und die Spontanität, die sich im Messergebnis nicht unterscheidbar summieren.
3. Die Normalwerte sind sehr inkonstant; es gibt z. B. Tagesrhythmen (Harned et al. 1952), Lebenszyklen, individuelle Unterschiede.
4. Der durch das Tier zurückgelegte Weg im Kasten kann bei gleicher Ausschlagsfrequenz ganz verschieden sein.
5. Die Bewegung des Käfigs als Folge einer Ortsveränderung des Tieres beeinflusst dieses; es wird mit der Zeit „neurotisch“.

Letzterer Einwand ist durch eine methodische Verbesserung im wesentlichen überwunden worden, indem man heute in einem stillliegenden Käfig eine Antenne anbringt (Kniazuk u. Molitor 1944) oder das Tier einen im Zickzack verlaufenden Lichtstrahl durch sein Laufen unterbrechen läßt; die Registrierung erfolgt dann über eine Photozelle (Winter u. Flataker 1952, Dews 1953).

Man kann wohl sagen, daß beinahe alle Warmblüter für eine solche Registrierung verwendet worden sind, vom Vogel bis zum Hund. Die von Hondelink (1952) verwendeten Finken (*Fringillidae*) haben noch die besondere Eigenschaft, daß sie im leichten Schlaf ruhig auf der Stange sitzen, im tieferen narkoseähnlichen Schlaf aber auf dem Boden, was man über zwei verschiedene Mareykapseln und Schreiber differenziert registrieren kann.

Überblicken wir die Substanzen, die mit dieser Methode untersucht worden sind:

Coffein wurde häufig geprüft (Storm van Leeuwen 1921, Schlagintweit 1928, Kochmann u. Kunz 1936, Haffner 1937, Druckrey et al. 1937, Schulte et al. 1939, Dews 1953, Tripod et al. 1954, Malorny 1955), wobei einmal die minimal wirksame Dosis, die Wirksamkeit in Kombinationspräparaten oder der Antagonismus zu verschiedenen sedativen Arzneien interessierte, oder die nach einer niederen Coffein-Dosis immer gesteigerte Spontanmotilität als günstiges Ausgangsniveau zur Prüfung sedativer Medikamente diente.

Benzedrin und 1-Phenyl-2-methylaminopropanhydrochlorid (Pervitin, WZ) wurden von Haffner (1937), Hauschild (1939), Abreu et al. (1946), Waterman (1947), Haas u. Zipf (1949), Tripod (1952), Rothlin u. Cerletti (1952), Dews (1953), Tripod et al. (1954), Malorny (1955) untersucht und eindeutig motilitätssteigernd und antagonistisch zur Schlafmittel-Wirkung gefunden, wobei sich allerdings an die erhöhte Aktivität eine zweite Periode verminderter Aktivität anschließen soll (Abreu et al. 1946). Der Dreh-Automatismus wird bei Mäusen mit congenitaler Drehsucht durchbrochen (Rothlin u. Cerletti 1952). Eine systematische Durchprüfung von 75 sympathomimetischen Aminen erfolgte durch Schulte et al. (1941).

Strychnin läßt sich besser nach vorheriger zentraler Dämpfung im „Zitterkäfig“ prüfen (Schlagintweit 1928, Haas u. Zipf 1949, Dews 1953).

Andere zentral erregende Substanzen wie Pentamethylentetrazol (Cardiazol, WZ) Pyridin- β -carbonsäurediäthylamid (Coramin, WZ) und Pikrotoxin zeigen, mit dieser Methode gemessen, eine motilitätssteigernde Wirkung erst nahe der Dosis, die Krämpfe hervorruft (Haffner 1937, Dille u. Hazleton 1939, Schulte et al. 1959, Haas u. Zipf 1949, Dews 1953).

Morphin und einige ähnliche Verbindungen zeigten auch deutlich motilitätssteigernde Wirkung im Zitterkäfig, besonders in hohen Dosen, und die Wirkung antagonistisch und synergistisch wirkender Substanzen läßt sich hier quantitativ schön zeigen (Forst 1939, Winter u. Flataker 1952, Westermann 1951, Tripod et al. 1954, Malorny 1955).

Hypnotica, Sedativa und Antipyretica zeigten nicht immer eindeutig motilitätsvermindernde Wirkungen (Schlagintweit 1928, Hondelink 1952, Perez-Cirera 1936, Druckrey u. Köhler 1936, Kochmann u. Kunz 1936, Druckrey et al. 1937, Forst 1958, Dille u. Hazleton 1939, Hauschild 1939, Abreu et al. 1946, Haas u. Zipf 1949, Harned et al. 1952). Sie wirken oft zweiphasisch (Haas u. Zipf 1949), d. h. die sedative Wirkung tritt erst nach einem kurzen Erregungsstadium ein, und sie zeigen besonders starke individuelle Wirkungsschwankungen. Auch hier ist die Prüfung der Wirkung oft günstiger nach vorheriger medikamentöser Erregung, z. B. durch Coffein; oder man führt die Prüfung während der erhöhten Aktivität des Tieres durch, also nur nachts oder nur tags (Hondelink 1952).

Einzelne Arbeiten über Ephedrin (Harned et al. 1952), Phenorgan, Diphenhydraminhydrochlorid (Benadryl, WZ, Weidmann 1952) Thiamin (Kniazuk u. Molitor 1944), Secale-Alkaloide (Rothlin u. Cerletti 1952), Cortison (Winter u. Flataker 1952), *Rauwolfia serpentina* (Serpassil, WZ, Tripod et al. 1954), Alkohol (Hauschild 1939) und Scopolamin-Atropin (Abreu et al. 1946) seien hier nur erwähnt.

Die Methode ist sicher und einfach durchzuführen, die Auswertung bietet keine besonderen Schwierigkeiten. Alle Substanzen lassen sich in drei Gruppen ordnen, nämlich solche, welche die Spontanmotilität hemmen, solche die sie fördern oder indifferent sind. Sie läßt sich durch Vorbehandlung mit Antagonisten verschiedener Art zu weiterer Differenzierung der Wirkung ausbauen und genauer gestalten. Eine kurze Übersicht über Ergebnisse, die zwischen 1929 und 1947 publiziert worden sind, gibt Reed (1947). Er stellt noch zusammenfassend fest: Analeptica regen die Aktivität an, hemmen sie aber nach mehrmaliger Applikation. Einige Mittel, wie Cocain, Benzedrin und Ephedrin zeigen nach mehrmaliger Applikation Gewöhnungserscheinungen.

Lauftrommeln

Eine weitere Methode, welche die Spontanmotilität mißt, verwendet Lauftrommeln.

Das Tier, meist Maus oder Ratte, wird in ein Rad gesetzt, das sich nur in einer Richtung drehen kann. An einem Kilometerzähler, der die Umdrehungen der Trommel addiert, kann man den vom Tier spontan zurückgelegten Weg genau messen. Die Methode ist nicht sehr häufig zur Prüfung von Medikamenten verwendet worden; sie soll aber recht genaue Werte geben, da die Schwankungen bei unbeeinflussten Tieren nicht groß sind (Reed 1947). Man prüft am besten anregende Mittel tags und sedative nachts, da sich dann der Effekt am deutlichsten von dem gerade umgekehrten Aktivitätsniveau des Tieres abhebt. So zeigte z. B. Phenobarbital tags keine Veränderungen der Laufaktivität, hatte dagegen nachts einen deutlich dämpfenden Einfluß.

Folgende pharmakologische Arbeiten, welche die Lauftrommelmethode verwenden, sind mir außer der Arbeit von Reed bekannt geworden: Stewart (1898) prüfte die Wirkung des Alkohols nicht nur an Ratten, sondern auch an Mäusen, Eichhörnchen und Hunden; Zieve (1937) untersuchte die Wirkung von Benzedrin; Jakway (1938) verabreichte Lebertran nach vitaminfreier Diät; Koch (1939) gab Barbiturate und verschiedene sedativ wirkende Pflanzenextrakte; Carl-

son (1941) thyreodektomierte Tiere und verfütterte ihnen dann wieder Schilddrüse; Marx (1950a) gab Gossypol (WZ), eine appetitdämpfende Substanz*); Brady (1955) gab Tetraäthylammonium.

Interessant sind die unterschiedlichen Ergebnisse, die mit zwei so ähnlichen Methoden wie Zitterkäfig und Lauftrommel gewonnen wurden (Reed 1947). Coffein, Metrazol und Pikrotoxin verminderten z. B. die Laufzeit, während sie die Spontanmotilität, mit dem Zitterkäfig registriert, deutlich erhöhten. Die Deutung eines solchen Unterschiedes ist bisher nicht gelungen; sein Vorhandensein mahnt aber zur Vorsicht bei der Übertragung der Ergebnisse von einer Methode auf die andere.

Verschiedene Methoden

Der Laufweg, den die Ratte vom Start bis zum Futterplatz gerade durchquert, unterscheidet sich von der Lauftrommel dadurch, daß das Tier hier eine Aufgabe lernen muß. Außer der Laufzeit kann die Startzeit gemessen werden; verschiedene Hindernisse und Zeichen können unterwegs zur Ablenkung dienen. Miller u. Miles (1955) untersuchten auf diese Weise die Wirkung des Coffeins, Siegel et al. (1949) Äethylmethylbarbitursäures Natron (Nembutal, WZ) und Brady (1955) Tetraäthylammonium.

Auf einem langsam rotierenden Holz- oder Glasstab hat das Tier die Aufgabe, sich oben zu halten. Mit Hilfe dieser Methode verglichen Gross et al. (1955) das Schlafmittel Doriden mit bekannten Schlafmitteln, Tripod et al. (1954) *Rauwolfia serpentina* (Serpasil, WZ) mit verschiedenen Antagonisten. Skinner u. Young (1947) fanden sie geeignet zur quantitativen biologischen Bestimmung von *Curare*.

Sonst hat sich zur Testung von *Curare* und ähnlich wirksamen Substanzen mehr eine Methode eingeführt, bei der die Festhaltzeit von Mäusen auf einem schräg gestellten Drahtgitter gemessen wird (Thompson 1946, Hoppe 1950, Pelikan u. Unna 1952). Hierbei kann von einer Person eine große Zahl von Tieren in kurzer Zeit geprüft werden.

Prüfung im Irrgarten

Die nächste und wohl zur Prüfung des abnormen Verhaltens von Tieren am häufigsten angewendete Methode benutzt den Irrgarten als Prüfapparat. Hier ist dem Tier, fast immer einer Ratte, eine Aufgabe gestellt; dadurch unterscheidet sich die geprüfte Qualität hauptsächlich von der Messung der Spontanmotilität. Die Auswertungsmethoden sind mannigfaltig.

Bevor wir auf die Details der Methode eingehen, wollen wir uns an einem bestimmten Modell, nämlich dem sogenannten „erhöhten Irrgarten-elevated maze“ mit dem Apparat vertraut machen. Der erhöhte Irrgarten ist wohl die am meisten verwendete und am bequemsten zu handhabende Form des Irrgartens.

Eine Leiste, 90 cm lang und 2,5 cm breit, ist waagrecht auf zwei schmalen Füßen 75 cm über dem Boden befestigt. Die Leiste ist so breit, daß eine gesunde Ratte bequem darauf laufen und sich auch umdrehen kann. Stellen wir ein zweites Gestell mit Leiste quer zum ersten, so daß die Seite des einen das Ende des anderen berührt, so erhalten wir, wenn wir von oben darauf blicken, ein T. Die Ratte, die auf dem langen Schenkel des T ankommt, hat die Wahl, ob sie im rechten Winkel nach rechts oder links weiterlaufen will. Auf der einen Seite wird sie nun, entweder sogleich oder nach Laufen um eine weitere Ecke, an ein Ende geraten — in eine Sackgasse also; auf der anderen Seite hingegen wird der Weg durch Anfügen weiterer Leisten um mehrere Ecken herum fortgesetzt, bis er schließlich an einem Futtertrog endet.

Ein vollständiger, erhöhter T-Irrgarten, wie er häufig verwendet wurde, besteht z. B. aus 19 solchen Rahmen, enthält 15 T-Verzweigungen des Weges, 15 etwa 45 cm lange Sackgassen und parallele Wege sind etwa 45 cm voneinander entfernt. Dieser Irrgarten kann auch durch Umstellen der Rahmen leicht im Schema verändert werden, wodurch die Aufgabe des Durchquerens neu, aber nicht schwerer wird.

Welches sind nun die Daten, die man mit einer solchen Apparatur messen kann? Es besteht ein grundsätzlicher Unterschied, ob man das Erlernen eines bestimmten Irrgartens, die Ausführung der erlernten Aufgabe, Umlernen oder Vergessen des Erlernten oder Wiedererlernen mißt. Dabei kann z. B. Folgendes zahlenmäßig erfaßt werden:

1. die Zeit, die bis zum Start verstreicht;
2. Tätigkeitszeit (die im Vergleich mit der Entfernung die Geschwindigkeit angibt);

*) Nach Sollmann (1945), „eine kristalline Substanz, $C_{30}H_{48}O_6$, zuerst von Marchlewski 1899 isoliert, aus Baumwollsamensöl und Baumwollwurzelrinde“.

3. verschwendete Zeit (Ausruhen und Laufen in Sackgassen);
4. Zahl der Halte und Irrtümer;
5. Gesamtzeit vom Start bis zum Futterfinden;
6. Abrutschen, Ausgleiten etc.;
7. je nach Aufgabe: Lernzeit, Umlernzeit auf einen 2. Irrgarten, Zeit des Vergessens, des Wiedererlernens usw.

Alle diese Daten, die noch untereinander in Beziehung gesetzt werden können, geben ein relativ feines Bild über die Tüchtigkeit der Funktionen des Tieres und werden durch Medikamente differenziert beeinflusst.

Vielleicht das schwerste Bedenken, welches gegen die allgemeine Brauchbarkeit dieser Methode geäußert worden ist, besteht darin, daß man den Hunger als Trieb verwendet. Man ist nicht nur vom gleichmäßigen, zu kontrollierenden Hungerzustand der Ratte abhängig, sondern es kann z. B. ein Appetit-dämpfendes Medikament eine Störung des psychomotorischen Gedächtnisses vortäuschen, die in Wirklichkeit gar nicht vorhanden ist.

Dies führte zur Einführung des Wasser-Irrgartens, in dem die Ratte schwimmend das Ziel, den Ausstieg erreicht; hier bildet die Flucht aus dem Wasser den Antrieb zur Durchquerung des Irrgartens. Im Falle des erhöhten Irrgartens kann man die Tiere durch Halbsättigung gegen medikamentöse Störungen empfindlicher machen, oder man kann ihre Reaktion beobachten, wenn die Irrgarten-Aufgabe unlösbar wird (Rosenzweig et al. 1955).

Eine weitere Variation der Apparatur ist der Kreis-Irrgarten (Watson 1914).

Bei ihm verlaufen die einzelnen Wege in Kreisbögen, wobei im äußeren zum nächstinneren Bogen ein Durchgang führt. Jeder Bogen hat eine verschlossene und eine offene Seite, das Ziel liegt in der Mitte.

Der Vorteil dieser Anordnung besteht darin, daß sie leicht von oben photographiert oder gefilmt werden kann, was den Beobachter entlastet. Auch läßt sich der Grundriß durch Verschieben der Ringe leicht ändern.

Weitere Ausbauten des Irrgartens bestehen im Anbringen von Falltüren, die das Rücklaufen verhindern, Bezeichnen der Wege mit Farben usw. Gleichmäßige Beleuchtung, gleiche Gerüche und Geräusche von allen Seiten sind selbstverständliche Voraussetzungen für das Gelingen der Versuche. Eine Übersicht über die Methode gibt Miles (1950), ohne allerdings auf die pharmakologische Problematik besonders einzugehen. Viele Beschreibungen und Abbildungen finden sich auch bei Munn (1933 u. 1950).

Über 50 Arbeiten sind mir bekannt geworden, in denen mit Hilfe des Irrgartens pharmakologische Wirkungen geprüft worden sind. Meist wurde festgestellt, ob das psychomotorische Gedächtnis in seiner Leistungsfähigkeit verbessert oder verschlechtert war. Die Problemstellung weist deutlich auf Fragen der Humanmedizin hin.

Glutaminsäure wurde in 5 Arbeiten, teils unter Verwendung sehr zahlreicher Versuchstiere, untersucht (Marx 1948 a, 1949, Porter u. Griffin 1950, Porter, Griffin u. Stone 1951, Zimmerman u. Ross 1944). Nur eine Arbeit (Zimmerman u. Ross) kommt zu dem Schluß, daß Glutaminsäure eine Steigerung der Leistung hervorruft; alle anderen verneinen ein solches Ergebnis — selbst wenn vorher bei den Versuchstieren Mangelzustände mit verminderter Leistungsfähigkeit erzeugt worden waren.

Barbiturate und Antipyretica. In 7 Arbeiten wurden Barbiturate (Williams u. O'Brien 1937, Evans u. Klapp 1940, Boughton 1942, Marx 1950b, Armitage 1952, Rosenzweig et al. 1955) und Antipyretica (Macht u. Bloom 1921, Boughton 1942) geprüft. Teils interessierten die Nachwirkungen nach dem Abklingen der akuten Wirkung einmaliger oder wiederholter Gaben, teils die Wirkung auf die Nachkommenschaft behandelter Mütter (Armitage 1952). Es wurden immer depressive Wirkungen beobachtet; es scheint, daß sich das Lernen stärker beeinflussen läßt als das Behalten einer Aufgabe (Williams u. O'Brien 1937). Aus zwei Arbeiten (Boughton 1942, Marx 1950b) ergibt sich bei Ratten ein deutlich an das Geschlecht gebundener Unterschied; die Weibchen waren empfindlicher.

Sauerstoff-Mangel. 5 experimentelle Arbeiten (Meier u. Bunch 1950, Hurder 1950, 1951, Becker u. Donnell 1952, Hurder u. Sanders 1953) untersuchten die Wirkung des Sauerstoff-Mangels kurz vor oder nach der Geburt auf die Leistungsfähigkeit der heranwachsenden Tiere. Je nach Größe des Sauerstoff-Mangels zeigten sich leichtere oder schwerere Beeinträchtigungen, besonders der Lernzeit.

Vitamin-A-Mangel (Moore u. Matthias 1935, Maurer 1955b, Bernhardt 1956) wird in seiner Wirkung durch den Irrgarten-Versuch schlecht erfaßt, da vor Beeinträchtigung der besonders geprüften Funktionen andere Störungen, z. B. der Schaffähigkeit, das Tier unfähig machen, die Aufgabe zu vollbringen.

Bei Vitamin-B-Mangel scheinen die Prüfmöglichkeiten günstiger zu liegen. 9 Autoren (Maurer u. Tsai 1929, Maurer 1935 a, Poe et al. 1956 a, b, 1957, 1959, Muenzinger et al. 1937, Bernhardt et al. 1937, Stevens 1937) finden eine Beeinträchtigung

der Leistungsfähigkeit in der Prüfung durch den Irrgarten, besonders wenn die Tiere in der Jugend Mangel gelitten haben (Bernhardt et al. 1957). Ein Autor (Marx 1949) findet keinen Einfluß von 100 μ Thiamin per os täglich 4 Wochen lang, und Moore u. Matthias (1955) führen die verminderte Leistungsfähigkeit auf die allgemein verminderte Aktivität der Tiere und auf Appetitlosigkeit zurück.

Ein oder mehrere Schocks, besonders Elektroschocks, vermindern die Leistungsfähigkeit von Ratten im Irrgarten beträchtlich. Dies konnte mehrere Male bestätigt werden. Gleichzeitig konnten Porter u. Stone (1947) statistisch signifikant zeigen, daß Äther-Narkose während des Schocks dessen schädlichen Einfluß vermindert. Der Schock als Prüfmethode wurde in der Einleitung erwähnt.

Strychnin beschleunigt nach Lashley (1917) in relativ hohen Dosen das Lernen der Irrgarten-Aufgabe; es handelte sich um Dosen, bei denen bereits Tremor auftritt. Dies konnte von Miles (1929) nicht bestätigt werden. Die Frage bedarf einer Nachuntersuchung.

Coffein ergab verschiedene Resultate. So findet Lashley (1917) nach niedrigeren Dosen eine verlängerte Lernzeit, nach hohen Dosen verminderte Genauigkeit; Macht (1952) findet eine anregende Wirkung, die nach Boughton (1942) nur bei Weibchen zu beobachten ist. Miles (1929) kann zumindest eine Steigerung der Leistung in seinen Versuchen nicht bestätigen.

Benzedrin, 0,5 mg täglich sc. verabreicht, ergab nach Mikowski (1959) nur eine Verminderung der Leistung bei erhöhter Aktivität (vgl. auch hierzu die Ergebnisse der Messungen der Spontanmotilität).

Metrazol in Krampf-erzeugender Dosis (Loken 1941) verminderte in der Folge die Leistungsfähigkeit im Irrgarten, während niedrige Dosen (Heron u. Carlson 1941), selbst über längere Zeit gegeben (Bunch u. Mueller 1941), keine meßbare Verminderung der Leistung hervorzurufen scheinen.

Morphin wirkt im Irrgarten-Versuch übereinstimmend verschlechternd auf die Leistung (Miles 1929, Macht 1920, Macht u. Mora 1921, Eddy u. Howes 1955, Simon u. Eddy 1955). Besonders die Zeit, bis zu der das Tier zum Lauf startet, soll wesentlich verlängert sein (Eddy u. Howes, Simon u. Eddy). Die Wirkung ist gut reversibel (auch hier scheint ein Vergleich mit den Ergebnissen der Spontanmotilitäts-Messung interessant).

Alkohol läßt sich in seiner Wirkung im Irrgarten-Versuch deutlich erkennen (Miles 1929), besonders bei nicht belohnten Läufen (Miller u. Miles 1956).

Tabakrauch rief eine Verbesserung der Erlernung des Irrgartens nach niedrigeren Dosen hervor (Pechstein u. Reynolds 1957); Phillips (1957) fand keine meßbare Wirkung.

Einzelne Untersuchungen wurden durchgeführt mit Thyreoidea (Carlson 1941), Allylthiourea (Scow 1946), Nebennierenrinde (Wenrick 1955, Riess 1947), der Bestimmung von Cholinesterase im Gehirn (Krech et al. 1954), Diäthylphosphat (Platt u. Wickens 1950), Chloroform, Äther und Stickoxydul (Macht 1920), Opium-Alkaloiden (Macht u. Mora 1921, Eddy u. Ahrens 1955), Cocain (Miles 1929), Hyoscin (Miles 1929), Adenin (Macht 1952), Pregnenolon, einem Vorläufer der Nebennierenrinden-Hormone (McGinnies 1947), Insulin (Berman u. Riess 1942) und Aminosäuren (Zimmerman u. Ross 1944). Deren Ergebnisse hier aufzuzählen, würde zu weit führen.

Zusammenfassend können wir sagen, daß das psychomotorische Muster, wenn es erst einmal gebildet ist, stabil und zuverlässig funktioniert; die Leerwerte sind also befriedigend gleichmäßig. Der Test kann durch Sättigung der Tiere und andere Maßnahmen mehr oder weniger empfindlich gemacht werden. Er kann in sehr verschiedener Weise ausgewertet werden. Seine Durchführung und Auswertung erfordert sehr viel Mühe und Zeit. Man kann ein Tier meist nur ein Mal täglich laufen lassen und es braucht im Durchschnitt etwa 20 Läufe (8 bis 31), bis es die Aufgabe erlernt hat. Dies und die vorwiegend psychologischen Fragestellungen scheinen uns die Gründe dafür zu sein, weshalb bisher nur wenige Versuchsreihen vorliegen, die auch für den Pharmakologen interessant sind.

Die Verwendung bedingter Reflexe

Die Veränderung eines bedingten Reflexes ist häufig zur Prüfung der Wirkung von Arzneimitteln beobachtet worden. Dabei wurden sehr viele verschiedene Arten von Reflexen verwendet. Da es unmöglich ist, alle Variationen dieser Methode auch nur mit einiger Vollständigkeit zu beschreiben, will ich drei verschiedene herausgreifen, die mir typisch für ganze Gruppen von Untersuchungen zu sein scheinen. Die Aufzählung der mit Medikamenten gemachten Versuche erfolgt dann ohne feinere Unterscheidung der Methodiken, was einen Vergleich der Ergebnisse unmöglich macht. Leider waren mir die Arbeiten russischer Autoren nicht zugänglich — auf entsprechende Bitten um Literatur erhielt ich keine Antwort. Dies ist bedauerlich, denn es scheint, daß gerade in Rußland viele pharmakologische Experimente mit bedingten Reflexen angestellt worden sind.

1. Der apparativ einfachste Typ wurde z. B. von Courvoisier et al. (1953) zur Prüfung des Chlorpromazin Largactil (WZ) verwendet. Eine Ratte muß auf ein Klingelsignal einen senkrechten Stab erklettern, um einen elektrischen Schock am Käfigboden zu vermeiden. Durch die Wirkung von Medikamenten kann sie nun entweder motorisch unfähig werden, dies auszu-

führen (Settlage 1956), oder sie kann die Ausführung vernachlässigen, ohne daß sich motorische Störungen bemerkbar machen (Courvoisier et al. 1953).

2. Die als zweites Beispiel herausgegriffene Methode verwendet den sogenannten Skinner-Kasten (Skinner u. Heron 1937). Hierin kann das Tier durch Herunterpressen einer Taste (was durch elektrischen Kontakt registriert wird) von Zeit zu Zeit ein Futterkügelchen herausrollen lassen. Je nachdem, ob man eine gewisse Zahl von Tastendruckern belohnt, oder ob man, unabhängig von der Druckzahl, den Lohn nach einer gewissen Zeit gibt, bilden sich zwei verschiedene Druckrhythmen heraus, die z. B. gegen Pentobarbital verschieden empfindlich sind (Dews 1955a). Die Registrierung ist kompliziert, aber voll automatisch und erfordert nicht die Anwesenheit des Versuchsleiters.

3. Beim dritten Typ wird das Tier dadurch in eine Konflikt-Situation gebracht, daß der bedingte Reflex, nachdem er fest eingewöhnt ist, durch Erschrecken (z. B. Anblasen) bei Aufnahme des belohnenden Futters gestört wird. Das Tier erlebt einen Konflikt zwischen der Tendenz, das Futter — wie gewohnt — auf das Signal hin zu holen und der Gegentendenz, zu fliehen. Das darauf zu beobachtende typische Verhalten wird durch bestimmte, zentralnervös eng umschrieben angreifende Substanzen unterdrückt, ohne daß sonstige körperliche Nebenerscheinungen auftreten. Mit dieser Methode konnten Jacobsen u. Skaarup (1955) aus einer großen Anzahl chemischer Verbindungen die für sie brauchbarsten herausfinden.

Folgende Substanzen sind mit Hilfe bedingter Reflexe verschiedenster Art untersucht worden:

Barbiturate wurden am häufigsten geprüft; dabei scheint übereinstimmend Reflexzeit und Ausführung der Aufgabe (motorisch) eher beeinflusst zu werden, als der Reflex als solcher (Settlage 1956, Sterling u. Miller 1941, Bailey u. Miller 1951, Dews 1955 a, b, Bättig u. Grandjean 1955, Holten u. Sonne 1955). Barbiturate greifen anscheinend nicht zentral spezifisch in den Reflex ein.

Alkohol wurde von Settlage (1956), Masserman (1945), Conger (1951), Jacobsen u. Skaarup (1955b) und Holten u. Sonne (1955) untersucht. Er scheint besonders die Entwicklung einer „Neurose“ oder deren Weiterbestehen in Konflikt-Situationen reversibel zu verhindern.

Skopolamin beeinflusste nach Dews (1955b) das Verhalten von Tauben im Skinner-Kasten nicht merklich während Jacobsen u. Skaarup (1955b) u. Holten u. Sonne (1955) eine schwache Wirkung mit ihrer Methode in Konflikt-Situationen fanden.

Morphin beeinflusste umgekehrt nach Wikler et al. (1954) Ratten im Skinner-Kasten, aber nach Holten u. Sonne (1955) nicht das „neurotische“ Verhalten in Konflikt-Situationen.

Tetraäthylammonium verlangsamt das Tier und läßt die Schreckreaktion geringer werden, was Auld (1951) als Furcht-vermindernde Wirkung deutete, Davitz (1953) als Verhinderung der Auslöschung des Erlernten, Brady (1955) als Herabsetzung der motorischen Aktivität. Dies zeigt deutlich, wie schwer eine Erklärung selbst eindeutiger Versuchsergebnisse mit tierpsychologischen Methoden ist.

Einzelne Untersuchungen: Prostigmin wurde von James u. Ginsburg (1949), Atropin und Chlorpromazin von Holten u. Sonne (1955), Rauwolfia serpentina (Reserpin, WZ) von Dews (1955) und Holten u. Sonne (1955), Benzilsäure-dimethylamino-äthylester-HCl, Benactyzine, WZ) von Jacobsen u. Sonne (1955), Vitamin B₁-Mangel von Zella Luria (1955) und Biel u. Wickens (1941), Schock mit und ohne Äther von Hunt et al. (1953), Coffein und Benzedrin von Skinner u. Heron (1937), Bättig u. Grandjean (1955), Streptomycin und seine Derivate von Keller et al. (1955), Curare von Girden u. Culler (1957) und Harlow u. Settlage (1959), Glutaminsäure von Zabarenko et al. (1951) und Magnesium-Mangel von Patton u. Lazovik (1946) geprüft.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Autoren durch die Variation der Methodik schwierig, die Methode als solche aber äußerst empfindlich für die Wirkung von Medikamenten und differenzierend erscheint. Eine Zusammenfassung, die auch auf die widersprechenden Ergebnisse hinweist, findet sich bei Munn (1950).

Der Drei-Tische-Test

Die Fähigkeit, zwei getrennte Eindrücke zu kombinieren, prüft man mit dem Drei-Tische-Test. Die Ratte lernt, zeitlich getrennt, Futter und eine bestimmte Tischform kennen, um dann im Versuch durch Kombination der Erinnerungsbilder unter 3 Tischen den richtigen zu wählen. Die Methode wurde hauptsächlich dazu verwendet, feinste Störungen nach Hirnresektion zu messen (z. B. Maier 1952).

Ergebnisse: So geprüft ergab die chronische Applikation von Naphenobarbital (110 Mal gegeben) von Mendenhall (1940) eine deutliche Beeinträchtigung der Leistung; Natriumbromid, von Ha-

milton u. Harned (1944) untersucht, hinterließ nur lang anhaltende Schäden, wenn die Tiere gleichzeitig mangelhaft ernährt wurden. An Morphin gewöhnte Affen zeigten nach Spragg (1940) bessere Leistungen als vorher, nachdem sie ihre Injektion bekommen hatten, Ratten konnten nach Hamilton u. Maher (1947) nach Glutaminsäure-Gaben die Aufgabe schneller lösen, und Maier u. Longhurst (1950) fanden nach Lactose-Diät bei wachsenden Raten bessere Leistungen als ohne Lactose.

Nach einer anderen Methode müssen die Tiere lernen, zwischen zwei Möglichkeiten (z. B. zwei verschieden hellen Türen) zu unterscheiden.

Ergebnisse: Maier u. Ellen (1951) prüften auf diese Weise die Verfüterung von Lactose mit positivem Ergebnis, Burnham u. Leonard (1941) die Wirkung von Hypophysektomie und Thyreoidektomie, Marx (1950b) die Wirkung der Dauerapplikation von Pentobarbital, Fromherz (1927) Alkohol, Chloroton, Barbiturate, Antipyretica und Morphin und Phillips (1957) den Einfluß des Tabakrauches.

Der oberflächliche Vergleich dieser und der vorher beschriebenen Drei-Tisch-Methode scheint die zweite als weniger empfindlich für Störungen durch Medikamente zu erweisen. Für eine gründliche Beurteilung sind die Methoden nicht einheitlich genug angewendet worden.

Abänderung angeborener Verhaltensweisen

Ein wohl erst im Beginn seiner Entwicklungsmöglichkeiten stehendes Verfahren zur Prüfung von Arzneimitteln stellt die Beobachtung und Registrierung angeborener, mehr oder weniger stereotyp ablaufender Verhaltensweisen dar.

Am häufigsten wurde der Einfluß von Sexualhormonen auf den Geschlechtstrieb beschrieben. Dabei wird das Copulationsverhalten um der Einheitlichkeit der Beobachtung willen in 4 bis 7 Stadien eingeteilt, deren Eintritt oder Fehlen dann nach einem Punktsystem quantitativ ausgewertet werden kann (Ball 1937, 1939, 1940, Stone 1938, Sollenberger u. Hamilton 1939, Seward 1940, Beach u. Holtzucker 1949, Birch u. Clark 1950, Grunt u. Young 1953). Es wird regelmäßig eine Steigerung des so gemessenen „Geschlechtstriebes“ gefunden.

Ergebnisse:

Bruner u. Cunningham (1939) finden das Copulationsverhalten nach Thymus-Extrakten reduziert, Stellar (1951) findet keinen Einfluß von Schilddrüsen-Präparaten auf das Hamstern, während Evans u. Klapp (1940) durch Verfütern von Schilddrüsen-Extrakten an *Anolis carolinensis* eine schnellere und heftigere Reaktion in der Verteidigung ihres Territoriums beobachteten; Chance (1948) beschreibt eine merkwürdige Beeinflussung des sozialen Verhaltens von Mäusen unter dem Einfluß von Amphetamin, Joel u. Hinger (1926) das Vorhandensein oder Fehlen von Abstinenz-Symptomen bei Ratten nach Morphin und anderen zentralen Analgetica, Stone u. Walker (1949) ein merkwürdig gestörtes Nestbau-Verhalten von trächtigen Ratten nach Schocks; die gleichen Schocks, in Äther-Narkose appliziert, lassen das Nestbau-Verhalten unbeeinflusst, Witt (1956) faßt eine Reihe von Arbeiten zusammen, in denen das durch Medikamente gestörte Verhalten von Spinnen beim Bau ihrer Netze in der Photographie messend erfährt wird.

Zusammenfassung und Schluß:

Wir können feststellen, daß tierpsychologische Methoden hervorragend geeignet sind zur Erkennung der Wirkungen von Medikamenten, die das Zentralnervensystem beeinflussen. Sie haben sich mehr zur vergleichenden Untersuchung von verschiedenen Substanzen in großen Reihen bewährt als zur Klärung von Problemen der menschlichen Psychologie. Es kommt weniger auf die Variation der Methodik als vielmehr auf die Sammlung von Erfahrung mit großen Prüfreihen an, wenn solche Untersuchungen brauchbare Ergebnisse für die Arzneimittelforschung liefern sollen. Tierpsychologische Methoden haben in der experimentellen Pharmakologie durchaus ihre Daseinsberechtigung, wo sie durch keine anderen Methoden ersetzt werden können. Die wichtigsten tierpsychologischen Methoden und ihre Ergebnisse werden beschrieben.

Summary:

Methods of Animal Psychology used in Drug Research
Methods of animal psychology are ideally suited for the identification of the action of drugs influencing the central nervous system. They have proved valuable in comparative investigations of large series

of different substances rather than for the elucidation of problems of human psychology. In order to obtain useful information in drug research, it is more important to compile experience in large test series than to develop new variations of methods. Methods of animal psychology are well worth while in experimental pharmacology provided they cannot be replaced by other methods. The most important methods of animal psychology and the results they yielded are described.

Literatur:

- Abreu, B., Tufts, R., Coutolenc, M., Feder. Proc. 5, 161 (1946)
Adams, R., Harvey Lectures Ser. 37, 168 (1941/42)
Armitage, S. G., J. comp. Psychol. 45, 146 (1952)
Auld, F., J. comp. Psychol. 44, 565 (1951)
Baettig, K., Grandjean, E., Helvet. Physiol. Acta (1955), im Druck
Bailey, C., Miller, N., J. comp. Psychol. 44, 205 (1951)
Ball, J., J. comp. Psychol. 24, 155 (1957); 28, 275 (1959); 29, 151 (1940)
Barlow, O., Duncan, J., Gledhill, J., J. Pharmac. exp. Therap. 41, 567 (1951)
Beach, F., Holtzucker, M., J. comp. Psychol. 42, 455 (1949)
Becker, R., Donnell, W., J. comp. Psychol. 45, 153 (1952)
Berman, L., Riess, B., Science 95, 511 (1942)
Bernhardt, K., J. comp. Psychol. 22, 274 (1956)
Bernhardt, K., Herbert, R., J. comp. Psychol. 24, 265 (1957)
Biel, W. C., Wickens, D. D., J. comp. Psychol. 32, 329 (1941)
Birch, H. G., Clark, G., J. comp. Psychol. 43, 181 (1950)
Blume, W., Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 149, 129 (1950)
Böhmer, R., Inaug. Diss. Tübingen, 1948
Boughton, L. L., J. Amer. Pharmaceut. Ass. 31, 240 (1942)
Brady, J. V., J. comp. Psychol. 46, 507 (1953)
Bruner, J., Cunningham, B., J. comp. Psychol. 27, 69 (1939)
Bunch, M., Mueller, C., J. comp. Psychol. 32, 569 (1941)
Burnham, R. W., Leonard, S. L., J. comp. Psychol. 31, 235 (1941)
Carlson, W. S., J. comp. Psychol. 32, 475 (1941)
Chance, M., Behaviour 1, 64 (1948)
Chen, K. K., Sympos. Sed. Hypn. Drugs, Baltimore (1954)
Conger, J. J., Quart. J. Stud. Alc. 12, 1 (1951)
Cook, L., Toner, J., Fellows, E., J. Pharmacol. exp. Therap. 111, 151 (1954)
Cornsweet, A., J. comp. Psychol. 26, 209, 387 (1958); 27, 165 (1959); 31, 499 (1941)
Courvoisier, S., Fournel, J., Ducrot, R., Kolsky, M., Koetschet, P., Arch. internat. Pharmacodyn. 92, 505 (1955)
Davitz, J., J. comp. Psychol. 46, 311 (1953)
Dews, P., Brit. J. Pharmac. 8, 46 (1953); J. Pharmacol. exp. Therap. 115, 595 (1955a); Fed. Proceed. 14, 1075 (1955b)
Dille, J., Hazleton, L., J. Pharmacol. exp. Therap. 67, 276 (1959)
Druckrey, H., Köhler, G., Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 185, 106 (1956)
Druckrey, H., Müller, E., Stuhlmann, M., Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 185, 221 (1957)
Eddy, N., J. Pharmacol. exp. Therap. 35, 45 (1928)
Eddy, N., Morphin, in Pharmacol. of Opium Alkaloids, Washington (1941)
Eddy, N., Ahrend, B., Amer. J. Psychol. 47, 614 (1955)
Eddy, N., Morphin, in Pharmacol. of Opium Alkaloids, Washington (1955)
Evans, L., Clapp, M., J. comp. Psychol. 29, 277 (1940)
Finger, F., Bice, R., Day, W., J. comp. Psychol. 45, 165 (1952)
Forst, W., Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 189, 288 (1958); 192, 257 (1959)
Fromherz, K., Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 121, 275 (1927)
Girden, E., Culler, E., J. comp. Psychol. 23, 261 (1937)
Girndt, O., Huhn, O., Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 183, 256 (1956)
Goodman, L., Toman, J., Swinyard, E., Arch. internat. Pharmacodyn. 78, 144 (1949)
Gross, F., Tripod, J., Meier, R., Schweiz. Med. Wschr. 85, 305 (1955)
Grunt, J., Young, W., J. comp. Psychol. 46, 158 (1953)
Haas, H., Zipf, F., Arch. exp. Pharmacol. Pathol. 206, 683 (1949)
Haffner, F., Klin. Wschr. 17, 1251 (1937)
Hamilton, H. C., Harned, B. K., J. Psychol. 18, 185 (1944)
Hamilton, H. C., Maher, B., J. comp. Psychol. 40, 465 (1947)
Harlow, H., Settler, P., J. comp. Psychol. 27, 45 (1959)
Harned, B. K., Cunningham, R., Gill, E., Science 116, 569 (1952)
Hausehold, F., Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 191, 465 (1959)
Heron, W. C., Carlson, W. S., J. comp. Psychol. 32, 507 (1941)
Holden, C. H., Sonne, E., Acta pharmac. toxicol. 11, 148 (1955)
Hondelink, H., Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 163, 662 (1952)
Hoppe, J. O., J. Pharmacol. exp. Therap. 100, 535 (1950)
Hunt, H., Yermberg, P., Lawlor, W., J. comp. Psychol. 46, 64 (1953)
Hurder, W., The Amer. Psychol. 5, 254 (1950); J. comp. Psychol. 44, 475 (1951)
Hurder, W., Sanders, A., J. comp. Psychol. 46, 61 (1953)
Jacobsen, E., Skaarup, Y., Act. pharmacol. toxicol. 11, 117 (1955a); 11, 125 (1955b)
Jacobsen, E., Sonne, E., Act. pharmacol. toxicol. 11, 135 (1955)
Jakway, I., J. comp. Psychol. 26, 157 (1958)
James, W., Ginsburg, B., J. comp. Psychol. 42, 6 (1949)
Jay, G., Proc. Soc. exp. Biol. Med. 90, 378 (1955)
Joel, E., Hinger, A. E., Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 115, 354 (1926)
Keller, H., Krüpe, W., Sous, H., Mückter, H., Arzneim.-Forsch. 5, 170 (1955)

- Kewitz, H., Reinert, H., Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **215**, 95 (1952)
- Kniazuk, M., Molitor, H., J. Pharmacol. exp. Therap. **80**, 362 (1944)
- Koch, F. E., Zschr. ges. exp. Med. **106**, 445 (1939)
- Kochmann, M., Kunz, H., Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **181**, 421 (1956)
- Krech, D., Rosenzweig, M., Bennett, E., Krüchel, B., Science **120**, 994 (1954)
- Lashley, K. S., Psychobiology **1**, 141 (1917)
- Loewe, S., Studies on the Pharmacol. Marihuana, Lancaster (1944)
- Löken, R. D., J. comp. Psychol. **32**, 11 (1941)
- Macht, D., Bull. Johns Hopkins Hospital **31**, 167 (1920); Proc. Soc. exp. Biol. Med. **29**, 953 (1952)
- Macht, D., Bloom, W., J. Pharmacol. exp. Therap. **17**, 21 (1921)
- Macht, D., Mora, C., J. Pharmacol. exp. Therap. **16**, 219 (1921)
- Maier, N., J. comp. Neurol. **54**, 45 (1952)
- Maier, N., Ellen, P., J. comp. Psychol. **44**, 551 (1951)
- Maier, N., Longhurst, J., J. comp. Psychol. **43**, 375 (1950)
- Malorny, G., Arzneim.-Forsch. **5**, 252 (1955)
- Marx, M. H., J. comp. Psychol. **41**, 82 (1948a); **41**, 364 (1948b); **42**, 315 (1949); **45**, 396 (1950a); **43**, 428 (1950b)
- Masserman, J. H., Trans. N.Y. Acad. Science Ser. 2, **7**, 61 (1945)
- Maurer, S., J. comp. Psychol. **20**, 385 (1955a); **20**, 389 (1955b)
- Maurer, S., Tsai, L. S., Science **70**, 456 (1929)
- McGinnies, E., J. comp. Psychol. **40**, 589 (1947)
- Meier, G., Bunch, M., J. comp. Psychol. **43**, 436 (1950)
- Mendenhall, M., J. comp. Psychol. **29**, 257 (1940)
- Miles, W. R., Amer. J. Physiol. **90**, 451 (1929); Methods in Med. Research **3**, 208 (1950)
- Miller, N. E., Miles, W. R., J. comp. Psychol. **20**, 397 (1955); **21**, 179 (1956)
- Minkowsky, W., J. comp. Psychol. **28**, 349 (1939)
- Molitor, H., Pick, E. P., Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **115**, 318 (1926)
- Moore, J., Matthias, M., J. comp. Psychol. **19**, 487 (1935)
- Muenzinger, K., Poe, E., Poe, C., J. comp. Psychol. **23**, 59 (1957)
- Munn, N. L., The Behaviour of the Rat, An Introduction to Animal Psychology, Boston 1935 u. 1950
- Nathan, P., Aprison, M., Hinnich, H., Proc. Soc. exp. Biol. Med. **90**, 364 (1955)
- Patton, R., Lazovik, A., J. comp. Psychol. **39**, 265 (1946)
- Pechstein, L., Reynolds, W., J. comp. Psychol. **24**, 459 (1957)
- Pelikan, W., Unna, K., The Modern Hospital, Dec. 1952
- Perez-Cirera, R., Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **180**, 111 (1956)
- Pfeiffer, C., Foster, M., Slight, D., J. Pharmacol. exp. Therap. **67**, 507 (1959)
- Pfeifer, E., Häusler, H., Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **215**, 415 (1952)
- Phillips, H., J. comp. Psychol. **24**, 471 (1957)
- Platt, C., Wickens, D., The Amer. Psychol. **5**, 254 (1950)
- Plant, O., Pierce, L., J. Pharmacol. exp. Therap. **35**, 329 (1928)
- Poe, E., Poe, C., Muenzinger, K., J. comp. Psychol. **22**, 69 (1956)
- Poe, C., Poe, E., Muenzinger, K., J. comp. Psychol. **23**, 67 (1957)
- Poe, E., Poe, C., Muenzinger, K., J. comp. Psychol. **27**, 211 (1959)
- Poe, E., Wood, A., Poe, C., Muenzinger, K., Univ. Colorado Stud. **23**, 147 (1956)
- Porter, P., Griffin, C., J. comp. Psychol. **43**, 1 (1950)
- Porter, P., Griffin, A., Stone, C., J. comp. Psychol. **44**, 545 (1951)
- Porter, P., Stone, C., J. comp. Psychol. **40** (1947)
- Reed, J. D., Psychol. Bull. **44**, 393 (1947)
- Riess, B., J. comp. Psychol. **40**, 9 (1947)
- Riesser, O., Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **189**, 151 (1938)
- Riesser, O., Hadrossek, A., Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **155**, 139 (1930)
- Rosenzweig, M., Krech, D., Bennett, E., Sympos. Univ. Wisconsin, August/Sept. 1955
- Rothlin, E., Cerletti, A., Helvet. Physiol. Acta **10**, 319 (1952)
- Schaefer, K. P., Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **226**, 505 (1955)
- Schlagintweit, E., Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **131**, 212 (1928)
- Schulte, J., Reif, E., Bacher, J., Lawrence, W., Tainter, M., J. Pharmacol. exp. Therap. **71**, 62 (1941)
- Schulte, J., Tainter, M., Dille, J., Proc. Soc. exp. Biol. Med. **42**, 242 (1939)
- Seow, R. O., J. comp. Psychol. **39**, 359 (1946)
- Seevers, M., J. Pharmacol. exp. Therap. **56**, 147 (1956a); **56**, 157 (1956b); Ann. N.Y. Acad. Sci. **51**, 98 (1948)
- Seitlage, P., J. comp. Psychol. **22**, 359 (1936)
- Seward, J., J. comp. Psychol. **30**, 261 (1940)
- Siegel, P., McGinnies, E., Box, J., J. comp. Psychol. **42**, 417 (1949)
- Simon, A. K., Eddy, N. B., Amer. J. Psychol. **47**, 597 (1935)
- Skinner, B. F., Heron, W. T., Psychol. Rec. **1**, 340 (1937)
- Skinner, B. F., Young, P., J. Pharmacol. exp. Therap. **91**, 144 (1947)
- Sollenberger, R., Hamilton, J., J. comp. Psychol. **28**, 81 (1959)
- Sollmann, T., Annual of Pharmacology, Philadelphia 1954
- Spragg, S., Comp. Psychol. Monogr. **15**, Nr. 7 (1940)
- Stellar, E., J. comp. Psychol. **44**, 290 (1951)
- Sterling, K., Miller, J., Amer. J. Psychol. **54**, 92 (1941)
- Stevens, H., J. comp. Psychol. **24**, 441 (1937)
- Stewart, C. C., Am. J. Physiol. **1**, 40 (1898)
- Stone, C., J. comp. Psychol. **25**, 445 (1938)
- Stone, C., Walker, A. H., J. comp. Psychol. **42**, 429 (1949)
- Storm van Leeuwen, W., J. Pharmacol. exp. Therap. **17**, 169 (1921)
- Strieder, J., Inaug.-Diss. Tübingen, 1949
- Swinyard, E., J. Amer. Pharm. Ass. **37**, 201 (1949)
- Tainter, M., Whitsell, L., Dille, J., J. Pharmacol. exp. Therap. **67**, 56 (1959)
- Thompson, R. E., Endocrinology **59**, 62 (1946)
- Toman, J., Neurology **1**, 444 (1951)
- Tripod, J., Helvet. Physiol. Acta **10**, 403 (1952)
- Tripod, J., Bein, H. J., Meier, R., Arch. internat. Pharmacodyn. **96**, 406 (1954)
- Volkmer, E., Winter, H., Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **221**, 441 (1954)
- Walton, R., Martin, M., Keller, J., J. Pharmacol. exp. Therap. **62**, 259 (1938)
- Waterman, F., Science **106**, 499 (1947)
- Watson, J. B., Behavior, Holt, 1914
- Weidmann, H., Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **214**, 497 (1952)
- Wenrick, J. E., J. comp. Psychol. **20**, 245 (1955)
- Westermann, G., Inaug. Diss. Kiel, 1951
- Wikler, A., J. Pharmacol. exp. Therap. **80**, 176 (1944)
- Wikler, A., Hill, H. E., Belleville, R. E., Feder. Proc. **13**, 417 (1954)
- Williams, G., O'Brien, C., J. comp. Psychol. **23**, 457 (1957)
- Winter, C. A., Flataker, L., J. Pharmacol. exp. Therap. **103**, 95 (1952)
- Witt, P. N., Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **208**, 185 (1948)
- Witt, P. N., Arzneim.-Forsch. **6**, im Druck
- Wolf, J., Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **214**, 14 (1951)
- Wynngaarden, J. B., Woods, L. A., Ridley, R., Seevers, M., J. Pharmacol. exp. Therap. **95**, 322 (1949)
- Zabarenko, L., Pilgrim, F., Patton, R., J. comp. Psychol. **44**, 126 (1951)
- Zella Luria, J. comp. Psychol. **46**, 358 (1953)
- Zieve, L., Psychol. Rec. **1**, 593 (1937)
- Zimmerman, F. T., Ross, S., Arch. Neurol. Psychiat. **51**, 446 (1944)