

Psychiatrisch-Neurologische Universitätsklinik, Wien

PRINZIPIELLES ZUR PRÜFUNG VON PSYCHOPHARMAKA AM MENSCHEN

O. H. Arnold

Auch wenn dies von vielen nicht gerne akzeptiert werden mag, bleibt es eine Tatsache, daß die Wurzeln psychopharmakologischer Entwicklungen in den letzten 25 Jahren nicht von der systematischen Grundlagenforschung der Neurophysiologie, Biologie oder Pharmakologie her stammen, sondern, dass zufällige Beobachtungen oder Analogieschlüsse diese Entwicklung eingeleitet haben (Tab. 1).

Es liegt dies zweifelsohne daran, daß es bisher nicht gelungen ist, Psychotropie beim Menschen durch die Anwendung tierexperimenteller Verfahren mit Sicherheit vorauszusagen, geschweige denn detailliertere Wirkungszüge einer Substanz beim Menschen durch tierexperimentelle Verfahren vorher zu bestimmen. Damit soll keineswegs die beispiellose Entwicklung neuer Verfahren in der genannten Richtung am Tierexperiment mißachtet werden, zumal ja gewisse Ansätze in der gewünschten Vorhersagemöglichkeit durchaus erreicht worden sind. Aber sie beziehen sich doch in erster Linie auf psychische Leistungen auf der Basis primitiver Funktionen, wie Antrieb, Gestimmtheit und Affektivität, während schon die Vorhersage eines Effektes entgegen bestimmten menschlichen komplexen und höher organisierten Reaktionsweisen, wie zum Beispiel dem Syndrom der Depression oder gar des Wahnes, unmöglich sind.

Betrachtet man die letzten Entwicklungen, so kommen neue Substanzen mit vermuteter Psychotropie beim Menschen aus den Laboratorien der Chemiker nur dort, wo eine enge Zusammenarbeit mit den Klinikern und den dazwischen eingeschalteten Neurophysiologen und Pharmakologen organisiert ist. Synthetisiert wird in erster Linie nach Analogieüberlegungen, während der Neurophysiologe, mehr aber noch der Pharmakologe, sich weitgehend nach unserem Wissen um die Synapsenmechanik, beziehungsweise um die Organisation vegetativer Programme und ihre stofflichen Träger orientiert.

Gelangt nun nach mühsamen Synthesen im Labor und den daran anschliessenden Über-

tragungen dieser Synthese zur technologischen Brauchbarkeit die Substanz zum Tierversuch, so folgt noch ein langer und auch zeitlich ausgedehnter Weg, ehe sie zur ersten Prüfung am Menschen freigegeben werden kann.

Die teilweise dramatischen Erfahrungen der letzten Jahre (Marsilid, TP 19, Thalidomid) haben nicht nur zu einer erheblichen Verschärfung der Anwendungsvorschriften staatlicher Institutionen bei der Prüfung neuer Psychopharmaka geführt, sondern noch mehr den verantwortlichen Untersuchungsleiter derartiger Prüfungen vor schwere Entscheidungen gestellt. Wenn daher in den folgenden Ausführungen Maximalforderungen erhoben werden, so darf auf diese einleitenden Begründungen Bezug genommen werden.

Die folgende Übersichtstabelle zeigt den Untersuchungsgang bei der Prüfung von Psychopharmaka am Menschen. Er hat sich uns bei zahlreichen Prüfungen bewährt und wurde durch die Erfahrungen dieser Prüfungen immer weiter ausgebaut (Tab. 2).

Im Stadium der Vorversuche steht der Selbstversuch an erster Stelle, wobei das erste Problem die Dosis darstellt. Zwar besitzen wir anhand der Tierversuche und Analogien zu ähnlich konfigurierten Substanzen Anhaltspunkte, doch haben wir hier einige Überraschungen erlebt. So führte ein Tranquilizer mit Analogie zu einem anderen bei entsprechender Dosis zu einer derartig muskelrelaxierenden Wirkung, daß Gehen und Stehen durch Stunden kaum möglich war. Den Selbstversuchen schlossen sich Versuche freiwilliger geschulter Mitarbeiter aus dem Stab der Forschungsklinik an, wobei schon die ersten Dosisvarianzen vorgenommen werden können und sodann Versuche, bei denen die Substanz durch Tage wiederholt, eventuell mehrmals täglich zur Anwendung gelangt. Hier werden erstmals auch die im Schema biologischer Untersuchungen (Tabelle 3) zusammengestellten Untersuchungsmethoden mit herangezogen. Sehr wesentlich trägt zur Beurteilung der Wirkung der Einzelversuch mit polygraphischer

Registrierung bei. Nach dem Ergebnis dieser Vorversuche kann eine Substanz als für die Klinik schon ungeeignet abgelehnt werden, und dies war bei unseren Untersuchungen gar nicht so selten der Fall. Neu eingeführt haben wir einen einmaligen Doppelblindversuch mit Dosisvarianz, Vergleich mit analogen Substanzen und Einbau psychologischer Leistungs- und Projektionstests, der sich zur ersten Aufstellung eines Wirkungsspektrums und damit zur Bildung eines Symptomregister als sehr brauchbar erwiesen hat. Voraussetzung ist ein genügend grosses Kollektiv, mindestens 50 Versuchspersonen, die man in diesem Stadium der Untersuchungen schon aus interessierten Studenten der Medizin und Psychologie rekrutieren kann.

und, was wir nach den eingehenden Ausführungen nochmals unterstreichen möchten, die Bildung eines Registers allfälliger Nebenwirkungen. Die Pilot-Study bedient sich jener in der 3. Tabelle aufgeführten Untersuchungsmethoden zur Prüfung der rein körperlichen Wirkungsqualitäten.

Die Pilot-Study soll vorläufige Ergebnisse bringen, deren Beurteilung in einer Arbeitsbesprechung mit den Herstellern und unter eventueller Beiziehung der Spezialisten (Pharmakologen, Neurophysiologen) zu diskutieren ist. Erst dann kann die Entscheidung getroffen werden, ob eine weitere Prüfung sinnvoll, beziehungsweise zu verantworten ist. In einem bestimmten Fall fanden wir eine Prüfung sinnvoll und verantwortbar, doch scheiterte

Tab. 1. Wurzeln psychopharmakologischer Entwicklung

Psychodysleptica	LSD 25 ab 1940	Laboratoriumszwischenfall
Neuroleptica	Phenergan ab 1950 Reserpin ab 1954	Anaesthesie altindische Medizin
Antidepressiva Thymoeretica Thymoleptica	Hydrazine ab 1955 Imipramin ab 1957	Tuberkulosetherapie Zufallsbeobachtung
Tranquilizer	Myoscin ab 1950	Muskelrelaxanz

Sodann folgt die ja international schon üblich gewordene Pilot-Study, und damit erstmals die Anwendung an Patienten. Da manche Psychopharmaka in ihrem Wirkungsspektrum vor der Ausgangslage der vegetativen Programme, der psychischen Situation und eventuell auch vom Stadium der allfälligen Psychose in der Längsschnittbetrachtung erheblich abhängen, könnten bei der Prüfung an Patienten ganz andere Wirkungsqualitäten sichtbar werden. Wir haben daher in letzter Zeit schon in die polygraphische Registrierung Patienten einbezogen, die aus dem voraussichtlichen Hauptindikationsgebiet der zu prüfenden Substanz stammten.

Die Pilot-Study soll etwa 30 Fälle umfassen, wobei wir die Dosen schon nach den in der Vorversuchserie ermittelten Grenzwerten lenken können. Um nicht Vorurteil Platz zu geben, soll die Prüfung im vorläufigen Hauptindikationsgebiet vorerst auf der täglichen, genauen, aber formlosen Protokollierung der Wirkungen beruhen, die Studiendauer hat sich mit drei Monaten als ausreichend erwiesen. Erst die Pilot-Study gestattet die Bildung eines Registers der Wirkungsqualitäten der Substanz,

vorerst die Einführung an den Schwierigkeiten, die Laboratoriumssynthese zu tragbaren Kosten in eine technisch brauchbare umzuwandeln. Die weitere Prüfung unterblieb also. In einem anderen Fall ergab eine Substanz hoch interessante Qualitäten, jedoch ein derartiges Nebenwirkungsspektrum, daß wir einfach aus klinischer Verantwortung heraus die weitere Prüfung ablehnten. Schliesslich sei ein Fall erwähnt, in dem zwar die erwarteten Hauptwirkungen und auch tolerable Nebenwirkungen gefunden worden waren, jedoch die therapeutische Breite zwischen beiden gegenüber schon bekannten Substanzen signifikant geringer war, sodaß wir deshalb die weitere Prüfung ablehnten.

Die nun folgende erste Hauptprüfung bedarf eines genügend grossen Materials (100er-Serie) und vor allem einer genügend langen Laufzeit. Denn jetzt erst können Nebenwirkungen, die z. B. auf Kumulierung beruhen oder Nebenwirkungen qualitativ bedeutsamer Art, die nur präzenteuall selten beobachtet werden, überhaupt sichtbar werden. Es bestehen derzeit umfangreiche Bestrebungen auf der Welt, anhand von Symptomregistern der Krankheit

Tab. 2. Untersuchungsgang zur Prüfung von Psychopharmaka am Menschen

Untersuchungsstadium	Zeit-Mo-nate	Material	Zahl	Methoden	Dosis	Applikation	Bemerkungen
Vorversuche		1. Selbstversuch	3	Ohne Schema protokollierter Einzelversuch mit unabhängigen Versuchsleiter, eventuell Tonband, Film	Nach Tierversuchen, Analogien zu ähnlichen Substanzen	parenteral und per os	
		2. Versuchsgruppe freiwilliger, geschulter VP	10	ebenso	ebenso	ebenso	
		3. Mehrfach-Versuch (freiwillige VP)	5	ebenso	Gaben durch 8 Tage, Gaben mehrmals täglich	ebenso	Biologische Untersuchungen nach Schema
Versuche zum Wirkungsspektrum	▽ 4	4. Einzelversuche (freiwillige VP)	5	Polygraphische Registrierung von EEG, EKG, Puls, Blutdruck, psychogalvanischem Hautreflex	Einzelgaben	parenteral	
		5. Gruppenversuch (freiwillige VP)	50	Einmaliger Doppelblindversuch mit Dosisvarianz, Vergleich mit analoger Substanz, Einbau psychologischer Tests	inzwischen ermittelte Minimal bis Maximaldosen	parenteral und per os	Statistische Auswertung, Aufstellung vorläufigen Symptomregisters

Untersuchungs- stadium	Zeit Mo- nate	Material	Zahl	Methoden	Dosis	Applikation	Bemerkungen	
Kontroll- studien	— ▽ 30	10. Erste Mitteilung						
		11. wie unter 8.	jeweils 100	Wie bei erster Hauptprüfung, jedoch durch andere klinische- und Forschungs-Zentren	Wie bei erster Hauptprüfung			
	Klinische Routineprü- fung	— ▽ 48	12. Erstes Symposium mit Vergleich der Ergebnisse Mitteilung der Längsschnitts-Toxizitäts- und Prüfungen auf teratogene Effekte durch Hersteller, Besprechung des Neben- wirkungsregisters, Besprechung der Endergebnisse					
			13. An Patienten aller Indikationen	je nach Möglichkeit	Wie bei erster Hauptprüfung, einschliesslich der Erfahrungen des Symposiums, an ausgewähl- ten Kliniken und Krankenhäu- sern, Dauer mindestens ein Jahr	Wie bei erster Hauptprüfung, einschliesslich der Erfahrungen des ersten Symposiums		
			14. An ambulanten Patienten	100	Kartothekkarten-Protokollie- rung unter Benützung der ge- wonnenen Symptomregister	untere Dosis- grenze	peroral	Auswahl biologischer Untersuchungen nach Schema
		15. Zweites Symposium mit Vergleich der Ergebnisse Erfahrungen an mindestens 1000 Fällen aller Indikationen, 3 Jahresgaben in kontrollierten Einzelfällen						
		16. Freigabe zur allgemeinen Verwendung						

Tab. 3. Schema biologischer Untersuchungen bei der Prüfung von Psychopharmaka

Untersuchungs- methode	vor Therapiebeginn	Täglich	Wöchentlich	Monatlich	nach Therapieende
Klinisch-internistische Allgemeinuntersuchungen	*			*	*
EKG	*(eventuell zu Forschungszwecken)			*	*
Neurologischer Status	*			*	*
EEG	*(eventuell zu Forschungszwecken)			*	*
Fundusbefund	*				*
Untersuchung der Haut	*				*
Lichtexposition der Haut gegen Ultraviolett	*			*	*
Herz-Lungen-Übersichtsröntgen	*				*
Blutbild:					
komplettes rotes Leukozyten, Zahl, Differential	*			*	*
BSR	*		*)	*	*
Harnbefund (Zucker, Eiweiss, Sediment, Urobilinogen)	*		*)	*	*
Haematokrit	*		*	*	*
Prothrombinzeit	*		*	*	*
Elektrolyte (Na, K, Chloride, ev. Calc.)	*		*	*	*
Blutzucker	*		*	*	*
Blutelektrophorese	*		*	*	*
Weltmann	*		*)	*	*
Thymol	*		*)	*	*
Takata	*		*)	*	*
Bilirubin (Serum)	*		*)	*	*
SGOT	*		*	*	*
SGPT	*		*	*	*
Alkalische Phosphatase	*		*	*	*
RN	*		*	*	*
Blutdruck	*		*	*	*
Puls	*	*)	eventuell Schellong-Test 2mal	*	*
Temperatur	*			*	*
Körpergewicht	*			*	*

*) = 2mal wöchentlich in der Pilot-Study

des Hauptindikationsgebietes, solchen der erstrebten Hauptwirkungen der Substanz und unter Einschluss von Nebenwirkungsregistern, systematische Unterlagen zur automatischen statistischen Datenverarbeitung zu gewinnen. Zweifelsohne gehört diesen Methoden die Zukunft. Die alte Weisheit, daß aus statistischen Ergebnissen letztlich nicht mehr herausgeholt werden kann, als im Eingangsmaterial prinzipiell enthalten ist, gilt hier im besonderen Maße: Die beste statistische Datenverarbeitung kann nicht die exakte klinische Beobachtung ersetzen, sondern muss auf ihr basieren. Wir halten an der Notwendigkeit der zwanglosen klinisch-psychopathologischen Protokollierung fest. Immer grössere Bedeutung gewinnen Methoden der Neurophysiologie, insbesondere der automatischen Frequenzanalyse und folgenden Auto- und Cross-Korrelation des EEGs, aber auch entsprechende Verarbeitungen des EKGs. Dies ist verständlich, wenn wir bedenken, daß die Synapsenmechanik bei allen Psychopharmaka im Mittelpunkt des Interesses steht und gerade diese neurophysiologischen Methoden nach der Synapsenmechanik hin zielen. Aus gleichem Grunde sind biochemische Tests im kommen, die sich mit den entsprechenden Überträgerstoffen auseinandersetzen, sei es am Gesamtorganismus, sei es an Substraten der Peripherie, oder sogar zentraler Apparate (Implantation von Mikropipetten). Die technisch einfacheren Methoden der psychologischen Tests sollen jedoch keineswegs hintangesetzt werden. Erst die Hauptserie vermag eine Prüfung des Indikationsbereiches zu geben. Schlagworte von Syndromdiagnose, Zielsymptomen, mehrfacher Orientierung, beinhalten letztlich alte klinische Erfahrungen und Grundsätze, die auch schon etwa bei der Prüfung des Luminals angewandt worden waren. Mit dem Ersatz der Schärfe klinischer Beobachtung durch den geschulten und erfahrenen Kliniker durch Tests und Datenverarbeitung griff eine zunehmende Unsicherheit in der Beurteilung psychopathologischer Wirkungsqualitäten um sich, die man durch mehrfach Parallelstudien an verschiedenen Untersuchungsstätten und nicht zuletzt durch das „Allheilmittel“ des Doppelblindversuches zu kompensieren versuchte. Wir prüften einst im Doppelblindversuch an einer Gruppe von Patienten LSD 25. (30 Gamma per os) Der Beurteiler beging keinen einzigen Fehler: Er orientierte sich an den weiten Pupillen. Doppelblindversuche haben zur aktuellen Querschnittsprüfung nur dort Sinn, wo nicht vegetative oder motorische Phänomene offensichtlich werden, und bei Längsschnittsprüfungen nur

dort, wo nicht derartige Phänomene kumulativ in den Vordergrund treten.

Der ersten Hauptprüfung wird meistens eine Prüfung an anderen Indikationsgebieten parallel geschaltet; seit Kuhn durch seine subtilen Beobachtungen den Antidepressiva-Effekt entdeckte, scheint eine solche Prüfung an benachbarten Indikationsgebieten nahezu verpflichtend.

Man hat bekanntlich die ersten Erfolge nach der Einführung von Neuroleptika in die Therapie der Schizophrenie als Revolution in der Psychiatrie zu feiern versucht. Tatsächlich hat die Anwendung dieser Medikamente Einflüsse auf die Organisation und den Betrieb unserer psychiatrischen Kliniken und Krankenhäuser gehabt und auch den Längsschnittablauf schizophrener Psychosen zu variieren vermocht, indem an Stelle kontinuierlicher Anstaltsaufenthalte bei etwa 50% der Fälle ein Wechsel zwischen Anstalt und häuslicher Pflege erreicht wurde und etwa ein Viertel der Fälle eine Verkürzung jener initialen kontinuierlichen Aufenthaltstrecken in den Anstalten erfuhr, an die sich ambulante Rehabilitationsmaßnahmen anschließen können. Aber die Neuroleptika, ja überhaupt die Anwendung der Psychopharmaka hat zu keiner Reduktion der Psychiatrie geführt.

Entscheidend bleibt der Einbau neuer Techniken in jene Gesamtbehandlungspläne, die auf der subtilen Studie der Pathomechanismen der jeweiligen Erkrankung beruhen, und in denen jeweils die integrierende, Verbindung biologischer Basistherapien, psychotherapeutische Maßnahmen und der sogenannten „Soziotherapie“ angewandt werden muß.

Es bleibt daher ein besonderes Anliegen der ersten Hauptprüfung, zu prüfen, wie weit das jeweilige Präparat in den Gesamtbehandlungsplan eingebaut werden kann, wie weit es solche Pläne im Detail oder in der Langstreckenplanung modifiziert, und letztlich welcher Stellenwert ihm am Gesamtergebnis der geplanten Ganzheitsbehandlung zukommen kann.

Die schon erwähnten Erfahrungen mit Nebenwirkungen fordern als weiteres wesentliches Ziel der ersten Hauptprüfung die Erstellung eines wirklich suffizienten Nebenwirkungsregisters. Das in Tabelle 3 gegebene Schema biologischer Untersuchungen mit seinen Forderungen noch einer Reihe von Teiluntersuchungen vor Therapiebeginn und nach Therapieende und weiteren täglich, zweimal wöchentlich oder monatlich vorzunehmenden Tests, stellt eine Liste der systematischen Routineuntersuchungen dar, die entsprechend allfälligen

besonderen Nebenwirkungen natürlich noch durch Spezialuntersuchungen fallweise ergänzt werden müssen.

Die erste Mitteilung dieser Erfahrungen für die Kollegenschaft der Fachkollegen und der interessierten Kollegen anderer Fachgebiete sollte sich auf eine solche erste Hauptprüfung mit den genannten Bedingungen stützen. Bei interessanten, durch neue Präparate erstmals sichtbar gemachten Wirkungen oder Wirkungskomplexen bleibt der Untersuchungsgruppe natürlich das Recht einer vorläufigen Mitteilung unbenommen, die schon anhand der Pilot-Study oder der ersten Selbstversuche durchgeführt werden kann, wenn nur der Charakter der Vorläufigkeit dieser Mitteilung und die Tatsache hervorgehoben werden, daß die Prüfung dieses Präparates noch aussteht, so daß es einem grösseren Untersucherkreis vorerst nicht zugänglich gemacht werden kann.

Wie aus der Tabelle 2 ersichtlich ist, werden im allgemeinen bis zu einer solchen ersten Mitteilung 1½–2 Jahre der Prüfung vergehen. Auf Grund dieser Mitteilung werden nun jeweils an gleichgroßem Material und unter den gleichen Bedingungen Kontrollstudien an Spezialkliniken und Forschungszentren durchgeführt werden können. Der Vergleich der Ergebnisse sollte — dies hat sich in den letzten Jahren als außerordentlich fruchtbringend erwiesen — auf einem speziellen Symposium durchgeführt werden. Erst die Diskussion aller beteiligten Prüfer gibt ein wirklich umfassendes Bild, das durch die Vergleiche einfacher Zahlen auf dem Papier niemals ebenso entstehen kann. Wir halten es für nicht notwendig, daß der Hersteller langfristige, womöglich über mehrere Generationen geführte Studien über allfällige teratogene Effekte vor der Durchführung einer Pilot-Study und ersten Hauptprüfung beziehungsweise Kontrollprüfung an Spezialkliniken vorlegen muss. Die genannten Prüfungsinstitutionen werden selbstverständlich das Medikament nicht Graviden oder auch Stillenden zugänglich machen. Andererseits haben Längsschnitts-Toxizitäts-Studien an Tieren uns nicht davor bewahrt, zu sehen, daß etwa Veränderungen an der Haut oder am Fundus beim Menschen bei langdauernder Anwendung beobachtet werden. Zur Feststellung der chronischen Toxizität genügen Tierversuche über ein Jahr, die durchaus parallel mit der pharmakologischen, neurophysiologischen und biochemischen Prüfung vor Beginn der Menschenversuche geführt werden können. Andererseits würde die Übergabe einer neuen Substanz an den Kliniker zu Tierstudien führen, die schon für sich einen Zeitraum von

3–4 Jahren beanspruchen und damit das von uns aufgestellte Zeitraster bis zur Übergabe wesentlicher Präparate an die Allgemeinheit um Jahre verlängert werden. Da das erste Symposium nach dem genannten Zeitraster ohnehin erst etwa 2½ Jahre nach Beginn der ersten Versuche abgehalten werden kann, stehen dem Hersteller für die genannten Längsschnittuntersuchungen etwa dreieinhalb Jahre zur Verfügung.

Die klinische Prüfung läßt sich freilich dann um etwa ein Jahr beschleunigen, wenn man nach Vorliegen einer Pilot-Study schon die erste Hauptprüfung parallel an mehreren Institutionen durchführen läßt, doch erfordert dies prinzipiell das Vorhandensein einer genügend großer Anzahl eingerichteten Spezialkliniken und Forschungszentren. Im europäischen Raum wird das nur durch eine interklinische Zusammenarbeit mehrerer Länder möglich sein, wenngleich wir die Erfahrungen des Deutschen Fünferinges oder der Antidepressiva-Prüfung durch mehrere Schweizer Kliniken hier besonders unterstreichen möchten. Aber hier handelt es sich doch um medizinisch besonders günstig gelagerte Ausgangssituationen, und unter Umständen wird für den Materialvergleich eine internationale Zusammenarbeit eine bessere Streuung und damit letztlich Ergebnisse größerer Allgemeingültigkeit bringen.

Die nunmehr folgende klinische Routineprüfung soll eine noch größere Streuung des Indikationsbereiches einbeziehen und hier können allgemeine Abteilungen und Krankenhäuser schon wertvolle Beiträge leisten, insbesondere, da sie unter Umständen über ein doch weiter gestreutes Ausgangsmaterial verfügen als spezielle Forschungsinstitutionen. Parallel werden hier die ersten Studien an poliklinischem Material geführt werden müssen. Es sei hier eine kritische Betrachtung zur Prüfung an ambulantem Material eingeführt. Selbst bei der Prüfung relativ „harmloser“ Tranquilizer hat sich eine primäre Prüfung an ambulantem Material als mit einem ernstesten, erwogenem Risiko nicht vereinbar erwiesen. Freilich wird schon in der ersten Hauptstudie das Präparat jenen Patienten weitergegeben werden, die die Klinik gebessert oder geheilt verlassen, und dann an jenen weiter erprobt werden. Aber hier erfolgt die Kontrolle noch durch die gleiche Stelle, die die klinische Prüfung begonnen hat und das Fallmaterial ist ausgewählt, und im allgemeinen, abgesehen vom Nosologischen, auch hinsichtlich der Persönlichkeiten und der sozialen Gegebenheiten wohl bekannt.

Wir lehnen also prinzipiell die primäre

Prüfung im Sinne einer ersten Hauptprüfung durch Polikliniken oder gar frei praktizierende Ärzte ab, wenn es sich um Psychopharmaka handelt. Freilich streben wir die Mitarbeit einer Anzahl von Fachkollegen in der Praxis bei der Prüfung an, insbesondere, wenn wir Fälle aus der klinischen Therapie wieder in die Obhut des vorher zuständigen Fachkollegen überleiten wollen. Es wäre überhaupt wünschenswert, um das Zentrum der Mutterklinik einen Kreis von Fachkollegen zu haben, die aus dieser hervorgehen und nunmehr weiter mit ihr zur Betreuung dieses Krankengutes zusammenarbeiten können. Dort wo eine solche Zusammenarbeit besonders eng organisiert ist, wird man also diese Fachkollegen schon während der ersten Hauptprüfung zur Mitarbeit heranziehen können. Dann kann man ihnen während der klinischen Routineprüfung schon die Rolle eines Prüfers zur primären Anwendung an ambulantem Krankengut zuerkennen. Wo jedoch diese günstigen organisatorischen Verhältnisse nicht bestehen, können wir einem solchen Verfahren nicht zustimmen.

So wird man schließlich nach einer Laufzeit von etwa vier Jahren aller dieser Prüfungen zur endgültigen Beurteilung gelangen. Dies sollte wieder auf einem speziellen Symposium vorgenommen werden, eventuell auch in Kombination mit einem internationalen Kongreß. Mindestens tausend exakt geprüfte Fälle müssen vorliegen und diese Fälle sollen sich aus dem Hauptindikationsgebiet ebenso rekrutieren, wie inzwischen erschlossenen weiteren Indikationsbereichen. Nunmehr müssen auch über drei Jahre kontinuierlich medizierte, genau kontrollierte Einzelfälle vorliegen, wobei insbesondere auf die in letzter Zeit entdeckten Nebenwirkungen geachtet werden muß, wie z. B. das Auftreten eines terminalen Pseudoparkinsonsyndroms nach Absetzen der Medikation, das Auftreten von Fundusveränderungen, und von Hautveränderungen. Auch Erfahrungen mit Medikamentenkombinationen und Kombinationen des Präparates mit anderen Behandlungsmethoden müssen nun schon ausreichend bestehen. Es werden nunmehr zunehmend Einzelfälle bekannt, bei denen zufällige Unverträglichkeiten zwischen Psychopharmaka und anderen Substanzen entdeckt wurden, wie z.B. die gegenseitige Interferenz von Antibabypille und Antidepressiva. Man wird daher vor der endgültigen Beurteilung derartige, nur an einem großen Material erstmals sichtbare Besonderheiten beurteilen müssen.

Wenn wir zusammenfassen, so ergibt sich

vorers. die Schwierigkeit, ein Kompromiss zwischen den in Tabelle 2 aufgeführten Notwendigkeiten und der sich daraus ergebenden Dauer der Prüfungen und damit Dauer der Zeit zu finden, die von der Synthese einer neuen Substanz bis zur Freigabe dieser Substanz für die Allgemeinheit ergehen muss. Aus der Tabelle ergibt sich, daß wir bei einem Psychopharmaka eine Freigabe für die allgemeine Verwendung erst nach vier Jahren erreichen können und dazu kommen noch rund zwei Jahre, die der Hersteller bis zur erstmaligen Anwendung am Menschen aufwenden muss. Es scheint, daß wir nur jenes knappe Jahr einsparen könnten, daß sich aus der gleichzeitigen ersten Hauptprüfung an mehreren parallelen Kliniken und Forschungszentren erreichen liesse. An der Dreijahres-Forderung für kontinuierliche Gaben müssen wir aber vor der Freigabe zur allgemeinem Verwendung mindestens in Einzelfällen festhalten. Wir würden dieses Jahr also nur sparen können, wenn wir schon aus dem Material der Pilot-Study jene Fälle auswählen, bei denen wir die kontinuierliche Dreijahrestherapie durchführen möchten. Man könnte fragen, ob

eine derart lange kontinuierliche Gabe überhaupt notwendig sei. Die bisherigen Erfahrungen mit Psychopharmaka zeigen eindeutig, daß wir in einem erheblichen Prozentsatz der Fälle bei psychischen Störungen mit derartigen Dauergaben werden rechnen müssen.

Wir sind uns bewußt, daß wir in der vorliegenden Stellungnahme Maximalforderungen aufgestellt haben. Zweifelsohne haben wir nicht alle Möglichkeiten der Gegenwart, geschweige denn der Zukunft mit unseren Forderungen ausschöpfen können und die Weiterentwicklung differenzierter Methoden werden uns vielleicht manches davon erleichtern. Insbesondere dürfen wir die Weiterentwicklung von Methoden am Tier erwarten, die für die Beurteilung der Erfahrung der Psychotropie am Menschen besser verwertbar sein werden und gewisse Ansätze zeigen sich hier durch die Beiträge der vergleichenden Verhaltensforschung (Etologie).

Wir glauben aber nicht, daß sich bei der Prüfung von Psychopharmaka an den aufgezeigten Grundsätzen prinzipielle Änderungen ergeben werden.

O. H. A., Wien, Psychiatrisch-Neurologische Universitätsklinik

Haberlandt, W. F.: Some Points on the Cause of Suicides. Tübingen, Germany.

Genetické studie o fenoménu suicidia se setkávají s metodickými obtížemi. Jednotlivé případy zkreslují pohled, protože jsou vybírány na základě zajímavosti a reprezentativní série byly zkoumány jen vzácně (párů dvojčat a rodokmenů). Autorova vlastní analýza má za základ sérii 150 párů dvojčat bez výběru, které byly v pozorování déle než čtyřicet let. U čtyř z těchto párů jsou pokusy sebevraždné, u dvou rodin jsou suicidia a endogenní deprese, jeden pár dvojčat je konkordantní pro faziokou melancholii. Ve srovnání s poměrem suicidentů 1:5000 v západoněmecké populaci je tento poměr v autorově

sérii po statistické korekci 1:50. Přehled suicidiálních případů dvojčat ze světové literatury ukazuje diskordanci pro suicidium na 98 dizygotických párech a konkordanci v 18 % z padesáti spolehlivě monozygotických párů. Toto procento konkordance se zvyšuje na 28 %, zahrnují-li se případy suicidia jednoho partnera a suicidiálního pokusu druhého partnera. Rodinné hromadění případů sebevražd bylo popsáno často, ale tento genealogický materiál se nehodí pro statistické zpracování a zhodnocení. Z hlediska populační genetiky je pozoruhodná stálost křivky suicidů v NSR během posledních decenní. To také dovoluje závěr, že endogenní faktory jsou rozhodující pro příčiny sebevražd. B. Žák