

Aus dem Centro Studi
per la Fisiopatologia dell'Elettroshock del Consiglio Nazionale delle Ricerche Roma
Ospedale Psichiatrico Provinciale Santa Maria della Pietà, Roma

Unterschiedliche Effekte von Hirnsuspensionen aus dem mit Elektroschock behandelten und dem normalen Gehirn *

Von

UGO CERLETTI, CARMINE D'ANGELO und CLARA FRONTELLI

(Eingegangen am 13. Januar 1959)

In der Arbeit vom Jahre 1947 über „*Substanzen von äußerster Abwehr (Akroagonine) die in einem dem Elektroschock (ES) unterworfenen Gehirn erzeugt werden*“ (I) hat der eine von uns nicht eine Hypothese aufgestellt — wie einige Kritiker berichten — sondern den sicheren Beweis geliefert, daß Hirnsuspensionen von elektroschockbehandelten Schweinen *biologische* Eigenschaften aufweisen, die von Hirnsuspensionen normaler Schweine *verschieden* sind.

Dieser Nachweis ergab sich aus klinischen Versuchen mit Injektionen von *phenolhaltigen Hirnsuspensionen von Schweinen*, die a) mit ES behandelt (ESGPh) und b) nicht mit ES behandelt wurden (NGPh). Diese Suspensionen wurden 1. zahlreichen Kranken mit endogenen Dysthymien injiziert, 2. in ausgedehnten experimentellen Versuchen an Kaninchen angewandt, die mit Injektionsserien von ESGPh bzw. NGPh vorbehandelt und dann intracerebral mit dem „*festen Virus*“ der Hundetollwut geimpft wurden. Der Unterschied im Verlaufe der Lyssa-Encephalitis bei diesen zwei Gruppen (einige Tiere der ersten Gruppe überlebten) zeigte deutlich den Unterschied der biologischen Eigenschaften zwischen dem elektroschockbehandelten und dem normalen Gehirn.

Dieses *ungleiche Verhalten* des elektroschockbehandelten und des normalen Gehirns wurde später von vielen anderen Forschern im ganzen bestätigt: von ACCORNERO² an der Pasteurellosis der Kaninchen; von MARTINOTTI¹¹ und HIRSCH⁷ an der experimentellen Tollwut der Kaninchen; von SPOLVERINI¹² an der experimentellen Poliomyelitis der Affen.

GARCIA⁶ und KORNmüLLER⁸ haben mittels verschiedener Extrakte von elektroschockbehandelten Kaninchengehirnen endogene Dysthymien, Schlaflosigkeit usw. mit *gutem Erfolg* behandelt — genau wie CERLETTI berichtet hatte. GARCIA schreibt die Hauptrolle in dieser Wirkung den Proteiden, KORNmüLLER dagegen den Lipiden zu. DELL⁵ hat die Akroagonine bei senil Dementen und bei Schizophrenen mit auffallend guter Wirkung auf die Erregungszustände sowie bei Parkinson und

* Diese Versuche wurden teilweise am 6. September 1957 im Internationalen Kongreß für Psychiatrie in Zürich erörtert.

anderen Krankheiten angewendet. Auch D'ANGELO⁴ hat die Akroagonine bei verschiedenen Geisteskrankheiten angewendet. LONGHI u. MARTINOTTI⁹ spritzten Hunden nach der Demolschen Technik ESGPh und NGPh in den III. Ventrikel ein. Bei den mit NGPh behandelten Hunden erfolgte keine Änderung, während die mit ESGPh behandelten in einen tiefen Schlaf fielen.

Weder CERLETTI noch andere haben feststellen können, um welche Stoffe es sich bei den Akroagoninen handelt. Man stieß nämlich auf eine bedeutende technische Schwierigkeit: das Fehlen eines raschen und klaren „Tests“ zur Untersuchung, ob Akroagonine in einem Gehirn oder in einer Fraktion desselben vorhanden sind. CERLETTI selbst hat als erster diese Schwierigkeit erkannt und auf den geringen praktischen Wert der Tests, die uns zur Verfügung standen, hingewiesen: 1. Die Versuche an endogenen Dysthymien erfordern die Auswahl eines geeigneten klinischen Materials und ein genaues Studium der Änderungen der Symptome während mindestens 20 Tagen. 2. Die Versuche mit der experimentellen Tollwut bei Kaninchen und mit Poliomyelitis bei Affen erfordern eine Vorbereitung von zwei Wochen und Beobachtung der Tiere über wenigstens 15 Tage, was mit einem erheblichen Zeitverlust und bedeutenden Kosten verbunden ist. 3. KORNMÜLLER hat einen elektrencephalographischen Test angekündigt, doch weiß man noch nichts darüber. 4. Die Einspritzung in den III. Ventrikel beim Hund bereitet technische Schwierigkeiten (Demolsche Technik).

Im Jahre 1956 hat Cozzo³ Ergebnisse über die Wirkung von ESGPh veröffentlicht. Er applizierte Kaninchen subcutan sehr starke Dosen einer 10% Suspension von Gehirn in 1% Phenolwasser. Es handelte sich um Ampullen von Akroagoninen, die CERLETTI für die Untersuchungen von DELL in der Psychiatrischen Klinik von Rom hergestellt hatte. (ESGPh.) Cozzo begann mit Injektionen von 100 cm³ und konnte beobachten, daß 5 min nach der Einspritzung „klonische Zuckungen und ein ausgedehntes Zittern im ganzen Körper“ auftraten. Allmählich legten sich die Kaninchen auf eine Seite und es war ihnen nicht mehr möglich aufzustehen. Diese Symptome verschwanden nach 1 Std. Die Kaninchen zeigten dann wieder ein normales Verhalten. Die Wirkung war stärker, wenn man 120—150 cm³ der Suspension einspritzte. Die Dosis letalis minima wurde nicht erreicht. Zur Kontrolle injizierte Cozzo 120 cm³ kalten destillierten Wassers, ohne sichtbare Wirkung. Er injizierte auch phenolhaltige Suspensionen von normalem Schweinehirn (NGPh) und hat danach die oben beschriebenen Symptome nicht beobachtet. Cozzo schließt damit, daß er den deutlichen Wirkungsunterschied zwischen ESGPh und NGPh hervorhebt.

Cozzos Arbeit schien die Möglichkeit zu zeigen, den erwünschten raschen und sicheren Test auf Akroagonine zu finden. Deswegen hat CERLETTI unter Mitarbeit von Priv.-Doz. Dr. D'ANGELO und Dr. FRONTICELLI mit Hilfe der großen Mittel, die der Consiglio Nazionale delle Ricerche und das Laboratorium des Psychiatrischen Krankenhauses in Rom zur Verfügung gestellt haben, die Herstellung der Akroagonine wieder aufgenommen.

Wir haben an 22 großen Schweinen jeden zweiten Tag einen ES ausgeführt, im ganzen 15 mal. Aus den Gehirnen von zwölf Tieren wurden 10% Gehirnsuspensionen in 0,4% Phenolwasser (ESGPh) hergestellt. Daselbe haben wir mit den Gehirnen von normalen Schweinen durchgeführt (NGPh). Nach subcutanen Einspritzungen an zwei Stellen des Rückens insgesamt 100—150 cm³ (ungefähr 10% des Tiergewichtes), haben wir

an einer Gruppe von 15 Kaninchen die Wirkung der ESGPh und an einer anderen Gruppe die von NGPh geprüft. Nach ungefähr 5 min bleibt das mit ESGPh behandelte Kaninchen unbeweglich; dann beginnen kleine myoklonische Zuckungen der Pfoten, das Tier zieht zuletzt die Hinterbeine unter den Bauch und wendet den Kopf auf eine Seite bis es mit der Schnauze den Boden berührt. Bald darauf abduziert es unter feinen Zuckungen die Vorderpfoten und stürzt mit der Brust auf den Boden. Dann wird das Abdomen, das zwei seitliche Säcke bildet, platt, während die Zuckungen der Pfoten fortdauern. Das Kaninchen kann absolut *nicht mehr laufen*; wenn wir es auf den Rücken legen, kann es sich nicht mehr aufrichten. Dieser Zustand dauert eine bis anderthalb Stunden. Später erholt das Tier sich wieder. Solche großen Dosen wurden jeden zweiten Tag den Kaninchen zwei oder dreimal eingespritzt, jedoch ohne schwere Folgen zu verursachen.

Das Kontrollkaninchen, dem NGPh eingespritzt wurde, bewegte sich hin und her, zeigte manchmal ein sehr leichtes Zittern, hielt aber den Kopf oben, es untersuchte die Umgebung und wenn wir es auf den Rücken wendeten, so stand es prompt wieder auf. Derselbe Unterschied der Symptomatologie zwischen ESGPh und NGPh zeigte sich bei gekreuzten Experimenten, d. h. wenn Kaninchen, die schon mit ESGPh behandelt waren, NGPh eingespritzt wurde und umgekehrt. Dieser Unterschied ist so typisch, daß alle, die diesem Experiment beigewohnt haben, ein lebhaftes Interesse dafür zeigten. Bei Ratten tritt nach Suspensioneinspritzungen von 6–8% des Körpergewichtes eine ähnliche Symptomatologie wie bei Kaninchen auf, nur nicht so deutlich ausgeprägt.

Auf Grund unserer bisherigen Ergebnisse haben wir die Fraktionierung der Hirnsuspensionen versucht. Wir haben sie während einer Stunde mit $28\,000 \times g$ zentrifugiert in einer Spinco-Ultra-Zentrifuge. Man erhielt eine leicht opalisierende Flüssigkeit und einen kompakten Niederschlag, der in physiologischer Lösung suspendiert wurde zum Gehalt der ursprünglichen Suspension. Die zwei Fraktionen wurden Kaninchen eingespritzt mit derselben Technik und in der gleichen Menge (6–10% des Körpergewichtes) wie bei den obengenannten Experimenten. Die charakteristischen Symptome des ESGPh traten nach Einspritzung der aus ESGPh erhaltenen überstehenden Flüssigkeit wieder auf, während die Einspritzung der Niederschlag-Suspension und die Applikation beider Fraktionen aus NGPh unwirksam war.

Wir haben auch die Wirkung der Einspritzung von Hirnsuspensionen ohne Phenol untersucht. Die elektroschockbehandelten und normalen Gehirne waren bei -20° aufbewahrt, und wurden unmittelbar vor den Experimenten in 10 Volumen von physiologischer Lösung homogenisiert. Diese phenolfreien Präparate werden hier und in der Folge ESG bzw. NG genannt.

Mit Erstaunen haben wir festgestellt, daß weder Gehirnsuspensionen im ganzen noch die Fraktionen derselben die Wirkungen zeigten, die wir bei ESGPh beobachtet hatten. Es war lediglich festzustellen, daß Kaninchen, denen phenolfreie Suspensionen von elektroschockbehandeltem Gehirn (ESG) eingespritzt wurden, in einen stuporösen Zustand verfielen. Sie reagierten nicht prompt auf äußere Reize. Der Unterschied zu den mit NG behandelten Tieren war aber bei weitem nicht so deutlich wie der Unterschied der Wirkung von ESGPh und NGPh.

Um festzustellen, ob die durch ESGPh verursachte Symptomatologie eventuell dem Phenol zuzuschreiben sei, wurden Kaninchen eine 0,4% Phenol enthaltende physiologische Lösung eingespritzt. Bei den Tieren traten Symptome auf, die den für ESGPh charakteristischen entsprachen.

Es ist deshalb höchst wahrscheinlich, daß die beschriebenen Symptome, mindestens teilweise, der Wirkung von Phenol zuzuschreiben sind. Ohne Zweifel besitzen aber die zwei Gehirnserien verschiedene biologische Eigenschaften: tatsächlich verursacht die phenolhaltige Suspension vom normalen Gehirn (NGPh), obwohl sie dieselbe Phenolmenge wie ESGPh enthält, nicht die oben beschriebene Symptomatologie. Es ist schwer zu sagen, warum die giftige Wirkung des Phenols sich bei Anwesenheit normalen Gehirns nicht offenbart; es ist wohlbekannt, daß diese von den Lipoiden des Gehirns oder anderen Organextrakten stark herabgesetzt wird. Es ist deshalb wohl möglich, daß das normale Gehirn Substanzen enthält, die die Fähigkeit haben, die giftige Wirkung des Phenols aufzuheben. Diese Substanzen stehen wahrscheinlich im elektroschockbehandelten Gehirn nicht zur Verfügung oder sind unbrauchbar. Man kann auch an die Möglichkeit denken, daß das elektroschockbehandelte Gehirn Substanzen enthält, die die giftige Wirkung des Phenols verstärken. Jedenfalls zeigen die obenbeschriebenen Ergebnisse wiederum deutlich, daß das elektroschockbehandelte Gehirn Substanzen enthält, die sich *qualitativ* oder *quantitativ* von denjenigen, die in einem normalen Gehirn vorhanden sind, unterscheiden.

Versuche sind im Gange, einen Test auszuarbeiten, um den Unterschied zwischen dem elektroschockbehandelten und dem normalen Gehirn rasch und sicher festzustellen.

Zusammenfassung

Aus dem Gehirn von 10 gesunden Schweinen und 12 durch 15 Elektroschocks behandelten Schweinen wurden Phenolsuspensionen hergestellt. Nach subcutaner Injektion dieser Suspension bei Kaninchen fanden sich deutliche Unterschiede in der Wirkung zwischen den Hirnsuspensionen normaler und elektroschockbehandelter Schweine. Die Suspensionen nach Elektroschock verursachen vorübergehende motorische

Störungen mit Akinese und myoklonischen Zuckungen. Die Kontrollsuspensionen normaler Schweine zeigten keine derartigen Störungen bis auf leichte Zittererscheinungen. Auch nach Fraktionierung der Hirnsuspensionen in der Ultrazentrifuge und Injektionen der Überflüssigkeit traten die charakteristischen Symptome bei elektroschockbehandelten Extrakten auf.

Phenolfreie Suspensionen zeigten geringere Unterschiede von elektroschockbehandelten und nicht elektroschockbehandelten Extrakten.

Es wird angenommen, daß eine Giftwirkung des Phenols mit normalen Gehirnextrakten kompensiert wird, daß diese Aufhebung der Giftwirkung des Phenols dagegen beim elektroschockbehandelten Gehirn fehlt.

Literatur

- ¹ CERLETTI, U.: Sostanze di estrema difesa prodotte dall'Elettroshock (acroagonine). I. Lavoro Neuropsichiatrico **1**, fasc. 3 (1947). — ² ACCORNERO, F.: Ricerche sperimental su emulsioni di cervello sottoposto a Eletroshock. Il Lavoro Neuropsichiatrico, Nr. 3, 1948. — ³ COZZO, G.: Alcuni risultati sull'azione di sospensione di cervello di maiale sottoposto ad Eletroshock. Riv. sper. Freniat. **80**, 685 (1956). — ⁴ D'ANGELO, C.: Atti congr. Soc. It. Psich. Taormina, 1951. — ⁵ DELL, C. L.: Enquête clinique sur les effects des acroagonines de Cerletti en thérapeutique Psychiatrique. Ann. méd. psychologiques **2**, 822 (1955). — ⁶ GARCIA, S.: Regulacão hormonal del Sono. Rio de Janeiro Resenha Clinico-cientifica. A. **XIX**. N. 3, 1950. — ⁷ HIRSCH, A.: Dall'Istituto Nazionale di Igiene. Caracas briefl. Mitteilungen, Apr. 1952. — ⁸ KORNmüller, A. E.: Über die Existenz hirneigener Wirkstoffe und ihre Wirkung bei Psychosen. Fortschr. Neurol. Psychiat. **19**, (1951). — ⁹ LONGHI, L., e G. MARTINOTTI: Ricerche sull'azione dell'emulsione di cervello shockato iniettato nell'ipotalamo. Clin. nuova Vol. **VI**. (1948). — ¹⁰ LONGHI, L., e G. MARTINOTTI: La sindrome di cumulo di Elettroshock. Lav. neuropsichiat. **8**, fasc. 1 (1950). — ¹¹ MARTINOTTI, G.: Ulteriori ricerche sperimental sulle acroagonine. Il Lavoro neuropsichiatrico **2**, fasc. 1 (1950). — ¹² SPOLVERINI, L.: Acroagonine e virus poliomielitico. Acta Pediatrica Latina **1**, (1949).

Prof. Dr. U. CERLETTI, Università di Roma, Clinica delle Malattie Nervose e Mentali, Roma (Italia)