

XXII.

Aus der Neurologischen Klinik der Universität Bukarest.

Klinische und experimentelle Beiträge zur Pharmakologie des Harmins.

Von

Prof. Dr. G. Marinesco, Dr. A. Kreindler und Dr. A. Scheim.

(Mit 12 Abbildungen.)

_____ (Eingegangen am 6. VII. 1930.)

Seit K. Beringer zum ersten Male im Jahre 1928 über die Beeinflussung des extrapyramidal-motorischen Systems durch Banisterin, und später durch das diesem wesensgleiche Harmin, berichtete, sind eine Reihe von Arbeiten erschienen, die seine Befunde im großen und ganzen bestätigen. Beringer sah eine bedeutende Herabsetzung des Rigors bei Parkinsonkranken und vornehmlich eine günstige Beeinflussung der Hypokinese, während die Psyche und der Tremor dieser Kranken unbeeinflusst bleibt. Rustige, Pineas, Fischer bestätigen die klinischen Wirkungen des Harmins. In Frankreich haben J. Decourt und A. Bocquentin in letzter Zeit auch eine Besserung des Parkinsonsyndroms durch Harmin erzielt, und zwar meinen sie, daß diese Wirkung im senilen Parkinson bedeutender sei, als im postenzephalitischen Parkinsonismus. Hil und Worster-Drought in England verhalten sich hingegen dem Harmin gegenüber ablehnend. Sie konnten auf ihren 38 Kranken, sämtlich alte »Postenzephalitiker« keine günstigen Resultate beobachten. Zu bemerken wäre zu diesen Versuchen nur, daß sie scheinbar an Kranken ausgeführt wurden, die schon eigentliche »Hyoscinomanen« (analog den Morphinisten) waren.

Trotz dieser verschiedenen Untersuchungen über das Harmin sind wir über seine Wirkungsweise noch im Unklaren. In einer letzten Übersichtsarbeit über die Harmin-Banisterinfrage kommen Beringer und Wilmans zu dem Schluß, daß der Angriffspunkt und der Wirkungs-

mechanismus des Harmins noch unbekannt sei. Halpern hat nun letzters Untersuchungen mittels des Seitengalvanometers über den Wirkungsmechanismus des Harmins angestellt und fand, daß die reflektorische, extrapyramidale Komponente der Aktionsstromkurve durch diese Substanz nicht beeinflußt wird. Er gelangt zum Schlusse, daß das Harmin den Kortex erregt, und daß die Rigorbesserung sekundäre Natur ist und hervorgerufen wird durch die erhöhte motorische Spontanität, die auf dem pyramidalen Wege zur Peripherie gelangt.

Wir stellten uns die Aufgabe, den Wirkungsmechanismus des Harmins am Menschen näher zu studieren und bedienten uns zu diesem Zwecke der plethysmographischen und chronaximetrischen Methode. Außerdem verfolgten wir noch die Änderungen der Erregbarkeiten des vestibulären Apparates und des vegetativen Systems. Bevor wir aber über die Resultate dieser unserer Untersuchungen berichten, wollen wir in Kürze noch die durch das Harmin an unseren Kranken hervorgerufenen Änderungen des klinischen Bildes erwähnen.

A. Beeinflussung der klinischen Symptome des Parkinsonsyndromes durch Harmin.

Unsere Beobachtungen wurden an Kranken gemacht (Postenzephalitiker und seniler Parkinson), die wir für längere Zeit jeder anderen Medikation (Skopolamin, Datura, Atropin usw.) entzogen.

Die Hypokinesie wurde in allen unseren Fällen günstig beeinflußt. Die Zahl der möglichen Leistungen (Armbeugen, Faustschließen usw.) stieg beträchtlich nach Harmin an. Auch die spontanen Bewegungen wurden freier und leichter. Ein typisches Beispiel ist der Kranke G. H., Postenzephalitiker, der zum ersten Male seit den 8 Monaten, die er hospitalisiert ist, das Bett spontan verläßt, mit anderen Kranken sich unterhält, usw.

Die Mitbewegungen sind nur in einzelnen Fällen nach dem Harmin wieder erschienen, manchmal fast normal, in anderen Fällen kaum merkbar.

Der Gesichtsausdruck ist kaum verändert. Das Sprechen ist leichter, und bei allen Kranken günstig beeinflußt. Einer von unseren Kranken, der eine starke Pallilalie hatte, konnte nach dem Harmin fließend und deutlich sprechen.

Der Rigor wurde durch das Harmin in manchen Fällen herabgesetzt, in manchen anderen blieb er unbeeinflußt. Das Zahnradphänomen schien uns aber in allen Fällen an Intensität abzunehmen

und bei manchen sogar vollkommen zu verschwinden. Diese Wirkung erschien 15—20 Minuten nach der Einspritzung und verschwand 4 bis 6 Stunden später.

Das »paradoxe Phänomen« von Wertheim Solomonsen (*réflexes de posture*, von Ch. Foix), das im Parkinsonsyndrom gesteigert ist, nimmt unter dem Einfluß des Harmins bei der Mehrzahl der Kranken ab.

Der Tremor bleibt im großen und ganzen durch das Harmin unbeeinflußt. Wir zeichneten diesen Tumor vor und nach der Harminbehandlung graphisch auf und konnten keine wesentlichen Änderungen feststellen.

Die Sehnen- und Periostreflexe scheinen unter dem Einfluß des Harmins an Intensität abzunehmen.

In unseren Fällen wurden die Blickkrämpfe durch das Harmin günstig beeinflußt. Bei zwei Kranken verschwanden sie während der Harminbehandlung für längere Zeit vollkommen.

Konstanterweise wurde durch das Harmin die Psyche der Kranken beeinflußt. Sie wurden euphorisch, fühlten sich leicht und gut gestimmt.

Die Pulszahl sinkt im Mittel um 10% ihres Ausgangswertes. Diese Abnahme der Pulszahl erreicht ihr Maximum während der ersten halben Stunde nach der Einspritzung und bleibt ungefähr 3 Stunden bestehen. 5—6 Stunden nach der Einspritzung ist die normale Pulszahl wieder erreicht. Während einer längeren Harminkur neigt der Patient zu einer dauernden Bradykardie (60—64 Pulsschläge pro Minute).

Der Blutdruck sinkt unter dem Einfluß des Harmins um 10 bis 20 mm Hg während der ersten 2 Stunden nach der Einspritzung. Manchmal folgt dieser primären Blutdrucksenkung nach 6—7 Stunden eine sekundäre Blutdruckerhöhung von 10—20 mm Hg. Seto Fumio hat gezeigt, daß das Harmin auf den Blutdruck des Kaninchens senkend wirkt.

B. Erregbarkeitsänderungen des vestibulären Apparates durch Harmin.

Die verschiedenen Autoren, die sich mit der Harmintherapie beschäftigt haben, konnten Reizerscheinungen von seiten des vestibulären Apparates beobachten. Pineas berichtet über Schwindel, leichtes Schwanken beim Versuch aufzustehen, Rustige über Schwindel, Ohrensausen, Gefühl von Trunkenheit, Beringer und Wilmans über leichte

Nausea, Schwindel usw. Lewin beobachtete am Hunde und Affen Gangstörungen, Schwanken.

Wir nahmen uns angesichts dieser verschiedenen klinischen Erscheinungen vor, eine genauere Prüfung des vestibulären Apparates mittels der klassischen Proben zu machen. In einer ersten Versuchsreihe prüften wir die vestibuläre Erregbarkeit mittels der rotatorischen, kalorischen und galvanischen Prüfungsmethoden beim normalen Menschen, vor und nach der Harmineinspritzung sowie auch vor und nach einer längeren Behandlung mit Harmin. Wir lassen eines unserer typischen Protokolle folgen:

S. M., 21 Jahre alt. Normale Versuchsperson. Kein Rombergsches Zeichen. Kein Nystagmus. Keine spontane Abweichreaktion der Arme oder des Index (Barany). Rotatorischer, galvanischer und kalorischer Nystagmus ist unter den normalen Bedingungen auslösbar.

1 $\frac{1}{2}$ Stunden nach einer Harmineinspritzung (0,04 g). Drehnystagmus: Beim Aufhören der Drehung heftiger Fall nach der Drehrichtung. Heftiges Abweichen der Arme nach der entgegengesetzten Richtung. Dauer des Nachnystagmus 70 Sekunden. Brechreiz. Schwindel.

Kalorischer Nystagmus: Ohrausspülung rechts; Wasser von 27° C, 10 ccm nach 20 Sekunden, linksschlägiger Nystagmus, der 110 Sekunden dauert. Links analoges Resultat.

Galvanischer Nystagmus: Rechts bei 1,5 mA Schwindel, Brechreiz, Fall nach rechts, linksschlägiger, grobschlägiger Nystagmus.

Das Harmin verursacht also beim normalen Menschen eine Zunahme der vestibulären Erregbarkeit.

Weiterhin prüften wir den Einfluß des Harmins auf den vestibulären Apparat von Postenzephalitikern, und zwar sowohl im akuten Versuch als auch nach einer längeren Behandlungskur. Auch beim Postenzephalitiker nimmt die Erregbarkeit des vestibulären Apparates unter dem Einfluß des Harmins zu. Folgendes Beispiel beweist dies.

D. P., 23 Jahre, Postenzephalitiker. Weder Romberg, noch Nystagmus oder spontanes Abweichen der Arme. Baranyscher Zeigerversuch: beide Zeigefinger weichen 5—6 cm nach oben aus.

Drehnystagmus: Drehung nach rechts, linker Nachnystagmus von 20 Sekunden Dauer. Unbedeutendes Abweichen der Arme. Kein Schwindel. Drehung nach links, linker Nachnystagmus von 30 Sekunden Dauer. Armabweichen 3—4 cm. Also: Abnahme der Erregbarkeit insbesondere rechts.

Kalorischer Nystagmus: Ohrausspülen rechts mit 10 ccm Wasser von 27° C. Kleinschlägiger Nystagmus nach rechts, der 60 Sekunden nach Aufhören des Spülens erscheint und 40 Sekunden dauert. Ohrausspülen links: Nystagmus erscheint auch bei 500 ccm Wasser nicht. Also: Abnahme der Erregbarkeit rechts, Unerregbarkeit links.

Galvanischer Nystagmus: Links bei 18 mA weder Nystagmus, noch Schwindel oder Kopfwenden. Rechts bei 8 mA, rotatorischer Nystagmus, Schwindel, leichter Fall bei Unterbrechung des Stromes. Also: Leichte Abnahme der Erregbarkeit rechts, Unerregbarkeit links.

Der Kranke erhält nun während 5 Tage täglich 0,02 g Harmin in Einspritzung. Weder Romberg, noch Nystagmus oder Spontanabweichen der Arme. Baranys Zeigerversuch: Vorbeizeigen rechts um 2 cm, links um 5 cm.

Drehnystagmus: Drehung nach rechts, linker Nachnystagmus von 40 Sekunden Dauer. Armabweichen um 12—15 cm. Leichter Schwindel. Kein Fall. Drehung nach links: rechter grobschlägiger Nystagmus von 40 Sekunden Dauer. Armabweichen von 7—8 cm. Also: beiderseits normale Erregbarkeit.

Kalorischer Nystagmus: Ohrausspülen rechts wie oben: rechtsschlägiger Nystagmus erscheint 50 Sekunden nach Aufhören des Spülens und dauert 120 Sekunden; Ohrausspülen links: Nystagmus erscheint nach 50 cm Wasser und dauert 70 Sekunden. Also: fast normale Erregbarkeit rechts, Abnahme der Erregbarkeit links.

Galvanischer Nystagmus: positiver Pol rechts bei 5 mA Nystagmus, bei 6 mA Schwindel, Kopfwenden, Fall beim Unterbrechen. Positiver Pol links, bei 6 mA kleinschlägiger Nystagmus, bei 10 mA Schwindel, bei 14 mA Kopfwenden. Also: normale Erregbarkeit rechts, Abnahme der Erregbarkeit links.

C. Beeinflussung der Gefäßerregbarkeit und der vaskulären Reflexe durch Harmin.

Bereits Lewin hat in seinen ersten Versuchen mit Banisterin bemerkt, daß dieses beim Menschen ein Wärmegefühl hervorruft. Seto

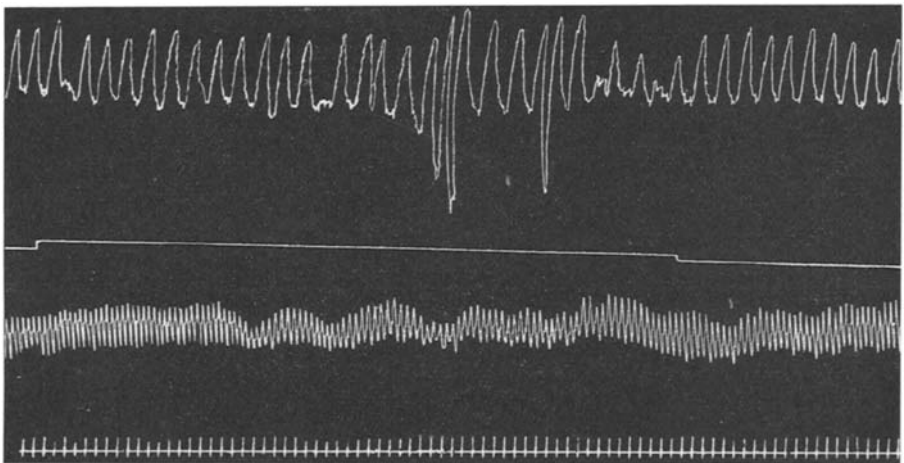


Abb. 1. G. H., postenzephalitischer Parkinsonismus. Druck auf den Sinus caroticus. Oben Pneumogramm, darunter Reizsignal, Puls und Zeit in Sekunden. Während des Druckes sinkt die Atemzahl von 28 auf 24 pro Minute und der Puls von 104 auf 96 in der Minute.

Fumio beobachtete, daß das Harmin die Ohrgefäße des Kaninchens dilatiert, während es die Froschschenkelgefäße zur Kontraktion bringt.

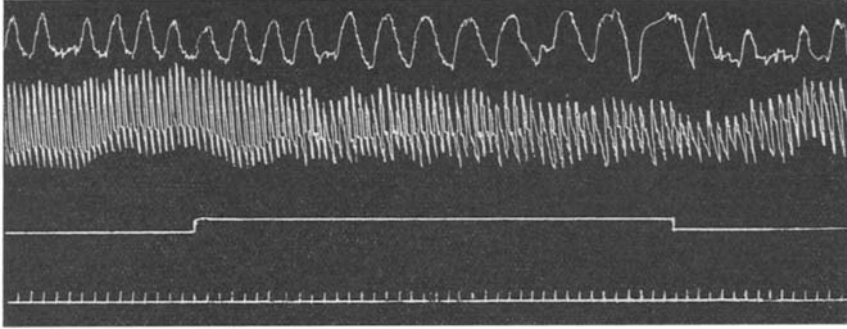


Abb. 2. G. H., postenzephalitischer Parkinsonismus nach einer 6tägigen Harminkur (0,02 g täglich). Sinusdruckversuch. Oben Pneumogramm, darunter Puls, Reizsignal und Zeit in Sekunden. Die Atmung sinkt während des Druckes von 24 auf 16, der Puls von 102 auf 82 in der Minute.

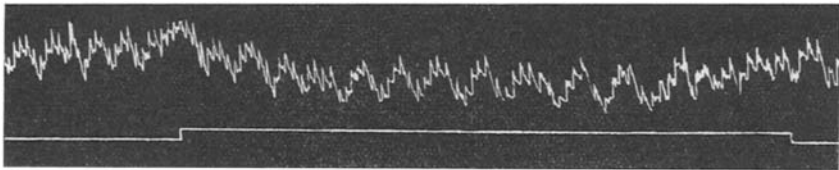


Abb. 3. G. H., postenzephalitischer Parkinsonismus. Plethysmogramm des rechten Armes. Druck auf den Sinus caroticus (32 Sekunden). Geringe Senkung der plethysmographischen Kurve.

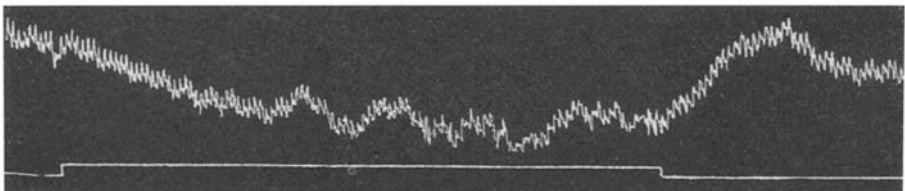


Abb. 4. G. H., postenzephalitischer Parkinsonismus. Nach einer 6tägigen Harminkur von 0,02 g täglich. Plethysmogramm des rechten Armes. Druck auf den Sinus caroticus (36 Sekunden). Der Reflex ist lebhafter als vor der Harminkur.

Diese wenigen Daten über den Einfluß des Harmins auf die Gefäße hat uns veranlaßt, mittels der plethysmographischen Methode diese Erregbarkeit am Menschen nach Harminbehandlung zu verfolgen.

I. In erster Reihe untersuchten wir den Reflex des Sinus caroticus. Hering hat gezeigt, daß der Druck auf den Sinus caroticus

(Verzweigungsstelle der A. carotis comm.) Blutdrucksenkung, Bradykardie und respiratorische Effekte hervorruft. In einer früheren Arbeit konnten

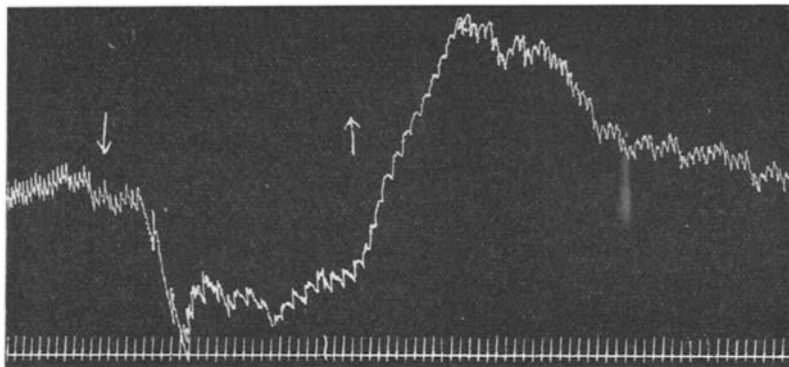


Abb. 5. A. T. seniler Parkinson. Okulo-vaskulärer Reflex vor der Harminkur. Plethysmogramm des rechten Armes. Bei ↓ Druck auf die Augen, bei ↑ Aufhören des Druckes. Lebhafter Reflex. Zeit in Sekunden.

wir zeigen, daß der Druck auf den Sinus, der »Sinusdruckversuch«, beim Menschen gleichzeitig auch eine Vasokonstriktion des Armes hervorruft, mittels der plethysmographischen Methode feststellbar (Marinresco und Kreindler). Für das Studium des Reflexes des Sinus caro-

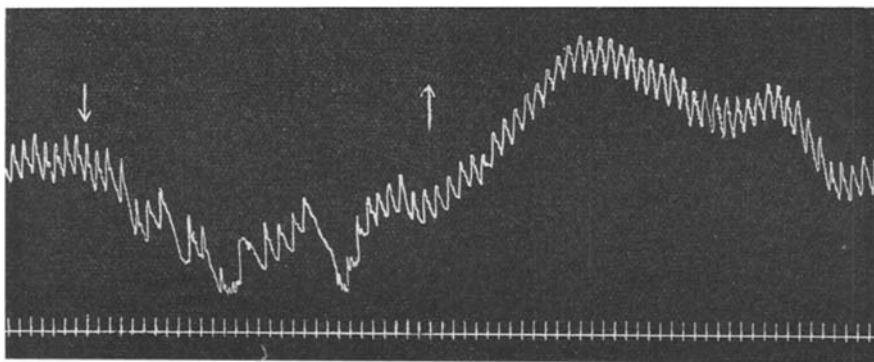


Abb. 6. A. T. seniler Parkinson. Plethysmogramm des rechten Armes. Behandlung mit Harmin 0,02 g täglich während 5 Tagen. Bei ↓ Druck auf die Augen, bei ↑ Aufhören des Druckes. Zeit in Sekunden. Der Reflex ist weniger lebhaft als vor der Harminkur.

ticus bedienten wir uns der simultanen graphischen Aufzeichnung des Plethysmogramms des Armes, des Pneumogramms und des Pulses. Parallel verfolgten wir die Schwankungen des Blutdruckes.

Bei den Postenzephalitikern fanden wir im allgemeinen, daß der Sinusdruckversuch eine kleinere vasodepressorische und herzhemmende

Wirkung hervorruft als beim Normalen (Abb. 1). Desgleichen ist auch die Vaskonstriktion am Plethysmogramm des Armes weniger bedeutend als normalerweise (Abb. 2). Unter dem Einfluß des Harmins scheinen nun diese schwachen Herz- und Gefäßreflexe sich zu verstärken. Insbesondere sind es die Gefäßreflexe des Armes (Plethysmogramm), die diese Verstärkung aufweisen. Folgende Graphiken erläutern dies (Abb. 3 und 4).

Das Harmin sensibilisiert also einigermaßen die Reflexe des Sinus caroticus. Auf diese Weise erklärt sich auch die Blutdrucksenkung und die Bradykardie, die wir während der Harminbehandlung feststellten.

II. Weiterhin untersuchten wir mittels der plethysmographischen Methode den okulo-vaskulären Reflex (Danielopolu), der darin besteht, daß beim Druck auf die Augen eine Vasokonstriktion der Gefäße der Arme auftritt, die von einer sekundären Vasodilatation gefolgt ist. Im Parkinsonsyndrom, sowohl im senilen als im postenzephalitischen ist dieser okulo-vaskuläre Reflex gesteigert. Das Harmin verursacht eine Abnahme dieses Reflexes. Nach einer längeren Harminkur ist die Vasokonstriktion, die durch den Druck auf die Augen ausgelöst wird, kleiner als vor der Kur (Abb. 5 und 6).

III. Wenn man einem normalen Menschen Eis auf den Thorax legt, so

bewirkt dieser Kältereiz eine Vasokonstriktion der Armgefäße, die nach dem Abnehmen des Eises von einer sekundären Vasodilatation gefolgt wird. Im postenzephalitischen Parkinsonismus sind diese Gefäß-

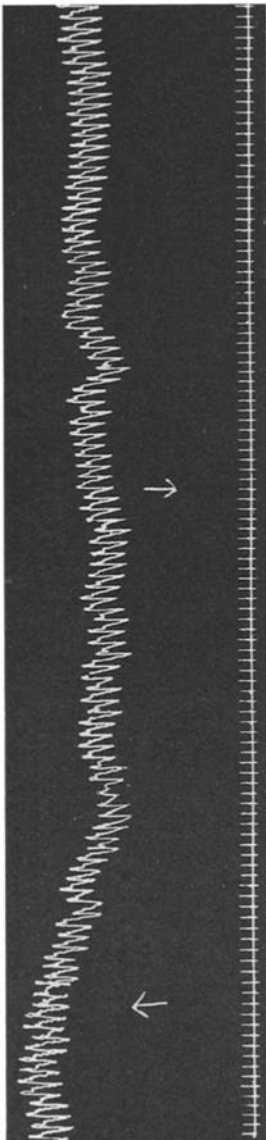


Abb. 7. D. Pof., postenzephalischer Parkinsonismus. Plethysmogramm des rechten Armes. Bei ↑ Eis auf den Thorax, bei ↓ Abnahme des Eises. Geringe Senkung der plethysmographischen Kurve. Zeit in Sekunden.

reflexe weniger intensiv und weniger lebhaft. Es dauert längere Zeit bis der Reflex sein Intensitätsmaximum erreicht und bis das normale Niveau erreicht wird bzw. bis die Oszillationen wieder ausgeglichen werden. Das Harmin besitzt nun die Fähigkeit, diese etwas trägen Gefäßreflexe auf Kältereize in einem gewissen Grade lebhafter und intensiver zu gestalten (Abb. 7 und 8).

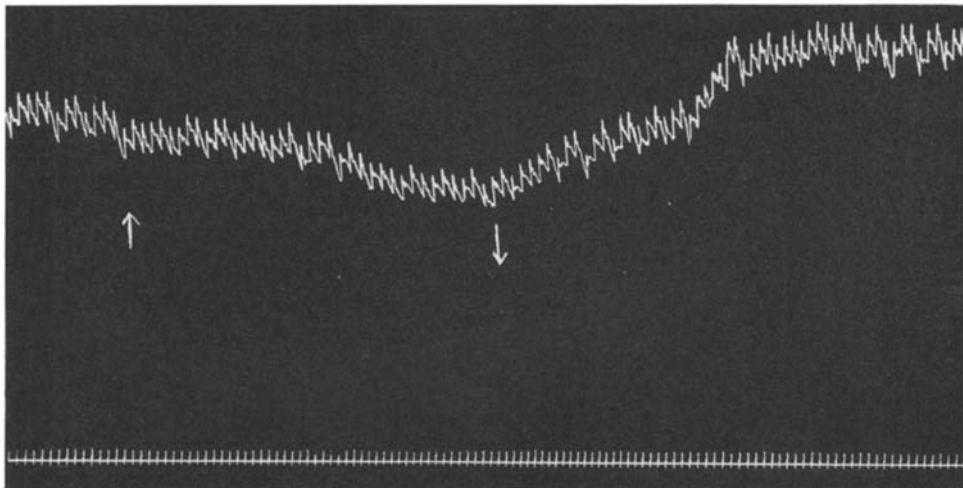


Abb. 8. D. Pof., postenzephalitischer Parkinsonismus. Nach einer 5tägigen Harminkur (0,02 g täglich). Plethysmogramm des rechten Armes. Bei ↑ Auflegen von Eis auf den Thorax. bei ↓ Abnahme des Eises. Reflex ist lebhafter als vor der Kur. Zeit in Sekunden.

IV. Die willkürliche Kontraktion der Vorderarmmuskeln unter dem Plethysmograph (Zudrücken eines Korkes in der geschlossenen Faust) zeigt uns, daß diese von vasomotorischen Erscheinungen begleitet ist (Athanasiu und Marinesco). Während der Kontraktion haben wir eine Vasokonstriktion, nach der Erschlaffung folgt beim Normalen eine kleine sekundäre Vasodilatation. Im Parkinsonsyndrom ist diese sekundäre Vasodilatation bei allen Kranken sehr groß (Abb. 9). Unter dem Einfluß des Harmins neigt dieses abnorme Plethysmogramm des Parkinsonkranken seine normalen Charaktere wiederzubekommen; die sekundäre Vasodilatation ist weniger groß als vor der Harminkur (s. Abb. 10, S. 310).

Zusammenfassend können wir also sagen, daß das Harmin die Gefäßreflexe weitgehend beeinflußt. Der Sinus caroticus, der die Ausgangsstelle für herzhemmende und vasodepressorische Reflexe ist,

wird sensibilisiert, der okulo-vaskuläre Reflex, der sich vorwiegend des Vagus als efferenter Bahn bedient, nimmt an Intensität ab, die Gefäßreflexe auf thermische Reize werden lebhafter, diejenigen, die die willkürliche Kontraktion begleiten, bekommen beim Parkinsonkranken ihren normalen Charakter wieder.

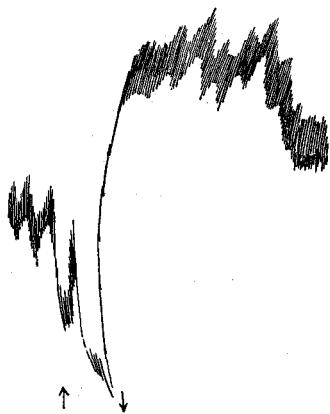


Abb. 9. D. Vas., postenzephalitischer Parkinsonismus. Plethysmogramm des linken Armes. Willkürliche Kontraktion der Flexoren (Faustschluß). Bei $\uparrow$ Kontraktion, bei $\downarrow$ Erschlaffung. Zeit in Sekunden. Sehr große sekundäre Vasodilatation. $\frac{2}{3}$ normaler Größe.

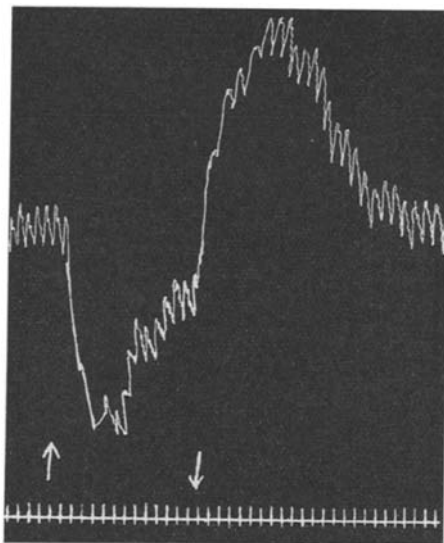


Abb. 10. D. Vas., postenzephalitischer Parkinsonismus. Plethysmogramm des linken Armes nach einer 4-tägigen Harminkur (0,02 g täglich). Willkürliche Kontraktion der Flexoren (Faustschluß). Bei $\uparrow$ Kontraktion, bei $\downarrow$ Erschlaffung. Zeit in Sekunden. Die sekundäre Vasodilatation ist geringer als vor der Kur.

D. Beeinflussung der Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems durch das Harmin.

Die oben beschriebenen Änderungen des Blutdruckes, des Pulses, der Atmung und der Gefäßreflexe infolge der Behandlung mit Harmin, sind als Folgen des Einflusses dieses Alkaloides auf das vegetative Nervensystem zu betrachten. Wir untersuchten die Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems, indem wir einerseits die Erregbarkeit des parasympathischen Systems mittels des okulo-kardialen Reflexes (Aschner) prüften, und diejenige des sympathischen Systems mittels der intravenösen Adrenalinprobe. Die Adrenalinprobe wurde nach der von uns empfohlenen Methode praktiziert: Intravenöse Injektion von 1 ccm. Adrenalinlösung 1 : 100 000. Injektionsdauer der Substanz

5 bis 10 Sekunden. Blutdruckmessung jede 15 Sekunden. In 2 Minuten kehrt der Blutdruck zu seinem Ausgangswert zurück. Bei einer Verdünnung von 1:100000 steigt der Blutdruck beim normalen Menschen mit 30—50 mm Hg; eine Blutdruckerhöhung unter 30 mm wird als Untererregbarkeit, eine solche von über 50 mm als Übererregbarkeit des Sympathikus betrachtet.

In früheren Untersuchungen haben wir zeigen können, daß sämtliche an postenzephalitischem Parkinsonismus leidende Kranke eine Vorherrschaft des Parasympathikus aufweisen. Sie sind Vagotoniker. Der okulo-kardiale Reflex, normalerweise 8—16 (d. h. der Druck auf die Bulbi verursacht eine Abnahme der Pulschläge um 8—16 in der Minute), ist bei ihnen zwischen 20—48 und mehr begriffen. Die intravenöse Adrenalinprobe in einer Verdünnung von 1:100000 verursacht eine Blutdrucksteigerung von nur 15—20 mm Hg.

Nach der Harminbehandlung unserer Kranken fanden wir, daß der okulo-kardiale Reflex an Intensität abnahm. So sank z. B. in einem Falle dieser Reflex von 46 auf 20, in einem anderen von 28 auf 24, oder von 18 auf 10, von 44 auf 32 usw. Die intravenöse Adrenalinprobe verursachte eine Blutdrucksteigerung, die im Mittel 35 mm Hg betrug (z. B. beim Kranken D. P. von 130 auf 170 mm, bei J. S. von 110 auf 160 mm, bei G. H. von 90 auf 115 mm usw.; s. Abb. 11).

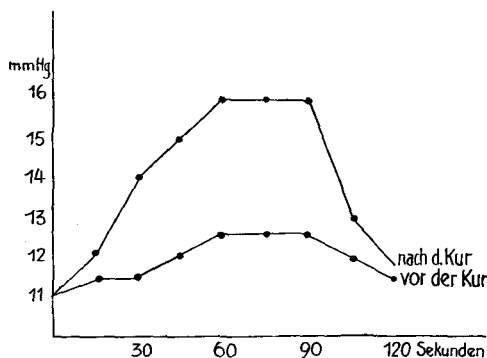


Abb. 11. A. F. postenzephalischer Parkinsonismus. Intravenöse Adrenalinprobe (Injektion einer Lösung 1:100 000, 1 cem) vor und nach der Harminkur.

Das Harmin hat also die Eigenschaft die Übererregbarkeit des parasympathischen Systems beim Postenzephalitiker zu dämpfen, und die Untererregbarkeit des sympathischen Systems zu steigern. Alle oben angeführten Tatsachen über die Änderungen des Blutdruckes, der Pulszahl, der Gefäßreflexe usw. zeigen, daß das Harmin das vegetative

System beeinflußt. Diese Wirkung auf das vegetative System kommt dem Postenzephalitiker zugute, denn sie übt sich gerade entgegengesetzt. jener Richtung aus, nach welcher bei diesem ein Übergewicht besteht.

E. Wirkung des Harmins auf das isolierte Froschherz.

Seto Fumio fand, daß das Harmin die glatten Muskeln des ausgeschnittenen Kaninchendarmes und -uterus sowie Herz und Skelettmuskel des Frosches lähmt. Wir gingen daran, diese Wirkung am Froschherzen näher zu präzisieren.

Auf das nach Straub isolierte Froschherz übt das Harmin folgende Wirkungen aus: Drei Tropfen einer Lösung von Harmin in Ringer im Verhältnis 1 : 100 000 verursacht eine diastolische Senkung der Kurve und schließlich bleibt das Herz in der Diastole stehen. Beim Auswaschen des Herzens mittels einer Ringerlösung beginnt dann dieses wieder zu schlagen (s. Abb. 12a). Wenn

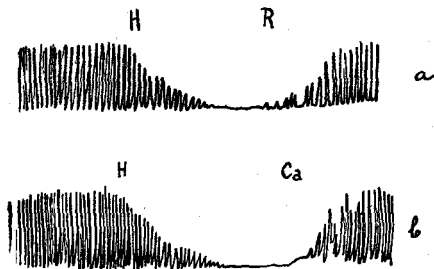


Abb. 12. a Bei H wird dem in Ringerschlagendem isolierten Froschherz Harmin (3 Tropfen einer Lösung von 1 : 100 000) hinzugefügt. Bei R Auswaschen mit Ringerlösung. — b Bei H Harmin wie bei a, bei Ca ein Tropfen einer Lösung von CaCl_2 in Ringer 1 : 100.

man einem in der Diastole durch Harmin aufgehaltenen Froschherz einen Tropfen einer Calciumchloridlösung (1 : 100) hinzufügt, nimmt es sofort seine Schläge wieder auf (s. Abb. 12b). Das Harmin übt also am isolierten Froschherz eine vagomimetische Wirkung aus, welche durch das Calciumnion umkehrbar ist.

Hervorzuheben ist der Gegensatz zwischen der experimentellen Wirkung des Harmins und seiner Wirkung am Menschen. Denn während es am isolierten Herzen vagomimetisch, d. h. vaguserregend wirkt, hemmt es beim Menschen die Übererregbarkeit des parasympathischen Systems.

F. Wirkung des Harmins auf die Erregbarkeit der Muskeln und Nerven der an Parkinson leidenden Kranken.

Wir haben in früheren Untersuchungen gezeigt, daß die Erregbarkeit der Muskeln und Nerven im postenzephalitischen Parkinsonismus, mittels der chronaximetrischen Methode untersucht, folgende Änderungen erfahren: 1. einen Chronaxieausgleich zwischen den antagonistischen Muskeln im proximalen Segment der Glieder; 2. eine Änderung

des normalen Verhältnisses zwischen den Chronaxien der antagonistischen Muskeln am Vorderarm und Unterschenkel; 3. einen Heterochronismus zwischen den Erregbarkeiten der Muskeln und Nerven; 4. eine allgemeine Tendenz zur Zunahme der Chronaxien parallel zur Schwere des Krankheitsprozesses.

Wir verfolgten die Chronaxieänderungen der Parkinsonisten unter dem Einfluß des Harmins sowohl im akuten Versuche, d. h. $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1 und 2 Stunden nach der Einspritzung sowie auch unter dem Einfluß einer längeren Kur von 10—14 Tagen. Tabelle 1 und 2 fassen die von uns an einigen Kranken gefundenen Werte zusammen.

Das Harmin hat also die Neigung, analog dem Skopolamin, die Chronaxien des postenzephalitischen Parkinsonisten zu den normalen Werten zurückzubringen. Unter seinem Einfluß wird das gestörte Verhältnis zwischen den Chronaxien antagonistischer Muskeln einigermaßen wieder hergestellt. Im Fall D. P. war z. B. das Verhältnis zwischen den Chronaxien des Extens. dig. zum Flexor dig. $0,23 \sigma : 0,18 \sigma = 1,3 : 1$ (statt $2 : 1$ wie beim normalen Menschen), und das Harmin brachte

Tabelle 1.

D. P., 21 Jahre alt. Postenzephalitischer Parkinsonismus.

	Vor der Harmin-injektion		$\frac{1}{4}$ Stunde nach 0,02 g Harmin		$\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injektion		1 Stunde nach der Injektion		2 Stunden nach der Injektion		Nach einer 10tägigen Kur	
	Rheo-base ¹⁾	Chro-naxie ²⁾	Rheo-base	Chro-naxie	Rheo-base	Chro-naxie	Rheo-base	Chro-naxie	Rheo-base	Chro-naxie	Rheo-base	Chro-naxie
iceps brachii, mot. nkt	20	0,23	25	0,28	23	0,32	22	0,28	—	—	23	0,28
iceps, mot. Punkt tens. dig. comm., erer mot. Punkt	65	0,32	80	0,36	82	0,24	80	0,32	83	0,24	72	0,23
xtens. digitalis nm., Nerv . . .	35	0,23	80	0,41	80	0,52	70	0,51	—	—	94	0,55
exor dig. comm., t. Punkt	32	0,32	39	0,36	65	0,41	72	0,58	—	—	81	0,64
st. lateralis, mot. nkt	73	0,18	38	0,28	55	0,36	52	0,28	54	0,32	55	0,36
kt	110	0,40	—	—	—	—	—	—	—	—	105	0,36
kt	72	0,23	—	—	—	—	—	—	—	—	101	0,28
astrocnem. lat., t. Punkt	78	0,96	—	—	—	—	—	—	—	—	83	0,78

1) In Volts.

2) In $\sigma = \frac{1}{1000}$ Sek.

schließlich dies Verhältnis auf $0,64 \sigma : 0,36 \sigma$, also nahe dem normalen Werte.

Am wenigsten durch das Harmin beeinflusst sind die bei unseren sämtlichen Kranken gefundenen erhöhten Chronaxien des Biceps. Ohne

Tabelle 2.

	J. M.			D. V.			G. H.			Normale Werte ($\sigma = 1/1000$ Sek.)
	Vor der Injektion	1 Stunde nach 0,2 g Harmin	Nach 12 tägiger Kur	Vor der Injektion	1 Stunde nach 0,02 g Harmin	Nach 10 tägiger Kur	Vor der Injektion	1 Stunde nach 0,02 Harmin	Nach 15 tägiger Kur	
M. biceps brachii, mot. Punkt . . .	0,18	0,18	0,18	0,18	0,16	0,14	0,28	0,20	0,18	0,08—0,16 σ
M. triceps, mot. Punkt	0,36	0,28	0,24	0,23	0,20	0,28	0,46	0,42	0,40	0,30—0,36 σ
M. triceps, mot. Punkt, Nerv . .	0,32	0,32	0,32	0,36	0,36	0,32	0,37	0,37	0,38	
M. extens. digitalis comm. ober. mot. Punkt	0,41	0,51	0,51	0,23	0,28	0,41	0,32	0,36	0,41	0,44—0,72 σ
M. extens. digitalis comm. ober. mot. Punkt, Nerv . .	0,44	0,44	0,50	0,41	0,41	0,40	0,54	0,54	0,50	
M. flexor. digitalis comm. mot. Punkt	0,20	0,36	0,36	0,18	0,18	0,20	0,20	0,28	0,36	0,20—0,20 σ

dem Skopolamin nach dieser Richtung hin gleichzukommen hat auch das Harmin die Neigung, die normalen Erregbarkeiten der Muskeln und Nerven des Parkinsonisten wieder herzustellen.

G. Wirkung des Harmins auf die Erregbarkeit des isolierten Ischiadikus-Gastroknemius-Präparates des Frosches.

Als Elektroden benutzten wir die von Cremer für solche Versuche angegebenen unpolarisierbaren Pinselelektroden in Paraffinkammern mit 10 mm Abstand. Wir bestimmten zuerst die Chronaxie des Nerven und des Muskels des Präparates und tauchten dann den Muskel für einige Zeit in Harminlösungen von verschiedenen Konzentrationen. Die Lösungen wurden immer in Ringerflüssigkeit gemacht.

Das Ergebnis war folgendes:

Muskel des Ischiadikus-Gastroknemius-Präparates mit
2:1000 Harmin-Ringerlösung behandelt.

	Rheobase	Chronaxie		Rheobase	Chronaxie
Vorher:			Nach 10 Minuten		
am Muskel	$5,36 \cdot 10^{-6} \text{ A}$	0,48 σ	am Muskel	$2,52 \cdot 10^{-6} \text{ A}$	0,20 σ
am Nerven	$2,16 \cdot 10^{-6} \text{ A}$	0,32 σ	am Nerven	$0,96 \cdot 10^{-6} \text{ A}$	0,24
Nach 5 Minuten:			Weitere 5 Minuten in einer Harmin- Ringerlösung von 2:100:		
am Muskel	$4,80 \cdot 10^{-6} \text{ A}$	0,32 σ	am Muskel	$1,56 \cdot 10^{-6} \text{ A}$	0,09 σ
am Nerven	$1,56 \cdot 10^{-6} \text{ A}$	0,26 σ	am Nerven nicht mehr erregbar.		

Das Harmin verursacht also eine Steigerung der Erregbarkeit vornehmlich am Muskel. Die Chronaxien des Muskels sinken bis zu einem Fünftel des Ausgangswertes, während diejenigen des Nerven nur bis zur Hälfte abnehmen. Infolgedessen entsteht nach einer gewissen Zeit ein Heterochronismus zwischen Muskel und zugehörigem Nerven, und dies erklärt die Unerregbarkeit des Nerven. Gleichzeitig nimmt die Rheobase sowohl des Nerven als auch des Muskels ab.

Es ist interessant zu erwähnen, daß das Skopolamin die Erregbarkeit des Nerv-Muskelpräparates in demselben Sinne beeinflußt wie das Harmin. Blumenfeldt, Sager und Köhler fanden, daß das Skopolamin die Nerven- und Muskelchronaxien herabsetzt, Herabsetzung, die mit der Dauer des Versuches weiter zunimmt, bei gleichzeitiger Zunahme der Rheobase. Obré hat unter Lapiques Leitung seinerseits auch gefunden, daß sich die Skopolaminwirkung am peripheren Nervensystem in dem Abfall der Chronaxie unter gleichzeitigem Anstieg der Rheobase äußert.

Zusammenfassung.

1. Die günstige Beeinflussung der klinischen Symptome des Parkinsonsyndroms durch das Harmin wird bestätigt.

2. Das Harmin verursacht sowohl beim normalen Menschen als auch im postenzephalitischen Parkinsonismus eine Zunahme der Erregbarkeit des vestibulären Apparates.

3. Die Blutdrucksenkung und die Bradykardie, welche das Harmin auslösen, sind der Ausdruck einer Erregbarkeitszunahme des Sinus caroticus. Das Harmin sensibilisiert sämtliche Reflexe des Sinus caroticus.

4. Die Gefäßreflexe (okulo-vaskulärer Reflex, Kältereizreflex, vasomotorischer Reflex der willkürlichen Kontraktion), die im Parkinsonsyndrom einen anormalen Verlauf haben, werden durch das Harmin günstig beeinflußt.

5. Das Harmin dämpft die Übererregbarkeit des parasympathischen Systems bei an postenzephalitischem Parkinsonismus leidenden Kranken und steigert die Untererregbarkeit des sympathischen Systems.

6. Auf das isolierte Froschherz übt das Harmin eine diastolische, vagale Wirkung aus, und diese wird durch das Calciumion aufgehoben.

7. Das Harmin hat die Tendenz, die pathologischen Chronaxien der Nerven und Muskeln im Parkinsonsyndrom zu ihren normalen Werten zurückzubringen, jedoch in kleinerem Maße als das Skopolamin.

8. Am isolierten Nerv-Muskelpreparat des Frosches verursacht das Harmin eine Abnahme der Muskel- und Nervenchronaxie. Die Abnahme der Chronaxie des Muskels ist viel größer als die Abnahme der Nervenchronaxie.

Literatur.

- Athanasiu, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1914, Bd. 77, S. 551. — K. Beringer, Nervenarzt 1928, Nr. 5; Die Beeinflussung des extrapyramidal motorischen Systems durch Banisterin, Dtsch. med. Wochenschr. 1928, Nr. 22, S. 908; K. Beringer und K. Wilmans, Zur Harmin-Banisterin-Frage, Ebenda 1929, Nr. 50. — Blumenfeldt, Sager und Köhler, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Skopolamins unter besonderer Berücksichtigung des Tonusproblems. Zeitschr. f. klin. Med. 1928, Bd. 107, S. 34. — Deceourt und Boequentin, Soc. méd. des Hôpit. de Paris, Sitzung vom 8. XI. 1929. — Fischer, Münch. med. Wochenschr. 1929, Bd. 11, S. 451. — Halpern, Über das Aktionsstrombild des Parkinsonsyndroms nebst Bemerkungen zur Pathologie dieser Störung und zum Aufbau der menschlichen Motorik. Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 1929, Bd. 88, S. 646; Der Wirkungsmechanismus des Harmins und die Pathophysiologie der Parkinsonschen Krankheit. Dtsch. med. Wochenschr. 1930, Nr. 16, S. 651. — Hering, Die Carotissinusreflexe auf Herz und Gefäße. Steinkopf, Dresden 1927. — Heymans, Le sinus carotidien et les autres zones vasosensibles réflexogènes, Paris 1929. — Hil and Worster-Drought, Lancet 1929, Bd. 2. — Kreindler, Der vegetative Tonus und seine pharmakologische Prüfung. Inaug.-Diss. Bukarest 1926. — Lampl, Kombinationswirkung von Harmin und Striasolan. Med. Klinik 1929, Nr. 35. — Lewin, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 1928, Bd. 129. — Lewin und Schuster, Ergebnisse von Banisterinversuchen an Kranken. Sitzg. d. med. Ges. Berlin vom 13. II. 1929; Dtsch. med. Wochenschr. 1929, Nr. 10. — Marinesco, Sager und Kreindler, Zur Pathogenese der Myasthenie, Zeitschr. f. klin. Med. 1930, Bd. 113, S. 404; Über Erregbarkeitsveränderungen der Muskel und Nerven im postenzephalitischen Parkinsonismus, Zeitsch. f. klin. Med. 1928, Bd. 107, S. 544. — Marinesco und Sager, Valeurs des tests pharmacol. végétatifs. Rev. neurol. 1926. — Marinesco und Kreindler, Über die Reflexe des Sinus caroticus in der Epilepsie, Klin. Wochenschr. (unter Druck). — Oubrè, Journ. de physiol. et de pathol. gén. 1914, Bd. 16. — Pineas, Klinische Beobachtungen über Harmin. Dtsch. med. Wochenschr. 1929, Nr. 22. — Rustige, Versuche mit Harmin bei Matenzephalitikern. Dtsch. med. Wochenschr. 1929, Nr. 15. — Schnster, Med. Klinik 1929, Nr. 14. — Seto Fumio, Über die Wirkung der Alkaloide von Pergamum Hamala, insbesondere des Harmalins. Folia pharmacol. japon. 1929, Bd. 11; Ref. Ber. über d. ges. Physiol. 1930, Bd. 54, S. 128.