

MEDIZINHISTORISCHE UND WISSENSCHAFTSTHEORETISCHE CHARAKTERISTIKA DER MODEREN PSYCHOPHARMAKOLOGIE

MATTHIAS M. WEBER

Zusammenfassung

Die moderne Psychopharmakologie gehört in der psychiatrischen Behandlungspraxis zu den am besten etablierten Therapieverfahren. Dennoch wird sie in der Öffentlichkeit häufig kontrovers diskutiert. Die Berücksichtigung ihrer historischen Entwicklung kann erheblich dazu beitragen, ihren theoretischen Hintergrund und damit ihre Möglichkeiten realistisch einzuschätzen. Nicht wenige Experten schreiben die Entdeckung neuer Psychopharmaka häufig dem Zufall der sogenannten "serendipity" zu; auch für die Entwicklung psychopharmakologischer Behandlungskonzepte sind jedoch stets die ideengeschichtlichen Rahmenbedingungen der jeweiligen medizinischen Epoche entscheidend. Obwohl die arzneiliche Behandlung psychopathologischer Auffälligkeiten seit der Antike praktiziert wurde, beginnt die moderne Psychopharmakologie mit dem naturwissenschaftlichen Wandel der Heilkunde um 1850. Die 1869 erfolgte Einführung von Chloralhydrat, des ersten vollsynthetischen Sedativums, enthält bereits alle Merkmale, die bis heute für das Verständnis psychopharmakologischer Innovationen wichtig sind. Dazu zählen etwa die entscheidenden Einflüsse der organischen Chemie, der Anästhesie, aber auch der klinisch-kasualistischen Beobachtung und der pharmazeutisch-chemischen Industrie.

Schlüsselwörter Geschichte der Psychiatrie - Geschichte der Psychopharmakologie - Serendipity

Summary

Modern psychopharmacology is a well-established method of psychiatric therapy. Nevertheless, the public discussion about psychopharmacotherapy remains controversial. A deeper knowledge of the historical development may provide a realistic view of the theoretical background and the actual possibilities. Even experts think that the discovery of new psychopharmacological agents often results from "serendipity". More important seems to be the framework of the leading concepts of a medical system. Drug treatment of psychopathological disorders was a common practice since ancient times, however, modern psychopharmacology started with the growing influence of the natural sciences upon medicine about 1850. The introduction of chloral hydrate in 1869, the first synthetic sedative, already demonstrated the most important characteristics that are relevant for psychopharmacological innovations until today. Especially influential were organic chemistry, anaesthesiology, clinical observation and the pharmaceutical industry.

Key Words

History of Psychiatry - History of Psychopharmacology - Serendipity

Is Prozac a good thing? By now, asking about the virtue of Prozac - and I am referring here not to its use in severely depressed patients but, rather, to its availability to alter personality - may seem like asking whether it was a good thing for Freud to have discovered the unconscious ... Like psychoanalysis, Prozac exerts influence not only in its interaction with individual patients, but through its effect on contemporary thought. In time, I suspect we will come to discover that modern psychopharmacology has become, like Freud in his day, a whole climate of opinion under which we conduct our different lives. (Kramer, 1993)

Psychopharmakologie - ein vernachlässigtes Kapitel der Medizingeschichte

Der Einsatz von Psychopharmaka gehört zu den Selbstverständlichkeiten der modernen medizinischen Therapie. Dies trifft sowohl auf die klinische Psychiatrie als auch auf viele andere Disziplinen unserer Heilkunde zu. Berücksichtigt man die Benzodiazepin-Sedativa und -Hypnotika, wird die Mehrzahl der Psychopharmaka nicht von Psychiatern oder Neurologen rezeptiert, sondern von Ärzten anderer Fachgebiete, z.B. von Allgemeinärzten, Internisten und Gynäkologen. Einige statistische Angaben mögen die quantitative Bedeutung

der Psychopharmakotherapie veranschaulichen: Ende der 1970er Jahre sollen in den USA bei 51 mio. Behandlungsfällen Tranquilizer vom Benzodiazepintyp verordnet worden sein (Lader, 1978; Oliviero 1988). In Deutschland verschrieben niedergelassene Ärzte für gesetzlich Versicherte im Jahr 1993, d.h. bevor die Folgen der jüngsten "Gesundheitsreform-Gesetze" spürbar wurden, 944 mio. Mal Arzneimittel, wobei Psychopharmaka einschließlich der Hypnotika und Sedativa mit 66,1 mio. Verordnungsfällen bzw. 1,66 mrd. DM Umsatz

an dritter Stelle aller Arzneimittelgruppen lagen (Schwabe 1994). Im Jahr 1995 dürfte sich der Psychopharmaka-Umsatz erneut auf etwa 1,9 Mrd. DM gesteigert haben, wobei völlig exakte Verschreibungsziffern aus methodischen Gründen nur schwer zu erheben sind (Pahor, 1994). Die praktische Wichtigkeit der Psychopharmakologie steht jedoch bereits aufgrund ihrer Verbreitung fest. Außerdem wird jeder Praktiker bestätigen, daß die Zeit der ideologischen Grundsatzdiskussionen zwischen Psychotherapie und Psychopharmakologie weitgehend überwunden ist. In der konkreten psychiatrischen Behandlung verhält sich die Mehrheit der Ärzte eklektizistisch, was den Interessen ihrer Patienten sicherlich am meisten dient. Anhand der gängigen Lehrbücher der klinischen Psychiatrie kann sich der Außenstehende zudem vom Stellenwert der Psychopharmakologie für die psychiatrische Theoriebildung leicht überzeugen (vgl. z.B. Möller 1992, 1993).

Die Psychopharmakologie ist somit eines der am besten etablierten Therapieverfahren. Betrachtet man jedoch ihre theoretische Position im Kontext des gesamten medizinischen Wissens, ergibt die nähere Untersuchung im Vergleich zur Entwicklung anderer Behandlungsmethoden einige Auffälligkeiten, die nachfolgend aus medizinhistorischer Perspektive eingehender betrachtet werden sollen. Für die meisten Angehörigen der einschlägigen Berufe - wie Psychiater, klinische Psychologen, Psychotherapeuten verschiedenster Schulprovenienz und auch das psychiatrische Fachpflegepersonal - stellt die moderne Psychopharmakologie eine typische Errungenschaft der unmittelbaren medizinischen Gegenwart dar, die frühestens 1952 bzw. 1958 mit der Einführung von Chlorpromazin (Megaphen®) oder Imipramin (Tofranil®) begann (Delay, 1952; Kuhn, 1957). Die bis dahin ungeahnte therapeutische Potenz der in den 1950er Jahren neuartigen neuroleptischen und antidepressiven Substanzklassen soll dabei keineswegs bestritten werden, jedoch geht die ahistorische Einseitigkeit der erwähnten Ansicht bereits aus der Tatsache hervor, daß die heilkundlichen Systeme nahezu aller Epochen außergewöhnliche psychische Zustände bzw. psychopathologische Befindlichkeitsstörungen stets auch mit Pharmaka behandelten, insbesondere mit Opiaten und Halluzinogenen (Diaz, 1977; Falk, 1866).

Die geschichtliche Nähe dieser chemischen Stoffe zum heutigen Problem der Substanzabhängigkeit und zu illegalen Drogen mag nicht wenig dazu beigetragen haben, daß aus der Sicht einer Öffentlichkeit, die immer weniger zur Differenzierung fähig zu sein scheint, die Psychopharmakologie häufig mit dem Odium des "Mißbrauchs" und der "symptomatischen Ruhigstellung" behaftet ist. Die Motive der "Beruhigung" und des "heilsamen Vergessens" gehören zweifellos zu den ältesten Vorstellungen über die Wirkung psychotroper Pharmaka, wie etwa die bekannte Beschreibung des vermutlich opiathaltigen Arzneiweins "Nepenthes" in Homers Odyssee zeigt. Damit sollen in der heutigen Therapiepraxis aber weder unkritische Indikationsstellungen noch eine gewagte psychopharmakologische Polypragmasie gerechtfertigt werden. In der Laienpresse finden sich jedoch oft fragwürdige Darstellungen wie etwa die folgende, die historisch und faktisch einseitig sind:

Die psychiatrische Praxis besteht heute im wesentlichen noch immer darin, Auffälligkeiten aufzulisten, Diagnosen je nach Lehrmeinung und Neigung festzulegen, mit Medikamenten .. die Symptome zu beeinflussen ... Psychopharmaka heilen nicht, sie können ... Hilfsmittel zur Erleichterung von psychiatrischen und sozialen Behandlungsmethoden sein ... (Langbein, 1983)

Sogar in der Ärzteschaft kommen schlagwortartig verkürzte Urteile über die Psychopharmakotherapie - "Liebe statt Valium" - durchaus vor (Huber, 1993). Ebenso unsachlich wirken aber auch die erheblich überhöhten Erwartungen, welche manche Medien immer wieder mit der Einführung neuer Psychopharmaka verbinden. Beispiele hierfür sind das Aufkommen der SSRI-Antidepressiva wie Fluoxetin (Fluctin®) Anfang der 1990er Jahre oder derzeit des Homotaurinsäure-Abkömmlings Acamprosat (Campral®) in der Rückfallprophylaxe der chronischen Alkoholkrankheit. Eine stärker ausgeprägte historische Perspektive könnte hingegen zur Überwindung der offensichtlichen Schwierigkeiten beitragen, eine pragmatische und nüchterne Haltung gegenüber den Möglichkeiten der Psychopharmakotherapie zu vermitteln. Ein sachkundigere Einschätzung der gegenwärtigen Lage der Psychopharmakologie als die paradoxen öffentlichen Bewertungen enthalten Äußerungen von fachinternen Experten, die ebenfalls eine "Krise" dieser Behandlungsmethode festzustellen glauben, allerdings anderer Art:

While substantial progress has been made over the last four decades in developing new psychotropic drugs with improved side effect profiles and, to some extent, in expanded uses for already available drugs, relatively few breakthroughs have been achieved ... New drug development is a complex and uncertain process that depends on a mix of economic factors, regulation, the progress of science, and serendipity. (DiMiasi, 1995)

Diese Analyse, die sich interessanterweise historischer Argumente bedient, erfaßt einen zunächst kaum sichtbaren, für die Entwicklung der Psychopharmakologie jedoch sehr bedeutsamen Umstand. Gemeint ist die unbestreitbare Tatsache, daß nach einer Phase der "stürmischen" Entwicklung in den 1950er und frühen 1960er Jahren die Zahl der substanziellen Arzneimittelinnovationen erheblich zurückging - und dies trotz der seitdem enorm angewachsenen Erkenntnisse der neurobiologischen Grundlagenforschung und den von der chemisch-pharmazeutischen Industrie auf diesem Sektor getätigten Investitionen. Hierbei handelt es sich keineswegs um die Meinung einiger weniger Psychopharmakologen, wie zahlreiche, sinngemäß gleichlautende Feststellungen zeigen (Pichot, 1990). Auch die Wirkprinzipien der neuesten Antidepressiva lassen sich auf Arbeiten über den cerebralen Serotonin-Stoffwechsel zurückführen, die bereits in den 1960er Jahren erschienen sind, insbesondere auf die Studien von Carlsson und Fuxe (1969). Ähnliches gilt für die atypischen Neuroleptika. Derartige Phänomene im zeitlichen Ablauf therapeutischen Erkenntnisgewinns verwundern aber aus medizinhistorischer Sicht nicht. Sowohl der polnische Mikrobiologe *Ludwik Fleck* (1935) als auch der amerikanische Wissenschaftshistoriker *Thomas Kuhn* (1962) beschrieben in

ihren inzwischen klassischen Untersuchungen über die Entstehung "wissenschaftlicher Tatsachen" bzw. die innere Struktur "wissenschaftlicher Revolutionen", daß sich - zumindest in naturwissenschaftlich geprägten Fächern - Stadien grundlegender Änderungen ("Denkstilumwandlung", "Paradigmenwechsel") einerseits und der "Normalwissenschaft" andererseits in typischer Weise abwechseln. Insofern durchläuft die Psychopharmakologie derzeit einen für die Wissensentwicklung üblichen Abschnitt, der durch Erweiterungen des Vorhandenen, aber nicht durch völlige Neuerungen gekennzeichnet ist. Diese treten erst dann ein, wenn sie extrem widersprüchliche Daten, divergierende Entwicklungen von wichtigen Nachbardisziplinen, aussagekräftigere Methoden oder völlig neuartige Randbedingungen aufgrund von einschneidenden Veränderungen im Gesundheits- und Forschungssystem erzwingen.

Für eine medizin- und wissenschaftshistorische Betrachtung der Psychopharmakologie würden sich daher viele Ansatzpunkte bieten, die zudem Aussagen über aktuelle Tendenzen des Faches ermöglichen. Im Vergleich zur Psychotherapie tritt hier aber ein weiterer wesentlicher Unterschied zutage: während die Flut der Arbeiten über die historischen Bedingungen und Abhängigkeiten der psychotherapeutischen Methoden kaum mehr überblickt werden können, vor allem über Sigmund Freud und die orthodoxe Psychoanalyse (Weber, 1997), besteht ein ausgesprochener Mangel an qualifizierten Untersuchungen zur Genese der somato- und pharmakotherapeutischen Verfahren der Psychiatrie (Linde, 1988). Dies mag nicht zuletzt dadurch begründet sein, daß vor allem in Deutschland die naturwissenschaftliche Medizin und die Erkenntnisprozesse ihrer Grundlagenforschung bislang kaum mit wissenschaftstheoretischen und -historischen Problemen assoziiert werden (Scull, 1994). Welche Perspektiven eine derartige Betrachtungsweise jedoch eröffnen kann, zeigt etwa der Bedeutungswandel des zentralen Begriffs der "serendipity".

Serendipity - ein zentraler Begriff im Selbstverständnis der psychopharmakologischen Forschung

Im historischen Selbstverständnis der Arzneimittelentwicklung spielt der Begriff der Serendipity eine wichtige Rolle, der im Deutschen meist mit "Zufall", "glückliche Fügung" oder "zufällige Entdeckung" umschrieben wird. Damit soll der Sachverhalt ausgedrückt werden, daß eine pharmakologische Innovation nicht das Produkt einer darauf speziell abzielenden Forschungsbemühung darstellt, sondern das nicht intendierte Ergebnis eines gänzlich anderen wissenschaftlichen Erkenntnisinteresses, einer klinisch-empirischen Beobachtung anhand eines Einzelfalles, oder vielleicht sogar eines alltäglichen "banalen" Vorgangs wie einer Verwechslung bei der Dispensierung. Damit erhält die neue Arzneispezialität geradezu den Charakter des schicksalhaft Beliebigen. Die moderne psychopharmakologische Forschung ist sich dieser keineswegs seltenen Eigentümlichkeit durchaus bewußt und

erkennt darin einen ihrer wesentlichen konzeptuellen Mängel, weshalb sie immer öfter den Schritt "from serendipity to causality" anmahnt (Holsboer, 1993). Als typische Beispiele für Serendipities werden häufig die Entdeckung des Penicillins oder die Einführung der Pockenimpfung genannt, aber auch die Feststellung der Neuroleptie bei sedierenden Antihistaminika oder der antidepressiven Wirkung des ursprünglich als Antipsychotikum konzipierten Imipramins (Caldwell, 1970). Schon die Häufung dieser wichtigen "Arzneimittelzufälle" weist jedoch auf die Problematik des Begriffs hin, da Serendipities eher die Regel als die Ausnahme darzustellen scheinen.

Eine Auseinandersetzung mit dem Begriff der Serendipity lohnt, weil er die teilweise verschlungenen und sich über Jahrhunderte erstreckenden Wandlungen der Konzepte widerspiegelt, die bis heute die Ansichten über wesentliche Merkmale der Arzneimittelforschung bestimmen. Der Pali-Terminus "Serumadipa" (lat. "Serendivi") bezeichnete in den indoeuropäischen Sprachen des Altertums als geographischer Eigenname das heutige Sri Lanka. Verschiedene orientalische Autoren benutzten das Wort im Titel mittelalterlicher poetischer Texte, welche die Märchenerzählung der "Drei Prinzen von Serendip" enthielten. Darin schickt der Herrscher eines fiktiven Landes seine drei Söhne in die Fremde, damit sie Lebenserfahrung durch die praktische Anwendung ihres theoretisch gelernten Wissens erlangen. Die Abenteuer der Prinzen enden jeweils glücklich durch unvorhersehbare und nicht geplante Wendungen verwickelter Situationen, was jedoch überwiegend auf der Klugheit der Protagonisten und ihrem raschen Erkennen günstiger Umstände beruhte. Dieser komplexe Sinn war auch noch präsent, als *Horace Walpole*, englischer Literat des 18. Jahrhunderts, den Ausdruck Serendipity unter Rückgriff auf die orientalischen Vorbilder in Europa bekannt machte und mit "making discoveries by accident and sagacity [Hervorhebung des Autors]" umschrieb. In der weiteren wissenschaftlichen und literarischen Rezeption des Begriffs trat jedoch die kennzeichnende Verbindung von nicht geplantem Geschehen und scharfsinnigem Ergreifen des situativ Gebotenen zurück, während sich ausschließlich die Bedeutung der "nicht gewollten, bloß beliebigen Entdeckung" durchsetzte (Cammann, 1967; Lewis, 1960), in der sie die Psychopharmakologie heute meistens verwendet.

Auf die wissenschaftshistorischen Implikationen dieser Verschiebung kann hier nicht näher eingegangen werden, wie etwa auf ihre selbstmystifizierende Funktion bezüglich des naturwissenschaftlich-rationalen Erkenntnisprozesses. Herausragende Forscher der Pharmakologie zweifelten jedoch nie daran, daß die scheinbar zufällige Entdeckung aufgrund geschickt gesteuerter "Umwege" und "Irrtümer" die eigentliche Normalität des Wissenschaftsprozesses darstellt. Hierzu sind wiederum personelle, institutionelle und konzeptuelle Voraussetzungen erforderlich, d.h. das gesamte akademische Umfeld. Genau dies drückte etwa Louis Pasteur in seiner berühmten Sentenz aus, daß der Zufall nur den "vorbereiteten Geist" begünstigt ("Dans le champs de l'observation le hasard ne favorise que les esprits préparés"). Ludwik Fleck (1935) faßte denselben Sachverhalt noch eindeutiger:

Aus falschen Voraussetzungen und unreproduzierbaren ersten Versuchen ist nach vielen Irrungen und Umwegen eine wichtige Entdeckung entstanden. Die Heroen der Handlung unterrichten uns nicht, wie dies geschah: sie rationalisieren, idealisieren den Weg. Unter den Augenzeugen sprechen die einen vom glücklichen Zufall und die Gutgesinnten von genialer Intuition. Es ist ohne weiteres klar, daß die Behauptungen beider Parteien ohne wissenschaftlichen Wert sind. Dieselben Männer täten doch ein viel weniger wichtiges wissenschaftliches Problem nicht so mit Worten ab. Ist denn Erkenntnistheorie keine Wissenschaft?

Hinter dem Faktum der enormen Verbreitung der Psychopharmakotherapie und dem Problem der scheinbar zufälligen Entdeckung wichtiger Psychopharmaka steht aus medizinhistorischer Sicht somit die Frage, welche Bedingungsgrößen ihre Entwicklung ermöglichten. Arzneimittelforschung spielt sich immer vor dem Hintergrund bereits existierender heilkundlicher Modellvorstellungen und medizinischer Versorgungs- und Wissenschaftsstrukturen ab (Ridder, 1990). Nur unter diesen Bedingungen kann es einer Forscherpersönlichkeit überhaupt gelingen, eine nicht erwartete oder auffällige Beobachtung während einer pharmakologischen Substanzcharakterisierung letztendlich in eine Arzneimittelinnovation umzusetzen. Daher verwundert es auch nicht, daß zwischen der empirischen Anwendung und der Theoriebildung der Psychopharmakologie keine lineare Beziehung herrscht; aus späterer Sicht "falsche" Konzepte als Ausgangspunkt nützlicher Arzneimittel waren ebenso häufig wie theoretisch "richtige", aber klinisch überflüssige Substanzen oder ein Nachteilen der pharmakologischen Paradigmen hinter einer bereits bewährten Praxis. Einige Beispiele aus den letzten 150 Jahren der psychiatrischen Pharmakotherapie sollen diese Zusammenhänge näher erläutern.

"Romantische" und naturwissenschaftlich begründete Arzneimitteltherapie

Trotz seiner etymologischen Wurzeln stammt der Begriff der Psychopharmakologie nicht aus der antiken griechischen oder römischen Medizin, sondern stellt eine genuine Wortneubildung der 1950er und 1960er Jahre als Reaktion auf die damals neu verfügbaren Arzneimittel dar. Der humanistenlateinische Gebrauch des Wortes ("Seelentrost") für religiöse Erbauungstexte steht damit in keinem inhaltlichen Zusammenhang (Roth, 1964). Der Beginn der "modernen" Psychopharmakologie liegt jedoch aus medizinhistorischer Sicht weder in der Renaissance noch in der zweiten Hälfte unseres Jahrhunderts, sondern etwa um 1850, als das erste vollsynthetische Hypnotikum und Sedativum, das Chloralhydrat, die zum Teil seit der Antike üblichen Substanzen zur Beeinflussung psychopathologischer Störungen allmählich ablöste. Dieser Wandel stellte kein isoliertes Phänomen dar, sondern markierte allgemein den Übergang zu einer naturwissenschaftlich fundierten Medizin, der spätestens um 1840 in allen europäischen Ländern eingesetzt hatte (Rothschuh, 1978). Hierfür war wiederum nicht nur der wissenschaftliche Erkenntniszuwachs der Physik und der Chemie seit etwa 1750

verantwortlich, sondern auch die damit einhergehenden Prozesse der Industrialisierung und der Entstehung der bürgerlichen Gesellschaft Anfang des 19. Jahrhunderts nach der französischen Revolution. Die Medizin folgte - wie immer - den grundlegenden kulturellen und weltanschaulichen Tendenzen ihrer Epoche, da hierauf ihre akademische Plausibilität und gesellschaftliche Akzeptanz beruhte: sie wurde mittels ihrer Grundlagenfächer zu einer naturwissenschaftlich geprägten Disziplin. Um die Tragweite dieses Vorgangs zu ermessen, ist ein kurzer Rückblick auf die grundlegenden Konzepte der vor-naturwissenschaftlichen psychiatrischen Pharmakotherapie notwendig.

Trotz fundamentaler Unterschiede war den heilkundlichen Systemen vor der Ära der Naturwissenschaften gemeinsam, daß in der Theorie nicht die spezifische Stofflichkeit von Arzneimitteln, d.h. die Merkmale ihrer physikochemischen Materialität, als ihr eigentliches Wirkprinzip angesehen wurde, sondern ihre Korrespondenz mit übergreifenden "systematischen" Kategorien, wie etwa in der Signaturenlehre der klassischen Humoralpathologie. Jede Arzneidroge war dabei aufgrund äußerer oder einfach feststellbarer Merkmale, z.B. Farbe, Form oder Geruch, den Grundqualitäten ("warm - kalt", "feucht - trocken") und damit auch den hypothetischen physiologischen Körpersäften und Persönlichkeitsmerkmalen zugeordnet. Diese Modelle waren aber nicht dazu in der Lage, die zahlreichen widersprechenden Beobachtungen aus den Kasuistiken zu erläutern. Die Frage, ob Opium aufgrund seiner Eigenschaften bei psychischen Beschwerden zu den "erregenden" oder "beruhigenden" Arzneimitteln zu rechnen ist, blieb z.B. über Jahrhunderte ungelöst (Weber, 1987). Obwohl somit zur empirischen Behandlung psychopathologischer Zustände verschiedenste Pflanzendrogen eingesetzt wurden, vor allem Tropanalkaloide und Opiumzubereitungen, existierte jedoch keine einheitliche oder theoretisch stringente arzneiliche Therapie. Hinzu kamen die Unwägbarkeiten der nicht standardisierbaren galenischen Zubereitungen und der unkontrollierbaren Begleitstoffe.

Auch in der Medizin der Deutschen Romantik, die der naturwissenschaftlichen Epoche unmittelbar vorausging, wurde nicht die Materialität eines Pharmakons zum medizinischen Problem, sondern seine Zuordnung zu den naturphilosophisch vorgegebenen Kategorien, wie "Polarität", "Irritabilität" und "Sensibilität", oder seine Brauchbarkeit als Hilfsmittel der pädagogisch-moralischen Therapie. Nach damaliger Anschauung erfüllte daher etwa eine Sedierung mit Bilsenkraut-Extrakt (*Hyoscyamus niger*) oder die reichliche Gabe von Brechweinstein (*Tartarus emeticus*) in der "Ekelkur" genuin psychotherapeutische Funktion, da durch einen heftigen physischen Reiz auf das "Gemeingefühl" des Kranken seiner "Seelenverrückung" Einhalt geboten werden sollte. Diese "indirect-psychische" Methode mittels psychotroper Pharmaka propagierten vor allem die sogenannten "Psychiker" der deutschen romantischen Medizin, wie etwa *Johann Christian August Heinroth* (1818) oder *Karl Wilhelm Ideler* (1835). Die konzeptuelle Nähe der pharmakologischen und der psychotherapeutischen Methoden in der romantischen Epoche erklärt auch, weshalb z.B. der von dem amerikanischen Psych-

äter Benjamin Rush geprägte Begriff des "Tranquilizers", der zunächst das "mechanische Beschränkungsmittel" des "Zwangsstuhls" bezeichnete, später auf sedierende und hypnotische Arzneimittel übertragen werden konnte. Die "somatische" Richtung der damaligen Psychiatrie entwickelte aber in der Praxis ebenfalls keine wesentlich differenziertere Pharmakotherapie, wie etwa die Lehrbücher von *Maximilian Jacobi* (1844), aber auch noch von *Wilhelm Griesinger* (1845) zeigten. Der unbefriedigende Stand der medizinischen Theoriebildung um 1840 trat in der Pharmakologie besonders deutlich hervor, weshalb die aufstrebenden Naturwissenschaften den einzigen - und darüber hinaus vielversprechenden - Ausweg darstellten. Wegweisend waren außerdem psychiatrische Praktiker, die empirisch begründete Methoden ohne große Rücksicht auf die Theoriediskussionen ihrer Zeit entwickelten. Dies gilt vor allem für die sogenannte "systematische Opiumkur" schwerer depressiver Syndrome der Ärztfamilie *Engelken*, die im 18. und 19. Jahrhundert über mehrere Generationen bei Bremen eine der ältesten psychiatrischen Privatanstalten Deutschlands betrieb. Die Opiumkur nach Engelken war noch in den 1950er Jahren ein durchaus übliches klinisches Behandlungsverfahren bei gravierenden depressiven Störungen (Engelken 1851). Neben der empirischen Orientierung schien aber vor allem die stärkere Hinwendung zur zeitgenössischen Chemie eine Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten und einen Abbau der theoretischen Defizite zu versprechen.

Den entscheidenden Schritt hin zu einer naturwissenschaftlich fundierten, d.h. der aus medizinhistorischer Sicht "modernen" Psychopharmakologie, bildete daher die Markteinführung des ersten vollsynthetischen Sedativums Chloralhydrat. *Justus von Liebig*, einer der bedeutendsten Vertreter der Chemie des 19. Jahrhunderts in Deutschland, stellte dieses Monohydrat des Trichloracetaldehyds 1832 durch Einwirkung von Chlorkalk auf Ethanol her. Es handelte sich somit um ein typisches Produkt der damaligen organisch-chemischen Forschung. Einige Jahre später bemerkte der Bostoner Arzt *Charles T. Jackson*, der sich als charakteristischer Repräsentant seiner Ärztegeneration neben seiner Praxis auch mit organisch-chemischen Experimenten beschäftigte, bei einem Laborunfall die sedierende Wirkung von Ether. Zwischen 1840 und 1850 wurde aufgrund dieser und anderer Beobachtungen von Chemikern und Ärzten die narkotische Wirkung verschiedenster anderer Gase eruiert, u.a. von Chloroform. Auf die weitere Entwicklung der Anästhesie kann hier nicht weiter eingegangen werden. Die Psychiatrie rezipierte jedoch diese Ideen rasch: Um 1850 erschienen bereits erste Kasuistiken, die Chloroform zur Behandlung von manischen Syndromen und Insomnie empfahlen (Droste, 1848). Deshalb lag die Idee nahe, nach dem Vorbild der Inhalationsnarkotika nicht-gasförmige Arzneimittel zu entwickeln, die aber eine ähnlich sedierende Wirkung entfalten sollten. Der Berliner Pharmakologe *Oscar Liebreich* postulierte 1869 aufgrund des zeitgenössischen chemischen und physiologischen Kenntnisstandes, daß im alkalischen Milieu des Blutes aus Chloralhydrat Chloroform freigesetzt würde. Nachdem seine Untersuchungen an Labortieren die Hypothese zu bestätigen schienen und auch die erste klinische Erprobung in der "Irrenab-

teilung" der Berliner Charité unter *Carl Westphal* erfolgreich verlief, setzte sich das neue Präparat rasch durch. Dies zeigte etwa die rege Veröffentlichungstätigkeit; bis 1871 waren bereits mehr als 200 einschlägige Arbeiten über Chloralhydrat erschienen. Das Arzneimittel wurde insbesondere von der Psychiatrie günstig aufgenommen. *Richard von Krafft-Ebing*, Ordinarius in Graz und Wien, lobte etwa 1883 die vortreffliche Wirkung bei "Psychoneurosen".

An dieser Wertschätzung änderten auch die ab 1870 einsetzenden Berichte über erhebliche unerwünschte Wirkungen wenig, insbesondere über vasomotorische Komplikationen und Herzrhythmusstörungen (Lewin, 1899). Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß besser verträgliche Wirkstoffe damals noch kaum zur Verfügung standen, weshalb die Anwendung aus klinischer Sicht zweifellos gerechtfertigt war. Vor allem Anstaltsärzte vermerkten, daß sich durch die "neuen Hypnotika" die Atmosphäre auf den Abteilungen positiv veränderte, da die schweren Erregungszustände psychotischer Patienten besser behandelt werden konnten. Allerdings zeigten sich bald auch negative Effekte des synthetischen Psychopharmakons: Psychiater stellten fest, daß sich bei unsachgemäßer Indikation Medikamentenmißbrauch und Wirkungsverlust einstellen können, wobei "Neurastheniker" besonders gefährdet waren (Becker, 1911). Dennoch trugen schon die ersten synthetischen Psychopharmaka dazu bei, daß der kustodiale Charakter der traditionellen klinisch-psychiatrischen Behandlung allmählich zurückging und ihr "therapeutischer Nihilismus" überwunden werden konnte. Daß Psychopharmakologie, individuelle Psychotherapie und sozialpsychiatrische Rehabilitation aufeinander aufbauen, stellt vielleicht das praktisch wichtigste Ergebnis der Therapiediskussionen der letzten hundert Jahre dar.

Merkmale der modernen Psychopharmakologie aus medizinhistorischer Sicht

Bereits die Einführung von Chloralhydrat weist somit viele strukturelle Charakteristika auf, welche die moderne Psychopharmakologie bis heute bestimmen. Hierzu zählt zunächst die Herkunft neuer psychopharmakologischer Arzneimittelklassen aus der Grundlagenforschung der organischen Chemie bzw. aus der Anästhesiologie. Die Fortschritte in der Strukturaufklärung organischer Verbindungen stellten die jeweils neuen Substanzen der Pharmakologie zur Verfügung. Die Untersuchungen über die "Harnsäuregruppe" in den 1860er und 1870er Jahren waren z.B. entscheidend für die Synthese und die klinische Prüfung der Barbitursäuren, aus der schließlich 1903 die Ausbietung der Diethylbarbitursäure unter dem Handelsnamen Veronal® durch die Firmen Bayer und E.Merck resultierte (Fischer, 1903). Die komplizierteren Heterozyklen, welche die organische Chemie in der ersten Hälfte unseres Jahrhunderts umfassend untersuchte, bilden wiederum eine der Voraussetzungen für die Entwicklung moderner Neuroleptika und Antidepressiva. Der Einfluß der Anästhesiologie wird ebenfalls in der Entwicklung der Neuroleptika vom Phenothiazin-Typ besonders deutlich. *Henri Laborit*, französischer Militärchirurg, interessierte sich - ver-

mutlich nicht zuletzt aufgrund der Erfahrungen des Zweiten Weltkriegs - für eine praxisgerechte Optimierung von Narkosemethoden. Aufgrund der damaligen Kenntnisse der Schockphysiologie setzte er in seinem "lytischen Cocktail" Antihistaminika zur Einleitung eines "künstlichen Winterschlafs" ein. Nachdem der Barbiturat-Dauerschlaf durch *Jakob Klaesi* seit den 1920er Jahren als eine Behandlungsmethode psychotischer Zustände etabliert war, lag es nahe, die "hibernation artificielle" analog auch in der Psychiatrie zu erproben. Hierbei stellten *Jean Delay* und *Pierre Deniker* 1952 am Pariser Hôpital Saint-Anne fest, daß Chlorpromazin, ein ursprünglich als Antihistaminikum konzipiertes Phenothiazin, genuin antipsychotische Wirkungen ohne Minderung der Vigilanz entfaltet. Die ideengeschichtlich alte Vorstellung einer Heilung schwerer psychopathologischer Störungen durch besondere Formen von "Schlaf" kehrte somit auf dem "Umweg" über die Anästhesie und die organische Chemie erfolgreich in die Psychiatrie zurück. In diesem Prozeß kam den nicht-pharmakologischen somatischen Behandlungsverfahren der Zeit zwischen den Weltkriegen eine wichtige Rolle zu, da z.B. die Wirkungen der Malaria- oder Insulinkur die klinischen Psychiater überhaupt erst mit der Idee vertraut machten, daß Psychosen mit derartigen Methoden positiv beeinflußt werden können.

Die psychiatrische Praxis und die tradierte Psychopathologie bildeten allerdings eher selten den unmittelbaren theoretischen Ausgangspunkt psychopharmakologischer Innovationen. Noch bis 1950 hielten es viele Psychiater kaum für möglich, komplexe psychische Störungen - wie depressive oder paranoide Syndrome - erfolgreich medikamentös zu behandeln. Dies galt vor allem für die philosophisch-existential orientierten Schulrichtungen. Zwar interessierten sich klinische Forscher wie *Emil Kraepelin* seit den 1880er Jahren für eine meßbare Objektivierung der Wirkungen psychotroper Substanzen auf psychische Funktionen, jedoch stand hierbei die Untersuchung funktionell-kognitiver Parameter und nicht ein vermuteter therapeutischer Effekt im Vordergrund (*Kraepelin*, 1883). Diese Studien bildeten jedoch einen wichtigen Schritt für die spätere psychopharmakologische Methodik, die sich vor allem seit den 1920er Jahren mit den Studien von *John R. Watson* und *David I. Macht* um eine Ausarbeitung quantitativ überprüfbarer Laborverfahren und Tiermodelle bemühte. *Macht* benützte vermutlich auch als erster den Ausdruck "Psychopharmacology" zur Beschreibung eines zukünftigen wissenschaftlichen Fachgebiets (*Macht*, 1920). Das Verhältnis der Theoriebildung zur praktischen Anwendung verdient in diesem Zusammenhang einer genaueren Betrachtung. Zunächst würde man annehmen, daß Arzneimittelinnovationen auf vorgängig vorhandenen, "neuen" und "richtigeren" Modellen aus der Theoriebildung der jeweiligen Grundlagenforschung beruhen. Das Beispiel von Chlorhydrat zeigt auch hier eine wesentlich kompliziertere Realität: Liebreichs Zerfalls-Hypothese erwies sich als unhaltbar, sobald methodisch ein direkter Nachweis von Chloroform im Blut möglich war. Dennoch hatte eine rückblickend "falsche", aber zu ihrer Entstehungszeit plausible Vorstellung zu einem wirksamen Psychopharmakon geführt.

"Falsche Theorien" lagen auch später praktisch erfolgreichen Psychopharmaka zugrunde. Der australische Psychiater *John Cade* ging etwa von der Vorstellung aus, daß - nach der damaligen Terminologie - endogene Psychosen durch eine Selbstvergiftung mit Harnstoff oder Harnsäure verursacht sind, wogegen seit der Mitte des 19. Jahrhunderts aufgrund der Lehre über die "harnsaure Diathese" traditionell Lithiumsalze eingesetzt wurden. Auf die verwickelten Einzelheiten des weiteren Entdeckungsprozesses kann hier nicht weiter eingegangen werden (*Johnson*, 1984), am Ende dieser aus heutiger Sicht nahezu abstrusen Hypothese stand jedoch die Lithiumprophylaxe phasenhafter affektiver Störungen, die zweifellos eine der wichtigsten Errungenschaften der Psychopharmakotherapie darstellt. In diesem Zusammenhang ist darüberhinaus darauf hinzuweisen, daß die wissenschaftlich entscheidende Theoriebildung häufig erst nach der Markteinführung einer Substanz einsetzt. Dies ergibt sich nicht nur insgesamt aus dem zeitlichen Verlauf und dem quantitativen Umfang der psychopharmakologischen Forschung der letzten vier Jahrzehnte, sondern auch aus Einzelbeispielen. Die für die weitere Entwicklung der Psychopharmakologie äußerst wichtige Dopaminhypothese der schizophrenen Psychosen wurde erst 11 Jahre nach der Markteinführung von Chlorpromazin durch *Carlsson* formuliert. Aus theoretischen Fortschritten folgen hingegen keineswegs immer "automatisch" grundlegende praktische Arzneimittelinnovationen, wie die Differenzierung der Rezeptoren für wichtige Neurotransmitter zeigte. Andere bedeutsame Neuerungen entstanden wiederum völlig abseits theoretischer psychopharmakologischer Erwägungen. Die Feststellung der antidepressiven Wirkung von Iminodibenzyl-Derivaten beruhte etwa auf einer klinischen Studie unter spezifischen institutionellen Bedingungen. Der schweizerische Psychiater *Roland Kuhn* griff Mitte der 1950er Jahre im Verlauf einer klinischen Prüfung potentieller Neuroleptika - nicht zuletzt aus Kostengründen - eine bereits als wenig wirksam "abgeschriebene" Substanzgruppe nochmals auf, wobei sich ausschließlich durch kasuistische Beobachtungen die antidepressive Potenz von Imipramin herausstellte (*Kuhn*, 1957).

Wie dieses Beispiel zeigt, ist die Entwicklung der Psychopharmakologie nicht nur durch innerwissenschaftliche Vorgänge bestimmt, sondern auch durch äußere Faktoren, die daher ebenfalls berücksichtigt werden müssen. Entsprechend der allgemeinen Industrialisierung gewinnt die chemisch-pharmazeutische Industrie im Verlauf des 19. Jahrhunderts eine immer wichtigere Position in der Arzneimittelherstellung und -forschung. Das Pharmakon wird von der handwerklich hergestellten Einzelanfertigung des Apothekers zum konfektionierten Massenprodukt einer Fabrik. Dieser Vorgang hatte weitreichende Folgen, da erst die industrialisierte Arzneimittelproduktion Probleme wie die Fach- und Laienwerbung, die Patentfähigkeit organisch-chemischer Verbindungen und ihrer technischen Herstellungsverfahren oder die amtliche Zulassung neuer Präparate aufwarf. Bereits vor 1900 forderten daher Teile der Ärzteschaft, die immer zahlreicher ausgebotenen Arzneimittel von der Industrie unabhängigen Wirksamkeitsstudien zu unterziehen, was in den meisten westlichen Ländern erst mit der Arzneimittelgesetzgebung der

1960er Jahre verwirklicht wurde. Auch die Verlagerung weiter Teile der Pharmakaforschung zum Produzenten bildete ein Resultat der Industrialisierung, wobei die im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts einsetzende fabrikmäßige Teerfarbenherstellung als technisches und organisatorisches Modell galt. Wie in der Farbenproduktion erfolgte die Entwicklung neuer Arzneimittel häufig nach der Methode des "molecular roulette", d.h. durch die Suche nach Derivaten bereits bekannter und therapeutisch erfolgreicher chemischer Grundkörper. Trotz der modernen Verfahren des computergestützten "drug engineering" hat diese Arbeitsweise bis heute ihre Bedeutung beibehalten. Abgesehen von der technischen Vorbildfunktion lieferte die Farbenindustrie darüber hinaus zahlreiche Vorprodukte der Arzneimittelsynthese (Wimmer, 1994).

Nicht vergessen werden sollte dabei die enorme wirtschaftliche Bedeutung der Psychopharmaherstellung für die chemisch-pharmazeutische Industrie in Deutschland und der Schweiz, die damit seit jeher einen beträchtlichen Teil ihrer Umsätze erzielte und ihre seit 1900 herausragende internationale Position nicht zuletzt dieser Arzneimittelklasse verdankte. Die entscheidende Rolle der Industrie erforderte auch völlig neue Formen des Vertriebs und der Zusammenarbeit mit den Kliniken und niedergelassenen Praktikern. Heute übliche Verfahren wie das Drug-Monitoring und die klinisch-pharmakologische Arzneimittelpflichtprüfung sind ebenfalls Ergebnisse dieses Spezialisierungsprozesses, der aufgrund der methodischen und theoretischen Entwicklung der Grundlagenwissenschaften ständig fortgesetzt werden muß. In der Zukunft ist daher u.a. die vermehrte Rezeption molekularbiologischer, humangenetischer oder neuroendokriner Konzepte durch die Psychopharmakologie zu erwarten. Auch die klinisch-psychiatrische Forschung sollte ihre Rolle als bloßes Prüfungsfeld andernorts entwickelter Arzneimittel erweitern und dazu beitragen, daß der Pharmakologie zunehmend die "richtigeren", d.h. ätiologisch-kausal orientierte Fragen gestellt werden. Nur auf diese Weise kann die klinische Psychiatrie eine aktivere Funktion in der Arzneimittelentwicklung behalten. Wie die psychotherapeutischen Verfahren bildet somit auch die Psychopharmakologie ein sich ständig wandelndes psychiatrisches Therapiesystem, dessen praktischer Erfolg von seiner Grundlagenforschung ebenso abhängt wie von den historisch-sozialen Bedingungen des Gesundheitssystems oder der technologischen Kreativität und klinischen Effizienz seiner Protagonisten. Nicht zuletzt infolge dieser gemeinsamen Geschichtlichkeit sollten einem produktiven gegenseitigen Interesse von Psychopharmakologie und Psychotherapie im Dienst der Patienten keine tradierten Hindernisse mehr im Wege stehen.

Literatur

- Becker WH: Therapie der Geisteskrankheiten für praktische und Irrenärzte. Leipzig, 1911.
- Caldwell AE: Origins of Psychopharmacology. From CPZ to LSD. Springfield, 1970.
- Cammann SVR: Christopher the Armenian and the Three Princes of Serendip. Comparative Literature Studies (University of Illinois, Urbana) 1967; 4(3): 229-258.
- Carlsson A, Corrodi H, Fuxe K, Hökfelt T: Effect of antidepressant drugs on the depletion of intraneuronal brain 5-hydroxytryptamine stores caused by 4-methyl- α -ethyl-meta-tyramine. European Journal of Pharmacology 1969; 5: 357--366.
- Delay J, Deniker P, Harl JM: Utilisation thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale é lective. Annales médico-psychologique 1952; 110: 112-117.
- Diaz JL: Ethnopharmacology of Sacred Psychoactive Plants Used by the Indians of Mexico. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 1997; 17: 647-675.
- DiMiasi JA, Lasagna L: The Economics of Psychotropic Drug Development. In: Bloom FE, Kupfer J (ed.) Psychopharmacology, the Fourth Generation of Progress. New York, Raven Press, 1995, 1883-1895.
- Droste NN: Literaturbericht Chloroform. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie 184; 5: 497.
- Engelken F: Die Anwendung des Opiums in Geisteskrankheiten und einigen verwandten Zuständen. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie 1851; 8:393-434.
- Falk F: Studien über die Irrenheilkunde der Alten. Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie 1866; 23: 429-566.
- Fischer E, Mering J: Über eine neue Klasse von Schlafmitteln. Therapie der Gegenwart, Neue Folge 1903; 44(5): 97-100.
- Griesinger W: Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Ärzte und Studierende. Stuttgart, 1845.
- Heinroth JCA: Lehrbuch der Störungen des Seelenlebens oder der Seelenstörungen und ihrer Behandlung. Leipzig, 1818.
- Holsboer F: Treatment of Psychiatric Illness - From Serendipity to Causality. Referat, World Decade of Brain Research, Rom, 30.04.1993.
- Huber E: Liebe statt Valium. Plädoyer für ein neues Gesundheitswesen. Berlin, 1993.
- Ideler KW: Grundriß der Seelenheilkunde. Berlin, 1835-1838.
- Jacobi M: Die Hauptformen der Seelenstörungen in ihren Beziehungen zur Heilkunde nach Beobachtungen geschildert. Leipzig, 1844.
- Johnson FN: The history of lithium therapy. London, 1984.
- Kraepelin E: Über die Einwirkung einiger medicamentöser Stoffe auf die Dauer einfacher psychischer Vorgänge. [Wilhelm Wundt's] Philosophische Studien 1883; 1: 417-462.
- Krafft-Ebing R: Lehrbuch der Psychiatrie auf klinischer Grundlage für praktische Ärzte und Studierende. Stuttgart, 1883.
- Kramer PD: Listening to Prozac. A psychiatrist explores antidepressant drugs and the remaking of the self. New York, Viking-Penguin, 1993.
- Kuhn, R: Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat (G[eigy] 22355). Schweizerische medizinische Wochenschrift 1957; 57:1135-1140.
- Lader M: Benzodiazepines - the opium of the masses? Neuroscience 1978; 3:159-165.
- Langbein K: Bittere Pillen - Nutzen und Risiken der Arzneimittel, ein kritischer Ratgeber. Köln, 1983, 69-71.
- Lewin L: Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Pharmakologisch-Klinisches Handbuch. Berlin, 3. Aufl., 1899, 125.
- Lewis WS (ed.): The Yale Edition of Horace Walpole's Correspondence (Volume 20, zugleich: Horace Walpole's Correspondence with Sir Horace Mann, Volume 4). London, 1960.
- Linde O: Pharmakopsychiatrie im Wandel der Zeit. Erlebnisse und Ergebnisse. Klingenmünster, 1988.
- Liebreich O: Das Chloral, ein neues Hypnoticum und Anaestheticum und dessen Anwendung in der Medicin. Eine Arzneimitteluntersuchung. Berlin, 1869.
- Macht DI: Contributions to psychopharmacology. Johns Hopkins Hospital Bulletin 1920; 31:167-173.

- Möller HJ: Psychiatrie, ein Leitfaden für Klinik und Praxis. Stuttgart, Kohlhammer, 1992.
- Möller HJ: Therapie psychiatrischer Erkrankungen. Stuttgart, Enke, 1993.
- Oliviero A: Klinische Psychopharmakologie, Forschung und Entwicklung. In: Ploog D, Hess B (ed.): Neurowissenschaften und Ethik. Berlin, 1988, 149-160.
- Pahor M, Chrischilles EA, Guralnik JM, Brown SL, Wallace RB, Carbonin P: Drug data coding and analysis in epidemiologic studies. *European Journal of Epidemiology* 1994; 10: 405-411.
- Pichot P: Geschichte der Psychopharmaka und Zukunftsausblick. In: Herz A(ed.): Psychopharmaka heute. Berlin, 1990, 75-81.
- Ridder P: Im Spiegel der Arznei. Sozialgeschichte der Medizin. Stuttgart, Universitas, 1990.
- Roth G: Psychopharmacon, hoc est medicina animae. *Confinia psychiatrica* 1964; 7: 179-182.
- Rothschuh KE: Konzepte der Medizin in Vergangenheit und Gegenwart. Stuttgart, Hippokrates, 1978.
- Schwabe U, Pfaffrath D: Arzneiverordnungsreport '94. Aktuelle Daten, Trends, Kosten und Kommentare. Stuttgart, 1994.
- Scull A: Somatic Treatments and the Historiography of Psychiatry. *History of Psychiatry* 1994; 5: 1-12.
- Weber MM: Die "Opiumkur" in der Psychiatrie. Ein Beitrag zur Geschichte der Psychopharmakotherapie. *Sudhoffs Archiv* 1987; 71: 31-61.
- Weber MM: Psychotherapie - reflektierte Geschichte. Plädoyer für ein historisches Selbstverständnis. *Psychotherapie in Psychiatrie, Psychotherapeutischer Medizin und Klinischer Psychologie* 1996; 1: 4-10.
- Wimmer W: "Wir haben fast immer was Neues." Gesundheitswesen und Innovation der Pharma-Industrie in Deutschland, 1880-1935. *Schriften zur Wirtschafts- und Sozialgeschichte*; 43. Berlin, 1994.

Dr. med. Matthias M. Weber
 Max-Planck-Institut für Psychiatrie
 Historisches Archiv der Klinik
 Kraepelinstraße 2, D-80804 München
 Tel. / Fax: +49 (0) 89 30622 306
 e-mail: mmw@mpipsykl.mpg.de