

Aus der Neurochirurgischen Klinik der Universität Freiburg  
(Direktor: Prof. Dr. T. RIECHERT)

**Untersuchungen  
über freie Aminosäuren und Amine in Gehirn und Leber  
unter Anwendung der Hochspannungselektrophorese  
bei Normaltieren und nach Elektrokrämpfen**

Ein Beitrag zum Krampfgeschehen \* \*\*

Von

**R. HEMMER**

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Juli 1958)

**Einleitung und Fragestellung**

Das Krampfgeschehen nimmt in der Neurochirurgie und der Neurologie einen besonderen Platz ein. Der fokale Krampfanfall oder der generalisierte Krampf sind oft die einzigen Symptome einer Hirnerkrankung. Cerebrale Krampfanfälle treten ohne erkennbare Erkrankung des Gehirns als sogenannte genuine Epilepsie, als symptomatische Epilepsie bei den verschiedensten Erkrankungen des Zentralnervensystems (Entzündungen und deren Folgezustände, Geschwülste, traumatische Hirnschädigungen) und bei inneren Erkrankungen ohne erkennbare Beteiligung des Gehirns („Fieberkrämpfe“ usw.) auf. Bei allen Warmblütern kann der generalisierte Krampf beobachtet werden.

Auf der einen Seite gilt der Krampf als Zeichen einer Erkrankung auf der anderen Seite wird der willkürlich ausgelöste Krampf (Elektrokrampf, Cardiazol-Azomankrampf) zu Heilzwecken verwandt („Heilkrampfbehandlung“ der Psychosen). Das Wesen des epileptischen Krampfes ist in Dunkel gehüllt, obwohl das klinische Erscheinungsbild seit Jahrtausenden und die bioelektrischen Korrelate seit BERGERS Entdeckung des Hirnstrombildes (1927) bekannt sind.

Im Laufe der letzten zwei Jahrzehnte ist vor allem auf dem Gebiet der Neurophysiologie ein ungeheuerer Fortschritt in der Erforschung corticaler und subcorticaler Erregungsabläufe zu verzeichnen. Die Vielzahl der neurophysiologischen Arbeiten auf diesem Gebiet interessieren bei unserer Fragestellung nur insoweit, als es sich um Untersuchungen des Stoff- und Energiewechsels handelt. Der Grad des Energiewechsels in den verschiedenen Hirnregionen zeigt beim Krampf eine charakteristische Größenordnung in der Reihenfolge: Cortex, Thalamus, Caudatum, Tegmentum.

\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

\*\* II. Mitteilung. Fortsetzung der in diesem Archiv 197, 433—448 (1958) erschienenen Arbeit HEMMER.

Die elektrische Spannungsproduktion eines langdauernden tonisch-klonischen Krampfes von 90 sec Dauer kann etwa dem Energiewechsel einer halben Stunde normaler Hirntätigkeit entsprechen (JUNG). Diese gewaltige Steigerung der Hirnaktivität während des Krampfes und den Erholungszeiten nach dem Krampfanfall wird — wie auch JUNG betont — zweifellos durch verschiedenartige Veränderungen der Hirndurchblutung, des Gewebsstoffwechsels und biochemische Umsetzungen beeinflußt, die wir nur zum geringsten Teil kennen. Unsere Fragestellung erstreckt sich auf die Abgrenzung zentraler und peripher verursachter Störungen der Eiweiß-Synthese, sofern diese sich durch Störungen des Aminosäuren- oder Peptidhaushaltes erkennen läßt. Ferner ergibt sich die Frage nach dem Verhalten der körpereigenen blutdruckwirksamen Amine, von welchen das Acetylcholin besonders wichtig erscheint. Es wird durch unsere Untersuchungen versucht, die durch maximale Funktionssteigerung des Gehirns hervorgerufenen Veränderungen in Beziehung zu dem Verhalten der Leber zu bringen, die Veränderungen unter Hypoxie damit zu vergleichen und zu deuten.

### Bisherige Ergebnisse biochemischer Untersuchungen nach dem Krampfanfall

Die Untersuchungen der letzten Jahre haben in bezug auf die Auslösung epileptischer Anfälle kaum über Hypothesen hinausgeführt. Die weitaus größte Zahl der Untersucher beschäftigte sich mit Fragen der *Humoralpathologie*. (GEORGI, SELBACH, WAELSCH, AUERSWALD u. a.). Aus der Fülle dieser Untersuchungen sei auf einige der wichtigsten Befunde hingewiesen. So fanden GEORGI u. FISCHER beim Menschen nach dem Anfall eine vermehrte Ausscheidung des Amino-Stickstoffs, des Reststickstoffs und des Gesamtstickstoffs, sowie eine postparoxysmale Acidose als Ausdruck einer vermehrten Milchsäure- und Phosphorsäureausschwemmung, AUERSWALD eine Bluteindickung mit Beteiligung aller Faktoren des Bluteiweißes, eine gesteigerte Capillarpermeabilität u. m. Da diese Erscheinungen unter Curarewirkung nur gering auftraten, wurden sie als Folge der peripheren Reaktion des Körpers betrachtet. DELAY hingegen faßt das humorale Syndrom nach Elektroschock als eine unspezifische diencephal-hypophysär bedingte zentrale Reaktion auf (Hyperglykämie, Hyperleukocyte, Acidose, Vermehrung der 17-Ketosteroide im Harn usw.) und vergleicht sie mit dem Stress-Effekt; ähnlich ASHBY. Während die erste Phase des Krampfanfalles aus einer vagotropen Ausgangslage hervorgeht, entspricht die 2. Phase des Krampfes einer Prädominanz des sympathicoadrenalen Systems (GELLIHORN u. BALLIN). Die Anregung der Nebennierenfunktion nach Elektroschock soll etwa der durch 25 mg ACTH entsprechen (zit. nach SELBACH).

Auch Störungen der Eiweiß-Synthese wurden schon diskutiert. So fand PFEIFFER beim Epileptiker vor und nach dem Anfall im Harn eine Anhäufung von Glycyltryptophan abbauender Peptidase und verfocht deshalb die Meinung einer Eiweißzerfallstoxikose als Ursache einer Epilepsie. LIEB u. SCHADENDORFF wiesen im Urin Epileptiker ein angebliches Eiweißabbauprodukt (hochmolekulares Polypeptid von Peptoncharakter) nach. Nicht uninteressant ist in diesem Zusammenhang eine Mitteilung MEYERS vom Jahre 1926 über eine biologische Reaktion auf Epileptiker-Serum. Er fand, daß die normalerweise vorhandene rhythmische Spontankontraktion einer Rinderarterie im Serum Epileptiker fehlte und konnte eine toxische,

Adrenalin- oder Histaminwirkung ausschließen. Es ist denkbar, daß hier das Serotonin eine Rolle spielt, damals kannte man diesen Stoff noch nicht.

Das Serotonin, Enteramin bzw. 5-Hydroxytryptamin hat seit seiner Entdeckung durch ERSPAMER (1954) als körpereigene blutdrucksteigernde, vasoconstrictorische Substanz, durch den Nachweis als Wirkstoff des metastasierenden Dünndarmcarcinoids (FEYRTER, HEILMEYER u. Mitarb., RATZENHOFER u. LEMBECK) und durch seinen Antagonismus zu LSD zu Untersuchungen auch neuro-psychiatrischer Erkrankungen Anlaß gegeben. Die ursprüngliche Annahme eines Serotonin-Mangels im Gehirn als Ursache der Schizophrenie (WOOLLEY and SHAW) mußte bald wieder aufgegeben werden (BLEULER). Dagegen sind einige Befunde bei neurologischen Erkrankungen bekannt, die eine Serotoninwirkung vermuten lassen. So fanden GARATTINI u. VALZELLI eine Erhöhung des Serotonin gehaltes des Rattenhirns nach Elektroschock, MCEACHERN u. TOWER Serotonin im Liquor bei Epileptikern, BORNSTEIN und SACHS Acetylcholin und Serotonin im Liquor nach Schädeltrauma, Hirntumoren, Epilepsie. Die Befunde sind jedoch noch nicht in größerem Umfange bestätigt.

Die Mehrzahl der postparoxysmal erhobenen Befunde ist mit Vorsicht aufzunehmen (SELBACH, GEORGI u. a.), da sie die Stoffwechselvorgänge der Muskelaktion mit einschließt. Dadurch werden unter Umständen wichtige Vorgänge in den Körperorganen, die durch den Krampf bzw. die Gehirntätigkeit allein bedingt sind, verdeckt.

Vom *Liquor* selbst hat man bis jetzt keine wesentlichen Aufschlüsse über den Stoffwechsel im Gehirn erhalten. Die schweren Beeinträchtigungen des Gehirns durch Hirntumoren, Entzündungen usw. haben nur eine relativ geringe Ausbeute in der Lipuordiagnostik gebracht. Eine Erklärung hierfür geben die Untersuchungen QUADBECKS. Die Bluthirn-Schranke ist eng mit der Blut-Liquor-Schranke verknüpft und eine isolierte Betrachtung beider nach neueren Untersuchungen nicht mehr möglich. Die Zusammensetzung des Liquors wird im wesentlichen von der interzellulären Flüssigkeit des Hirngewebes bestimmt, welches seinerseits durch die Capillaren am Stoffaustausch mit dem Blut teilnimmt. Wie QUADBECK-BECKER zeigen konnten, besitzt die Bluthirn-Schranke u. a. eine fast vollkommene Impermeabilität für Glutaminsäure, etwas weniger für organische Säuren wie Essigsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure; Aparaginsäure zeigt einen verzögerten Durchtritt ebenfalls basische und neutrale Aminosäuren. Jede Veränderung der pH-Differenz zwischen Blut und Gehirn im Sinne einer Alkalisierung führt nach QUADBECK zu einer verminderten Schrankenwirksamkeit. Insbesondere ist dies nach dem Krampfgeschehen der Fall. Trotz dieser Steigerung der Permeabilität findet man aber außer den oben angegebenen Befunden von SACHS, MCEARCHEN u. TOWER lediglich noch bei PICHLER einen Vermerk über erhöhten Acetylcholingehalt im Liquor bei Epileptikern. Was die freien Aminosäuren betrifft, konnte MACHERINI nach Elektroschock keine Veränderungen finden und glaubt daher, im Gegensatz zu den obigen Befunden und zu SPIEGEL-ADOLF u. a. eine erhöhte Permeabilität der Blut-Liquorschranke ablehnen zu müssen.

In wesentlich geringerem Umfang liegen bei experimenteller Epilepsie auch Organuntersuchungen vor. Sie sind verständlicherweise erst nach dem Krampfanfall möglich; für eine Beurteilung der Ergebnisse ist der Vergleich mit einer großen Zahl von Normalbefunden, d. h. Organuntersuchungen normaler Tiere erforderlich. Dies ist in der Regel bei Untersuchungen der Körperflüssigkeiten nicht der Fall, da hier prä- und postparoxysmale Befunde direkt verglichen werden können.

Am besten und häufigsten untersucht ist die Rolle des Energiestoffwechsels bei und nach Funktionssteigerung des Gehirns. Wir wissen, daß der Glucosegehalt des Gehirns nach dem Krampf absinkt (KERR), desgleichen der Sauerstoffdruck mit

entsprechenden Veränderungen der Kohlensäurekonzentration (OPITZ u. SCHNEIDER). Der Acetylcholingehalt des Rattenhirns nimmt nach CROSSLAND und RICHTER um 60% nach Krämpfen ab. Auch während der Krämpfe sinkt der Acetylcholin gehalt (ACh) schon ab. Die Autoren vermuten, daß das Sistieren der Krämpfe durch das Mißverhältnis zwischen Angebot und Verbrauch des ACh-Gehaltes bedingt ist. HERKEN u. NEUBERT fanden im Höhepunkt des Krampfes keine Veränderung des ACh-Gehaltes im Gehirn und lehnen daher diese Auffassung ab. Bekannt ist auch die Abnahme des Kaliums, welche CIGARDO und TORINO (zit. nach FLECKENSTEIN) bei curarisierten Hunden während Reizung des Gehirns in gleichem Maße wie bei nichtcurarisierten Tieren feststellten und die leichte Zunahme des Natriums (STONE u. ELLIOT). Das Glykogen nimmt nur nach längerer Krampfdauer ab, während das Phosphokreatin in der postconvulsiven Ruhe abnimmt (KLEIN u. OLSON). Der Milchsäuregehalt des Gehirns wird durch Krämpfe gesteigert, selbst wenn eine Einschwemmung aus der Muskulatur durch Curare verhindert wird (WEBSTER and GURDJIAN). Nach WEIL-MALHERBE führt eine Steigerung der Hirnfunktion zu einem Ansteigen der Ammoniak-Konzentration. RICHTER und DAWSON sahen bei einer Anreicherung von Ammoniak im Gehirn Krampfanfälle auftreten. Ruhezustand bewirkt Abfall der Ammoniak-Konzentration.

Frisch excidiertes Hirngewebe von menschlichen Herdepilepsien zeigte gegenüber normalem Gehirn bezüglich Sauerstoffaufnahme, Kohlensäureentwicklung, aeroben und anaeroben Glykolyse keinen Unterschied. ELLIOT u. PENFIELD, POPE u. a. fanden im Tierversuch im Focus eine beträchtliche Cholinesterase-Aktivität. Der überzeugendste Befund war der von TOWER und ELLIOT. Sie fanden, daß der Focus offenbar nicht imstande ist, gebundenes ACh zu speichern, wie das im normalen Gehirn der Fall ist.

Die Erforschung des Verhaltens der Aminosäuren im Gehirn ist auf einige wenige, vor allem die sehr stark vertretene Glutaminsäure beschränkt geblieben. Glutaminsäure und Glutamin machen fast die Hälfte des ganzen Amino-Stickstoffs im Gehirn aus. Die Rolle der freien Glutaminsäure als Entgifter des Ammoniak ist genügend bekannt (WEIL-MALHERBE, WAELSCH). Die Ummannierungsmöglichkeiten der Glutaminsäure sind zahlreich und ihre Vermittlerrolle zum Kohlenhydratstoffwechsel über die  $\alpha$ -Ketoglutaräure erweitert ihre zentrale Bedeutung. Die Konzentration von Glutamin zu Glutaminsäure verhält sich offenbar reziprok. KEEBS fand jedenfalls im Plasma stets niedrigen Glutaminsäuregehalt mit hohem Glutamingehalt vergesellschaftet. Parenterale Glutamin- oder Glutaminsäure-Injektionen ergeben keine Konzentrationserhöhung im Gehirn, gibt man jedoch gleichzeitig Ammoniumcarbonat, so läßt sich eine 50%ige Steigerung des Glutamin gehaltes in allen Geweben — auch im Gehirn — nachweisen (SCHWERIN, BESSMAN, WAELSCH). Im Tierversuch konnte bei kleinen Anfällen kein Ammoniakanstieg gefunden werden (GOODMAN u. a.). Die Wirkung therapeutischer oraler Glutaminsäure-Gaben bei Petit-Mal-Anfällen (PRICE, WAELSCH and PUTNAM) dürfte in einem unspezifischen pharmakologischen Mechanismus im Sinne eines sympathicomimetischen Effekts zu suchen sein. WEIL-MALHERBE konnte jedenfalls keinen sicheren Anhalt für die Beziehungen oraler oder parenteraler Glutaminsäure-Gaben zum Intermediärstoffwechsel finden.

**Wechselwirkung zwischen Gehirn und Leber.** Im Laufe der letzten Jahre wurden neue Befunde bekannt, die dem alten Problem der Wechselwirkung Leber-Gehirn bei cerebralen Erkrankungen und Geisteskrankheiten erneut die Aufmerksamkeit zuwenden. Die am meisten zitierte Erkrankung, die für eine Wechselwirkung Gehirn-Leber oder umgekehrt spricht, ist zweifellos die Wilsonsche Erkrankung; pathologisch-anatomisch als hepato-lenticuläre Degeneration definiert, bietet sie vor allem biochemisch Störungen im Kupfer- und Aminosäurenhaushalt. Nach

BICKEL u. SOUCHON, BLAHA, GASTAGER, TSCHABITSCHER sowie ALAJOUANINE u. a. werden vor allem von den Aminosäuren Serin, Threonin, Tyrosin und Cystin im Harn vermehrt ausgeschieden; im Plasma fanden sie kaum signifikante Unterschiede, während andere Autoren (COOPER) bei ihren Patienten leicht erhöhte Amino-Stickstoffwerte im Plasma feststellten. Es existieren aber noch eine Reihe klinischer Befunde mit Leberfunktionsstörungen bei cerebralen Erkrankungen, die für eine enge Korrelation dieser beiden Organe sprechen. GEORGI u. Mitarb. beschäftigen sich seit Jahren mit biochemischen Untersuchungen bei Psychosen und stellten auf Grund ihrer Ergebnisse mit dem Quickschen Hippursäuretest Leberalterationen im Laufe schizophrener Schübe fest. Auch RIEBELING, ALBERT u. a. befaßten sich mit solchen Fragestellungen. Übereinstimmend erwähnen die Autoren, daß sich die pathologischen Leberbefunde meist im akuten Stadium der Psychose fanden. ZILLIG untersuchte in einer eindrucksvollen Studie neurologische und psychische Symptome bei Leberkranken und berichtete über das Vorliegen extrapyramidal-motorischer Symptome bei der Mehrzahl der Erkrankten. Diese Symptome wie leichte Akinese usw. fallen allgemein kaum auf und werden deshalb oft übersehen. Bei der akuten gelben Leberatrophie berichteten schon LIEBERMEISTER und später EPPINGER über cerebrale Erscheinungen wie Erregungszustände, Krämpfe, Benommenheit, Delirien. Auch die Eklampsie gehört hierher. STADLER berichtete über histologisch faßbare Gehirnveränderungen bei Leberschäden<sup>1</sup>. PENTSCHEW vermutete, daß diese Gehirnveränderungen als Folge eines Sauerstoffmangels entstehen würden, der seinerseits durch ungenügende Lieferung des in der Leber gedachten „Anti-hypoxydin“ hervorgerufen werde. CSAJAGHY u. PURJESZ konnten experimentell Vergiftungen des Zentralnervensystems eher und in schwererem Grade erreichen, wenn sie vorher eine Leberläsion setzten.

Auch die „Modell-Psychosen“ mit Mescalin (BEEINGER) und Lysersäurediethylamid (STOLL, GEORGI, FISCHER, WEBER u. a.) weisen auf mögliche Zusammenhänge zwischen toxischen Substanzen basischer Natur (GEORGI) und Beeinträchtigung cerebraler Funktionen hin. JANTZ fand bei seinen Untersuchungen im Mescalinrausch einen bevorzugten Organbefall von Leber und Gehirn im Sinne einer toxischen Capillarwandschädigung, unter anderem einen konstanten Abfall der Aminosäuren und des Rest-Stickstoffes im Blut mit allgemeiner Bluteindickung.

Bei Epileptikern ergaben sich in den Untersuchungen von PALLAZZUOLI u. ROVERI in 73% eine pathologische Grossche Leberfunktionsprobe, PAPPALARDO u. BUFFA fanden ebenfalls bei Epileptikern in einem hohen Prozentsatz pathologische oder abnormale Werte bei den Leberfunktionsprüfungen.

Diese Aufzählung der Erkrankungen bzw. Befunde, die eine enge Beziehung zwischen Leber- und Hirnstoffwechsel vermuten lassen, ist nicht vollständig. Sie berücksicht nur die wichtigsten Ergebnisse und Anschauungen der somatischen Forschungsrichtung innerhalb der Neuro-Psychiatrie. Es ist aber falsch, diese Befunde — besonders hinsichtlich der Psychosen — zu überwerten. Davor warnten kürzlich WACHSMUTH u. RIEBLING erneut.

**Zur Existenz sogenannter Krampfgifte oder Hirnhormone.** In den vergangenen Jahren wurden von KORNMÜLLER über schlafauslösende gehirneigene Substanzen, von KROLL über krampfauslösende und schlafauslösende Substanzen im Gehirn berichtet. Die Versuche dieser Autoren beruhen darauf, daß sie Gehirnextrakte von Krampftieren (mittels Elektroschock) und Winterschlafern herstellen und diese Extrakte anderen Tieren intravenös verabreichten. Sie fanden dann bei diesen Tieren gleichartige Wirkungen wie beim Spendertier, also Krampfauslösung oder

<sup>1</sup> Neuerdings konnten auch NOETZEL u. OSTER [Beitr. pathol. Anat. 118, 325 (1957)] bei Lebererkrankungen (Lebercirrhose, Hämochromatose, akute maligne Hepatitis) histologisch faßbare Hirnschädigungen nachweisen.

Schlafauslösung. KROLL stellte „eiweißarme“ Extrakte her durch Behandlung des Hirnhomogenats mit Aceton und Äther. Als Spender dienten Hunde, Schweine, Pferde, Kälber. Das Gehirn wurde im Krampf entnommen, je länger der Krampf dauerte, desto deutlicher soll die Wirksamkeit des Extraktes sein. Die Menge des injizierten Extraktes spielte für die Wirksamkeit nur eine untergeordnete Rolle. KROLL injizierte diese Extrakte nun auch dem Menschen. Beim gesunden Menschen fand er im Hirnstrombild nach der Injektion eine  $\alpha$ -Aktivierung, Tachycardie und eine Blutdrucksteigerung um 15—20 mm Hg. Bei genuinen Epileptikern wurden eine Erregbarkeitssteigerung, teilweise Spikes und Krampfpotentiale beobachtet, so daß KROLL die Wirkung des Extraktes anderen Aktivierungsmethoden wie Hyperventilation oder Cardiazol zur Seite stellt. Die Extrakte sind nur wirksam, wenn sie im Krampf- oder Schlafzustand gewonnen wurden. KROLL hält die Wirkstoffe nicht für Hirnhormone wie dies KORNMÜLLER tut, sondern für Überträgerstoffe wie z. B. das Acetylcholin. KORNMÜLLER konnte lediglich die Wirksamkeit der schlafauslösenden Stoffe des Winterschlafers bestätigen.

### Methodik

Als Versuchstiere wurden Katzen bevorzugt. Einmal sind sie die am besten neurophysiologisch untersuchten Tiere, zum anderen ist ihr Gehirngewicht relativ konstant — auch bei jungen Tieren — und schließlich ist die große Zahl der zu den Untersuchungen benötigten Tiere leicht zu beschaffen. Vor Versuchsbeginn bekamen die Tiere 24 Std lang lediglich Wasser zu trinken, um eine möglichst gleichartige Stoffwechselallage herzustellen. Die Versuche wurden in Evipan-Narkose und unter Succinyl-bis-cholinchlorid (Skolin<sup>1</sup>) vorgenommen. Die Bis-Cholinester der Bernsteinsäure zeigen eine außerordentliche Flüchtigkeit, die wohl unter hydrolytischer Spaltbarkeit durch Serum-Cholinesterase zustande kommt. Es wird im Gegensatz zu Curare kein Histamin freigesetzt. Das Skolin besitzt keine cholinergischen Eigenschaften, auch wird kein Bronchospasmus hervorgerufen (GINZEL). Die Entgiftung ist vollständig, so daß auch rasch aufeinanderfolgende Gaben nicht zur Kumulation führen. Die aufgespaltenen Stoffe stellen im Organismus vorhandene normale Stoffwechselprodukte dar (CASTILLO DE BEER).

**Elektroschock.** Die Elektroschocks wurden zur einen Hälfte mit voller peripherer Reaktion, zur anderen Hälfte mit Unterdrückung der Motorik und künstlicher Beatmung durchgeführt. Der Elektroschock selbst wurde entweder mit dem Tönnieschen Reizgerät<sup>2</sup> oder mit dem Siemens-Convulsator ausgelöst. Zur Kontrolle der Krampftätigkeit des Gehirns unter Skolin wurden bei einem großen Teil der Tiere prä- und postzentrale Bohrlöcher angelegt und eine bipolare EEG-Ableitung mit dem Gerät nach SCHWARZER vorgenommen. Die Elektroden saßen epidural. Die Tiere erhielten durchschnittlich 15 Elektrokrämpfe, wobei jedesmal das volle Abklingen des Krampfes abgewartet wurde. Bei den unter Skolin stehenden Tieren gab das Pupillenspiel einen Anhalt für das Abklingen des Krampfes, im übrigen erfolgte aber die Kontrolle durch das EEG.

Zur Organverarbeitung, Durchführung der Hochspannungs-Elektrophorese und pharmakologischen Testung siehe Methodik: Arch. Psychiat. Nervenkr. **197**, 435 (1958).

### Ergebnisse

**Das Pherogramm nach Elektroschock.** Es wurden insgesamt 55 Pherogramme von Tieren, die in Evipan-Narkose oder zusätzlicher Muskelblockade (Skolin) getötet wurden 52 der entsprechenden Schocktiere

<sup>1</sup> „Scoline“ Allen & Hanburys, LTD, London, N.

<sup>2</sup> Dr. F. TÖNNIES, Laborat. f. Elektrophysik, Freiburg i. Br.

gegenübergestellt. Hierbei bezeichnen wir die ersten der Einfachheit halber als Normaltiere. Im *Gehirn* — gemeint ist in unseren Ausführungen immer das Großhirn mit den basalen Ganglien — zeigen sich sowohl bei Anwendung der Ninhydrinfärbung wie der Reindel- und Paulyischen Färbung keine faßbaren Unterschiede. Weder treten neue Substanzen auf, noch sind normale Substanzen vermehrt oder vermindert. Dieses Verhalten ist unabhängig davon, ob die periphere Motorik während des Krampfes erhalten oder unterdrückt wurde. Wegen der Bedeutung der schwefelhaltigen Aminosäuren und Peptide vor allem des Glutathions — haben wir die anodisch wandernden Fraktionen (Glutaminsäure, Glutathion, Asparaginsäure und Peptide) einer fünfständigen Auftrennung unter besonderer Färbung der S-S und S-H-Verbindungen unterzogen.

Das Tripeptid Glutathion — bestehend aus den Aminosäuren Glutaminsäure, Cystein und Glykoll hat in den Zellen bekanntlich die Rolle eines Sauerstoffüberträgers. Als Mercaptan wird es leicht zum entsprechenden Disulfid oxydiert und letzteres ist umgekehrt wieder leicht der Reduzierbarkeit zu Glutathion fähig. (KAREER, RUDOLPH).

Nicht nur das Atmungsferment sorgt für die Sauerstoffübertragung, ein wichtiges Redoxsystem repräsentiert der Cystein-Cystin-Komplex vor allem in Form des Glutathions. Auch Vitamin C ist ein weit verbreitetes Redoxsystem. Das reduzierte Glutathion ist dank seiner hohen Konzentration im Gewebe ein Aktivator verschiedener Enzyme und wird bei schweren Funktionsstörungen der Leber beeinträchtigt. So berichten u. a. BINET u. WELLERS über Absinken des Glutathiongehaltes der Leber bei toxischer Leberschädigung, GROS u. KIRNBERGER über Absinken des Blutglutathionsgehaltes bei Lebercirrhose, BÖSZÖRMÉNY bei Schizophrenien. FELDBERG u. MANN wiesen auf die vermehrte Acetylcholinsynthese in Gegenwart von Cystein oder reduziertem Glutathion hin, während Cystin und oxydiertes Glutathion hemmend wirken sollen.

Auch mit dieser speziellen Färbung ließ sich kein Unterschied in der Darstellung schwefelhaltiger Verbindungen gegenüber den Normaltieren feststellen.

Das Pherogramm der *Leber* zeigt nun bei einem großen Teil der geschockten Tiere eine *geringe* Zunahme basischer aromatischer Fraktionen, sowohl der aromatischen Aminosäuren (Histidin) wie der Peptide oberhalb des Histidin (Abb. 1 u. 2). Histamin, das sich als oberste Fraktion gut darstellt, ist nicht vermehrt. Diese Befunde finden sich sowohl beim voll ausgeprägten Krampfanfall wie bei unterdrückter Motorik. Das Verhalten des Glutathions und der anderen schwefelhaltigen Verbindungen ist gegenüber den Normaltieren nicht verändert.

**Das Verhalten des Amino-Stickstoffes.** Um eine Kontrolle des rein visuellen Urteils über das Verhältnis der Farbreaktionen zu erhalten, haben wir Stichproben sämtlicher Untersuchungsreihen einer quantitativen Bestimmung des Amino-Stickstoffes nach der Methode von POPE u. STEVENS unterzogen. Es fand sich hierbei eine Bestätigung des

färberischen Verhaltens. Im *Gehirn* sind die Amino-N-Werte (131 bis 144 mg-%) fast um das Doppelte höher als in der Leber (67—94 mg-%). Nach Elektroschock und Hypoxie lassen sich im Gehirn keine sicheren Veränderungen des Amino-N-Gehaltes feststellen.

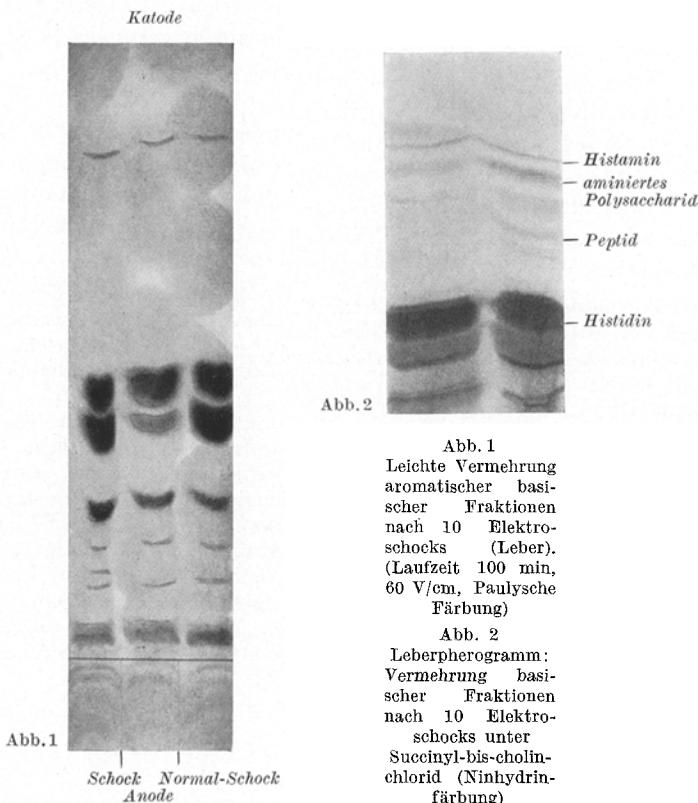


Abb. 1  
Leichte Vermehrung  
aromatischer basi-  
scher Fraktionen  
nach 10 Elektro-  
schocks (Leber).  
(Laufzeit 100 min,  
60 V/cm, Paulysche  
Färbung)

Abb. 2  
Leberphrogramm:  
Vermehrung basi-  
scher Fraktionen  
nach 10 Elektro-  
schocks unter  
Succinyl-bis-cholin-  
chlorid (Ninhydrin-  
färbung)

Die Leber zeigt dagegen eine deutliche Erhöhung des Amino-Stickstoffes nach Hypoxie, eine weniger starke Erhöhung nach Elektroschock mit voller peripherer Muskelaktion und ebenfalls eine Vermehrung des Amino-Stickstoffes bei Unterdrückung dieser peripheren Reaktion. Der Vermehrung neutraler und saurer Aminosäuren und Peptide nach Hypoxie und der Vermehrung basischer Aminosäuren und Peptide nach Elektroschock (bei gehemmter und ungehemmter peripherer Muskelaktion) entspricht das quantitative Verhalten des Amino-Stickstoffes.

**Die Wirkung der Rest-N-Substanzen geschockter Tiere auf das Hirnstrombild.** Durch die Mitteilungen von KROLL und KORNMÜLLER angeregt, haben wir die Wirkung unserer Substanzen auf das Hirnstrombild untersucht. Die Hypothese eines „Krampsgiftes“, wie es KROLL

annimmt, ist sehr umstritten. Er spritzte seinen „eiweißarmen, wäßrigen“ mit Aceton und Äther vorbehandelten Gehirnextrakt geschockter Tiere (Schweine, Hunde, Pferde, Kälber) Menschen und Tieren intravenös ein. Bei gesunden Versuchspersonen fand er im EEG eine  $\alpha$ -Aktivierung, bei Epileptikern deutliche Krampferscheinungen mit Spikes. Wir glaubten uns zu diesen Untersuchungen berechtigt, weil es sich um eiweißarme Extrakte handelt und das von KROLL postulierte „Krampfgift“ möglicherweise in der Rest-Fraktion liegt.

Wir haben nun bei 7 Katzen und 2 Kaninchen die Wirkung der Rest-N-Substanzen von Gehirn und Leber geschockter Katzen untersucht. Die Organe wurden ebenfalls wie bei KROLL auf dem Höhepunkt des Krampfes entnommen. Nach intravenöser Injektion der Substanzen wurde das EEG 10—20 min fortlaufend registriert. Wir injizierten sowohl die gesamte Rest-N-Substanz eines Organs wie die mittels Hochspannungselektrophorese aufgeteilten sauren, neutralen und basischen Fraktionen. Es fanden sich im Hirnstrombild keine Veränderungen der Wellenform, die als spezifisch im Sinne einer  $\alpha$ -Aktivierung oder gar eines Krampfpotentials gelten könnte.

Als Nebenbefund zeigten sich spontan bereits bei einigen Katzen unter Skolin Spikes, die also nicht auf der Wirkung der Test-Substanzen basierten, sondern möglicherweise wie GLEES u. Mitarb. annahmen, mit einer angreifenden Wirkung des Skolins auf die Nervenzellmembran zusammenhängen könnten.

Wir können durch unsere Versuche die Ergebnisse KROLLS nicht widerlegen, da die Organverarbeitung differiert. Innerhalb der von uns untersuchten Rest-N-Substanzen, also der freien Aminosäuren, Amine und Peptide lassen sich jedoch krampferregende Substanzen nicht nachweisen.

**Die Auswirkung von Elektrokrämpfen auf die blutdruckwirksamen Stoffe von Gehirn und Leber.** Vergleicht man das Verhalten der blutdruckwirksamen Stoffe beider Organe von Tieren, deren Motorik gehemmt und Tieren, deren Krampfablauf unbeeinflußt blieb, so kann man keine wesentlichen Unterschiede finden. In beiden Versuchsanordnungen fällt nach den Elektroschocks eine *Reduzierung der blutdrucksenkenden Substanzen im Gehirn und eine Vermehrung dieser Stoffe in der Leber auf*. Die unveränderte Blutdruckwirksamkeit nach salzsaurer Hydrolyse spricht dafür, daß es sich bei diesen Stoffen um Amine handelt.

Im einzelnen zeigen sich sowohl bei der Testung der gesamten Rest-N-Fraktion (Abb. 3) wie der einzelnen Streifeneluate (Abb. 4 u. 5) gleichartige Ergebnisse in bezug auf die depressorischen Substanzen. Die einzelnen Streifen sind nach der Hochspannungselektrophorese in 5 ( $X_1 - X_5$ ) bzw. bei der Leber in 6 ( $X_1 - X_5 + A$ ) Abschnitte eingeteilt (siehe frühere Mitteilung).

Betrachten wir zunächst die *Gehirneluate*:

Das Verhalten der  $X_1$ -Abschnitte untereinander weist eine deutliche Verminderung der blutdrucksenkenden Substanzen auf; bei  $X_2$  wiederholt sich dieses Verhalten, die Streuung um den Mittelwert ist allerdings teilweise sehr stark, so daß diese Werte nur bedingt vergleichbar sind.

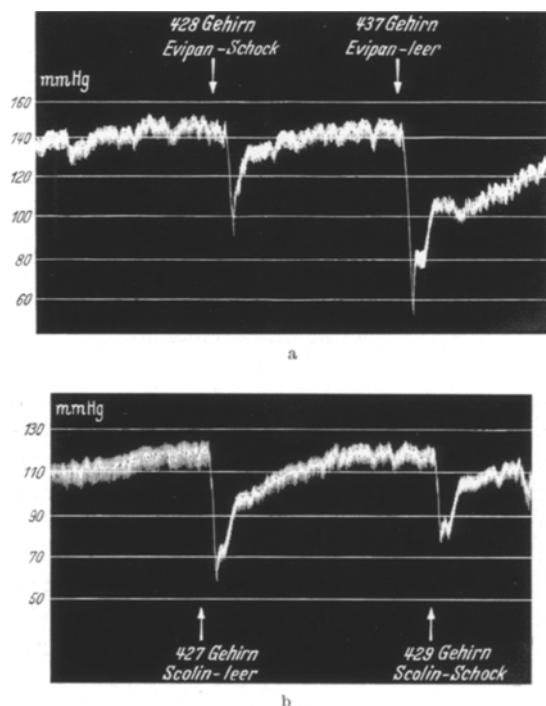


Abb. 3. Blutdruckwirkung der Rest-N-Total-Substanz des Gehirns. Verminderte Blutdrucksenkung nach Elektrokrämpfen bei erhaltener peripherer Motorik (a) und bei unterdrückter (b)  
(Zeitschreibung: 1 min = 5 mm)

Dagegen sind die Werte von  $X_3$ , wo sich die weitaus stärkste Konzentration depressorischer Substanzen findet, ferner von  $X_4$  und auch  $X_5$  statistisch vergleichbar. Es besteht eine einwandfreie Minderung der depressorischen Substanzen und zwar etwas stärker bei ungehemmter Motorik. Die blutdrucksenkende Substanz stellt im Gehirn höchstwahrscheinlich Acetylcholin dar. Von den *pressorischen* Substanzen, die sich in  $X_2$  und  $X_4$  befinden, zeigen lediglich die adrenalinähnlichen Substanzen in  $X_2$  nach Elektrokrämpfen mit voller peripherer Reaktion eine leichte Vermehrung. (Abb. 6).

In der *Leber* finden wir nun eine *Vermehrung* der blutdrucksenkenden Stoffe in  $X_2$ ,  $X_3$  und  $X_5$ . Besonders treten nach den Krämpfen im

Abschnitt  $X_5$  zusätzlich depressorische Substanzen auf, welche normalerweise fehlen oder nur in sehr schwacher Konzentration vorhanden sind (Abb. 4 u. 5). Es treten aber keine neuen Stoffe auf; es sind die schon aus den früheren Versuchen bekannten, die lediglich vermehrt sind (Acetylcholin-, histaminähnliche Substanzen und unbekannte Stoffe). Die

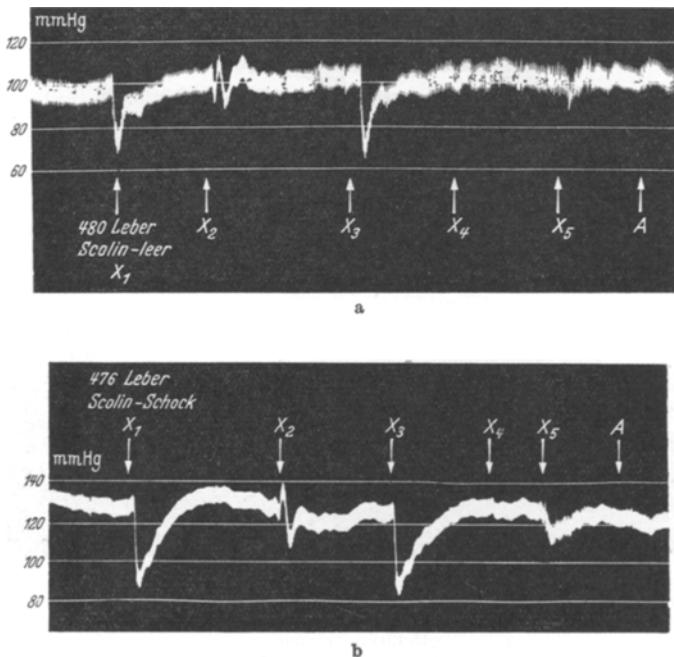


Abb. 4. Vergleich der blutdruckwirksamen Stoffe sämtlicher Abschnitte des Leberpherogramms. Anhäufung depressorischer Substanzen nach Elektrokrämpfen bei unterdrückter peripherer Motorik in Form einer verstärkten senkenden Wirkung der Abschnitte  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  und  $X_5$ .  
 a Evipanschlaf + Skolin + künstlicher Beatmung; b Evipanschlaf + Skolin + künstlicher Beatmung + 15 Elektrokrämpfe

pressorischen Substanzen in  $X_2$  weisen keine sicheren Differenzen auf. In  $X_4$  sind in der Leber praktisch keine blutdruckwirksamen Amine anzutreffen.

Bei Testung der Blutdruckwirksamkeit der totalen — nicht hochspannungselektrophoretisch aufgetrennten — Rest-N-Fraktionen zeigen sich im Gehirn eine Verminderung und in der Leber eine Vermehrung der depressorischen Stoffe. Die pressorischen Substanzen kommen nur in der aufgetrennten Rest-N-Fraktion zur Wirkung. Das Verhalten der depressorischen Substanzen in beiden Organen ist von der peripheren Reaktion weitgehend unabhängig.

### Besprechung der Ergebnisse

Die vorliegenden Untersuchungen lassen Veränderungen des Amin gehaltes im Gehirn und des Aminosäuren-, Peptid- und Amingehaltes in der Leber nach Elektrokrämpfen erkennen. Frühere Untersuchungen über das Verhalten dieser Organe in Hypoxie<sup>1</sup> erlauben eine vergleichende Betrachtung.

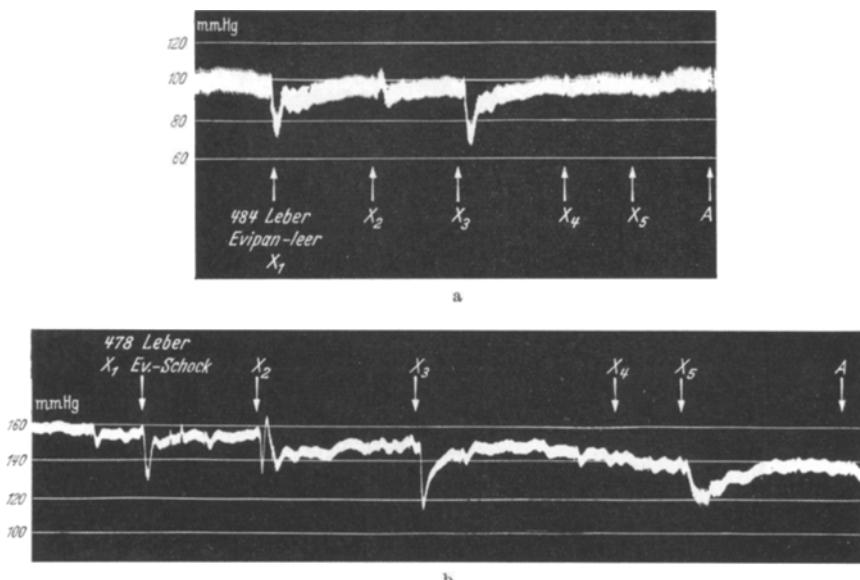


Abb. 5. Vergleich der Wirkung sämtlicher Substanzen von  $X_1$ — $X_5$  einschließlich  $A$  der Leber nach Elektrokrämpfen mit voller peripherer Reaktion. a Evipan-Schlaf; b Evipan-Schlaf + 15 Elektrokrämpfe

Im *Gehirn* finden wir sowohl nach Krämpfen mit peripheren Reaktionen wie nach Unterdrückung der Motorik und künstlicher Beatmung keinerlei faßbare Veränderungen der farberisch nachweisbaren Rest-N-Substanzen. Aminosäuren, Peptide und der Aminostickstoffgehalt sind praktisch unverändert. Dagegen zeigt sich bei der pharmakologischen Testung der blutdruckwirksamen Stoffe eine deutliche Verminderung der depressorischen Substanzen. Diese depressorischen Substanzen bestehen — wie unsere früheren Untersuchungen zeigten — in der Hauptsache mit größter Wahrscheinlichkeit aus Acetylcholin. Bei ungehemmter Motorik erfolgt noch eine Zunahme adrenalinähnlicher Stoffe, die sich im anodischen Teil des Hochspannungssphrogramms lokalisieren.

In der *Leber* kommt es nach Elektroschocks zu einer leichten Anhäufung basischer aromatischer Aminosäuren (Histidin) und Peptide, die sich

<sup>1</sup> Arch. Psychiat. Nervenkr. 197, 433—448 (1958)

unabhängig davon zeigt, ob die peripheren Reaktion unterdrückt wurde. Entsprechend dieser Vermehrung basischer Substanzen ergibt die

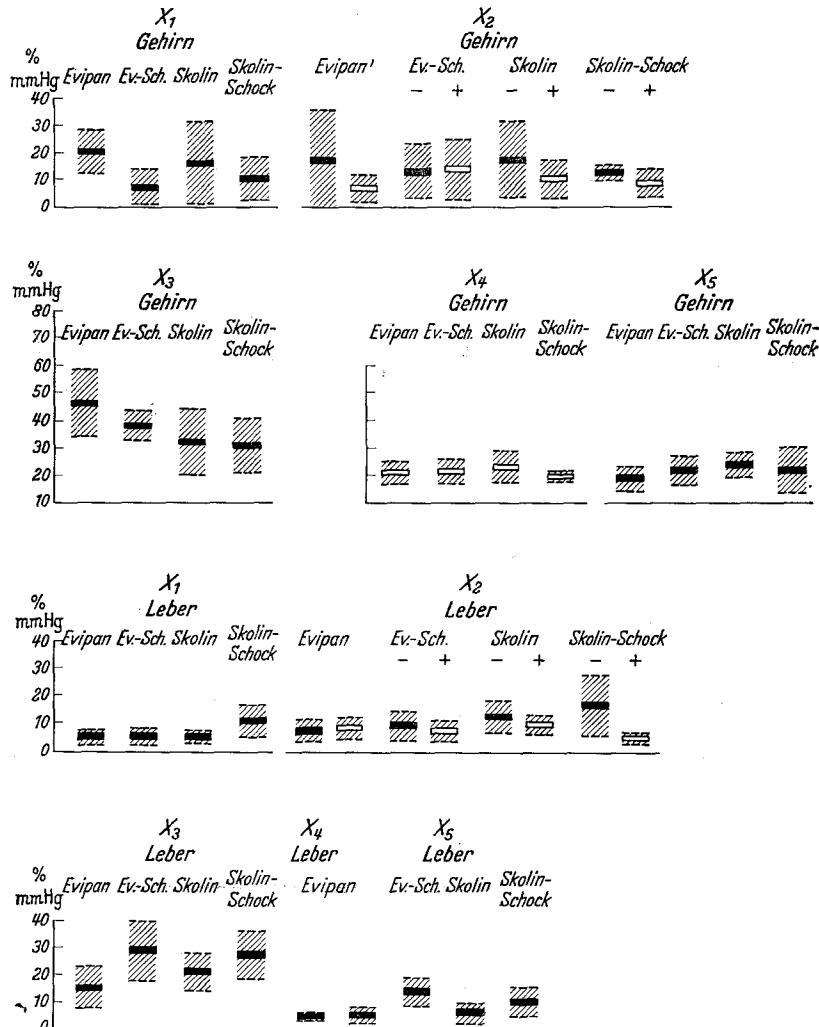


Abb. 6. Darstellung sämtlicher Mittelwerte der einzelnen Eluate von X<sub>1</sub>—X<sub>5</sub> in Prozent des Ausgangsblutdrucks. (schwarz: Blutdrucksenkung, weiß: Blutdrucksteigerung, gestrichelt: Streuung; Evipan: Normaltiere in Evipan-Narkose, Skolin: zusätzliche Succinylcholinwirkung)

quantitative Bestimmung des Amino-N-Gehaltes erhöhte Werte. Außerdem häufen sich in der Leber die depressorischen Substanzen an. Sie bestehen — wie früher gezeigt wurde — aus acetylcholin-, histaminähnlichen und unbekannten Stoffen.

Welche Gemeinsamkeit besteht nun zwischen Veränderungen nach Elektroschocks und solchen nach Hypoxie?

Im *Gehirn* ist das Verhalten der depressorischen Substanzen entgegengesetzt. Einer leichten Vermehrung nach Hypoxie steht ein Absinken nach Elektrokrämpfen gegenüber. Die Erklärung dieses entgegengesetzten Verhaltens ist wohl darin zu suchen, daß wir es beim Elektroschock mit einer nervösen Reizung zu tun haben, welche die chemischen Veränderungen der Reizübertragung und Reizleitung (FELDBERG, NACHMANSON, WELSH u. v. MURALT) in sich schließt. Beim Elektroschock kommt es nach einem Abfall des Acetylcholin (ACh) im Moment der Krampfauslösung und sofortiger Wiedereinregulierung zu einer Verminderung des ACh während der Konvulsionen. Der Krampf endigt infolge Erschöpfung der ACh-Vorräte (GROSSLAND und RICHTER). Überschauen wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen, so decken sich unsere Befunde mit denen von GROSSLAND und RICHTER, denn wir müssen auf Grund der biologischen Testung annehmen, daß es sich bei dem depressorisch wirkenden Stoff des Gehirns um Acetylcholin, sicher aber um einen acetylcholinartigen Stoff handelt. Allerdings ist die Minderung des depressorischen Stoffes nicht so stark, wie es die Autoren bei ihren Versuchen mit Ratten fanden (60% Abfall). Es ist jedoch möglich, daß — obwohl die Gehirne auf dem Höhepunkt des Krampfes entnommen und gefroren wurden — der Höhepunkt der ACh-Ausschüttung bereits überschritten war. Zum anderen sind Vergleiche von einer Tierart nur beschränkt auf eine andere übertragbar.

In der *Leber* findet sich nach Elektrokrämpfen und nach Hypoxie fast ein gleichsinniges Verhalten. Einer leichten Vermehrung basischer Aminosäuren und Peptide nach Elektroschocks steht eine allgemeine Anhäufung der Aminosäuren und Peptide, vorwiegend neutraler und saurer Fraktionen nach Hypoxie gegenüber. Die Vermehrung der depressorischen Substanzen ist nach Hypoxie ebenfalls etwas deutlicher als nach Elektrokrämpfen. Wir finden also in beiden Versuchsreihen lediglich einen gradweisen Unterschied der Ergebnisse. Wie in der Hypoxie stellen die Veränderungen nach Elektrokrämpfen möglicherweise die Vorstufe einer hypoxischen Funktionsstörung dar.

Eine Sauerstoffarmut durch initiale Asphyxie oder vermehrte periphere Muskeltätigkeit ist ursächlich für die gefundenen Veränderungen von untergeordneter Bedeutung wie die Versuche mit Ausschaltung dieser Faktoren zeigen. Es ist daher wahrscheinlich, daß im Stadium der maximalen Funktionssteigerung des Gehirns durch Elektrokrämpfe der zusätzliche Energiebedarf des Hirns auf Kosten der Leber gedeckt wird. Bei entsprechend oft wiederholten Krämpfen zeigt dann die Leber die ersten Zeichen einer hypoxischen Schädigung — zunächst auf funktioneller Basis. Diese Störung macht sich in einer Anhäufung blutdruckwirksamer

Amine und leichter Vermehrung basischer Aminosäuren und Peptide bemerkbar; sie sind als Zeichen einer vermehrten Proteolyse zu betrachten.

Morphologische Veränderungen im Gehirn nach Elektrokrämpfen sind kaum zu fassen. SCHOLZ u. JÖTTEN konnten auch nach 10 Elektroschocks bei Katzen lediglich anämische und ischämische Zonen in der Rinde und im Thalamus nachweisen, wenn die Tiere während des Krampfes getötet wurden. Sie deuten ihre Befunde deshalb im Sinne einer reversiblen funktionellen Anämie. Auch bei schwerer und längere Zeit dauernder kritischer Hypoxie ist das Gehirn erst spät geschädigt (NOELL u. SCHNEIDER) und häufig treten die Ganglienzellveränderungen erst dann auf, wenn der gesamte Organismus schon irreparabel geschädigt ist (BÜCHNER). Dieser ausgeprägte Schutzmechanismus des Körpers in bezug auf das Gehirn läßt sich nun erwartungsgemäß zuerst in funktionellen Störungen erkennen. Auch aus unseren Versuchen geht hervor, daß sich Störungen der Eiweiß-Synthese bzw. der Umanminierung zuerst in der Leber andeuten. Eine zunehmende Funktionsstörung der Leber wird sich bei weiteren Krämpfen auch in einer unzureichenden Substratzufuhr zum Gehirn äußern und der morphologischen Schädigung den Boden bereiten. Interessant sind in diesem Zusammenhang neue tierexperimentelle Befunde GEIGERS, der zeigen konnte, daß durch Zugabe frischen Leberextraktes in die Durchströmungsflüssigkeit eines isoliert durchströmten Katzenhirnes eine wesentliche Besserung der Hirnfunktionen eintritt. Eine Möglichkeit zur Entstehung histologisch nachweisbarer Krampfschäden des Gehirns könnte man sich auf folgendem Weg vorstellen:

Häufige Krampfanfälle — Proteolyse und Zunahme depressorischer Amine in der Leber — mangelnde Substratzufuhr zum Gehirn — Hypoxydose des Gehirns — Krampfschaden.

Es erscheint aus dieser Sicht einleuchtend, daß bei einem Teil der Epileptiker — vorwiegend solchen mit häufigen schweren Anfällen — von einigen Autoren pathologische Leberfunktionsprüfungen festgestellt wurden. Unsere Ergebnisse lassen an die Möglichkeit denken, einem Krampfschaden des Gehirns vorzubeugen, in dem man versucht, die Proteolyse in der Leber zu verhindern. Es wäre dabei in erster Linie eine Leberschutztherapie durch Zufuhr essentieller Aminosäuren oder eines Leberextraktes zu erwägen. Inwieweit sich durch eine solche zusätzliche Therapie nun ein Eingriff in den Circulus vitiosus des Krampfgeschehens beim Epileptiker herbeiführen läßt, kann nur in der Klinik entschieden werden.

#### Zusammenfassung

1. An einer Versuchsserie von 120 Katzen wurde das Verhalten der niedermolekularen Rest-Stickstoff-Substanzen von Gehirn und Leber unter normalen Bedingungen (Evipan-Schlaf), unter Succinylbischolinchlorid (Skolin), nach Elektroschock und nach Hypoxie geprüft. Zum

Vergleich des Verhaltens der freien Aminosäuren, Peptide und Amine wurde die Auftrennung der Substanzen mittels Hochspannungselektrophorese und anschließender Färbung mit verschiedenen Methoden vorgenommen. Zur quantitativen Kontrolle wurde bei Stichproben der Amino-N-Gehalt bestimmt. Die biologische Testung der Substanzen erfolgte am Blutdruck der Katze. Für einzelne Fragestellungen wurde die Wirkung der Substanzen auf das Elektrencephalogramm von Katze und Kaninchen geprüft.

Über das Verhalten der niedermolekularen Rest-N-Substanzen von Normaltieren und Tieren unter Hypoxie wurde früher berichtet.

2. Nach maximaler Funktionssteigerung des Gehirns durch gehäufte Elektroschocks kommt es zu einer leichten Vermehrung basischer aromatischer Aminosäuren und basischer Peptide und zu einer Vermehrung depressorischer Substanzen in der Leber. Im Gehirn zeigt sich ein Abfall depressorischer Substanzen. Dieses Verhalten ist unabhängig davon, ob die initiale Apnoe und die periphere Muskelreaktion vorhanden sind oder ob diese Phänomene durch Muskelrelaxantien (Skolin) und künstliche Beatmung ausgeschlossen wurden.

3. Versuche mit wiederholter kurzfristiger Anoxie und bis zu 3 Std dauernder Hypoxie ( $7\% O_2$ ) ergaben ein gleichgerichtetes Verhalten zu den Veränderungen nach Elektroschock in der Leber. Die Anhäufung von Aminosäuren und Peptiden ist aber wesentlich ausgeprägter als nach Elektroschock und erfaßt besonders die neutralen und sauren Fraktionen. Die depressorischen Substanzen sind in der Leber stärker als im Gehirn vermehrt. In letzterem kommt es auch zu einer Vermehrung pressorischer Substanzen, die nicht dem Adrenalintyp entsprechen, aber auch nicht Serotonin darstellen. (Möglicherweise Noradrenalin.)

4. Gehirnspezifische Stoffe im Sinne sogenannter „Krampfgifte“ lassen sich innerhalb der freien Aminosäuren, Peptide und Amine nicht nachweisen.

5. Die beschriebenen Veränderungen in Gehirn und Leber nach Elektroschock werden allein auf die Krampftätigkeit des Gehirns zurückgeführt und machen es wahrscheinlich, daß die Erschöpfung der Substrate im Gehirn während und nach wiederholten Krämpfen durch das Eintreten der Leber bis zu einem gewissen Grade ausgeglichen oder verhindert wird. Die Leber selbst gerät durch diesen ständig notwendigen Nachschub energiereicher Verbindungen in eine Sauerstoff-Mangel-Situation, die sich in einer Anhäufung blutdruckwirksamer Amine und einem Ansteigen des Aminosäurengehaltes zu erkennen gibt. Diese Veränderungen sind wahrscheinlich Vorstufen zur hypoxidotischen Schädigung und im Sinne einer beginnenden vermehrten Proteolyse aufzufassen.

6. Die Ergebnisse lassen den engen Zusammenhang zwischen Leber und Gehirn erkennen und geben eine Erklärung für das Zustandekommen

der von klinischer Seite erhobenen pathologischen Leberfunktionsprüfungen bei einem Großteil der Epileptiker. Hinsichtlich therapeutischer Konsequenzen bei Epileptikern mit häufigen Krampfanfällen wäre die Frage einer rechtzeitigen und wiederholten Leberschutztherapie zu erwägen.

### Literatur

- ALBERT, E.: Wechselwirkung zwischen Gehirn und Leber. 3. Colloquium d. Ges. f. Physiol. Chemie 26./27. 4. 1952 in Mosbach/Bd. — ALAJOUANINE, TH., J. BERTRAND et P. PÉPIN: Etude anatomo-clinique, biologique et chimique d'un cas de Pseudo-sclerose de Westphal-Strümpell. Rev. neurol. **93**, 51 (1955). — ARENA, E., G. FIORINI u. S. MAZZAGLIA: Blutphosphorveränderungen bei Elektroschock mit Succinylcholin-Verabreichung. Boll. soc. med.-chir. Catania **24**, 98 (1956). — ASHBY, W. R.: Nebenzierenrindenfunktion und Antwort auf E-Schock-Therapie bei einer period. Katatonie. J. ment. Sci. **98**, 81 (1952). — AUERSWALD, W.: Das innere Flüssigkeitsgleichgewicht des Menschen in seiner Abhängigkeit von zentral und peripher angreifenden physiologischen Faktoren. Wien. Z. Nervenheilk. **3**, 1, 164 (1951). — BERGER, H.: Über das Elektrencephalogramm des Menschen. Arch. Psychiat. Nervenkr. **87**, 527 (1929). — BERNINGER, K.: Der Mescalinaus. Berlin: Springer 1927. — BERRINGTON, W. P., and S. GOLDWIN: Modifizierte Leptazol-Convulsionstherapie. J. ment. Sci. **101**, 153 (1955). — BICKEL, H., u. F. SOUCHON: Die Papierchromatographie in der Kinderheilkunde. Stuttgart: Ferd. Enke 1955. — BINET, L., u. C. WELLERS: Antitoxische Kraft d. Glutathion. Schweiz. med. Wschr. **1947**, 8. — BLAHA, H., H. GASTAGER, G. TSCHABITSCHER u. F. WEWALKA: Die Aminoacidurie im Rahmen der Stoffwechselstörungen bei heptaolentizulären Erkrankungen. Wien. klin. Wschr. **1954**, 915. — BLEULER, M.: Psychiatrische Irrtümer in der Serotoninforschung. Dtsch. med. Wschr. **1956**, 1078. — BÖSZÖRMENYI: Blutglutathion-Untersuchung bei Schizophrenie. Z. Ref. Zbl. Path. **81**, 311 (1943). — CASTILLO-DE BEER: zit. nach KILLIAN u. WESE: Die Narkose. Stuttgart: Thieme 1954. J. Pharmacol. exp. Ther. **99**, 458 (1950). — CRAMER, F.: Papierchromatographie. Weinheim/Bergstraße: Verlag Chemie GmbH 1954. — COOPER, A. M., R. D. ECKHARDT, W. W. FALOON and CH. S. DAVIDSON: Investigation of amino-aciduria in Wilson's Disease (hepatolenticular degeneration). Demonstration of defect in renal function. J. clin. Invest. **29**, 265 (1955). — CSAJAGHY, M., u. B. PURJESZ: Die Wirkung künstlicher Leberläsionen auf die Vergiftung des Nervensystems. 16. Jahresvers. d. Vereins Ungar. Psychiater, Budapest 1.—3. 11. 1942 (Ref. Zbl. Neur. **104**, 305 1943/44). — DELAY, J.: Das humorale Syndrom bei Elektroschock u. die Alarmreaktion von Selye. Press. méd. 741 (1951). — DRUCKREY, H.: Die Stoffwechselvorgänge im Gewebe und ihre Bedeutung für den Kreislauf. Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch. **14**, 177 (1941). — ELLIOT, K. A. C.: Chemische Untersuchungen in Beziehung zu Krämpfen. Neurochemistry 677—695, Springfield/Illinois: Thomas 1955. — ELLIOT, K. A. C., and W. PENFIELD: Respiration and Glykolysis of focal Epileptogenic Human Brain-Tissue. Neurochemistry 677 ff. Springfield/Illinois: Thomas 1955. — EPPINGER, H.: Die Leberkrankheiten. Wien: Springer 1937. — ERSPAMER, V.: Il sistema cellulare enterocromaffine e l'enteramina. Rendiconti scientifici Farmitalia I, 1954. — FABER, M.: Verminderung d. Acetylcholinesterase-Spiegels bei cirrhotischen Leberveränderungen, Anämien und Infektionen. Acta med. scand. **114**, 53 (1943). — FELDBERG, W., and T. MANN: Formation of acetylcholine in cell-free extracts from brain. J. Physiol. (Lond.) **104**, 8 (1945). — FELDBERG, W., and H. SCHRIEVER: The acetylcholine content of cerebrospinal fluid of dogs. J. Physiol. (Lond.) **86**, 277 (1936). — FEYTER, F.: Zur Pathologie und Klinik des Darmkarzinoids. Dtsch. med. Wschr. **1956**, 1073. —

GADDUM, J. H.: Antagonism between LSD and 5-Hydroxytryptamin. *J. Physiol.* (Lond.) **119**, 363 (1953). — GÄNSHIRT, H.: Die Sauerstoffversorgung des Gehirns und ihre Störung bei d. Liquordrucksteigerung und beim Hirnödem. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957. — GARRATINI, e VALZELLI: Serotonin-Gehalt d. Gehirns nach Elektroschock. *Int. Symposium über Pharmakopsychiatrie*. Mailand 9.—11. 5. 1957. — GEIGER, A.: Correlation of Brain Metabolism and Function by the Use of a Brain Perfusion Method in Situ. *Physiol. Rev.* **38**, 1 (1958). — GELLHORN, E., and H. E. BALLIN: Anoxia and convulsions. *Amer. J. Physiol.* **162**, 503 (1950). — GERARD, W.: Stoffwechsel und Funktion im Nervensystem. *Neurochemistry*, Springfield, Illinois: Thomas 1955. — GEORGI, F.: Pathogenese de epileptischen Anfalls (Humoralpathologie). *Z. Neur.* **106**, 751 (1926). — GEORGI, F., u. O. FISCHER: Humoralpathologie der Nervenkrankheiten. *Hdb. Bumke-Foerster* **7**, 1 (1936). — GEORGI, F., C. G. HONEGGER, D. JORDAN, H. P. RIEDER, u. M. ROTTENBERG: Zur Physiologie und Pathophysiologie körpereigener Amine. *Klin. Wschr.* **1956**, 799. — GEORGI, F., R. FISCHER, R. WEBER, u. P. WEIS: Psycho-physische Korrelationen. Schizophrenie und Leberstoffwechsel. Schweiz. med. Wschr. **1948**, 1194. — Modellversuche zum Schizophrenieproblem. Schweiz. med. Wschr. **1949**, 121. — GINZEL, K. H.: Die pharmakologischen Eigenschaften des Succinyl-bis-cholinechlorids im Hinblick auf seine Verwendbarkeit in der Elektroschockbehandlung. Wien. Z. Nervenheilk. **4**, 322 (1951). — GLEES, P., F. ACHESON, u. A. BULL: Die Wirkungen intravenöser Injektionen von Xylocain und Scolin auf das EEG der Katze. 5. Tagg. de. Deutschen EEG.-Ges. 1.—3. 9. 1955 Graz (Ref. *Nervenarzt* 1956). — GROS, H., u. E. KIRNERGER: Der Einfluß von Leberhydrolysaten auf den Glutathiongehalt des Blutes bei Lebercirrhose. *Klin. Wschr.* **1954**, 590. — HEITE, H. J.: Über die statistische Beurteilung klinischer Erfolge. *Klin. Wschr.* **1949**, 289. — HERKEN, H., u. D. NEUBERT: Der Acetylcholingehalt des Gehirns bei verschiedenen Funktionszuständen des Gehirns. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **219**, 223 (1953). — JANTZ, H.: Veränderungen des Stoffwechsels im Mescalinrausch beim Menschen und im Tierversuch. *Z. Neur.* **171**, 28 (1941). — JUNG, R.: Hirnelektrische Untersuchungen über den Elektrokrampf; die Erregungsabläufe in corticalen und subcorticalen Hirnregionen bei Katze und Hund. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **183**, 206 (1949). — KARRER, P.: Lehrbuch der organischen Chemie. Stuttgart: Thieme 1954. — KERR, ST. E., u. S. M. GHANTUS: Der Kohlehydratstoffwechsel im Gehirn. *J. biol. Chem.* **116**, 9 (1936); **117**, 217 (1937). — KORNMÜLLER, A. E.: Erregbarkeitssteuernde Elemente und Systeme des Nervensystems. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **18**, 437 (1950). — Ansatz zu einer spez. Therapie der Psychosen. *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, 994. — KROLL, F. W.: Weiteres zur humoralem Krampstoffbildung im Krampfhirn. *Nervenarzt* **26**, 73 (1955). — LIEB, H., u. E. SCHADENDORFF: Über die chemische Natur der Giftstoffe bei Eiweißzerfallstoxikose. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* **172**, 343 (1933). — LIEBERMEISTER, C.: Beiträge zur patholog. Anatomie und Klinik der Leberkrankheiten. Tübingen 1864. — MAGHERINI, G.: Chromatographische Untersuchungen über das Verhalten der Aminosäuren im Liquor nach Elektroschock. *Sist. nerv.* **8**, 1 (1956). — MOORE, ST., u. W. H. STEIN: Photometrische Ninhydrin-Methode zum Gebrauch in der Chromatographie der Aminosäuren. *J. biol. Chem.* **176**, 367 (1948). — MUNKVAD, S.: Bestimmung von Glutamin und Glut.-Säure bei Geisteskrankheiten. *Acta Psychiat. (Kbh.)* **25**, 269 (1950). — v. MURALT, A.: Die Signalübermittlung im Nerven. Basel: Birkhäuser 1945. — NACHMANSON, D.: Stoffwechsel und Funktion in der Nervenzelle. Thomas, Springfield/III. 1955 S. 390—425. *Dtsch. med. Wschr.* **1955**, 196. — OPTIZ, E.: Energieumsatz des Gehirns *in situ* unter aeroben und anaeroben Bedingungen. 3. Colloquium der Ges. f. Physiol. Chemie 26./27. 4. 1952 in Mosbach/Bd. — OSSWALD,

H., u. W. RÖSSEL: Zur Frage der Krampfhemmung durch Histamin. *Z. ges. exp. Med.* **127**, 262 (1956). — PAPPALARDO, P., u. B. BUFFA: Leberfunktionsprüfungen bei idiopathischer Epilepsie. *Acta Neurol. (Napoli)* **19**, 937 (1955). — PALAZZUOLI, M., u. R. ROYER: Leberveränderungen bei Psychosen. *Rass. Stud. psychiat.* **45**, 160 (1956). — PENTSCHEW, A.: Probleme der Permenabilitätspathologie im Gehirn. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **185**, 345 (1950). — PFEIFFER, H., F. STANDENATH u. R. WEEBER: Über den Peptidasenhaushalt des Epileptikers. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **89**, 130 (1926). — Z. ges. Neurol. Psychiat. **98**, 1/2 (1926). — PICHLER, E.: Neurohumorale Wirkstoffe im Epileptischen Anfall. *Z. Neur.* **161**, 358 (1938). — POPE, C. G., and M. FR. STEVENS: The determinations of Amino-Nitrogen using a Copper Method. *Biochem. J.* **33**, 1070 (1939). — QUADBECK, G., u. H. HELMICHEN: Die Blut-Hirnschranke. *Dtsch. med. Wschr.* **1957**, 1377. — RATZENHOFER, M., u. F. LEMBECK: z. s. unter HEILMEYER, L., H. A. KÜHN, R. CLOTTEN u. A. LIPP: Metastasierendes Dünndarmcarcinoid. *Dtsch. med. Wschr.* **1956**, 501. — RIEBELING, C.: 1. Pathophysiologie der Psychosen. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **18**, 403 (1950). — 2. Pathophysiologie der Psychosen 1953—55. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **25**, 570 (1957). — RUHENSTROTH, G., G. BAUER, u. H. NACHTSHEIM: Die Bedeutung des O<sub>2</sub>-Mangels für die Auslösung des epileptischen Anfalls. *Klin. Wschr.* **1944**, 18. — SCHOLZ, W.: Die Krampfschädigungen des Gehirns. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1951. — SCHOLZ, W., u. J. JÖTTEN: Durchblutungsstörungen im Katzenhirn nach kürzeren Serien von Elektrokrämpfen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **186**, 244 (1951). — SCHWERIN, P., S. P. BESSMANN and H. WAELSCH: The uptake of glutamic acid and glutamine by brain and other tissue of the rat and mouse. *J. biol. Chem.* **184**, 37 (1950). — SELBACH, C., u. H. SELBACH: Zur Pathogenese des epileptischen Anfalls. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **18**, 367 (1950). — SELBACH, H.: Die cerebralen Anfallsleiden. Hdb. Inn. Med. Bd. V/3, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953. — SILFVERSKJÖL, D. W., u. S. J. DENCKER: Modifizierte Cardiazol-Schockbehandlung. *Nord. Med.* **1957**, 15. — SPIEGEL-ADOLF, M., E. A. SPIEGEL, E. W. ASHKENAZY and A. E. LEE: Physicochemical effects of electrically induced convulsions; cerebrospinal studies. *J. Neuropathol. exp. Neurol.* **4**, 277 (1945). — STADLER, H.: Zur Histopathologie des Gehirns bei Manganvergiftung. *Z. Neur.* **154**, 62 (1936). — Die Erkrankungen der Westphal-Wilsonschen Pseudosklerose auf Grund anatomischer, klinischer und erbbiologischer Untersuchungen. *Z. Neur.* **164**, 583 (1939). — TOWER, D. B., and D. MC EACHERN: Acetylcholine and neuronal activity. Acetylcholine and cholinesterase in cerebrospinal fluid of patients with epilepsy. *Canad. J. Res. E* **27**, 120 (1949). — ULETT, G. A., and M.W. JOHNSON: Effect of Atropine and scopolamine upon electroencephalographic changes induced by electroconvulsive Therapy. *EEG Clin. Neurophysiol.* **9**, 217 (1957). — VRBA, R.: Beitrag zum Studium des Gehirnmetabolismus im Zusammenhang mit körperlicher Anstrengung. Über Ammoniakbildung struktureller Eiweißveränderungen im Gehirn. *Physiologia Bohemo-slovenica.* **4**, 397 (1955). — WACHSMUTH, R.: Das Leberproblem in der Psychiatrie. *Ärztl. Forsch.* **IX**, I, 424 (1955). — WAELSCH, H.: Stoffwechsel des Glutamins und der Glutaminsäure. *Neurochemistry*, Thomas, Springfield/III 1955. — WEIL-MALHERBE, H.: Bedeutung der Glutaminsäure für den Stoffwechsel des Nervengewebes. *Physiol. Rev.* **30**, 548 (1950). — Der Energiestoffwechsel des Nervengewobes. 3. Colloquium d. Ges. f. Physiol. Chem. **26/27**. 4. 1952 Mosbach/Bd. — WOOLLEY, D., and E. SHAW: Yohimbine and ergotoxine as naturally occurring antimetabolism of serotonin. *Fed. Proc.* **12**, 293 (1953). — ZILLIG, G.: Neurologie und psychische Störungen bei Lebererkrankungen. *Nervenarzt* **18**, 297 (1947).

Dr. R. HEMMER, Freiburg/Breisgau, Neurochirurgische Universitätsklinik,  
Hugstetterstr. 55