

ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG

16. Beiheft

Tierexperimentelle Untersuchungen
über den Schmerz und seine
pharmakologische Beeinflussung

Von

Priv.-Doz. Dr. Friedrich Hoffmeister

Abteilungsvorstand im Institut für Pharmakologie
der Farbenfabriken Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld



EDITIO CANTOR KG / AULENDORF i. WÜRTT.

*Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Prof. Dr. Dr. W. Wirth
gewidmet*

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung behält sich der Verlag auf unbefristete Zeit vor. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. Das Fehlen des Symbols ® nach Namen bedeutet nicht, daß der Name nicht durch Warenzeichen geschützt ist.

Satz und Druck: F. Oechelhäuser, Kempten
Einband: Großbuchbinderei Moser, Weingarten

Inhaltsverzeichnis

I. Bemerkungen zur Neurophysiologie und Pathologie des Schmerzes	5
II. Bemerkungen zur Erfafbarkeit von Schmerz und Analgesie beim Tier	7
III. Fragestellung der vorliegenden Untersuchung und Beschreibung der verwendeten Analgetica	8
IV. Untersuchungen über den Einfluß der Analgetica auf Schmerzreaktionen der Ratte nach der Methode von Carroll u. Lim	
A) Neurophysiologische Vorbemerkungen	13
B) Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen	14
C) Bemerkungen zu den experimentellen Ergebnissen an der Ratte	26
V. Untersuchungen über den Einfluß von Analgetica auf Schmerzreaktionen des Kaninchens	
A) Neurophysiologische Vorbemerkungen	30
B) Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen	31
C) Bemerkungen zu den experimentellen Ergebnissen am Kaninchen	35
VI. Untersuchungen über Kombinationswirkungen	
A) Ergebnisse	36
B) Besprechung der Ergebnisse	43
VII. Untersuchungen über die zentrale Schaltung und Erregungsleitung der Schmerzreaktionen bei Ratte und Kaninchen	
A) Untersuchungen über die Reaktionen VN, V und MA der Ratte	45
B) Untersuchungen über die Leckreaktion und den Kieferöffnungsreflex des Kaninchens	51
C) Diskussion der Schlußfolgerungen, die sich aus der topischen Analyse der Schmerzreaktionen für die Bewertung analgetischer Wirkungen an Ratte und Kaninchen ergeben	51
VIII. Elektroencephalographische Untersuchungen	
A) Möglichkeiten der Differenzierung analgetischer Wirkungen mit Hilfe des EEG	54
B) Einfluß von Analgetica auf das Elektroencephalogramm	
1. Einfluß auf das EEG der Ratte	57
2. Einfluß auf das EEG des Kaninchens	63
3. Einfluß auf das EEG der Katze	
a) Visuelle Auswertung des EEG	63
b) Analyse des EEG	64
c) Evoked potentials	74
C) Besprechung der elektroencephalographischen Untersuchungen	78
IX. Diskussion	82
X. Zusammenfassung und Summary	89

XI. Anhang	
A) Vokalisationstest an der Ratte	
1. Technische Einrichtungen	91
2. Methodik	93
3. Rechnerische Verarbeitung der Ergebnisse	94
4. Darstellung der Ergebnisse	95
B) Zahntest am Kaninchen	
1. Technische Einrichtungen	102
2. Methodik	102
3. Rechnerische Verarbeitung der Ergebnisse	104
4. Darstellung der Ergebnisse	104
C) Neurophysiologische Untersuchungen an der Ratte	109
D) Neurophysiologische Untersuchungen am Kaninchen	
1. Hirndurchschneidungen	109
2. Elektrolytische Koagulationen	110
E) Elektroencephalographische Untersuchungen	
1. Technische Einrichtungen	110
2. Methodik	110
XII. Literaturverzeichnis	112

I. Bemerkungen zur Neurophysiologie und Pathologie des Schmerzes

Der Schmerzsinne ist im Unterschied zum Gesichts-, Gehör- oder Geruchssinn nicht für die Aufnahme einer bestimmten Reizqualität eingerichtet. Bei ausreichender Intensität können die verschiedensten mechanischen, thermischen, elektrischen oder chemischen Reize Schmerzen hervorrufen. Darüber hinaus können aber auch optische oder akustische Reize, wenn sie nur stark genug sind, zu Schmerzen führen. Der Schmerz als sensorisches Phänomen ist demnach mehr an die Quantität als an die Qualität des Reizes gebunden, also ein unspezifisches Signal für jedes „Zuviel“ an spezifischer Reizenergie (Noordenbos 1959a).

Diese Interpretation reicht aber nicht aus, um den Begriff Schmerz zu charakterisieren und zu verstehen. Der Schmerz ist zwar eine Folge von Reizeinwirkung und Reizperzeption, darüber hinaus, wie andere Sinneseindrücke auch, das Ergebnis eines Reizverarbeitungsprozesses, an dem höher im Zentralnervensystem lokalisierte Strukturen beteiligt sind. Dadurch wird sein von der peripheren Perzeption vorgegebener quantitativer Charakter – seine der Reizstärke entsprechende Intensität – modifiziert und gewinnt die gerade den menschlichen Schmerz kennzeichnende „Schmerzeigenart“.

Schmerz kann empfunden werden, d. h. eine bewußte und zutreffende Wahrnehmung von Schmerzafferenzen ohne stärkere Beteiligung der Affektivität sein. Er kann aber auch gefühlt werden, d. h. eine Veränderung des psychischen Zustandes hervorrufen, insbesondere eine Veränderung der Affektivität und dadurch einen von Reizart und Intensität nahezu unabhängigen Charakter annehmen (Dallenbach 1939, Auersperg 1963a). (Man denke nur an den extremen Fall des seelischen „Schmerzes“, der keine sinnesphysiologische Grundlage hat).

Die Schmerzempfindung ist ein Element des sog. exteroceptiven Schmerzes. Dieser wird im Zentralnervensystem scharf projiziert („empfunden“), so daß der auslösende Ort in der Peripherie lokalisiert und eine mehr oder weniger sinnvolle Maßnahme zur Beseitigung des Reizes getroffen werden kann. Seine biologische Bedeutung liegt in der Funktion als „Warner“ vor schädlichen Einflüssen (Auersperg 1963b).

Das Schmerzgefühl ist demgegenüber ein Element des interoceptiven Schmerzes. Durch ihn werden Ort und Art des Schmerzreizes im Zentralnervensystem nur ungenügend oder sogar unrichtig erfaßt, so daß der Organismus keine Möglichkeit besitzt, sich der Noxe durch sinnvolle Gegenmaßnahmen zu entziehen. Er verändert infolgedessen die psychische Einstellung zu dem Schmerzgeschehen. Das Individuum fühlt sich krank und setzt das befallene Organ nach Möglichkeit außer Funktion (Beecher 1961). Die Entstehung dieser verschiedenen Schmerzarten ist wahrscheinlich auf unterschiedliche Beteiligung von Schmerzleitungs- und Schmerzprojektions-Systemen bei der Vermittlung von Schmerzafferenzen an das Bewußtsein zurückzuführen.

An der Schmerzleitung sind zwei bis in die Peripherie reichende nervale Systeme beteiligt; ein langsam leitendes multisynaptisches und ein schnell leitendes oligosynaptisches System (Noordenbos 1959b). Werden beide Systeme in adaequater Weise angeregt, befinden sie sich also im Gleichgewicht, so resultiert das Erregungsmuster des exteroceptiven Schmerzes. Überwiegt das langsam leitende System, so entsteht das Muster des interoceptiven Schmerzes.

Auf verschiedenen Ebenen der Schmerzbahn befinden sich für beide Schmerzleitungssysteme gemeinsame Integrationszentren. Diese stellen funktionelle Untereinheiten mit bestimmten Aufgaben dar und können deshalb als Projektionsebenen des Schmerzgeschehens in verschiedenen Anteilen des Zentralnervensystems aufgefaßt werden. Sie stehen unter Kontrolle von jeweils übergeordneten Integrationszentren (Ebbecke 1947, 1955; Erbslöh 1953; Hagbarth u. a. 1963).

So wird z. B. ein schmerzhafter Reiz an einer Hinterextremität mit dem Flexor-Reflex beantwortet. Integrationsebene dieses Reflexes ist das Lumbalmark. Reicht der Reflex für die Abwehr der Noxe nicht aus, so werden höhere Teile des Zentralnervensystems rekrutiert, z. B. Reflexbewegungen weiterer Extremitäten. Integrationsebene ist jetzt das Rückenmark als Ganzes. Werden zur endgültigen Abwehr des Schmerzreizes weitere Handlungen benötigt, so schalten sich fortlaufend auf höherer Ebene des Zentralnervensystems gelegene Integrationszentren in die Reizbeantwortung ein, bis die Noxe durch eine geeignete Handlung beseitigt ist (Dell 1963).

Störungen in der Eigenfunktion von Integrationszentren oder in ihrer Kontrolle durch übergeordnete Regelkreise auf jeder Ebene des Zentralnervensystems verursachen erhebliche Fehler bei der Interpretation und Verarbeitung von Schmerzafferenzen. Diese Fehler können als motorische Fehlhandlungen oder vegetative Fehlsteuerungen in Erscheinung treten, sie können aber auch in einer inadäquaten psychischen Einstellung gegenüber dem Schmerz zum Ausdruck kommen.

Der vielschichtige Aufbau des Schmerzleitungs- und Verarbeitungssystems macht es verständlich, daß auch die Pharmakotherapie des menschlichen Schmerzes nicht nur ein quantitatives Problem ist. Die klinische Erfahrung hat gezeigt, daß bestimmte Analgetica oder Analgetica-Kombinationen bei dem einen Schmerzzustand gut und bei Schmerzen anderen Typs nicht oder nur schlecht wirksam sind. Diese Spezifität für bestimmte Schmerzarten kann am besten durch die Annahme von unterschiedlichen Angriffspunkten an den verschiedenen Schmerzprojektionsebenen des Zentralnervensystems erklärt werden.

II. Bemerkungen zur Erfäßbarkeit von Schmerz und Analgesie beim Tier

Die Möglichkeiten der modernen Chemie, immer neue Stoffe und damit auch potentielle Analgetica zu synthetisieren, machten es notwendig, Methoden zu entwickeln, mit deren Hilfe analgetische Wirkungen auch im Tierexperiment erfaßt werden können. Es lag nahe, die Reaktionen von Tieren auf schmerzhafte Reize zu beobachten und das Ausbleiben dieser Reaktion unter der Einwirkung von Pharmaka als analgetischen Effekt zu werten. Diese Schmerzreaktionen von Tieren sind, neurophysiologisch gesehen, teils einfache Reflexe, die über relativ niedrige Integrationsebenen verlaufen können, teils komplizierte Vorgänge, die Empfinden, Erkennen, Abwägen von Möglichkeiten und Entschluß zu einer bestimmten Reaktion enthalten, d. h. auf hoher Integrationsebene ablaufen. Die Topik der hierbei beteiligten Reflex- oder Integrationsebenen ist nur in wenigen Fällen bekannt.

So haben Irwin u. a. (1951) und Bonnycastle (1961) gezeigt, daß die durch strahlende Wärme ausgelöste Schwanzreaktion der Ratte und ein in der angelsächsischen Literatur als „twitch“ bezeichnetes charakteristisches Zucken der Haut auch nach Durchtrennung des Rückenmarks auftreten, d. h. Spinalreflexe sind. Nach Wirth (1952) geben decortizierte Ratten auf Schmerzreize bei etwa derselben Reizschwelle Laute von sich (Piepsen) wie intakte Tiere. Die Integrationsebene dieser Reaktion umfaßt also nicht den Cortex. Im Unterschied hierzu wird das durch Wärmereiz ausgelöste Pfotenlecken von Ratten, da es nach Abtrennung des Cortex nicht mehr hervorgerufen werden kann, offensichtlich im Cortex integriert (Herr u. a. 1953).

Genauere Analysen, die den Verlauf der intrazentralen Erregungsleitung von Schmerzreaktionen in verschiedenen Ebenen des Zentralnervensystems erfassen, liegen unseres Wissens mit Ausnahme der Untersuchungen von Carroll u. Lim (1960) und eigenen Versuchen (Hoffmeister 1962), auf die später noch eingegangen wird, nicht vor. Insbesondere sind die meisten der zur Untersuchung von Analgetica verwendeten komplexeren Schmerzreaktionen in dieser Hinsicht überhaupt nicht untersucht*).

Infolgedessen basiert ein Großteil unseres Wissens über den Schmerz von Tieren und seine pharmakologische Beeinflußbarkeit auf quantitativen Daten über den Einfluß von Pharmaka auf Schmerzreaktionen, deren physiologische Bedeutung häufig unklar und deren neurophysiologische Grundlagen meistens unbekannt sind.

*) Einzelheiten hierüber und über die bisher bekannt gewordenen Analgesiemethoden können den folgenden Arbeiten entnommen werden: Miller 1948, Ben-Bassat u. a. 1959, O'Dell 1961, Frommel u. a. 1958, Vacher u. a. 1964, Hoffmeister u. a. 1963, Collier 1964, Evans 1964.

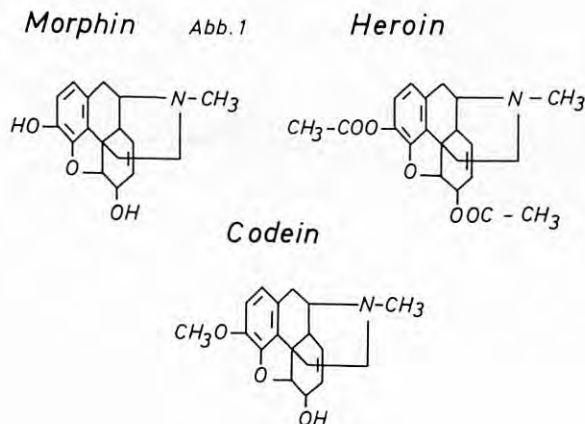
III. Fragestellung der vorliegenden Untersuchung und Beschreibung der verwendeten Analgetica

Tierexperimentelle Untersuchungen über den Angriffspunkt und den Wirkungstyp von Analgetica liegen, wie bereits dargelegt, nur in geringer Zahl vor. Wir haben deshalb nach Methoden gesucht, die es ermöglichen, auch im Tierexperiment eine qualitative Analyse des Schmerzes (d. h. der Schmerzreaktionen) und seiner pharmakologischen Beeinflussbarkeit durchzuführen.

Geht man hierbei von der grundlegenden Bedeutung der auf verschiedenen Ebenen des Zentralnervensystems gelegenen Schmerzprojektionsebenen für die Erfassung des Schmerzgeschehens aus, so erscheinen diejenigen Versuchsanordnungen besonders geeignet, die es ermöglichen, das Verhalten mehrerer, über verschiedene Anteile des Zentralnervensystems verlaufender Schmerzreaktionen am gleichen Tier und zur gleichen Zeit zu untersuchen.

In einer früher durchgeführten Untersuchung (Hoffmeister 1962) konnten wir zeigen, daß ein Schmerzreflex des Kaninchens, dessen Reflexbogen über Pons und Medulla verläuft, durch Narkotica und zentrale Relaxantien in anderer Weise beeinflusst wird als eine durch den gleichen Reiz ausgelöste, über den Thalamus geleitete Schmerzreaktion. Diese Methode und eine von Carroll u. Lim 1960 angegebene Versuchsanordnung an Ratten, die es ermöglicht, drei über verschiedene Integrationsebenen des Zentralnervensystems verlaufende Schmerzreaktionen gleichzeitig zu untersuchen, schienen uns für die Ziele der vorliegenden Arbeit am besten geeignet.

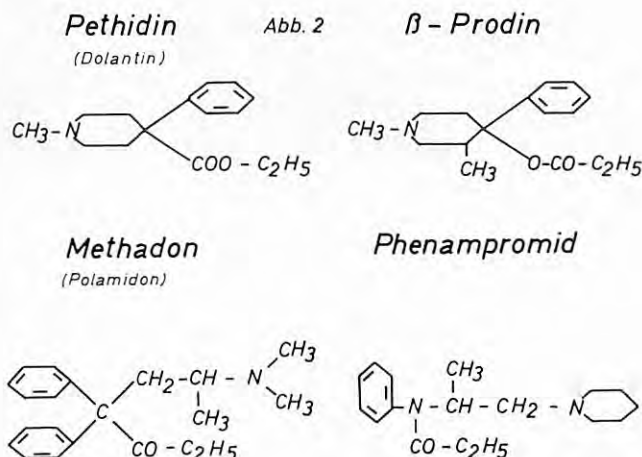
Im einzelnen sollte untersucht werden, inwieweit Schmerzreaktionen, deren Integrationsebenen in verschiedenen Anteilen des Zentralnervensystems liegen, durch Analgetica in unterschiedlichem Ausmaß beeinflusst werden, und ob sich hieraus



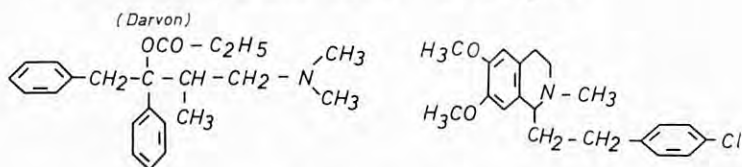
Hinweise auf ihre Hauptangriffspunkte im Zentralnervensystem ergeben. Es sollte weiterhin geprüft werden, ob die Anwendung elektroencephalographischer Methoden weitere Differenzierungen des Ortes und der Art analgetischer Wirkungen im Zentralnervensystem ermöglichen.

Zu diesem Zweck haben wir eine Reihe von Analgetica untersucht, die auf Grund ihrer chemischen bzw. pharmakologischen Merkmale verschiedenen Gruppen angehören:

1. Aus der Gruppe der chemisch und pharmakologisch dem Morphin verwandten Verbindungen wurde neben Morphin das 3,6-Diacetyl-Derivat Heroin und 3-Methoxymorphin – das Codein – ausgewählt (Abb. 1). Heroin ist bekanntlich stärker analgetisch wirksam als Morphin und verleitet wegen seiner ausgeprägten Wirkungen auf die Psyche (Euphorie) besonders leicht zum Mißbrauch. Codein wirkt schwächer analgetisch und euphorisierend als Morphin. Die Gefahr des Mißbrauchs ist deshalb gering, obwohl es ebenfalls ein potentielles Suchtgift ist.
2. Nur pharmakologisch mit Morphin verwandt sind Pethidin, β -Prodin, Methadon und Phenampromid (Abb. 2).
 Das von Eisleb (1937) erstmals synthetisierte und von O. Schumann (1940) pharmakologisch untersuchte Pethidin (Dolantin® der Farbwerke Hoechst AG) ist die erste vollsynthetische Verbindung mit morphinähnlichen Eigenschaften. Seine starke analgetische und spasmolytische Wirkung macht es für die Behandlung von Schmerzzuständen, die mit Spasmen der glatten Muskulatur einhergehen, besonders geeignet.
 β -Prodin (Abb. 2) ist chemisch und pharmakologisch mit Pethidin nahe verwandt (Foster u. a. 1947).
 Methadon (Abb. 2) (Polamidon® der Farbwerke Hoechst AG) wurde 1948 von Ehrhart synthetisiert. Es ist ebenfalls ein stark wirksames Analgeticum, das alle Eigenschaften der morphinähnlichen Verbindungen besitzt.
 Phenampromid (Abb. 2) ist chemisch das Säureamid der N-[2-(1-Piperidinopropyl)]-N-phenyl-propionsäure. Es wurde von Wright u. a. (1959) erstmals chemisch beschrieben und unter anderem von Kikuchi u. Mitarb. (1961) pharmakologisch untersucht. Es ist ein stark wirksames Analgeticum, das ebenso wie Morphin Sucht und Gewöhnung hervorrufen kann. Da es gegenüber den bekannten stark wirksamen Analgetica keine therapeutisch nutzbaren Vorteile aufweist, wurde es nicht in den Arzneischatz eingeführt.

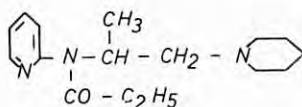


Dextropropoxyphene Abb. 3 Versidyne



PPS (Bayer 4503)

N-[2-(1-Piperidinopropyl)]-*N*-(2-Pyridyl)-propionsäureamid



3. Dextropropoxyphene und Versidyne (Abb. 3) sind mittelstark wirksame Analgetica. Im Unterschied zu den morphinähnlichen Verbindungen führen sie auch bei längerem Gebrauch beim Menschen nicht zur Sucht. Dextropropoxyphene, das von der Fa. Eli Lilly, USA, hergestellt wird, hat aus diesem Grunde besonders in den Vereinigten Staaten breite Anwendung gefunden. Es wurde von Pohland u. a. (1953) erstmals hergestellt und klinisch-pharmakologisch von Gruber u. a. (1956) untersucht.

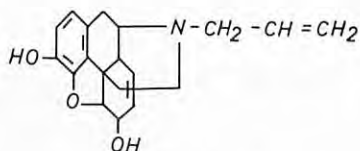
Versidyne wurde 1961 von Walter u. a. beschrieben und in der Folge unter der Bezeichnung Ro 4-1778 klinisch untersucht. Seine pharmakologischen Eigenschaften und sein Schicksal im Organismus wurden unter anderem von Schwartz u. Mitarb. (1964) beschrieben. Die Verbindung wird von der Fa. Hoffmann La Roche AG, Basel, hergestellt, ist jedoch noch nicht im Handel.

Ebenfalls zur Gruppe der mittelstark wirksamen Analgetica gehört dl-N-[2-(1-Piperidinopropyl)]-N-(2-pyridyl)-propionsäureamid (Prüfbezeichnung: Bayer 4503, Freiname: Propiram) (Abb. 3), im folgenden kurz dl-PPS genannt. dl-PPS wurde von Hiltmann u. a. (1961) synthetisiert und von Hoffmeister u. a. (1961b) pharmakologisch untersucht. Seine analgetische Wirkungsstärke ist mit der des Codeins vergleichbar. An morphinsüchtigen Affen kann es Morphin nicht ersetzen. Da es darüber hinaus ähnlich wie N-allyl-Normorphin beim süchtigen Affen Entzugssymptome hervorruft und beim Kaninchen die durch Morphin bewirkte Atmungsdämpfung antagonisiert, kann es als „suchtunverdächtig“ angesehen werden; eine endgültige Bestätigung in Untersuchungen am Menschen steht noch aus. dl-PPS wird gegenwärtig unter der Bezeichnung Bayer 4503 klinisch geprüft. Das Racemat dl-PPS wurde in seine optisch aktiven Komponenten zerlegt. Die Isomeren l-PPS und d-PPS wurden ebenfalls pharmakologisch und klinisch geprüft. Hersteller von dl-, l- und d-PPS sind die Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen.

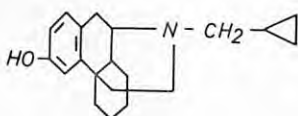
4. Die mit Morphin in der Regel chemisch nahe verwandten Morphin-Antagonisten, wie z. B. N-allyl-Normorphin u. a. wirken beim Menschen ebenfalls analgetisch (Keats u. a. 1956) (Abb. 4).

Der Name Morphin-Antagonisten beruht auf ihrer Eigenschaft, in kleinen, noch nicht analgetisch wirksamen Dosen die spezifischen Wirkungen des Morphins, insbesondere die Atmungshemmung, zu antagonisieren. Alle Versuche, diese Stoffe als Analgetica zu verwenden, scheiterten an ihren psychodysleptischen (halluzinatorischen) Begleitwirkungen (Lasagna u. a. 1954). Erst in neuerer Zeit ist es gelungen, mit dem Benzomorphan-Derivat Pentazocine einen klinisch geeigneten analgetisch wirksamen

N-allyl-Normorphin Abb. 4

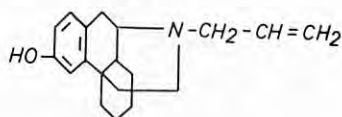


Cyclorphan

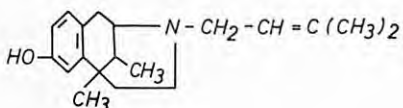


Levallorphan

(Lorfan)



Pentazocine



Morphin-Antagonisten zu entwickeln (Keats u. a. 1964). Da die analgetische Wirkung von Morphin-Antagonisten am Tier bisher nicht nachgewiesen bzw. gemessen werden konnte, erschien es besonders interessant, einige der wichtigsten Vertreter dieser Substanzklasse in unsere Versuche einzubeziehen.

N-allyl-Normorphin (Abb. 4) wurde 1941 in Analogie zu dem schon länger bekannten *N*-allyl-Norcodein von McCawley u. a. hergestellt. Ein Teil *N*-allyl-Normorphin hebt beim Tier die durch hundert Teile Morphin bewirkte Atmungshemmung auf (O. Schumann 1957). Beim Menschen wirkt die Substanz in Dosen von 10–20 mg analgetisch und psychodysleptisch.

Levallorphan (Abb. 4) (1-3-Oxy-*N*-allylmorphinan) (Fromherz u. a. 1952) wirkt als Morphin-Antagonist etwa doppelt so stark wie *N*-allyl-Normorphin. Seine psychodysleptischen Eigenschaften sind denen des *N*-allyl-Normorphins vergleichbar. Über analgetische Wirkungen am Menschen ist nichts bekannt. Es ist unter dem Namen Lorfan® (Fa. Hoffmann La Roche AG., Basel) im Handel.

Cyclorphan[(1)-3-Hydroxy-*N*-cyclopropylmethyl-morphinan] (Abb. 4) wurde von Gates u. a. 1964 beschrieben. Die Substanz ist ein ebenso starker Morphin-Antagonist wie *N*-allyl-Normorphin und wirkt beim Menschen stark analgetisch. Psychodysleptische Nebenwirkungen sind nicht selten. Die Substanz ist nicht im Handel.

Pentazocine (Abb. 4) ist chemisch das 2-Hydroxy-2-dimethylallyl-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan. Die Substanz wurde von Keats u. a. (1964) untersucht. Sie ist ein schwacher Morphin-Antagonist (etwa 1/10 bis 1/50 *N*-allyl-Normorphin) und wirkt am Menschen etwa halb so stark analgetisch wie Morphin. Sie verursacht keine psychodysleptischen Nebenwirkungen. Hersteller ist die Fa. Sterling Winthrop, USA.

5. Über den neurophysiologischen Wirkungsmechanismus oder die zentralen Angriffspunkte der sog. Antipyretica-Analgetica existieren praktisch keine qualitativ differenzierenden Untersuchungen.

Selbst die quantitative Differenzierung ihrer analgetischen Wirkungen hat am Tier immer wieder Schwierigkeiten bereitet, obwohl diese Stoffe als Mittel gegen den banalen Schmerz zu den am meisten benutzten Medikamenten gehören. Wir haben deshalb einige der wichtigsten Pyrazolon-Derivate, nämlich Noramidopyrimethansulfonat (Abb. 5), das unter dem Handelsnamen Novalgin® (Farbwerke Hoechst AG.) bekannt ist, sowie Amidozon (Abb. 5) (meistgebrauchter Handelsname Pyramidon®, Farbwerke Hoechst AG.) in unsere Untersuchungen mit einbezogen. Aus der Gruppe der Anilin-Derivate wurde Phenacetin (Abb. 5) untersucht.

Noramidopyrinmethansulfc

(Novalgin)

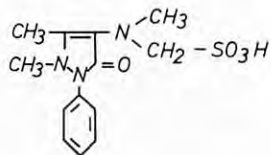
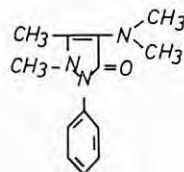


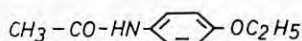
Abb. 5

Amidozon

(Pyramidon)



Phenacetin



6. Im Gegensatz zu den bisher besprochenen, klassischen Analgetica, deren schmerzstillender Effekt im wesentlichen durch eine zentrale Abschwächung der Schmerzempfindung bedingt ist, beeinflussen die Neuroleptica bei weitgehend erhaltener Schmerzempfindung mehr die psychische Verarbeitung des Schmerzerlebnisses, also mehr das Schmerzgefühl.

Aus dieser Gruppe haben wir 3 Phenothiazin-Derivate und das *Rauwolfia*-Alkaloid Reserpin untersucht.

Chlorpromazin (Abb. 6) (Megaphen[®], Farbenfabriken Bayer AG.) ist chemisch das N-(3-Dimethylamino-propyl)-3-chlorphenothiazin. Es wurde erstmals von Courvoisier u. a. (1952) pharmakologisch untersucht. Die Substanz besitzt ein breites pharmakologisches Wirkungsspektrum: Sie wirkt stark sedierend, ohne narkotisch zu sein, antiemetisch und verstärkt die Wirkung von Narkotica und klassischen Analgetica. Da sie außerdem stark adrenolytisch wirkt und damit einen „Anti-Streß“-Effekt besitzt, wurde sie in Kombination mit Pethidin und Promethazin (Atosil[®], Farbenfabriken Bayer AG.) zur Narkose-Vorbehandlung in Form des sog. „cocktail lytique“ angewendet. Chlorpromazin wird wegen seiner ausgeprägten antiaggressiven und distanzierenden Eigenschaften auch als Atarakticum und bei der Behandlung von Schmerzzuständen verwendet. Sein Hauptindikationsgebiet ist jedoch die Behandlung von Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises.

Levomepromazin (Handelsname Neurocil[®], Farbenfabriken Bayer AG.) ist chemisch 3-Methoxy-10-(2-methyl-3-dimethylaminopropyl)-phenothiazin (Abb. 6). Seine Pharmakologie wurde 1959 von Courvoisier u. a. beschrieben. Es hat ähnliche Eigenschaften wie Chlorpromazin, ist jedoch beim Menschen stärker analgetisch wirksam.

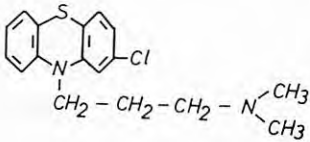
Butyrylperazin (Handelsname Randolectil[®], Farbenfabriken Bayer AG.) ist chemisch 3-n-Butyryl-10(3-N-Methyl-piperazino-N-propyl)-phenothiazin (Abb. 6). Butyrylperazin wurde 1958 von Hörlein u. a. synthetisiert und von Wirth u. a. 1958 pharmakologisch untersucht. Die Substanz wirkt weniger sedativ, jedoch stärker katalptisch als Chlorpromazin. Sie ist am Menschen besonders stark „antipsychotisch“ wirksam.

Reserpin (Abb. 6) ist bekanntlich eines der Hauptalkaloide aus *Rauwolfia serpentina*. Es besitzt zentrale Wirkungen, die denen der Phenothiazin-Derivate verwandt sind. Das Alkaloid wird deshalb ebenso wie die Neuroleptica der Phenothiazinreihe als Atarakticum und als Neurolepticum zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen verwendet.

Chlorpromazin

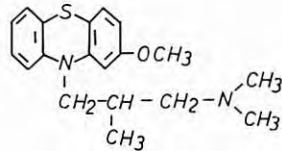
(Megaphen)

Abb. 6



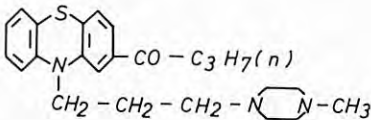
Levomepromazin

(Neurocil)

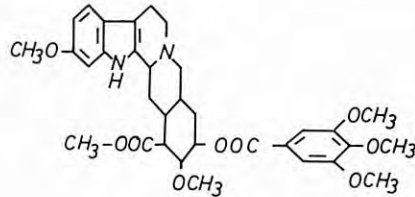


Butyrylperazin

(Randactil)



Reserpin

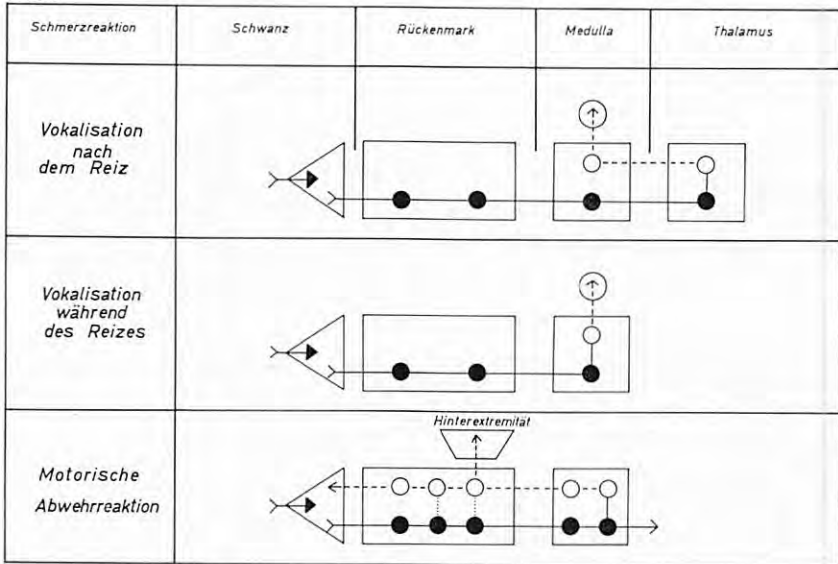


IV. Untersuchungen über den Einfluß der Analgetica auf Schmerzreaktionen der Ratte nach der Methode von Carroll und Lim

A) Neurophysiologische Vorbemerkungen

Bei der Versuchsanordnung nach Carroll u. Lim wird der Schwanz von Ratten mit steigenden Stromstärken 2 sec. lang elektrisch gereizt. Die Tiere reagieren zunächst mit einer Dorsalflexion des Schwanzes und einer Extension der Hinterextremitäten, d. h. mit einer motorischen Abwehrreaktion. Wie Untersuchungen von Carroll u. Lim ergaben, ist diese motorische Reaktion am Spinaltier nicht mehr auslösbar, am intercolliculär decerebrierten Tier jedoch noch vorhanden. Es handelt sich also um einen Spinalreflex, der unter fördernder Kontrolle des Stammhirns steht (Abb. 7).

Abb. 7



Schematische Darstellung der zentralen Erregungsleitung nociceptiver Reaktionen der Ratte

- Reizort
 - afferente Bahn
 - efferente Bahn

Bei Erhöhung der Stromstärke über die Schwelle der motorischen Abwehrreaktion hinaus schreien die Tiere während der Dauer des Reizes (Vokalisation). Da diese Vokalisation auch nach Abtrennung des Zentralnervensystems in Höhe des caudalen Teils des Pons bestehen bleibt (Carroll u. Lim 1960), kann sie als ein über die Medulla verlaufender Reflex aufgefaßt werden (Abb. 7). Bei weiterer Erhöhung der Stromstärke hält das Schreien der Tiere über die Reizdauer hinaus an. Diese Vokalisation nach dem Reiz ist nach Ergebnissen, die Carroll u. Lim mit Hilfe von Hirndurchschneidungen erzielten, nur dann noch auszulösen, wenn der Thalamus der Tiere intakt ist. Hier liegt also eine thalamische Schmerzreaktion vor (Abb. 7).

B) Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen*)

Zur Untersuchung pharmakologischer Wirkungen wurden zunächst die Schwellenwerte für die motorische Abwehrreaktion (MA), die Vokalisation während des Reizes (V) und die nach dem Reiz anhaltende Vokalisation (VN) beim unbehandelten Tier bestimmt. Hierbei ergab sich, daß die drei Reaktionen nicht bei allen Tieren gleich gut und konstant ausgelöst werden konnten. Verwendet wurden nur diejenigen Tiere, bei denen die Schwellen für MA und V 200 bis 400 μA betragen. Ausgesondert wurden sowohl empfindliche Tiere (mit geringerer Schwelle) als auch unempfindliche Tiere. Bedingt durch diese Vorauswahl konnte nur jedes dritte Tier für die Untersuchungen verwendet werden. Die als „brauchbar“ bezeichneten Tiere sind also ein Kollektiv, das hinsichtlich seiner

Schmerzempfindlichkeit und seiner Reaktionen auf schmerzhafte Reize bestimmte „Charaktereigenschaften“ hat.

Nach der Applikation von Analgetica wurden Schwellenbestimmungen im Abstand von 20 min (während der ersten 120 min der Versuchsdauer) bis 60 min (bei längerer Versuchsdauer) durchgeführt. Die maximale Versuchsdauer betrug 360 min.

Schwellenerhöhungen wurden in Prozent des Ausgangswertes angegeben. Den in den Abb. 8–15 dargestellten Dosis-Wirkungs-Kurven liegen die maximalen Schwellenerhöhungen, die nach Applikation einer Dosis erzielt wurden, zu Grunde. In den Zeit-Wirkungs-Kurven ist der zeitliche Ablauf der Wirkungen eingetragen.

Für die Berechnung der Varianzanalysen wurden alle mit einer Substanz erhaltenen Meßwerte (alle Dosen, alle Meßzeiten) herangezogen (weitere Einzelheiten zur Methodik und Technik siehe Anhang).

Morphin und morphinähnlich wirkende Analgetica wie Heroin, Pethidin und Phenampromid erhöhen die Schwelle der Vokalisation nach dem Reiz (VN) schon in geringen Dosen. Die Schwelle der Vokalisation während des Reizes (V) wird, wie in Abb. 8 dargestellt, durch geringfügig höhere Dosen ebenfalls stark erhöht. Die motorische Abwehrreaktion (MA) wird schwächer beeinflusst. Dies kommt in dem Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurven zum Ausdruck: Die Kurven der VN und der V sind steil und einander annähernd parallel, die der MA ist flach und anders gerichtet. Das Ausmaß der Schwellenerhöhungen für die Vokalisation während des Reizes (V) unterscheidet sich, wie die Ergebnisse der Streuungsanalyse zeigen, signifikant, sowohl von der Schwellenerhöhung für die Vokalisation nach dem Reiz (VN) als auch von derjenigen für die motorische Abwehrreaktion (MA). Rein quantitativ ist Heroin am stärksten wirksam, es folgen Morphin, Pethidin und Phenampromid.

Qualitativ gleichartige Ergebnisse haben wir mit β -Prodin und Methadon erzielt. Die stark wirksamen Analgetica hemmen also in erster Linie die VN, beeinflussen aber in etwas höherer Dosis auch die V, wobei die Wirkung auf beide Schmerzreaktionen mit ansteigender Dosis etwa gleich stark zunimmt.

Die schwächer wirksamen Analgetica Codein und Versidyn sind vom gleichen Wirkungstyp (Abb. 9). Qualitativ ebenfalls gleichartig ist das linksdrehende Isomere von dl-PPS, im folgenden kurz l-PPS genannt. Auch hier unterscheiden sich die Schwellenerhöhungen für die VN, die V und die MA signifikant, wobei in jedem Fall die Schwellenerhöhung für die VN am stärksten ist (Abb. 9).

*) Alle methodischen und technischen Einzelheiten sind aus Gründen der Übersichtlichkeit im Anhang der Arbeit aufgeführt. Aus den gleichen Gründen sind die Ergebnisse in Form von halbschematischen Abbildungen (Dosis-Wirkungs-Beziehungen [DWB], Varianzanalyse [VA] und Zeit-Wirkungs-Beziehungen [ZWB]) dargestellt.

Eine genaue tabellarische Darstellung aller Befunde sowie die Beschreibung der rechnerischen Auswertung sind ebenfalls im Anhang enthalten.

Abb. 8: Beeinflussung der Vokalisation nach dem Reiz (VN), während des Reizes (V) und der motorischen Abwehrreaktion (MA) durch Morphin und Morphin-ähnliche Analgetica.

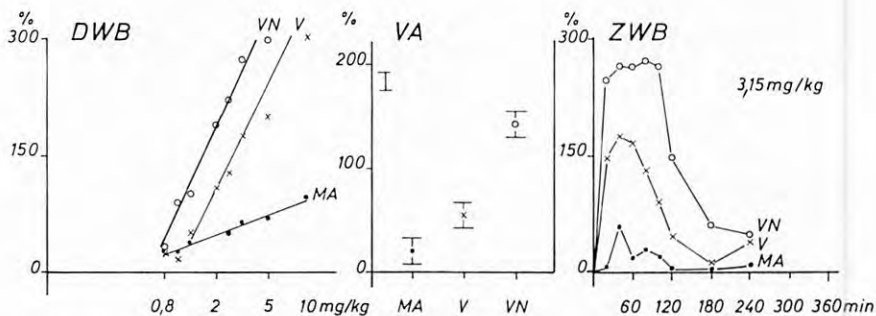


Abb. 8a: Morphin sc.

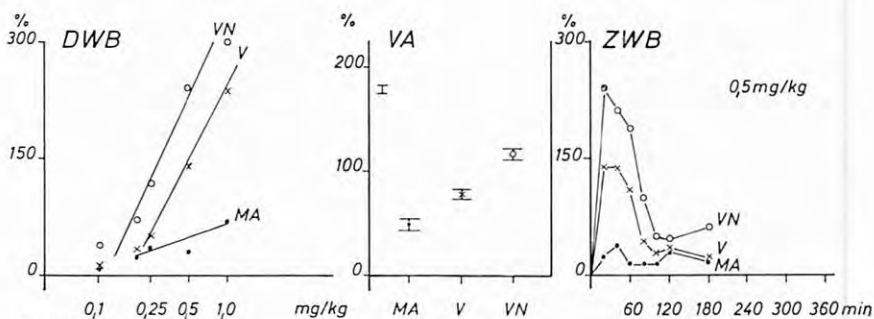


Abb. 8b: Heroin sc.

Die Vokalisation nach dem Reiz wird stärker beeinflusst als die Vokalisation während des Reizes; die motorische Abwehrreaktion wird nur schwach gehemmt.

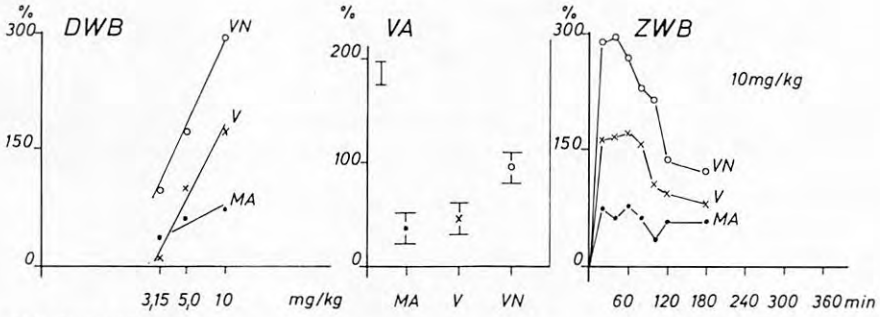


Abb. 8c: Pethidin sc.

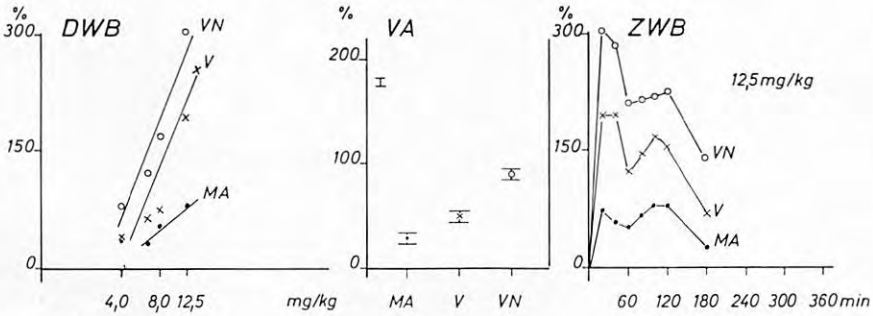


Abb. 8d: Phenampromid sc.

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

DWB = Dosis-Wirkungs-Beziehung

VA = Varianzanalyse

ZWB = Zeit-Wirkungs-Beziehung

MA (●—●) = Motorische Abwehrreaktion

V (×—×) = Vokalisation während des Reizes

VN (○—○) = Vokalisation nach dem Reiz

I = Vertrauensbereich der Mittelwerte

I = Signifikanz-Abstände zweier Mittelwerte

Abb. 9: Beeinflussung der Vokalisation nach dem Reiz (VN), während des Reizes (V) und der motorischen Abwehrreaktion (MA) durch Codein, Versidyne und (1)N-[2-(1-Piperidinpropyl)]-N-(2-pyridyl)-propion-säureamid (1-PPS).

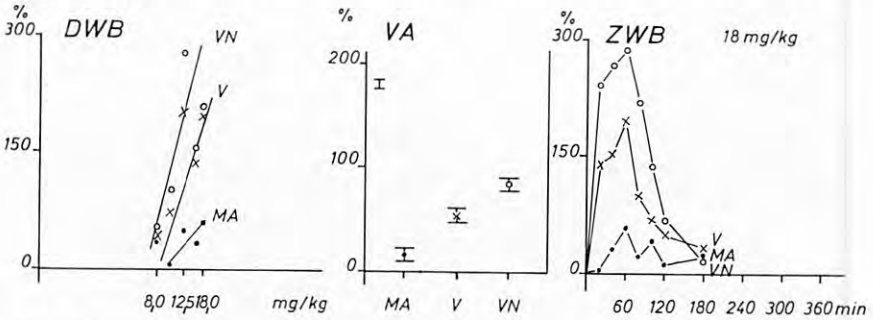


Abb. 9a: Codein sc.

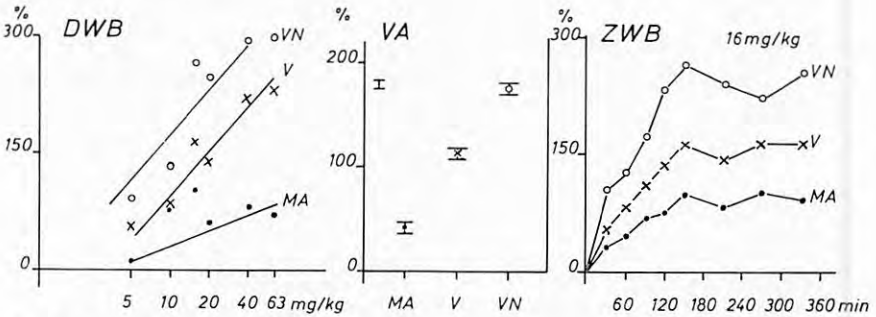


Abb. 9b: Versidyne p. os

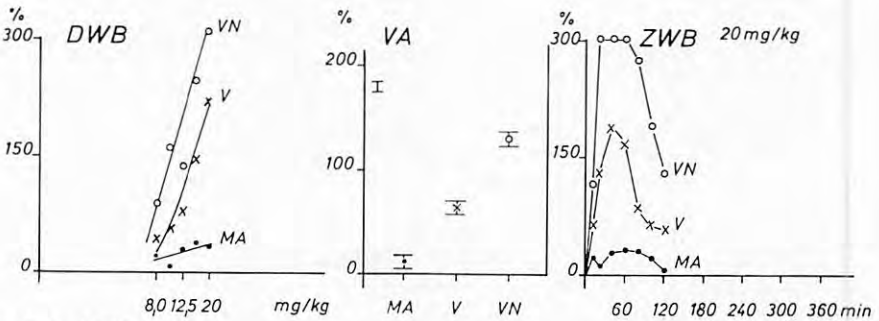


Abb. 9c: 1-PPS sc.

Die Vokalisation nach dem Reiz wird stärker beeinflusst als die Vokalisation während des Reizes; die motorische Abwehrreaktion wird nur schwach gehemmt. (Zu den Abkürzungen und Symbolen s. Abb. 8.)

Unsere Ergebnisse mit Morphin, Pethidin und Codein bestätigen die schon früher von Carroll u. Lim (1960) durchgeführten Untersuchungen und zeigen, daß darüber hinaus auch andere Analgetica in dieser Versuchsanordnung eine entsprechende Wirkung besitzen (vgl. auch Hoffmeister 1965).

Abb. 10: Beeinflussung der Vokalisation nach dem Reiz (VN), während des Reizes (V) und der motorischen Abwehrreaktion (MA) durch Dextropropoxyphene sc. (Zu den Abkürzungen und Symbolen s. Abb. 8.)

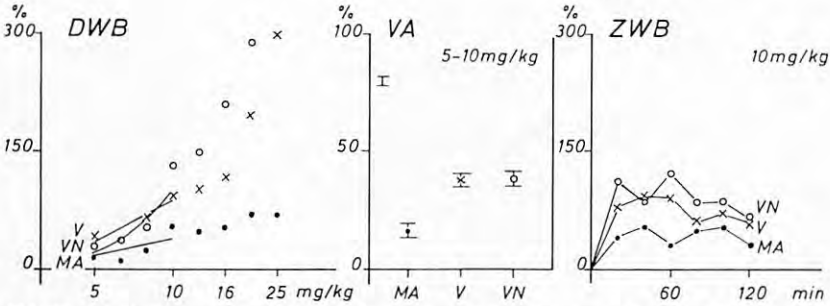


Abb. 10a: Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Applikation niedriger Dosen; Wirkung auf die Vokalisation nach dem Reiz = Wirkung auf die Vokalisation während des Reizes.

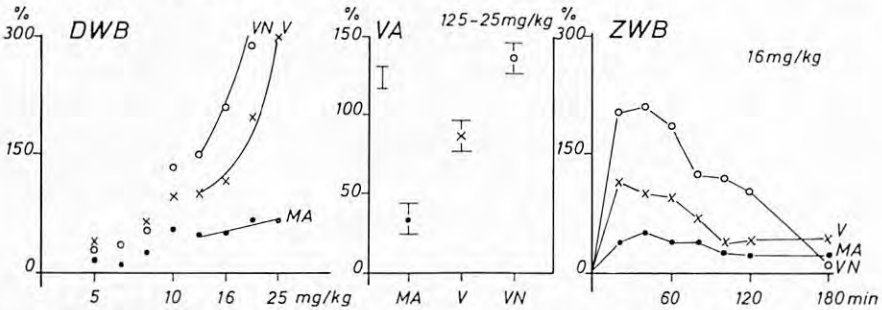


Abb. 10b: Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Applikation höherer Dosen; morphinähnlicher Wirkungstyp, Vokalisation nach dem Reiz stärker beeinflusst als Vokalisation während des Reizes.

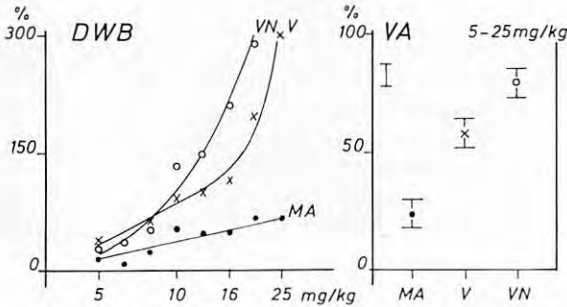


Abb. 10c: Dosis-Wirkungs-Beziehung und Varianzanalyse für den gesamten Dosis-Wirkungs-Bereich.

Das Wirkungsspektrum von Dextropropoxyphene unterscheidet sich von dem der bisher beschriebenen Analgetica (Abb. 10). Dextropropoxyphene erhöht im Unterschied zu diesen in kleinen bis mittleren Dosen die Schwelle für die V geringfügig, jedoch nicht signifikant stärker als die der VN. Bei hohen Dosen nehmen die Kurven „morphinähnlichen“ Charakter an, in dem die Hauptwirksamkeit nun bei der VN liegt (Abb. 10).

Ähnlich wie Dextropropoxyphene wirkt das rechtsdrehende Isomere von dl-PPS, im folgenden kurz d-PPS genannt. Auch diese Substanz hemmt die V in kleinen Dosen etwas stärker als die VN. Dieser Effekt ist hier noch ausgeprägter als bei Dextropropoxyphene. Erst in hohen Dosen, ab 20 mg/kg, werden die Effekte umgekehrt, die VN wird nun ebenfalls stärker beeinflusst (Abb. 11).

Abb. 11: Beeinflussung der Vokalisation nach dem Reiz (VN), während des Reizes (V) und der motorischen Abwehrreaktion (MA) durch d-PPS sc. (Zu den Abkürzungen und Symbolen s. Abb. 8.)

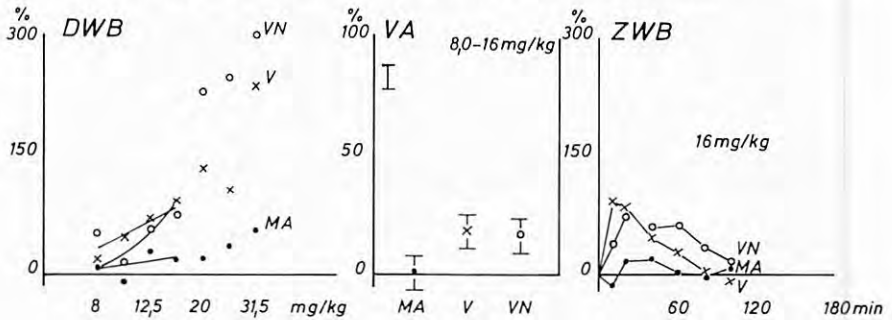


Abb. 11a: Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Applikation niedriger Dosen; Wirkung auf die Vokalisation nach dem Reiz = Wirkung auf die Vokalisation während des Reizes.

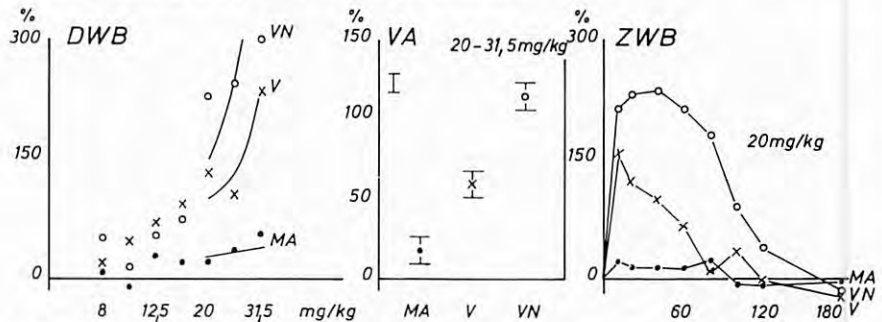


Abb. 11b: Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Applikation höherer Dosen; morphinähnlicher Wirkungstyp, Vokalisation nach dem Reiz stärker beeinflusst als Vokalisation während des Reizes.

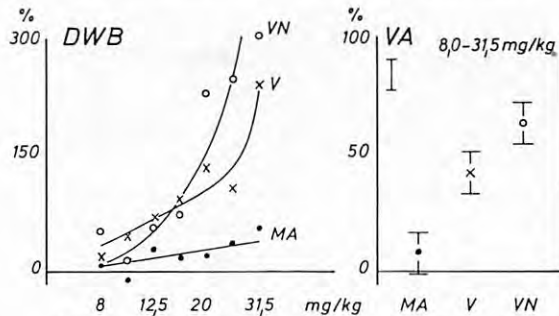


Abb. 11c: Dosis-Wirkungs-Beziehung und Varianzanalyse für den gesamten Dosis-Wirkungs-Bereich.

Das Racemat dl-PPS ist auch wirkungsmäßig eine Mischform: Im unteren und mittleren Dosenbereich werden die V und die VN etwa gleich stark gehemmt, im Bereich hoher Dosen überwiegt die Hemmung der VN (Abb. 12).

Abb. 12: Beeinflussung der Vokalisation nach dem Reiz (VN), während des Reizes (V) und der motorischen Abwehrreaktion (MA) durch dl-PPS sc. Das Wirkungsmuster des Racemates ist eine „Mischung“ aus den Mustern beider Isomeren. (Zu den Abkürzungen und Symbolen s. Abb. 8.)

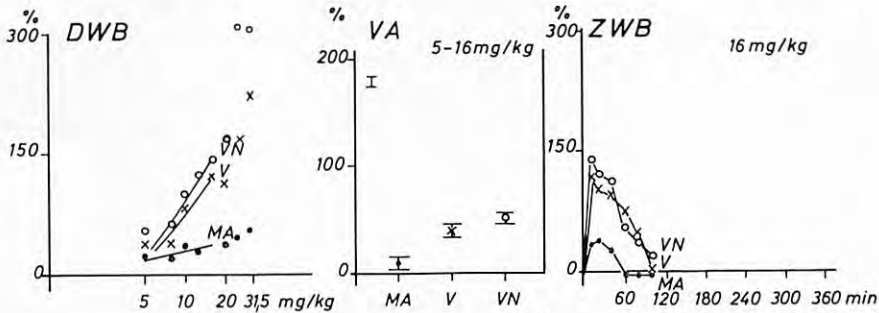


Abb. 12a: Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Applikation niedriger Dosen; Wirkung auf die Vokalisation nach dem Reiz = Wirkung auf die Vokalisation während des Reizes.

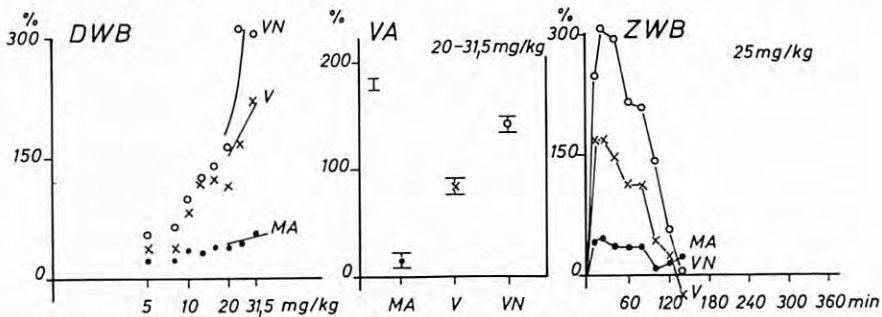


Abb. 12b: Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Applikation höherer Dosen; morphinähnlicher Wirkungstyp, Vokalisation nach dem Reiz stärker beeinflusst als Vokalisation während des Reizes.

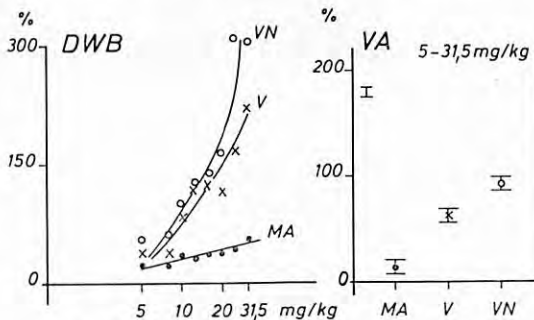


Abb. 12c: Dosis-Wirkungs-Beziehung und Varianzanalyse für den gesamten Dosis-Wirkungs-Bereich.

Der Morphin-Antagonist Levallorphan ist erst in toxischen Dosen (Abb. 13a) wirksam. Die analgetische Wirkung von N-allyl-Normorphin (Abb. 13b) ist demgegenüber in noch gut verträglichen Dosen nachzuweisen. Seine Wirkungsstärke beträgt etwa $\frac{1}{5}$ der von Morphin. Die Dosis-Wirkungs-Kurven unterscheiden sich von denen der morphinartigen Analgetica durch weitgehende Parallelität, d. h. die Schwellen der VN, der V und der MA werden im gleichen Verhältnis erhöht.

Wiederum anders verhält sich der Morphin-Antagonist Cyclorphan (Abb. 13c). Diese Substanz hemmt in unserer Versuchsordnung besonders die VN, während die V und die MA erheblich weniger, aber gleichartig beeinflusst werden.

Im Prinzip ähnlich verlaufen die Kurven des Pentazocine (Abb. 13d), nämlich steil und praktisch linear die der VN, flach die der V und nahezu ohne Anstieg die der MA.

Abb. 13a und b: Beeinflussung der Vokalisation nach dem Reiz (VN), während des Reizes (V) und der motorischen Abwehrreaktion (MA) durch Levallorphan und N-allyl-Normorphin. (Zu den Abkürzungen und Symbolen s. Abb. 8.)

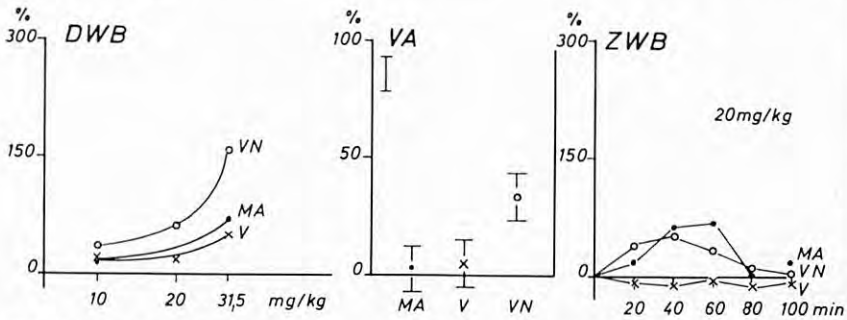


Abb. 13a: Levallorphan sc.

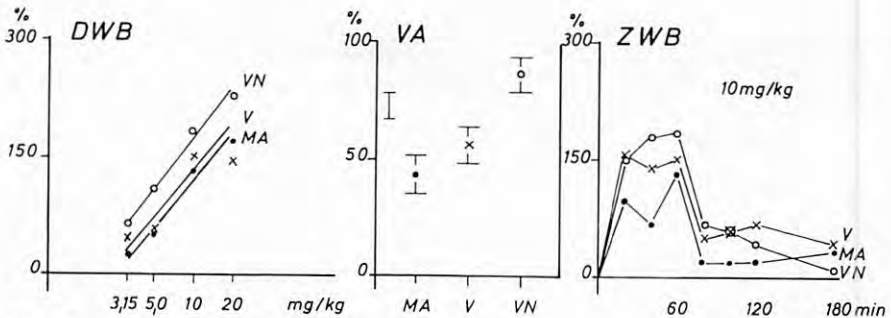


Abb. 13b: N-allyl-Normorphin iv.

Faßt man die Ergebnisse mit den Morphin-Antagonisten zusammen, so läßt sich feststellen, daß

1. kein Kurvenmuster der vier Substanzen mit dem des Morphins und der morphinähnlichen Analgetica übereinstimmt oder nur ähnlich ist, und
2. die Kurven von N-allyl-Normorphin anders verlaufen als die von Cyclorphan und die von Pentazocine, d. h. die Morphin-Antagonisten sind kein einheitlicher Typ.

In Abb. 14 sind die mit den Antipyretica-Analgetica erzielten Ergebnisse dargestellt. Es zeigt sich, daß das Pyrazolon-Derivat Noramidopyrinmethansulfonat (Abb. 14a) die drei Reaktionen in umgekehrter Reihenfolge wie Morphin hemmt, am stärksten die motorische Abwehrreaktion (MA) und am schwächsten die durch den Thalamus vermittelte Vokalisation nach dem Reiz (VN).

Die gleiche Reihenfolge ergibt sich unter Amidozon (Abb. 14b). Die Werte für die VN und die V unterscheiden sich, wie die Varianzanalyse gezeigt hat, bei beiden Stoffen nicht signifikant voneinander.

Abb. 13c und d: Beeinflussung der Vokalisation nach dem Reiz (VN), während des Reizes (V) und der motorischen Abwehrreaktion (MA) durch Cyclorphan und Pentazocine. (Zu den Abkürzungen und Symbolen s. Abb. 8.)

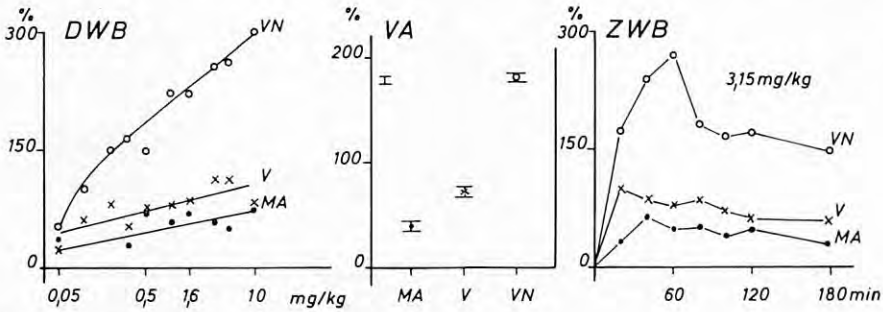


Abb. 13c: Cyclorphan sc.

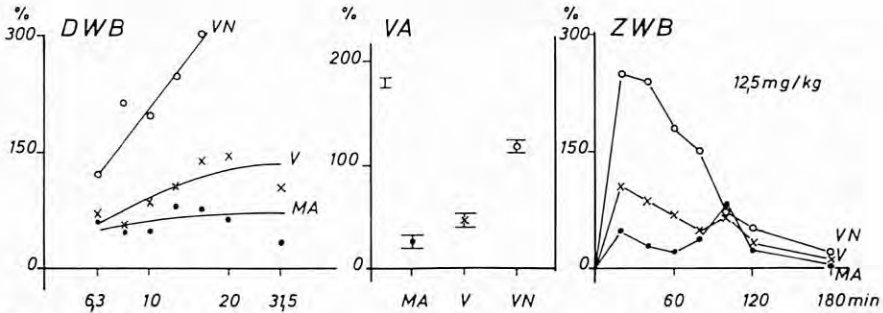


Abb. 13d: Pentazocine sc.

Die Hemmung der VN kann deshalb, da sie nicht stärker ist als die der V, ebenso sehr Ausdruck einer thalamischen wie bulbären Hemmwirkung sein.
 Die Pyrazolone sind also dadurch gekennzeichnet, daß sie bevorzugt die moto-

Abb. 14: Beeinflussung der Vokalisation nach dem Reiz (VN), während des Reizes (V) und der motorischen Abwehrreaktion (MA) durch Antipyretica-Analgetica. (Zu den Abkürzungen und Symbolen s. Abb. 8.) Die Pyrazolon-Derivate beeinflussen die motorische Abwehrreaktion und die Vokalisation während des Reizes stärker als die Vokalisation nach dem Reiz. Phenacetin besitzt einen mehr „morphinähnlichen“ Wirkungscharakter.

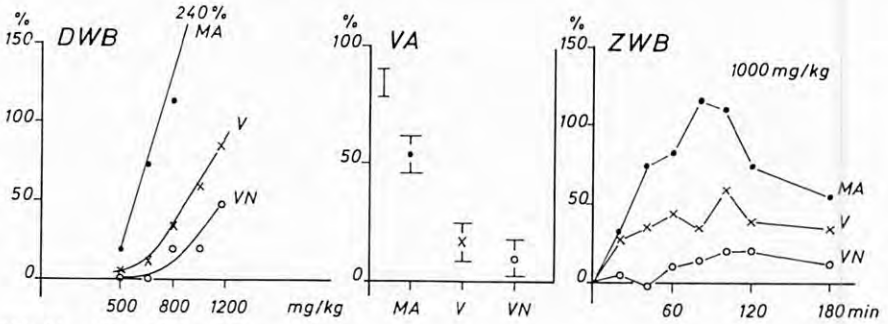


Abb. 14a: Noramidopyrinmethansulfonat sc.

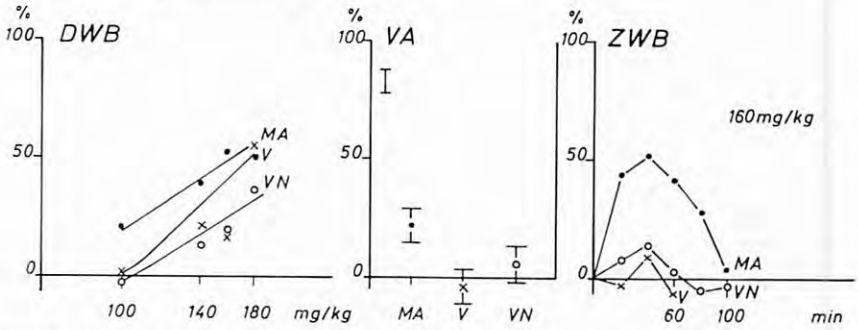


Abb. 14b: Amidozon sc.

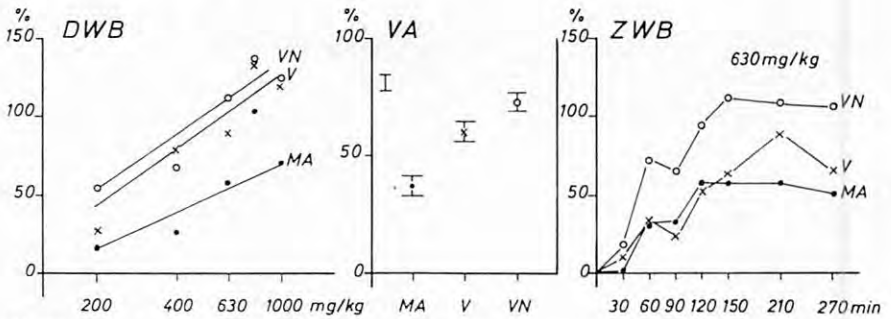


Abb. 14c: Phenacetin p. os.

rische, weniger stark und nicht voneinander differenzierbar die bulbäre (V) und thalamische Schmerzreaktion (VN) hemmen.

Überraschend sind auch die Ergebnisse mit Phenacetin (Abb. 14c), das die drei Reaktionen nicht wie die Pyrazolone, sondern in der für Morphin und Codein charakteristischen Reihenfolge inhibiert. Seine (stärkste) Wirkung auf die VN ist signifikant. Phenacetin hat nach diesen Kriterien eine gewisse „Morphinähnlichkeit“, wenn auch die wirksamen Dosen viel höher sind und die Dosis-Wirkungskurven flacher verlaufen. Diese Feststellung dürfte im Hinblick auf die viel diskutierte „Phenacetinsucht“ von Interesse sein.

In Abb. 15 sind die Wirkungen der Phenothiazin-Derivate Chlorpromazin, Levomepromazin und Butyrylperazin sowie die des *Rauwolfia*-Alkaloids Reserpin dargestellt. Diese als neuroleptisch wirksam bekannten Substanzen hemmen in erster Linie die am höchsten im Zentralnervensystem (ZNS) lokalisierte VN und lassen die V nahezu unbeeinflusst, wobei Levomepromazin V noch relativ am deutlichsten abschwächt.

Abb. 15a und b: Beeinflussung der Vokalisation nach dem Reiz (VN), während des Reizes (V) und der motorischen Abwehrreaktion (MA) durch Chlorpromazin und Levomepromazin. (Zu den Abkürzungen und Symbolen s. Abb. 8.)

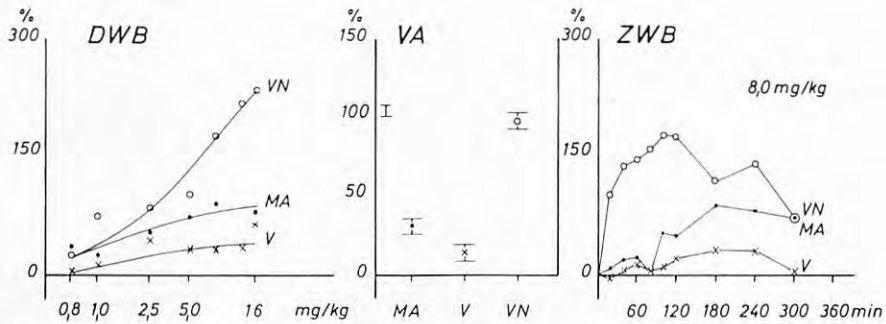


Abb. 15a: Chlorpromazin sc.

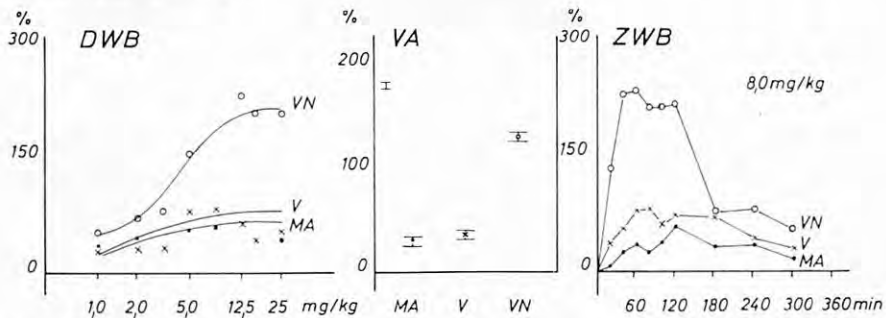


Abb. 15b: Levomepromazin sc.

Abb. 15c und d: Beeinflussung der Vokalisation nach dem Reiz (VN), während des Reizes (V) und der motorischen Abwehrreaktion (MA) durch Butyrylperazin und Reserpin. (Zu den Abkürzungen und Symbolen s. Abb. 8.)

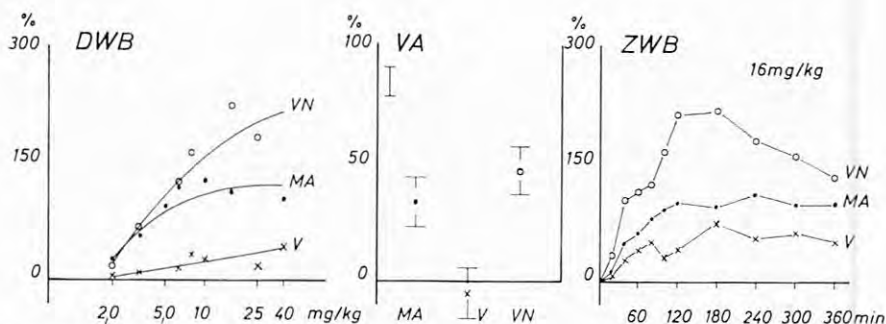


Abb. 15c: Butyrylperazin sc.

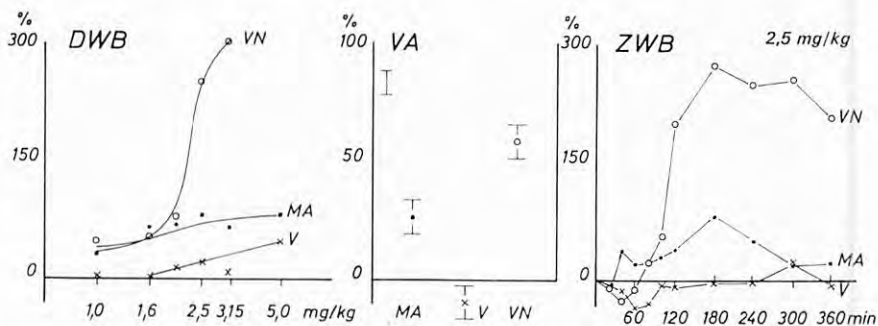


Abb. 15d: Reserpin sc.

Chlorpromazin (Abb. 15a) und Butyrylperazin (Abb. 15c) hemmen in gewissem Umfange auch die MA. Dies (starke Wirkung auf die VN) gilt auch für Reserpin, soweit die Maxima der Wirkungen verglichen werden (Dosis-Wirkungs-Kurven linke Seite von Abb. 15d). Beim Vergleich des zeitlichen Verlaufs der Wirkung von 2,5 mg/kg Reserpin ergab sich, daß die Reizschwelle für die MA und die VN in den ersten 90 min nach der Applikation sogar erniedrigt wurde, d. h. die Empfindlichkeit zugenommen hat.

C) Bemerkungen zu den experimentellen Ergebnissen an der Ratte

Das wesentliche Ergebnis der im vorangegangenen Abschnitt dargestellten Untersuchungen sehen wir in dem Nachweis, daß es auch im Tierexperiment möglich ist, analgetische Wirkungen qualitativ zu differenzieren und die Analgetica entsprechend ihrer Wirksamkeit auf die wichtigsten Strukturen und funktionellen Elemente der intrazentralen Verarbeitung von Schmerzreizen voneinander abzugrenzen.

Die im ZNS am höchsten vermittelte Schmerzreaktion, der Schrei (das „Jammern“) nach Aufhören des Schmerzreizes (VN), wird am stärksten und im Vergleich mit anderen Reaktionen (V und MA) bevorzugt durch Morphin und die morphinähnlichen Verbindungen, aber auch durch Phenothiazin-Derivate und Reserpin gehemmt. Während die wirksamen Dosen des Morphins außer einer Sedation noch keine anderen pharmakologischen Wirkungen haben, tritt nach denen der Phenothiazin-Derivate und des Reserpins das volle Bild einer ataraktisch-tranquillierenden Wirkung auf. Wenn man die VN – wie bereits erläutert – als Ausdruck einer überwiegend affektiv beeinflussten Schmerzverarbeitung, eines Schmerzgefühls auffaßt, ist es verständlich, daß diese Reaktion durch Phenothiazin-Derivate und Reserpin, die ja ausgeprägte „Affekthemmer“ sind, beeinflusst wird. In gleichem Sinne ist auch die klinische Erfahrung zu werten, daß Neuroleptica als „schmerzdistanzierende“ Mittel benutzt werden können (Linke 1963). Offensichtlich reicht diese Wirkung aber für eine echte Analgesie nicht aus, vielmehr scheint hierfür eine zusätzliche Hemmung der Reaktion V, deren Projektionsort im Bereich der Medulla liegt, erforderlich zu sein. Dafür spricht einmal, daß die V durch Phenothiazin-Derivate und Reserpin entweder überhaupt nicht oder relativ wenig, durch Morphin und seine Verwandten nächst der VN absolut und relativ am stärksten gehemmt wird.

Die gleichsam zentrale Position, welche die Reaktion V und damit ihr Projektionsort für die Manifestation analgetischer Wirkungen einnimmt, geht auch daraus hervor, daß sie durch die anderen von uns untersuchten Analgetica ebenfalls – wenn auch in unterschiedlicher Stärke und Dosenabhängigkeit – beeinflusst wird. Wirkungen auf diese Schmerzreaktion (V) könnten demnach im Unterschied zu VN mehr mit der Beeinflussung der Schmerzempfindung in Verbindung gebracht werden.

Die motorische Abwehrreaktion (MA) scheint dagegen den motorisch-reflektorischen Anteil der Schmerzverarbeitung zu repräsentieren und hat offensichtlich mit dem Wesen des Schmerzes, das in der Integration bestimmter Afferenzen zum Phänomen des Empfindens und Fühlens liegt, weniger zu tun.

Sie kann abgeschwächt sein, wenn die Aktivität der motorischen Reflexmechanismen des Rückenmarks oder bzw. und des Stammhirns verändert ist. Wirkungen auf die MA können also durch direkten Angriff auf das Rückenmark selbst oder durch Einfluß auf die Reflexförderungs- und Reflexhemmungsmechanismen des Stammhirns zustande kommen.

Da Morphin bekanntlich am Spinaltier eine Reihe von nociceptiven Rückenmarksreflexen hemmt (Koll u. a. 1963), könnte das Fehlen seiner Wirkung auf die MA durch erregende Wirkungen auf die Reflexzentren des Stammhirns erklärt werden. Es erscheint deshalb besonders instruktiv und im Hinblick auf die geringen bisherigen Kenntnisse aufschlußreich, daß die als schwache Analgetica bekannten Pyrazolone in erster Linie die motorische Abwehrreaktion hemmen. Auch ihre Wirkung ist wahrscheinlich kein direkter Effekt auf das Rückenmark, da sie, wie eigene unveröffentlichte Untersuchungen ergaben, Schmerzreflexe (δ -, post- δ - und C-Reflexe) an der Spinal-Katze nicht hemmen.

Abb. 16: Einordnung der Analgetica und Neuroleptica in Gruppen mit gleichem Wirkungstyp im Vokalisationstest an der Ratte im Vergleich zu der bisher üblichen Einteilung nach der Wirkungsstärke (Wärmestärke (Wärmestrahlest am Rattenschwanz).

Wirkungsstärke von Analgetica im Wärmestrahlest am Rattenschwanz (schematisch)		Substanz	Wirkungstyp und Stärke von Analgetica im Rattenschwanz Vokalisationstest (schematisch)			Gruppenbezeichnung
Gruppenbezeichnung	Verlängerung der Reaktionszeit		VN	V	MA	
Starkes Analgetikum	++	Morphin	++	++	++	Morphin-Typ
Mittelstarkes Analgetikum	++	Pethidin	++	++	++	
Mittelstarkes Analgetikum	++	Phenampromid	++	++	++	
Mittelstarkes Analgetikum	++	Codein	++	++	++	
Mittelstarkes Analgetikum	++	l-PPS	++	++	∅	
Mittelstarkes Analgetikum	++	Dextropropoxyphene (große Dosen)	++	++	∅	
Schwaches Analgetikum	++	dl-PPS (große Dosen)	++	++	∅	
		Phenacetin	++	++	(+)	
Morphin-Antagonist	(+)	N-allyl-Normorphin	++	++	++	N-allyl-Normorphin-Typ
Starkes Analgetikum (Morphin-Antagonist)	++	Cyclorphan	++	++	∅	Pentazocine-Typ
Mittelstarkes Analgetikum	++	Pentazocine	++	++	∅	
Disconnections-Analgetikum	+	Levomepromazin	++	+	∅	Levomepromazin-Typ (Disconnections-Analgetica)
Disconnections-Analgetikum	(+)	Chlorpromazin	++	∅	++	
Disconnections-Analgetikum	∅	Butylperazin	++	∅	++	
Disconnections-Analgetikum	∅	Reserpin	++	∅	++	
Mittelstarkes Analgetikum	++	Dextropropoxyphene (kleine Dosen)	++	++	∅	Dextropropoxyphene-Typ
Mittelstarkes Analgetikum	++	dl-PPS (kleine Dosen)	++	++	∅	
Schwaches Analgetikum	++	Amidozon	(+)	++	++	Pyrazolon-Typ
Schwaches Analgetikum	++	Noramidopyrimethansulfonat	(+)	++	++	

VN = Vokalisation nach dem Reiz, V = Vokalisation während des Reizes, MA = Motorische Abwehrreaktion. Die Anzahl der + symbolisiert die Stärke der Wirkung, ∅ = Ohne besondere Wirkung.

Es liegt nahe, daß ihre probate Wirkung bei muskulär bedingten Schmerzen, z. B. bei der Myalgie, besonders mit ihrem Einfluß auf die motorisch-reflektorische Ebene der Schmerzverarbeitung im Stammhirn zusammenhängt. Das gleiche gilt für die Wirkung der Neuroleptica auf die MA.

Obwohl später noch näher darauf eingegangen wird, soll die Frage, ob und inwieweit unsere Ergebnisse die für die Analgetica geltende Systematik ergänzen oder verändern, schon an dieser Stelle kurz berührt werden. Der bisherigen Einteilung in bestimmte Gruppen liegt hinsichtlich der analgetischen Wirkung nur die Unterscheidung zwischen stark und schwach wirksamen Analgetica zu Grunde (Abb. 16). Innerhalb dieser Gruppen wird weiter nach chemischen Gesichtspunkten, nach suchtprovocierenden Eigenschaften oder zusätzlichen Wirkungen (spasmodische, antipyretische, entzündungswidrige, zentral-relaxierende) unterteilt. Im amerikanischen Sprachgebrauch sind die suchterzeugenden Eigenschaften der Analgetica die entscheidenden Merkmale der für sie geltenden Systematik. Es werden „narcotic“ von den „non-narcotic“ analgesics abgegrenzt.

Legt man unsere Ergebnisse zu Grunde, so ergibt sich eine der Genese der analgetischen Wirkung gemäßigere und differenziertere Einteilung, die in Abb. 16 zunächst noch unvollständig und vereinfacht wiedergegeben ist. Am besten und eindeutigsten lassen sich Morphin und die morphinähnlichen Analgetica von den analgetisch wirksamen Pyrazolon-Derivaten abgrenzen. Ihre Wirksamkeit auf die drei Schmerzreaktionen der Ratte ist reziprok. Zwischen Pyrazolonen auf der einen und morphinähnlichen Verbindungen auf der anderen Seite stehen Substanzen vom Typ des Dextropropoxyphene, die Morphin-Antagonisten und das Phenacetin. Wie aufschlußreich unsere Differenzierung gerade für diese Substanzen ist, ergibt sich allein aus der Tatsache, daß Dextropropoxyphene bisher als Codein-Ersatz gilt und man Phenacetin und die Pyrazolone gemeinsam schwache Analgetica nennt.

V. Untersuchungen über den Einfluß von Analgetica auf Schmerzreaktionen des Kaninchens

A) Neurophysiologische Vorbemerkungen

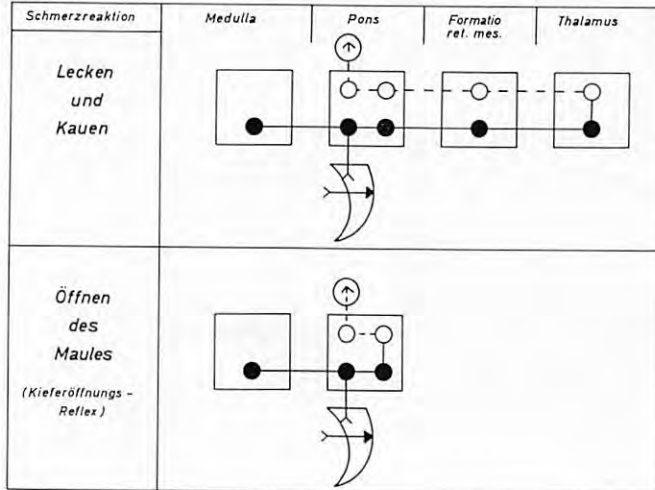
Aus den Arbeiten von Hertle, Schanne u. Staib 1957 sowie Fleisch u. Dolivo 1953 ist bekannt, daß durch hochfrequenten elektrischen Reiz der oberen Schneidezähne von Kaninchen eine Leckreaktion ausgelöst werden kann. In eigenen Untersuchungen (Hoffmeister 1962) konnten wir zeigen, daß bei niederfrequentem Reiz neben dieser Reaktion auch ein Kieferöffnungsreflex ausgelöst werden kann. Da zentral wirksame Pharmaka die beiden motorischen Reaktionen in unterschiedlicher Weise beeinflussen, haben wir versucht, durch Hirndurchschneidungen die ungefähre Höhe des Reflexbogens der beiden Reaktionen im Zentralnervensystem festzustellen (Abb. 17).

Dabei ergab sich folgendes:*)

Wird das Gehirn in Höhe des medialen Teils des Pons rostral der Abgangsstelle des N. trigeminus durchtrennt, so ist die Leckreaktion nicht mehr auslösbar, der Kieferöffnungsreflex jedoch noch vorhanden.

Nach Hirndurchschneidungen am rostralen Ende des Pons, in Höhe der *Formatio reticularis mesencephalica* (intercolliculär) und im dorsalen Thalamus, war die Leckreaktion ebenfalls nicht mehr auszulösen, während der Kieferöffnungsreflex intakt blieb. Erst nach Schnittführungen rostral des Thalamus bleibt die Leckreaktion erhalten.

Abb. 17



Schematische Darstellung der zentralen Erregungsleitung nociceptiver Reaktionen des Kaninchens

●—● = afferente Bahn ○---○ = efferente Bahn >—> = Reizort

*) Einzelheiten zur Methodik und Technik s. Anhang.

Die zentrale Erregungsleitung für den Kieferöffnungsreflex des Kaninchens verläuft also ähnlich wie diejenige der Vokalisation (V) der Ratte über die Medulla oblongata und den Pons. Die Leckreaktion scheint – entsprechend der nach dem Reiz anhaltenden Vokalisation der Ratte (VN) – an die intakte Funktion des Thalamus gebunden zu sein (Abb. 17).

Wenn also unsere in den Versuchen an der Ratte entwickelten Vorstellungen über den Angriffspunkt von Analgetica zutreffen, müßte der Kieferöffnungsreflex und die Leckreaktion des Kaninchens durch diese Analgetica in analoger Weise beeinflußt werden, wie die Vokalisation der Ratte während und nach dem Reiz.

B) Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen*)

Zur Untersuchung pharmakologischer Wirkungen wurden die Schwellen der Leckreaktion und des Kieferöffnungsreflexes zunächst am unbehandelten Tier bestimmt. Nach der Applikation der Analgetica wurden die Schwellen beider Schmerzreaktionen im Abstand von 30 min festgelegt, bis die Wirkung der Stoffe abgeklungen war. Die maximale Versuchsdauer betrug 300 min. Schwellenerhöhungen wurden in Prozent des Ausgangswertes angegeben. Alle Substanzen wurden intramuskulär verabreicht.

Aus der Gruppe der stark wirksamen Analgetica wurden am Kaninchen Morphin, Pethidin und Phenampromid untersucht (Abb. 18). Wie die VN an der Ratte wird die thalamische Leckreaktion bereits durch geringere Dosen abgeschwächt als der über den Pons verlaufende Kieferöffnungsreflex. Der Abstand zwischen den auf die Leckreaktion und auf den Kieferöffnungsreflex wirksamen Dosen ist bei Morphin geringer als bei Pethidin und Phenampromid, aber in allen Fällen signifikant.

Dextropropoxyphene erhöht die Schwellen für den Kieferöffnungsreflex und die Leckreaktion in Dosen bis zu 10 mg/kg im. annähernd gleich stark. Höhere Dosen beeinflussen die Leckreaktion stärker als den Kieferöffnungsreflex. Seine Wirkung auf die Schmerzreaktionen des Kaninchens ist also der auf die Reaktion VN und V der Ratte analog.

Pentazocine, Chlorpromazin und Butyrylperazin sind ebenso wie Reserpin beim Kaninchen in gleicher Weise wirksam wie an der Ratte (Abb. 18 und 19).

Anders als an der Ratte verhalten sich beim Kaninchen die beiden optischen Isomeren d-PPS und l-PPS. Während d-PPS an der Ratte mit Dextropropoxyphene und l-PPS mit Morphin vergleichbar ist, werden die Leckreaktion und der Kieferöffnungsreflex des Kaninchens durch beide Substanzen praktisch gleich stark gehemmt. Die geringgradigen Unterschiede, die in der Dosis-Wirkungskurve von Abb. 18 dargestellt sind, lassen sich statistisch nicht sichern.

Auch Levomepromazin wirkt am Kaninchen anders als an der Ratte: Während die thalamische Reaktion der Ratte (VN) relativ stark und die medulläre Reaktion (V) nur schwach beeinflußt werden, sind die entsprechenden Reaktionen des Kaninchens gleich stark gehemmt, obwohl die anderen untersuchten Phenothiazin-Derivate ebenso wie Reserpin im gleichen Sinne wie bei der Ratte wirken (Abb. 19).

*) Auch hier sind alle Ergebnisse aus Gründen der Übersichtlichkeit in Form von Kurven (Dosis-Wirkungs-Beziehungen) dargestellt. Eine genaue tabellarische Darstellung aller Befunde sowie die Beschreibung der rechnerischen Auswertung befinden sich im Anhang.

Abb. 19: Beeinflussung des Kieferöffnungsreflexes und der Leckreaktion von Kaninchen durch verschiedene Neuroleptica.

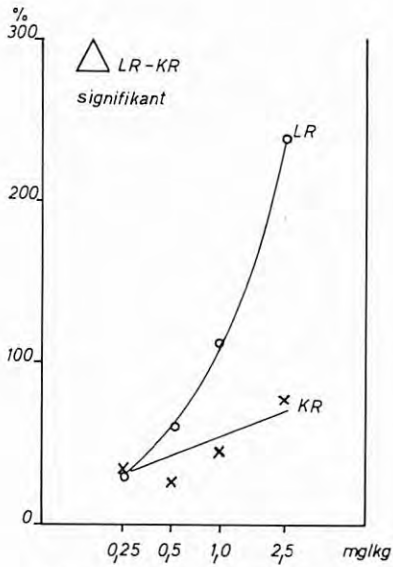


Abb. 19a: Chlorpromazin im.

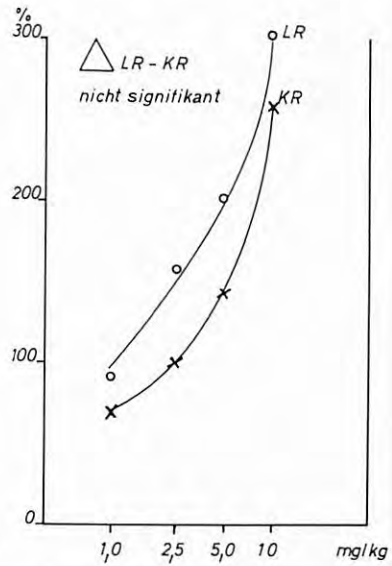


Abb. 19b: Levomepromazin im.

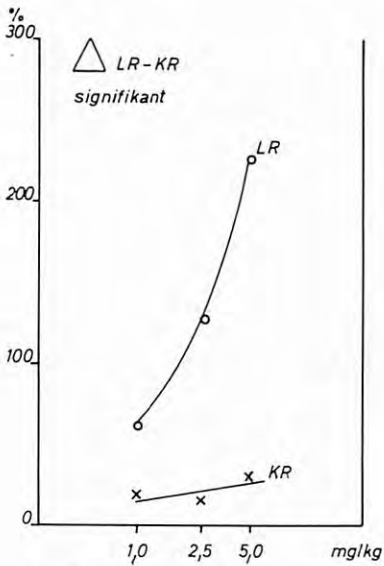


Abb. 19c: Butyrylperazin im.

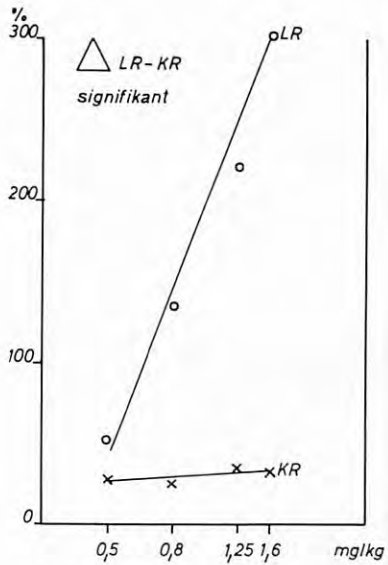


Abb. 19d: Reserpin im.

LR = Leckreaktion. KR = Kieferöffnungsreflex. Δ LR - KR = Differenz der Schwellenerhöhungen für die Leckreaktion und den Kieferöffnungsreflex. % = Reizstromstärkeerhöhung.

C) Bemerkungen zu den experimentellen Ergebnissen am Kaninchen

Bei den Versuchen am Kaninchen gingen wir von der Vorstellung aus, daß die über den Thalamus geleitete Leckreaktion und der über Medulla und Pons verlaufende Kieferöffnungsreflex wegen der ähnlichen Topographie auch funktionell den Schmerzreaktionen der Ratte VN und V nahestehen und infolgedessen durch Analgetica auch in ähnlicher Weise beeinflußt werden. Daß die Leckreaktion nicht in vollem Umfange mit der VN vergleichbar ist, geht allein daraus hervor, daß sie auch schon während des Reizes, die VN dagegen nur nach ihm auftritt. Außerdem erscheint die VN an der Ratte nur nach Reizstärken, die auch eine V hervorrufen, während die Leckreaktion des Kaninchens durch hochfrequente Reize ausgelöst werden kann, ohne daß ein Kieferöffnungsreflex abläuft oder vorher abgelaufen war. Die VN und die Leckreaktion einerseits sowie die V und der Kieferöffnungsreflex andererseits sind deshalb schon aus diesen Gründen nicht als identische, sondern nur als hirnhysiologisch verwandte Schmerzreaktion anzusehen. Unter dieser Voraussetzung ist es verständlich, daß die beiden Reaktionen des Kaninchens von der Mehrzahl der untersuchten Substanzen (Abb. 20) in

Abb. 20: Schematische Darstellung der Wirkung von Analgetica und Neuroleptica auf die Leckreaktion und den Kieferöffnungsreflex des Kaninchens im Vergleich zu ihrer Wirkung auf die VN und die V der Ratte.

Kaninchen		Substanz	Ratte	
Reizstromstärkeerhöhung Leckreaktion (LR)	Kieferöffnungsreflex (KR)		Reizstromstärkeerhöhung Vokalisation nach dem Reiz (VN)	Vokalisation während des Reizes (V)
++++	+++	Morphin	+++++	++++
+++	++	Pethidin	++++	+++
+++	++	Phenampromid	++++	+++
++	++	l-PPS	+++	++
+++	++	Dextropropoxyphene (große Dosen)	+++	++
++	++	d-PPS (große Dosen)	+++	++
++++	+	Pentazocine	+++	+
+++++	+++++	Levomepromazin	++++	+
+++++	+	Chlorpromazin	++++	∅
+++++	∅	Butyrylperazin	++++	∅
+++++	∅	Reserpin	++++	∅
++	++	Dextropropoxyphene (kleine Dosen)	++	++(-)
++	++	d-PPS (kleine Dosen)	++	++(-)
+	+	Noramidopyrinmethan- sulfonat	(+)	+(+)

Die Anzahl der + symbolisiert die Stärke der Wirkung, ∅ = Ohne besondere Wirkung.

gleicher Art wie bei der Ratte die VN und die V beeinflusst werden und daß einige, nämlich l-PPS, d-PPS und Levomepromazin sich anders verhalten. Außerdem sind Morphin und die ihm ähnlichen Analgetica an der Ratte wirksamer als die Neuroleptica, am Kaninchen ist es umgekehrt (Abb. 20).

Um Anhaltspunkte über die Ursachen der beobachteten Unterschiede zu erhalten, wurde an beiden Tierarten untersucht, in welcher Weise sich die Wirkungen der Analgetica verändern, wenn zusätzlich Neuroleptica verabreicht werden.

VI. Untersuchungen über Kombinationswirkungen

A) Ergebnisse

Aus Untersuchungen von Radouco-Thomas u. a. 1957/61, Strnad 1961 und Takagi u. a. 1964 ist bekannt, daß die analgetische Wirkung von Morphin durch Reserpin abgeschwächt wird, Phenothiazin-Derivate sie jedoch verstärken (Courvoisier u. a. 1952; Wirth 1954). Ebenfalls verstärkt wird die Morphinanalgesie durch Pervitin, Freiname: Methamphetamin (Goetzel u. a. 1944; Radouco-Thomas u. a. 1957/1961). Über die Wechselwirkung zwischen den analgetischen Eigenschaften von Pyrazolonen und Phenothiazinen ist jedoch noch wenig bekannt. Da die morphinähnlichen Analgetica und die Pyrazolone sich dem Wirkungstyp nach in unseren Versuchsanordnungen deutlich voneinander unterscheiden, haben wir den Einfluß von Phenothiazin-Derivaten, Reserpin und Methamphetamin auf die analgetische Wirkung von Morphin und Noramidopyrinmethansulfonat (Novalgin®) untersucht.

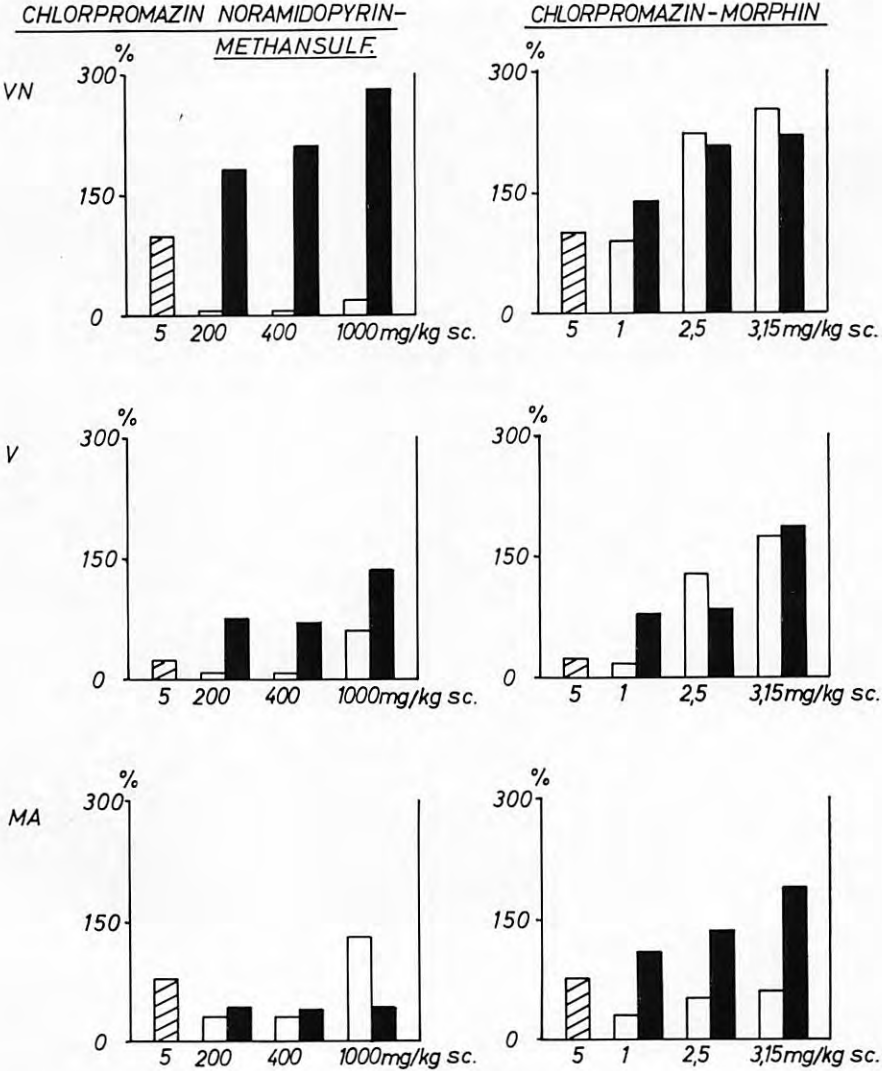
Hierbei ergab sich folgendes:

Werden wirksame Dosen von Morphin (1; 2,5 und 3,15 mg/kg sc.) und eine ebenfalls wirksame Chlorpromazin-Dosis (5 mg/kg sc.) an der Ratte kombiniert, so ist die Wirkung dieser Kombination auf die VN und die V von der alleinigen Wirkung des Morphinanteils nicht wesentlich unterschieden, die auf die MA hingegen deutlich verstärkt (Abb. 21). Dies trifft auch für die Kombination von Morphin mit anderen Phenothiazin-Derivaten wie Butyrylperazin, Levomepromazin und mit Reserpin zu (Tab. 1).

Am Kaninchen hingegen ist die Kombination in jedem Fall sowohl auf die Leckreaktion als auch auf den Kieferöffnungsreflex wirksamer als jeder der Partner allein (Abb. 22, Tab. 2).

Bei der Kombination mit Noramidopyrinmethansulfonat verstärken die Neuroleptica ganz überwiegend die schwach ausgeprägte Wirkung dieses Stoffes auf die VN, seine Wirkung auf die MA vermindern sie sogar (Abb. 21, Tab. 1).

Abb. 21: Wirkungen von Kombinationen von Chlorpromazin mit Noramidopyrimethansulfonat (Novalgin) und Morphin auf die Vokalisation nach dem Reiz (VN), die Vokalisation während des Reizes (V) und die motorische Abwehrreaktion (MA) der Ratte.



Die in den Abszissen unter den schwarzen und weißen Säulen eingetragenen Dosenbezeichnungen gelten für die Analgetica.

□ = Analgetica; ▨ = Chlorpromazin; ■ = Chlorpromazin + Analgeticum; % = Reizstromstärkerhöhung.

Tab. 1: Beeinflussung von Schmerzreaktionen der Ratte durch Kombinationen von Analgetica und Neuroleptica.

Wirkungen der Neuroleptica			Wirkungen der Analgetica				Wirkungen der Kombinationen			Differenzen zwischen den Wirkungen der Analgetica und den Wirkungen der Kombinationen													
Substanz	Maximale Schwel- lererhöhg. in %		Substanz	Dosis mg/kg sc.	Maximale Schwellererhöhg. in %		Maximale Schwellererhöhg. in %		VN	V	MA	VN	V	MA									
	VN	V			VN	V	VN	V							VN	V	MA						
Butrylperazin 5,0 mg/kg sc.	63	6	Morphin	1,25 2,5 5,0	50 128 200	38 52 94	104 165 256	20 55 116	±	0	—	30	—	4									
															Noramidopyrin- methansulfonat	400 800 1200	0 32 84	78 138 246	8 45 75	42 42 62	+78 +118 +200	+8 +13 +9	+42 +72 -150
Levomepromazin 5,0 mg/kg sc.	151	78	Morphin	2,0 4,0 5,0	108 222 200	56 84 34	184 230 288	92 100 158	—	6	—	16	—	56									
															Noramidopyrin- methansulfonat	160 250 630 800	0 0 12 34	156 233 282 280	118 110 182 206	74 94 68 112	+156 +233 +282 +260	+118 +110 +170 +172	+74 +94 +4 +2
Reserpin 2,0 mg/kg sc.	70	8	Morphin	1,6 2,0 2,5	60 108 124	60 56 64	98 188 252	12 38 44	—	52	—	48	—	10									
															Noramidopyrin- methansulfonat	400 800 1200	0 32 84	42 120 172	18 74 98	8 32 33	+42 +100 +136	+18 +42 +14	+8 -82 -179

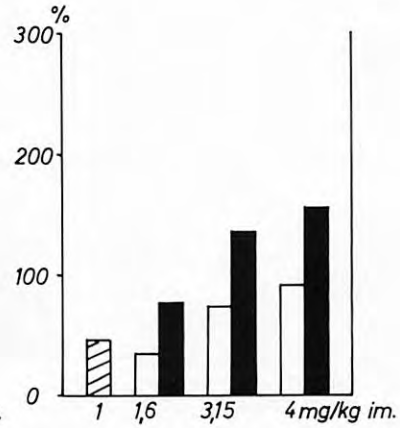
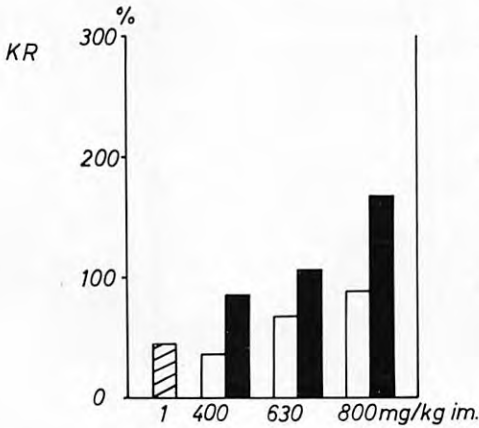
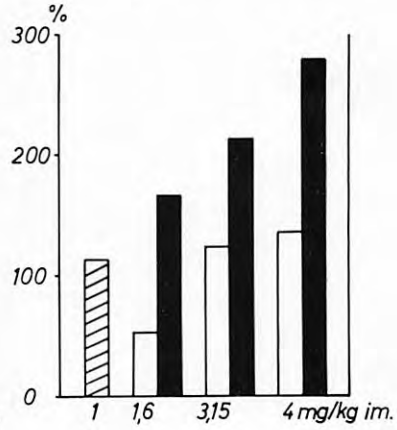
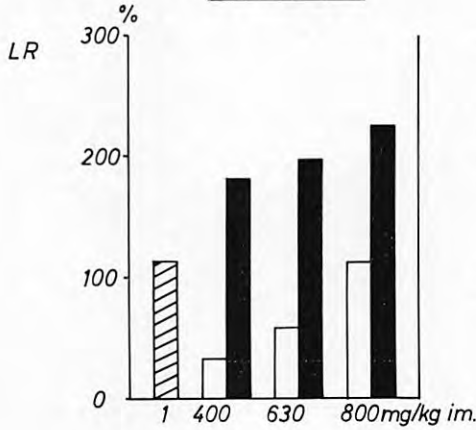
Die Neuroleptica Butrylperazin und Levomepromazin wurden gleichzeitig mit den Analgetica, Reserpin wurde 2 h vor den Analgetica verabreicht.

VN = Vokalisation nach dem Reiz. V = Vokalisation während des Reizes. MA = motorische Abwehrreaktion.

Abb. 22: Wirkungen von Kombinationen von Chlorpromazin mit Noramidopyrinmethansulfonat (Novalgin) und Morphin auf die Leckreaktion (LR) und den Kieferöffnungsreflex (KR) von Kaninchen.

CHLORPROMAZIN - NORAMIDOPYRIN -
METHANSULF.

CHLORPROMAZIN - MORPHIN



Die in den Abszissen unter den schwarzen und weißen Säulen eingetragenen Dosenbezeichnungen gelten für die Analgetica.

□ = Analgeticum; ▨ = Chlorpromazin; ■ Chlorpromazin + Analgeticum; % = Reizstromstärkerhöhung

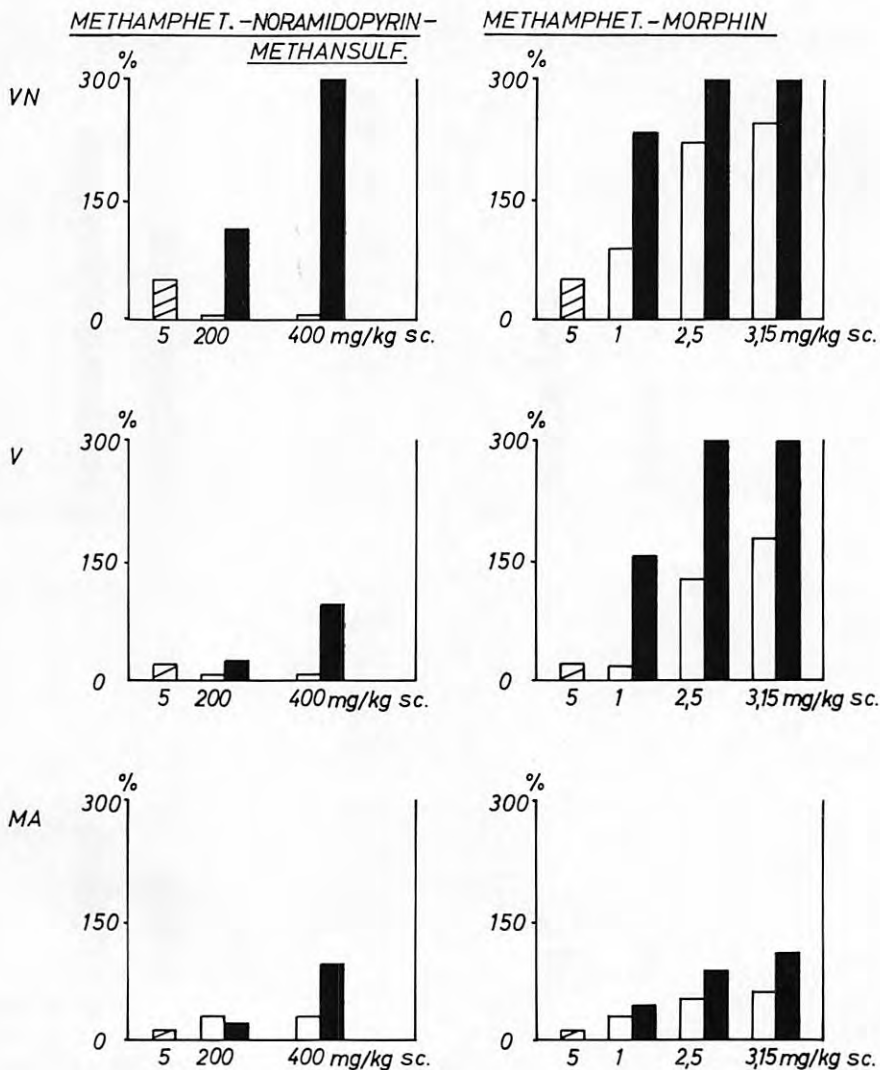
Tab. 2: Kombinationswirkungen von Analgetica und Neuroleptica beim Kaninchen.

Neurolepticum	Dosis mg/kg im.	Maximale Schwellen- erhöhung in %		Analgeticum	Dosis mg/kg im.	Maximale Schwellen- erhöhung in %		Kombination: Neurolepticum + Analgeticum	Dosis Anal- geti- cum mg/kg im.	Maximale Schwellen- erhöhung in %		Differenz maximale Schwellen- erhöhung Analgeti- cum- Kombin.	
		LR	KR			LR	KR			LR	KR	LR	KR
Butrylperazin	2,5	135	27	Morphin	1,6	54	35	Butryl- perazin 2,5 mg/kg sc. + Morphin*)	1,6	160	74	106	39
					3,15	124	74		3,15	262	112	137	38
					4,0	136	92		4,0	284	150	148	58
Reserpin	0,8	134	26	Noramidopyrin- methansulfonat	400	34	37	Butrylperazin 2,5 mg/kg sc. + Noramido- pyrimethan- sulfonat*)	400	138	60	104	23
					630	59	68		630	164	82	105	14
					800	113	89		800	225	106	112	17
Reserpin	0,8	134	26	Noramidopyrin- methansulfonat	630	59	68	Reserpin 0,8 mg/kg sc. + Noramido- pyrimethan- sulfonat **)	630	122	78	63	10
					800	113	89		800	204	104	91	15

*) = Gleichzeitige Applikation von Neurolepticum und Analgeticum.

**) = Applikation von Noramidopyrimethansulfonat 2 h nach Reserpin. LR = Leckreaktion. KR = Kieferöffnungsreflex.

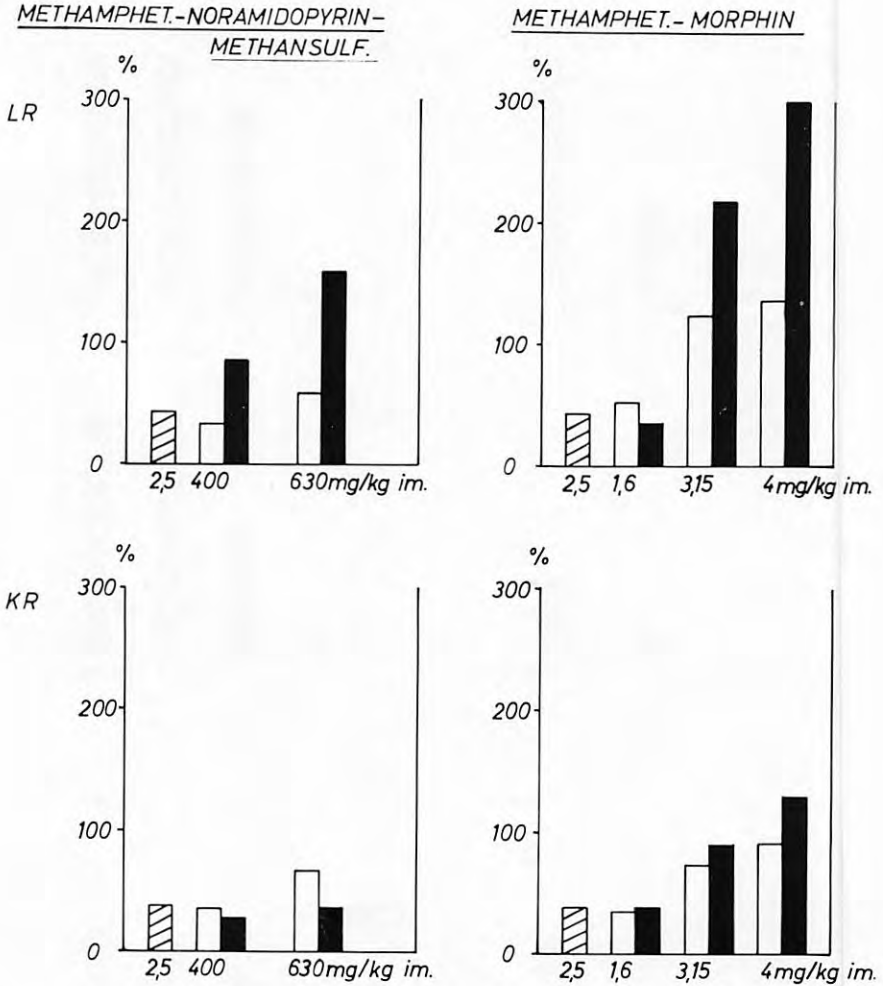
Abb. 23: Wirkungen von Kombinationen von Methamphetamin mit Noramidopyrimethansulfonat und Morphin auf die Vokalisation nach dem Reiz (VN), die Vokalisation während des Reizes (V) und die motorische Abwehrreaktion (MA) der Ratte.



Die in den Abszissen unter den schwarzen und weißen Säulen eingetragenen Dosenbezeichnungen gelten für die Analgetica.

□ = Analgeticum; ▨ = Methamphetamin; ■ = Methamphetamin + Analgeticum. % = Reizstromstärkerhöhung.

Abb. 24: Wirkungen von Kombinationen von Methamphetamin mit Noramidopyrimethansulfonat und Morphin auf die Leckreaktion (LR) und den Kieferöffnungsreflex (KR) von Kaninchen.



Die in den Abszissen unter den schwarzen und weißen Säulen eingetragenen Dosenbezeichnungen gelten für die Analgetica.

□ = Analgeticum; ▨ = Methamphetamin; ■ = Methamphetamin + Analgeticum. % = Reizstromstärkerhöhung.

Die jeweils schwächste Wirkung der beiden Analgetica an der Ratte (Morphin = MA; Noramidopyrinmethansulfonat = VN) wird durch Neuroleptica am sichersten verstärkt und umgekehrt die stärkste Wirkung (Morphin = VN; Noramidopyrinmethansulfonat = MA) nicht beeinflußt oder sogar abgeschwächt. Am Kaninchen wird demgegenüber die Wirkung von Morphin und die von Noramidopyrinmethansulfonat auf Leckreaktion und Kieferöffnungsreflex in praktisch gleichem Umfang erhöht (Abb. 22, Tab. 2).

Die Kombinationsversuche mit Methamphetamin zeigen einerseits, daß sich die „Analgesie-verstärkende Wirkung“ dieser Substanz mit unserer Methode differenzieren läßt und andererseits, daß sich seine Kombination mit Morphin und Noramidopyrinmethansulfonat an den zur Diskussion stehenden Schmerzreaktionen von Ratte und Kaninchen verschieden auswirkt (Abb. 23 und 24). An der Ratte wird die Reaktion V durch beide Kombinationen „überadditiv“ gehemmt, der als verwandt angesehene Kieferöffnungsreflex des Kaninchens dagegen nicht. Ähnlicher, wenn auch nicht übereinstimmend, ist der Einfluß auf die Leckreaktion und die VN.

B) Besprechung der Ergebnisse

Die Kombinationsversuche, die in Abb. 25 in vereinfachter Form zusammengefaßt sind, bestätigen unsere Vermutung, daß den Schmerzreaktionen des Kaninchens andere zentral-nervöse Mechanismen zu Grunde liegen als den der Topographie nach entsprechenden Reaktionen der Ratte. Offenbar sind die Durch-

Abb. 25: Zusammenfassende Darstellung der Kombinationswirkung von Analgetica + Chlorpromazin und Analgetica + Methamphetamin an Ratte und Kaninchen.

Schmerzreaktion	Schmerzantwort	Tierart	Morphin + Chlorpromazin	Noramidopyrinmethansulfonat + Chlorpromazin	Morphin + Methamphetamin	Noramidopyrinmethansulfonat + Methamphetamin	Überlagerung durch toxische Effekte
Vokalisation nach dem Reiz	Vokalisation	Ratte	(-)	++++	++	++++	
Vokalisation während des Reizes	Vokalisation	Ratte	(-)	+++	+++	+++	
Motorische Abwehrreaktion	Motorisch	Ratte	+	(-)(-)	++	++	
Leckreaktion	Motorisch	Kaninchen	+	+	++	++	
Kieferöffnungsreflex	Motorisch	Kaninchen	+	+	+	(-)	

Die Anzahl der + symbolisiert die additive bis zur zunehmend überadditiven Wirkung, die (-) den zunehmend antagonistischen Effekt.

schneidungsversuche, die Carroll u. Lim an der Ratte und wir am Kaninchen (Hoffmeister) gemacht haben und deren Ergebnisse den Gedanken an eine Äquivalenz von Leckreaktion und VN bzw. Kieferöffnungsreflex und V aufkommen ließen, zu grob und zu ungenau, um feinere Unterschiede in der Erregungsleitung erkennen und lokalisieren zu können.

Wir haben uns deshalb die Aufgabe gestellt, die Topographie der Schmerzreaktionen mit einer subtileren Methodik an beiden Tierarten nochmal zu untersuchen und berichten darüber im nächsten Abschnitt.

Über diese Frage hinaus fassen wir die Ergebnisse der Kombinationsversuche aber auch als Beitrag zum Verständnis von Arzneimittelkombinationen auf, deren praktische Bedeutung gerade auf dem Gebiete der schmerzstillenden Präparate außer Frage steht. Wenn sich z. B. zeigt, daß Noramidopyrinmethansulfonat, dessen vorwiegend auf die motorischen Schmerzreflexe gerichtete Wirkung bereits demonstriert wurde, durch Zusatz eines Neuroleptikums „morphinähnlicher“ wird, d. h. seine analgetische Wirkung nicht nur quantitativ verstärkt, sondern auch dem Typ nach verändert wird, so läßt sich die klinisch immer wieder bestätigte Erfahrung verstehen, daß z. B. Amidozon und Luminal oder Amidozon und Phenacetin und Coffein „bessere“ analgetische Wirkungen haben als jeder der analgetischen Bestandteile für sich.

VII. Untersuchungen über die zentrale Schaltung und Erregungsleitung der Schmerzreaktionen bei Ratte und Kaninchen*)

A) Untersuchungen über die Reaktionen VN, V und MA der Ratte

Für diese Untersuchungen wurden Teile der Medulla, des Pons, des Mesencephalons, Thalamus, Hypothalamus, des nucleus caudatus, Septums, des Hippocampus und des ventralen Rhinencephalons durch stereotaktische Elektrolyse ausgeschaltet. Vor der Elektrolyse und 3 bis 96 h danach wurde die Auslösbarkeit der VN, der V und der MA geprüft.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Durchschneidungsversuche von Carroll u. Lim war auch in unseren Versuchen die Vokalisation während des Reizes (V) nach lumbaler oder cervikaler Spinalisierung nicht mehr auszulösen, nach Koagulation im Bereich des caudalen Teiles des Pons jedoch in jedem Falle nachzuweisen.

Auch Hirndurchtrennungen und Elektrolysen in allen anderen von uns untersuchten Regionen des Zentralnervensystems haben an der Auslösbarkeit der V nichts geändert.

Die motorische Abwehrreaktion (MA) war, ebenfalls in Übereinstimmung mit Carroll u. Lim, nach hoher Spinalisierung und Elektrolysen im caudalen Teil des Pons nur bei extrem hohen Stromstärken, nach Läsionen in mehr rostralen Anteilen des Hirnstammes jedoch normal auszulösen.

Es kann deshalb kein Zweifel darüber bestehen, daß die Vokalisation während des Reizes ein über die Medulla verlaufender nociceptiver Reflex ist und die motorische Abwehrreaktion einen unter fördernder Kontrolle des Stammhirns stehenden spinalen Reflex darstellt.

Die Leitung und Schaltung der zur Vokalisation nach dem Reiz (VN) führenden Erregungen scheinen jedoch wesentlich komplizierter zu sein, als aus den Ergebnissen von Carroll u. Lim zu schließen ist (Abb. 26, Tab. 3). Die Reaktion ist nach Koagulation des Pons, größerer Teile der *Formatio reticularis mesencephalica* und im dorsalen Teil des Thalamus nicht mehr auslösbar.

Die Zerstörung mehrerer Kerngebiete des Thalamus führte zu uneinheitlichen Ergebnissen (vgl. Abb. 26, Tab. 3). Nur nach Läsionen, deren Zentrum den Nucleus parafascicularis thalami erfaßten, dessen Grenzen jedoch weit überschritten, war bei 3 von 4 eingesetzten Tieren die Vokalisation nach dem Reiz nicht mehr auszulösen.

Ausgedehnte Läsionen in einem Teil der Stammganglien, insbesondere im Nucleus caudatus, konnten die VN nicht auslöschen. Man hatte vielmehr den Eindruck, daß die Lautäußerungen der Tiere leichter auslösbar und sogar verstärkt waren.

Läsionen im ventralen Rhinencephalon (Mandelkernformation), dorsalen Rhinencephalon, Septum und Hypothalamus verhinderten die Auslösung der VN vollständig.

*) Einzelheiten zur Methodik und Technik s. Anhang.

Abb. 26: Lokalisation und Ausdehnung der Läsionen im Thalamus, Hypothalamus und Rhinencephalon der Ratte, die die Auslösbarkeit von VN verhinderten. Auf der linken Seite der Zeichnung sind die zerstörten Areale durch schwarze Flächen, auf der rechten Seite,

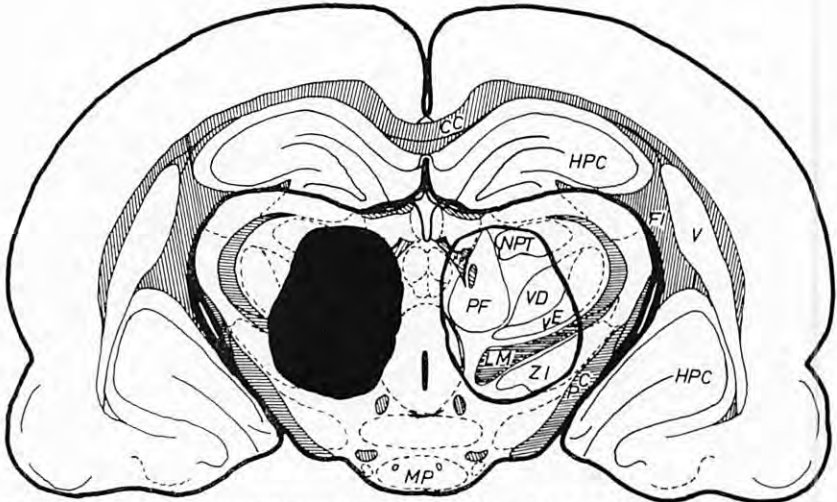


Abb. 26a: Läsionen beiderseits mit Zentrum im nucleus parafascicularis thalami (PF). VD, VE, ZI, NPT und LM sind ebenfalls betroffen.

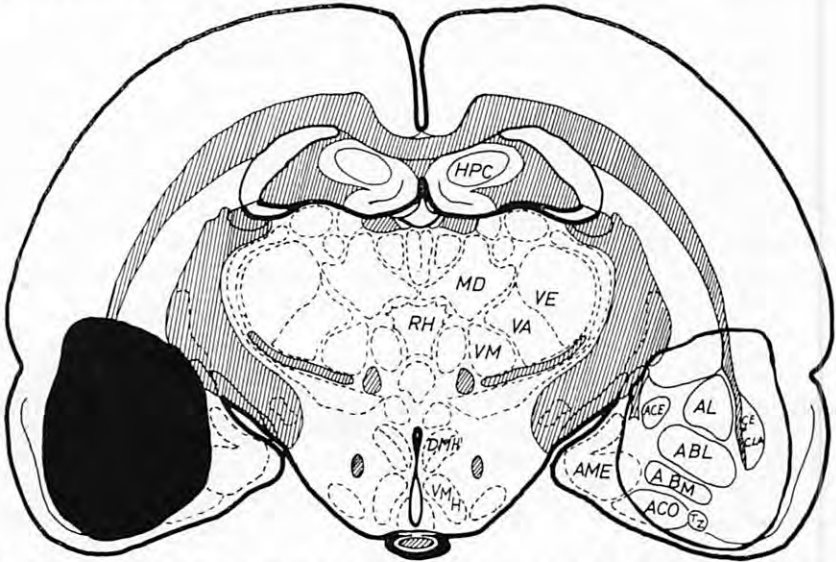


Abb. 26b: Läsionen beiderseits in der Mandelkernformation (Amygdalon). Alle wesentlichen Kerne sind zerstört.

Die Abkürzungen in den Zeichnungen bedeuten: ABL = Nucleus amygdaloideus basalis pars lateralis, ABM = Nucleus amygdaloideus basalis pars medialis, ACE = Nucleus amygdaloideus centralis, ACO = Nucleus amygdaloideus corticalis, AL = Nucleus amygdaloideus lateralis, AME = Nucleus amygdaloideus medialis, CA = Commissura anterior, CC = Corpus callosum, CE = Capsula externa, CLA = Claustrum, CPU = Nucleus caudatus/Plutamen, DMH = Nucleus dorsomedialis hypothalami, FI = Fimbria hippocampi, HPC = Hippocampus (cornu Ammonis), LM = Lemniscus medialis, LS = Nucleus lateralis septi, MD = Nucleus mediodorsalis thalami, MP = Nu-

um die zerstörten Kerne besser bezeichnen zu können, nur als Konturen dargestellt. In Abb. 26 d, in der die Läsion in der Mittellinie liegt, sind die Bezeichnungen der zerstörten Kerne in weißer Beschriftung eingetragen (schematisch nach J. de Groot 1959).

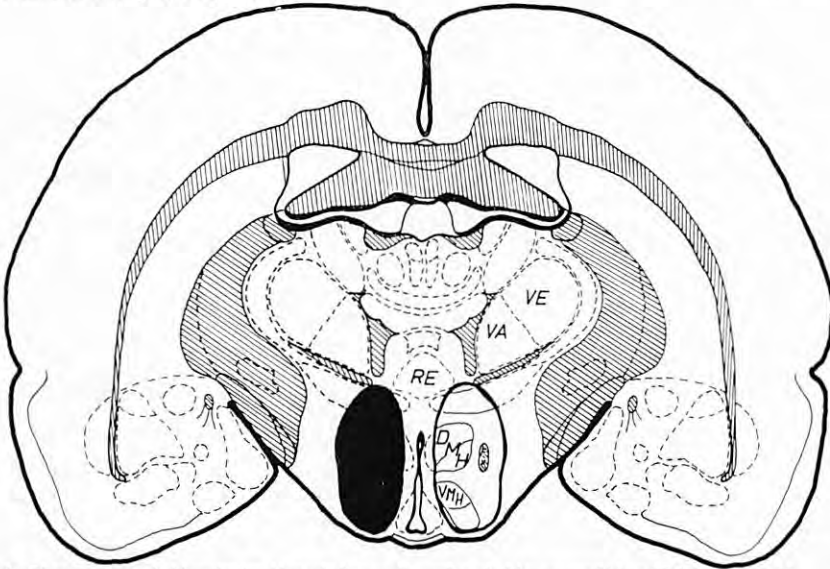


Abb. 26c: Läsionen beiderseits im Hypothalamus. Betroffen sind im wesentlichen VMH und DMH.

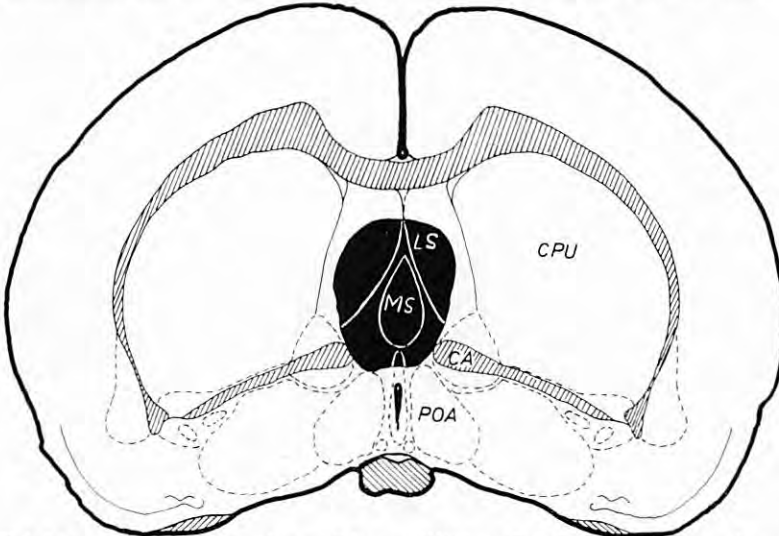


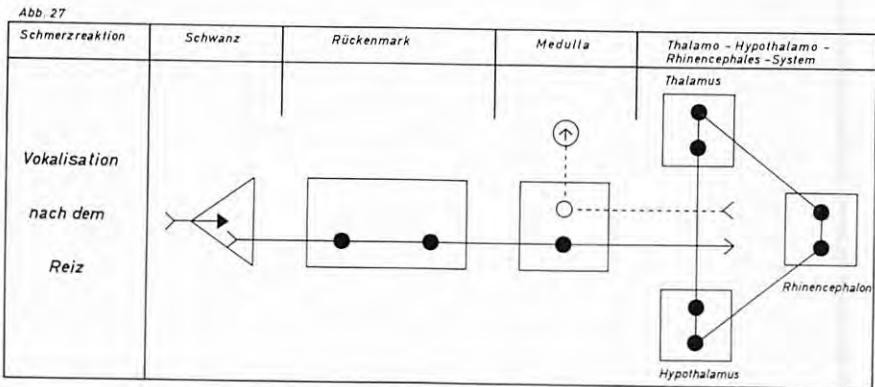
Abb. 26d: Läsion im Septum. Der nucleus medialis septi (MS) ist vollständig, der nucleus lateralis septi (LS) teilweise zerstört.

cleus mamillaris posterior, MS=Nucleus medialis septi, NPT=Nucleus posterior thalami, PC=Pedunculus cerebri, PF=Nucleus parafascicularis thalami, POA=Area preoptica (medialis, lateralis), RE=Nucleus reuniens thalami, RH=Nucleus rhomboideus thalami, TZ=Zona transitionalis, V=Ventriculus cerebri, VA=Nucleus ventralis thalami pars anterior, VD=Nucleus ventralis thalami pars dorsomedialis, VE=Nucleus ventralis thalami, VM=Nucleus ventralis pars medialis thalami, VMH=Nucleus ventromedialis hypothalami, ZI=Zona incerta.

Nach diesen Ergebnissen läßt sich die von Carroll u. Lim vertretene und von uns zunächst übernommene Ansicht, die VN sei eine ausschließlich thalamische Schmerzreaktion, nicht mehr aufrechterhalten. Rhinencephale Strukturen, wie das Amygdalon, der Hippocampus und das Septum, müssen ebenso wie der Hypothalamus an ihrer Entstehung mitwirken.

In Abb. 27 sind die Zusammenhänge in einem erweiterten Schema dargestellt und damit der betreffende Teil von Abb. 7 korrigiert:

An die Stelle des Thalamus tritt die „Thalamo-Hypothalamo-Rhinencephale Integrationsebene“.



Schematische Darstellung der zentralen Erregungsleitung
der Vokalisation nach dem Reiz der Ratte

● — ● — afferente Bahn ○ - - - - ○ - efferente Bahn > —> — Reizort

Die in dieser Integrationsebene zusammengefaßten Strukturen sind bekanntlich beim Tier an der Auslösbarkeit und Kontrolle von affektiven bzw. emotionalen Reaktionen, wie Wut und Aggression, Angst und Flucht, beteiligt (Ettlinger 1958; Schreiner u. a. 1953; Walker u. a. 1953; Koiikegami u. a. 1955; Fuller u. a. 1957; Fonberg u. a. 1962; Brutkowski u. a. 1962). So kann z. B. durch elektrische Reizung des hinteren Hypothalamus bei der Katze das Verhaltensschema der Angst und der Abwehr ausgelöst werden (Hess u. a. 1943; Hunsperger 1956). Beim Affen führt die Resektion des Hippocampus, Uncus und Amygdalon zu dem bekannten Klüver-Bucy-Syndrom (Klüver u. a. 1937), das unter anderem durch „einen ausgeprägten Mangel an Angst und emotionalen Reaktionen überhaupt“ (Ploog 1964) gekennzeichnet ist.

Das Schmerzgefühl des Menschen wird im Unterschied zur Schmerzempfindung in erheblichem Ausmaß durch emotionelle Reaktionen, insbesondere durch die Angst, mitbestimmt. Wir glauben deshalb, daß die eingangs aufgestellte These, daß pharmakologische Wirkungen auf diese an dem Zustandekommen der VN beteiligten Strukturen noch am ehesten als ein Modell für die Beeinflussung des Schmerzgefühls des Menschen betrachtet werden können, in den weiteren Untersuchungen eine Stütze gefunden hat.

B) Untersuchungen über die Leckreaktion und den Kieferöffnungsreflex des Kaninchens^{*)}

Elektrolytische Läsionen im Bereich des Pons und des Mesencephalon brachten keine neuen Aufschlüsse über die Schaltung des Kieferöffnungsreflexes. Für ihn muß, wie die bereits zitierten Untersuchungen ergeben hatten (Hoffmeister 1962), ein Reflexbogen, der durch den caudalen Teil des Pons und die Medulla verläuft, angenommen werden.

Da bei der Katze durch elektrische Reize im Amygdalon Leck- und Kaubewegungen ausgelöst werden können (Egger u. a. 1963; Zbrozyna 1963; Alonso de Florida u. a. 1958), hielten wir es für möglich, daß an der Leckreaktion des Kaninchens ebenfalls rhinencephale Strukturen beteiligt sind. Ausgedehnte Läsionen im Schläfenpol (Tab. 4), im Septum und im Hypothalamus konnten jedoch die Leckreaktion nicht auslöschen. Sie ist also im Unterschied zu der VN eine überwiegend oder ausschließlich vom Thalamus vermittelte Schmerzreaktion.

Tab. 4: Auslösbarkeit der Leckreaktion und des Kieferöffnungsreflexes nach elektrolytischer Zerstörung von Kerngebieten im Zentralnervensystem des Kaninchens.

Region	Leckreaktion auslösbar nach Elektrolyse bei	Verhalten nach der Operation
Amygdalon	2 von 2 Tieren = 100%	Tiere zeigten zum Teil Haltungsstörungen
Septum	3 von 3 Tieren = 100%	Tiere etwas erregt
Hypothalamus	3 von 3 Tieren = 100%	—

C) Diskussion der Schlußfolgerungen, die sich aus der topischen Analyse der Schmerzreaktionen für die Bewertung analgetischer Wirkungen an Ratte und Kaninchen ergeben

Morphin und die morphinähnlichen Analgetica haben mit den Phenothiazin-Derivaten und dem Reserpin eine bevorzugte Hemmwirkung auf die VN der Ratte und die Leckreaktion des Kaninchens gemeinsam. Hieraus kann jedoch nicht die Vorstellung abgeleitet werden, daß einerseits die VN und die Leckreaktion identische Schmerzreaktionen sind und andererseits die morphinähnlichen Analgetica und die Neuroleptica, nur weil sie diese Reaktionen hemmen, die gleichen Angriffspunkte haben. Denn

1. hat die topische Analyse gezeigt, daß nur die Leckreaktion ausschließlich über den Thalamus verläuft, während die VN durch ein Zusammenwirken von Thalamus, Rhinencephalon und Hypothalamus zustande kommt,

^{*)} Einzelheiten zur Methodik und Technik s. Anhang.

2. sind die Dosen der Phenothiazin-Derivate, welche die Leckreaktion hemmen, niedriger als die zur Hemmung der VN benötigten und umgekehrt die von Morphin und seinen Verwandten bei der VN niedriger als an der Leckreaktion, und
3. wird die Wirkung von Morphin auf die Leckreaktion durch Phenothiazine und Reserpin verstärkt, die auf die VN dagegen nicht.

Da die thalamisch bedingte Leckreaktion – die keinen rhinencephal-hypothalamischen Anteil hat – für die Neuroleptica ein besseres Substrat ist als für Morphin, liegt es nahe anzunehmen, daß die Art der Wirkung, die sich in ihrer Hemmung manifestiert, eine andere ist als bei der umfassender im ZNS repräsentierten Reaktion VN, d. h. die Neuroleptica müßten mehr auf den Thalamus, Morphin und seine Verwandten mehr auf rhinencephal-hypothalamische Strukturen wirken.

Es ist jedoch bekannt, daß Neuroleptica rhinencephal-hypothalamische Strukturen spezifischer beeinflussen (Gangloff u. a. 1957; Olds 1959) als morphinähnliche Analgetica (Massermann 1939; Olds 1959), so daß die Annahme eines bevorzugt rhinencephalen Angriffspunktes für die letzteren in dem bisher Bekannten keine Stütze findet.

Unsere Untersuchungen mit Analgetica-Kombinationen hatten gezeigt, daß Neuroleptica die Wirkung von Morphin auf die motorische Abwehrreaktion der Ratte und auf die motorische Leckreaktion des Kaninchens verstärken, die auf die Vokalisationsreaktionen dagegen nicht.

Eine Eigenschaft, die für diese hervorstechende Wirkung der Neuroleptica auf die motorischen Reaktionen bei Kaninchen und Ratte verantwortlich sein konnte, ist ihre bekannte Wirkung auf extrapyramidal-motorische Funktionen, deren Zentren u. a. im rostralen Mesencephalon und in einzelnen Teilen des Thalamus lokalisiert sind (Carroll u. Lim 1960; Domino u. a. 1965; Cooper 1962; Cooper u. a. 1963). Sie zeigt sich am Tier in einer als „Katalepsie“ bezeichneten Bewegungsstarre, die für die Wirkung der Neuroleptica charakteristisch ist, die in höherer Dosierung aber auch Morphin und seine Verwandten besitzen. Aus den in Tab. 5 zusammengestellten Werten ist zu entnehmen, daß die kataleptische Wirksamkeit ungefähr der Wirksamkeit auf die Leckreaktion, dagegen nicht der Wirksamkeit auf die VN der Ratte entspricht: Die kataleptisch am stärksten wirkenden Substanzen Reserpin, Butyrylperazin und Chlorpromazin sind auch die wirksamsten an der Leckreaktion (s. Abb. 19); entsprechend ist die Reihenfolge beim Morphin und seinen Verwandten: Morphin > Pethidin > Phenampromid. Wir glauben deshalb, daß bei der Wirkung der Neuroleptica und des Morphins und seiner Verwandten auf die thalamische Leckreaktion des Kaninchens ihre kataleptische Potenz eine wesentliche Rolle spielt.

Anders als der Einfluß auf die Leckreaktion ist die Wirkung auf die VN der Ratte Ausdruck einer Wirkung auf einen höher integrierten Teil des Schmerzgeschehens, nämlich den, der durch ein Zusammenwirken bestimmter rhinencephaler, hypothalamischer und thalamischer Areale vermittelt wird. Hier liegt – und darauf weisen alle Ergebnisse übereinstimmend hin – zumindest ein spezifischer Angriffspunkt der morphinähnlichen Analgetica. Hier muß aber auch ein weiterer

Tab. 5: Katalepsie Ratte (Anstelltest nach Herz 1961). Tiere, die länger als 10 sec mit den Vorderpfoten auf dem Anstellklotz verweilen, gelten als kataleptisch.

Analgetica			
Substanz	Toxizität Ratte DL 50 mg/kg sc.	DE 50 mg/kg sc.	DE 95 mg/kg sc.
Morphin	137,5 (85,8–244,1)	10,01 (6,32–13,56)	30,03 (20,30–83,87)
Pethidin	129,4 (96,9–154,4)	18,4 (9,5–27,4)	49,74 (31,60–475,5)
Phenampromid	270 (168–575)	30,3 (19,5–41,5)	55,8 (40,95–286,4)
Dextropropoxyphene	79,1 (52,2–115,4)	50	nicht erreicht
d-PPS	304,5 (223,7–355,2)	100	nicht erreicht
l-PPS	367,1 (281,9–468,7)	50	nicht erreicht

Neuroleptica			
Chlorpromazin	308,4 (222,1–441,2)	2,00 (0,67–5,13)	22,89 (7,78–699,80)
Butyrylperazin	268,9 (224,9–323,8)	0,98 (0,57–1,37)	2,41 (1,62–11,50)
Levomepromazin	260	4,7 (3,14–7,05)	15
Reserpin	63	0,7	2,0

(neben dem durch die kataleptische Wirksamkeit gekennzeichneten thalamischen Angriffspunkt der Phenothiazin-Derivate und des Reserpins liegen.

Da bei diesem Stand der Untersuchungen mit den bisher angewendeten Methoden keine weitere Differenzierung der Wirkungsweisen von Analgetica zu erreichen ist, wurde versucht, durch Anwendung elektroencephalographischer Methoden die noch offenen Fragen einer Klärung näherzubringen.

VIII. Electroencephalographische Untersuchungen

A) Möglichkeiten der Differenzierung analgetischer Wirkungen mit Hilfe des EEG

Nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen und Vorstellungen sind die periodischen Potentialschwankungen im Elektroencephalogramm (EEG) Ausdruck rhythmischer Schwankungen des Ruhepotentials der Dendriten, welche durch einströmende Axonerregungen modifiziert werden, d. h. eine Amplitudenmodulation der den Dendriten eigenen Gleichspannungskomponente. Da das Netzwerk der dendritischen Verzweigungen Steuersignale vermittelt, welche die Aktivität und Erregbarkeit funktionell verbundener Neuronengruppen regeln, ist es verständlich, daß im EEG wesentliche Informationen über den cerebralen Aktivitäts- und Erregungszustand enthalten sind. Aus dem Konglomerat von Frequenzen, Kurvenformen und Amplituden läßt sich jedoch Information nur dann entnehmen, wenn man das jeweils sich bietende Bild – das „Muster“ – mit den gleichzeitig bestehenden und formal korrelierten funktionellen Zuständen und Verhaltensweisen in Beziehung setzt. Durch dieses Vorgehen können im EEG verschiedene Grade des Wachseins, der Vigilanz, wie z. B. der Wachzustand, der leichte und der tiefe Schlaf erkannt werden. Jeder Vigilanzgrad ist im Hirnstrombild durch jeweils für ihn charakteristische Muster – die Vigilanzmuster – gekennzeichnet. So weist das Vigilanzmuster des frontalen Cortex von Katzen, Ratten und Kaninchen im Wachzustand rasche, niedergespannte Wellen mit Frequenzen von 20–40 Hz auf. Im Schlaf sind die raschen Wellen vermindert, es treten an ihrer Stelle spindelförmige Potentiale mit Frequenzen von 8–15 Hz und hoher Amplitude, sogenannte Schlafspindeln, in Erscheinung. Diese Vigilanzstufe wird wegen ihres charakteristischen EEG-Vigilanzmusters Spindelschlaf genannt. Die Vigilanzmuster anderer Hirnregionen, wie z. B. des Hippocampus, Amygdalon oder Thalamus, haben andere Charakteristika (s. S. 64 ff.).

Verändert sich das Vigilanzmuster einer Hirnregion in Richtung des Wachzustandes, so spricht man von Aktivierung des EEG. Umgekehrt wird eine Veränderung in Richtung des Schlafes als Desaktivierung des EEG bezeichnet.

Da selbst geringfügige Schwankungen der Vigilanz durch das EEG sicherer und genauer erfaßt werden als durch Verhaltensuntersuchungen, läßt sich auch der Einfluß von Pharmaka auf den Wachzustand mit der elektroencephalographischen Analyse entsprechend gut erkennen.

Für den Schmerz existiert demgegenüber kein spezifisches EEG-Muster. Pharmakologische Wirkungen auf das Schmerzgeschehen können deshalb im Hirnstrombild nicht ohne weiteres erkannt werden.

Analgetica beeinflussen jedoch ebenso wie andere zentral wirksame Pharmaka den Wachzustand. Es ist deshalb möglich, auf indirektem Wege, nämlich über den Einfluß auf die Vigilanzmuster, Rückschlüsse auf Art und Typ ihrer Wirkung auf das ZNS zu ziehen.

Hierbei muß zwischen generalisierten und umschriebenen Veränderungen der Vigilanzmuster unterschieden werden, da Änderungen der Vigilanzmuster besonders dann mit der Lokalisation der pharmakologischen Wirkung – dem Angriffspunkt – in Beziehung gebracht werden können, wenn sie nicht nur in einem Wechsel der Aktivität des gesamten ZNS (z. B. vom Schlaf zum Wachen) zum Ausdruck kommen, sondern mehr oder minder isoliert in einzelnen seiner Regionen als sog. „dissoziative Vigilanzverschiebungen im EEG“ (Bente 1964) sichtbar werden. Diese „lokalen“ Änderungen der Vigilanz-Muster lassen sich u. a. an der unterschiedlichen Ausprägung bestimmter für eine Vigilanzstufe charakteristischer Frequenzmuster in verschiedenen Hirnregionen erkennen.

So kann z. B. das Cortex-EEG das Vigilanzmuster des Schlafes aufweisen, während das EEG des Amygdalons maximale Aktivierung anzeigt. Eine dissoziative Vigilanzverschiebung liegt ebenfalls vor, wenn nur das Frequenzmuster einer bestimmten Hirnregion für die Vigilanzstufe Schlaf durch Akzentuierung des einen oder Abschwächung des anderen Frequenzanteils verändert wird.

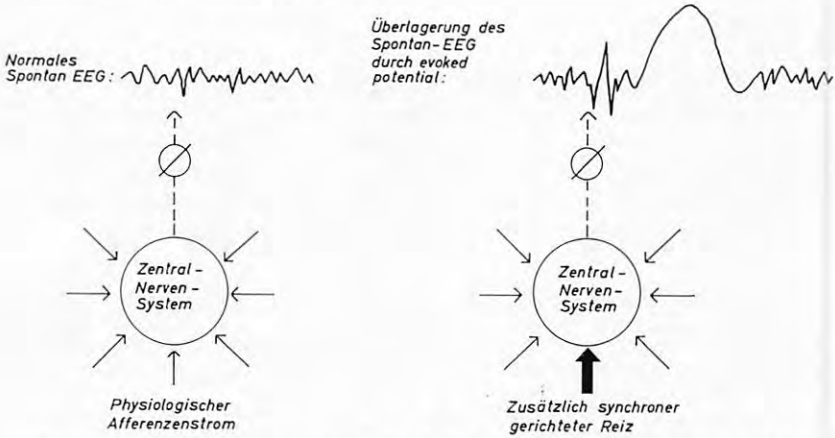
Weitere Hinweise ergeben sich aus dem Einfluß von Pharmaka auf die Reaktion des ZNS gegen äußere Reize. Reize jeder Genese aktivieren das EEG, u. U. bis zum Wachzustand. Dieses „Aufwecken“, die sog. Wach- oder Arousal-Reaktion, ist eine Funktion des reticulären Systems des Hirnstammes (Magoun 1950). Pharmakologische Wirkungen auf die Arousal-Reaktion werden deshalb als Wirkungen auf dieses System gewertet.

Afferente Impulse können aber auch über Bahnen fortgeleitet werden, die von dem reticulären Arousal-System (RAS) unabhängig sind (Arduini u. a. 1954). Während Weckreize, die das RAS stimulieren, im allgemeinen aus einer Serie von Afferenzen bestehen, die ungerichtet und desynchronisiert auf das ZNS einwirken, kann die Funktion der nicht mit dem RAS gekoppelten Leitungs- und Verarbeitungssysteme besser am Beispiel einer in ihrer Stärke definierten und zeitlich synchronisierten Afferenz untersucht werden. Derartige Afferenzen induzieren im Hirnstrombild ein Potential, dessen Amplitude den „Rauschpegel“ des Spontan-EEG überragt, die ausgelöste Antwort, das „evoked potential“ (Abb. 28).

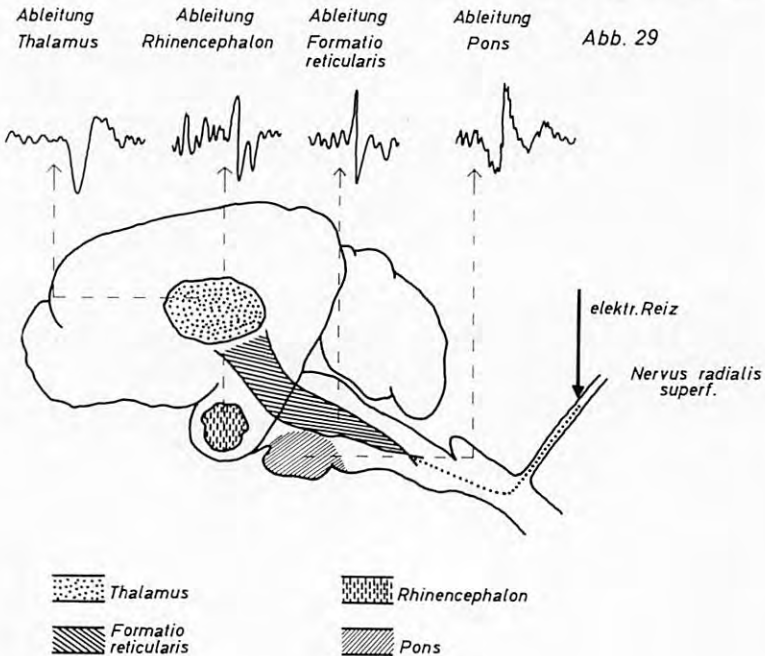
Aus der durch Pharmaka hervorgerufenen Veränderung solcher evoked potentials kann auf Änderungen der Funktion der an ihrer Entstehung beteiligten Neuronen geschlossen werden. Aus der Lokalisation dieser Veränderungen ergeben sich Hinweise auf die Angriffspunkte (Abb. 29).

Wenn z. B. der N. radialis elektrisch gereizt wird, lassen sich u. a. vom Thalamus, Rhinencephalon, der Formatio reticularis oder dem Pons evoked potentials ableiten. Wird durch ein Pharmakon allein das evoked potential des Thalamus verändert, so ist dies ein Hinweis, daß ein Angriffspunkt dieses Pharmakons im Thalamus selbst oder in mit ihm funktionell verbundenen Systemen lokalisiert ist. Hierbei kommt es weniger auf die Art der Veränderung, sondern vielmehr auf die Tatsache der Veränderung an sich an. Denn nach Caspers (1963) braucht die Vergrößerung eines evoked potential nicht unbedingt Ausdruck einer Aktivierung und die Verkleinerung nicht unbedingt ein Anhalt für eine Desaktivierung eines Funktionssystems zu sein.

Abb. 28: Entstehung von evoked potentials im EEG
(schematisch)



Aus diesen Gründen ist es verständlich, daß das EEG kein spezifisches Kriterium für analgetische Wirkungen sein kann. Wie im folgenden dargelegt wird, lassen sich aber aus dem Einfluß auf die Vigilanzmuster und die evoked potentials weitere Informationen gewinnen, die im Zusammenhang mit den Untersuchungen der vorangehenden Abschnitte die Kenntnisse über das Wesen analgetischer Wirkungen und die Differenzierung der Analgetica erweitern und vertiefen.



B) Einfluß von Analgetica auf das Elektroencephalogramm

Die Untersuchungen wurden an Ratten, Kaninchen und Katzen durchgeführt. Während sie bei Ratten und Kaninchen mehr orientierend waren, wurde an der Katze eine genauere EEG-Analyse vorgenommen.

1. Einfluß auf das EEG der Ratte

Zur elektroencephalographischen Untersuchung wurden aus den verschiedenen Analgeticagruppen einige charakteristische Vertreter ausgewählt. Als Beispiel für den „Morphin-Typ“ wurden Morphin und l-PPS, als Repräsentant des „Dextropropoxyphene-Typs“ d-PPS, des „Pyrazolon-Typs“ Noramidopyrinmethansulfonat und der Neuroleptica Levomepromazin genommen.

Die Versuche wurden an insgesamt 24 Ratten durchgeführt, denen unter Äther-Narkose Elektroden in den frontalen Cortex und in den Hippocampus eingesetzt worden waren. Alle Analgetica wurden in annähernd äquianalgetischen Dosen verabreicht.

Morphin (2,5 mg/kg sc.) desaktiviert in Übereinstimmung mit Untersuchungen von Cahen u. Wikler (1944), sowie Sawyer u. a. (1955) das EEG, so daß vermehrt das Vigilanzmuster des Schlafes in Erscheinung tritt. Die Veränderungen der Vigilanzmuster sind in den corticalen Ableitungen stärker ausgeprägt als in den rhinencephalen.

Nach Levomepromazin (8 mg/kg sc.) ist das EEG während der ersten 30–60 min abwechselnd aktiviert und desaktiviert, später überwiegt, besonders im Hippocampus, das Vigilanzmuster des Schlafes.

Die EEG-Veränderungen nach l-PPS (16 mg/kg sc.) entsprechen qualitativ denjenigen nach Morphin, sind aber schwächer ausgeprägt. Im Unterschied hierzu aktiviert d-PPS (16 mg/kg sc.) für mehr als 60 min das EEG.

Noramidopyrinmethansulfonat (1000 mg/kg sc.) hat keinen erkennbaren Effekt.

In einer weiteren Versuchsreihe haben wir den Einfluß der im Rattenvokalisationstest (s. S. 15) angewendeten elektrischen Schmerzreize auf das EEG untersucht. Hierzu wurden zusätzlich zu der Registrierung des Elektroencorticogramms und des Hippocampus-EEG die Reizdauer und die Intensität der Vokalisationsreaktion aufgezeichnet. Die motorische Abwehrreaktion konnte aus Bewegungsartefakten in dem gleichzeitig abgeleiteten Elektrokardiogramm erkannt werden.

Schwache Reize, die beim unbehandelten Tier noch keine im Verhalten sichtbaren Schmerzreaktionen hervorrufen, aktivieren bereits das EEG. Werden die Reizschwellen von MA, V und VN überschritten, so ist die Intensität der arousal reaction (AR) zwar vergrößert und ihre Dauer verlängert, es besteht jedoch keine sichere Beziehung zwischen der Stärke des Reizes und der Stärke der AR-Veränderungen.

Morphin (2,5 mg/kg sc.) erhöht die Schwellen der AR und der Schmerzreaktionen annähernd proportional und verkürzt die Dauer der EEG-Aktivierung (Abb. 30a und b).

Im Unterschied zu Morphin erhöht d-PPS (16 mg/kg sc.) zwar die Schwellen der Vokalisation (d. h. der Schmerzreaktionen), beeinflußt jedoch die AR nicht (Abb. 31a und b). Das gleiche gilt für Noramidopyrinmethansulfonat (1000 mg/kg sc.).

l-PPS (16 mg/kg sc.) wirkt qualitativ wie Morphin, nur schwächer, so daß der schon früher festgestellte Unterschied zwischen den beiden Isomeren l-PPS und d-PPS auch in der Wirkung auf das EEG zum Ausdruck kommt.

Nach dem Neurolepticum Levomepromazin (8 mg/kg sc.) kommt es zu einer Dissoziation von Verhalten und EEG: Die Tiere beantworten Schmerzreize mit motorischen und Vokalisationsreaktionen, während das EEG das Vigilanzmuster des Schlafes zeigt (Abb. 32a und b).

Noch ausgeprägter zeigt sich diese Dissoziation nach Scopolamin (20 mg/kg sc.), das die AR stark (Rinaldi u. Himwich 1955; Longo 1956), die Verhaltensreaktion jedoch überhaupt nicht beeinflußt (Abb. 33a und b).

Abb. 30: Einfluß von Morphin auf das EEG und die Schmerzreaktionen der Ratte.

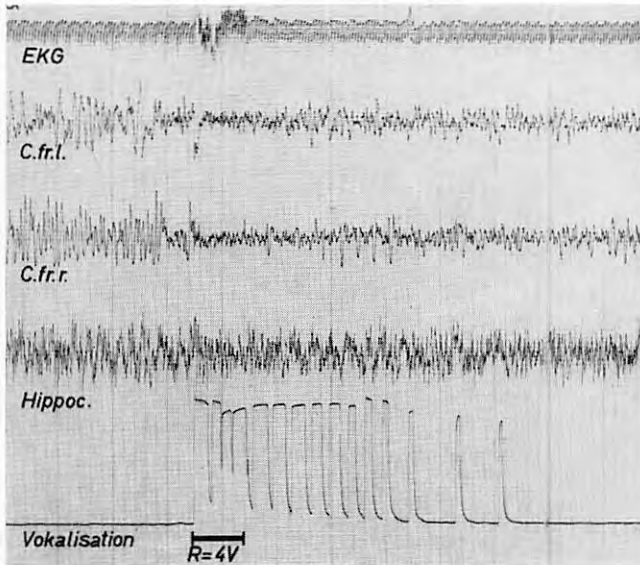


Abb. 30a: Vor der Applikation.

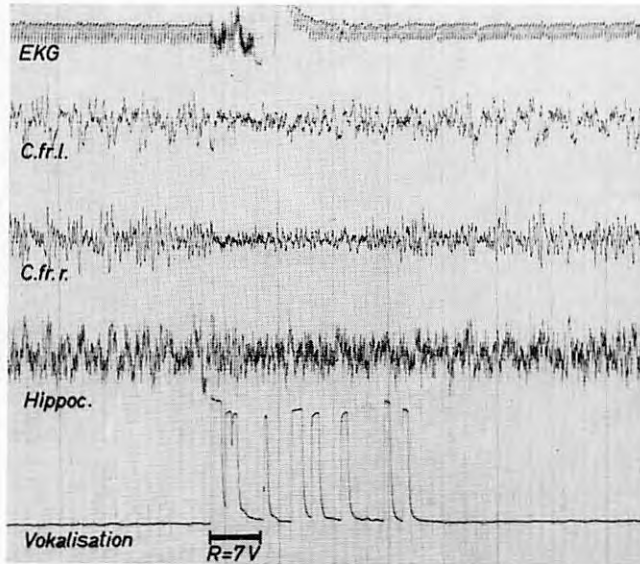


Abb. 30b: 30 min nach 2,5 mg/kg Morphin sc. muß die Reizspannung von 4 auf 7 Volt erhöht werden, um die MA (kenntlich an den Bewegungsartefakten im EKG), die VN und eine verkürzte arousal reaction auszulösen.

EKG = Elektrokardiogramm; C.fr.l. = Cortex frontalis links; C.fr.r. = Cortex frontalis rechts; Hippoc. = Hippocampus; R = Reiz.

Abb.31: Einfluß von d-PPS auf das EEG und die Schmerzreaktionen der Ratte.

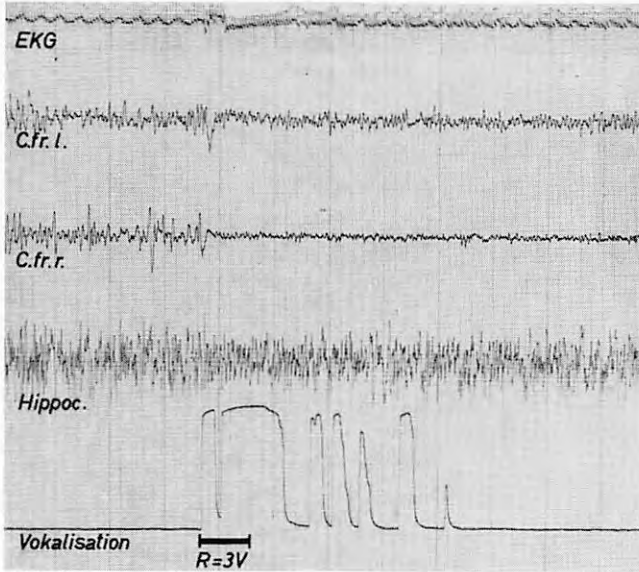


Abb. 31a: Vor der Applikation.

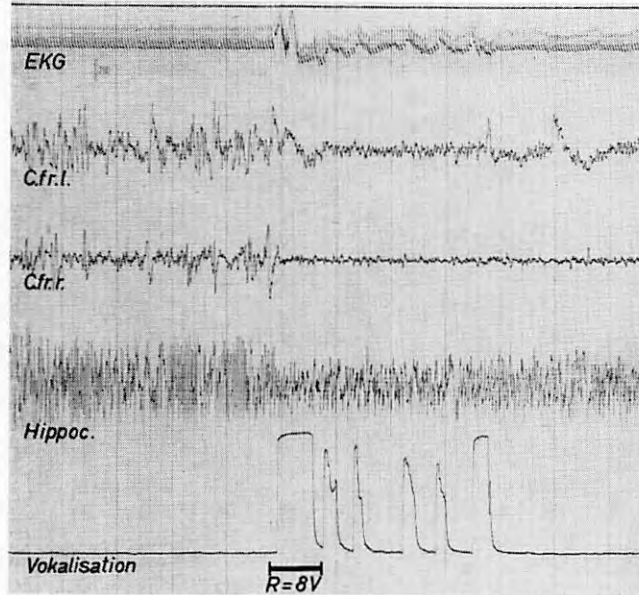


Abb. 31b: 20 min nach 16 mg/kg d-PPS sc. ist zwar die Schwelle für die VN von 3 auf 8 Volt erhöht, die arousal reaction jedoch nicht verkürzt.

EKG = Elektrokardiogramm; C.fr.l. = Cortex frontalis links; C.fr.r. = Cortex frontalis rechts; Hippoc. = Hippocampus; R = Reiz.

Abb. 32: Einfluß von Levomepromazin auf das EEG und die Schmerzreaktionen der Ratte.

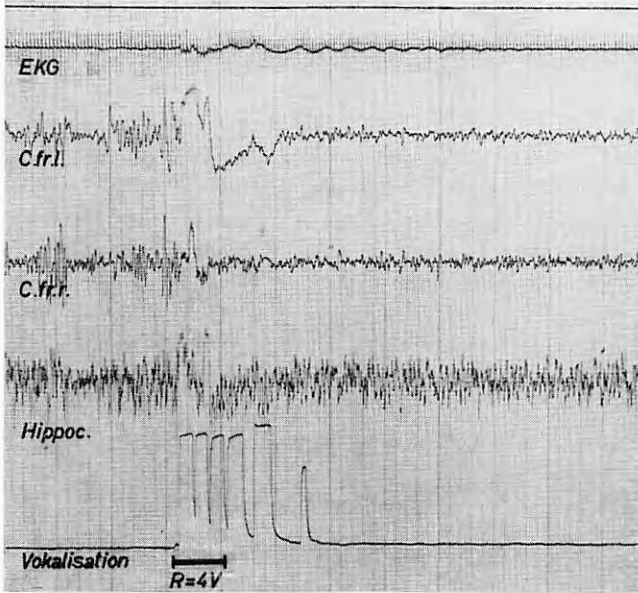


Abb. 32 a: Vor der Applikation.

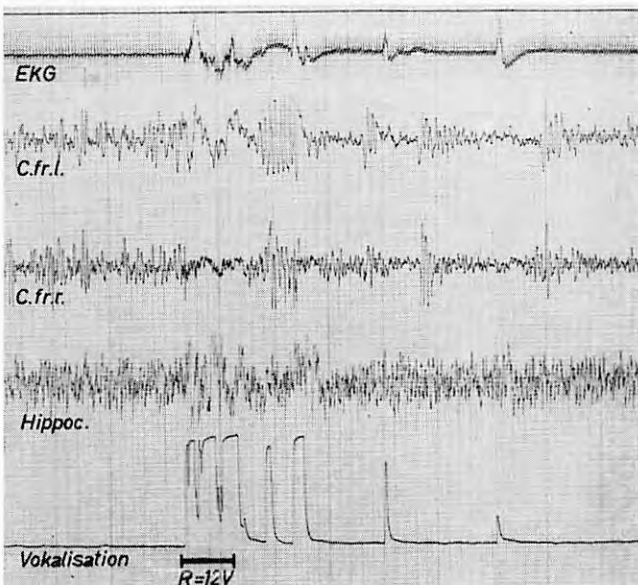


Abb. 32b: 1 h nach 8 mg/kg Levomepromazin sc. wird die Schwelle für die VN von 4 auf 12 Volt erhöht. Diese Erhöhung der Reizspannung genügt nicht, um eine eindeutige arousal reaction auszulösen; es besteht vielmehr das Bild eines „Spindelschlafes“.

(Erklärung der Abkürzungen siehe S. 60)

Abb. 33: Einfluß von Scopolamin auf das EEG und die Schmerzreaktionen der Ratte.

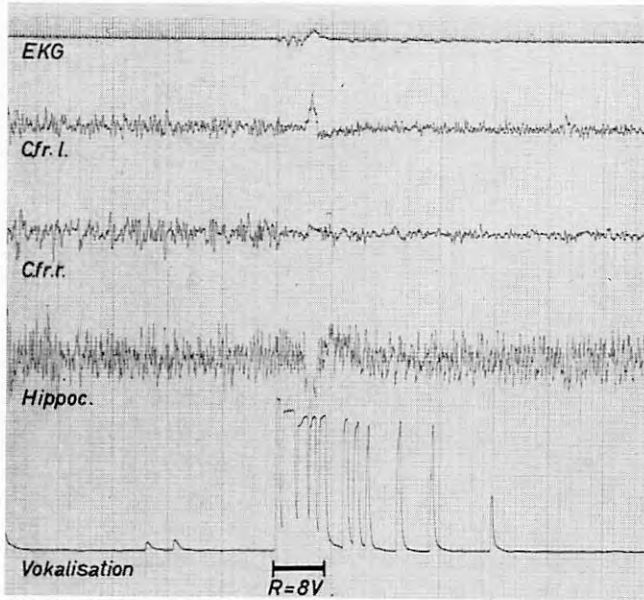


Abb. 33a: Vor der Applikation.

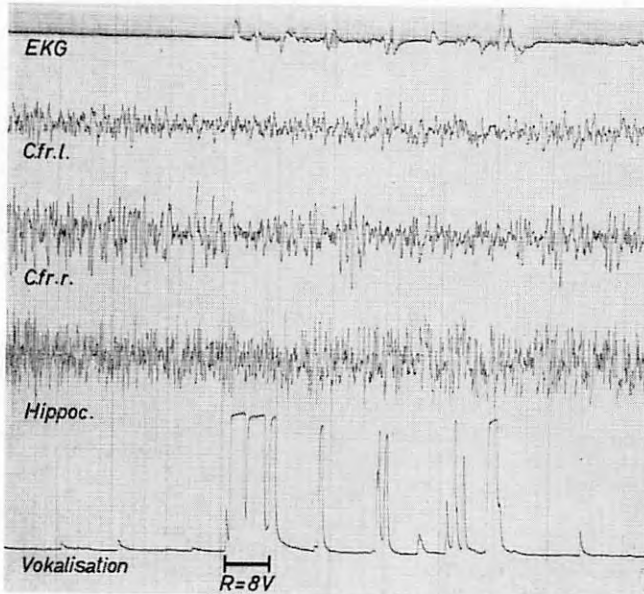


Abb. 33b: 30 min nach 20 mg/kg Scopolamin sc. ist die Schwelle für die VN nicht erhöht, die arousal reaction jedoch blockiert.

EKG = Elektrokardiogramm; C.fr.l. = Cortex frontalis links; C.fr.r. = Cortex frontalis rechts; Hippoc. = Hippocampus; R = Reiz.

2. Einfluß auf das EEG des Kaninchens*)

Untersuchungen im intraindividuellen Vergleich wurden an 5 Kaninchen im Cortex, Thalamus, in der Formatio reticularis und im dorsalen und ventralen Rhinencephalon durchgeführt.

Etwa äquianalgetische Dosen von Morphin (4 mg/kg im.), l-PPS (31 mg/kg im.) und Levomepromazin (5 mg/kg im.) deaktivieren das EEG der Tiere.

d-PPS (31 mg/kg im.) aktiviert das EEG, während Noramidopyrimethansulfonat (1000 mg/kg im.) deaktiviert.

Werden die oberen Schneidezähne nur schwach elektrisch gereizt (zur Methode s. S. 31), so setzt eine Aktivierung des EEG ein, ohne daß Schmerzreaktionen auftreten. Höhere Reizstärken aktivieren das EEG noch mehr und lösen dann auch die Leckreaktion und den Kieferöffnungsreflex aus. Ebenso wie bei der Ratte besteht auch beim Kaninchen keine sichere Beziehung zwischen der Intensität des Reizes und der Stärke der AR. In dieser Beziehung haben die Versuche am Kaninchen keine neuen Gesichtspunkte geliefert.

3. Einfluß auf das EEG der Katze*)

Um zu detaillierten Ergebnissen zu kommen, wurde die Wirkung der Analgetica auf das EEG an Katzen mit Dauerelektroden eingehender analysiert.

An 3 Tieren wurden im intraindividuellen Vergleich Morphin (3 mg/kg im.), l-PPS, d-PPS, Dextropropoxyphene (je 12 mg/kg im.), Levomepromazin (5 mg/kg im.) und Noramidopyrimethansulfonat (630 mg/kg im.) untersucht.

Abgeleitet wurde vom frontalen Cortex, von der Mandelkernformation, der Formatio reticularis mesencephalica und dem Nucl. reticularis pontis oralis. Abgeleitet wurde weiterhin vom Nucl. centrum medianum thalami und ventralis posterior lateralis (VPL). Der Nucl. centrum medianum (CM) hat als „Assoziationskern“ hauptsächlich integrierende Funktionen, der Nucl. VPL ist eine Relais- und Schaltstation im Verlauf der somatosensiblen (somästhetischen) afferenten Bahn.

Ein Teil der elektroencephalographischen Ableitungen wurde neben der Registrierung auf Papier auch auf Tonband gespeichert.

Art und Umfang der durch die Analgetica hervorgerufenen EEG-Veränderungen wurden zunächst orientierend dem visuellen Eindruck nach bewertet und besonders charakteristische EEG-Muster dann im play-back-Verfahren einer genaueren Frequenzanalyse unterzogen.

Zusätzlich wurden vor und nach der Applikation der Substanzen durch subcutane elektrische Reize im Versorgungsgebiet des N. radial. superfic. evoked potentials ausgelöst und in der Formatio reticularis pontis und mesencephalica, im Nucl. CM und VPL des Thalamus, im Hypothalamus sowie im Hippocampus abgeleitet.

a) Visuelle Auswertung des EEG

Die visuelle Auswertung ergab folgendes:

3 mg/kg Morphin im. aktivieren das Hirnstrombild in allen subcorticalen Ableitungen während der ersten 60 min nach der Applikation (vgl. hierzu Leim-

*) Einzelheiten zur Methodik und Technik s. Anhang.

dorfer 1948; Schallek u. a. 1959; Straw u. a. 1964). Lediglich im frontalen Cortex ist ein dem Vigilanzmuster des Schlafes verwandtes EEG-Muster (15 Hz-Spindeln) nachzuweisen. Während dieser Zeit sind die Tiere motorisch ruhig, beobachten jedoch aufmerksam ihre Umgebung (1. Phase). In den folgenden Stunden (2. Phase) wird auch das Cortex-EEG aktiviert, die Spindeln verschwinden und werden durch rasche niedrige Aktivität ersetzt. Die Tiere werden jetzt unruhig und beginnen in der für Morphin bekannten Art zu halluzinieren. Erst 5–10 h nach der Applikation normalisieren sich EEG und Verhalten.

l-PPS (12 mg/kg im.) aktiviert das EEG in den subcorticalen Ableitungen, im Cortex finden sich, ähnlich wie in der ersten Phase der Morphinwirkung, 15 Hz-Spindeln. Im Unterschied zu Morphin bleibt dieses Muster während der ganzen Wirkungsdauer der Substanz bestehen; es tritt also keine zweite Phase auf. Auch das Verhalten der Tiere unterscheidet sich entsprechend: Die Tiere bleiben ruhig und zeigen nicht das Bild der Morphin-Erregung (Halluzinationen).

Durch 12 mg/kg Dextropropoxyphene im. wird das EEG in den corticalen und subcorticalen Ableitungen aktiviert. Die Tiere verhalten sich ebenso wie nach l-PPS.

Die gleichen Aktivierungsphänomene wie unter der Wirkung von Dextropropoxyphene treten auch nach d-PPS auf, wobei der obere Frequenzanteil in der Mandelkernformation hier besonders stark vermehrt ist. Die Tiere sind wach und etwas erregt.

Noramidopyrinmethansulfonat (630 mg/kg im.) bewirkt das Vigilanzmuster des Schlafes. Die Tiere sind ruhig und an ihrer Umgebung desinteressiert.

Ähnlich wie nach Morphin kommt es auch nach Levomepromazin zur Ausbildung von zwei Wirkungsphasen: In den ersten 90–120 min nach der Applikation gleicht das Vigilanzmuster des Cortex weitgehend dem des Wachzustandes, auch in den subcorticalen Ableitungen überwiegt das dem Wachzustand gemäße Aktivitätsbild. Im weiteren Verlauf (etwa ab 120 min nach der Applikation) treten die Vigilanzmuster des Schlafes mehr in Erscheinung, besonders deutlich in den Ableitungen von Cortex, Thalamus und Rhinencephalon.

In der ersten Phase der Levomepromazin-Wirkung verhalten sich die Tiere ruhig, später wechseln Zeiten der Ruhe mit ausgeprägten motorischen Erregungszuständen. EEG und Verhalten beginnen ab der 6.–10. Stunde nach der Applikation sich zu normalisieren.

b) Analyse des Elektroencephalogramms)*

Um eine Grundlage für die Bewertung und Deutung der Veränderungen, die durch die Analgetica im EEG hervorgerufen werden, zu bekommen, wurden zunächst Frequenzanalysen am unbehandelten Tier durchgeführt. Bestimmt wurde das Amplituden-Zeitintegral ($\mu\text{V sec}$) der Frequenz 12,5 Hz im Cortex-

*) Einzelheiten zur Methodik und Technik s. Anhang.

EEG und der sog. dominanten*) Frequenzen in den Amygdalon- und Thalamusableitungen (Amygdalon: 5,3; 9,4; 22,3; 36 Hz; Nucl. centr. median. des Thalamus: 5,8; 12,5; 15,2; 24,5 Hz). Um die frequenzanalytischen Ergebnisse dem Gesamtbild des EEG bzw. den Vigilanzmustern derjenigen Hirnteile, aus denen abgeleitet wurde, zuordnen zu können, wurden die Analysen bei drei nach dem Muster des Cortex-EEG definierten Zuständen („Vigilanzstufen“) durchgeführt: erstens im tiefen Spindelschlaf, charakterisiert durch große Amplitude und zahlreiche Spindeln,

zweitens im mittleren Spindelschlaf, gekennzeichnet durch kleinere Amplitude und weniger Spindeln und

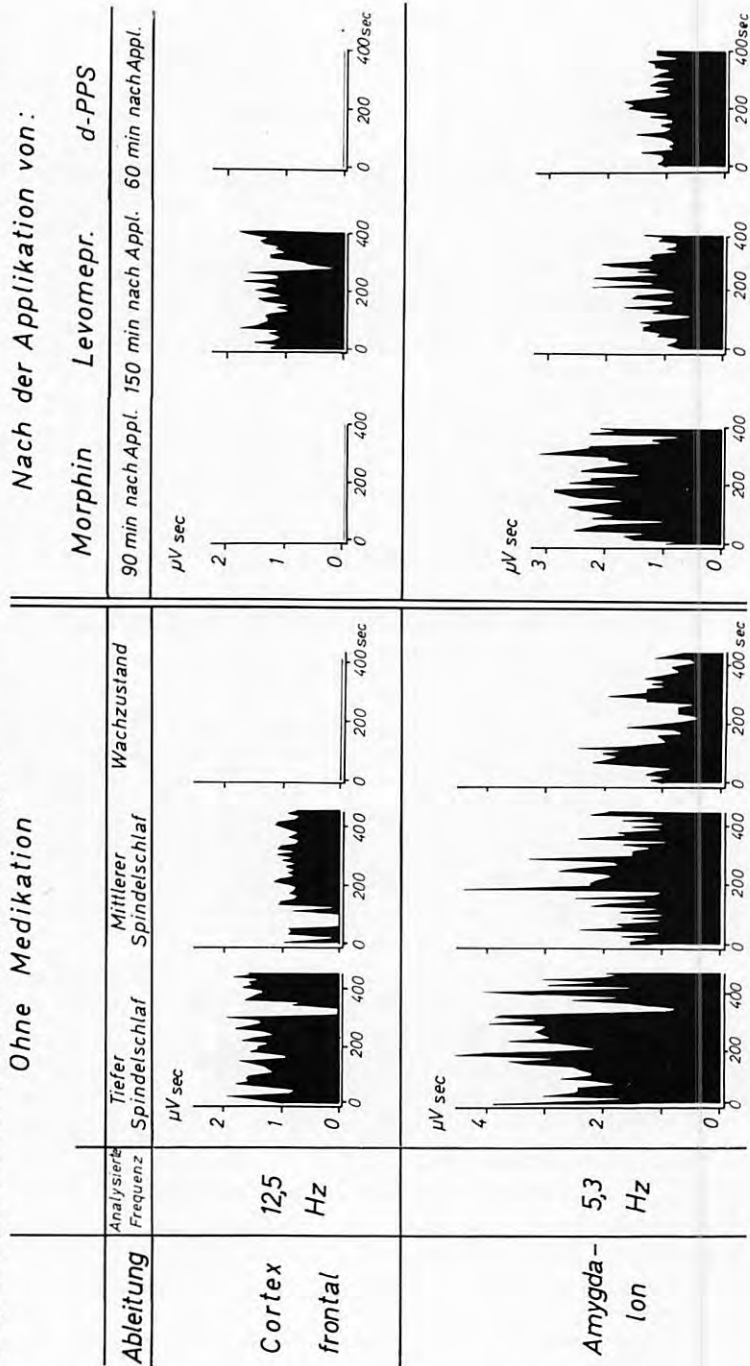
drittens im Wachzustand, in welchem die Amplitude noch kleiner ist und keine Spindeln auftreten.

In Abb. 34 sind die mit diesem Vorgehen erhaltenen Ergebnisse am Beispiel von Untersuchungen mit einem der drei Versuchstiere (Katze Nr. 61) dargestellt. Die Analyse der Cortex-Frequenz 12,5 Hz ergibt im tiefen Spindelschlaf ein Amplituden-Zeitintegral zwischen 1 und 2 $\mu\text{V sec}$. In der hier gewählten Darstellungsform – Auswertung jeweils ca. 400 sec lang (Abszisse) – kommt das für die Vigilanzstufe tiefer Spindelschlaf charakteristische Muster des Cortex in dem Überwiegen des schwarzen Feldes optisch zum Ausdruck. Im Wachzustand ist das Integral = 0. Zwischen diesen beiden Vigilanzstufen steht die des mittleren Spindelschlafes mit Integralwerten um 1,0 $\mu\text{V sec}$. Vergleicht man die den drei Cortexvigilanzstufen entsprechenden Bilder mit denen, die durch Analyse der dominanten Frequenzen des Amygdalons bei gleicher Darstellung entstehen, so bieten sich bei den einzelnen Frequenzen ganz unterschiedliche Bilder: Findet sich im Cortex das Vigilanzmuster des tiefen Spindelschlafes, so ergibt sich in der Ableitung vom Amygdalon bei den Frequenzen 5,3 und 9,4 Hz ein hohes, bei 22,3 und 36 Hz ein niedriges Integral. Umgekehrt liegen die Verhältnisse im corticalen Wachzustand: Niedriges Integral bei 5,3 und 9,4 Hz, höheres bei 22,6 und 36 Hz. In der Vigilanzstufe „mittlerer Spindelschlaf“ liegen alle Werte dazwischen (Abb. 34).

Wenn man diese am unbehandelten Tier in den drei Vigilanzstufen des Cortex auftretenden Muster der Amplituden-Zeitintegrale der dominanten Frequenzen des Amygdalon sozusagen als „Eichung“ bzw. „Eichmuster“ betrachtet, lassen sich Veränderungen, die man z. B. durch Pharmaka an ihnen hervorruft, mit dem Eichmuster in Beziehung setzen. Dies sei zunächst an Hand von Abb. 34 erläutert: Aus der Rubrik „90 min nach Applikation von Morphin“ ist aus dem Bild, das die Cortex-Frequenz 12,5 Hz bietet, auf die Vigilanzstufe „wach“ zu schließen. Das 12,5 Hz Cortex-Muster ist also nach Morphin das gleiche wie beim unbehandelten Tier. Die Muster der Amygdalon-Frequenzen unterscheiden sich demgegenüber von den links neben ihnen stehenden des unbehandelten Tieres. Das Muster der Frequenz 5,3 Hz entspricht dem des „normalen“ mittleren bis tiefen Spindel-

*) Dominant sind diejenigen Frequenzen, die aus dem Gesamtbild der jeweils abgeleiteten Kurve besonders hervortreten.

Abb. 34: Amplituden-Zeitintegrale (in μV sec) der dominanten Frequenzen in der Amygdalon-Ableitung und der Frequenz 12,5 Hz des Cortex-EEG bei verschiedenen Vigilanzstufen. Ergebnisse aus 3 Versuchen (im Abstand von je 7 Tagen) mit Katze Nr. 61. **Links:** Beim unbehandelten Tier nimmt das Amplitudenintegral der Frequenz 12,5 Hz im Cortex und das der Frequenzen 5,3 und 9,4 Hz im Amygdalon mit der Tiefe des Spindelschlafes zu. Bei den Frequenzen 22,3 und 36 Hz (S. 67 u. 68, Fortsetzung von Abb. 34) wird es kleiner. **Rechts:** Nach der Applikation von Morphin (3 mg/kg im.) und Levomepromazin (5 mg/kg im.) lassen sich die Integralemuster der Amygdalon-Frequenzen nicht mehr der entsprechenden Vigilanzstufe vor der Medikation zuordnen = dissoziative Vigilanzverschiebung. Nach d-PPS (12 mg/kg im.) entspricht das Integralemuster den Frequenzen 5,3; 9,4 und 22,3 Hz im Amygdalon der Cortex-Vigilanzstufe „wach“, das der Frequenz 36 Hz der Stufe „sehr wach“ (S. 68). Hier liegt keine wesentliche dissoziative Vigilanzverschiebung vor.



Ohne Medikation

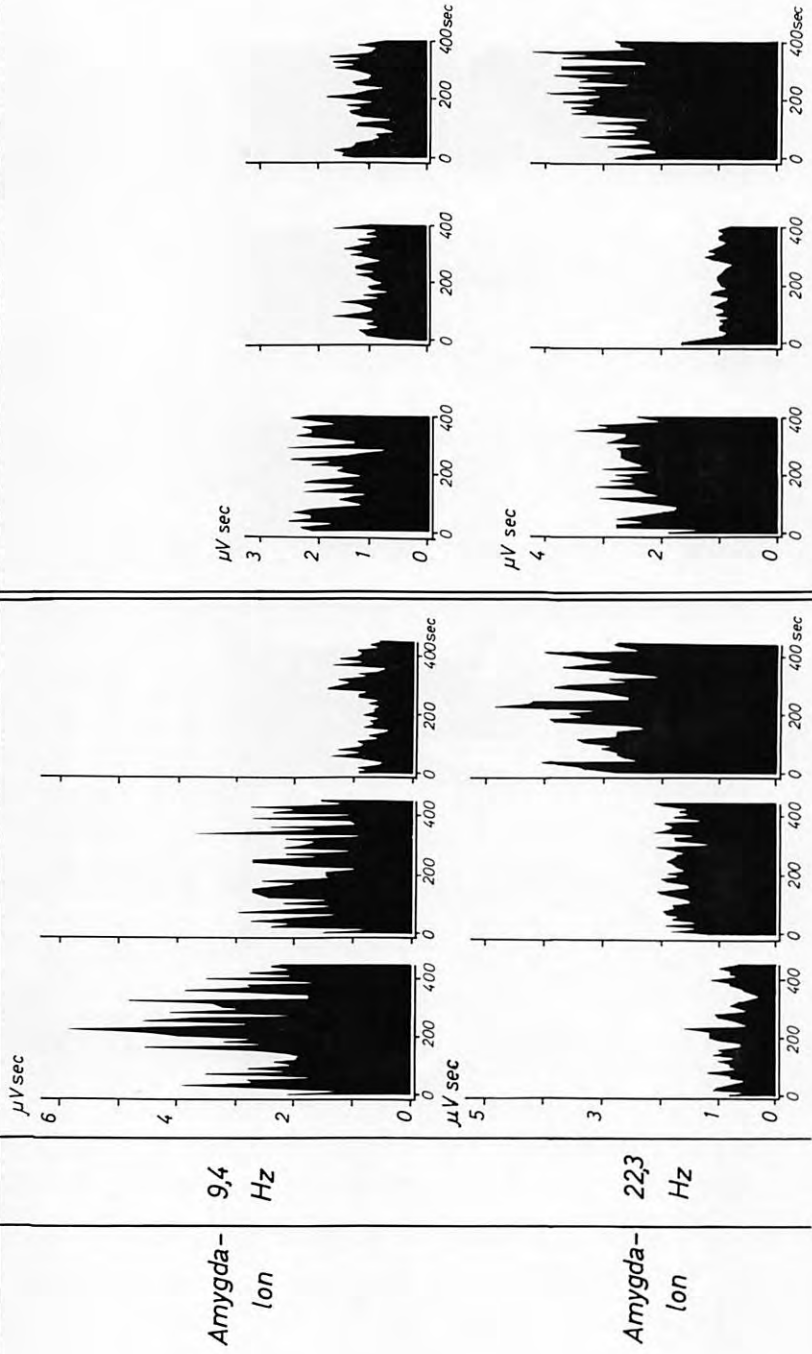
Nach der Applikation von:

Morphin Levomepr. d-PPS

90 min nach Appl. 150 min. nach Appl. 60 min nach Appl.

Tiefer Spindelschlaf Mittlerer Spindelschlaf Wachzustand

Ableitung Analytische Frequenz



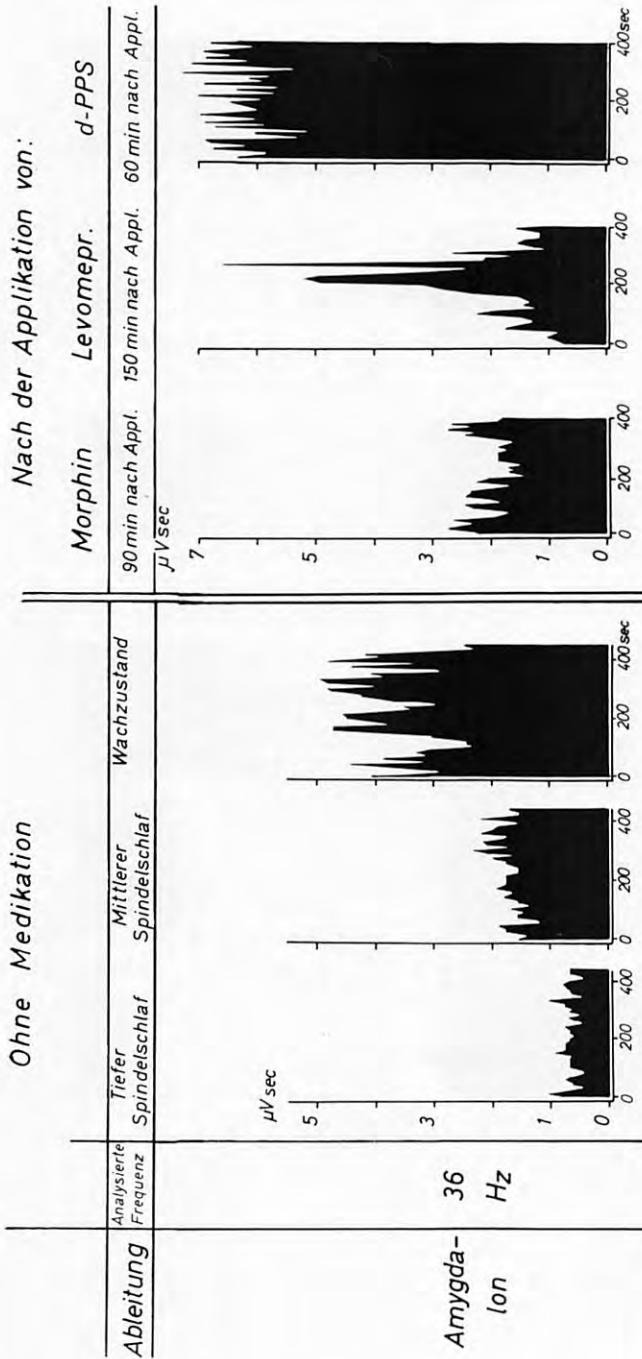


Abb. 35: Schematische Darstellung der „Vigilanzstufen“ bzw. der dissoziativen Vigilanzverschiebungen (Erklärung s. Text) der Frequenz 12,5 Hz im Cortex und der dominanten Frequenzen der Ableitung vom Amygdalon unter dem Einfluß von Analgetica. Ergebnisse aus Versuchen an 3 Katzen. Die Höhe der Säulen bezeichnet die jeweils erreichten Vigilanzstufen, die Höhe der auf den Säulen aufgesetzten Schrägen die Variabilität der Vigilanzstufen während der Zeit, in der die Frequenzanalyse durchgeführt wurde (ca. 400 sec). Morphin (3 mg/kg im.) bewirkt zu Beginn (erste Phase) im Cortex und Amygdalon ein Vigilanzmuster wie im physiologischen tiefen Spindelschlaf. Im Maximum der Wirkung (zweite Phase) dissoziieren die Vigilanzmuster der Amygdalon-Frequenzen. Nach l-PPS (12 mg/kg im.) dissoziieren die Vigilanzmuster des Cortex (Schlaf) von denen des Amygdalon (Wach). d-PPS (12 mg/kg im.) bewirkt das Vigilanzmuster des Wachzustandes im Cortex und Amygdalon. Levomepromazin führt in beiden Phasen seiner Wirkung zu dissoziativer Vigilanzverschiebung in den Frequenzen des Amygdalon.

Beginn der Wirkung

Maximum der Wirkung

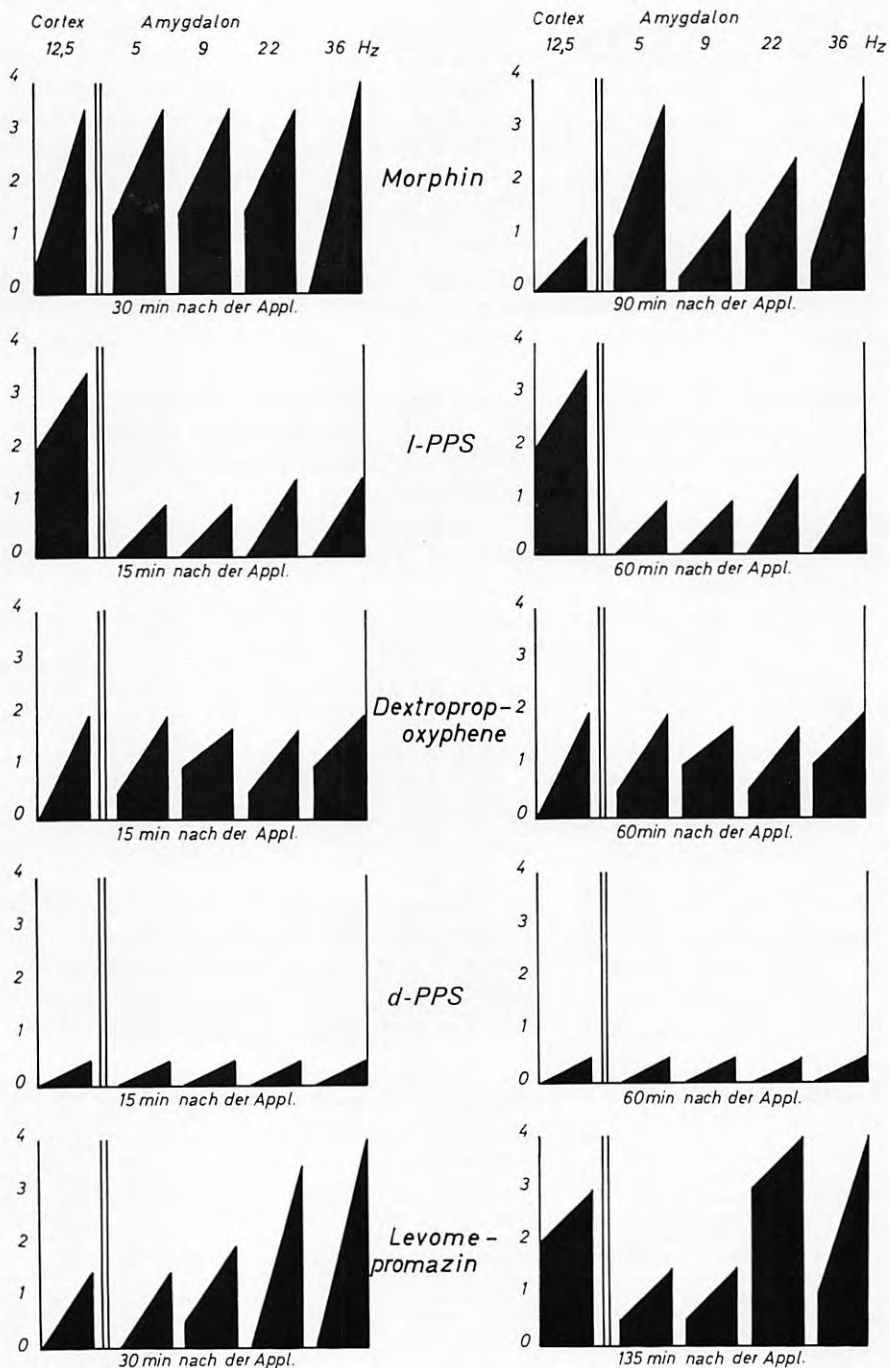


Abb. 35

schlafes (1,5–3 $\mu\text{V sec}$), das von 9,4 und 22,3 Hz entspricht dem leichten Spindelschlaf und das der Frequenz 36 Hz dem mittleren bis tiefen Spindelschlaf. Nach Morphin sind also die normalen Proportionen zwischen Cortex- und Amygdalonaktivität und die Proportionen zwischen den einzelnen Frequenzen innerhalb der Amygdalonaktivität verschoben. Morphin bewirkt also in zweifacher Hinsicht die bereits zitierte (Bente 1964) dissoziative Vigilanzverschiebung. Eine dem Sinngehalt analoge, der Form nach verschiedene Dissoziation tritt nach Levomepromazin auf (Abb. 34): Die Analyse der Cortex-Frequenz 12,5 Hz zeigt die Vigilanzstufe „tiefer Spindelschlaf“ an. Vergleicht man die in der gleichen Rubrik abgebildeten Amygdalonmuster mit denen am Normaltier, so entsprechen sie z. T. denen des Wachzustandes, z. T. denen des mittleren bis tiefen Spindelschlafes. Auch nach Levomepromazin tritt also eine dissoziative Vigilanzverschiebung auf.

Anders liegen die Verhältnisse nach d-PPS. Hier entsprechen alle Amygdalon-Muster in etwa dem Wachzustand des Cortex, mit Ausnahme des Musters der 36 Hz-Frequenz, das einen „überwachen“ Zustand (also Erregung) anzeigt. Wenn überhaupt, so müßte man hier von einer geringen dissoziativen Vigilanzverschiebung sprechen. Nach dem Gesamtbild besteht jedenfalls kein Zweifel, daß d-PPS die normalen Vigilanzmuster viel weniger verändert als Morphin und Levomepromazin.

Gegen das dargelegte Vorgehen, Einflüsse auf die Vigilanz zu erfassen, läßt sich der Einwand erheben, daß die Analyse einer einzigen Cortex-Frequenz – nämlich 12,5 Hz – nicht ausreicht, um das Vigilanzmuster des Cortex sicher zu charakterisieren. Es wäre denkbar, daß das Amplituden-Zeitintegral der Frequenz 12,5 Hz z. B. nach Morphin keine Veränderung anzeigt, während es bei einer anderen Frequenz verändert wäre. Da aber bekannt ist, daß 12,5 Hz eine im Spindelschlaf sehr ausgeprägt in Erscheinung tretende Frequenz ist, glauben wir, mit ihrer alleinigen Verwendung die wesentliche Bewertungsgrundlage zu erfassen. Im übrigen sehen wir den Sinn unserer Untersuchungen über die dissoziative Vigilanzverschiebung durch Analgetica weniger in einer mathematisch-detaillierten Ermittlung ihrer Einzelkomponenten, sondern in der Aussage, ob sie auftritt oder nicht. Nur diese Aussage wird für die Charakterisierung und Bewertung herangezogen werden (s. später).

Zum besseren Verständnis und zur Erleichterung der Übersicht haben wir die weiteren mit Dextropropoxyphene und l-PPS gewonnenen Ergebnisse nicht in der in Abb. 34 benutzten Form, sondern zusammen mit denen von d-PPS, Morphin und Levomepromazin vereinfacht in Abb. 35 zusammengefaßt. In dieser Abbildung sind die von jeder Substanz an zwei Zeitpunkten nach der Applikation erzielten Ergebnisse aufgeführt.

Abb. 36: Schematische Darstellung der Vigilanzmuster bzw. der dissoziativen Vigilanzverschiebung (Erklärung s. Text) der Frequenz 12,5 Hz im Cortex und der dominanten Frequenzen der Ableitung vom *Centrum medianum thalami* unter dem Einfluß von Analgetica. Ergebnisse aus Versuchen an 3 Katzen. Die Höhen der Säulen bezeichnen die jeweils erreichten Vigilanzstufen, die Höhen der auf den Säulen aufgesetzten Schrägen die Variabilität der Vigilanzmuster während der Zeit, in der die Frequenzanalysen durchgeführt wurden (ca. 400 sec). Unter der Wirkung von 3 mg/kg Morphin im. Vigilanzdissoziation im *Centrum medianum*. Zu Beginn der Wirkung (erste Phase) ist der niederfrequente Anteil „wach“, der höherfrequente „schläft“. Im Maximum der Wirkung (zweite Phase) sind die Verhältnisse umgekehrt. Vigilanzdissoziationen im Frequenzspektrum der Thalamusableitung finden sich auch nach der Applikation von l-PPS (12 mg/kg im.) und Levomepromazin (5 mg/kg im.). Noramidopyrimethansulfonat, Dextropropoxyphene und d-PPS bewirken dagegen nur einfache, keine dissoziativen Verschiebungen der Vigilanz. 0-1 = Amplitude wie im physiologischen Wachzustand, 1-2 = Amplitude wie im physiologischen mittleren Spindelschlaf, 2-3 = Amplitude wie im physiologischen tiefen Spindelschlaf.

Während also im Amygdalon als solchem keine Vigilanzdissoziation auftritt (Abb. 35), ist dies im Nucl. centr. median. der Fall. Rein descriptiv gesehen, nimmt l-PPS auf Grund der EEG-Ergebnisse eine gewisse Sonderstellung ein, die im Zusammenhang mit den vorangegangenen Untersuchungen noch diskutiert werden wird.

Dextropropoxyphene, d-PPS und Noramidopyrimethansulfonat bewirken praktisch keine Vigilanzdissoziation (Abb. 36), Levomepromazin nur zum Zeitpunkt 90 min.

In Abb. 37 sind alle Ergebnisse der Frequenzanalysen in Form eines Schemas noch einmal vereinfacht zusammengefaßt.

	Cortex		Thalamus (c.m.)		Amygdalon	
	1. Phase der Wirkung	2. Phase der Wirkung	1. Phase der Wirkung	2. Phase der Wirkung	1. Phase der Wirkung	2. Phase der Wirkung
Morphin						
l-PPS						
Levomepromazin						
d-PPS						
Dextropropoxyphene						
Noramidopyrimethansulfonat					nicht untersucht	nicht untersucht

	= Vorwiegend wach		= Vorwiegend mittlerer Spindelschlaf		= Dissoziative Vigilanzverschiebung innerhalb des für die Ableitung spezifischen Frequenzmusters
	= Vorwiegend leichter Spindelschlaf		= Vorwiegend tiefer Spindelschlaf		= Dissoziative Vigilanzverschiebung zwischen Cortex u. Amygdalon
			c.m. = Nucl. centrum medianum		

Abb. 37: Ergebnisse der EEG-Frequenzanalyse in schematischer Zusammenfassung.

c) Evoked potentials

Subcutane elektrische Einzelreize im Versorgungsgebiet des N. radialis superficialis induzieren charakteristische Potentialschwankungen im EEG des Thalamus, Hippocampus, des Nucl. reticularis pontis oralis und der Formatio reticularis mesencephalica. Da sich Amplitude und Form dieser Potentialschwankungen auch

Abb. 38a und b: Einfluß von Analgetica auf „evoked potentials“ im Nucleus centrum medianum thalami (CM) und im Nucleus ventralis posterior lateralis thalami (VPL). Ergebnisse aus 4 Versuchen (im Abstand von je 7 Tagen) mit Katze 66.

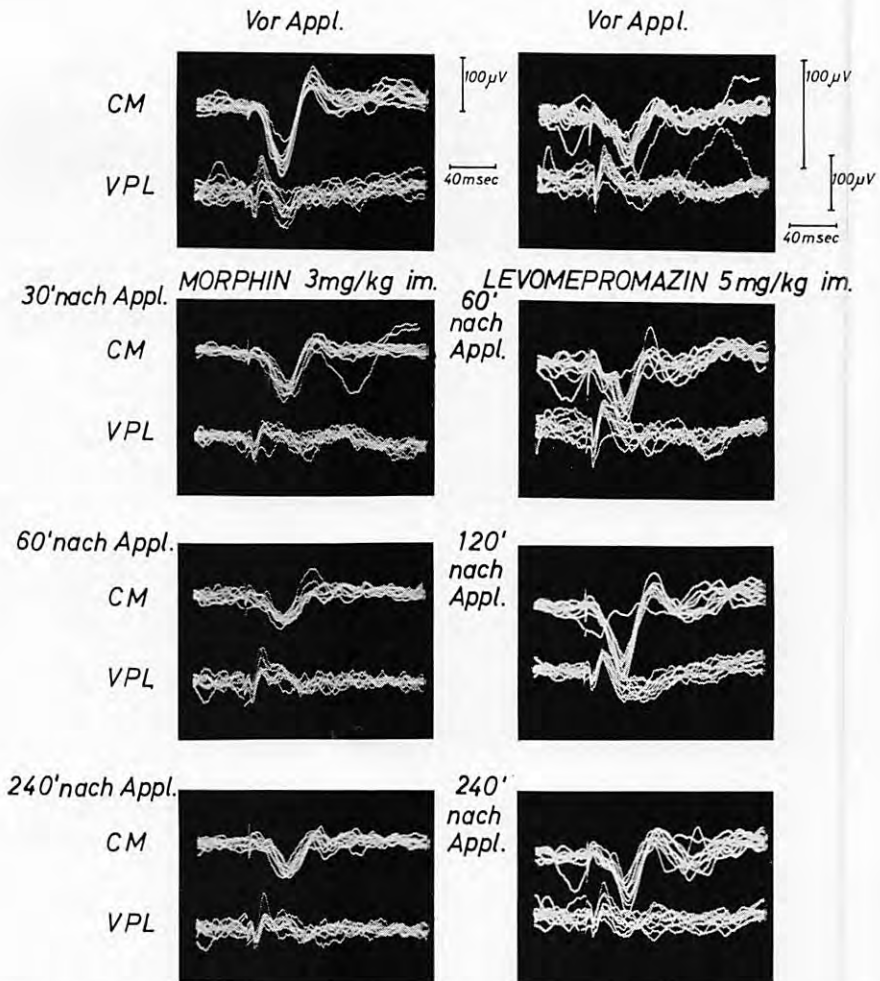


Abb. 38a: Morphin verkleinert, Levomepromazin vergrößert die Amplitude der Potentiale im Centrum medianum. Das Potential im VPL wird nicht beeinflußt.

ohne Medikation von Reizung zu Reizung unterscheiden, wurden jeweils 10 Potentiale, im Abstand von 10 sec ausgelöst und auf einer photographischen Aufnahme superponiert (Abb. 38 u. 39).

Das Reaktionspotential (evoked potential) im Nucl. centrum medianum (CM) des Thalamus erscheint in Form einer langsamen positiven Welle, die eine Dauer von etwa 50 m/sec, eine Amplitude von 100–300 μ V und eine Latenz von etwa 10 m/sec hat. Dieser ersten Welle folgt oft eine kürzere negative Nachschwankung (Abb. 38) (Albe-Fessard u. a. 1958). Das Potential im Nucl. ventralis posterior lateralis (VPL) ist durch kleinere Amplitude und kürzere Latenz gekennzeichnet.

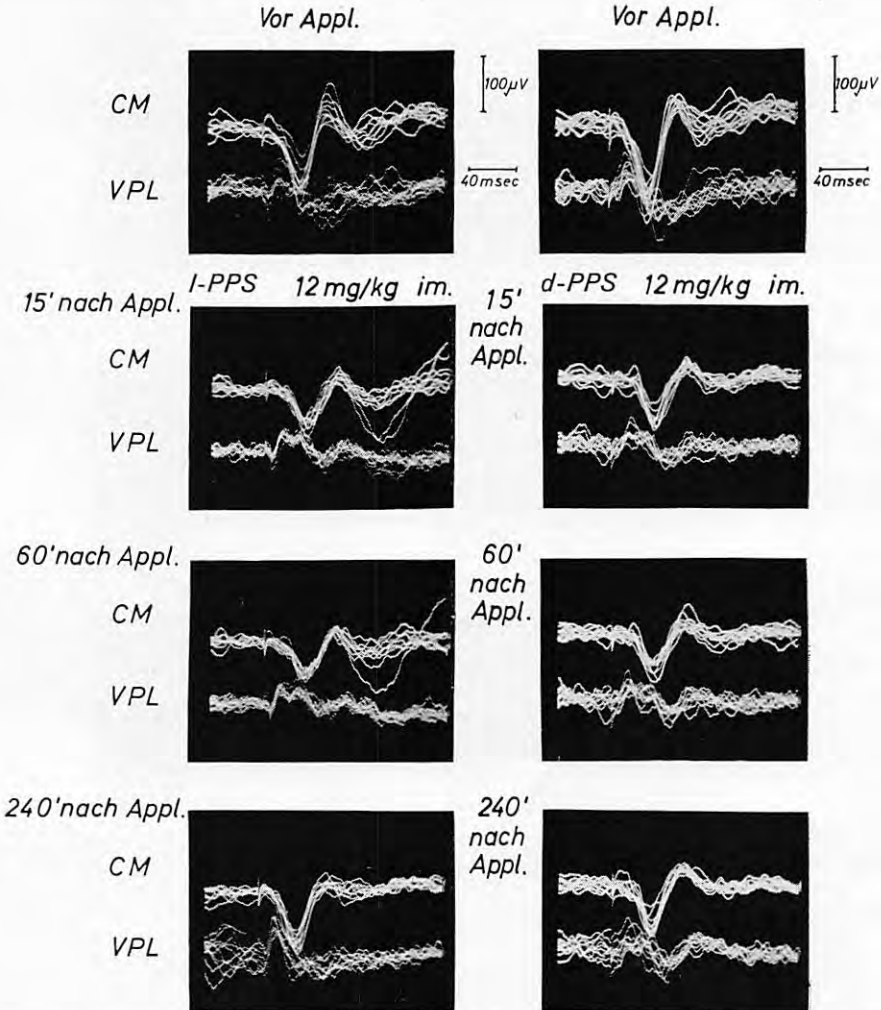


Abb. 38b: *l*-PPS und *d*-PPS verkleinern die Amplitude der Potentiale im Centrum medianum. Das Potential im VPL wird nicht beeinflusst.

Abb. 39a und b: Einfluß von Analgetica auf „evoked potentials“ in der Formatio reticularis mesencephalica (Form. ret. mes.) und im Hippocampus. Ergebnisse aus 4 Versuchen (im Abstand von je 7 Tagen) mit Katze 66.

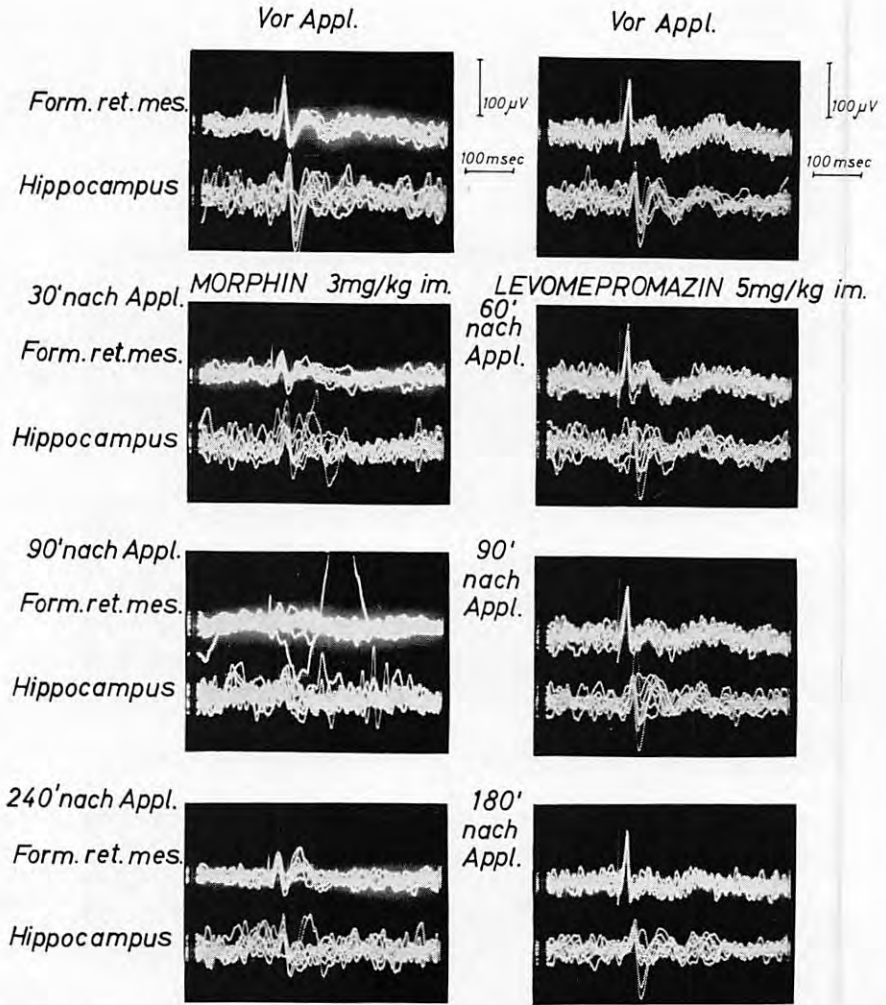


Abb. 39a: Morphin und Levomepromazin verkleinern das Potential im Hippocampus. Das Potential in der Form. ret. mes. wird durch Morphin ebenfalls abgeschwächt, durch Levomepromazin nicht beeinflußt.

Im Hippocampus kann ein in Amplitude und Form sehr variables, häufig bipolares Potential abgeleitet werden. Die „evoked potentials“ des Nucl. pontis oralis (NPO) und der Formatio reticularis mesencephalica (form. ret. mes.) sind durch kurze Dauer und Latenz gekennzeichnet. Das gleiche gilt für eine im Hypothalamus auftretende monophasische Potentialschwankung (Abb. 39).

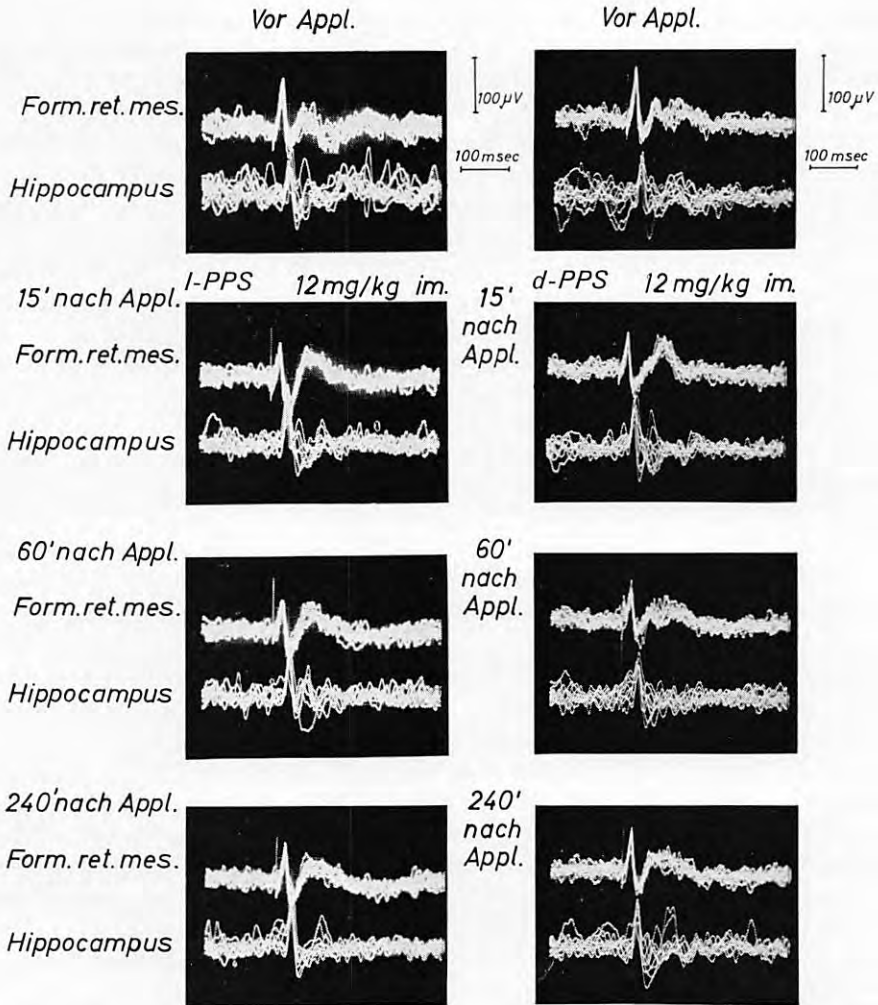


Abb. 39b: *l*-PPS und *d*-PPS beeinflussen das Potential im Hippocampus nicht, verkleinern jedoch das Potential in der Form. ret. mes.

Form und Amplitude dieser evoked potentials können durch Analgetica und Levomepromazin verändert werden. Dies ist aus den in Abb. 38 u. 39 wiedergegebenen Versuchsbeispielen für den größeren Teil der untersuchten evoked potentials zu ersehen.

In Abb. 40 sind alle Ergebnisse vereinfacht zusammengestellt und können aus ihr abgelesen werden.

Morphin (3 mg/kg im.) vermindert die Amplitude der evoked potentials des Nucl. ret. pontis oralis (NPO), der Formatio reticularis mesencephalica (form. ret. mes.), des Nucl. centrum medianum thalami (CM), ferner des Hippocampus und des Hypothalamus. Das Potential des Nucl. ventralis poster. lat. (VPL) wird dagegen nicht beeinflusst (Abb. 40).

l-PPS (12 mg/kg im.) schwächt ebenso wie Morphin die Potentiale von NPO, Form. ret. mes., CM und Hypothalamus ab und läßt VPL unbeeinflusst. Im Unterschied zu Morphin wird auch das Potential des Hippocampus nicht verändert (Abb. 40).

Dextropropoxyphene und d-PPS (je 12 mg/kg im.) wirken in gleicher Weise wie l-PPS, d. h. sie verkleinern die Amplitude der evoked potentials von NPO, Form. ret. mes., CM, ohne die von VPL und Hippocampus zu verändern.

Noramidopyrinmethansulfonat (630 mg/kg im.) beeinflusst die Potentiale von Form. ret. mes., CM und Hypothalamus und läßt die anderen unbeeinflusst (Abb. 40).

Levomepromazin (5 mg/kg im.) vergrößert hingegen die evoked potentials im Centrum medianum und wirkt sonst nur auf Hippocampus und Hypothalamus (Abb. 40).

C) Besprechung der elektroencephalographischen Untersuchungen

Da das EEG im wesentlichen nur die verschiedenen Grade der cerebralen Aktivität, die umschriebene oder generalisierte Aktivierung und Desaktivierung, wiedergibt, kann es nur ein Indikator für bestimmte zentral aktivierende und desaktivierende Wirkungen von Analgetica sein, über deren Bedeutung für die spezifisch analgetische Wirkung nur Vermutungen angestellt werden können. Wir möchten uns deshalb bei der Interpretation der encephalographischen Ergebnisse auf solche Schlußfolgerungen beschränken, die dem Stand der Kenntnisse entsprechen und sich mit den in den vorangehenden Abschnitten erarbeiteten Erkenntnissen vereinbaren lassen.

Monnier u. a. (1963) haben gezeigt, daß einige Analgetica die Aktivität des reticulären Arousal-Systems (RAS) herabsetzen. Da andererseits bekannt ist, daß Neuroleptica wie Chlorpromazin und Levomepromazin besonders starke „Arousal-Blocker“ sind und wir eine überraschend starke Wirkung auf die affektive Schmerzreaktion (VN) fanden, könnte ein Zusammenhang zwischen Arousal-Hemmung und Hemmung der affektiven Schmerzreaktion vermutet werden. Dies ist jedoch, wie unsere Versuche an Ratten ergaben, nicht der Fall; denn Levomepromazin unterdrückt die AR stärker als die Schmerzreaktion VN, und Scopolamin blockiert die AR, ohne die VN zu beeinflussen.

Umgekehrt hemmen Dextropropoxyphene und d-PPS die VN, lassen die AR dagegen intakt. Somit dürften Hemmung der affektiven Schmerzreaktion

Abb. 40: Zusammenfassende Darstellung der Wirkung von Analgetica und Levomepromazin auf „evoked potentials“.

Substanz	Dosis mg/kg im.	Katze Nr.	Einfluß auf die Amplitude von evoked potentials					
			Nucl. reticul. pont. oralis	Form. reticul. mesencephalica	Nucl. VPL Thalami	Nucl. CM Thalami	Hypothalamus	Hippocampus
Morphin	3	61	(-)	(-)(-)	∅	(-)(-)(-)	(-)	(-)
		65	(-)	(-)(-)(-)	∅	(-)(-)(-)	(-)	(-)
		66	(-)(-)(-)	(-)(-)(-)	∅	(-)(-)(-)	(-)	(-)(-)(-)
l-PPS	12	61	(-)	(-)(-)	∅	(-)(-)	(-)	∅
		65	(-)	(-)(-)	∅	(-)(-)(-)	(-)	∅
		66	(-)	(-)(-)	∅	(-)(-)(-)	(-)	∅
d-PPS	12	61	(-)	(-)(-)	∅	(-)(-)	(-)	∅
		65	(-)	(-)(-)	∅	(-)(-)	(-)	∅
		66	(-)	(-)(-)	∅	(-)(-)	(-)	∅
Dextropropoxyphene	12	61	(-)	(-)(-)	∅	∅	(-)	∅
		65	(-)	(-)(-)	∅	(-)(-)	(-)	∅
		66	(-)(-)	(-)(-)	∅	(-)(-)	(-)	∅
Noramidopyrinmethansulfonat	630	61	∅	∅ (-)	∅	(-)	(-)	∅
		65	∅	∅ (-)	∅	∅	(-)	∅
		66	∅	∅ (-)	∅	∅	(-)	∅
Levomepromazin	5	61	∅	∅	∅	(+)	(-)	(-)
		65	∅	∅	∅	(+)	(-)	(-)
		66	∅	∅	∅	(+)	(-)	(-)

Die Anzahl der (+) symbolisiert die Zunahme der Amplitudenvergrößerung, die der (-) die Zunahme der Amplitudenverkleinerung; ∅ = ohne Wirkung. VPL = Nucl. ventralis posterolateralis; CM = Nucl. centrum medianum.

und Arousal-Hemmung nicht miteinander verknüpft sein. Da Monnier u. a. (1963) weiterhin fanden, daß die Arousal-hemmende Potenz der Analgetica mit der Stärke ihrer sedativ-hypnotischen Wirkung parallel geht, läßt sich ableiten, daß affektive Schmerzreaktionen nicht nur deshalb durch Analgetica gehemmt werden, weil diese sedativ-hypnotisch wirken. Die Hemmung der affektiven Schmerzreaktion muß vielmehr an spezifischere Angriffspunkte in den Integrationszentren des Schmerzes gebunden sein. Die Aktivierung des Arousal-Systems ist offenbar ein unspezifisches Begleitphänomen des eigentlichen sensorischen Vorganges und nicht sein essentieller Bestandteil. Analoge Verhältnisse bestehen bei anderen Sinnesreizen: Auch optische oder akustische Reize aktivieren das RAS, ohne daß die sinnliche Perception als solche davon abhängt.

Besser als das RAS scheinen die für die Entstehung von evoked potentials verantwortlichen Substrate Hinweise auf die Lokalisation analgetischer Wirkung zu geben.

In unseren Versuchen wurden sie durch Morphin, d-PPS und l-PPS, durch Dextropropoxyphene und Noramidopyrimethansulfonat in einem großen Teil der untersuchten Hirnteile mehr oder weniger stark gehemmt. Am indifferentesten verhält sich Noramidopyrimethansulfonat. Es wirkt lediglich auf die aus dem Hypothalamus und noch schwach auf die aus der *Formatio reticularis mesencephalica* und dem Thalamus abgeleiteten Potentiale.

Bei den anderen Substanzen wird die topische Analyse der Angriffspunkte dadurch erschwert, daß einmal die somatosensiblen Neuronenketten hintereinandergeschaltet sind oder sein können, zum anderen, durch hemmende oder fördernde Einflüsse mehr rostral gelegener Funktionskreise quasi „antidrom“ in ihrer Erregbarkeit verändert werden können. Infolgedessen könnte ein aus dem Thalamus abgeleitetes evoked potential gehemmt sein, wenn der Angriffspunkt entweder im Thalamus selbst, mehr caudal oder mehr rostral, gelegen ist. Man kann somit aus den übereinstimmenden Ergebnissen mit l-PPS, d-PPS und Dextropropoxyphene (s. Abb. 40) weder auf gleiche noch auf verschiedene Angriffspunkte schließen. Demgegenüber ist die besondere Stellung, die Morphin unter den Analgetica einnimmt, wiederum erkennbar: Es wirkt wie diese zwar auch auf die Potentiale der rhombencephalen und mesencephalen sowie der thalamischen Strukturen, darüber hinaus aber auch auf den Hippocampus. Da das Riechhirn, zu dem der Hippocampus gehört, die Affektivität beeinflusst und steuert, ist diese Wirkung vielleicht in gewissem Umfange Ausdruck und elektroencephalographisches Äquivalent seiner die Erlebnis- und Persönlichkeitssphäre (Euphorie-Sucht) betreffenden Wirksamkeit. Mit welchen Vorbehalten solche Deutungsversuche aufgenommen werden müssen, geht allein aus der Tatsache hervor, daß auch Levomepromazin (Abb. 40) die Hippocampuspotentiale abschwächt. Diesem fehlt auf der anderen Seite die Wirkung auf die Potentiale im Met- und Mesencephalon, im Thalamus werden die evoked potentials sogar verstärkt.

Insgesamt gesehen bestätigen die mit den evoked potentials erhaltenen Ergebnisse unsere Vorstellung, daß analgetische Wirkungen in erster Linie an Strukturen gebunden sind, die an dem Zustandekommen von Schmerzreaktionen mit Projek-

tionsebene im Rhombencephalon maßgeblich beteiligt sind, daß darüber hinaus die Wirkungen auf Areale des Thalamus, des Hypothalamus und des Rhinencephalons die Wirksamkeit verstärken und den qualitativen Charakter der Analgesie verändern können.

Das Phänomen der dissoziativen Vigilanzverschiebung ist in den letzten Jahren bei der Analyse pharmakologischer Wirkungen auf das EEG beschrieben worden (Bente 1964): Es sagt aus, daß das komplexe Zusammenspiel von Erregungen und Hemmungen in dem Hirnteil, in dem das EEG abgeleitet wird, nicht normal, nicht mehr physiologisch ist. Es handelt sich also um ein rein pharmakologisches bzw. pathologisches Phänomen. Wenn ein Pharmakon eine dissoziative Vigilanzverschiebung hervorruft, kann man daraus schließen, daß es dieses Zusammenspiel in dem betreffenden Hirnteil bzw. dem übergeordneten „Funktionskreis“ beeinträchtigt. Insofern läßt sich die dissoziative Vigilanzverschiebung in gewissem Umfang und in Verbindung mit anderen Ergebnissen zur Analyse cerebraler pharmakologischer Angriffspunkte verwenden. In unseren Versuchen war eine dissoziative Vigilanzverschiebung in den Ableitungen von Amygdalon und Nucl. centr. medianum thalami nur nach drei Substanzen aufgetreten: Nach Morphin, nach Levomepromazin und nach l-PPS.

Faßt man Thalamus, Hypothalamus und Rhinencephalon als „thalamo-hypothalamo-rhinencephale Schmerzintegrationsebene“ zusammen, so wären die Vigilanzdissoziationen als Ausdruck einer Wirkung auf diese Ebene aufzufassen. Da l-PPS nur im Thalamus (d. h. im Nucl. centrum medianum) echte Dissoziation hervorruft, nicht dagegen im Amygdalon (es dissoziierten nur die Vigilanzmuster des Cortex und Amygdalon voneinander) besteht zwischen ihm und den beiden anderen noch ein Unterschied, der mit dem mehrfach gezeigten „amphoterem“ Charakter dieser Substanz – teils morphinartig (Ratte) teils nicht (Kaninchen) – in Zusammenhang stehen könnte. So möchten wir das Ergebnis der frequenzanalytischen Untersuchungen, ohne an dieser Stelle eine an sich mögliche spekulative Diskussion über weitere Einzelheiten zu führen (vgl. S. 83), dahingehend zusammenfassen, daß sich die Vorstellungen über die Lokalisation der Morphin- und Levomepromazin-Wirkung an den Integrationsarealen des Schmerzgefühls erneut bestätigt haben und weiter differenzieren ließen und die Unterschiede zwischen Morphin und den anderen untersuchten Analgetica in mehrfacher Hinsicht wiederum evident geworden sind.

IX. Diskussion

Es war das Ziel dieser Arbeit, unter Anwendung elektro- und neurophysiologischer Methoden und einer neuzeitlichen Registrier- und Auswertungstechnik Aufschlüsse über die Angriffspunkte der Analgetica im Zentralnervensystem und den funktionellen Mechanismus dessen, was als analgetische Wirkung bezeichnet wird, zu erhalten. Voraussetzung dafür mußte eine möglichst genaue Kenntnis der intrazentralen Topographie von Schmerzreaktionen sein, die pharmakologisch beeinflußt werden sollten.

Ausgangspunkt unserer Untersuchungen waren deshalb einerseits Ergebnisse von Carroll u. Lim, nach denen sich an Ratten mit elektrischen Reizen bestimmter Intensität drei charakteristische Schmerzreaktionen mit verschiedenen zentralen Ursprüngen auslösen lassen, nämlich eine motorische Abwehrreaktion (MA), die spinal verläuft und mesencephal gefördert wird, eine Vokalisation während des Reizes (V) mit bulbärem und eine Vokalisation nach Sistieren des Reizes (VN) mit thalamischem Ursprung, und andererseits eigene Versuche (Hoffmeister 1962), in denen gezeigt wurde, daß die bei Kaninchen durch elektrische Reize der Schneidezähne ausgelöste Leckreaktion über den Thalamus, der durch den gleichen Reiz hervorgerufene Kieferöffnungsreflex über das Metencephalon vermittelt wird.

Weitere Untersuchungen über den intrazentralen Verlauf dieser Schmerzreaktionen an Ratten und Kaninchen, insbesondere systematische elektrolytische Koagulationen, führten jedoch zu dem Ergebnis, daß die Reaktion VN der Ratte Ausdruck eines integrierten Zusammenwirkens von Thalamus, Hypothalamus und Rhinencephalon sein muß, die Leckreaktion des Kaninchens jedoch im wesentlichen nur durch den Thalamus vermittelt wird.

Unter Zusammenfassung der Ergebnisse an Ratte und Kaninchen lassen sich vier für die Verarbeitung von Schmerzafferenzen wesentliche funktionelle Einheiten – vier „Integrations Ebenen“ – differenzieren:

1. Eine spinale Ebene, welche die hier untersuchten Funktionen des Rückenmarks unter Einschluß der modulierenden Funktionen des Stammhirns erfaßt und auf der die Reaktion MA der Ratte integriert wird.
2. Eine rhombencephale Ebene, Integrationsort der Reaktion V der Ratte und für den Kieferöffnungsreflex des Kaninchens.
3. Eine thalamische Integrations Ebene, zuständig für die Leckreaktion des Kaninchens, und
4. eine thalamo-hypothalamo-rhinencephale Integrations Ebene, auf der die Reaktion VN der Ratte integriert wird.

An diesen Integrations Ebenen manifestiert sich die Wirkung der Analgetica mit z. T. erheblichen quantitativen Unterschieden. Da diese Unterschiede Ausdruck einer verschiedenen Affinität der betreffenden Stoffe zu den jeweils entsprechenden zentralnervösen Strukturen sind, kommt man zu einer den Angriffspunkten

gemäßen Charakteristik und Systematik der Analgetica, die in Abb. 16 dargestellt und im Text (S. 29) bereits diskutiert wurde.

Diese Systematik wird ergänzt und erweitert durch die Ergebnisse der elektroencephalographischen Analyse, durch die zunächst gleichartig erscheinende Wirkungen noch voneinander differenziert werden konnten.

Wir glauben zwar, daß die auf S. 78 ff. gegebene begrenzte und deskriptive Bewertung unserer elektroencephalographisch-analytischen Ergebnisse der komplexen und schwierigen Fragestellung dieser Untersuchung und der Tatsache, daß sie an einer Tierart (Katze) und mit einer Dosis gewonnen wurden und daß aus den EEG-Veränderungen in einer Kernregion auf die Funktion ganzer Hirnteile geschlossen wurde, noch am ehesten gemäß ist. Auf der anderen Seite erscheint uns jedoch eine in der Zusammenschau mit den Ergebnissen der pharmakologischen Analyse durchgeführte weitergehende mehr spekulative Interpretation durchaus nützlich und berechtigt.

Unter diesem Gesichtspunkt haben wir alle wesentlichen Ergebnisse unserer Untersuchungen in Abb. 41*) zusammengestellt und werden sie im folgenden diskutieren. Den Ergebnissen der elektroencephalographischen Untersuchungen wurde in dieser Abbildung dadurch Rechnung getragen, daß neben der Intensität der analgetischen Wirkungen (Rubrik „Wirkungsstärke“) angegeben ist, ob sich diese Wirkungen nach unseren Kriterien besser durch einen direkten oder indirekten Einfluß auf die betreffende Struktur erklären lassen. Denn die EEG-Untersuchungen hatten ja gezeigt, daß die in der thalamo-hypothalamo-rhinencephalen Integrationsebene lokalisierten Wirkungen nicht einheitlich sind, daß Morphin z. B. eine ausgeprägte Wirkung auf Teile des Rhinencephalons hat, l-PPS dagegen in der untersuchten Dosis praktisch nicht.

Unter der Bezeichnung „Morphin-Typ“ glauben wir alle Substanzen zusammenfassen zu können, die, wie Morphin selbst, bevorzugt die thalamo-hypothalamo-rhinencephale Integrationsebene, weniger ausgeprägt die rhombencephale und praktisch überhaupt nicht die spinale Integrationsebene (in dem auf S. 27 näher beschriebenen Sinne) beeinflussen. Die Angehörigen dieser Gruppe können sich dadurch noch unterscheiden, daß

1. sich ihre Wirkung auf Thalamus, Hypothalamus und Rhinencephalon gemeinsam (Morphin) oder nur auf Thalamus und Hypothalamus (l-PPS) erstreckt,
2. ihre Wirkung direkt oder indirekt oder beides sein kann.

Direkt ist die Wirkung der Substanzen vom Morphin-Typ z. B. auf die rhombencephale Ebene, da sie sich von der Wirkung auf die höher lokalisierte Funktion (thalamo-hypothalamo-rhinencephale Ebene) der Stärke nach signifikant unterscheidet und im Mesencephalon abgeleitete evoked potentials unter Morphin und l-PPS verändert sind. Aus den EEG-Analysen ergab sich weiterhin eine direkte Morphinwirkung auf den Thalamus (Nucl. centr. med.); eine außerdem bestehende indirekte muß deshalb angenommen werden, weil etwas höhere Morphindosen die Funktion der caudaler gelegenen, sozusagen vorgeschalteten rhombencephalen

*) s. die beiden folgenden (unpaginierten) Seiten 84 u. 85.

Abb. 41

Gruppenbezeichnung	Substanz	Einfluß auf die spinale Schmerzintegrationsebene			Einfluß auf die rhombencephale Schmerzintegrationsebene			
		Wirkungsstärke (schematisch)	Art der Wirkung Durch direkte Einwirkung Auf indirektem Wege		Wirkungsstärke (schematisch)	Art der Wirkung Durch direkte Einwirkung Auf indirektem Wege		
Morphintyp	1. Morphin	∅			++++	ja	kein Hinweis	1.
	2. Pethidin	∅			+++	ja	kein Hinweis	2.
	3. Phenampromid	∅			+++	ja	kein Hinweis	3.
	4. Codein	∅			++	ja	kein Hinweis	4.
	5. l-PPS	∅			++	ja	kein Hinweis	5.
	6. große Dosen Dextropropoxyphene	∅			++	ja	kein Hinweis	6.
	7. große Dosen d-PPS	∅			++	ja	kein Hinweis	7.
	8. große Dosen dl-PPS	∅			++	ja	kein Hinweis	8.
	9. Phenacetin	(+)	nicht differenziert	nicht differenziert	+	ja	kein Hinweis	9.
N-allyl-Normorphin-Typ	10. N-allyl-Normorphin	++	nicht differenziert	nicht differenziert	++	nicht differenziert	nicht differenziert	10.
Pentazocine-Typ	11. (1)-3-Hydroxy-N-cyclopropylmethylmorphinan	∅			+	ja	kein Hinweis	11.
	12. Pentazocine	∅			+	ja	kein Hinweis	12.
Levomepromazin-Typ (Deconnections-Analgetica)	13. Levomepromazin	∅			+ (+)	nicht differenziert	nicht differenziert	13.
	14. Chlorpromazin	+	ja	kein Hinweis	∅			14.
	15. Butyrylperazin	++	ja	kein Hinweis	∅			15.
	16. Reserpin	∅			∅			16.
Dextropropoxyphene-Typ	17. kleine Dosen Dextropropoxyphene	∅			++	ja	kein Hinweis	17.
	18. kleine Dosen d-PPS	∅			++	ja	kein Hinweis	18.
	19. kleine Dosen dl-PPS	∅			++	ja	kein Hinweis	19.
Pyrazolon-Typ	20. Noramidopyrimethansulfonat	++	ja	kein Hinweis	+	ja	kein Hinweis	20.
	21. Amidozon	+ (+)	ja	kein Hinweis	+	ja	kein Hinweis	21.

Die Anzahl der + symbolisiert die Stärke der Wirkung; ∅ = ohne besondere Wirkung.

Ebene beeinträchtigen. An Hand der Beobachtungen über die dissoziative Vigilanzverschiebung und die evoked potentials ließ sich ein ebenfalls direkter Angriffspunkt des Morphins im Amygdalon und Hippocampus differenzieren. – Da wir von den Angehörigen der Morphin-Typ-Gruppe nur Morphin und l- sowie d-PPS mit den Methoden des EEG und der evoked potentials untersucht haben, läßt sich nicht beurteilen, ob damit zwischen den übrigen Substanzen noch unterschiedliche Angriffspunkte zu analysieren wären bzw. innerhalb der höchsten Integrations-ebene tatsächlich bestehen. Gemessen an den übrigen Ergebnissen, insbesondere an der Ratte, stehen sich die Substanzen so nahe, daß man sie in einer Gruppe zusammenfassen kann. Dies gilt – wie schon besprochen – auch für Phenacetin, das sich an der Ratte als „morphinverwandt“ mit allerdings sehr viel flacheren Dosis-Wirkungs-Kurven erwies.

Die Morphin-Antagonisten N-allyl-Normorphin, Cyclorphan und Pentazocine möchten wir, ihrer morphinantagonistischen Wirkungen wegen, a priori nicht in die Gruppe „Morphin-Typ“ einordnen, obwohl dies auf Grund der Analyse ihrer analgetischen Wirkung für die beiden letzten gerechtfertigt wäre (Abb. 41).

Die Gruppe „Dextropropoxyphene-Typ“ ist vor allem durch die gleich starke Wirkung kleiner Dosen auf die rhombencephale und thalamo-hypothalamo-rhinencephale Ebene charakterisiert (Abb. 41). Warum größere Dosen von Dextropropoxyphene, dl-PPS und d-PPS „morphinähnlich“ sind und kleine nicht, muß offen bleiben. Man könnte das Phänomen mit einer schwach ausgeprägten Spezifität der Wirkung auf die höchste Integrationsebene zu deuten versuchen, ohne allerdings seiner Ursache damit näherzukommen.

Für die Charakteristik der Analgetica im engeren Sinne sind die Ergebnisse mit den Phenothiazin-Derivaten und dem Reserpin insofern von besonderem Wert, als diese Substanzen gewissermaßen Fragmente der analgetischen Wirkung besitzen und deshalb im Vergleich diejenigen Eigenschaften, die ein echtes Analgeticum besitzen muß, deutlicher werden lassen. Die fehlende Wirkung auf die rhombencephale Integrationsebene zeigt, daß dort ein für ein Analgeticum unabdingbarer Angriffspunkt liegt. Dafür spricht vice versa, daß alle anderen Substanzen, die Analgetica sind, an dieser Ebene mehr oder weniger stark wirken. Levomepromazin zeigte eine (in Abb. 41 zum Ausdruck gebrachte) Besonderheit: Während die Reaktion V der Ratte praktisch nicht gehemmt wurde, ließ sich der Kieferöffnungsreflex am Kaninchen abschwächen. Levomepromazin hat also, da der Kieferöffnungsreflex ebenfalls rhombencephalen Ursprungs ist, auch und im Unterschied zu den anderen untersuchten Phenothiazinen einen Angriffspunkt an der „rhombencephalen Integrationsebene“. Dieser Angriffspunkt kann aber, da Levomepromazin die Reaktion V der Ratte unbeeinflusst läßt, mit der Wirkung der echten Analgetica, die beide hemmen, nicht identisch sein. Man erkennt daraus, daß unsere Bezeichnung „Integrationsebene“ nur als summarische Definition eines topographisch relativ umschriebenen, funktionell aber heterogenen und komplexen nervösen Systems zu verstehen ist.

In hohem Grade spezifisch wirken die Phenothiazine und Reserpin auf die thalamo-hypothalamo-rhinencephale Integrationsebene. Levomepromazin wirkt nach den Rattenversuchen und den Ergebnissen der EEG-Analysen dort wie Morphin (Abb. 41). Daß trotzdem keine Identität von Morphin- und Levomepromazin-Wirkung bestehen kann, geht andererseits aus den Feststellungen hervor, nach denen sich die Wirkungen beider Substanzen auf die Reaktion VN der Ratte nicht addieren, sondern sogar subtrahieren und Levomepromazin die vom Thalamus abgeleiteten evoked potentials vergrößert, während sie unter Morphin kleiner werden.

Wir möchten an dieser Stelle auf die an der Leckreaktion des Kaninchens gemachte und auf S. 52 diskutierte Beobachtung zurückkommen, da sie unter Hinzuziehung der elektroencephalographischen Befunde besser verständlich wird. Aus der Tatsache, daß die über den Thalamus geleitete und dort integrierte Leckreaktion besonders gut durch die stark kataleptisch wirkenden Phenothiazine gehemmt wird und die Analgetica in etwa ihrer kataleptischen Potenz entsprechend wirksam waren, wurde angenommen, daß die Hemmung der Leckreaktion vor allem Ausdruck einer kataleptischen, weniger oder überhaupt nicht einer „analgetischen“ Wirkung ist. Mit dieser Vorstellung ließ sich allerdings nicht vereinbaren, daß die Leckreaktion auch durch nicht oder praktisch nicht kataleptisch wirkende Stoffe wie Noramidopyrimmethansulfonat, d-PPS und Dextropropoxyphene verhältnismäßig stark gehemmt wird. Offenbar läßt sich diese Diskrepanz wie folgt erklären: Dextropropoxyphene, d-PPS und Noramidopyrimmethansulfonat bewirkten im Thalamus-EEG keine dissoziative Vigilanzverschiebung, d. h. sie haben im Thalamus (repräsentiert durch den Nucl. centr. med.) keinen direkten Angriffspunkt. Da sie trotzdem die Leckreaktion hemmen, kann die Unterbrechung nicht im Thalamus, sondern nur caudaler, d. h. im Bereich der rhombencephalen Ebene stattfinden. Morphin, l-PPS und Levomepromazin haben demgegenüber im Thalamus (entsprechend der EEG-Analyse) einen direkten Angriffspunkt. Nur dann kann sich die kataleptische Potenz offenbar manifestieren und zur wesentlichen Ursache der Reflexhemmung werden. Letzten Endes hat also die EEG-Analyse unsere zunächst nur auf Grund der Rattergebnisse vorgenommene Abgrenzung des „Dextropropoxyphentyps“ als gesonderte Gruppe, deren Berechtigung durch die Versuche am Kaninchen wieder zweifelhaft geworden war, erneut bestätigt.

Zum Schluß der zusammenfassenden Diskussion möchten wir auf die Frage, welche Beziehungen zwischen unseren Ergebnissen und den klinischen Erfahrungen und Problemen auf dem Analgeticagebiet bestehen, eingehen.

Die Sonderstellung, die Morphin nach unseren Untersuchungen einnimmt, stimmt mit der exceptionellen Rolle, die es als souveränes Schmerzmittel in der Klinik einnimmt, überein (O. Schaumann 1957). Seine Besonderheit liegt nach unseren Ergebnissen in der Eigenschaft, bestimmte Funktionen des Riechhirns zu beeinflussen. Da dort die Elemente der Affektivität, des Fühlens, der Triebe und Stimmungen lokalisiert sein sollen, steht sie vielleicht mit der euphorisierenden und suchterzeugenden Morphinwirkung in Zusammenhang. Es wäre dann zu erwarten, daß auch andere suchtprovokierende Analgetica wie Pethidin, Hydromorphon (Dilaudid®), Oxycodon (Eukodal®) usw. rhinencephal wie Morphin wirken, eine Frage, die noch geprüft werden müßte.

Daß die Beeinflussung rhinencephaler Funktionen nicht per se Ausdruck einer suchterzeugenden Potenz ist, geht allein aus den Analysen der Phenothiazin-Wirkung hervor: Obwohl Levomepromazin auf das Amygdalon wie Morphin wirkt, macht es nicht süchtig! Offenbar ist eine echte analgetische Wirkung, die

wir vor allem mit einer Wirkung auf die rhombencephale Schmerzintegrations-ebene verbinden, außerdem notwendig. Wie wenig man allerdings selbst durch diese relativ begründeten Spekulationen dem Problem der Suchtprovokation näherkommt, zeigt das Ergebnis mit der Kombination von Noramidopyrin-methansulfonat und Phenothiazin-Derivaten, die nach unseren Kriterien als „morphinartig“ gelten könnte, aber keine Sucht erzeugt, wie unveröffentlichte klinische Versuche in unseren Laboratorien gezeigt haben. Andererseits haben Phenothiazine beim Menschen eine schmerzdistanzierende Wirkung. Der Schmerz wird empfunden und wahrgenommen, der affektive Gehalt des Schmerzgefühls jedoch verändert. Distanzierung (Deconnection) vom Schmerz ist aber etwas anderes als Euphorie.

Über dieses spezielle Problem hinaus halten wir unsere Resultate jedoch für geeignet, die Entwicklung neuer Analgetica zu erleichtern; denn wenn die pharmakologische Analyse subtile Einsichten in die Art der analgetischen Wirkung gibt, lassen sich über die Wirkungen am Menschen zutreffendere Voraussagen machen.

X. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird mit elektro- und neurophysiologischen Methoden sowie einer dem Stand der Technik entsprechenden Registrier- und Auswertungstechnik der Versuch unternommen, analgetische Wirkungen im Zentralnervensystem zu lokalisieren und zu einer qualitativen Differenzierung der Analgetica zu kommen.

Als Kriterium der analgetischen Wirkung dient die Hemmung von Schmerzreaktionen, die in verschiedenen Anteilen des Zentralnervensystems vermittelt werden und am gleichen Tier durch periphere elektrische Reizung provoziert werden können.

1. Die Ratte reagiert in Abhängigkeit von der Stärke des Schmerzreizes
 - a) mit einer motorischen Abwehrreaktion (MA),
 - b) mit einem Schrei (Vokalisation) während des Reizes (V) und
 - c) mit einem Schrei nach Aufhören des Reizes (VN).

In Hirndurchschneidungs- und Koagulationsversuchen wird nachgewiesen bzw. bestätigt, daß die Reaktion MA ein vom Stammhirn geförderter Rückenmarksreflex ist, die Reaktion V über die Medulla und die Reaktion VN über ein aus Thalamus, Hypothalamus und Rhinencephalon bestehendes System verläuft bzw. dort ihren zentralen Ursprung hat.

2. Am Kaninchen werden die oberen Schneidezähne elektrisch gereizt und dadurch ein Kieferöffnungsreflex und eine Leckreaktion ausgelöst. Der Kieferöffnungsreflex verläuft über das Rhombencephalon, die Leckreaktion über den Thalamus.
3. An Hand dieser Schmerzreaktionen wird gezeigt, daß Morphin und eine Reihe sog. morphinähnlicher Analgetica bevorzugt an der thalamo-hypothalamo-rhinencephalen Integrationsebene des Schmerzes wirksam sind, daß sie relativ stark bulbär und wesentlich schwächer auf die hier untersuchten Anteile der motorisch-reflektorischen Schmerzverarbeitung wirken. Pyrazolone verhalten sich umgekehrt: Sie wirken überwiegend auf den motorischen Schmerzreflex und überhaupt nicht auf das thalamisch-hypothalamisch-rhinencephale System. Andere Analgetica nehmen eine Mittelstellung ein. Hervorgehoben werden Besonderheiten des Phenacetins, außerdem werden vergleichende Versuche mit Phenothiazin-Derivaten und Reserpin durchgeführt.
4. Es werden Unterschiede in der neurologischen Struktur und der pharmakologischen Beeinflussbarkeit (Kombinationsversuche) von Schmerzreaktionen der Ratte und des Kaninchens aufgezeigt und analysiert.
5. Mit elektroencephalographischen Untersuchungen an Ratte, Kaninchen und Katze sowie Versuchen über die Beeinflussung von „evoked potentials“ werden subtilere Vorstellungen über die Lokalisation analgetischer Wirkungen in den Schmerzintegrationssystemen des Gehirns gewonnen.
6. Auf Grund der Ergebnisse wird eine Systematik der Analgetica, die den unterschiedlichen Angriffspunkten bzw. gemeinsamen Eigenschaften Rechnung trägt, vorgeschlagen und diskutiert.
7. Die Beziehungen zwischen den tierexperimentellen Resultaten und klinischen Erfahrungen und Problemen, insbesondere dem der Sucht, werden erörtert.

Summary

This work describes an attempt to localize the site of action of analgesics in the central nervous system and to differentiate qualitatively between them.

As criterion of analgesic action, the inhibitions of certain pain reactions are used which are mediated through different parts of the central nervous system and are evoked in the same animal and by the same peripheral electrical stimulation.

1. The Rat

When the tail of the rat is stimulated electrically, the animal reacts according to the intensity of the stimulus with three different pain reactions:

a) with a motor reaction (MA),

b) with a cry (vocalisation = V) during the stimulus, and

c) with a cry after the stimulus has ceased (vocalisation after-discharge = VN).

Cerebral section and coagulation experiments demonstrate or confirm that the reaction MA is a spinal reflex, facilitated by the mesencephalon. The reaction V is a reflex relayed through the medulla oblongata. The reaction VN is mediated by a system consisting of the thalamus, hypothalamus and rhinencephalon.

2. The Rabbit

In the rabbit the upper incisor teeth are stimulated electrically evoking a jaw opening reflex and a licking response. The jaw opening reflex is relayed via the mesencephalon, the licking response by the thalamus.

3. By aid of these pain reactions it was demonstrated that morphine and a series of morphine-like analgesics are effective preferentially by way of the thalamo-hypothalamo-rhinencephalic system. It was also shown that they possess a relatively potent action on the bulbar pain response and a considerably less potent action on the spinal-mesencephalic response. Conversely, pyrazolones affect predominantly the motor pain reflex (spinal-mesencephalic) and have no action whatever on the thalamo-hypothalamo-rhinencephalic system. Other analgesics occupy an intermediate position. Particularities of phenacetin are emphasized and comparative tests with phenothiazine derivatives and reserpine are performed.
4. Differences in the neurological structure of pain reactions of the rat and of the rabbit are described and analysed. The way in which centrally acting substances influence the action of analgesics on these pain reactions is discussed.
5. Electroencephalographic investigations (rat, rabbit, and cat) as well as experiments on the influence of evoked potentials are used to gain insight into the localization of the site of analgesic action within the areas of the brain which integrate the awareness of pain.
6. Based on the results a classification of analgesics is suggested which accounts for their varying sites of action and also for the properties which analgesics have in common.
7. Relation between the results of animal experiments and clinical experience, in particular the problem of addiction, is discussed.

Herrn Professor Dr. K. Greeff und Herrn Professor Dr. G. Kroneberg danke ich für Kritik und Rat, Herrn Dr. med. J. Sommer für die Hilfe bei der Reproduktion dieser Arbeit und Fräulein L. Nagel, Fräulein C. Flockenhaus und Herrn W. Peters für verständnisvolle technische Mitarbeit.

XI. Anhang

A) Vokalisationstest an der Ratte

1. Technische Einrichtungen*)

Die von Carroll u. Lim angegebene Apparatur zur Differenzierung der VN und der V wurde von uns modifiziert und mit einer zusätzlichen Einrichtung für eine objektive Messung der MA versehen. Die Versuchsanordnung besteht aus folgenden Hauptteilen:

a) *Der Versuchskäfig* (Abb. A 1)

Während des Versuches befinden sich die Ratten in einem röhrenförmigen Käfig aus Plexiglas. Dieser besteht aus 2 übereinanderliegenden Schalen (Abb. A 1). Die obere Schale ist fest montiert, die untere um ihre Längsachse beweglich. Bei der motorischen Abwehrreaktion preßt sich das Tier infolge der Extension der Hinterextremitäten mit dem Rücken gegen die obere Schale und bewegt dabei die untere. Dabei wird ein Kontakt geöffnet, der im Schalt- und Steuergerät angezeigt wird.

b) *Schalt- und Steuergerät* (Abb. A 1)

Dieses Gerät enthält einen Mikrofonverstärker mit Schaltrelais K und eine Schaltuhr, bestehend aus Synchronmotor mit Getriebe sowie drei zeitmäßig einstellbaren Schaltwalzen, deren Zeiten nacheinander ablaufen. Es enthält weiterhin einen mit Relais bestückten Steuer- und Speicherkreis und einen Abhörverstärker zum Mithören von akustischen Signalen.

Funktionsablauf der Apparatur

Nach Drücken der Starttaste gehen die Relais A und A' in Erregerstellung, die Kontakte a und a' somit in Arbeitsstellung. Damit wird der Weg für den aus dem Reizgerät kommenden Strom zur Ratte freigemacht. Gleichzeitig wird das D-Relais für die Aufnahme des akustischen Signals (Vokalisation während des Reizes) und das F-Relais für das Öffnen des Käfigkontaktes (motorische Abwehrreaktion) vorbereitet. Ferner wird die Schaltuhr für die Reizzeit von 2 sec in Betrieb gesetzt.

Nach Ablauf der Reizzeit (2 sec) öffnet sich der Schleifer 2 für eine Zeit von 500 msec, A- und A'-Relais werden entregt, und sämtliche Kontakte gehen in Ruhestellung.

Ist der Schleifer 2 nach Ablauf von 500 msec wieder geschlossen, so wird das B-Relais für weitere 2 sec erregt und damit das Relais E zur Speicherung für ein akustisches Signal (Vokalisation nach dem Reiz) vorbereitet. Nach Ablauf dieser 2 sec (nach dem Reiz) bringt der Schleifer 3 das C-Relais in Erregerzustand. Damit wird die Vorbereitungsstellung des B-Relais gelöscht. Kurze Zeit später schaltet Schleifer 1 die Schaltuhr ab.

*) Wir danken Herrn Dr. Lettau und Herrn Ing. Mennecken (Ingenieurabteilung der Farbenfabriken Bayer, Werk Elberfeld) für die Konstruktion und Herstellung der Geräte.

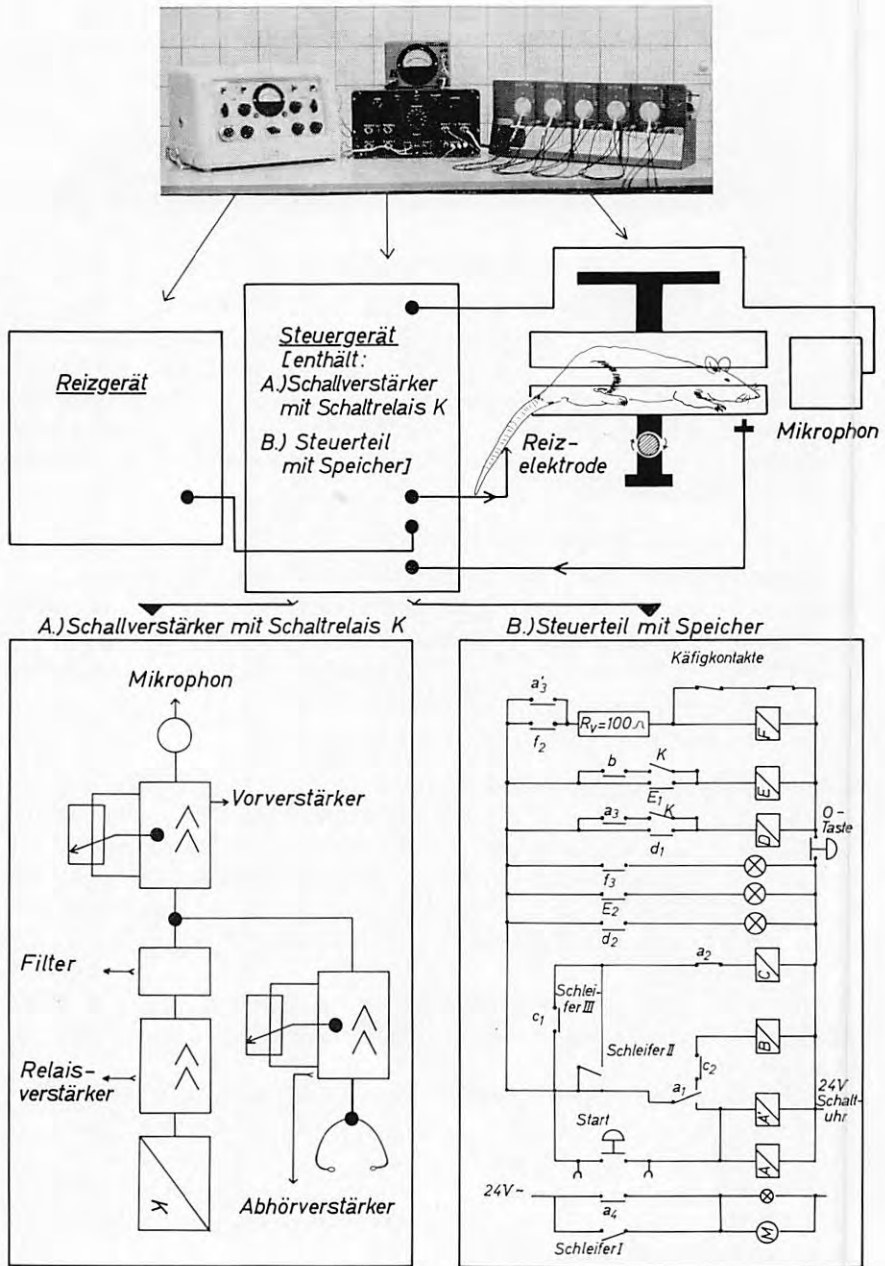


Abb. A1: Versuchsanordnung für den Ratten-Vokalisationstest.

Eine Einspeicherung erfolgt dann, wenn die entsprechenden Vorbereitungssignale sowie das Meßsignal (Vokalisationen während und nach dem Reiz und motorische Abwehrreaktion) vorhanden sind. Alle 3 Vorgänge werden durch Kontroll-Lampen angezeigt. Das Löschen der eingespeicherten Vorgänge erfolgt durch das Drücken der 0-Taste. Der ganze Vorgang wiederholt sich, wenn die Taste „Start“ gedrückt wird.

Die Blockierung des Gerätes für 500 msec zwischen der Reizzeit und dem Beginn der Nachreizezeit hat den Sinn, das Ansprechen des Kreises für die Zeit nach dem Reiz auf einen Nachhall der Vokalisation während des Reizes zu verhindern.

Trotz eingebauter Filter war es nicht möglich, ein gelegentliches Ansprechen der Kreise für die Vokalisation während und nach dem Reiz auf Geräusche, die durch heftige Bewegungen des Tieres entstehen, zu verhindern. Der eingebaute Abhörverstärker mit Kopfhörer ermöglicht es dem Untersucher, solche Fehlanzeigen zu korrigieren.

c) Das Reizgerät

Als Stimulator wurde das Neuroton von Siemens, in das zur Erhöhung der Einstellgenauigkeit ein 10-gängiges Helipot-Potentiometer eingebaut worden war, verwendet.

Dieses Gerät hält bei wechselnden Außenwiderständen die Stromstärke durch Änderung der Spannung auf dem eingestellten Wert. Die jeweils zur Anwendung kommende Reizstromstärke wurde auf einem μ -Amperemeter abgelesen. Gereizt wurde mit Rechteckstrom mit einer Frequenz von 50 Hz, einer Impulsdauer von 10 sec und einer Reizdauer von 2 sec. Die Stromstärke wurde verändert.

2. Methodik

Für die Versuche wurden weibliche Ratten im Gewicht von 80–120 g verwendet. Während des Versuches befanden sich die Tiere in dem oben beschriebenen Käfig. Zur Übertragung der elektrischen Reize auf das Tier wurden Nadelelektroden sc. in den Schwanz der Tiere gesteckt und mit Pflaster befestigt.

In einer Vorprüfung wurden diejenigen Tiere ausgewählt, bei denen alle 3 Reaktionen (VN, V, MA) konstant auslösbar waren. Bei diesen Tieren wurden 3mal im Abstand von je 15 min die Schwellen der Schmerzreaktionen bestimmt und ein Mittelwert aus diesen Schwellenbestimmungen gebildet.

Bei diesem Vorgehen betragen die Schwellen

für die MA	$236 \pm 128 \mu\text{-Ampere}$
für die V	$263 \pm 110 \mu\text{-Ampere}$
für die VN	$492 \pm 111 \mu\text{-Ampere}$

Mittelwerte von 200 Tieren; mittlerer Fehler des Einzelwertes.

Nach Bestimmung der Ausgangswerte in μ -Ampere wurden die zu untersuchenden Pharmaka sc. (wäßrige Lösung 0,5 ml/100 g Körpergewicht) oder oral (Tragant-Aufschwemmung 0,5 ml/100 g Körpergewicht) verabreicht und die Schwellenerhöhung während der ersten 2 h der Versuchsdauer im Abstand von 20 min, später im Abstand von 60 min bestimmt. Die Versuchsdauer wurde je nach der Wirkungsdauer des Präparates variiert, sie betrug maximal 360 min. Zur Ermittlung der Reizschwellen wurde die Reizstromstärke in Reizstufen von je 100 μ -Ampere erhöht.

Die Schwelle für eine Schmerzreaktion galt als erreicht, wenn die untersuchte Schmerzantwort bei zwei aufeinander folgenden Reizstufen auslösbar war. Als Schwellenwert wurde die niedrigere der beiden positiv beantworteten Reizstufen angegeben.

Pro Substanz und Dosis wurden im allgemeinen 5 Tiere (in Einzelfällen 4–15 Tiere) eingesetzt.

3. Rechnerische Verarbeitung der Ergebnisse

Wie Vorversuche ergaben, sind die Logarithmen der Schwellenwerte der MA, der V und der VN, nicht dagegen die Absolutwerte in μ -Ampere normal verteilt. Für statistische Berechnungen wurden deshalb die Logarithmen der Schwellenwerte herangezogen. Im einzelnen wurde folgendermaßen vorgegangen:

Die Schwellenwerte aus den 3 bei allen Tieren des Kollektivs durchgeführten Bestimmungen vor der Applikation von Substanzen wurden logarithmiert und ein Mittelwert aus den Logarithmen gebildet. Dieser Mittelwert wurde in absolute Zahlen zurück transformiert. In gleicher Weise wurden die gemessenen Werte jeder Schwellenbestimmung zu den einzelnen Prüfzeiten nach der Applikation logarithmiert und die Logarithmen der Schwellenwerte aller Tiere des Kollektivs gemittelt. Dieser Mittelwert wurde wieder zurück transformiert. Der wieder in μ -Ampere zurücktransformierte Mittelwert der Schwellenbestimmungen vor der Applikation wurde gleich 100 gesetzt. Die zurücktransformierten Schwellenmittelwerte nach der Applikation wurden in Prozent dieses Ausgangswertes angegeben. Für die Berechnung der P-Werte wurden die Logarithmen der Schwellenwerte herangezogen.

Zur genaueren Analyse der Ergebnisse wurden Varianzanalysen durchgeführt*). Die Berechnung erfolgte auf dem Rechenautomaten Z 22. Zielgrößen dieser Analysen waren wiederum die Reizschwellenerhöhungen.

Bezeichnet man mit x_t den Reizschwellenwert im Zeitpunkt t nach Applikation von Analgetica und mit \bar{x}_0 das geometrische Mittel der Reizschwellenwerte vor der Applikation, so ist die Reizschwellenerhöhung im Zeitpunkt

$$Y_t = \frac{x_t}{\bar{x}_0}$$

und anstelle der y_t gesetzten Werte wurden deren Logarithmen

$$Z_t = \lg y_t = \lg x_t - \lg \bar{x}_0$$

*) Wir danken Herrn Dr. Dettmar und Herrn Dipl.-Math. Bambynek, Leverkusen, für die Durchführung der Berechnungen.

den Berechnungen zu Grunde gelegt, da die Z_t als normal verteilte Werte angesehen werden können. Als Einflußgrößen wurden Dosis, Art der Schmerzreaktion und Zeit nach der Applikation berücksichtigt.

Für jedes untersuchte Pharmakon wurde eine 3fache Streuungsanalyse mit Wiederholungen in der Aufteilung Dosis, Schmerzreaktion, Zeit nach der Applikation durchgerechnet, wobei die 5 oder mehr Tiere eines jeden Kollektivs als „Wiederholungen“ angesehen wurden. Bei jeder Streuungsanalyse wurden die Prüfwerte F für die 3 Hauptwirkungen ermittelt und mit den entsprechenden Prozentpunkten F_s der F-Verteilung verglichen. Die Ergebnisse dieser Berechnungen für die Hauptwirkung „pharmakologische Beeinflussung der Schmerzreaktionen“ sind in den jeweiligen Rubriken der Abb. 8–15 dargestellt. Auf eine Wiedergabe der Ergebnisse aus der Berechnung der Hauptwirkungen Dosis und Zeit nach der Applikation wurde verzichtet, weil hieraus keine weiteren Informationen zu entnehmen waren.

In den Streuungsanalysen sind jeweils alle untersuchten Dosen und alle während der gesamten Versuchsdauer durchgeführten Schwellenbestimmungen berücksichtigt.

4. Darstellung der Ergebnisse

In den Tab. A1–A6 sind die Ergebnisse aus den Untersuchungen im Ratten-Vokalisationstest dargestellt. In diese Tabellen wurden Substanzen, Dosen, maximale Schwellenerhöhungen nach Applikation, Dauer der Wirkung (berechnet nach dem Durchgang durch 50% Schwellenerhöhung, d. h. derjenigen Zeit nach der Applikation, in der die Schwelle für die Schmerzreaktion wieder weniger als 50% Zunahme gegenüber dem Ausgangswert beträgt) eingetragen. Weiterhin sind die P-Werte für die Signifikanzen der einzelnen Maximalwerte gegenüber mit Kochsalz behandelten Kontrollkollektiven eingetragen.

Tab. A.2: Ratten-Vokalisationstest.

Substanz	Dosis Appl. mg/kg Art	Anzahl der Tiere	Maximale Schwellenerhöhung in % des Ausgangswertes						Wirkungsdauer in min Durchgang durch +50%						Signifikanz für max. Erhöhung gegenüber NaCl-Kontrolle P-Wert		
			nach min post applicationem		in % des Ausgangswertes		in min Durchgang durch +50%		Signifikanz für max. Erhöhung gegenüber NaCl-Kontrolle P-Wert								
			MA	VN	MA	VN	MA	V	VN	MA	V	VN					
NaCl	—	sc.	25	31	8	5	360	360	300	300	—	—	—	—	—	—	—
Codcin (Phos- phat)	8,0	sc.	9	33	54	68	60	40	20	20	70	90	<0,9	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
	10,0	sc.	5	6	70	101	60	40	40	40	50	70	<0,30	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
	16,0	sc.	8	40	154	284	60	60	40	40	110	>180	<0,90	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	20,0	sc.	9	73	289	306	100	40	40	40	210	>210	<0,10	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Versidyne	5,0	p.os	4	11	57	116	60	60	30	30	75	105	<0,50	<0,50	<0,001	<0,001	<0,001
	10,0	p.os	4	82	84	131	120	150	150	180	300	>330	<0,10	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	16,0	p.os	5	101	164	260	270	150	150	>330	>330	>330	<0,02	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	20,0	p.os	5	60	138	240	150	60	60	180	>330	>330	<0,30	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	40,0	p.os	5	114	218	300	270	120	210	>330	>330	>330	<0,02	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	63,0	p.os	4	103	226	298	270	30	30	>330	>330	>330	0,02	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
1-PPS-(1)N- [2-(1-piperidino- propyl)] N-(2- pyridyl)-propion- säureamid	8,0	sc.	5	22	50	89	20	10	20	20	15	50	<0,70	<0,02	<0,001	<0,001	<0,001
	10,0	sc.	5	11	56	158	20	10	20	20	20	70	<0,40	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
	12,5	sc.	4	31	79	192	40	40	40	40	60	90	<0,70	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
	16,0	sc.	5	37	142	294	80	40	40	40	110	150	<0,80	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	20,0	sc.	10	33	215	300	60	40	20	20	150	>180	<0,20	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Tab. A.3: Ratten-Vokalisationstest.

Substanz	Dosis Appl. mg/kg Art	Anzahl der Tiere	Maximale Schwellenerhöhung in % des Ausgangswertes						Wirkungsdauer in min Durchgang durch +50%						Signifikanz für max. Erhöhung gegenüber NaCl-Kontrolle P-Wert			
			MA	V	VN	MA	V	VN	MA	V	VN	MA	V	VN	MA	V	VN	
NaCl	—	sc.	25	31	8	5	360	360	300	—	—	—	—	—	—	—	—	
Dextropropoxyphene	5	sc.	5	16	39	27	80	20	40	—	—	—	—	—	—	—	<0,2	
	6,3	sc.	5	9	36	35	20	20	40	—	—	—	—	—	—	—	<0,05	
	8	sc.	10	22	66	53	60	40	40	—	—	—	—	—	—	—	<0,1	
	10	sc.	10	52	95	105	40	20	40	50	90	70	50	70	50	70	<0,001	
	12,5	sc.	9	42	96	148	80	60	60	—	110	90	90	110	90	90	<0,001	
	16	sc.	5	54	116	212	40	20	40	50	90	270	270	270	270	270	<0,001	
	20	sc.	5	67	178	298	40	20	20	70	270	>270	>270	>270	>270	>270	<0,001	
25	sc.	4	80	300	300	40	40	20	20	>330	>330	>330	>330	>330	>330	<0,001		
d-pps	8	sc.	5	9	20	4	40	20	60	—	—	—	—	—	—	—	<0,3	
	10	sc.	5	0	45	14	—	10	40	—	—	—	—	—	—	—	<0,3	
	12,5	sc.	5	24	70	55	80	10	20	—	—	—	—	—	—	—	<0,01	
	16	sc.	5	19	92	73	40	10	20	—	—	—	—	—	—	—	<0,001	
	20	sc.	10	20	175	228	80	10	40	—	—	—	—	—	—	—	<0,001	
	25	sc.	5	40	106	248	20	20	20	—	—	—	—	—	—	—	<0,001	
	31,5	sc.	5	55	234	300	60	20	20	70	150	150	150	150	150	150	<0,001	
dl-pps	5	sc.	5	21	40	56	80	10	20	—	—	—	—	—	—	—	—	
	8	sc.	5	21	39	63	20	10	10	—	—	—	—	—	—	—	<0,001	
	10	sc.	5	32	82	98	20	10	10	—	—	—	—	—	—	—	<0,01	
	12,5	sc.	10	29	84	100	20	40	20	—	—	—	—	—	—	—	<0,001	
	16	sc.	15	37	123	126	20	10	10	—	—	—	—	—	—	—	<0,001	
	20	sc.	5	37	107	174	20	20	20	—	—	—	—	—	—	—	<0,7	
	25	sc.	5	45	169	300	20	20	20	70	110	110	110	110	110	110	<0,001	
31,5	sc.	10	59	200	288	60	40	40	—	—	—	—	—	—	—	<0,001		

Tab. A 4: Ratten-Vokalisationstest.

Substanz	Dosis mg/kg	Appl. Art	Anzahl der Tiere	Maximale Schwellenerhöhung in % des Ausgangswertes				nach min post applicationem				Wirkungsdauer in min Durchgang durch +50%				Signifikanz für max. Erhöhung gegenüber NaCl-Kontrolle P-Wert				
				MA	V	VN	VN	MA	V	VN	VN	MA	V	VN	VN	MA	V	VN	MA	V
NaCl	—	sc.	25	31	8	5	360	360	300	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Levallorphan	10	sc.	5	7	18	40	100	60	40	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	20	sc.	5	67	0	60	60	—	20	70	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	31,5	sc.	5	69	50	158	60	20	20	70	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
N-allyl-Normor- phin-HCl	3,15	sc.	5	23	48	65	20	40	20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	5	sc.	5	53	57	109	40	60	40	50	90	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	10	sc.	4	133	152	184	60	60	60	70	70	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cyclorphan	20	sc.	5	171	144	228	40	40	40	150	150	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,05	sc.	4	37	23	52	100	40	60	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,1	sc.	5	65	62	100	60	60	40	70	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,2	sc.	5	47	80	150	60	60	60	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,315	sc.	5	26	50	165	20	20	40	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,5	sc.	5	68	74	202	80	80	40	110	110	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1,0	sc.	5	59	79	224	20	40	40	30	150	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1,6	sc.	5	68	85	222	120	40	20	150	150	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	2,0	sc.	5	87	165	224	60	40	60	210	210	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	3,15	sc.	10	59	106	240	40	20	40	50	210	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	5,0	sc.	5	50	112	254	40	20	40	50	270	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10,0	sc.	5	75	82	300	80	80	60	150	210	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
16,0	sc.	5	71	100	300	60	20	20	70	360	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Pentazocine-HCl	5,0	sc.	5	36	49	43	60	80	60	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	6,3	sc.	5	66	69	123	60	40	40	70	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	8,0	sc.	5	47	56	212	80	20	40	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	10,0	sc.	5	48	87	198	40	40	40	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12,5	sc.	5	79	106	248	100	20	20	110	70	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	16,0	sc.	10	77	136	300	80	40	20	150	150	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	20,0	sc.	5	63	144	276	40	20	40	50	110	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	25,0	sc.	5	75	87	174	40	40	40	70	80	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	31,5	sc.	5	33	104	300	20	40	40	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	40,0	sc.	9	44	78	284	60	40	40	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tab. A.5: Ratten-Vokalisationstest.

Substanz	Dosis mg/kg	Appl. Art	Anzahl der Tiere	Maximale Schwellenerhöhung						Wirkungsdauer in min Durchgang durch +50%				Signifikanz für max. Erhöhung gegenüber NaCl-Kontrolle p-Wert					
				in % des Ausgangswertes		nach min post applicationem				MA	V	VN	MA	V	VN	MA	V	VN	
				MA	V	VN	MA	V	VN	MA	V	VN	MA	V	VN	MA	V	VN	
NaCl	—	sc.	25	31	8	5	360	360	300	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Noramidopyrin- methansulfonat-Na	500	sc.	5	18	5	6	60	60	60	—	—	—	<0,60	<0,80	<0,80	<0,60	<0,90	<0,90	
	630	sc.	5	73	12	0	40	20	—	50	—	—	<0,02	<0,60	<0,90	<0,02	<0,60	<0,90	
	800	sc.	5	113	34	21	40	40	40	110	—	—	<0,01	<0,10	<0,30	<0,01	<0,10	<0,30	
	1000	sc.	5	116	59	20	80	100	100	>180	110	—	<0,01	<0,01	<0,30	<0,01	<0,01	<0,30	
	1200	sc.	5	212	85	48	80	40	60	>300	90	—	<0,001	<0,001	<0,02	<0,001	<0,001	<0,02	
Amidozon	100	sc.	5	21	0	0	60	—	—	—	—	—	0,70	>0,90	>0,90	<0,10	<0,30	<0,60	
	140	sc.	5	39	21	13	60	20	20	—	—	—	<0,10	<0,30	<0,60	<0,10	<0,30	<0,60	
	160	sc.	10	48	0	40	40	40	40	—	—	—	<0,50	>0,90	>0,90	<0,50	>0,90	<0,80	
	180	sc.	5	51	56	35	20	40	40	50	50	—	0,40	>0,90	>0,90	0,40	>0,90	<0,02	
Phenacetin	200	p. os	4	16	37	54	60	150	90	—	—	105	<0,70	<0,10	<0,01	<0,70	<0,10	<0,01	
	400	p. os	4	28	78	68	120	270	210	—	>270	>270	>0,90	>0,01	<0,01	>0,90	>0,01	<0,01	
	630	p. os	5	58	89	112	120	210	150	>270	>270	>270	>0,30	>0,001	<0,001	>0,30	>0,001	<0,001	
	800	p. os	4	103	140	135	30	210	210	>270	>270	>270	>0,80	>0,001	<0,001	>0,80	>0,001	<0,001	
	1000	p. os	4	69	121	124	150	210	150	>270	>270	>270	>0,90	>0,001	<0,001	>0,90	>0,001	<0,001	<0,001
			4	69	121	124	150	210	150	>270	>270	>270	>0,90	>0,001	<0,001	>0,90	>0,001	<0,001	<0,001

Tab. A6: Ratten-Vokalisationstest.

Substanz	Dosis Appl. mg/kg Art	Anzahl Tiere	Maximale Schwellenerhöhung in % des Ausgangswertes						Wirkungsdauer in min Durchgang durch +50%						Signifikanz für max. Erhöhung gegenüber NaCl-Kontrolle P-Wert		
			MA	V	VN	MA	V	VN	MA	V	VN	MA	V	VN	MA	V	VN
NaCl	—	sc.	25	31	8	5	360	360	300	—	—	—	—	—	—	—	—
	0,8	sc.	5	34	4	28	60	60	300	—	—	—	—	—	—	—	<0,10
	1,0	sc.	12	27	13	73	210	270	120	—	—	—	—	—	—	—	<0,001
	2,5	sc.	5	53	43	84	80	300	120	110	—	—	—	—	—	—	<0,001
	5,0	sc.	5	102	26	102	180	100	80	270	—	—	—	—	—	—	<0,001
	8,0	sc.	5	89	32	176	180	180	100	>300	—	—	—	—	—	—	<0,001
Chlorpromazin	12,5	sc.	5	37	35	216	120	60	120	—	—	—	—	—	—	—	<0,001
	16,0	sc.	5	64	79	233	80	80	60	90	110	—	—	—	—	—	<0,001
	1,0	sc.	5	34	28	53	240	80	80	—	—	—	—	—	—	—	<0,01
	2,0	sc.	5	44	31	70	100	60	40	—	—	—	—	—	—	—	<0,001
	3,15	sc.	10	42	29	70	120	60	60	150	110	—	—	—	—	—	<0,001
	5,0	sc.	5	74	78	205	100	40	80	150	110	—	—	—	—	—	<0,001
Levomepromazin-HCl	8,0	sc.	5	58	79	232	120	80	60	150	110	—	—	—	—	—	<0,001
	12,5	sc.	5	78	65	224	180	180	100	210	210	—	—	—	—	—	<0,001
	16,0	sc.	9	46	37	190	240	60	60	—	—	—	—	—	—	—	<0,001
	25,0	sc.	5	40	52	207	180	80	80	—	—	—	—	—	—	—	<0,001
	2,0	sc.	5	18	3	15	60	180	180	—	—	—	—	—	—	—	<0,50
	3,15	sc.	5	55	8	63	180	240	120	210	210	—	—	—	—	—	<0,01
Butrylperazin	5,0	sc.	5	92	60	50	180	180	120	210	210	—	—	—	—	—	<0,01
	6,3	sc.	5	116	14	117	40	60	120	>360	>360	—	—	—	—	—	<0,001
	8,0	sc.	5	65	33	159	240	120	180	270	—	—	—	—	—	—	<0,001
	10,0	sc.	5	125	27	250	180	180	120	>360	>360	—	—	—	—	—	<0,001
	16,0	sc.	5	112	75	218	240	180	180	>360	>360	—	—	—	—	—	<0,001
	25,0	sc.	5	63	16	178	180	180	100	270	—	—	—	—	—	—	<0,001
Reserpin	40,0	sc.	5	104	41	132	180	180	240	330	330	—	—	—	—	—	<0,001
	63,0	sc.	5	83	28	154	120	80	120	330	330	—	—	—	—	—	<0,001
	1,0	sc.	5	33	-6	48	360	240	240	—	—	—	—	—	—	—	<0,1
	1,6	sc.	5	66	0	53	120	300	120	240	240	—	—	—	—	—	>0,90
	2,0	sc.	14	54	17	68	120	180	120	180	180	—	—	—	—	—	<0,60
	2,5	sc.	10	80	10	232	180	300	180	210	210	—	—	—	—	—	<0,70
Reserpin	3,15	sc.	5	66	7	300	120	180	240	210	210	—	—	—	—	—	<0,001
	5,0	sc.	5	80	47	300	300	240	80	330	330	—	—	—	—	—	<0,20

B) Zahntest am Kaninchen

1. Technische Einrichtungen (Abb. A2)

Als Reizgerät diente das Neuroton von Siemens, in das zur Erhöhung der Einstellgenauigkeit ein 10-gängiges Helipot-Potentiometer eingebaut worden war. In dieser Versuchsanordnung wurden ebenfalls die Reizstromstärken, nicht die Reizspannungen, auf einem μ -Amperemeter gemessen. Gereizt wurde mit Rechteckstrom mit einer Frequenz von 1 Hz und einer Impulsdauer von 10 msec. Die Reizstromstärke wurde verändert.

Im Gegensatz zu den Versuchen an der Ratte, bei denen die Reizstromstärken in definierten Stufen von Hand eingestellt wurden, wurde hier die Reizstromstärke kontinuierlich erhöht. Hierzu war ein Synchronmotor mit Getriebe (2 U/min) über eine Kupplung mit dem Helipot-Potentiometer verbunden. Durch Drücken einer Taste (vgl. Abb. A2) wurde der Motor, durch Drücken einer zweiten Taste der Durchgang des Reizstromes auf die Kontaktzange freigegeben.

2. Methodik

Als Versuchstiere dienten Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 2 bis 3,5 kg. Etwa eine Stunde vor Versuchsbeginn wurde den Tieren ohne Narkose mittels eines hochtourigen Zahnbohrers (12000 U/min) in die Außenseiten der oberen Schneidezähne je ein 1 mm tiefes Loch gebohrt, wobei die Pulpa nicht verletzt wurde. In diese Löcher wurde eine mit Elektroden versehene Zange eingesetzt. In einer Vorprüfung wurden Tiere mit konstant auslösbaren Schmerzreaktionen (Kieferöffnungsreflex und Leckreaktion) ausgewählt. Bei diesen Tieren wurde 4mal im Abstand von jeweils 15 min die Schwelle für die Leckreaktion und den Kieferöffnungsreflex bestimmt. Der erste Wert wurde verworfen. Bei diesen Schwellenbestimmungen wurde folgendermaßen vorgegangen: Nach Einhängen der Elektrodenzange wurden durch Drücken beider Tasten der Motor in Gang gesetzt und gleichzeitig der Reizstrom freigegeben. Auf diese Weise erhielt das Tier in Abständen von jeweils 1 sec ständig an Stromstärke zunehmende Einzelreize. Motor und Reizstrom wurden gestoppt, sobald das Tier eine Schmerzreaktion zeigte.

Durch 2maliges Drücken der Taste für den Reizstrom wurde untersucht, ob sich die Schmerzreaktion bei der gerade vorliegenden Stromstärke reproduzieren ließ. War dies der Fall, so wurde die vorliegende Stromstärke auf einem μ -Amperemeter abgelesen und als Schwellenwert angegeben. War die Reaktion nicht reproduzierbar, so wurden durch Drücken beider Tasten Motor und Reizstrom wieder in Gang gesetzt, bis eine Stromstärke erreicht war, welche die Schmerzreaktion in reproduzierbarer Weise auslöste. Bei diesem Vorgehen betragen die Schwellen

für die Leckreaktion $942 \pm 146 \mu\text{A}$

für den Kieferöffnungsreflex $565 \pm 167 \mu\text{A}$

(Mittelwerte von 200 Tieren, mittlerer Fehler des Einzelwertes).

Tab. A6: Ratten-Vokalisationstest.

Substanz	Dosis mg/kg	Appl. Art	Anzahl der Tiere	Maximale Schwellenerhöhung in % des Ausgangswertes						Wirkungsdauer in min Durchgang durch +50%						Signifikanz für max. Erhöhung gegenüber NaCl-Kontrolle P-Wert		
				MA		VN		MA		VN		MA		VN		MA	V	VN
				V	MA	V	MA	V	MA	V	MA	V	MA	V	MA			
NaCl	—	sc.	25	31	8	5	360	360	300	—	—	—	—	—	—	—	—	
	0,8	sc.	5	34	4	28	60	60	300	—	—	—	—	—	—	—	—	
	1,0	sc.	12	27	13	73	210	270	120	—	—	—	—	—	—	—	—	
	2,5	sc.	5	53	43	84	80	300	120	110	—	—	—	—	—	—	—	
	5,0	sc.	5	102	26	102	180	100	80	270	—	—	—	—	—	—	—	
	8,0	sc.	5	89	32	176	180	180	100	>300	—	—	—	—	—	—	—	
	12,5 16,0	sc. sc.	5 5	37 64	35 79	216 233	120 80	60 80	120 60	>300 90	110	—	—	—	—	—	—	
Levompromazin- HCl	1,0	sc.	5	34	28	53	240	80	80	—	—	—	—	—	—	—	—	
	2,0	sc.	5	44	31	70	100	60	40	—	—	—	—	—	—	—	—	
	3,15	sc.	10	42	29	70	120	60	60	—	—	—	—	—	—	—	—	
	5,0	sc.	5	74	78	205	100	40	80	150	110	—	—	—	—	—	—	
	8,0	sc.	5	58	79	232	120	80	60	150	110	—	—	—	—	—	—	
	12,5	sc.	5	78	65	224	180	180	100	210	210	—	—	—	—	—	—	
	16,0	sc.	9	46	37	190	240	60	60	—	—	—	—	—	—	—	—	
	25,0	sc.	5	40	52	207	180	80	80	—	90	—	—	—	—	—	—	
	Butyrylperazin	2,0	sc.	5	18	3	15	60	180	180	—	—	—	—	—	—	—	—
		3,15	sc.	5	55	8	63	180	240	120	210	—	—	—	—	—	—	—
5,0		sc.	5	92	60	50	180	180	120	210	210	—	—	—	—	—	—	
6,3		sc.	5	116	14	117	40	60	120	>360	—	—	—	—	—	—	—	
8,0		sc.	5	65	33	159	240	120	180	270	—	—	—	—	—	—	—	
10,0		sc.	5	125	27	250	180	180	120	>360	—	—	—	—	—	—	—	
16,0		sc.	5	112	75	218	240	180	180	>360	>360	—	—	—	—	—	—	
25,0		sc.	5	63	16	178	180	180	100	270	>360	—	—	—	—	—	—	
40,0		sc.	5	104	41	132	180	180	240	330	—	—	—	—	—	—	—	
63,0		sc.	5	83	28	154	120	80	120	330	—	—	—	—	—	—	—	
Reserpin	1,0	sc.	5	33	-6	48	360	240	240	—	—	—	—	—	—	—	—	
	1,6	sc.	5	66	0	53	120	300	120	240	—	—	—	—	—	—	—	
	2,0	sc.	14	54	17	68	120	180	120	180	—	—	—	—	—	—	—	
	2,5	sc.	10	80	10	232	180	300	180	210	—	—	—	—	—	—	—	
	3,15	sc.	5	66	7	300	120	180	240	210	—	—	—	—	—	—	—	
	5,0	sc.	5	80	47	300	300	240	80	330	—	—	—	—	—	—	—	

B) Zahntest am Kaninchen

1. Technische Einrichtungen (Abb. A 2)

Als Reizgerät diente das Neuroton von Siemens, in das zur Erhöhung der Einstellgenauigkeit ein 10-gängiges Helipot-Potentiometer eingebaut worden war. In dieser Versuchsanordnung wurden ebenfalls die Reizstromstärken, nicht die Reizspannungen, auf einem μ -Amperemeter gemessen. Gereizt wurde mit Rechteckstrom mit einer Frequenz von 1 Hz und einer Impulsdauer von 10 msec. Die Reizstromstärke wurde verändert.

Im Gegensatz zu den Versuchen an der Ratte, bei denen die Reizstromstärken in definierten Stufen von Hand eingestellt wurden, wurde hier die Reizstromstärke kontinuierlich erhöht. Hierzu war ein Synchronmotor mit Getriebe (2 U/min) über eine Kupplung mit dem Helipot-Potentiometer verbunden. Durch Drücken einer Taste (vgl. Abb. A 2) wurde der Motor, durch Drücken einer zweiten Taste der Durchgang des Reizstromes auf die Kontaktzange freigegeben.

2. Methodik

Als Versuchstiere dienten Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 2 bis 3,5 kg. Etwa eine Stunde vor Versuchsbeginn wurde den Tieren ohne Narkose mittels eines hochtourigen Zahnbohrers (12000 U/min) in die Außen-seiten der oberen Schneidezähne je ein 1 mm tiefes Loch gebohrt, wobei die Pulpa nicht verletzt wurde. In diese Löcher wurde eine mit Elektroden versehene Zange eingesetzt. In einer Vorprüfung wurden Tiere mit konstant auslösbaren Schmerzreaktionen (Kieferöffnungsreflex und Leckreaktion) ausgewählt. Bei diesen Tieren wurde 4mal im Abstand von jeweils 15 min die Schwelle für die Leckreaktion und den Kieferöffnungsreflex bestimmt. Der erste Wert wurde verworfen. Bei diesen Schwellenbestimmungen wurde folgendermaßen vorgegangen: Nach Einhängen der Elektrodenzange wurden durch Drücken beider Tasten der Motor in Gang gesetzt und gleichzeitig der Reizstrom freigegeben. Auf diese Weise erhielt das Tier in Abständen von jeweils 1 sec ständig an Stromstärke zunehmende Einzelreize. Motor und Reizstrom wurden gestoppt, sobald das Tier eine Schmerzreaktion zeigte.

Durch 2maliges Drücken der Taste für den Reizstrom wurde untersucht, ob sich die Schmerzreaktion bei der gerade vorliegenden Stromstärke reproduzieren ließ. War dies der Fall, so wurde die vorliegende Stromstärke auf einem μ -Amperemeter abgelesen und als Schwellenwert angegeben. War die Reaktion nicht reproduzierbar, so wurden durch Drücken beider Tasten Motor und Reizstrom wieder in Gang gesetzt, bis eine Stromstärke erreicht war, welche die Schmerzreaktion in reproduzierbarer Weise auslöste. Bei diesem Vorgehen betragen die Schwellen

für die Leckreaktion $942 \pm 146 \mu\text{A}$

für den Kieferöffnungsreflex $565 \pm 167 \mu\text{A}$

(Mittelwerte von 200 Tieren, mittlerer Fehler des Einzelwertes).

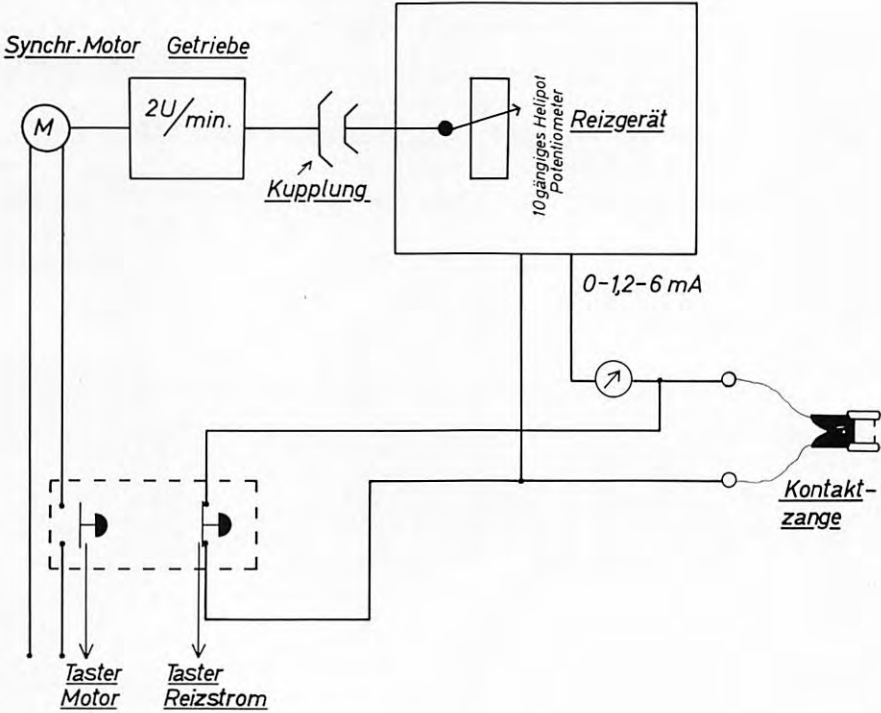
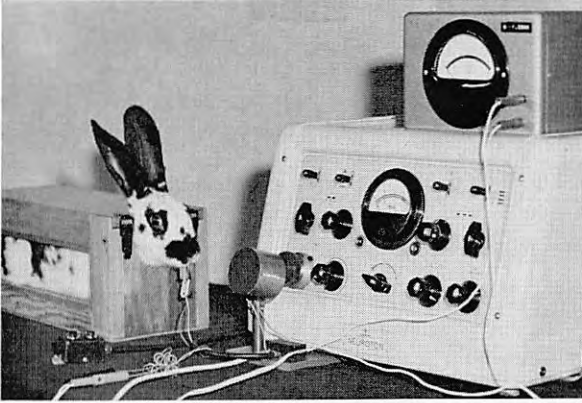


Abb. A2: Versuchsanordnung des Kaninchenzahntestes.

Der Schwellenwert für den Kieferöffnungsreflex galt als erreicht, wenn der Unterkiefer der Tiere in sicht- oder fühlbarer Weise synchron mit der Reizfrequenz nach unten klappte (3 Reizantworten auf 3 Reize).

Der Schwellenwert für die Leckreaktion war erreicht, wenn die Tiere innerhalb einer Reizdauer von 3 sec (3 Einzelreize) Leck- und Kaubewegungen ausführten. Nach Bestimmung der Ausgangswerte in μ -Ampere wurden die zu untersuchenden Pharmaka im. (1 ml/kg Körpergewicht) appliziert und die Schwellenerhöhungen im Abstand von 30 min bestimmt. Die Versuchsdauer betrug maximal 300 min. Pro Substanz und Dosis wurden 4 Tiere eingesetzt.

3. Rechnerische Verarbeitung der Ergebnisse

Da die Schwellen für die Leckreaktion und den Kieferöffnungsreflex ebenfalls nur nach logarithmischer Transformation normal verteilt sind, wurde zur Berechnung der Versuchsergebnisse in analoger Weise wie beim Rattenvokalisationstest vorgegangen. Streuungsanalysen wurden nicht durchgeführt.

4. Darstellung der Ergebnisse

In den Tab. A7–A10 sind die Ergebnisse aus den Untersuchungen am Kaninchen dargestellt. In diesen Tabellen wurden wiederum die geprüfte Substanz, Dosis, maximale Schwellenerhöhungen nach Applikation, Wirkungsdauer und die P-Werte für die einzelnen Maximalwerte gegenüber den Kochsalzkontrollen und für die Differenzen zwischen den Maximalwerten der beiden Schmerzreaktionen eingetragen.

Tab. A 7: Beeinflussung der Leckreaktion und des Kieferöffnungsreflexes von Kaninchen.

Substanz	Dosis mg/kg	Appl. Art	Anz. der Tiere	Maximale Schwellenerhöhung nach min post appl.				Wirkungsdauer in min Durchgang durch +50%		P-Werte			
				Kiefer- öffnungs- reflex	Leck- reaktion	Kiefer- öffnungs- reflex	Leck- reaktion	Kiefer- öffnungs- reflex	Leck- reaktion	Kiefer- öffnungs- reflex	Leck- reaktion	-NaCl	Kiefer- öffnungs- reflex
Pethidin-HCl	6,3	im.	4	52	68,5	60	60	75	135	0,01-0,001	<0,001	<0,001	0,2-0,1
	10,0	im.	4	60	160	60	60	105	165	<0,001	<0,001	<0,001	0,01-0,001
	16,0	im.	4	72	194	60	60	105	>180	<0,001	<0,001	<0,001	0,02-0,01
	20,0	im.	4	97	265	60	60	135	>180	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	25,0	im.	4	134	337	60	60	>150	>60	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	40,0	im.	4	164	300	90	30	>120	>30	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Phenampromid	5,0	im.	4	—	53,5	—	60	—	75	—	0,01-0,001	0,01-0,001	—
	10,0	im.	4	21	113,3	30	30	—	75	—	<0,001	<0,001	<0,001
	20,0	im.	4	46,2	199	30	30	—	135	0,3-0,2	<0,001	<0,001	0,01-0,001
	25,0	im.	4	82,9	239	60	60	105	>150	<0,001	<0,001	<0,001	0,01-0,001
	31,5	im.	4	132	303	60	30	135	>30	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Morphin-HCl	1,0	im.	4	16	21	80	80	—	—	0,4-0,3	0,02	0,2-0,1	0,2-0,1
	1,6	im.	4	35	54	100	80	—	110	0,01	0,01	0,1	0,1
	2,5	im.	4	78	94	80	80	110	130	<0,001	<0,001	0,05	0,05
	3,15	im.	4	74	125	90	120	165	225	<0,001	<0,001	0,01	0,01
	4,0	im.	4	92	136	140	197	>270	>270	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	5,0	im.	4	120	189	120	120	>240	>240	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	6,3	im.	4	146	300	80	80	215	>230	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	8,0	im.	4	226	300	150	90	>210	>240	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	10,0	im.	4	253	300	90	—	>240	>240	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Tab. A8: Beeinflussung der Leckreaktion und des Kieferöffnungsreflexes von Kaninchen.

Substanz	Dosis mg/kg	Appl. Art	Anz. der Tiere	Maximale Schwellenerhöhung in % d. Aus- gangswertes				Wirkungsdauer in min		P-Werte		
				Kiefer- öffnungs- reflex	Leck- reaktion	Kiefer- öffnungs- reflex	Leck- reaktion	Kiefer- öffnungs- reflex	Leck- reaktion	Leck- reaktion -NaCl	Kiefer- öffnungs- reflex -NaCl	Kiefer- öffnungs- reflex -Leckreakt.
Dextropropoxy- phene	3,15	im.	4	34	42	60	30	—	—	0,05-0,02	0,01-0,001	0,7-0,6
	4,0	im.	4	43	57,7	60	60	—	75	0,01-0,001	0,01-0,001	<0,9
	5,0	im.	4	50	86	60	60	—	105	0,01-0,001	<0,001	0,1-0,05
	6,3	im.	4	59	72	60	60	75	75	0,1-0,05	0,05-0,02	0,9-0,8
	8,0	im.	4	70	79	60	60	75	105	<0,001	<0,001	0,5-0,4
	10,0	im.	4	99	133	60	60	105	165	0,01-0,001	<0,001	0,6-0,5
	12,5	im.	4	91	168	60	60	105	165	<0,001	<0,001	0,01-0,001
	16,0	im.	4	99	238	60	60	165	>180	<0,001	<0,001	<0,001
	20,0	im.	4	108	315	60	60	135	165	<0,001	<0,001	<0,001
	25,0	im.	4	129	300	60	30	30*	>180	>30*	<0,001	<0,001
	31,5	im.	4	145	300	60	30	30*	>180	>30*	<0,001	<0,001
	40,0	im.	4	205	300	60	30	30	>180	>180	<0,001	<0,001
Pentazocine-HCl	2,5	im.	4	37	44	90	90	—	—	0,05-0,02	0,01-0,001	0,6-0,5
	5,0	im.	4	71	68	120	120	165	165	<0,001	<0,001	0,9-0,8
	10,0	im.	4	109	104	120	120	165	195	<0,001	<0,001	0,3-0,2
	20,0	im.	4	104	176	90	120	165	>240	<0,001	<0,001	0,1-0,05
	31,5	im.	4	115	283	90	120	>210	>210	<0,001	<0,001	0,02-0,01
	40,0	im.	4	107	300	60	90	>180	>180	<0,001	<0,001	0,01-0,001

*) Die Schwelle der Leckreaktion wurde nur während der ersten 30 min der Versuchsdauer geprüft.

Tab. A9: Beeinflussung der Leckreaktion und des Kieferöffnungsreflexes von Kaninchen.

Substanz	Dosis mg/kg	Appl. Art	Anz. der Tiere	Maximale Schwellenerhöhung in % d. Ausgangswertes				Wirkungsdauer in min Durchgang durch +50%		P-Werte		
				Kiefer- öffnungs- reflex	Leck- reaktion	Kiefer- öffnungs- reflex	Leck- reaktion	Kiefer- öffnungs- reflex	Leck- reaktion	Kiefer- öffnungs- reflex	Leck- reaktion	Kiefer- öffnungs- reflex
l-PPS	10,0	im.	4	33,5	23	20	20	—	—	0,9-0,8	0,9	0,6-0,5
	20,0	im.	4	68	82	40	40	50	50	<0,001	<0,001	0,7-0,6
	31,5	im.	4	108	124	40	40	70	80	<0,001	<0,001	0,2-0,1
	63,0	im.	4	184	219	40	40	130	>140	<0,001	<0,001	0,7-0,6
d-PPS	10,0	im.	4	27,4	28,5	90	90	—	—	0,2-0,1	0,2-0,1	>0,9
	16,0	im.	4	42,5	46	60	60	—	—	0,01-0,001	0,01-0,001	0,5-0,4
	20,0	im.	4	79	127	90	90	135	135	<0,001	<0,001	0,1-0,05
	25,0	im.	4	80	101	60	60	105	105	<0,001	<0,001	0,2-0,1
	40,0	im.	4	108	140	90	90	>150	>150	<0,001	<0,001	0,4-0,3
	63,0	im.	4	169	189	60	60	>120	>120	<0,001	<0,001	0,6-0,5
Noramidopyrin- methansulfonat-Na	400	im.	4	37	34	90	90	—	—	0,1-0,05	0,05-0,02	0,9-0,8
	500	im.	4	61	62	120	120	135	135	<0,001	<0,001	>0,9
	630	im.	4	68	59	120	120	135	135	<0,001	<0,001	0,7-0,6
	800	im.	4	89	113	120	120	165	165	<0,001	<0,001	0,7-0,6
	1000	im.	4	126	167	120	120	>180	>180	<0,001	<0,001	0,4-0,3
	1250	im.	4	162	242	120	120	>180	>180	<0,001	<0,001	0,2-0,1

Tab. A10: Beeinflussung der Leckreaktion und des Kieferöffnungsreflexes von Kaninchen.

Substanz	Dosis mg/kg	Appl. Art	Anz. der Tiere	Maximale Schwellenerhöhung in % d. Aus- gangswertes				Wirkungsdauer in min Durchgang durch +50%		P-Werte		
				Kiefer- öffnungs- reflex	Leck- reaktion	Kiefer- öffnungs- reflex	Leck- reaktion	Kiefer- öffnungs- reflex	Leck- reaktion	Kiefer- öffnungs- reflex	Leck- reaktion	Kiefer- öffnungs- reflex
Chlorpromazin	0,25	im.	4	34	29,6	90	60	—	—	0,2-0,1	0,2-0,1	0,9
	0,5	im.	4	26,5	60	90	120	135	—	0,2-0,1	<0,001	0,1-0,05
	1,0	im.	4	45,5	114	90	120	>180	—	0,02-0,01	<0,001	0,2-0,1
	2,5	im.	4	77	238	120	120	>210	>180	<0,001	<0,001	0,01-0,001
Butyrylperazin	4,0	im.	4	136	331	90	120	>180	>120	<0,001	<0,001	0,02-0,01
	1,0	im.	4	19	61	90	150	>180	>180	0,4	<0,001	0,01-0,001
	2,5	im.	4	17,2	135	150	150	>210	>210	0,5	<0,001	0,01-0,001
	5,0	im.	4	30	225	120	120	>150	>150	0,1-0,05	<0,001	<0,001
Levomepromazin- HCl	0,5	im.	4	47,5	45	120	120	—	—	0,01-0,001	0,1-0,05	0,7-0,6
	1,0	im.	4	70	92,5	120	150	205	205	<0,001	<0,001	0,2-0,1
	2,5	im.	4	99	165,8	120	150	>210	>210	<0,001	<0,001	0,5-0,2
	5,0	im.	4	142	200	150	150	>210	>210	<0,001	<0,001	0,2-0,1
Reserpin	10,0	im.	4	258	370,9	120	120	>210	>150	<0,001	<0,001	0,05-0,02
	0,5	im.	4	28	51,3	150	150	>150	>150	0,4-0,3	0,01-0,001	0,01-0,001
	0,8	im.	4	25	134	120	120	>180	>180	0,2-0,1	<0,001	0,3-0,2
	1,25	im.	4	35	221	90	90	>180	>180	0,05-0,02	<0,001	<0,001
Reserpin	1,6	im.	4	32	369	120	150	>150	>150	0,1-0,05	<0,001	<0,001

C) Neurophysiologische Untersuchungen an der Ratte

Zur Untersuchung der zentralen Erregungsleitung von Schmerzreaktionen der Ratte wurden Durchtrennungen des Gehirns und des Rückenmarks sowie elektrolytische Koagulationen einzelner Kerngebiete vorgenommen.

Hierzu wurden weibliche Ratten im Gewicht um 200 g verwendet. Bei den Tieren wurden vor der Operation zunächst die Schwellenwerte für die einzelnen Schmerzreaktionen bestimmt. Anschließend wurden sie mit Äther narkotisiert und in ein stereotaktisches Gerät eingespannt. Nach Freilegen der Schädelknochen wurde an den berechneten Stellen eine Trepanation angelegt und mittels eines Elektrodenhalters mit Mikrotrieb eine durch Lack isolierte, nur an der Spitze leitende Stahlelektrode eingeführt. Als indifferente Elektrode wurde eine etwa 5 cm² große Metallplatte verwendet, die durch einen Hautschnitt unter die Rückenhaut eingeführt wurde. Die Koagulationsstromstärken betragen 5–20 mA, die Koagulationszeiten 5 bis 25 sec.

Nach der Koagulation wurden die Tiere in einen geheizten Käfig gesetzt und die Auslösbarkeit der zu untersuchenden Schmerzreaktion 3, 24, 48 und in einzelnen Fällen 72 oder 96 Stunden nach der Operation untersucht. Anschließend wurden die Tiere durch Chloroform-Narkose getötet und die Gehirne mit Ferrocyanid-Lösung und Formalin von der A. carotis aus durchströmt. Sie wurden zur Bestimmung der anatomischen Lage der Läsion histologisch aufgearbeitet. Tiere, bei denen größere intracranielle Blutungen entstanden waren, wurden nicht gewertet. In Scheinoperationen wurde der Einfluß des Narkose- und Operationsstress auf die Schmerzreaktionen untersucht. Hierzu wurden die Tiere narkotisiert und in das Zielgerät eingespannt. Anschließend wurde die Schädeldecke freigelegt und der Schädelknochen trepaniert. Es unterblieb das Einführen der Elektrode und die Koagulation.

Hirndurchschneidungen wurden in analoger Weise mit einem stereotaktisch geführten Messer durchgeführt.

D) Neurophysiologische Untersuchungen an Kaninchen

1. Hirndurchschneidungen

Hierzu wurden an wachen Tieren unter Lokalanästhesie die Dura mittels einer Diamantschleifscheibe in 4 mm Breite und etwa 3–5 cm Länge freigelegt, alle erkennbaren Gefäße unterbunden und dann durchtrennt. Anschließend wurde auf dem Schädel der Tiere ein stereotaktischer Sockel aufgeschraubt, der eine Klingenföhrung enthielt. Mit einer Klinge wurde das Gehirn durchtrennt, der Knochendefekt mit schnellhärtendem Gips verschlossen und die Haut geklammert. Um größere Blutungen zu vermeiden, waren den Tieren 1 Tag vor der Operation in Barbiturat-Narkose beide A. carotis unterbunden worden. Aus dem gleichen Grund wurden während der Operation 0,3 ml aus Rinderplasma gewonnenes Thrombin (Topostasin®) in den Schnittspalt injiziert.

Vor der Operation, 1 h und 24 h, in einzelnen Fällen auch 48 und 72 h nach der Operation, wurde die Auslösbarkeit der Schmerzreaktionen untersucht.

2. Elektrolytische Koagulationen

Für die Koagulation bestimmter Kerngebiete wurde in Lokalanästhesie ein stereotaktischer Sockel mit Elektrodenführungen in den gewünschten Positionen auf dem Schädel der Tiere befestigt. Anschließend wurden Stahlelektroden in die zu zerstörenden Hirnteile eingeführt. Eine Stunde danach wurden die Schwellenwerte des Kieferöffnungsreflexes und der Leckreaktion bestimmt. Anschließend wurden die Tiere mit Epontol® (Propanidid, Wirth u. a. 1965) narkotisiert und die Elektrolyse in analoger Weise wie bei der Ratte durchgeführt. 3, 24 und 48 h nach der Koagulation wurde die Auslösbarkeit der Leckreaktion und des Kieferöffnungsreflexes untersucht. Nach Abschluß der Versuche wurden die Tiere durch Barbiturat-Narkose getötet, die Gehirne durchströmt und die Lage der Läsionen mittels makroskopischer Untersuchung näher bestimmt. Zur anatomischen Orientierung diente der Atlas von Sawyer u. a. (1954).

E) Elektroencephalographische Untersuchungen

1. Technische Einrichtungen

Das Elektroencephalogramm wurde auf einem Schwarzer-8-Kanal-EEG-Gerät registriert. Zusätzlich wurde ein Teil der Ableitungen auf einem 4-Kanal-Pi-6100-Analogspeicher aufgenommen. Elektronische Analysen des EEG-Frequenzspektrums wurden sowohl direkt während der Aufnahme als auch im play-back-Verfahren vom Band durchgeführt. Hierzu diente ein 1-Kanal-Frequenzanalysator-Integrator der Firma van Gogh.

Zur Darstellung schnellerer Vorgänge, wie evoked potentials, dienten 2 Doppelstrahl-Oszillographen der Firma Tectronic (502). Die photographische Registrierung erfolgte mittels der Recordine von Tönnis und einer Polaroid-Oszillographen-Kamera. Als Reizgerät diente der Laboratory Stimulator 104 der American Electronics in Verbindung mit der Isoliereinheit 112 der gleichen Firma. Technische Einzelheiten über die verwendeten stereotaktischen Apparate, die Elektrodensockel und Kontaktkupplungen s. Hoffmeister (1961a).

2. Methodik

Als Versuchstiere dienten weibliche Katzen sowie Ratten und Kaninchen beiderlei Geschlechts. Katzen und Kaninchen trugen Dauerelektroden, die Ratten wurden im akuten Versuch verwendet.

Die bipolaren Ableitungen bei Katzen zeigt Tab. A11.

Tab. A11: Stereotaktische Koordinaten (nach Reinoso-Suarez).

	horizontal	lateral	vertikal
vom frontalen Cortex	+24	3 bis 6	
von der Mandelkernformation	+10 bis +12	9	+4 bis +7
vom Hippocampus	+4	3,5 bis 5,5	+17,5
vom Thalamus (VPL)	+8 bis +10	6 bis 7	+11 bis +12
vom Thalamus (CM)	+7	2 bis 4	+11
vom Hypothalamus	+10 bis +12	1,5	+6
von der Form. ret. mes.	+2	1 bis 3	+7
vom Nucl. ret. pont. oralis	-2	3	+5,5

Bei Kaninchen wurde ebenfalls vom frontalen Cortex, vom ventralen und dorsalen Rhinencephalon, vom lateralen und medialen Thalamus sowie von der *Formatio reticularis mesencephalica* abgeleitet.

Bei Ratten wurde das Cortex- und Hippocampus-EEG registriert.

Während des Versuches befanden sich die Katzen frei beweglich in einem Käfig von 1 m² Grundfläche, Ratten und Kaninchen in einem ihren Körperformen angepaßten engen Käfig.

Evoked potentials wurden bei Katzen durch elektrische Einzelreize am rechten Vorderlauf im Versorgungsgebiet des *N. radialis superficialis* (Impulsdauer 0,25 msec, Frequenz 0,1 Hz) ausgelöst und auf Film aufgenommen. Jeweils 10 Potentiale wurden auf einer Aufnahme superponiert. Einzelheiten und methodische Angaben über die Präparation, Operation und Haltung von Katzen und Kaninchen mit Dauerelektroden s. bei Hoffmeister (1961, 1961a).

Die genaue Lage der Tiefenelektroden bei Katzen, Kaninchen und Ratten wurde zum Teil histologisch, zum Teil makroskopisch anatomisch verifiziert.

XII. Literaturverzeichnis

- Albe-Fessard, D. et Rougeul, A.: Activités d'origine somesthésique évoquées sur le cortex non-spécifique du chat anesthésié au chloralose. Rôle du centre médian du thalamus. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **10**, 131 (1958).
- Alonso de Florida, F. and Delgado, J. M. R.: Lasting behavioral and EEG changes in cats, induced by prolonged stimulation of amygdala. *Amer. J. Physiol.* **193**, 223 (1958).
- Arduini, A. and Arduini, M. G.: Effect of drugs and metabolic alterations on brain stem arousal mechanism. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **110**, 76 (1954).
- Auersperg, A. P.: Schmerz und Schmerzhaftigkeit. Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1963a, 16ff.
- Auersperg, A. P.: Schmerz und Schmerzhaftigkeit. Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1963b, 31ff.
- Beecher, H. K.: An inspection of our working hypotheses in the study of pain and other subjective responses in man. The assessment of pain in man and animals. Keele & Smith, E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh, London, 1961, 159.
- Ben-Bassat, J., Peretz, E. and Sulman, F.: Analgesimetry and ranking of analgesic drugs by the receptacle method. *Arch. int. Pharmacodyn.* **122**, 434 (1959).
- Bente, D.: Vigilanz, dissoziative Vigilanzverschiebung und Insuffizienz des Vigilanztonus. Ein Beitrag zur psychophysiologischen Fundierung der experimentellen Psychiatrie. Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie Symposium Bad Kreuznach 3.-4. 4. 1964. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1964, 13.
- Bonnycastle, D. D.: The use of animals in the study of analgesic drugs. Assessment of pain in man and animals. Keele & Smith 1961, 231. E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh, London.
- Brutkowsky, S., Fonberg, E., Kreiner, J., Mempel, E. and Sychowa, B.: Aphagia and adipsia in a dog with bilateral complete lesion of the amygdaloid complex. *Acta Biol. exp. (Warschau)* **22**, 43 (1962).
- Cahen, R. L. and Wikler, A.: Effects of morphine on cortical electrical activity of the rat. *Yale J. Biol. Med.* **16**, 239 (1944).
- Carroll, M. N. and Lim, R. K. S.: Observations on the neuropharmacology morphine and morphine-like analgesia. *Arch. int. Pharmacodyn.* **125**, 383 (1960).
- Caspers, H.: Persönliche Mitteilung 1963.
- Collier, H. O. J.: Analgesics. Evaluation of drug activities: *Pharmacometrics* **1**, 188 (1964), Academic Press, London, New York.
- Cooper, I. S.: Cryogenic surgery of the basal ganglia. *J. Amer. med. Ass.* **181**, 600 (1962).
- Cooper, I. S., Bergmann, L. L. and Caracalos, A.: Anatomic verification of the lesion which abolishes parkinsonian tremor and rigidity. *Neurology (Minneapolis)* **13**, 779 (1963).
- Courvoisier, S., Fournel, J., Ducrot, R., Kolsky, M. et Koetschet, P.: Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3 (diméthylamino-3' propyl)-10-phénothiazine (4.560 R. P.). *Arch. int. Pharmacodyn.* **92**, 305 (1952).
- Courvoisier, S. et Leau, O.: Activité analgésique expérimentale de la lévomépromazine. *O. R. Acad. Sci.* **248**, 3227 (1959).
- Dallenbach, K. M.: Pain: History and present status. *Amer. J. Psychol.* **52**, 331 (1939).
- Dell, P.: Reticular homeostasis and critical reactivity. *Progress in brain research* **1**, 82 (1963), Elsevier Verlag, Amsterdam, London, New York.
- Domino, E. F., Matsuoka, S., Waltz, J. and Cooper, I. S.: Effects of cryogenic thalamic lesions on the somesthetic evoked response in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **19**, 127 (1965).
- Ebbecke, U.: Der Schmerz als Reflexempfindung und Affekt. *Naturwissenschaften* **34**, 336 (1947).
- Ebbecke, U.: Angeborene Verhaltensweisen des Menschen. *Dtsch. med. Wschr.* **80**, 54 (1955).
- Egger, M. D. and Flynn, J. P.: Effects of electrical stimulation of the amygdala on hypothalamically elicited attack behavior in cats. *J. Neurophysiol.* **26**, 705 (1963).

- Ehrhart, G.: Analgetisch wirksame Verbindungen, DBP 833043 Kl 12q vom 2. 10. 1948.
- Eisleb, O.: DRP 679281 vom 8. 8. 1937.
- Erbslöh, F.: Die neuropathologischen Grundlagen chronischer Schmerzzustände. *Acta neuroveg.* **6**, 355 (1953).
- Ettlinger, G.: Visual discrimination following successive unilateral temporal excisions in monkeys. *J. Physiol. (London)* **140**, 38 (1958).
- Evans, W. O.: A critical review of some new methods in animal analgesiometry. *J. New Drugs* **4**, 179 (1964).
- Fleisch, A. u. Dolivo, M.: Auswertung der Analgetica im Tierversuch. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **11**, 305 (1953).
- Fonberg, E., Brutkowski, S. and Mempel, E.: Defensive conditioned reflexes and neurotic motor reactions following amygdalotomy in dogs. *Acta Biol. exp. (Warschau)* **22**, 51 (1962).
- Foster, R. H. K. and Carman, A. J.: Studies in analgesia: Piperidine-derivates with morphine-like activity. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **91**, 195 (1947).
- Fromherz, K. u. Pellmont, B.: Morphinantagonisten. *Experientia (Basel)* **8**, 394 (1952).
- Frommel, Ed. et Fleury, C.: De la confrontation de quatre methodes dites d'analgesinétic. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **16**, 163 (1958).
- Fuller, J. R., Rosvold, H. E. and Pribram, K. H.: The effect on affective and cognitive behavior in the dog of lesions on the pyriform-amygdala-hippocampal complex. *J. comp. physiol. Psychol.* **50**, 89 (1957).
- Gangloff, H. and Monnier, M.: Topic action of reserpine, serotonin and chlorpromazine on the unanesthetized rabbit's brain. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **15**, 83 (1957).
- Gates, M. and Montzka, T. A.: Some potent morphine antagonists possessing high analgesic activity. *J. Med. Chem.* **7**, 127 (1964).
- Goetzl, F. R., Burrill, D. Y. and Ivy, A. C.: The analgesic effect of morphine alone and in combination with dextroamphetamine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **55**, 248 (1944).
- de Groot, J.: The rat forebrain in stereotaxic coordinates 1959. N. V. Noord-Hollandse Uitgevers Maatschappij, Amsterdam.
- Gruber, C. M., Miller, C. L., Finneran, J. and Chernish, S. M.: The effectiveness of d-propoxyphene hydrochloride and codeine phosphate as determined by two methods of clinical testing for relief of chronic pain. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **118**, 280 (1956).
- Hagbarth, K.-E. and Finer, B. L.: The plasticity of human withdrawal reflexes to noxious skin stimuli in lower limbs. *Progress in brain research* **1**, 65 (1963), Elsevier Verlag, Amsterdam, London, New York.
- Herr, F., Tardos, L. und Pórszász, J.: Messung der analgetischen Wirkung. II. Spezifität der Methode: Lokalisation der Schmerzreaktion bedeutenden Bewegung im Zentralnervensystem. *Acta physiol. Acad. Sci. hung.* **4**, 123 (1953).
- Hertle, F., Schanne, O. und Staib, J.: Zur Methodik der Prüfung der Analgesie am Kaninchen. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **7**, 311 (1957).
- Herz, A.: Über die Beeinflussung zentral dämpfender und erregender Morphinwirkungen durch Anticholinergica, Nicotinytica und Antihistaminica an der Ratte. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* **241**, 236 (1961).
- Hess, W. R. und Brügger, M.: Das subcorticale Reizzentrum der affektiven Abwehrreaktion. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **1**, 33 (1943).
- Hiltmann, R., Wollweber, H., Hoffmeister, F., Wirth, W. und Kroneberg, G.: USP 3163654; deutsche Priorität vom 13. 4. 1961.
- Hörlein, U.: s. bei Wirth, W., Gösswald, R., Hörlein, U., Risse, Kl.-H. und Kreiskott, H. 1958.
- Hoffmeister, F.: Vergleichende elektroencephalographische Untersuchungen einiger Phenothiazinderivate an wachen Katzen und Kaninchen. *Psychopharmacologia* **2**, 27 (1961).
- Hoffmeister, F.: Zur Technik der Ableitung des Elektroencephalogramms an Tieren mit Dauerelektroden. *Pflügers Archiv ges. Physiol.* **273**, 396 (1961a).

- Hoffmeister, F.: s. bei Hiltmann, R., Wollweber, H., Hoffmeister, F., Wirth, W. und Kroneberg, G. (1961b).
- Hoffmeister, F.: Über cerebrale polysynaptische Reflexe des Kaninchens und ihre Beeinflussbarkeit durch Pharmaka. *Arch. int. Pharmacodyn.* **139**, 512 (1962).
- Hoffmeister, F.: Differenzierungsmöglichkeiten von analgetischen Wirkungen von Neuroleptica und klassischen Analgetika. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmacol.* **250**, 259 (1965).
- Hoffmeister, F. und Kroneberg, G.: Experimental studies in animals on the differentiation of analgesic activity. Vortrag Internat. Symposium on Methods in Drug Evaluation, Mailand 1965.
- Hoffmeister, F. und Wirth, W.: Zur Problematik der Analgesieteste am Tier. *Med. u. Chem.* **7**, 99 (1963), Verlag Chemie, Weinheim Bergstraße.
- Hunsperger, E. W.: Affektreaktionen auf elektrische Reizung im Hirnstamm der Katze. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **14**, 70 (1956).
- Irwin, S., Houde, R. W., Bennett, D. R., Hendershot, L. C. and Seevers, M. H.: The effects of morphine, methadone, and meperidine on some reflex responses of spinal animals to nociceptive stimulation. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **101**, 132 (1951).
- Keats, A. S. and Telford, J.: Nalorphine, a potent analgesic in man. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **117**, 190 (1956).
- Keats, A. S. and Telford, J.: Studies of analgesic drugs VIII. A narcotic antagonist analgesic without psychomimetic effects. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **143**, 157 (1964).
- Kikuchi, T., Takashima, T. and Takagi, H.: Action of Phenamprolid on the central nervous system, with special reference to comparison with methadone and morphine. *Folia Pharmacol. Jap.* **57**, 585 (1961).
- Klüver, H. and Bucy, P. C.: „Psychic blindness“ and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys. *Amer. J. Physiol.* **119**, 352 (1937).
- Koikegami, H., Fuse, S., Yokoyama, T., Watanabe, H. and Watanabe, T.: Contributions to the comparative anatomy of the amygdaloid nuclei of mammals with some experiments of their destruction or stimulation. *Folia psychiat. neurol. jap.* **8**, 336 (1955).
- Koll, W., Haase, J., Block, G. and Mühlberg, B.: The predilective action of small doses of morphine on nociceptive spinal reflexes of low spinal cats. *Int. J. Pharmacol.* **2**, 57 (1963).
- Lasagna, L. and Beecher, H. K.: The analgesic effectiveness of nalorphine and nalorphine-morphine combinations in man. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **112**, 356 (1954).
- Leimdorfer, A.: An electroencephalographic analysis of the action of amidone, morphine and strychnine on the central nervous system. *Arch. int. Pharmacodyn.* **76**, 153 (1948).
- Linke, H.: Die Entpersönlichung des Schmerzes durch Phenothiazinderivate. *Therapeutische Berichte* **3**, 94 (1963).
- Longo, V. G.: Effects of scopolamine and atropine on electroencephalographic and behavioral reactions due to hypothalamic stimulation. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **116**, 198 (1956).
- Magoun, H. W.: Caudal and cephalic influences of the brain stem reticular formation. *Physiol. Rev.* **30**, 459 (1950).
- Massermann, J. H.: Effects of morphine sulphate on hypothalamus of the cat. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **42**, 315 (1939).
- McCawley, E. L., Hart, E. R. and Marsh, D. F.: The preparation of N-allyl-normorphine. *J. Amer. Chem. Soc.* **63**, 314 (1941).
- Miller, L. C.: A critique of analgesic testing methods. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **51**, 34 (1948).
- Monnier, M., Nosal, G. and Radouco-Thomas, C.: Action of analgesics on electrical brain activity, behaviour and nociceptive reaction. *Int. J. Neuropharmacol.* **2**, 217 (1963).
- Noordenbos, W.: Pain. Elsevier Verlag, Amsterdam, London, New York 1959a, 176.
- Noordenbos, W.: Pain. Elsevier Verlag, Amsterdam, London, New York 1959b, 111ff.
- O'Dell, Th. B.: Experimental parameters in the evaluation of analgesics. *Arch. int. Pharmacodyn.* **134**, 154 (1961).

- Olds, J.: Studies of neuropharmacologicals by electrical and chemical manipulation of the brain in animals with chronically implanted electrodes. *Neuropsychopharmacol.* **1**, 20 (1959).
- Ploog, D.: *Verhaltensforschung und Psychiatrie. Psychiatrie der Gegenwart, Band I/1/3 Grundlagenforschung zur Psychiatrie, Teil B*, 1964, 291. Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg.
- Pohland, A. and Sullivan, H. R.: Analgesics: Esters of 4-dialkylamino-1,2-diphenyl-2-butanols. *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 4458 (1953).
- Radouco-Thomas, S., Radouco-Thomas, C. et le Breton, E.: Action de la Noradrénaline et de la Réserpine sur l'analgésie expérimentale. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **232**, 279 (1957).
- Radouco-Thomas, C., Nosal, G. and Radouco-Thomas, S.: On the experimental pain threshold in animals. The assessment of pain in man and animals, Keele & Smith 1961, 271. E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh, London.
- Reinoso-Suárez, F.: *Topographischer Hirnatlas der Katze für experimental-physiologische Untersuchungen*. E. Merck AG., Darmstadt (1961).
- Rinaldi, F. and Himwich, H. E.: Drugs affecting psychotic behavior and the function of mesodiencephalic activating system. *Dis. nerv. Syst.* **16**, 133 (1955).
- Sawyer, C. H., Critchlow, B. V. and Barraclough, C. A.: Mechanism of blockade of pituitary activations in the rat by morphine, atropine and barbiturates. *Endocrinology* **57**, 345 (1955).
- Sawyer, C. H., Everett, J. W. and Green, J. D.: The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. *J. comp. Neurol.* **101**, 801 (1954).
- Schallek, W. and Kuehn, A.: Effects of drugs on spontaneous and activated EEG of cat. *Arch. int. Pharmacodyn.* **120**, 319 (1959).
- Schaumann, O.: Über eine neue Klasse von Verbindungen mit spasmolytischer und zentral analgetischer Wirksamkeit unter besonderer Berücksichtigung des 1-methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäure-äthylesters (Dolantin). *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **196**, 109 (1950).
- Schaumann, O.: *Morphin und morphinähnliche Verbindungen*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg (1957) 111 ff.
- Schreiner, L. and Kling, A.: Behavioral changes following rhinencephalic injury in the cat. *J. Neurophysiol.* **16**, 643 (1953).
- Schwartz, D. E., Bruderer, H., Rieder, J. and Brossi, A.: Metabolic studies of versidyne, a new analgesic, in the rabbit and in man. *Biochem. Pharmacol.* **13**, 777 (1964).
- Straw, R. N. and Mitchell, C. L.: The effects of morphine, pentobarbital, pentazocine and nalorphine on bioelectrical potentials evoked in the brain stem of the cat by electrical stimulation of the tooth pulp. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **146**, 7 (1964).
- Strnad, H.: *Untersuchungen zur Frage eines adrenergischen Mechanismus der Morphinwirkung*, Inaugural-Dissertation Frankfurt/Main, 1961.
- Tagaki, H., Takashima, T. and Kimura, K.: Antagonism of the analgetic effect of morphine in mice by tetrabenazine and reserpine. *Arch. int. Pharmacodyn.* **149**, 484 (1964).
- Vacher, J., Duchêne-Marullaz, P. et Barbot, P.: A propos de quelques produits usuels. *Med. exp. (Basel)* **11**, 51 (1964).
- Walker, A. E., Thomson, A. F. and McQueen, J. D.: Behaviour and the temporal rhinencephalon in the monkey. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **93**, 65 (1953).
- Walter, M., Besendorf, H. and Schneider, O.: Synthesen in der Isochinolinreihe: 1,2-substituierte Octahydroisochinoline. *Helv. chim. Acta* **44**, 1546 (1961).
- Wirth, W.: Methoden der Analgesieprüfung am Tier. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **216**, 77 (1952).
- Wirth, W.: Versuche zur kombinierten Wirkung von Megaphen mit stark wirksamen Analgetics. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **222**, 75 (1954).
- Wirth, W., Gösswald, R., Hörlein, U., Risse, K. H. und Kreiskott, H.: Zur Pharmakologie acylierter Phenothiazinderivate. *Arch. int. Pharmacodyn.* **115**, 1 (1958).

- Wirth, W. und Hoffmeister, F. : Pharmakologische Untersuchungen mit Propanidid (3-Methoxy-4-(N,N-diäthylcarbamoylmethoxy)-phenyllessigsäure-n-propylester). *Anaesthesiologie und Wiederbelebung* **4**, 17 (1965). Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
- Wright, W. B. jun., Brabander, H. J. and Hardy, R. A. jun.: N-(tertiär-amino-alkyl)-propion-anilides. A new series of potent analgesics. *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 1518 (1959).
- Zbrozyna, A. W.: The anatomical basis of the patterns of autonomic and behavioural response effected via the amygdala. *Progress in brain research* **3**, 50 (1963), Elsevier Verlag, Amsterdam, London.