

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Erlangen (Direktor: Prof. Dr. K. FR. BAUER) und aus dem Neuropathologischen Institut des Universitäts-Krankenhauses der Universität von Michigan, Ann Arbor, USA (Direktor: Prof. Dr. K. SCHARENBERG)

## Pikrotoxin und Blut-Gehirnschranke\*

Von

H. LEONHARDT

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. Februar 1957)

Frühere Untersuchungen über die Blut-Gehirnschranke haben u. a. gezeigt, daß im Cardiazolkrampf die Blut-Gehirnschranke für einen in die Blutbahn injizierten halbkolloidalen sauren Farbstoff (Geigyblau 536 med) durchlässig wird, wobei eine charakteristische Anfärbung des Gehirnes entsteht (K. FR. BAUER u. H. LEONHARDT, 1955). Der Cardiazol-Schwellenwert für den Zusammenbruch der Blut-Gehirnschranke liegt über der Cardiazolkrampf-Schwellendosis (K. FR. BAUER, J. HAASE u. H. LEONHARDT, 1956), ein Schranken zusammenbruch tritt also nur nach vorangegangenen Krampf ein. Ist dieser Schranken zusammenbruch eine spezifische Wirkung des Cardiazolkrampfes, oder kann man ihn auch durch andere Pharmaka, die Krämpfe verursachen, hervorrufen? Zur Klärung dieser Frage wurde in der vorliegenden Arbeit die Wirkung des Pikrotoxinkrampfes auf die Blut-Gehirnschranke untersucht.

Das Pikrotoxin steht in bezug auf seine biologische Wirkung dem Cardiazol nahe (BUDING, 1930). Im Unterschied zu Cardiazol hält jedoch die Pikrotoxinwirkung länger an; wiederholte Gaben führen zu einer Kumulation (EICHLER, 1940). Eine Übersicht über die Pikrotoxin- und Cardiazolwirkung in ihrem Antagonismus zu Barbituraten findet sich in der Cardiazol-Monographie 1951 (vgl. auch H. LEONHARDT, 1957). Während Cardiazol in entsprechender Dosierung schon etwa 30 sec nach der i.v. Injektion einen Krampf erzeugt, vergehen bei i.v. Verabreichung von Pikrotoxin etwa 5—35 min bis zum Krampfausbruch. Trotz diesen unterschiedlichen Eigenschaften wird Pikrotoxin in den USA therapeutisch vielfach dann angewandt, wenn man bei uns Cardiazol vorzieht (vgl. HERRMANN, 1939, aber auch JONES, DOOLEY u. MURPHY, 1950).

Im Hinblick auf die oben zitierten Untersuchungen über die Wirkung des Cardiazols auf die Blut-Gehirnschranke kann man weiter fragen: Läßt sich eine Schrankenwirkung durch Pikrotoxin nur im Krampf erzielen oder führen auch unter der Pikrotoxinkrampf-Schwelle liegende Dosierungen schon zu einem Schrankeneffekt? Gleicht die Pikrotoxin-

---

\* Mit Unterstützung des US-Department of Health, Education, and Welfare, Grant No. B-1164.

wirkung auf die Blut-Gehirnschranke der des Cardiazols oder ergeben sich charakteristische Unterschiede zwischen der Pikrotoxin- und der Cardiazolschrankenwirkung in Abhängigkeit von einem unterschiedlichen Ablauf der Krämpfe?

### Methode

Die vorliegenden Untersuchungen schließen sich methodisch an die früher veröffentlichten Cardiazoluntersuchungen an und wurden an 36 ♂ Kaninchen im Gewicht von 2050—3430 g durchgeführt. Jedes der Tiere erhielt 10 cm<sup>3</sup>/kg einer 1%igen wäßrigen Geigyblaulösung (in 0,9% NaCl) i.v. injiziert. Nachdem innerhalb von 20 min der Farbstoffausgleich zwischen Blut und Geweben eingetreten war, wurde die gesamte Pikrotoxinmenge rasch i.v. gegeben. (Verwandt wurde Pikrotoxin Abbott, North Chicago, Ill., USA.) Die Tiere wurden dann, abhängig vom Zeitpunkt des Auftretens der ersten Krämpfe, innerhalb einer Zeit von 15—70 min nach der Pikrotoxininjektion getötet, soweit sie nicht (bei höheren Dosierungen) spontan eingingen (s. auch Tab. 1), ein Umstand, der in der Besprechung der Schrankenbefunde noch besonders beachtet werden wird. In jedem Falle wurden die Versuchstiere von der Aorta aus erst mit etwa 140 cm<sup>3</sup> einer physiologischen Kochsalzlösung und dann, zur Fixierung, mit etwa 40 cm<sup>3</sup> des Carnoy'schen Gemisches durchspült. Die gesamte Durchspülung dauerte etwa 10 min. Sie ermöglicht es, eine makroskopisch sichtbare Anfärbung des Gehirnes sicher auf eine Anfärbung des ektodermalen Gehirngewebes zurückzuführen, da die Blutgefäße nach der Durchspülung keinen die Beurteilung störenden Farbstoff mehr enthalten. (Den Erfolg der Durchspülung kontrollierte ich jedesmal am mikroskopischen Schnitt.) Nach Präparation des Gehirnes legte ich, entsprechend dem Vorgehen bei früheren Untersuchungen, einen Frontalschnitt im Gebiet des Zwischenhirnes durch das Tuber cinereum und einen medianen Sagittalschnitt durch Kleinhirn und Rautengrube. In einigen Fällen waren zur Klärung der Anfärbungsausdehnung zusätzliche Schnitte nötig (s. Besprechung der Ergebnisse).

### Ergebnisse und Diskussion

In früheren Kontrollversuchen (K. FR. BAUER u. H. LEONHARDT, 1955; K. FR. BAUER, J. HAASE u. H. LEONHARDT, 1956) ergab sich, daß eine Injektion von 10 cm<sup>3</sup>/kg einer 1%igen Geigyblaulösung allein niemals zu einer Anfärbung des Gehirnes (= Schrankenzusammenbruch) führt.

Da, abhängig vom Zeitpunkt des Krampfeintrittes und vom Krampfverlauf, die Überlebenszeit und die Todesart der Versuchstiere variierten, gebe ich im folgenden eine Tabelle, die diese Verhältnisse sowie die Anfärbungsart der Tiergehirne für jeden einzelnen Versuch anzeigt.

**A. Pikrotoxinkrampf-Schwellendosis und Pikrotoxin-Schwellendosis für den Zusammenbruch der Blutgehirnschranke (= Schrankenschwellendosis).** — Nach den Erfahrungen mit Cardiazol war zunächst zu prüfen, ob 1. der Pikrotoxinkrampf überhaupt einen Schrankenzusammenbruch bewirkt und 2. wie sich die Schrankenschwellendosis zur Krampfschwellendosis verhält, d. h. ob bei Anfärbung des Gehirnes nach Pikrotoxingaben in jedem Fall ein Pikrotoxinkrampf vorausgehen muß. Es ergab sich folgendes.

Tabelle 1

| Versuch<br>Nr. | Ge-<br>wicht<br>in g | Pikro-<br>toxin<br>mg/kg | Zeit bis<br>Krampf-<br>eintritt<br>in min | Art der Krämpfe        | Dauer<br>der<br>Krämpfe<br>in min | Zeit<br>zwischen<br>Krampf-<br>ende und<br>Tod min | Todesart                | Blaufärbung Gehirn              |
|----------------|----------------------|--------------------------|---|------------------------|-----------------------------------|--|-------------------------|---------------------------------|
| 1              | 2650                 | 1,6                      | 7   | klon.-ton. wiederholt  | 17                                | 0  | spontan im Krampf       | weiß                            |
| 2              | 2720                 | 1,4                      | 3   | klon.-ton. wiederholt  | 32                                | 0  | spontan im Krampf       | weiß                            |
| 3              | 2550                 | 1,2                      | 7   | klon.-ton. wiederholt  | 25                                | 0  | spontan im Krampf       | punktförmig blau,<br>sonst weiß |
| 4              | 3000                 | 1,2                      | 4   | klon.-ton. wiederholt  | 11                                | 0  | spontan im Krampf       | weiß                            |
| 5              | 2550                 | 1,1                      | 7   | klon.-ton. wiederholt  | 28                                | 15   | in Narkose              | ausgedehnt blau                 |
| 6              | 2500                 | 1,1                      | 12  | klon.-ton. wiederholt  | 20                                | 0  | spontan im Krampf       | weiß                            |
| 7              | 2700                 | 1,0                      | 35  | einzelner klon. Krampf | 45 sec                            | 30   | in Narkose              | weiß                            |
| 8              | 2600                 | 1,0                      | 20  | klon.-ton. wiederholt  | 18                                | 0  | spontan im Krampf       | weiß                            |
| 9              | 2550                 | 0,9                      | 12  | klon.-ton. wiederholt  | 20                                | 25   | in Narkose              | punktförmig blau,<br>sonst weiß |
| 10             | 2600                 | 0,9                      | 10  | klon.-ton. wiederholt  | 27                                | 5  | spontan in Erschlaffung | ausgedehnt blau                 |
| 11             | 2050                 | 0,9                      | 11  | klon.-ton. wiederholt  | 40                                | 0  | spontan im Krampf       | punktförmig blau,<br>sonst weiß |
| 12             | 2850                 | 0,8                      |   | kein Krampf            |                                   |  | nach 50 min in Narkose  | weiß                            |
| 13             | 3000                 | 0,85                     |   | kein Krampf            |                                   |  | nach 77 min in Narkose  | weiß                            |
| 14             | 2700                 | 0,85                     |   | kein Krampf            |                                   |  | nach 60 min in Narkose  | punktförmig blau,<br>sonst weiß |
| 15             | 2450                 | 0,8                      | 6   | klon.-ton. wiederholt  | 15                                | 30   | in Narkose              | ausgedehnt blau                 |
| 16             | 2350                 | 0,8                      | 20  | klon.-ton. wiederholt  | 20                                | 15   | in Narkose              | ausgedehnt blau                 |

|    |      |     |    |                                  |       |    |                        |                                 |
|----|------|-----|----|----------------------------------|-------|----|------------------------|---------------------------------|
| 17 | 2170 | 0,8 | 15 | klon.-ton. wiederholt            | 33    | 0  | spontan im Krampf      | weiß                            |
| 18 | 2330 | 0,8 | 8  | klon.-ton. wiederholt            | 45    | 8  | in Narkose             | ausgedehnt blau                 |
| 19 | 3100 | 0,8 | 19 | einzelner klon. Krampf           | 1     | 26 | in Narkose             | weiß                            |
| 20 | 2350 | 0,8 | 7  | einzelner klon. Krampf           | 1     | 34 | in Narkose             | weiß                            |
| 21 | 2200 | 0,8 | 22 | klon.-ton. wiederholt            | 25    | 15 | in Narkose             | ausgedehnt blau                 |
| 22 | 2300 | 0,8 |    | kein Krampf                      |       |    | nach 60 min in Narkose | weiß                            |
| 23 | 2930 | 0,8 |    | stark übererregbar,<br>keine Kr. |       |    | nach 45 min spontan    | punktförmig blau,<br>sonst weiß |
| 24 | 2550 | 0,8 |    | kein Krampf                      |       |    | nach 45 min in Narkose | weiß                            |
| 25 | 2200 | 0,8 | 9  | klon.-ton. wiederholt            | 30    | 15 | in Narkose             | ausgedehnt blau                 |
| 26 | 2950 | 0,8 | 14 | klon.-ton. wiederholt            | 3     | 18 | in Narkose             | ausgedehnt blau                 |
| 27 | 3430 | 0,8 |    | kein Krampf                      |       |    | nach 50 min in Narkose | weiß                            |
| 28 | 2700 | 0,8 |    | kein Krampf                      |       |    | nach 70 min in Narkose | weiß                            |
| 29 | 2750 | 0,8 | 26 | einzelner Krampf                 | 30sec |    | nach 10 min spontan    | weiß                            |
| 30 | 2050 | 0,7 |    | kein Krampf                      |       |    | nach 65 min in Narkose | weiß                            |
| 31 | 2300 | 0,7 |    | kein Krampf                      |       |    | nach 45 min in Narkose | weiß                            |
| 32 | 2500 | 0,7 | 15 | einzelner Krampf                 | 2     | 11 | in Narkose             | weiß                            |
| 33 | 2650 | 0,7 |    | kein Krampf                      |       |    | nach 42 min in Narkose | punktförmig blau,<br>sonst weiß |
| 34 | 2550 | 0,7 | 15 | einzelner Krampf                 | 1     | 42 | in Narkose             | weiß                            |
| 35 | 2850 | 0,7 |    | kein Krampf                      |       |    | nach 76 min in Narkose | punktförmig blau,<br>sonst weiß |
| 36 | 2550 | 0,7 |    | kein Krampf                      |       |    | nach 50 min in Narkose | weiß                            |

1. Von 7 Kaninchen, die 0,7 mg/kg Pikrotoxin erhalten hatten (Versuche Nr. 30—36), krampften 5 Tiere überhaupt nicht, 2 Tiere nur einmal kurzdauernd und schwach. Bei keinem der Tiere fand sich eine ausgedehnte Anfärbung des Gehirnes. 2. Von 13 Tieren, denen 0,8 mg/kg Pikrotoxin gespritzt worden war und die am Versuchsende in Narkose durchspült wurden (Versuche Nr. 12, 15, 16, 18—22, 24—28), krampften 5 Tiere wiederholt und langanhaltend (Versuche Nr. 15, 16, 18, 25, 26). Ihre Gehirne waren blau verfärbt. (In zwei Fällen starben die Tiere nach 0,8 mg/kg Pikrotoxin spontan in Krämpfen; die Gehirne dieser beiden Tiere [Versuch Nr. 17 und 23] zeigten keine ausgedehnte Anfärbung. Hierauf wird weiter unten eingegangen.) 3. Alle Versuche, in denen 0,9 mg/kg und mehr Pikrotoxin gegeben worden war, erlitten, mit einer Ausnahme (Versuch Nr. 7) wiederholte Krämpfe (Versuche Nr. 1—11). Zu einer Anfärbung des Gehirnes kam es jedoch nur in jenen Fällen, in denen die Tiere nicht spontan in Krämpfen eingingen, sondern nach Abklingen der Krämpfe in Äthernarkose durchspült wurden bzw. in der Erschlaffungsphase spontan eingingen (Versuch Nr. 10). (Siehe hierzu Abschnitt B 3.)

Dies zeigt, daß in den vorliegenden Versuchen die Pikrotoxinkrampf-Schwelle zwischen 0,8 mg/kg und 0,9 mg/kg lag und einer geringen individuellen Schwankung unterworfen war, und daß die Pikrotoxin-Schrankenschwellendosis nah an dieser Krampfschwellendosis, aber nicht unter ihr liegen muß.

**B. Pikrotoxinkrampf-Verlauf und Schrankenzusammenbruch.** Die unter A festgestellte Beobachtung, daß einerseits ein einfacher, kurzdauernder Krampf nicht zur Anfärbung des Gehirnes führte, daß aber andererseits auch solche Versuchstiere, die langanhaltend und wiederholt krampften und dann im Krampf (wobei jedesmal die Stellreflexe nicht auszulösen waren) spontan eingingen, keine Blaufärbung des Gehirnes erkennen ließen, führte zu der Frage, ob Beziehungen zwischen der Verlaufsform des Krampfes und dem Schrankenzusammenbruch bestehen. Es ergab sich folgendes.

1. Eine sich über große Teile des Gehirns hin erstreckende ausgedehnte Anfärbung (Abb. 1) wurde nur beobachtet, wenn das Tier wiederholt und langanhaltend (15—45 min, in einem Fall jedoch nur 3 min) gekrampft hatte. Unter jenen Versuchen, bei denen mit 0,8 mg/kg und mehr Pikrotoxin wiederholte Krämpfe erzeugt worden waren und die Tiere nicht spontan eingegangen waren (Versuche Nr. 5, 9, 15, 16, 18, 21, 25, 26) haben 8 Tiere mehrfach gekrampft, dabei fanden sich 7 Gehirne blau verfärbt. Dagegen zeigten 3 Tiere, die nur 1 mal kurzdauernd (30—60 sec) Krämpfe erlitten hatten, bei sonst gleicher Versuchsanordnung keine ausgedehnte Anfärbung des Gehirnes (Versuche Nr. 19, 20, 29). Dasselbe beobachtete ich bei 2 Tieren, die 0,7 mg/kg Pikrotoxin erhalten hatten (Versuche 32,

34). Es bestand also eine Beziehung zwischen Schrankenzusammenbruch und Krampfweise derart, daß nur bei wiederholten und langanhaltenden Krämpfen eine Anfärbung des Gehirnes beobachtet wurde, ein einzelner kurzdauernder Krampf dagegen keine ausgedehnte Gehirnfärbung hervorrief.

2. Eine serienmäßige Zerlegung der Gehirne derjenigen Tiere, die überhaupt keinen Krampf gezeigt hatten (Versuche 12, 13, 14, 22—24, 27, 28, 30, 31, 33, 35, 36) ergab ferner, daß unter diesen 13 Tieren 4 Gehirne eine punktförmige Anfärbung zeigten. Diese scharf umschriebene Blaufärbung läßt sich mikroskopisch einem einzigen Blutgefäß zuordnen (Abb. 2) und ist nicht zu verwechseln mit der ausgedehnten Anfärbung des Gehirnes im Schrankenzusammenbruch (Abb. 1). Demnach kann Pikrotoxin bei einer der Krampfschwellendosis nahekommenden Gabe (0,7 mg/kg; Versuche 33, 35) bereits lokale, auf einzelne Gefäßbereiche beschränkte Schrankendurchlässigkeiten hervorrufen.

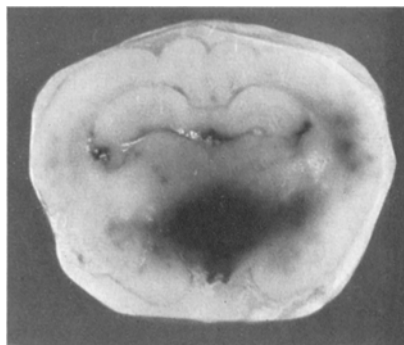


Abb. 1. Versuch Nr. 18. Intensive ausgedehnte Anfärbung des Zwischenhirnes und stellenweise auch der Großhirnrinde (= Schrankenzusammenbruch) nach wiederholten langanhaltenden Pikrotoxinkrämpfen. (Das Gehirn ist in Paraffin eingebettet.) Vergr. etwa  $2\times$

(Ob auch noch wesentlich geringere Pikrotoxin-Dosierungen, wie sie therapeutisch angewandt werden, zu solchen örtlichen Veränderungen im Gehirn führen, wäre, bei der Bedeutung eines solchen Befundes für die therapeutische Praxis, wichtig zu wissen und noch zu untersuchen.)

3. Die oben erwähnte Beobachtung, daß allein die Tiere, die nach vorhergehenden wiederholten und langandauernden Krämpfen in Äther getötet werden mußten, eine ausgedehnte Anfärbung des Gehirnes erkennen ließen, jene Tiere dagegen, bei denen langanhaltende und wiederholte Krämpfe schließlich spontan zum Tode führten (Versuche Nr. 1—4, 6, 8, 11, 17) keine solche Gehirnanfärbung zeigten, ließe sich hypothetisch folgendermaßen deuten: Im Pikrotoxinkrampf kommt es zu einer Kontraktion der Gehirngefäße mit einer daraus resultierenden (hypoxämischen?) Veränderung der diese umgebenden Gewebe (Adventitia, gliose Grenzmembranen). Vgl. hierzu die Beobachtung von LEIBL u. HALL, 1938 über eine Abnahme der Gehirndurchblutung im Cardiazolschock, sowie von STEINBERG, HEILBRUNN u. LIEBERT, 1939 über eine Verringerung des Durchmessers der Gehirngefäße nach Cardiazolgaben! Die Veränderung ist jedoch während der Gefäßkontraktion selbst nicht nachweisbar; erst nach deren Lösung in der Entspannungsphase des allgemeinen

Krampfes kommt es zu einem Farbstoffdurchtritt aus den Blutgefäßen ins ektodermale Gehirngewebe. (Zur weiteren Abklärung dieser Frage sind Untersuchungen über die Wirkung von Acetylcholin auf die Blut-Gehirnschranke geplant.)

**C. Vergleich der Ergebnisse nach Pikrotoxingaben mit jenen nach Cardiazolgaben.** Vergleicht man die Ergebnisse dieser Pikrotoxinuntersuchungen mit jenen aus den oben zitierten Cardiazolversuchen, so

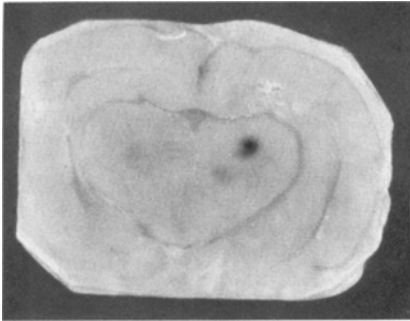


Abb. 2. Versuch Nr. 35. Punktförmige Anfärbung im Zwischenhirnbereich nach Pikrotoxingaben unterhalb der Krampfschwelle. (Das Gehirn ist in Paraffin eingebettet.) Vergr. etwa  $2\times$

läßt sich zunächst ganz allgemein sagen, daß der Pikrotoxinkrampf wie der Cardiazolkrampf zu einer generalisierten Anfärbung des Gehirnes, zu einem Schranken-zusammenbruch führen kann. Auch bei Pikrotoxininjektionen wird eine ausgedehnte Anfärbung ohne vorhergegangenen Krampf nicht beobachtet; in dieser Wirkung gleichen sich die beiden Pharmaka.

Im einzelnen gibt es jedoch Unterschiede im Ablauf des Krampfes und in der Anfärbung der Gehirne

zwischen Pikrotoxin- und Cardiazolkrampf, von denen als wichtigste folgende hervorgehoben werden. 1. Während beim Cardiazolkrampf die Krampfschwellendosis mit 10 mg/kg und die Schrankenschwellendosis um 17 mg/kg deutlich zu trennen sind, fand sich bei Pikrotoxin die Schrankenschwellendosis nahe bei der Krampfschwellendosis um 0,8 mg/kg, und es gelang in den vorliegenden Untersuchungen nicht, nachzuweisen, daß die beiden Schwellendosen nicht identisch sind. 2. Nach für die Schrankenschwelle überschwelligen Cardiazoldosierungen (d. h. nach Cardiazolkrämpfen) wurde regelmäßig eine generalisierte Anfärbung von Zwischenhirn, Medulla oblongata und dorsalem Kleinhirnwurm beobachtet; unterschwellige Dosierungen ergaben keinerlei Anfärbungen im Gehirn. Im Gegensatz dazu fanden sich auch bei für die Schrankenschwelle und für die Krampfschwelle unterschwelligen Pikrotoxingaben vereinzelte punktförmige Blaufärbungen (Abb. 2). Diese beobachtete ich, ebenfalls im Unterschied zu den Cardiazolversuchen, auch bei Pikrotoxinüberdosierungen, bei denen im übrigen eine generalisierte Anfärbung wegen eines spontanen Todes im Krampf nicht stattfand. 3. Die bei Pikrotoxinkrämpfen gewonnene Beobachtung, daß eine Blaufärbung des Gehirnes nach wiederholten langandauernden Krämpfen nur dann eintritt, wenn im Anschluß an die Krämpfe und vor der Tötung des Versuchstieres eine Rückkehr zur

normalen Reflexlage (Rückkehr der Stellreflexe) stattfand, führt, wie ausgeführt, zu der Vorstellung, daß die Entspannungsphase nach dem Krampf für den Übertritt von Farbstoff aus den Gefäßen ins Gehirn entscheidend sein könnte. Damit erfährt aber eine bei Cardiazolkrämpfen beobachtete Erscheinung eine neue Beleuchtung. Wir konnten in den zitierten Cardiazolversuchen feststellen, daß nach dem ausreichend dosierten Cardiazolkrampf eine bestimmte Zeit (etwa 3 min) vergehen mußte, bis die Blaufärbung im Gehirn festzustellen war, und vermuteten seinerzeit, daß dieser Zeitraum nötig sei, damit das Farbstoffangebot aus dem strömenden Blut die für eine Anfärbung nötige Größe erreiche. Da der Cardiazolkrampf in der Regel nur kurze Zeit dauert (etwa 3 bis 10 min) und sich nicht wiederholt, so erfolgte eine Tötung der Versuchstiere später als 10 min nach der Cardiazolinjektion in der „Entspannungsphase“, eine Tötung früher als 3 min nach Krampfbeginn dagegen noch im

(ausklingenden) Krampf. Eine noch nicht vollständige Lösung von Gefäßkontraktionen mag auch bei diesen Cardiazolversuchen, wie im Falle von Pikrotoxinüberdosierungen vermutet, die Blaufärbung des Gehirnes verhindert haben. 4. Die generelle Anfärbung beim Pikrotoxinkrampf glich insofern nicht vollständig der beim Cardiazolkrampf beobachteten, als sie nicht das gleiche, regelmäßig wiederkehrende topographische Bild der Farbstoffverteilung bot, das man nach dem Cardiazolkrampf immer findet (Anfärbung von Zwischenhirn, Medulla oblongata, dorsalem Kleinhirnwurm, gelegentlich Parietalhirn), sondern häufig von diesem abwich. So fanden sich Intensitätsunterschiede in der Blaufärbung zwischen den beiden Gehirnhälften, fleckige Verdichtungen der Anfärbung, die gelegentlich auch bestimmte Kerngebiete symmetrisch besonders hervorhoben (Abb.3), sowie mitunter auch Anfärbungen der gesamten Großhirnrinde.

Abschließend läßt sich zu dem Vergleich von Krampfverlauf und Schrankeneffekt (Anfärbeart) zwischen Cardiazolkrampf und Pikrotoxinkrampf sagen, daß eine Abhängigkeit der Anfärbung vom Krampfverlauf derart besteht, daß die mit großer Regelmäßigkeit ablaufenden Cardiazolkrämpfe ebenso regelmäßig immer dasselbe Anfärbebild ergeben, daß dagegen die in ihrer Verlaufsform stark variierenden Pikrotoxinkrämpfe unterschiedliche Anfärbebilder liefern.

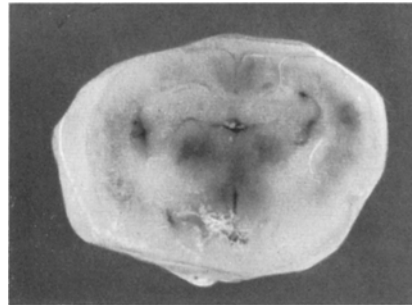


Abb. 3. Versuch Nr. 26. Ungleichmäßig fleckige Anfärbung des Zwischenhirnes und der Großhirnrinde (= Schrankenzusammenbruch) nach wiederholten und langanhaltenden Pikrotoxinkrämpfen. (Das Gehirn ist in Paraffin eingebettet.)  
Vergr. etwa 2 ×



### Zusammenfassung

1. Die Pikrotoxin-Schrankenschwellendosis liegt nahe bei der Pikrotoxin-Krampfschwellendosis (0,8—0,9 mg/kg), aber nicht unter dieser.

2. Nur wiederholte und langandauernde Pikrotoxinkrämpfe, die nicht zum spontanen Tod führten, waren von ausgedehntem Schrankenzusammenbruch begleitet, einmalige und kurzdauernde Krämpfe dagegen nicht.

3. Bei Pikrotoxin-Dosierungen, die die Krampfschwelle nicht erreichten, sowie bei Überdosierungen, die zum spontanen Tod des Versuchstieres führten, wurden vereinzelte punktförmige Anfärbungen im Gehirn beobachtet, die einem einzigen Gefäß zugeordnet werden können.

4. Es wird erwogen, ob für den Farbstoffübertritt aus dem Blutgefäß ins Gehirn bei Schrankenzusammenbruch im Krampf die Entspannungsphase nach dem Krampf Voraussetzung sein könnte.

5. Die Ergebnisse dieser Pikrotoxinversuche werden mit jenen früher veröffentlichter Cardiazoluntersuchungen verglichen. Es finden sich, abhängig vom unterschiedlichen Krampfverlauf, Unterschiede in der Anfärbeweise des Gehirns bei Schrankenzusammenbruch.

### Literatur

BAUER, K. FR., u. H. LEONHARDT: Zur Kenntnis der Blut-Gehirnschranke. Cardiazolschock und Schrankenzusammenbruch. Arch. f. Psychiatr. u. Z. f. d. ges. Neur. **193**, 68—77 (1955). — BAUER, K. FR., J. HAASE u. H. LEONHARDT: Über Dosis-Wirkungsbeziehungen bei dem durch Pentamethylentetrazol („Cardiazol“) induzierten Zusammenbruch der Blut-Gehirnschranke unter Verwendung von Geigyblau als Schrankenindikator. Arch. f. Psychiatr. u. Z. f. d. ges. Neur. **195**, 199—204 (1956). — BUDING, E. S.: Zur Systematik des Cardiazols. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **157**, 143 (1930). — Cardiazol. Pharmacologie und Klinik (Cardiazol-Monographie). Knoll A.-G. Ludwigshafen am Rhein 1951. — EICHLER, O.: Analeptika u. Adrenalin-körper. Ther. Gegenw. **1940**, 259. — HERRMANN, G.: Texas J. Med. **1939**, 221; zit. n. Cardiazol-Monographie. — JONES, A. W., J. DOOLEY and I. R. MURPHY: J. Amer. Med. Assoc. **143**, 884 (1950); zit. nach Cardiazol-Monographie. — LEIBEL, B. S., and E. HALL: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **38**, 894 (1938); zit. n. Cardiazol-Monographie. — LEONHARDT, H.: Über die Wirkung fraktionierter Gaben von Pentamethylentetrazol („Cardiazol“) auf die Blut-Gehirnschranke und über die Eigenschaft des Butyl- $\beta$ -bromallylbarbitursäuren Natriums („Pernocton“), die Cardiazol-Schrankenwirkung aufzuheben. (Im Druck 1957.) — STEINBERG, D. L., G. HEILBRUNN and E. LIEBERT: Illinois Med. J. **75**, 405 (1939); zit. nach Cardiazol-Monographie.

Priv.-Dozent Dr. H. LEONHARDT, Anatom. Institut d. Univ. Erlangen