

BRUCK, J., GERSTENBRAND, F., GRÜNDIG, E., PROSENZ, P.

NEUE THERAPIEWEGE AUF GRUND
VON STOFFWECHSELVERÄNDERUNGEN
BEI EXTRAPYRAMIDALEN ERKRANKUNGEN

SEPARATUM

III. CONFERENTIA HUNGARICA PRO THERAPIA ET INVESTIGATIONE IN
PHARMACOLOGIA

NEUE THERAPIEWEGE AUF GRUND VON STOFFWECHSELVERÄNDERUNGEN BEI EXTRAPYRAMIDALEN ERKRANKUNGEN

J. BRUCK, F. GERSTENBRAND, E. GRÜNDIG und P. PROSENZ

*Psychiatrisch-Neurologische Universitätsklinik, Wien,
und*

Medizinisch-Chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

Wie die Untersuchungen der letzten Jahre über die Verteilung der biogenen Amine Dopamin, Serotonin und Noradrenalin, die vor allem an den Namen HORNYKIEWICZ geknüpft sind, ergeben haben, weisen diese Amine im menschlichen Gehirn eine spezifische Verteilung auf. Wie Tabelle I zeigt, sind in den

TABELLE I

Gehalt an Dopamin (= DA), Noradrenalin (= NA) und 5-Hydroxytryptamin (= 5-HT) im Gehirn «normaler» und Parkinson-kranker Menschen. [Aus *Hornykiewicz, O.*: Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Zentralnervensystem und seine Beziehung zum Parkinson-Syndrom des Menschen, in *Dtsch. med. Wschr.* 87: 1807—1810 (1962).]

Region	«Normaler»*			Parkinson-Syndrom*		
	DA	NA	5-HT	DA	NA	5-HT
Nucleus caudatus	3,5	0,09	0,33	0,5	0,04	0,12
Putamen	3,7	0,12	0,32	0,4	0,05	0,14
Pallidum	0,5	0,15	0,23	0,1	0,23	0,13
Thalamus	0,4	0,13	0,26	0,3	—	0,13
Hypothalamus	0,8	1,25	0,29	—	0,87	0,12
Substantia nigra	0,9	0,21	0,55	—	—	0,26
Zentrales Höhlengrau des Mittelgehirns	0,5	0,46	0,53	—	—	0,36
Formatio reticularis	0,6	0,28	0,60	—	—	0,55

* Die Zahlen geben die μg Amin pro g frisches Hirngewebe an.

extrapyramidalen Zentren die Dopaminwerte besonders hoch. Die Annahme, dass durch Änderung des Musters dieser biogenen Amine spezifische Symptome entstehen könnten, hat sich zunächst beim Parkinsonsyndrom bewahrheitet. Vor allem scheint das Dopamindefizit — bei dieser Erkrankung ist die Dopaminkonzentration um eine Zehnerpotenz in bestimmten Teilen der Basalganglien vermindert — die Parkinsonsymptomatik auszulösen. Dem Dopamin wird dabei eine spezifische Transmitterfunktion an den Synapsen der extrapyramidalmotorischen Zentren zugesprochen.

Weitere Beobachtungen besonders im Tierversuch von HOLZBAUER, VOGT, CARLSSON, PLETSCHER und anderen über die Wirkungsweise des Reserpin brachten Einblicke in den Stoffwechsel der biogenen Amine. Die Tatsache, dass es nach Gaben von Reserpin zu einer Verarmung des Gehirnes an den oben genannten Aminen kommt, sowie die gleichzeitig beobachtete Hemmung

der Motorik der Versuchstiere und die am Menschen nach Einführung dieser Substanz in die Schizophreniebehandlung beobachteten Fälle von Reserpin-parkinsonismus sind weitere Hinweise für die Annahme, dass die spezielle Lokalisation biogener Amine für das Funktionieren zentral-nervöser Regulationssysteme von Bedeutung sein muss. In weiterer Folge kam es zur therapeutischen Anwendung von L-Dopa durch BIRKMAYER und HORNYKIEWICZ und unabhängig von diesen durch BARBEAU. Es zeigte sich, dass sich nach L-Dopa-Behandlung Parkinsonkranker teilweise eindrucksvolle Erfolge nachweisen liessen.

Für uns lag die Vermutung nahe, dass die skizzierten Stoffwechselanomalien noch von weiteren Störungen begleitet sein könnten. Wir stellten uns daher zunächst die Aufgabe, das Aminosäurespektrum in Serum und Liquor von Parkinsonkranken auf Veränderungen zu untersuchen. Ferner wollten wir den Einfluss einer L-Dopa-Verabreichung auf den Aminosäurespiegel vor allem im Liquor feststellen. Schliesslich dehnten wir die Untersuchungen auch auf das medikamentöse Parkinsonsyndrom sowie auf andere extrapyramidale Krankheitsbilder aus.

Die quantitativen Bestimmungen wurden nach einer schon früher angegebenen Methode von Frau E. GRÜNDIG im Medizinisch-Chemischen Institut der Universität Wien durchgeführt. Auf die Technik kann nicht näher eingegangen werden. Die Normalwerte sind aus der Tabelle II ersichtlich.

TABELLE II

Angaben in mg-%	Normalwerte 10 Kontrollfälle (A)	Normalwerte 10 Parkinson-Fälle (B)	$\bar{X}A - \bar{X}B^*$	t	W** %
<i>Liquor-</i>					
Gesamtaminosäuren	7,0 — 21,8	8,5 — 24,2	+0,8	0,382	50
Glu.	0,48 — 1,32	0 — 0,35	-0,78	4,6200	0,1
Gly.	0,17 — 0,67	0,30 — 1,16	+0,28	2,577	2,0
Ser.	0,18 — 0,46	0,23 — 1,20	+0,21	2,184	5,0
Thr.	0,10 — 0,33	0,08 — 1,0	+0,2	2,777	1,0
Cys.	0,07 — 0,40	0,22 — 0,81	+0,22	2,981	1,0
Met.	0,01 — 0,12	0,04 — 0,33	+0,11	2,443	2,0
<i>Serum-Tyr.</i>	0,25 — 2,3	0,26 — 0,81	-0,58	1,46	10

* Differenz der arithmetischen Mittelwerte.

** Wahrscheinlichkeit, daß die Abweichung *nicht* signifikant ist.

Werte verschiedener Aminosäuren im Liquor bei nicht neurologisch Erkrankten und bei Parkinsonpatienten. (Aus Brück, J., Gerstenbrand F, Gründig, E. und Teufelmayer, R.: Über Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinsonsyndrom. Acta Neuropath. 3, 638, 1961.)

Es zeigte sich nun, dass die Gesamtmenge der Aminosäuren im Liquor und Serum beim Parkinsonkranken keine Änderung aufweist. Hingegen zeigt das Aminosäurespektrum einige Abweichungen, wie die Tabelle II weiter zeigt.

Wesentlich scheint, dass die Glutaminsäure entweder völlig fehlt oder exzessiv vermindert ist. Hingegen sind die Konzentrationen des Glykokolls, Serins, Threonins, Cysteins und Methionins deutlich erhöht. Diese Veränderungen lassen sich im Serum nicht nachweisen. Es scheint nur der Tyrosingehalt im Serum Parkinsonkranker niedriger zu sein als im Serum Gesunder.

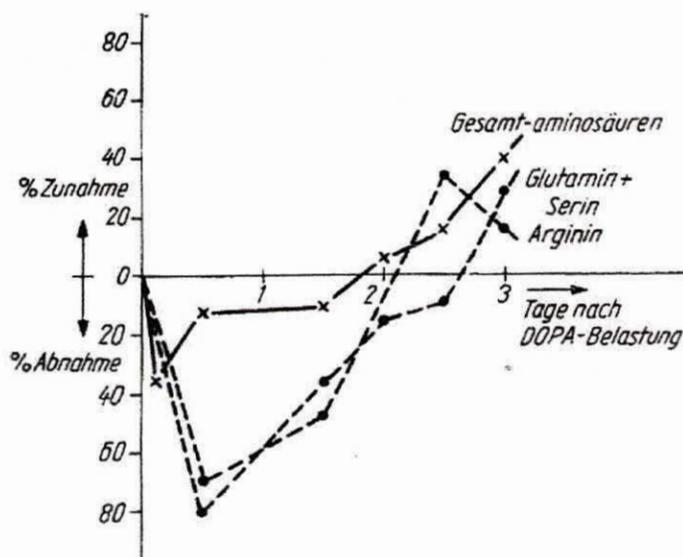


Abb. 1. Die prozentuelle Änderung der Aminosäurekonzentration im Liquor cerebrospinalis bei l-Dopa-Belastung. (Arithmetisches Mittel aus fünf analogen Versuchsreihen, kein Unterschied zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollfällen). Aus Bruck, J., F. Gerstenbrand, E. Gründig und R. Teufelmayer:

Über Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinsonsyndrom.
Acta Neuropath. 3, 638, 1964

Bei l-Dopa-Belastung zumeist mit 100 mg l-Dopa i. v. und Liquor- und Blutabnahmen im Zeitraum von vier Stunden bis zu drei Tagen nach der Applikation lässt sich folgendes nachweisen: Innerhalb der ersten 12 Stunden sinkt der Gesamtgehalt der Aminosäuren im Liquor zunächst ab, steigt jedoch dann über den Normwert an, sodass die 48 Stunden-Werte wesentlich höher liegen als vor der Belastung (Abb. 1).

Im Serum ist, wie die Abb. 2 zeigt, ein ähnlicher Effekt zu beobachten.

Ein Unterschied in analogen Versuchsreihen, ausgeführt an Parkinsonkranken und Gesunden, lässt sich dabei bezüglich des Gesamtaminosäuregehaltes nicht feststellen. Auch eine Aufschlüsselung der Aminosäureverschiebungen in die Konzentrationsbewegungen des Glutamin, Arginin und Serin in Liquor und Serum zeigt die typischen Kurven in gleicher Weise beim Gesunden und Parkinsonkranken. Es handelt sich demnach um keine für das Parkinsonsyndrom typische Reaktion. Nur die Tyrosinkonzentration zeigt beim Parkinsonkranken eine eindeutige Abweichung gegenüber der Norm: Es kommt sofort zu einem Anstieg und bereits dann, wenn die Konzentration der übrigen Aminosäuren in Zunahme begriffen ist, zu einem raschen Abfall (Abb. 3).

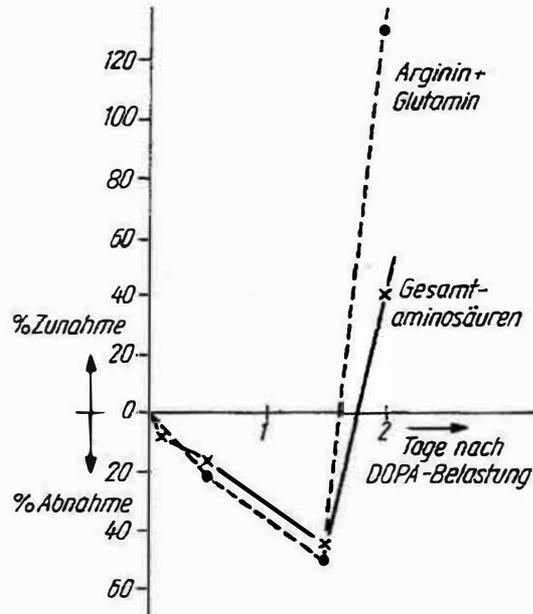


Abb. 2. Die prozentuelle Änderung der Aminosäurekonzentration im Serum bei 1-Dopa-Belastung. (Arithmetisches Mittel aus fünf analogen Versuchsreihen, kein Unterschied zwischen Parkinson-Patienten und Kontrollfällen.)
 Aus Bruck, J., F. Gerstenbrand, E. Gründig und R. Teufelmayer: Über Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinsonsyndrom.
 Acta Neuropath. 3, 638, 1964

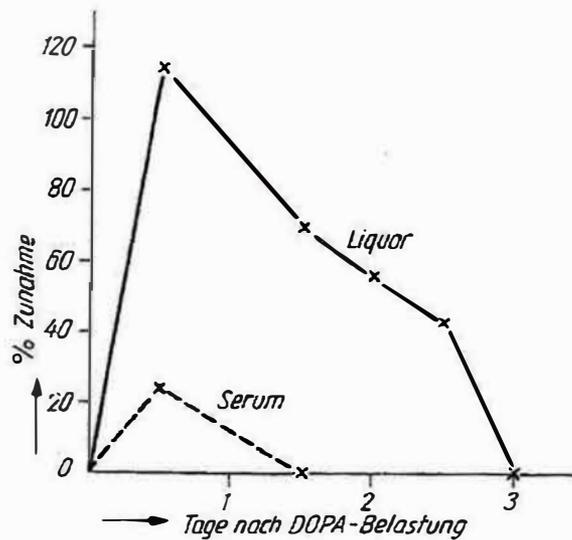


Abb. 3. Die prozentuelle Änderung des Tyrosinspiegels in Liquor und Serum Parkinsonkranker bei 1-Dopa-Belastung. (Arithmetisches Mittel aus drei analogen Versuchsreihen, zwei Kontrollfälle zeigten keine signifikante Änderung des Tyrosinspiegels.)
 Aus Bruck, J., F. Gerstenbrand, E. Gründig und R. Teufelmayer: Über Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinsonsyndrom.
 Acta Neuropath. 3, 638, 1964

Hier scheint eine spezifische Abweichung im Stoffwechsel Parkinsonkranker vorzuliegen.

Betont muss werden, dass alle diese Veränderungen bei jedem Parkinsonsyndrom, also unabhängig von der Ätiologie, z. B. auch beim medikamentösen Parkinsonismus vorhanden sind.

Bei den hyperkinetischen Syndromen gingen wir von der Arbeitshypothese aus, dass eine Vermehrung biogener Amine für die entsprechende Symptomatik verantwortlich gemacht werden könnte. Diese Annahme hat sich inzwischen als falsch erwiesen, wie die Untersuchungen über das Verteilungsmuster der Monoamine bei hyperkinetischen Krankheitsbildern von HORNYKIEWICZ

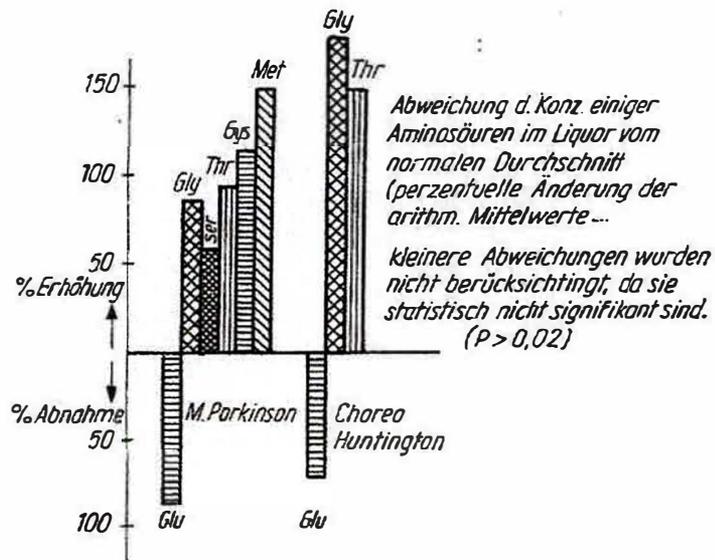


Abb. 4. Abweichung der Konzentration einiger Aminosäuren im Liquor vom normalen Durchschnitt. (Perzentuelle Änderung der arithmetischen Mittelwerte)

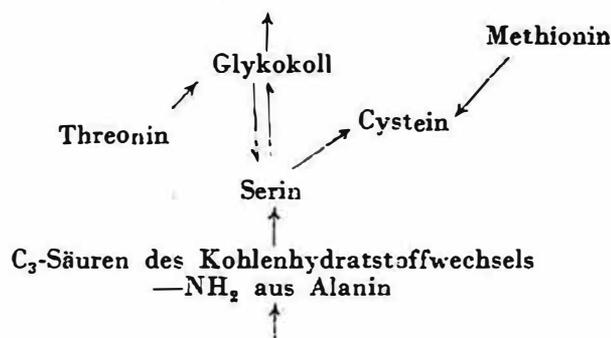


Abb. 5. Stellung der beim Parkinsonsyndrom im Liquor vermehrten Aminosäuren im Intermediärstoffwechsel. Aus Bruck, J., F. Gerstenbrand, E. Gründig und R. Teufelmayer: Über Ergebnisse von Liquoranalysen beim Parkinsonsyndrom. Acta Neuropath. 3, 638, 1964

zeigten. Analog zu diesem Befund konnten wir bei Fällen von Chorea und Athetose in der Aminosäureverteilung im Liquor und Serum kein antagonistisches Muster zum Parkinsonsyndrom finden (Abb. 4).

Im Gegensatz zu diesen Stoffwechseluntersuchungen stehen allerdings die klinischen Erfahrungen in der Therapie der Hyperkinesen mit Medikamenten, die den Monoaminstoffwechsel im Sinne einer Konzentrationserniedrigung beeinflussen (Reserpin, Decarboxylasehemmer).

Bei der Interpretation der dargestellten Befunde sind wir uns bewußt, daß bei Rückschlüssen von Veränderungen im Liquor auf die tatsächlichen Stoffwechselverhältnisse in einzelnen Gehirnteilen aus den verschiedensten Gründen äußerste Vorsicht am Platz ist. Mit dieser kurzen Ausführung kann nur die Überlegung erwähnt werden, daß die Vermehrung einzelner Aminosäuren beim Parkinsonsyndrom im Liquor entweder durch eine Blockierung der Weiterverarbeitung des Glykokolls oder durch vermehrte Umwandlung der C3-Säuren in Serin erklärt werden könnte. (Abb. 5.)

Es soll nun auf die *therapeutischen Konsequenzen* bzw. auf die bereits gewonnenen therapeutischen Erfahrungen aus diesem biochemischen Konzept eingegangen werden. Unsere klinischen Untersuchungen an bisher 48 Fällen mit 1-Dopa-Verabreichung haben Folgendes ergeben: Bei der nach den Vorschlägen von DECKWITZ und Mitarbeitern empfohlenen intravenösen Verabreichung als Infusion konnte ein Einsetzen der Wirkung nach etwa 10 Min. beobachtet werden. Als optimale Dosis erwiesen sich 100 mg 1-Dopa. In letzter Zeit verwendeten wir nur mehr fertig zubereitete Lösung in Ampullenform zu 25 mg Einzeldosis. Es ergibt sich dadurch eine Erleichterung in der Verwendung — die Ampulle wird langsam injiziert — und es sind für die gleiche Wirkung nur $\frac{2}{3}$ der Dosis notwendig, die Nebenerscheinungen geringer. Sie zeigen sich in einzelnen Fällen in Form von Übelkeit, Brechreiz, Schwindel und Kollapsneigung. Die perorale Applikation erfordert höhere Dosierung und zwar Einzeldosen zu je 100 mg in einem Intervall von 12 Stunden. Die Einzelverabreichung wird nach 4—5 Tagen wiederholt, anfangs als intravenöse Applikation, später ist es günstig auf perorale Verabreichung überzugehen, wobei die Tagesdosis auf 2×100 mg 1-Dopa, ebenfalls nach 5 Tagen wiederholt wird. Nach 6-wöchiger Verabreichung machen wir häufig eine Pause von 3—4 Wochen.

Eine Kombination bzw. Vorbehandlung mit Monoaminoxidasehemmkörpern verstärkt und verlängert den Dopaeffekt. Die folgenden Abbildungen sollten den 1-Dopa-Effekt beim Parkinsonsyndrom veranschaulichen. (Abb. 6, 7, 8.)

Zweifellos kann festgestellt werden, dass die Hauptwirkung in einer Besserung der Akinese besteht. Wir haben jedoch auch den Eindruck, dass Rigor und Tremor, allerdings in geringerer Masse, positiv beeinflusst werden und konnten diesen Effekt im Elektromyogramm objektivieren (Abbildung 9).



Abb. 6. Pat. O. G., 57 J., postencephalitischer Parkinsonismus

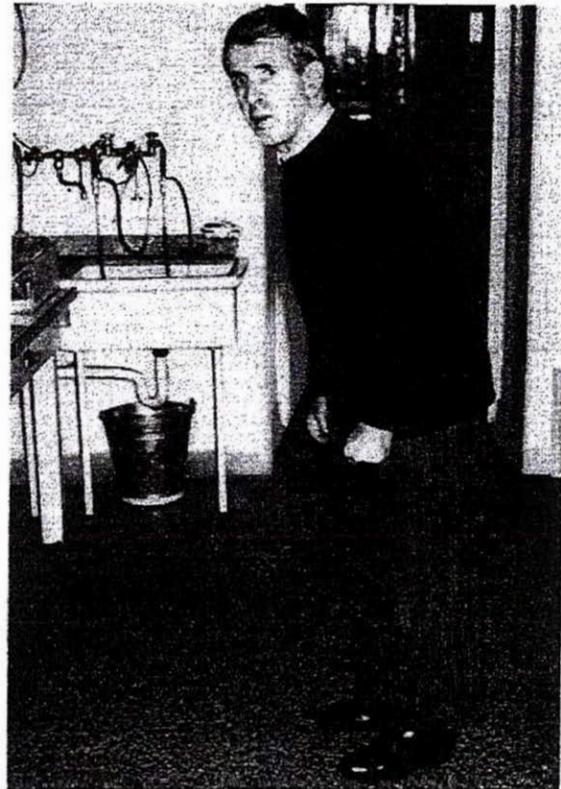


Abb. 7. Derselbe Pat. nach Infusion von 100 mg l-Dopa

Hinterdorfer Franz 1835
Gerstenbrand F. und K. Pateisky

HINTERDORFER Franz
 53a
 Paralysis agitans
 Infusionszeit 100 mg l-DOPA

Infusionsbeginn 1454
 1515
 Infusionsende 1536
 1540

Hinterdorfer
Heute ist es kühl

Hinterdorfer
Heute ist es kühl

Abb. 8. Schriftproben desselben Patienten vor und während einer Infusion mit 100 mg l-Dopa. Aus Gerstenbrand, F. und K. Pateisky: Über die Wirkung von l-Dopa auf die motorischen Störungen beim Parkinsonsyndrom. Wien Z. f. Nervenheilk. 20, 90, 1962

Wenn auch, entgegen den theoretischen und therapeutischen Erwartungen, die biochemischen Untersuchungen bei *extrapyramidalen Hyperkinesen* kein antagonistisches Verhalten von Aminosäuren und biogenen Aminen gegenüber dem Parkinsonsyndrom gezeigt haben, entschlossen wir uns doch, bei einer Reihe solcher Fälle den Versuch zu machen, mit der Substanz Alpha-Methyl-

PARALYSIS AGITANS

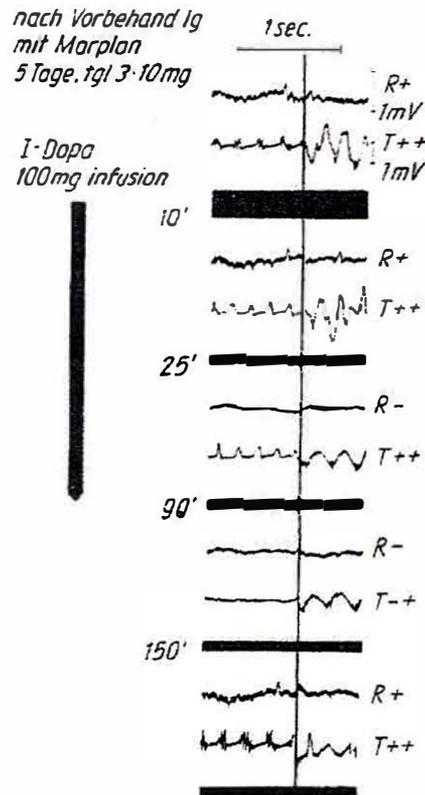


Abb. 9. Elektromyogramm aus dem M. ext. ind. propr. vor und während einer Infusion mit 100 mg 1-Dopa nach Marplanvorbehandlung. Links vom Mittelstrich in Ruhelage, rechts vom Mittelstrich bei Intention. Jeweils obere Kurve Rigor, untere Kurve Tremor.

Gerstenbrand, F. und K. Pateisky:

Über die Wirkung von 1-Dopa auf die motorischen Störungen beim Parkinsonsyndrom. Wien. Z. f. Nervenheilk. 20, 90, 1962

Dopa die Hyperkinesen zu beeinflussen. STERN und ZEC berichteten bereits über Erfolge mit der Substanz bei cerebellarem Tremor. Es handelt sich um einen Hemmstoff der Dopa-Decarboxylase, dessen Wirkung von SOURKES und anderen in vitro, von SJOERDSMA und Mitarb. in vivo bei Menschen sicher gestellt ist. Allerdings kann die Decarboxylasehemmung nicht allein für die Wirkung dieser Substanz verantwortlich gemacht werden, da die Fermenthemmung nur für relativ kurze Zeit nachweisbar ist, während die dämpfende Wirkung später einsetzt und länger anhält. Modellvorstellungen, wie sie für das Reserpin und verschiedene andere Psychopharmaka u. a. von PLETSCHER entwickelt worden sind, könnten die Wirkung vielleicht besser erklären.

Bis jetzt haben wir 31 Patienten mit Alpha-Methyl-Dopa behandelt, davon 9 Fälle mit Chorea Huntington, 2 mit Hemichorea bei Gefäßprozess, 2 mit Chorea minor, 1 Fall mit schweren choreatischen Hyperkinesen im Rahmen einer Encephalitis, 6 Patienten mit einer Athetose double, 5 mit Torticollis spasticus, 4 Patienten mit Tic und 2 mit Hemispasmus faciei.

Sowohl peroral als auch bei der intravenösen Applikation muss die Dosis langsam gesteigert werden und zwar von 2×1 Tablette bis zu 4 und in Einzelfällen 6×1 bis 2 Tabletten à 250 mg täglich. Bei intravenöser Verabreichung kann die Dosis von einer halben Ampulle bis zu 3×1 Ampulle täglich gesteigert werden.

Der therapeutische Effekt stellt sich bei peroraler Verabreichung nach 2–4 Tagen mit einem Maximum nach ca. 7 Tagen, bei intravenöser Verabreichung meist schon am 2. Tag ein.

Durch die Behandlung mit Alpha-Methyl-Dopa zeigt sich eine Verminderung in der Intensität der Hyperkinesen, die Exkursionen werden geringer, die Frequenz reduziert. Daneben zeigt sich eine allgemeine Sedierung, die aber nicht so stark wie bei der Reserpintherapie in Erscheinung tritt.

An Nebenerscheinungen konnten wir Müdigkeit und Antriebsschwäche zu Beginn feststellen, was sich im späteren Therapieverlauf trotz erhöhter Dosis eher wieder zurückbildete. Einige Pat. klagten über Benommenheit, Schwindelgefühl und Kopfdruck sowie 3 Patienten über Gelenks- und Muskelschmerzen. Bei den normotonen Patienten zeigte der Blutdruck keine wesentliche Senkung, es kam auch in keinem Fall zu einem orthostatischen Kollaps. Bei hypertonen Patienten stellte sich eine Blutdrucksenkung um durchschnittlich 10 bis 20 mmHg ein.

Die Therapieresultate, die sich als Konsequenz auf die bisher festgestellten Störungen des Katecholaminstoffwechsels ergeben haben, bzw. durch die biochemischen Untersuchungen einen Beleg fanden, stehen derzeit noch in ihren Anfängen. Die bisherigen Ergebnisse haben aber bereits dazu beigetragen, einem Teil der Kranken mit extrapyramidalen Störungen Erleichterung zu verschaffen. Es ist zu erwarten, dass sich auf Grund des dargelegten Konzeptes weitere und noch bessere Therapiemöglichkeiten ergeben werden und uns vielleicht sogar an die Wurzel dieser Erkrankungen heranbringen.

ZUSAMMENFASSUNG

Zu Beginn wird ein biochemisch ausgerichtetes Konzept über die pathophysiologische Bedeutung der Monoamine, besonders des Dopamin auf Grund von biochemischen, histochemischen und klinisch-therapeutischen Befunden und Erfahrungen in groben Umrissen skizziert. Dann werden eigene Untersuchungen über die Konzentrationsänderungen einzelner Aminosäuren im

Serum und Liquor beim Parkinsonkranken sowie nach Verabreichung von l-Dopa mitgeteilt, wobei sich einige für das Parkinsonsyndrom typische Störungen ergeben. Bei hyperkinetischen Krankheitsbildern fand sich entgegen den Vermutungen kein zu den Veränderungen beim Parkinsonsyndrom antagonistisches Bild. Als therapeutische Konsequenzen werden zunächst die Behandlung von Parkinsonkranken mit l-Dopa ohne und in Kombination mit Monoaminoxidasehemmern beschrieben, wobei sich ermutigende Therapieresultate erzielen liessen. Weiters wird die Behandlung von hyperkinetischen Krankheitsbildern mit einem Hemmstoff der Dopadecarboxylase, Alpha-Methyl-Dopa berichtet. An Hand von 31 Patienten werden der Therapieeffekt, die Dosierung und die Nebenerscheinungen in kurzen Zügen beschrieben. Abschliessend werden die erzielten Erfolge als Ermutigung bezeichnet, auf diesem erfolgversprechenden Wege weiter voranzuschreiten.

LITERATUR

1. BARBEAU, A.: Int. Congr. Neurol., Rome 1961. — 2. BIRKMAYER, W., HORNYKIEWICZ, O.: Wr. klin. Wschr. 73, 787 (1961). — 3. BERNHEIMER, H., W. BIRKMAYER, O. HORNYKIEWICZ: Klin. Wschr. 39, 1056 (1961). — 4. BRUCK, J., F. GERSTENBRAND, E. GRÜNDIG, R. TEUFELMAYR: Acta Neuropath. 3, 638 (1964). — 5. BRUCK, J., F. GERSTENBRAND, P. PROSENZ: Praxis 49, 1517 (1963). — 6. CARLSSON, A., M. LINDQUIST, T. MAGNUSSON: Nature, Lond. 180, 1200 (1957). — 7. DECKWITZ, R., R. FROWEIN, C. KULENKAMPFF, U. MOHS: Klin. Wschr. 38, 120 (1960). — 8. GERSTENBRAND, F., K. PATEISKY: Wien. Z. f. Nervenheilk. 20, 90 (1962). — 9. GERSTENBRAND, F., K. PATEISKY, P. PROSENZ: Psych. Neuro. Basel 146, 246 (1963). — 10. GRÜNDIG, E.: Klin. chim. Acta 7, 498 (1962). — 11. HOLZBAUER, M., M. VOGT: J. Neurochem. 1, 8 (1956). — 12. PLETSCHER, A.: Vortrag am Symposium: Muskel und Psyche, Wien, Oktober (1963). — 13. SJOERDSMA, A., J. A. OATES, P. ZALTMANN, S. UDENFRIED: New. Engl. J. Med. 263, 585 (1960). — 14. SOURKES T. L.: Arch. Biochem. Biophys. 51, 444 (1954). — 15. STERN, J., R. ZEC: Wr. klin. Wschr. 24, 12 (1963).

III. CONFERENTIA HUNGARICA
PRO THERAPIA ET
INVESTIGATIONE IN PHARMACOLOGIA

THIRD HUNGARIAN CONFERENCE
ON THERAPY AND PHARMACOLOGICAL
RESEARCH

ТРЕТИЯ ВЕНГЕРСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ВОПРОСАМ ТЕРАПИИ
И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ РАБОТ

DRITTE UNGARISCHE KONFERENZ
FÜR THERAPIE UND
PHARMAKOLOGISCHE FORSCHUNG

BUDAPEST
6. X. 1964—11. X. 1964

REDIGUNT

DR. B. DUMBOVICH DR. G. FEKETE DR. K. RAÁB

*Under the management of the
Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest*

Resp. Dr. B. Dumbovich

BUDAPEST 1965

JANCSÓ, N.: Stimulation and Desensitization of the Heat-Sensitive Hypothalamic Receptors by Chemical Agents	23
KNOLL, J.: Was erwartet der Pharmakologe vom Kliniker	41
MAGYAR, I.: The Demands of the Clinician on the Pharmacologist	49
WHEATLEY, D.: Contribution to the Discussion Following the Opening Papers by Prof. I. MAGYAR and Prof. J. KNOLL	55
KÁLDOR, A.: Contribution to the Opening Papers by Prof. I. MAGYAR and Prof. J. KNOLL	57
CHEYMOL, J.: L'Homme est un sujet d'expérience difficile	59
KUBIKOWSKY, P., REWERSKI, W.: Pharmacological Evaluation of Drugs and the Medical Practitioner	69
WHEATLEY, D.: Comparative Results of Drug Therapy in General Practice	73
MATTHIES, H., LIETZ, W., FAEHSE, Christa: Die Berücksichtigung klinisch-therapeutischer Aspekte bei der tierexperimentellen Untersuchung	83
SIEGLER, P., E.: Some Thoughts on Experimental Design in Clinical Pharmacology Manuscript not arrived	89
ELIS, J., RASKOVÁ H., VOLICER, L., RYBOVÁ, B.: To the Pharmacology of Placebo	91
JACOB, J.: Présomption d'effets hallucinogènes par experimentation sur l'animal	95
NIESCHULCZ, O.: Tierexperimentelle Methoden zur Untersuchung pharmakologischer Beeinflussungen der psychischen Leistungsfähigkeit	107
BROWNLEE, G.: Tests for Toxicity of Drugs	113
MELSON, F.: Wirkungen und Nebenwirkungen von Lösungsmitteln	123
v. EIFF, A., W.: Der Gewöhnungseffekt in der therapeutisch-klinischen Forschung	127
PAGET, G., E.: Withdrawal of Drugs from Clinical Use	133
WHEATLEY, D.: The General Practitioner Research Group	137
FORGÁCS, P.: Clinicopharmacological Studies with Anti-Inflammatory Agents in Rheumatoid Arthritis	143
BRUCK, J., GERSTENBRAND, F., GRÜNDIG, E., PROSENZ, P.: Neue Therapiewege auf Grund von Stoffwechseleränderungen bei extrapyramidalen Erkrankungen	149
HOFF, H.: Die moderne Therapie der Psychosen in der Area der Psychopharmaka	159
BÖSZÖRMÉNYI, Z.: Importance of Psychopathological Observations at Clinical Trial of Neuroleptica	167
HÁRDI, I.: Dynamic Drawing Tests Applied in Psychotropic Medication	171
PÖLDINGER, W., STACH, G.: Versuch einer Korrelation zwischen chemischer Struktur und klinischer tricyclischer Antidepressiva	177
ZAKUSOV, V., V.: On Pharmacology of Sodium Salt of Gamma-Hydroxybutyric Acid	193
VARGA, E.: Vorläufiger Bericht über die Wirkung des Präparates E-250 (Phenyl-isopropyl methyl-propinylamin-chlorhydrat)	197
MACLEAN, R., NICHOLSON, W., J., PARE, C., M., B., STACEY, R., S.: The Effect of Monoamine Oxidase Inhibitors on the Concentration of 5-Hydroxytryptamine on the Human Brain	203
ABRAHAMS, V., C., A Note on the Use of Computer Averaging in the Assessment of Centrally Acting Drugs	205
HAYASHI, TAKASHI: Complete Cure of Human Epilepsy Due to Intrathecal Injection of Aminoacids with its Peptides and the Mechanism of it	211
BOURRAT, CH.: Essais cliniques du Mydocalm dans le traitement des hypertopies musculaires	223