

Aus der Psychiatrischen und Universitäts-Nerven-Klinik zu
Königsberg i. Pr. (Direktor: Geh.-Rat E. Meyer.)

Ueber die Harminwirkung im Selbstversuch.

Von Dr. L. Halpern, Assistent der Klinik.

Keine, wenn noch so eindringliche, Versenkung kann einen so unmittelbaren Einblick in das innere Getriebe eines Kranken gewähren wie das Selbsterleben. So wird in letzter Zeit der Selbstversuch mit Rauschgiften mehrfach angewandt zur künstlichen Erzeugung von pathologischen Geisteszuständen, um sie auf ihren psychologischen Gehalt zu untersuchen, ebenso um über die spezielle Art der Giftwirkung auf das Zentralnervensystem pharmakologischer Aufschluß zu gewinnen. Aber über das Theoretische hinaus hat der Psychiater und Neurologe am Selbstversuch auch praktisches Interesse, um nämlich der Wirkung eines Pharmakons am Krankenbett die richtige Deutung zu geben. Im Verfolg von therapeutischen Versuchen war gerade dieser Gedanke leitend, auch die Wirkung des Harmins, des erst kürzlich in die Klinik eingeführten Alkaloids der Steppenraute, im Selbstversuch zu erproben, wovon hier, über das Wesentliche seiner Wirkung beim Normalen, in aller Kürze Mitteilung gemacht werden soll.

Die Selbstversuche erstreckten sich auf eine Dauer von zwei Wochen und wurden mit verschiedener Dosierung vorgenommen. Im Gegensatz zum Kranken, bei dem die Dosierung je nach der Schwere des Syndroms von Fall zu Fall schwankt, wird sie wohl beim Normalen mit geringen Ausnahmen stets die gleiche sein. In diesem Fall wurden die Versuche durchgeführt bei einer Einverleibung von Harmin Merck in der Dosierung von 0,02; 0,03; 0,04 per os und 0,01; 0,02; 0,03 subkutan. Die reine Rauschwirkung beim Fehlen von Nebenwirkungen erreichte ihr Optimum bei der Dosis von 0,01 subkutan, von wo an die zu erzielende reine Rauschwirkung abnahm und die Nebenwirkungen zunahm. Demnach soll auch die Rede sein von einer physiologischen Dosis (0,01), einer Grenzdosiz (0,02) und einer toxischen Dosis (0,03). Die Zeitdauer von der Einverleibung des Harmins bis zum Auftreten der ersten Erscheinungen hing von der verschiedenen Applikationsform ab, je nachdem, ob sie oral oder subkutan geschah. Während bei oraler Verabreichung die Wirkung verhältnismäßig langsam eintrat, setzte sie bei der subkutanen Einverleibung nach 10–15 Minuten schroff ein. Die optimale Wirkung hielt im Durchschnitt 2 Stunden an, während die Nachwirkung oft noch tagsüber zu spüren war.

Der Eintritt der Wirkung vollzog sich bei der physiologischen Dosis scheinend, ohne daß der Uebergang deutlich wahrgenommen werden konnte. Hingegen war der Uebergang bei der Grenzdosiz klar zu empfinden. „Die Wirkung trat plötzlich mit einem Schub, in der Mitte eines Gesprächs ein, in der Form einer momentanen Empfindung, etwas sei nicht in Ordnung, worauf als nächste Reaktion ein unruhiges Sichumdrehen in der Umgebung folgte; dies gleichsam, als eine Frage, die wohl gemerkt kein Objekt eines geordneten Denkkates war: Wo ist die Ursache der eingetretenen Aenderung, in der Umgebung oder in mir? ...“

Der eigentliche Wirkungseffekt tat sich kund auf seiner Höhe in einer auffallenden Leichtigkeit im gesamten motorischen Verhalten. „Der Versuchsperson fiel es schwer, auf ihrem Platze zu bleiben und ihrer geistigen Arbeit nachzugehen. Es setzte ein verstärktes Bewegungsbedürfnis ein, das sich in einem ziellosen Auf- und Abgehen im Zimmer auslöste. Am besten fühlte sich die Versuchsperson während des physiologischen Harminrausches im Freien, wenn sie vom Straßenstrudel mitgerissen wurde. Sie fühlte, wie jede Handlung subjektiv-körperlich leicht vonstatten ging. Zugleich aber blieben die Bewußtseinsvorgänge von dieser berausenden Leichtigkeit unberührt. Klare Einsicht herrschte in der ganzen Rauschdauer vor, und eine Vernebelung des Bewußtseins im Sinne einer Euphorie trat währenddessen niemals auf. Aber auch die erwartete Belebung und Steigerung der psychischen Energien blieb stets aus. ...“

Die nähere Analyse der Eigenbeobachtungen im Selbstversuch bietet einen tieferen Einblick in den inneren Wir-

kungsmechanismus des Harmins. Zunächst sei hier bemerkt, daß für die Verwertung der Beobachtungen in diesem Sinne nur die im Rahmen des Physiologischen sich abspielende Harminwirkung maßgebend sein kann, während den Erscheinungen toxischer Natur untergeordnete Bedeutung zukommt. Danach liegt es auf Grund unserer Kenntnisse vom motorischen System nahe, den als willkürlich erlebten Bewegungs- und Tatendrang im Harminrausch durch eine Erregung der Hirnrinde zu erklären, was jedoch nur mit einer Einschränkung gelten kann. Normalerweise ist im Motorischen Physisches und Psychisches eng aneinander gebunden. Zur Realisierung einer Willenshandlung tritt ein komplizierter psychophysischer Apparat in Funktion, dessen Hauptfaktor die psychische Energie ist, die die Persönlichkeit repräsentiert, und die Erfolgsorgane, die motorischen Werkzeuge, in ihrer Gewalt hat. Das Harmin wirkt aber nach meiner Beobachtung sicher nicht im Sinne einer erhöhten Auslösung von psychischen Energien, die eine stärkere Dienstbarmachung des Motoriums unter die Macht des Willens auf psychischem Wege veranlassen würde, sondern stellt sich in seiner Wirkung vielmehr unabhängig von der Aktivierung der psychischen Persönlichkeit. Das Harmin greift aller Wahrscheinlichkeit nach das motorische System in seiner zentralen kortiko-motorischen Regulation direkt an, in dem es darauf lediglich wie ein Reizagens wirkt und die motorischen Zellen auf physiologischem Wege in einen erhöhten Erregungszustand versetzt. Durch die Reizung der zentralen Sphäre gerät das gesamte Muskelsystem in eine motorische Alarmbereitschaft, die sich in der erwähnten subjektiv empfundenen Leichtigkeit kundgibt. Daraus resultiert im physiologischen Harminrausch der Zustand einer gesteigerten Ansprechbarkeit des Motoriums von sich aus, die ihrerseits wieder schon auf die leisesten Regungen des Willens reagiert, sogar dann, wenn diese nicht einmal ihre ganze Bewußtseinshöhe erreicht haben. Wenn man bedenkt, daß dadurch der Weg für jede mögliche Art von Kurzschnurhandlung gebahnt ist, dann ist die Erzeugung des Harminrausches bei den Eingeborenen zur Steigerung der Kriegsstimmung durchaus erklärlich.

Der Verfasser, der sonst nicht streitsüchtig ist, hat diesen Vorgang der motorischen Entladung selbst erlebt. „Die Versuchsperson geriet in einen Streit mit einem Herrn auf der Straße, wobei sie als erste ihn lässig angriff, obwohl nach Lage der Dinge die Aussichten für den Angreifer ungünstiger waren. ...“

Schon bei der Grenzdosiz, und in zunehmendem Maße bei der toxischen, wich das Bild des physiologischen Harminrausches von der Norm ab. Wichtiger als die Nebenwirkungen, die sich bemerkbar machten, ist aber die Richtung, die die Motorik nunmehr einnahm. ...

„Die Versuchsperson gibt an, die Bewegungen seien ihr leichter, besonders das Auftreten auf den Boden, das jetzt ohne die richtige Empfindung der Schwerkraft vorsichtig. Diese Leichtigkeit geht nun aber mit einer Unsicherheit einher, die sich objektiv in einem leichten Torkeln beim Gehen äußert und ein um so stärkeres Ueberwachen des Gehaktes erfordert. Auf der Höhe der Wirkung treten Zuckungen speziell der Augenlider auf. Zugleich empfindet jetzt die Versuchsperson eine Leichtigkeit im Gehirn, als ob dem Bewußtsein die Unterlage fehlte. Das Bewußtsein selbst zeigt aber mit aller Sicherheit nach wie vor keine Abweichungen von der Norm. Klarer Ablauf der Bewußtseinsvorgänge herrscht wie ehedem vor, nur daß die Empfindung da ist, als ob das an sich vollkommen intakte, gleichsam in einer Hülle geschlossene Bewußtsein im Äther eingebettet sei. Auch diese Unsicherheit in der Hirnsphäre hat eine stärkere Konzentration der Aufmerksamkeit zur Folge. Beim Liegen auf dem Sofa verwandelt sich diese Leichtigkeit in eine Emp-

findung des Schwebens, wobei sie sich bei der mangelnden Wahrnehmung des Eigengewichts als direktes Aufsteigen darstellt . . ."

Bemerkenswert ist hier bei der erhöhten Einwirkung die Parallelität der Erscheinungen hinsichtlich der Steigerung der Leichtigkeit zu einer Labilität des statischen Sinnes im Zentrum und an der Peripherie. Im übrigen zeugen die mitgeteilten Beobachtungen, was die Motorik betrifft, von einer bereits toxischen Einwirkung des Harmins auf seinen ursprünglichen Angriffspunkt, wie von einem Uebergreifen auf andere Zentren. Die toxische Alteration bezieht sich zunächst auf die motorischen Zellen der Hirnrinde und gibt so die Ursache für die auftretenden Zuckungen ab, dehnt sich aber aus auf die das Gleichgewicht regulierenden zentralen Mechanismen und schließlich auf die Regulationsstätten des vegetativen Nervensystems. Die toxischen Erscheinungen der Motorik traten nur auf dem Höhepunkt der Wirkung auf und hielten so lange an, wie die toxischen Nebenwirkungen vegetativer Natur.

Die Nebenwirkungen fehlten vollständig in physiologischen Rausch, traten aber bald bei Ueberschreitung desselben ein. Im selben Augenblick, als bei der Grenzdosis die Motorik sich umstellte, wurde die Schlagfolge des Herzens plötzlich wahrnehmbar. Die Pulszahl nahm bei der toxischen Dosis um 10 ab. Die Uebelkeit, verbunden mit schwer definierbaren Sensationen im Leibe steigerte sich bis zum explosiven Erbrechen. Die Hautfarbe war blaß. Der Gang zeigte eine Ataxie zerebellarer Natur. In vielem glich das toxische Bild subjektiv und objektiv dem Zustand nach einem reichlichen Alkoholgenuß. Auf der Höhe der Wirkung traten die Zuckungen der Augenlider auf, die beim willkürlichen Augenschließen an Intensität zunahm. Daß bei toxischer Einwirkung zu allererst die Augenlider mit Zuckungen reagieren, war schon am Krankenbett zu merken, wobei sie sich bei der stärkeren Dosis unabhängig von der willkürlichen Innervation zeigten.

Die Pupillen reagierten auf Licht und Konvergenz prompt. Die Reflexe waren normal, ebenso war Romberg stets negativ. Nie traten Sinnesstörungen oder Halluzinationen auf. Auch das Auftauchen von Gedanken, die Nichtbeachtung zu unterdrücken pflegen, war nicht zu verzeichnen.

Im Zusammenhang mit den aus den Selbstversuchen gewonnenen Anhaltspunkten bieten sich wegen der zunehmenden Bedeutung des Harmins in der Therapie einige Bemerkungen betreffs seiner pharmakologischen Einordnung als motorisches Rauschgift. Obwohl das Alkaloid des Perganum Harmala bereits seit hundert Jahren bekannt ist, ist seine pharmakologische Untersuchung nur sehr langsam vorgeschritten.

Tappeiner und Neuner¹⁾ haben als erste auf Grund von Untersuchungen am Tier das Harmin nach dem hervorstechendsten Vergiftungssymptom in die Gruppe der Krampfgifte eingereiht. Spilberin ist Flury²⁾ zu demselben Ergebnis gekommen, nachdem auch er im Laufe der von ihm ausgeführten Untersuchungen beim Warmblüter Muskelzittern und sehr eigenartige Erregungszustände des Zentralnervensystems beobachtete. Leitend hierfür war nun einmal die einwandfreie Feststellung, daß die Vergiftungskämpfe am Tier einen selbständigen Charakter hatten, indem sie weder durch die Respirationstörungen noch durch die Zirkulationsstörungen vernichtet sein konnten. Ferner kam die Beobachtung hinzu, daß die Krämpfe zu ihrer Auslösung keiner sensiblen Reize bedürften, also nicht reflektorischer Natur waren. Die jüngste Zuwendung zum Harmin steht in Verbindung mit seiner therapeutischen Anwendung beim Parkinsonsyndrom. Der in vielen Fällen von Parkinson am Krankenbett erzielte Erfolg hat zu der von Lewin³⁾ in bezug auf das Banisterin aufgestellten Behauptung geführt, — und das gilt im gleichen Maße für das Harmin⁴⁾ — daß „das Alkaloid fraglos auf das

extrapyramidal-motorische System wirkt“. Diese These besteht schwerlich zu Recht und kann nicht aufrechterhalten bleiben, wenn man der Beurteilung der Harminwirkung die pathophysiologischen Mechanismen des Parkinsonsyndroms zugrundelegt, worauf Verfasser an anderer Stelle genauer hingewiesen hat⁵⁾.

Das Harmin wirkt nach Ansicht des Verfassers gerade auf das pyramidal-motorische System, und auf diesem Wege erst dadurch, daß es den auch beim Parkinson bestehenden Ausfall kortikaler Impulse behebt, erzielt es die bei ihm zu verzeichnenden günstigen Erfolge. Auch die Tatsache der empirischen Bewährung des Alkaloids beim Parkinson braucht noch immer nicht die Richtigkeit des ursprünglichen Ausgangspunktes — der durch toxische Dosierung beim Gesunden erzeugte Tremor legt die Wirkung des Alkaloids auf das extrapyramidale System nahe — rückschließend zu bestätigen. Vielmehr stellt sich der berichtete Tremor beim Gesunden nach meiner Ansicht nicht durch Einwirkung auf das extrapyramidale System ein, sondern durch, durch Ueberdosierung hervorgerufene, toxische Ausschaltung der kortikalen Dominanz über die subkortikale Motorik und ihre Enthemmung, während die beim Parkinson erzielte Besserung auf die physiologische Erregung des Kortex zurückgeht. Um so erfreulicher ist es, daß diese unabhängig von der Pharmakologie gewonnenen klinisch-physiologischen Erkenntnisse den pharmakologischen Ergebnissen der älteren Autoren am Tier keineswegs zuwiderlaufen, sondern eher in ihnen eine Stütze finden. Auch das im Selbstversuch eruierte, für die Deutung einzig maßgebende physiologische Wirkungsbild spricht für eine Erregung der motorischen Zentren in der Hirnrinde. Demnach kann, solange keine widerlegenden Beweise experimenteller Natur erbracht worden sind, die pharmakologische Einordnung des Harmins in die Gruppe der Krampfgifte — mit zentraler Lokalisation — nur schwer angetastet werden. Im Gegenteil, das Harmin gewinnt im Lichte der neuesten Untersuchungen über seine Wirkung als motorisches Rauschgift im Physiologischen und Pathologischen in dieser Reihe der zentral erregenden Gifte neben dem Koffein eine besondere Stellung. Das Koffein hat ja beim Menschen eine ganz ausgesprochene Wirkung auf das Großhirn und ganz besonders auf dessen psychische Funktionen, die sich schon in kleinen Gaben und bekanntlich auch beim Genuß von koffeinhaltigen Getränken deutlich kundgibt. Den experimentellen Beweis der speziellen Wirkung des Koffeins auf die Steigerung der Leistungsmotorik haben unter Anwendung messender Methoden bei körperlicher und geistiger Arbeit Hoch und Kraepelin⁶⁾ erbracht und sind so der psychophysischen Wurzel der Koffeinwirkung nachgegangen. Im Gegensatz zum Wirkungsmechanismus des Harmins erfolgt nämlich die Wirkung des Koffeins auf die Motorik auf psychischem Wege über die Belebung der Gesamtpersönlichkeit und nur zum geringen Teil durch die experimentell nachgewiesene Einwirkung auf den Muskel selbst. Wenn nun das Harmin in theoretischer und praktischer Hinsicht eine Sonderstellung beansprucht, so geschieht dies im Hinblick auf seine bereits geschilderte, gegen das Koffein abzugrenzende Wirkungsort.

Zu der schon angeführten Ähnlichkeit der toxischen Erscheinungen beim Harmin und beim Alkohol, die sich bei beiden in einer Alteration der zentralen Gleichgewichtsmechanismen und der vegetativen Zentren äußert, kommt noch ein weiterer Ähnlichkeitsfaktor hinzu: die Temperatur herabsetzende Wirkung, die beiden Giften gemeinsam ist⁷⁾. Es ist zu erwarten, daß bei einer stärkeren Dosierung die toxischen

¹⁾ H. Tappeiner und A. Neuner, Arch. f. exper. Path. 1896, 35 S. 68. — ²⁾ F. Flury, Arch. f. exper. Path. 1911, 64 S. 105. — ³⁾ L. Lewin, Banisteria caspi. Berlin 1929. — ⁴⁾ K. Berlinger und K. Wilmanns, D.M.W. 1929 Nr. 50.

⁵⁾ L. Halpern, D.M.W. Nr. 16. — ⁶⁾ A. Hoch und E. Kraepelin, Psychol. Arb. 1896, 1. — ⁷⁾ Ueber das Harmin vgl. O. Penzoldt, Fischer-Festschrift 1901.

Erscheinungen in derselben Richtung an Intensität zunehmen werden. Ob bei einer stärkeren als der angegebenen Dosierung Erscheinungen sensorischer Natur auftreten würden, wie sie Lewin*) für das Banisterin in Anspruch nimmt, läßt sich nicht aussagen. Vielleicht ist gerade auf dem Gebiete der Sinnesfunktion der Schlüssel zur Lösung der pharmakologisch sehr interessanten Identitätsfrage des Harmins und des Banisterins gegeben. Eine Entscheidung hierin vermag das subjektive Erleben im vergleichenden Selbstversuch eher herbeizuführen als alle anderen Methoden objektiver Forschung, sei es chemischer, pharmakologischer oder klinischer Natur.

Zusammenfassung. 1. Im Verfolg von therapeutischen Untersuchungen wurden Selbstversuche mit Harmin ausgeführt, die zum erstmaligen die Lücke zwischen den klinischen Beobachtungen am Krankenbett und den pharmakologischen Ergebnissen am Tier ausfüllen sollen.

2. Unter Zugrundelegung des physiologischen Wirkungsbildes ist eine Erregung der motorischen Zellen in dem Kortex anzunehmen, die jedoch auf diese lediglich als ein physiologisches Reizagens wirkt und sich unabhängig von der Aktivierung der psychischen Persönlichkeit vollzieht.

3. Hinsichtlich der theoretischen und praktischen Bedeutung des Harmins sei ferner auf seine pharmakologische Einordnung hingewiesen. Dem Harmin gebührt demnach als reines motorisches Gift in seiner Abgrenzung zum Koffein in der Reihe der zentral erregenden Krampfgifte eine besondere Stellung.

4. Das Indikationsgebiet des Harmins bezieht sich vorwiegend auf die entsprechenden organischen Störungen, nachdem die an ihn geknüpfte Erwartung auch einer psychischen Umstimmung sich nicht bewahrheitet hat. Doch werden noch weiterhin die Versuche in dieser Richtung fortgesetzt.