

Aus dem Nobel-Institut für Neurophysiologie, Karolinska Institutet, Stockholm,
Schweden

Chlorpromazin und Spastizität

Eine experimentelle elektrophysiologische Untersuchung

Von

H.-D. HENATSCH* und **D. H. INGVAR**

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. Februar 1956)

Untersuchungen über das Phenothiazinpräparat Chlorpromazin („Megaphen“; „Hibernal“; „Largactil“; „4560 RP“) haben gezeigt, daß es hauptsächlich an der Retikulärzone des Hirnstammes angreift (HIEBEL, BONVALLET u. DELL 1954; DAS u. Mitarb. 1954; DASGUPTA u. Mitarb. 1954). Die allgemein „erweckende“ und aktivierende Wirkung, die dieses System auf die höheren nervösen Zentren ausübt (vgl. MAGOUN 1952), wird von Chlorpromazin unterdrückt.

Es ist ferner angegeben worden, daß Chlorpromazin eine „Verminderung des Skeletmuskeltonus“ verursache (COURVOISIER u. Mitarb. 1953), motorische Reizeffekte oder Reflex-Antworten im Tierversuch herabsetze (DASGUPTA u. WERNER 1955) und auch verschiedene klinische Spastizitätszustände am Menschen günstig beeinflusse (LEHMANN 1954; BASMAJIAN u. SZATMARI 1955). Zahlreiche klinische Berichte haben weiterhin den Wert von Chlorpromazin bei psychischen Erkrankungen erwiesen, die mit gesteigertem motorischem Tonus („Spannung“, „Hyperaktivität“) einhergehen.

Diese motorischen Effekte von Chlorpromazin erscheinen ebenfalls mit der Annahme einer Hemmungswirkung auf die Retikulärzone vereinbar; denn wir wissen, daß von dieser Zone außer den zentral gerichteten Antrieben auch absteigende Impulse ausgehen, welche den Erregungstonus der spinalen Motoneuronen kontrollieren. Ein dort lokalisiertes Übergewicht der fördernden vor den hemmenden Zuströmen zu den Motoneuronen ist wesentlich am Zustandekommen des „spastischen Zustandes“ beteiligt (siehe Zusammenfassung bei MAGOUN u. RHINES 1947; auch MORUZZI 1950).

Neuere Arbeiten der GRANITSchen Schule über die Beziehungen zwischen Muskelspindeln und spinaler Motorik haben gezeigt, daß der Hirnstamm-Retikulärzone eine besondere Bedeutung für die supraspinale Kontrolle des spinalen, sogenannten „Gamma-Systems“ zukommt, welches

* Rockefeller Research Fellow

die Muskelspindeln innerviert und hierdurch ihre afferenten Entladungen reguliert (Zusammenfassung bei GRANIT 1955). Damit sind neue Wege eröffnet worden, um die grundlegenden Mechanismen der Spastizität mit elektrophysiologischen Methoden experimentell zu studieren (GRANIT 1956 a, b). Ziel der folgenden Untersuchung war es, mit diesen Methoden die Wirkungsweise von Chlorpromazin auf die Motorik im allgemeinen und auf die Spastizität im besonderen zu klären.

Die Spastizität stellt definitionsgemäß einen Zustand mit abnorm gesteigertem Dehnungsreflex-Ablauf dar. Alle Mechanismen, welche gesteigerte Reflexantworten auf Muskeldehnung (Streckung) veranlassen können, kommen daher — jeder für sich allein oder mehrere zusammenwirkend — als ursächliche Faktoren für spastische Zustände in Betracht. Von diesen sind bisher drei sicher bekannt und unterscheidbar:

1. *Vermehrte supraspinale Antriebe der „Gamma“-Motoneuronen im Vorderhorn des Rückenmarks*, von denen über die kleinkalibrigen efferenten „Gamma“-Fasern („small nerve fibres“, LEKSELL 1945; HUNT 1951; HUNT u. KUFFLER 1951; KUFFLER u. Mitarb. 1951) die intrafusalen Fasern der Muskelspindeln zur Kontraktion gebracht werden; hierdurch antworten die Spindeln auf Muskelstreckung mit vermehrten afferenten Impulsen.

2. *Vermehrte supraspinale Antriebe der großen „Alpha“-Motoneuronen*, deren dicke efferente Fasern direkt zu den Endplatten der Skelettmuskelfasern ziehen; soweit diese Antriebe die Alpha-Motoneuronen nur unterschwellig „vorerregen“, begünstigen sie den reflektorischen Erregungsdurchgang der bei Muskelstreckung einlaufenden, afferenten Impulse.

3. Der als „*posttetanische Potenzierung*“ (LLOYD 1949; ECCLES u. RALL 1951; STRÖM 1951) bekannte, minutenlang dauernde Bahnungszustand der Motoneuronen und anderer synaptischer Strukturen (FENG 1941; LARRABEE u. BRONK 1947) für monosynaptische Erregungsdurchgang, welcher nach hochfrequenter tetanischer Reizung eines afferenten Nerven hinterlassen wird. Hier werden die Motoneuronen durch einen rein peripheren — an den präsynaptischen Nervenendigungen lokalisierten — Mechanismus vorübergehend in eine gesteigerte Antwortbereitschaft auf Afferenzsalven gebracht. STRÖM (1951) untersuchte die normalphysiologische Bedeutung dieses Mechanismus'; er kam jedoch zu dem Schluß, daß es sich um einen „künstlichen“ Zustand handelte, der durch die gewaltige, tetanische Synchronaktivierung zahlreicher afferenter Fasermassen bedingt und nur unter dieser Voraussetzung auslösbar sei. GRANIT (1956a) konnte aber kürzlich zeigen, daß unter geeignet gewählten Versuchsbedingungen — wie sie auch unten benutzt werden — der posttetanische Potenzierungszustand auch mittels physiologischer Dehnungsafferennen (Muskelstreckung) nachweisbar ist. Somit folgt auch den Entladungsseries der Dehnungsrezeptoren selbst eine langdauernde Steigerung der Dehnungsreflexe nach; dies eben ist definitionsgemäß nichts anderes als Spastizität. Hierdurch erscheint auch das Gamma-System in ganz neuer Sicht, welches durch übermäßige Steigerung der Spindelafferennen auch auf diese Weise den im spastischen Zustand vorliegenden circulus vitiosus hochtreiben kann.

Zur Analyse der Chlorpromazin-Wirkungen auf diese einzelnen Komponenten der Spastizität ließ sich zunächst die neue Kenntnis nutzbar machen, daß im Tierversuch zwei verschiedene Formen von allgemeiner Spastizität herstellbar sind: und zwar einerseits durch klassische *intercolliculäre Decerebrierung* (SHERRINGTON 1898), andererseits durch „*anämische*“ *Decerebrierung* (POLLOCK u. DAVIS 1930, 1931). Obwohl beide

im spastischen Gesamtverhalten äußerlich ähnlich erscheinen, weisen sie bei näherer Analyse grundsätzliche Unterschiede auf, die sich auf Schwerpunktverschiebungen zwischen den oben unter (1) und (2) genannten, supraspinalen Antriebsmechanismen zurückführen lassen (siehe unten). *An diesen beiden Arten von decerebrierten Präparaten wurden die Einflüsse von Chlorpromazin vergleichend geprüft.*

Die Wirkungen der Substanz auf verschiedene Ebenen des ZNS suchten wir weiterhin dadurch abzugrenzen, daß teils intakte (narkotisierte), teils decerebrierte (intracollicular oder „anämisch“), teils spinalisierte Präparate benutzt wurden.

Es soll im folgenden gezeigt werden, daß *Chlorpromazin in erster Linie auf das sogenannte „Gamma-System“ hemmend einwirkt*, also den vorstehend unter (1) angeführten Mechanismus drosselt. Als Hauptangriffspunkt dieser Hemmung ist mit großer Wahrscheinlichkeit die Retikulärzone des Hirnstammes anzusehen. Für die Frage, wie weit sich sein Einfluß auch auf die beiden anderen genannten Komponenten erstreckt, die zu Spastizitätszuständen beitragen können, wird auf die Diskussion verwiesen.

Methodik

Es wurde vorwiegend an Katzen — in einigen Fällen auch an Kaninchen — gearbeitet. Nach Tracheotomie und intravenöser Kanülierung (V. femoralis) in Äthernarkose wurden die Tiere entweder durch intercolliculären Schnitt oder nach der „anämischen“ Methode decerebriert, meist unter Verwendung des Kurznarkoticums „Thiogenal“¹. Andere Versuche wurden an Tieren mit intaktem ZNS in Nembutalnarkose (40 mg/kg i.p.) durchgeführt. In einigen Fällen wurde nach vorausgegangener Decerebrierung ein spinales Präparat durch Rückenmarks-Schnitt in der obersten Lumbalregion hergestellt. Chlorpromazin² wurde in Dosen von 0,5 bis 2,5 mg/kg i.v. (sehr langsam) injiziert. Für elektrophysiologische Registrierungen wurde das Rückenmark von etwa L_1 bis S_2 freigelegt und während des Versuches mit körperwarmem flüssigem Paraffin bedeckt. Auf der Versuchsseite wurden alle Muskelnerven des Beines außer den Nn. gastrocn. med. et lat. durchtrennt. Die von diesen Nerven versorgten Muskeln (Gastrocnemius und Soleus) wurden mobilisiert und distal von ihren Ursprüngen meist voneinander getrennt. Ihre Sehnen konnten — nach üblicher fester Einspannung der ganzen Hinterextremität und Fixierung des Gesamtpräparates — mit einem Muskel-Spannungsmesser (strain gauge-Myograph) verbunden werden. — Zur Registrierung von Muskelspindel-Impulsen wurden feine Filamente der Hinterwurzel (L_7 oder S_1) benutzt. Die Identifizierung eines Spindelreceptors und die Feststellung seiner Zugehörigkeit zum gewählten Muskel erfolgte nach den von MATTHEWS (1933) angegebenen Kriterien (siehe auch ELDRED, GRANIT u. MERTON 1953, sowie GRANIT 1955). Bei Registrierungen von Ventralfilamenten konnten Alpha- und Gamma-Impulse teils durch verschiedene Selektion der Filamente, teils durch Amplitudenunterschiede der Spitzenpotentialle und ihr Verhalten während Reflexkontraktion unterschieden werden. Wurden defferentierte Präparate benötigt, so wurden auf der Versuchsseite alle Vorderwurzeln caudalwärts von L_4 durchtrennt. Für weitere Einzelheiten der Technik kann auf

¹ Wir danken den Herstellern, E. Merck, Darmstadt, für freundliche Überlassung.

² Das Präparat „Hibernal“ wurde uns dankenswerterweise von der Fa. Leo, A. B., Hälsingborg, zur Verfügung gestellt.

GRANIT u. KAADA (1952) sowie auf GRANIT (1956 a, b) verwiesen werden. Methodische Variationen werden bei den Einzelbefunden beschrieben. Elektrische Reizungen der gamma-aktivierenden Retikulärzone (Mittelhirn-Tegmentum) erfolgten mittels feiner Coaxialelektroden, die mit einem HORSLEY-CLARKE-Gerät eingeführt wurden. Für Messung des arteriellen Blutdrucks wurde ein Elektromanometer (ELEMA) benutzt.

Ergebnisse

Die klassische Enthirnungsstarre nach intercollicularer Decerebrierung zeichnet sich bekanntlich durch anhaltende Steigerung der Dehnungsreflexe aus und stellt somit zugleich selbst einen Spastizitätszustand dar. Die Ursachen der vermehrten Reizbarkeit der Motoneuronen

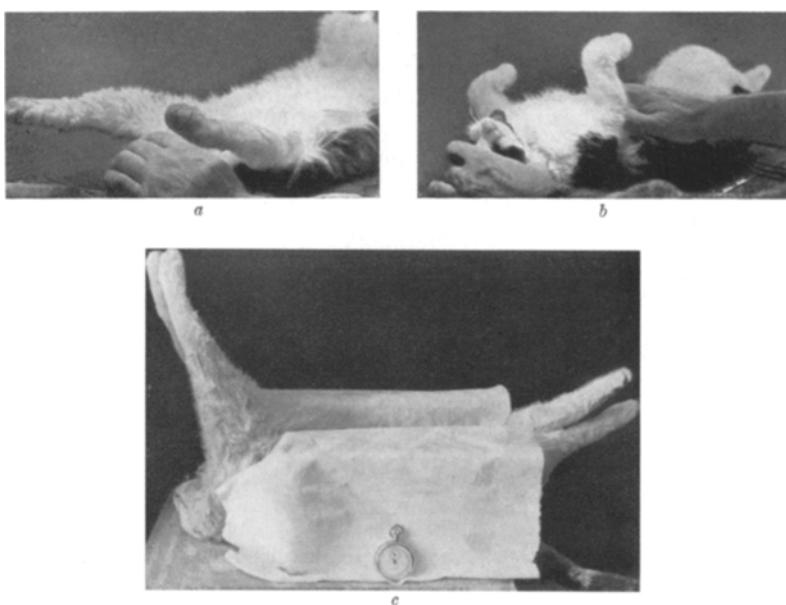


Abb. 1. Katze, intercollicular decerebriert. Zustand etwa 1½ Std nach Operation. *a* Vor Chlorpromazin. Typische Enthirnungsstarre. *b* 2 min nach Chlorpromazin-Injektion (0,5 mg/kg i.v.). Vollkommene Erschlaffung der Extremitäten. *c* Katze „anämisch“ decerebriert. Stärkste allgemeine Rigidität trotz vorausgegangener, zweimaliger Chlorpromazin-Injektion (Gesamtdosis 1,5 mg/kg; Intervall zwischen beiden Injektionen knapp 2 Std)

liegen hierbei vorwiegend in einem erhöhten „Gamma“-Antrieb aus supraspinalen Quellen (GRANIT, HOLMGREN u. MERTON 1955). Wird an einem solchen Präparat Chlorpromazin in Dosen von 0,5—1,5 mg/kg langsam i.v. injiziert, so tritt oft schon mit Injektionsende, spätestens wenige Minuten danach, eine langdauernde (2—3 Std) und vollständige Erschlaffung des ganzen Tieres ein (Abb. 1)¹.

¹ Die Aufnahmen erfolgten mit einer Leica-Ausrüstung, die dem einen von uns (H.-D. H.) von den E. Leitz-Werken, Wetzlar, entgegenkommend zur Verfügung gestellt wurde.

Ventralfilament-Registrierungen an entsprechenden Präparaten lassen erkennen, daß diese Erschlaffung auf einer Bremsung oder Aufhebung der Gamma-Aktivität beruht. Abb. 2 zeigt einen derartigen Versuch, bei dem durch Chlorpromazin die spontane „tonische“ Gamma-Aktivität

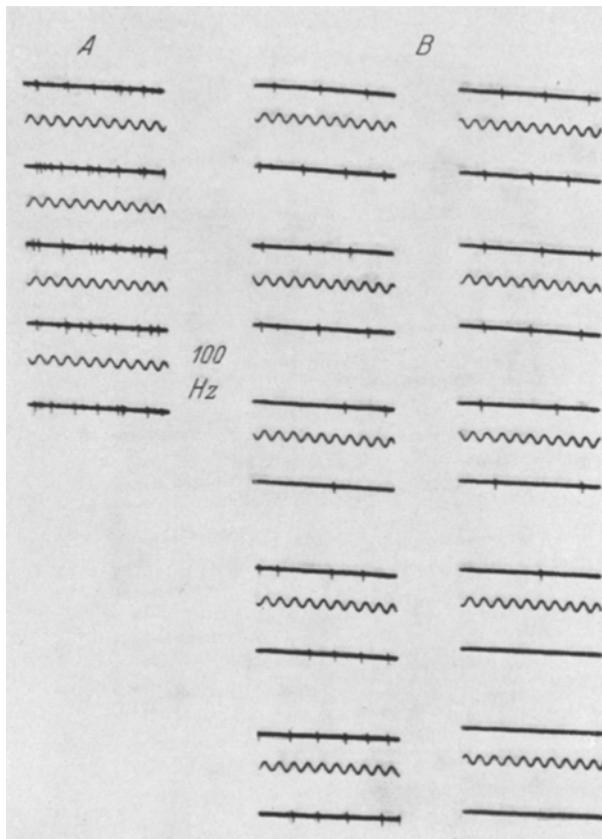


Abb. 2. Katze, intercollicular decerebriert, de-efferentiert. Ableitung von feinem Ventralfilament (S_1), das nur Gamma-Impulse enthält. A Normale „tonische“ Gamma-Aktivität vor Injektion. B Ausschnitte aus den Registrierungen nach Chlorpromazin (1 mg/kg i.v.), beginnend etwa 4 min nach Injektionsende, weiter in Intervallen von je 8—10 sec. Reihenfolge von oben nach unten, erst linke, dann rechte Reihe. Zeitschreibung 100 Hz. Die zuletzt übrigbleibende Gamma-Einheit entlädt sich zunächst unregelmäßig, dann immer seltener und schweigt schließlich völlig

— abgeleitet von einem feinen Ventralfilament, das keine Alpha-Impulse enthielt — nach kurzer Zeit vollständig unterdrückt wurde.

Maßnahmen, welche das Gamma-System antreiben, bleiben nach Chlorpromazin wirkungslos. Wie GRANIT u. KAADA (1952) gezeigt haben, läßt sich die Gamma-Aktivität durch elektrische Reizung der Hirnstamm-Retikulärzone selektiv — d. h. ohne motorische Begleiteffekte durch

direkt angetriebene Alpha-Motoneuronen — vermehren. Ein Beispiel hierfür gibt Abb. 3, in der (vor Chlorpromazin, Reihen A u. B) zu sehen ist, wie während und nach Retikulärreizung die Gamma-Entladungen in einem Ventralfilament allmählich zunehmen. Nach Chlorpromazin (Reihen C u. D) ist die Spontanaktivität verschwunden und die wiederholte Reizung bleibt — obwohl stärker und länger — ohne jeden Effekt.

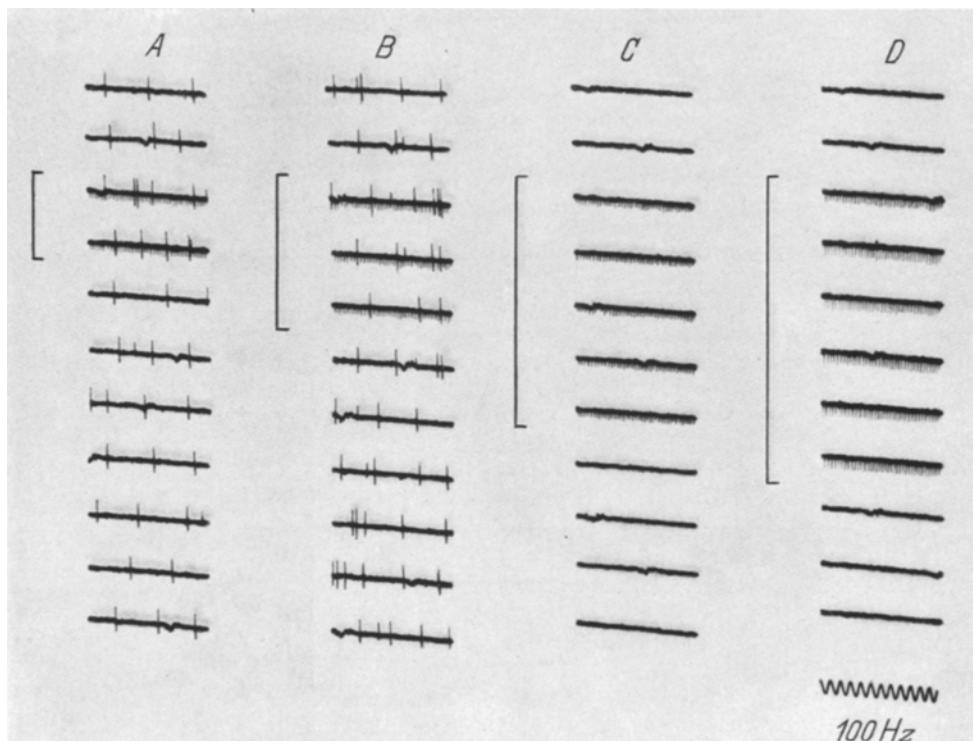


Abb. 3. Katze, Nembutal-Narkose. Intaktes ZNS. Ableitung von feinem Ventralfilament bei hoher Verstärkung, zeigt nur Gamma-Impulse. Reizelektroden im Mittelhirn-Tegmentum. Reizung (Frequenz 340 Imp./sec) während der seitlich markierten Zeiten. Intervalle zwischen den Strahl durchgängen je 1,7 sec. Zeitschreibung 100 Hz. A und B Zwei Reizungen vor Chlorpromazin; A schwellen-nahe, B mit größerer Stärke. Beachte die allmähliche Zunahme der Gamma-Impulse, besonders nach der zweiten Reizung. C und D Zwei Reizungen nach Chlorpromazin (0,5 mg/kg i.v.), beide länger und mit zunehmender Stärke. Gamma-Spontanaktivität erloschen, Reizungen bleiben erfolglos

Die gleichen Verhältnisse zeigen sich auch, wenn man als Indicator des Gamma-Antriebes die Entladungen einer Muskelspindel in einem isolierten Dorsalfilament benutzt. In diesem Fall wirken also die Gamma-Impulse auf die Muskelspindeln erregend ein und die motorischen Vorderhornzellen (Alpha-Motoneuronen) werden erst auf dem Wege

dieser indirekten, peripheren „Schleife“ von den Spindelafferenzen synaptisch gereizt. Im Versuch Abb. 4 wurde außer der unmittelbaren elektrischen Reizung der Retikulärzone (*B*) auch eine mechanische Hautreizung (*A*) zur Auslösung gesteigerter Gamma-Aktivitäten benutzt. Beide Maßnahmen beschleunigen vor Chlorpromazin die Frequenz der Spindel-Dauerentladungen, wogegen sie diese nach Chlorpromazin unbeeinflußt lassen.

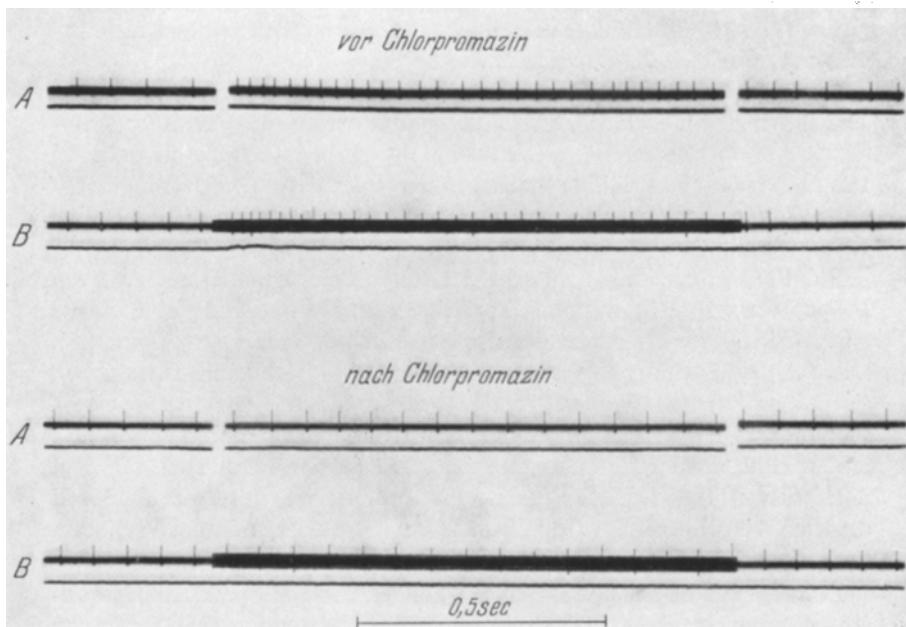


Abb. 4. Katze, Chloralose-Nembutal-Narkose. ZNS und spinale efferente Innervation intakt. Ableitung der Impulse einer einzelnen Muskelspindel von feinem Dorsalfilament (S_1) (oberer Strahl). Im unteren Strahl Kontroll-Myogramm des zugehörigen Muskels (Soleus), registriert bei hoher Empfindlichkeit. Reizelektroden in der Hirnstamm-Retikulärzone. *A* Mechanische Hautreizung (mehrmaliges Kneifen der Lendengegend) zwischen den Kurven-Unterbrechungen. *B* Reizung der Retikulärzone (Frequenz 220 Imp./sec). Reizdauer kenntlich an den Reizeinbrüchen. Vor Chlorpromazin führen beide Maßnahmen zu deutlicher Beschleunigung der Spindelentladungen (infolge vermehrter Gamma-Antriebe). Direkte motorische Reizeffekte (Alpha-Antriebe) treten praktisch nicht auf. Nach Chlorpromazin bleiben die Spindelentladungen von beiden Eingriffen unbeeinflußt

Ein zuverlässiges und bequemes Mittel, um die Gamma-Impulse — und über diese die Spindel-Entladungen — zu vermehren, ist auch die mechanische Ohrmuschel-Reizung (SHERRINGTONS „Pinna-Reflex“) (GRANIT, JOB u. KAADA 1952). Oft werden hierbei die Gamma-Antriebe allein vermehrt, in anderen Fällen kann es zusätzlich zur Aktivierung von Alpha-Motoneuronen kommen. Nach Chlorpromazin dagegen bleibt der Pinnareiz ohne jeden Erfolg und eine Vermehrung der Gamma-Antriebe tritt nicht ein.

Wie bereits erwähnt, erhält man auch bei der „anämischen“ Decerebrierung nach POLLOCK u. DAVIS eine Spastizität, die äußerlich der bei klassischer Decerebrierung ähnelt, gewöhnlich allerdings extremer und von stärkerem Opisthotonus begleitet ist (Abb. 1c). Die elektrophysiologische Analyse hat jedoch gezeigt, daß sich dieser Zustand prinzipiell von der SHERRINGTONSchen Enthirnungsstarre unterscheidet, wie vor allem STELLA (1944a, b) sowie GRANIT, HOLMGREN u. MERTON (1955) nachgewiesen haben. Bei diesen Präparaten beruht die gesteigerte motorische Reflextätigkeit und die allgemeine Starre überwiegend auf vermehrten, direkten *Alpha-Antrieben*.

Der Spastizitätszustand nach anämischer Decerebrierung („Alpha-Tier“) wird von Chlorpromazin in Dosen, welche die SHERRINGTON-Starre prompt beseitigen, *nicht* beeinflußt. Abb. 1c zeigt ein POLLOCK-DAVIS-Präparat mit völlig erhalten gebliebener, extremer Extremitäten-Streckstarre nach zweimaliger Chlorpromazin-Injektion (Gesamtdosis 1,5 mg/kg).

Bei Ventralwurzelfilament-Registrierungen sieht man an derartigen Präparaten (Abb. 5) während konstanter Muskelstreckung eine starke Alpha-Aktivität, als Ausdruck des gesteigerten Dehnungsreflexes (*A*). Diese Alpha-Entladungen werden nach zwei Chlorpromazin-Injektionen (je 0,5 mg/kg) nur sehr wenig herabgesetzt (*B* und *C*). Dagegen verschwinden nach den Injektionen die begleitenden, hochfrequenten und feinen Hintergrund-Entladungen, die in Registrierung *A* auch vor und nach der Muskelstreckung vorhanden waren; sie unterscheiden sich deutlich von den Alpha-Impulsen und repräsentieren ihrem Verhalten nach ziemlich sicher Impulse der Gamma-Motoneuronen.

Betrifft die bisher studierten Wirkungen des Chlorpromazins supraspinal entspringende Erregungsantriebe der Motoneuronen, so haben wir es in dem Phänomen der „posttetanischen Potenzierung“ mit einem spinalen, zu flüchtiger Spastizität führenden Mechanismus zu tun. Die Potenzierung wurde in unseren Experimenten erzeugt durch mehrere Sekunden andauernde, hochfrequente Reizung (340—420 Imp/sec) der in der Kniekehle freigelegten, intakten Nn. gastrocn. med. et lat., welche die von uns studierten Muskeln (Triceps surae bzw. eine seiner Komponenten, Gastrocnemius oder Soleus) versorgten. Antidrome Reizeffekte auf das Rückenmark waren durch De-efferentierung ausgeschaltet. Die gesteigerte Erregbarkeit der Motoneuronen (in der posttetanischen Phase) wurde auf zwei verschiedene Weisen geprüft: entweder (1) mit massiven Einzelreizen am Muskelnerv, die jeweils eine synchronisierte, monosynaptische Reflexantwort auslösten, deren Größe sich nach der Zahl der zur Entladung kommenden Vorderhornzellen richtete; in diesen Fällen wurde die monosynaptische Antwort der ganzen, distalwärts durchtrennten Vorderwurzel registriert und ihre Höhe ausgemessen (im

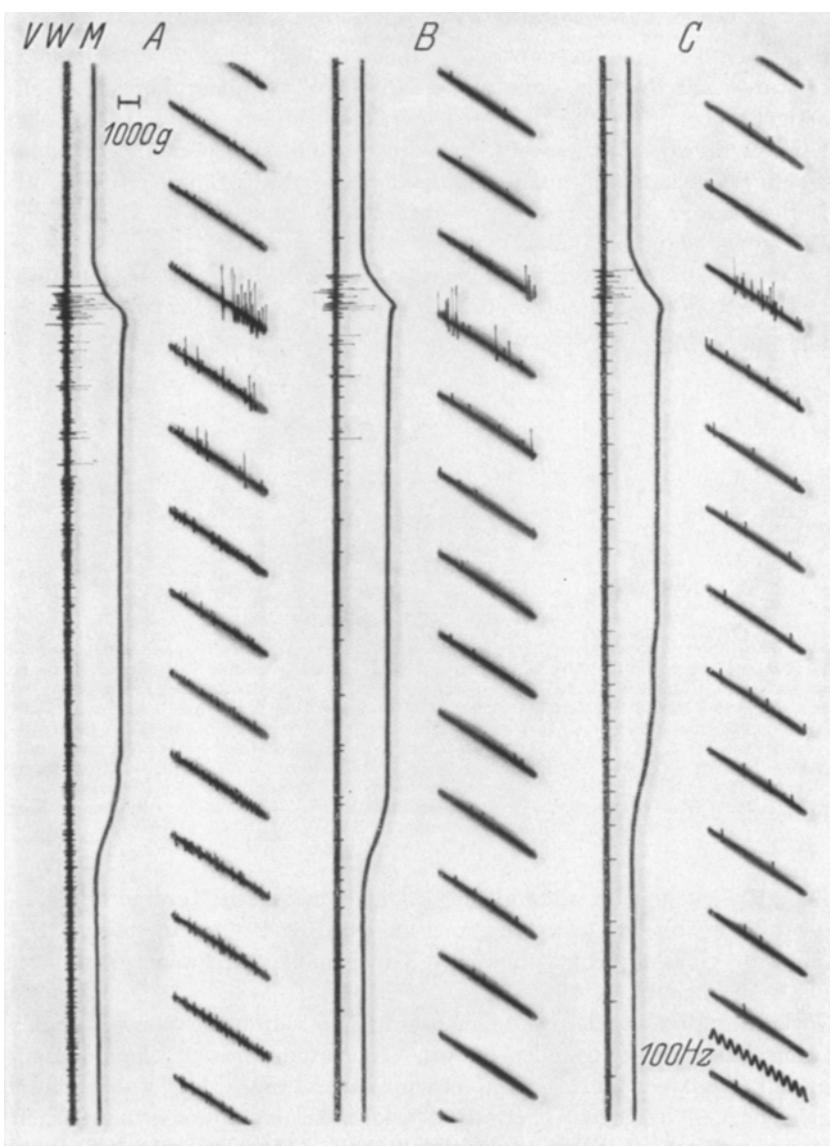


Abb. 5. Katze, „anämisch“ decerebriert, de-efferentiert. Ableitung von Filament der Vorderwurzel (S_1), das sowohl Alpha-Impulse (große Spitzenpotentiale, nur bei Streckung erscheinend) als auch Gamma-Impulse (zahlreiche feine „Hintergrund-Entladungen“; im Original deutlicher erkennbar) enthält. Beide erscheinen sowohl in den Querkipps als auch in der Längsregistrierung am linken Bildrand (VW). Neben dieser Muskel-Myogramm (M) mit zugehöriger Eichung (1000 g). Konstante, gleichartige Muskelstreckungen um je 10 mm, deren Spannungsverlauf am Myogramm ablesbar ist. A Vor Chlorpromazin: Starke Alpha-Salve während der Streckung, überlagert den fortgesetzten Gamma-Entladungen. B Nach erster Chlorpromazin-Injektion (0,5 mg/kg): Geringfügige Verminderung der Alpha-Streckantwort. Die tonische Hintergrund-Aktivität (Gamma) ist weitgehend geschwunden. C Nach zweiter Chlorpromazin-Injektion (0,5 mg/kg): Keine nennenswerte Veränderung gegenüber B

folgenden als „monosynaptischer Massenreflex“ bezeichnet). Oder (2) es wurde zur Prüfung der „physiologischere“ Vorgang kurzer, gleichartiger Streckungen des Muskels in regelmäßigen Abständen (10—15 sec) benutzt; hierbei wurden die Alpha-Impulse eines einzelnen Ventralfilaments registriert und ihre Gesamtzahl während der Einzelstreckung als Indicator der Reizantwort gewertet (im folgenden als „Einzelfaser-Dehnungsreflex“ bezeichnet).

Solange kein Chlorpromazin gegeben wurde, ließ sich mit beiden Testmethoden an klassisch decerebrierten oder intakten (nicht zu tief narkotisierten) Präparaten die posttetanische Vergrößerung der Motoneuronen-

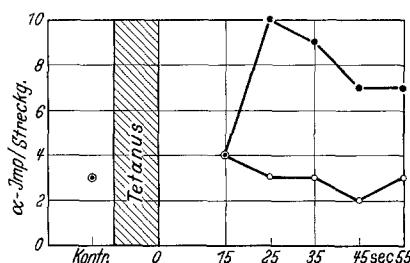


Abb. 6. Katze, intercollicular decerebriert, de-efferentiert. Ableitung der Impulse eines einzelnen Alpha-Filamentes (Vorderwurzel S_1), das nur auf Streckung des zugehörigen Muskels (Gastrocn. + Soleus) antwortet. In Abständen von 10—15 sec werden gleichartige, kurze Muskelstreckungen (je 14 mm) durchgeführt. Während der Markierung „Tetanus“ wird der Muskelnerv 10 sec lang hochfrequent (420 Imp./sec) und stark gereizt. In der posttetanischen Phase erscheint der „Einzelfaser-Dehnungsreflex“ gesteigert („potenziert“). Ordinate: Gesamtzahl der Alpha-Impulse pro Einzelstreckung. Abszisse: Zeit in Sekunden. Schwarz gefüllte Kreise: Vor Chlorpromazin. Leere Kreise: Nach Chlorpromazin (1,4 mg/kg). Beachte, daß der Kontrollwert (vor Tetanus) des Einzelfaser-Dehnungsreflexes auch nach Chlorpromazin unverändert bleibt, seine posttetanische Potenzierung aber weitgehend unterdrückt wird

Erregbarkeit und ihr allmählicher (in 1 bis mehreren Minuten erfolgender) Rückgang zum Ausgangswert in der Regel gut nachweisen. Die Effekte von Chlorpromazin waren jedoch in beiden Fällen grundsätzlich verschieden.

Wurde mit Muskelstreckungen geprüft, so wurde die Steigerung des „Einzelfaser-Dehnungsreflexes“ von Chlorpromazin weitgehend unterdrückt (Abb. 6), sein Kontrollwert vor Potenzierung jedoch unbeeinflußt gelassen. — Dagegen blieb die Steigerung des „monosynaptischen Massenreflexes“ (bei Prüfung mit elektrischen Einzelreizen) in der posttetanischen Phase auch nach Chlorpromazin völlig bestehen (Abb. 7); lediglich die Ausgangshöhe des Reflexes (vor Tetanisierung) wurde öfters nach der Injektion leicht verringert, so daß die relative Zunahme der Antwort in der posttetanischen Phase sogar gesteigert erschien.

Auch an spinalen Präparaten wurde die gleiche Prüfung nach beiden Methoden durchgeführt. Hier zeigte sich jedoch, daß es meist nicht möglich war, bei Prüfung mit Muskelstreckungen eine posttetanische

Potenziierung nachzuweisen. Die Mehrzahl der untersuchten ventralen Einzelfilamente war nach Spinalisierung nicht mehr imstande, auf Streckung mit einem Einzelfaser-Dehnungsreflex zu antworten. Wohl aber ließ sich auch an diesen Präparaten bei elektrischer Reizung noch ein synchronisierte monosynaptischer Massenreflex auslösen, der wie früher in der posttetanischen Phase deutlich potenziert war. Diese

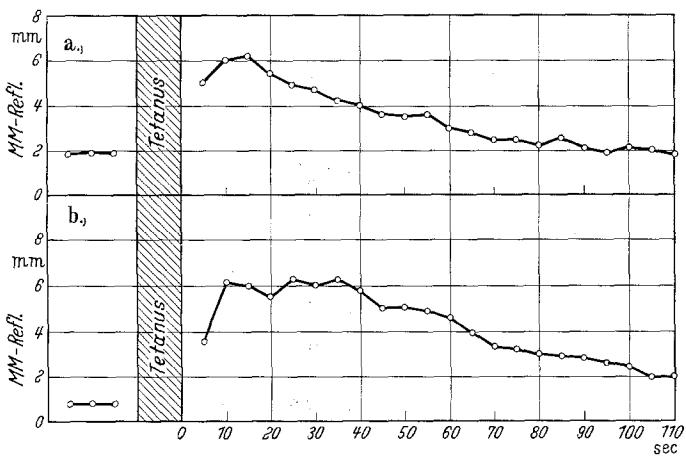


Abb. 7. Katze, Nembutal-Narkose, de-efferentiert. Tetanisierung des Muskelnerven wie vorher (420 Imp./sec, 10 sec lang); Prüfung der posttetanischen Potenziierung jedoch mittels massiver elektrischer Einzelreize (alle 5 sec) am gleichen Nerv. Ableitung des synchronisierten „monosynaptischen Massenreflexes“ von der ganzen Vorderwurzel (S_1). Ordinate: Höhe des monosynaptischen Massenreflexes (MM-Reflex) in Millimeter auf dem Film. Abszisse: Zeit in Sekunden. *a* vor Chlorpromazin. *b* Etwa 4–5 min nach Chlorpromazin (0,5 mg/kg). Die Kontrollwerte vor Tetanus sind leicht erniedrigt, die Potenziierung in der posttetanischen Phase erreicht jedoch das gleiche Maximum und klingt nicht schneller als in *a* ab

Potenziierung bleibt dann auch nach Chlorpromazin — ebenso, wie am decerebrierten Präparat — unvermindert erhalten.

Zwei weitere Beobachtungen am Spinalpräparat seien kurz erwähnt: Es ist bekannt, daß man bei tiefer Spinalisierung an einem zuvor decerebrierten Präparat das SCHIFF-SHERRINGTON-Phänomen (vgl. RUCH 1936) erhält, d. h. eine sehr ausgeprägte Steigerung der Streckstarre in den Vorderextremitäten. Wir sahen in zwei Fällen, daß diese SCHIFF-SHERRINGTON-Starre durch Chlorpromazin vollständig aufgehoben wurde. — Weiterhin zeigten sich auch am Spinalpräparat bei Ventralfilament-Registrierungen gelegentlich mäßige und flüchtige Verminderungen der Gamma-Aktivitäten nach Chlorpromazin, jedoch nicht die vollständige und andauernde Aufhebung, die bei den supraspinal angetriebenen Gamma-Entladungen die Regel war.

Schließlich wurde geprüft, ob Chlorpromazin eine direkte Wirkung auf die von zentralen Gamma-Einflüssen abgetrennte Muskelpindel

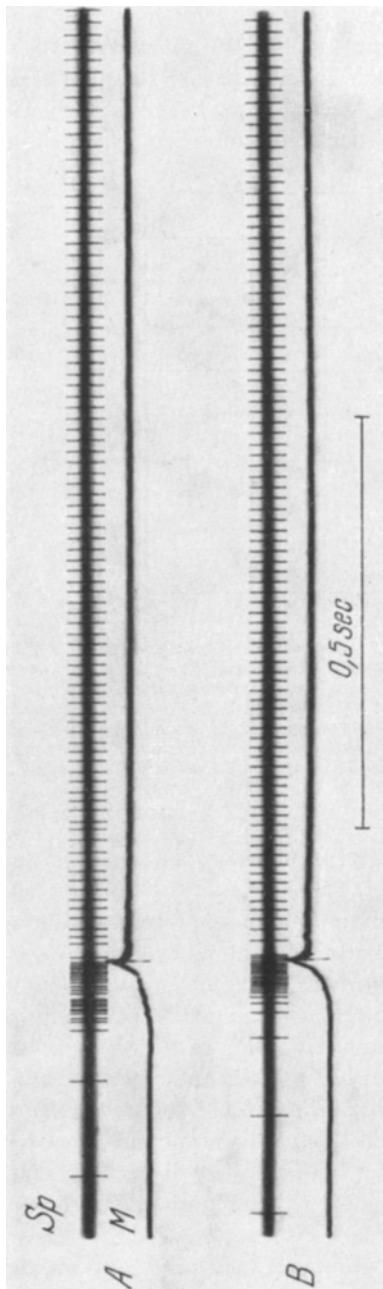


Abb. 8. Katze, intercollicular decerebriert. Ableitung der Entladungen einer einzelnen Muskelspindel (vom M. Soleus) von feinem Dorsalfilament (oberer Strahl, „Sp“), im unteren Strahl Muskel-Myogramm („M“), das den Spannungsverlauf während konstanter Muskelstreckung (12 mm) zeigt. Das Präparat ist de-efferentiert, so daß die Spindeln keine efferenten Antriebe erhalten. A Vor Chlorpromazin. B Nach Chlorpromazin (1,25 mg/kg). Die Spindelentladungen blieben völlig unbeeinflußt und richteten sich rein passiv nach dem Spannungsverlauf des Muskels bei Streckung

(de-efferentiertes Präparat) besitzt. Wie aus Abb. 8 hervorgeht, ist diese Frage zu verneinen: Die Entladungen der isolierten Spindel bei einer Muskelstreckung verliefen vor und nach Chlorpromazin völlig gleichartig und richteten sich rein passiv nach der Spannungsänderung des Muskels.

Diskussion

Die beschriebenen Versuche haben eindeutig gezeigt, daß Chlorpromazin diejenige Form von experimenteller Spastizität vollkommen unterdrücken kann, welche auf erhöhten Gamma-Antrieben der Muskelspindeln beruht. Dieser Typ liegt am ausgeprägtesten beim klassisch-decerebrierten Präparat vor. Über die allgemeine Beobachtung hinaus, daß seine Gesamtstarre durch Chlorpromazin prompt und dauernd aufgehoben wurde, ließ sich an diesem Präparat die Aufhebung der Gamma-Kontrolle sowohl direkt an den Registrierungen von Ventralfilamenten als auch indirekt am Verhalten einzelner Spindelafferenzen sicher nachweisen.

Weiter hat sich ergeben, daß Chlorpromazin bei den Spastizitätsformen, die von den Spindelafferenzen

unabhängig sind („Alpha-Tier“), praktisch keine oder nur unbedeutende Wirkungen erkennen ließ. Berücksichtigt man ferner, daß der monosynaptische Reflexdurchgang von Chlorpromazin verhältnismäßig unberührt bleibt (siehe unten) — was gegen ausgesprochen segmentelle Effekte spricht —, und weiter, daß nachweislich direkte Wirkungen des Chlorpromazins auf die isolierte (durch De-efferentierung ihrer zentralen Kontrolle beraubte) Muskelspindel fehlen, so weisen alle diese Beobachtungen darauf hin, daß der Hauptangriffspunkt der antispastischen Wirkungen des Chlorpromazins an der Quelle der Gamma-Antriebe zu suchen ist. Durch die Untersuchungen von GRANIT u. KAADA (1952), ELDRED, GRANIT u. MERTON (1953) sowie GRANIT u. HOLMGREN (1955) wissen wir, daß diese sich in erster Linie in der Retikulärzone des Hirnstammes befindet. In diesem Sinne spricht auch vor allem unser Befund, daß die durch elektrische Reizung dieses Gebietes erzielbaren Vermehrungen der Gamma-Aktivität nach Chlorpromazin unterbleiben.

Die ausgeprägte Hemmungswirkung des Chlorpromazins auf diese Retikulärzone ist auch in den eingangs erwähnten Untersuchungen besonders betont worden. Dort waren es in erster Linie die cephalisch gerichteten Wirkungen des retikulären „Aktivierungssystems“, die studiert wurden (HIEBEL u. Mitarb. 1954; DAS u. Mitarb. 1954). Die vorliegenden Befunde ergänzen diese Feststellungen in dem Sinne, daß auch die peripher gerichteten, vorwiegend auf die Gamma-Motoneuronen konzentrierten, retikulären Antriebe von Chlorpromazin wirksam unterdrückt werden.

Unsere Befunde schließen nicht eindeutig aus, ob auch andere Quellen bzw. Komponenten, die in spastischen Zuständen enthalten sein können, von den Hemmungswirkungen des Chlorpromazins mit erfaßt würden. Wenn überhaupt, so stehen derartige Einflüsse jedenfalls weit zurück gegenüber der Blockierung der Gamma-Antriebe, die hier als geradezu spezifisches Charakteristicum des Chlorpromazin-Einflusses — soweit er die spinale Motorik betrifft — erschienen ist.

Relativ unübersichtlich sind nach unseren bisherigen Beobachtungen die Verhältnisse am Spinalpräparat bzw. die auch bei erhaltenen höheren Hirnteilen ausschließlich oder überwiegend in der spinalen Ebene ablaufenden Prozesse. Dem rein spinalen Präparat fehlen die supraspinalen Antriebe. Daß wir trotzdem gelegentlich auch dann eine mäßige und flüchtige Verminderung der efferenten Gamma-Impulse beobachteten, könnte daran denken lassen, daß sich die Hemmungswirkungen des Chlorpromazins in abgeschwächtem Maße bis auf spinale (vielleicht suprasegmentelle?) Reflexantriebe des Gamma-Systems erstreckten. Die diesbezüglichen Befunde erscheinen uns aber noch nicht ausreichend, um aus ihnen bindende Schlüsse zu ziehen.

Auch die Wirkung auf die posttetanische Potenzierung bedarf noch näherer Analyse. Hier liegt ja insofern eine grundsätzliche methodische Schwierigkeit vor, als man das an sich präsynaptisch lokalisierte Phänomen nur postsynaptisch — also indirekt — durch eine Reflexantwort nachweist. Es wurde betont, daß am Spinalpräparat eine posttetanische Potenzierung nur noch an Hand des monosynaptischen Massenreflexes, also bei Prüfung mit massiven, synchronen Einzelreizen, nachweisbar war. Die dann auftretende Steigerung der Reflexantwort erwies sich als resistent gegenüber Chlorpromazin. Auch dieser Befund spricht gegen direkte segmentelle Wirkungen der Substanz und verweist auf supraspinale Angriffspunkte. Am decerebrierten Präparat war dagegen die Potenzierungsphase nach Tetanus auch bei Prüfungen mit kurzen Einzelstreckungen nachweisbar, in Gestalt vermehrter Dehnungsreflex-Impulse einzelner Alpha-Filamente; diese aber ließ sich mit Chlorpromazin weitgehend unterdrücken. Diese Unterschiede bedürfen noch weiterer experimenteller Klärung.

Bedeutungsvoll ist hierfür wohl der Umstand, daß im einen Fall (monosynaptischer Massenreflex) den Motoneuronen mit einem Schlag eine massive, synchrone Afferenzsalve von großen, gleichzeitig gereizten, afferenten Fasermassen zugeleitet wird, während im anderen Fall (Dehnungsreflex) die bei Muskelstreckung einlaufenden Afferenzen asynchron und ungleichmäßig verteilt sind. Der physiologisch ausgelöste Dehnungsreflex ist daher wohl als ein empfindlicherer Indicator aufzufassen, der Hemmungseinflüsse eher erkennen läßt; damit er überhaupt an den Motoneuronen „durchgängig“ wird, müssen sie sich offenbar von vornherein auf einem höheren Erregbarkeitsniveau befinden.

Schließlich ist zu betonen, daß Chlorpromazin in den Dosen, die bei den vorliegenden Experimenten benutzt wurden, nur geringe Wirkungen auf den Blutdruck entfaltet (COURVOISIER u. Mitarb. 1953; INGVAR u. SÖDERBERG 1956), wovon wir uns in Kontrollversuchen überzeugten. Es besteht daher kein Anlaß zu der Annahme, daß die beobachteten Effekte auf unspezifischen zirkulatorischen Wirkungen des Chlorpromazins beruht haben könnten.

Die Resultate der vorliegenden Untersuchung haben erneut die fundamentale Bedeutung des motorischen Gamma-Systems und seiner supraspinalen Kontrolle vom Hirnstamm aus erkennen lassen. Sie unterstreichen weiterhin, daß bei der Definition von spastischen Zuständen zu unterscheiden ist, ob vermehrte supraspinale Gamma- oder Alpha-Antriebe vorherrschen. Unser wesentlichster Befund, daß Chlorpromazin die supraspinale Kontrolle der Gamma-Motoneuronen hemmt oder blockiert — und zwar offenbar selektiv —, dürfte für das Verständnis der motorischen Wirkungen dieser neuen Droge — und vielleicht auch anderer antispastischer Mittel der Phenothiazinreihe — von erheblichem Nutzen sein. Es läge hiernach auch nahe, Chlorpromazin nicht nur als Therapeuticum,

sondern auch als diagnostisches Mittel zu benutzen, um verschiedene motorische Störungen und Spastizitätszustände, wie sie in der Klinik anzutreffen sind, besser als bisher zu analysieren.

Zusammenfassung

1. Die Wirkungen von Chlorpromazin auf die spinale motorische Aktivität und experimentell erzeugte Spastizitätszustände an Katzen wurden nach den von GRANIT u. Mitarb. entwickelten Vorstellungen und Methoden analysiert.
2. Bei Katzen, die durch intercolliculären Schnitt decerebriert wurden („Gamma-Katzen“), beseitigte Chlorpromazin (0,5—2,5 mg/kg i.v.) prompt die spastische Enthirnungsstarre; der resultierende Erschlaffungszustand dauerte mehrere Stunden lang an.
3. Durch Impuls-Registrierungen von Vorderwurzel-Filamenten ließ sich zeigen, daß Chlorpromazin für mehrere Stunden die tonische Aktivität von Gamma-Motoneuronen unterdrückt oder blockiert. Dies konnte auch indirekt durch Registrierung afferenter Muskelspindel-Entladungen von Hinterwurzel-Filamenten nachgewiesen werden.
4. Maßnahmen, welche die Tätigkeit der Gamma-Motoneuronen steigern (elektrische Reizung der Hirnstamm-Retikulärzone, Haut- oder „Pinna“-Reizung), blieben sämtlich nach Chlorpromazin wirkungslos.
5. Nach De-efferentierung hatte Chlorpromazin keinen Einfluß auf die Antwort der isolierten Muskelspindel auf Muskelstreckung.
6. Der Zustand der „posttetanischen Potenzierung“ — ein möglicher, zu Spastizität führender Mechanismus (GRANIT) — erwies sich am monosynaptischen Massenreflex decerebrierter oder spinaler Präparate nach Chlorpromazin als nicht nennenswert beeinflußt. Wurde dieser Zustand jedoch an isolierten Alpha-Motoneuronen-Filamenten an Hand ihrer Antworten auf Muskelstreckung studiert, so zeigte sich am decerebrierten Präparat eine völlige Aufhebung der Potenzierung.
7. Bei Katzen, die nach der „anämischen“ Methode decerebriert wurden („Alpha-Katzen“), hatte Chlorpromazin keine Wirkung auf die ausgesprochene Rigidität. Vorderwurzel-Registrierungen zeigten nach Chlorpromazin eine verminderte Gamma-Motoneuronen-Aktivität, aber eine erhalten gebliebene Steigerung der Antwort von Alpha-Motoneuronen auf Muskelstreckung.
8. Die Resultate demonstrieren klar, daß Chlorpromazin spinale motorische Funktionen — und Spastizitätszustände — hauptsächlich durch seine Wirkung auf die supraspinale Kontrolle der Gamma-Motoneuronen beeinflußt. Es wird geschlossen, daß Chlorpromazin auf das bulbo-mesencephale Retikulärsystem hemmend wirkt, von dem bekanntlich einer der wesentlichsten Anteile dieser Kontrolle ausgeht. Damit sind die

bereits vorliegenden Kenntnisse über die zentralen (reticulären) Effekte von Chlorpromazin durch neue Aspekte bereichert worden.

Herrn Prof. Dr. R. GRANIT, in dessen Laboratorium die Untersuchungen stattfanden, sind wir für Mitwirkung bei den Experimenten, zahlreiche Anregungen und kritische Ratschläge zu großem Dank verpflichtet.

Die Arbeit wurde durchgeführt mit Mitteln des Schwedischen Medizinischen Forschungsrates.

Literatur

- BASMAJIAN, J. V., and A. SZATMARI: Effect of Largactil (Chlorpromazine) on human spasticity and electromyogram. *Arch. of Neurol.* **73**, 224—231 (1955). — COURVOISIER, S., J. FOURNEL, R. DUCROT, M. KOLSKY et P. KOETSCHET: Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3-(diméthylamino-3'-propyl)-10-phénothiazine (4560 RP). *Arch. internat. Pharmacodynamie* **92**, 305 (1953). — DAS, N. N., S. R. DASGUPTA and G. WERNER: Changes of behaviour and electroencephalogram in rhesus monkeys caused by chlorpromazine. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **99**, 451—457 (1954). — DASGUPTA, S. R., K. L. MUKHERJEE and G. WERNER: The activity of some central depressant drugs in acute decorticate and diencephalic preparations. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **97**, 149—155 (1954). — DASGUPTA, S. R., and G. WERNER: Inhibitory action of chlorpromazine on motor activity. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **100**, 409—417 (1955). — ECCLES, J. C., and W. RALL: Effects induced in a monosynaptic reflex path by its activation. *J. of Neurophysiol.* **14**, 353—376 (1951). — ELDRED, E., R. GRANIT and P. A. MERTON: Supraspinal control of the muscle spindles and its significance. *J. of Physiol.* **122**, 498—532 (1953). — FENG, T. P.: The changes in the end-plate potential during and after prolonged stimulation. *Chin. J. Physiol.* **16**, 341—372 (1941). — GRANIT, R.: Receptors and sensory perception. The aims, means, and results of electrophysiological research on the process of reception. 366 pp. Yale University Press, New Haven, 1955; Reflex rebound by post-tetanic potentiation. Temporal summation—spasticity. *J. of Physiol.* **131**, 32—51 (1956a); Post-tetanic potentiation, spasticity, myanesin. *Beritoff-Festschrift* (im Druck) 1956b; — GRANIT, R., and B. HOLMGREN: Two pathways from brain stem to gamma ventral horn cells. *Acta physiol. scand. (Stockh.)* **35**, 93—108 (1955). — GRANIT, R., B. HOLMGREN and P. A. MERTON: The two routes for excitation of muscle and their subservience to the cerebellum. *J. of Physiol.* **130**, 213—224 (1955). — GRANIT, R., C. JOB and B. R. KAADA: Activation of muscle spindles in pinna reflex. *Acta physiol. scand. (Stockh.)* **27**, 161—168 (1952). — GRANIT, R., and B. R. KAADA: Influence of stimulation of central nervous structures on muscle spindles in cat. *Acta physiol. scand. (Stockh.)* **27**, 130—160 (1952). — HIEBEL, G., M. BONVALLET et P. DELL: Action de la chlorpromazine („Largactil“, 4560 RP) au niveau du système nerveux central. *Semaine Hôp.* **1954**, 2346—2353. — HUNT, C. C.: The reflex activity of mammalian small-nerve fibres. *J. of Physiol.* **115**, 456—469 (1951). — HUNT, C. C., and ST. W. KUFFLER: Further study of efferent small-nerve fibres to mammalian muscle spindles. Multiple spindle innervation and activity during contraction. *J. of Physiol.* **113**, 283—297 (1951). — INGVAR, D. H., u. U. SÖDERBERG: 1956, in Vorbereitung. — KUFFLER, ST. W., C. C. HUNT and J. P. QUILLIAM: Function of medullated small-nerve fibres in mammalian ventral roots: Efferent muscle spindle innervation. *J. of Neurophysiol.* **14**, 29—54 (1951). — LARRABEE, M. G., and D. W. BRONK: Prolonged facilitation of synaptic excitation in sympathetic ganglia. *J. of Neurophysiol.* **10**, 139—154 (1947). — LEHMANN, H. E.: Selective inhibition of affective drive by pharmacological means. *Amer. J. Psychiatry* **110**, 856—857 (1954). — LEKSELL, L.: The action potential and excitatory effects of the small ventral

root fibres to skeletal muscle. *Acta physiol. scand.* (Stockh.) **10**, Suppl. **31**, 84 pp. (1945). — LLOYD, D. P. C.: Post-tetanic potentiation of response in monosynaptic reflex pathways of the spinal cord. *J. Gen. Physiol.* **33**, 147—170 (1949). — MAGOUN, H. W.: The ascending reticular activating system. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.* **30**, 480—492 (1952). — MAGOUN, H. W., and R. RHINES: Spasticity. The stretch-reflex and extrapyramidal systems. 59 pp. Springfield, Ill.: Thomas, 1947. — MATTHEWS, B. H. C.: Nerve endings in mammalian muscle. *J. of Physiol.* **78**, 1—53 (1933). — MORUZZI, G.: Problems in cerebellar physiology. 116 pp. Springfield, Ill.: Thomas, 1950. — POLLOCK, L. J., and L. DAVIS: The reflex activities of a decerebrate animal. *J. Comp. Neur.* **50**, 377—411 (1930); Studies in decerebration. VI. The effect of deafferentation upon decerebrate rigidity. *Amer. J. Physiol.* **98**, 47—49 (1931). — RUCH, T. C.: Evidences of the non-segmental character of spinal reflexes from analysis of the cephalad effects of spinal transection (SCHIFF-SHERRINGTON phenomenon). *Amer. J. Physiol.* **114**, 457—467 (1936). — SHERRINGTON, C. S.: Decerebrate rigidity and reflex coordination of movements. *J. of Physiol.* **22**, 319—332 (1898). — STELLA, G.: Sul meccanismo della rigidità da decerebrazione in arti deafferentati. *Atti Soc. med.-chir. Padova.* **22**, 5—16 (1944a); Influencea del cervelletto sulla rigidità da decerebrazione. *Atti Soc. med.-chir. Padova.* **22**, 17—21 (1944b). — STRÖM, G.: Physiological significance of post-tetanic potentiation of the spinal monosynaptic reflex. *Acta physiol. scand.* (Stockh.) **24**, 61—83 (1951).

Dr. H.-D. HENATSCH, Göttingen, Physiolog. Institut d. Univ.

Dr. D. H. INGVAR, Lund (Schweden), Physiolog. Institut d. Univ.