

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Universität des Saarlandes  
in Homburg/Saar (Direktor: Prof. Dr. H.-H. MEYER)  
Neurochemische Abteilung (Leiter: Priv.-Doz. Dr. G. QUADBECK)

## **Beeinflussung der Blut-Hirnschranke durch Neuroleptica im Dauerversuch \* \*\***

Von

**G. QUADBECK und W. SACHSSE**

Mit 1 Textabbildung

*(Eingegangen am 4. Januar 1961)*

Früher wurde die Blut-Hirnschranke in erster Linie unter einem anatomischen Gesichtswinkel betrachtet, wobei ihre Funktion, den Stoffaustausch zwischen Blut und Gehirn zu begrenzen, im Vordergrund des Interesses stand<sup>2,14,16</sup>. Untersuchungen der letzten Jahre<sup>9,12</sup> haben gezeigt, daß neben dieser Sperrfunktion Transportmechanismen, die für die Ernährung des Zentral-Nerven-Systems von wesentlicher Bedeutung sind, sicher noch eine größere Beachtung verdienen als das eigentliche Sperrsystem. So ergaben vor allem die Untersuchungen von GEIGER u. Mitarb.<sup>5</sup>, daß Glucose als Hauptnährstoff des Gehirns nicht über den Weg einer Diffusion durch eine Membran, sondern über einen in den Einzelheiten noch unbekannten, aber spezifischen und von der Funktion der Leber abhängigen Transportmechanismus aus dem Blut ins Zentral-Nerven-System befördert wird. Beim jugendlichen Organismus, bei dem im Anfang noch keine Schrankenfunktion nachweisbar ist<sup>8</sup>, scheint dieser spezifische Mechanismus noch keine wesentliche Rolle zu spielen, da hier wahrscheinlich eine freie Diffusion der Glucose ins Gehirn, die bei ausgebildeter Schrankenfunktion nicht möglich ist, erfolgen kann.

Die Blut-Hirnschranke ist daher aufzufassen als ein System, welches den Stoffaustausch zwischen Blut und Zentral-Nerven-System regelt und dabei die Ernährung des Gehirns gewährleistet. An ihren Aufbau sind beteiligt das Endothel der Hirncapillaren, deren Basalmembran und die perivascularäre Astroglia<sup>12</sup>. Ein pericapilläres Bindegewebe gibt es in

---

\* Herrn Prof. Dr. RICHARD KUHN, Direktor des Max-Planck-Institutes für Medizinische Forschung, Institut für Chemie, Heidelberg, zum 60. Geburtstag gewidmet.

\*\* Die vorliegende Untersuchung wurde mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt, der wir für eine Sachbeihilfe zu danken haben.

den Teilen des Zentral-Nerven-System, in welchen eine Schrankenfunktion nachweisbar ist, nicht, wohl aber z.B. im Bereich der Spinalganglien oder der Area postrema am Boden des vierten Ventrikels<sup>4</sup>. Im Gehirn grenzen celluläre glöse Strukturen unmittelbar an die Basalmembran des Endothels an. Damit nimmt die Glia hier eine Funktion wahr, die sonst von der Interstitialflüssigkeit ausgeübt wird. Die von HESS<sup>6-8</sup> diskutierte „Grundsubstanz“ liegt damit innerhalb der Glia, also intracellulär und kann somit nicht mit der Grundsubstanz des übrigen Körpers verglichen werden.

Die komplexe Natur der Blut-Hirnschranke macht es unmöglich, mit nur einem Schranken-Indicator ihren Funktionszustand zu beurteilen. Nachdem es aber auch nicht möglich ist, alle Transport- und Sperrsysteme in diesem Bereich gleichzeitig zu untersuchen, haben wir in letzter Zeit für unsere Versuche jeweils einen Schranken-Indicator benutzt, der die Sperrfunktion zu verfolgen erlaubt (Phosphat) und einen, der als typischer Vertreter einer Gruppe von Substanzen anzusprechen ist, die über spezifische, vom Hirnstoffwechsel abhängige Transportsysteme ins Gehirn kommen (Natrium). Um unphysiologisch hohe Konzentrationen, die das Schrankensystem hätten beeinflussen können, zu vermeiden, haben wir diese Indicatoren als radioaktive Isotope für unsere Untersuchungen verwandt.

Wie früher gezeigt werden konnte<sup>10,11,13</sup>, wird durch die bei „endogenen“ Psychosen wirksamen Behandlungsmethoden, wie Elektrokrampf, Insulinkoma oder die Behandlung mit Neuroleptica, die Permeabilität der Blut-Hirnschranke für Phosphat und Natrium beeinflusst. Hierbei wurde entweder der Phosphattransport gefördert (Elektroschock, Insulinkoma, Reserpin) oder der Natriumtransport vermindert (Perphenazin). Eine Reihe weiterer Verbindungen zeigten beide Effekte nebeneinander (Chlorpromazin, Prothipendyl, Chlorprothixen, Nitoman). Imipramin zeigte bei diesen Untersuchungen keine Beeinflussung der Blut-Hirnschranke. Bei diesen Prüfungen der Blut-Hirnschranke wurde unter den Bedingungen einer einmaligen Dosierung untersucht. Ein therapeutischer Effekt bei der Behandlung von Psychosen tritt aber erfahrungsgemäß erst nach längerer Behandlung ein. Es erschien uns daher wünschenswert, die Blut-Hirnschranken-Untersuchungen mindestens bei einem Teil der bisher geprüften Neuroleptica nach längerer Gabe der betreffenden Medikamente durchzuführen. Zugleich wollten wir hierbei auch noch die Frage nach einem etwaigen „Mittel-überdauernden Effekt“ im Sinne v. BAEYERS<sup>1</sup> prüfen.

### Versuchsanordnung

Für unsere Dauerversuche verwendeten wir Ratten, die bei Versuchsbeginn etwa 100 g wogen. Die Neuroleptica wurden in der in Tab. 1—5 angegebenen Dosierung täglich für die Dauer von 4 Wochen intraperitoneal injiziert. Die Elektro-

schockbehandlung (ESB) erfolgte zu Beginn 5 Tage lang zweimal täglich, dann viermal in der Woche. Im ganzen dauerte die Behandlung auch hierbei 4 Wochen. Die ESB wurde ausgelöst durch 40 V Wechselstrom über Elektroden, die beiderseits am angefeuchteten Fell zwischen Augen und Ohren angelegt wurden. Der Stromstoß dauerte  $\frac{1}{2}$ —1 sec bis zur Ausbildung eines Streckkrampfes. Bei den behandelten Tieren trat zwischen dem 3. und 10. Tage eine Krise im Befinden ein, welches sich in Appetitlosigkeit, Gewichtsstillstand, struppigem Fell und einem drohenden Überhandnehmen der speziellen Erscheinungen des jeweiligen Mittels äußerte, wobei aber in der Krise keine Tiere eingingen. Todesfälle traten nur vereinzelt und wahllos über die ganze Versuchszeit verstreut, wahrscheinlich durch akuten Kreislaufkollaps bei den beiden Phenothiazinderivaten, kurze Zeit nach der Injektion ein. Nach Ablauf der Krise hatten sich die Ratten offensichtlich weitgehend der Behandlung angepaßt, denn sie entwickelten sich nur unwesentlich langsamer als die auf gleiche Kost gesetzten Kontrollgruppen (Latz-Standard-Kost und Wasser ad libitum). Mit jedem Neurolepticum bzw. mit der ESB wurden 60—70 Ratten behandelt. Von dieser Zahl wurde jeweils die Hälfte mit einem der beiden Indicatoren behandelt. Von diesen Hälften wurde jeweils ein Drittel 5 Std, 4 Tage und 8 Tage nach Absetzen der Behandlung der Schrankenprüfung mit dem Indicator unterzogen. Eine solche Gruppe von mindestens 10 Ratten und eine ebenso große Kontrollgruppe erhielt zum Versuch entweder 2 Std vor der Tötung 0,5 mC  $^{32}\text{P}$ -Phosphat/kg Körpergewicht oder 1 Std vor der Tötung 0,5 mC  $^{24}\text{Na}$ -Chlorid/kg Körpergewicht intraperitoneal injiziert. Nach dem Dekapitieren wurden etwa 5 Tropfen Blut in einem Polyäthylenschälchen aufgefangen und das Gehirn unter Trennung in Großhirnhemisphären sowie Kleinhirn + Hirnstamm entnommen und 14 Std bei 110° C getrocknet. Das pulverisierte Trockenhirn wurde in Polyäthylenschälchen gleichmäßig ausgebreitet und unter Einhaltung gleicher geometrischer Verhältnisse mit dem Geiger-Müller-Zählrohr die  $^{32}\text{P}$ -Aktivität gemessen. Die Messung der  $^{24}\text{Na}$ -Aktivität erfolgte ebenso oder mit einem Scintillationszähler mit Bohrlochkristall. Nach der Wägung des Hirnpulvers bzw. Blutes wurde die Impulszahl pro Milligramm Trockengewicht errechnet und die in die jeweiligen Hirnteile übergegangene Aktivität in Prozent der Blutaktivität ausgedrückt. Alle Arbeitsgänge wurden im jeweiligen Wechsel zwischen den einzelnen Gruppen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 1—5 und Abb. 1 zusammengefaßt. Die früher erzielten Ergebnisse bei einmaliger Gabe des Medikamentes wurden zum Vergleich aus unserer früheren Mitteilung<sup>13</sup> übernommen.

## Ergebnisse

### *I. Elektrokampf (Abb 1 a, Tab. 1)*

Während beim akuten Versuch, d. h. bei der Krampfbehandlung unter Einwirkung der radioaktiven Indicatoren der Transport für Natrium und Phosphat deutlich gesteigert war, zeigte der Dauerversuch, wenn die Schrankenverhältnisse 5 Std nach der letzten Behandlung überprüft wurden, nur für Phosphat ähnliche Veränderungen wie im akuten Versuch. Dabei kam es nach der längeren Behandlung auch im Bereich von Kleinhirn + Hirnstamm zu einer deutlichen Steigerung der Schrankenporosität, die im akuten Versuch nicht nachweisbar war. Diese Wirkung war nach 4 Tagen abgeklungen. Die scheinbare Verringerung des Phosphatüberganges nach 4 und 8 Tagen fällt in den normalen statistischen Streuungsbereich. Im Gegensatz zum akuten Versuch war

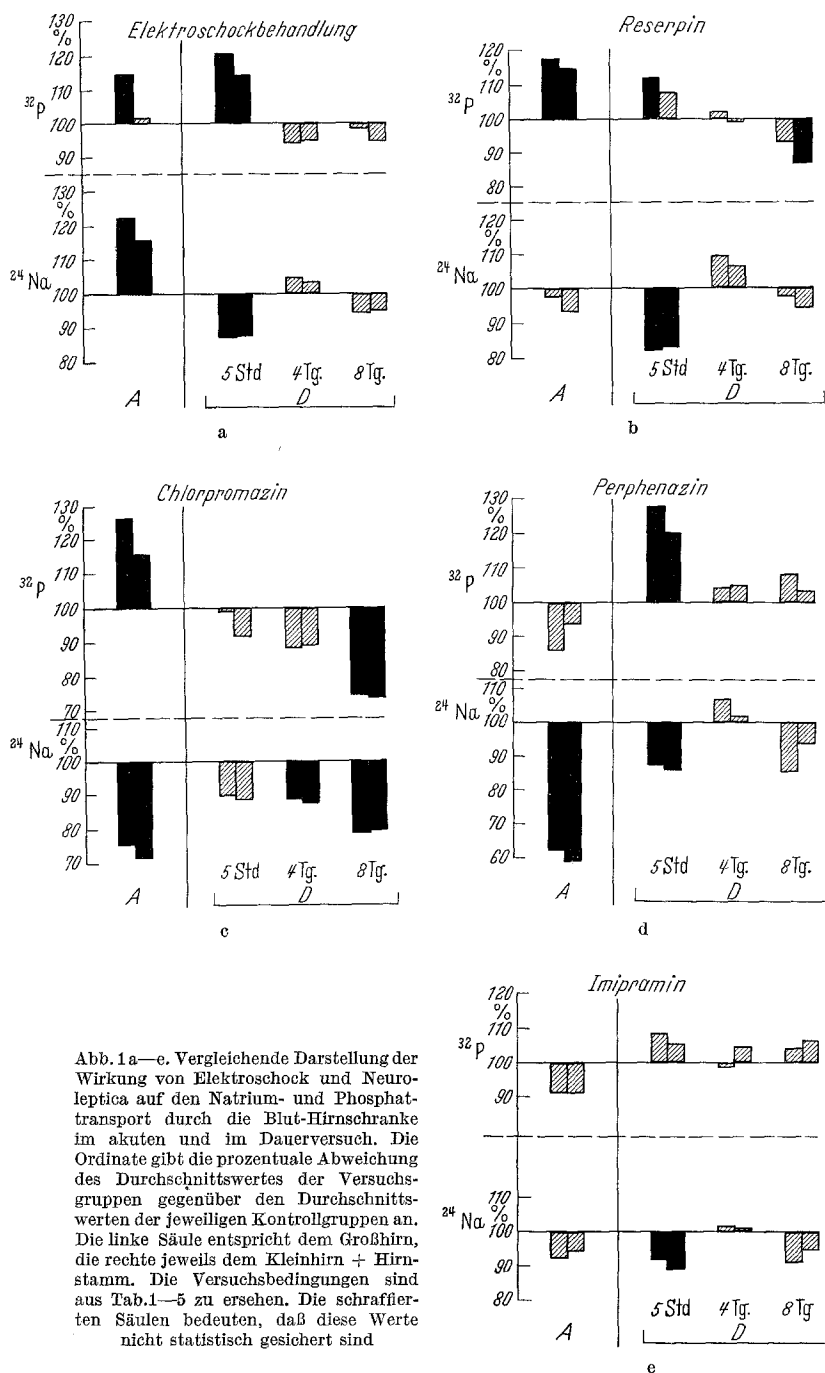


Abb. 1a—e. Vergleichende Darstellung der Wirkung von Elektroschock und Neuroleptica auf den Natrium- und Phosphattransport durch die Blut-Hirnschranke im akuten und im Dauerversuch. Die Ordinate gibt die prozentuale Abweichung des Durchschnittswertes der Versuchsgruppen gegenüber den Durchschnittswerten der jeweiligen Kontrollgruppen an. Die linke Säule entspricht dem Großhirn, die rechte jeweils dem Kleinhirn + Hirnstamm. Die Versuchsbedingungen sind aus Tab. 1—5 zu ersehen. Die schraffierten Säulen bedeuten, daß diese Werte nicht statistisch gesichert sind

aber der Natriumtransport beim Dauerversuch 5 Std nach der letzten Behandlung in beiden Hirnabschnitten deutlich gesenkt. Auch hier war nach 4 und 8 Tagen keine signifikante Abweichung gegenüber den Werten

Tabelle 1

*Aktivität des Rattengehirns in Prozent der Blutaktivität 1 Std nach intraperitonealer Zufuhr von  $^{24}\text{NaCl}$  bzw. 2 Std nach Zufuhr von  $\text{NaH}_2^{32}\text{PO}_4$*   
Die Werte in kursiv gedruckten Ziffern sind als von den Kontrollwerten abweichend statistisch gesichert

Vorbehandlung	Indi- cator	Großhirn		Kleinhirn	
		Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch
7 Elektrokrämpfe in 2 Std	$^{32}\text{P}$	$10,68 \pm 1,45$	$12,24 \pm 1,25$	$15,20 \pm 1,79$	$15,43 \pm 2,21$
4 Elektrokrämpfe in 1 Std	$^{24}\text{Na}$	$26,56 \pm 2,96$	$32,38 \pm 2,75$	$30,63 \pm 3,11$	$35,40 \pm 2,36$
25 Elektro- krämpfe in 4 Wochen					
Tötung 5 Std nach letztem Krampf	$^{32}\text{P}$	$14,21 \pm 1,34$	$17,04 \pm 2,21$	$19,46 \pm 1,97$	$22,17 \pm 1,38$
	$^{24}\text{Na}$	$27,50 \pm 3,05$	$24,12 \pm 3,25$	$32,30 \pm 4,06$	$28,45 \pm 2,75$
Tötung 4 Tage nach letztem Krampf	$^{32}\text{P}$	$15,91 \pm 0,94$	$25,00 \pm 1,32$	$21,70 \pm 0,50$	$20,60 \pm 2,22$
	$^{24}\text{Na}$	$23,60 \pm 2,81$	$24,63 \pm 1,49$	$28,14 \pm 3,54$	$29,00 \pm 2,65$
Tötung 8 Tage nach letztem Krampf	$^{32}\text{P}$	$15,53 \pm 1,49$	$15,35 \pm 1,53$	$22,10 \pm 2,35$	$20,85 \pm 1,97$
	$^{24}\text{Na}$	$23,68 \pm 3,41$	$22,42 \pm 3,10$	$28,80 \pm 3,10$	$27,35 \pm 3,30$

bei den Kontrolltieren mehr zu beobachten. Während der Versuchszeit beobachteten wir bei den Ratten, sobald sie nach dem Krampf erwachten, einen schweren Excitationszustand, der auch auf die primär nicht hiervon befallenen Tiere übergriff.

## II. Reserpin (Abb. 1b, Tab. 2)

Nach einmaliger Injektion von 2 mg/kg Körpergewicht  $1/2$  Std vor der Verabfolgung des radioaktiven Indicators war die Permeabilität für Phosphat signifikant erhöht. Mit Natrium ließ sich in dieser Versuchsanordnung keine Wirkung von Reserpin nachweisen. 5 Std nach Absetzen einer Dauerbehandlung mit täglich 0,7 mg Reserpin pro Kilogramm Körpergewicht zeigte sich eine ähnliche Permeabilitätssteigerung für Phosphat, wie im einmaligen Versuch, nur daß sie im Stammhirn + Kleinhirn von der Kontrollgruppe nicht statistisch gesichert abwich. 8 Tage nach Absetzen der Reserpin-Medikation fand sich umgekehrt eine Abdichtung der Schranke gegenüber Phosphat. Dieser Effekt war nur im Stammhirn + Kleinhirn statistisch zu sichern. Die Permeabilität für

Phosphat lag jeweils in Großhirn höher als in Kleinhirn + Stamm. Der Übergang von Natrium wurde durch die vierwöchige Vorbehandlung stark gesenkt. Die nicht signifikanten Abweichungen nach 4 und 8 Tagen

Tabelle 2 (Erklärung siehe Tab. 1)

Vorbehandlung	Indi- cator	Großhirn		Kleinhirn	
		Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch
2 mg Reserpin/kg einmalig	<sup>32</sup> P <sup>24</sup> Na	15,21 ± 2,08 20,62 ± 2,83	17,88 ± 2,62 20,23 ± 4,58	19,11 ± 3,08 23,99 ± 2,90	22,09 ± 3,39 22,38 ± 3,09
0,7 mg Reserpin/ kg tgl. 4 Wochen lang Tötung 5 Std nach letzter Injektion	<sup>32</sup> P <sup>24</sup> Na	14,21 ± 1,34 27,50 ± 3,05	15,86 ± 2,29 22,68 ± 3,16	19,46 ± 1,97 32,30 ± 4,06	20,90 ± 3,06 26,83 ± 3,87
Tötung 4 Tage nach letzter Injektion	<sup>32</sup> P <sup>24</sup> Na	15,91 ± 0,94 23,60 ± 2,81	16,17 ± 1,61 25,77 ± 2,41	21,70 ± 0,50 28,14 ± 3,54	21,55 ± 2,64 30,05 ± 3,56
Tötung 8 Tage nach letzter Injektion	<sup>32</sup> P <sup>24</sup> Na	15,53 ± 1,49 23,68 ± 3,41	14,45 ± 1,10 23,09 ± 2,58	22,10 ± 2,35 28,80 ± 3,10	19,20 ± 1,95 27,15 ± 3,15

können nicht als Effekte gewertet werden. Die unter Reserpin stehenden Ratten befanden sich den größten Teil des Tages in einem Dämpfungszustand mit verlangsamter und zum Teil erstarrter Motilität, so daß sie außerstande waren, die Trinkeinrichtungen und Futterkrippen der automatischen Käfige zu benutzen.

### III. Chlorpromazin (Abb. 1c, Tab. 3)

Chlorpromazin bewirkte bei einer einmaligen Gabe von 50 mg/kg Körpergewicht eine starke Erhöhung des Phosphatübertrittes und eine ebenfalls signifikante Erniedrigung des Natriumtransportes ins Gehirn. 5 Std nach Beendigung der Dauerbehandlung mit täglich 20 mg/kg Körpergewicht war mit beiden Indicatoren keine Wirkung nachzuweisen. Erst 8 Tage nach Absetzen des Mittels zeigte sich bei Phosphat eine deutliche Abweichung von den Kontrollen, aber umgekehrt im Sinne einer Abdichtung. Für Natrium ließ sich bei den Versuchen der Dauerbehandlung 4 und 8 Tage nach Absetzen des Mittels eine Verminderung des Übertrittes statistisch sichern. Die Ratten schliefen jeweils nach der Injektion 8–10 Std und verhielten sich im übrigen unauffällig.

### IV. Perphenazin (Abb. 1d, Tab. 4)

Die einmalige Gabe von 12,5 mg Perphenazin pro kg Körpergewicht führte zu einer überaus starken Verminderung des Natriumüberganges

Tabelle 3 (Erklärung siehe Tab. 1)

Vorbehandlung	Indi- cator	Großhirn		Kleinhirn	
		Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch
50 mg Chlor- promazin/kg einmalig	<sup>32</sup> P	13,23 ± 2,60	16,71 ± 3,30	17,61 ± 2,60	20,37 ± 2,83
	<sup>24</sup> Na	22,96 ± 5,95	17,42 ± 4,62	27,39 ± 8,75	19,66 ± 2,97
20 mg Chlor- promazin/kg tgl. 4 Wochen lang Tötung 5 Std nach letzter Injektion	<sup>32</sup> P	14,67 ± 2,08	14,63 ± 2,85	19,67 ± 2,65	18,09 ± 2,52
	<sup>24</sup> Na	19,62 ± 3,08	17,62 ± 1,47	22,40 ± 3,90	19,88 ± 1,68
Tötung 4 Tage nach letzter Injektion	<sup>32</sup> P	7,39 ± 1,91	6,54 ± 2,98	9,60 ± 2,26	8,62 ± 3,30
	<sup>24</sup> Na	21,08 ± 1,23	18,73 ± 2,26	24,43 ± 1,73	21,50 ± 2,58
Tötung 8 Tage nach letzter Injektion	<sup>32</sup> P	9,47 ± 1,60	7,05 ± 2,33	12,49 ± 1,83	9,20 ± 2,98
	<sup>24</sup> Na	17,70 ± 2,07	14,06 ± 2,94	20,07 ± 2,27	16,07 ± 3,39

ins Gehirn, während mit Phosphat unter diesen Versuchsbedingungen keine deutliche Wirkung zu sehen war. Nach einer Dauerbehandlung mit 7 mg Perphenazin pro kg Körpergewicht täglich war mit Phosphat ein signifikant vermehrter Übertritt nachzuweisen. Dieser Effekt war nach 4 und 8 Tagen nicht mehr zu sehen. Natrium kam 5 Std nach Absetzen der Dauerbehandlung in gleicher Weise wie nach einmaliger Gabe deut-

Tabelle 4 (Erklärung siehe Tab. 1)

Vorbehandlung	Indi- cator	Großhirn		Kleinhirn	
		Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch
12,5 mg Per- phenazin/kg einmalig	<sup>32</sup> P	13,75 ± 3,16	11,88 ± 1,60	17,03 ± 1,73	15,98 ± 2,00
	<sup>24</sup> Na	25,28 ± 4,63	15,83 ± 1,63	29,57 ± 5,18	17,51 ± 1,67
7 mg Perphen- azin/kg tgl. 4 Wochen lang Tötung 5 Std nach letzter Injektion	<sup>32</sup> P	14,87 ± 1,57	19,13 ± 2,51	19,56 ± 2,78	23,58 ± 3,54
	<sup>24</sup> Na	33,27 ± 2,65	29,10 ± 5,44	38,20 ± 3,43	32,80 ± 3,92
Tötung 4 Tage nach letzter Injektion	<sup>32</sup> P	13,94 ± 1,63	14,55 ± 2,65	17,05 ± 1,76	17,92 ± 2,91
	<sup>24</sup> Na	27,54 ± 5,92	29,28 ± 3,45	32,52 ± 6,57	33,00 ± 3,13
Tötung 8 Tage nach letzter Injektion	<sup>32</sup> P	16,07 ± 2,27	17,40 ± 2,71	21,15 ± 2,17	21,95 ± 3,44
	<sup>24</sup> Na	36,43 ± 8,05	31,18 ± 5,33	41,60 ± 9,39	38,90 ± 6,60

lich vermindert ins Gehirn. Die Werte nach 4 und 8 Tagen lassen sich hier nicht mehr statistisch sichern. Die Ratten schliefen nach den täglichen Injektionen jeweils etwa 7 Std kaum erweckbar.

#### V. Imipramin (Abb. 1 e, Tab. 5)

Die einmalige Verabfolgung von 50 mg/kg Körpergewicht führte in dieser Versuchsanordnung bei beiden Indicatoren zu keiner Abweichung von den Kontrolltieren. Nach einer Dauerbehandlung mit 5 mg Imipramin pro kg Körpergewicht täglich lagen die Werte für die Phosphatpermeabilität innerhalb des normalen Streubereiches. 5 Std nach Absetzen

Tabelle 5 (Erklärung siehe Tab. 1)

Vorbehandlung	Indicator	Großhirn		Kleinhirn	
		Kontrolle	Versuch	Kontrolle	Versuch
50 mg Imipramin/kg einmalig	$^{32}\text{P}$	$15,92 \pm 2,94$	$14,56 \pm 2,78$	$20,42 \pm 4,28$	$18,66 \pm 3,86$
	$^{24}\text{Na}$	$23,11 \pm 2,83$	$21,32 \pm 3,36$	$27,66 \pm 2,62$	$26,07 \pm 3,33$
5 mg Imipramin/kg tgl. 4 Wochen lang Tötung 5 Std nach letzter Injektion	$^{32}\text{P}$	$14,87 \pm 1,57$	$16,14 \pm 1,67$	$19,56 \pm 2,78$	$20,70 \pm 1,90$
	$^{24}\text{Na}$	$33,27 \pm 2,65$	$30,60 \pm 3,21$	$38,20 \pm 3,43$	$34,10 \pm 3,27$
Tötung 4 Tage nach letzter Injektion	$^{32}\text{P}$	$13,94 \pm 1,63$	$13,89 \pm 1,54$	$17,05 \pm 1,76$	$17,88 \pm 2,12$
	$^{24}\text{Na}$	$27,54 \pm 5,92$	$27,94 \pm 3,41$	$32,52 \pm 6,57$	$32,86 \pm 4,23$
Tötung 8 Tage nach letzter Injektion	$^{32}\text{P}$	$16,07 \pm 2,27$	$16,79 \pm 1,47$	$21,15 \pm 2,17$	$22,50 \pm 2,42$
	$^{24}\text{Na}$	$36,43 \pm 8,05$	$33,25 \pm 6,72$	$41,60 \pm 9,39$	$39,42 \pm 5,80$

des Mittels war die Übertrittsgeschwindigkeit von Natrium deutlich erniedrigt. — Auffallend war der besonders in der ersten Hälfte der Dauerbehandlung stark ausgeprägte Erregungszustand der Tiere, der sich in einem zentralen Reizzustand, einer sexuellen Überaktivität und einer gesteigerten Reflexerregbarkeit äußerte, die auch noch 8 Tage nach Absetzen des Mittels deutlich nachweisbar war.

#### Diskussion der Ergebnisse

Auf Grund der früheren Untersuchungen mit Neuroleptica war die Vermutung geäußert worden, daß die Wirkung der somatischen Behandlungsmethoden sogenannter endogener Psychosen mindestens zum Teil über eine Verbesserung der cerebralen Ernährungssituation zu erklären sei<sup>13</sup>. Wenn man die körperlich begründbaren Psychosen im Sinne SCHNEIDERS<sup>15</sup> unter dem Gesichtspunkt der cerebralen Ernährungs-



situation betrachtet, so wird man feststellen, daß praktisch alle pathologischen Zustände, die als Ursache einer solchen Psychose in Frage kommen, in die cerebrale Ernährung eingreifen. Cerebrale Ernährungsstörungen sind grundsätzlich in vier Gruppen einzuteilen:

1. *Versorgungsstörungen.* Sie sind Folge einer unzureichenden Menge und Zusammensetzung des durch das Gehirn strömenden Blutes.

2. *Transportstörungen.* Diese beruhen auf einer Dysfunktion der im Bereich der Blut-Hirnschranke wirksamen spezifischen und unspezifischen Transportsysteme, die eine ausreichende Ernährung der Nervenzellen sicherstellen.

3. *Verwertungsstörungen.* Solche liegen vor, wenn Mangel oder Hemmung von Fermenten des Zellstoffwechsels im Gehirn die Ausnutzung der an sich ausreichenden Nährstoffe herabsetzt.

4. *Bedarfsstörungen.* Diese können erwartet werden einmal bei einer Bedarfssteigerung oder bei einem Erholungsmangel im zentral-nervösen Gewebe, d. h., wenn ein Mißverhältnis zwischen Verbrauch und Resynthese energiereicher Verbindungen besteht.

Psychosen, wie man sie bei Vorliegen eines Inselzelladenoms beobachten kann, sind wegen der hiermit verbundenen Hypoglykämie als Versorgungsstörungen, also der erste Gruppe zugehörig, zu betrachten. Altersbedingte Psychosen fallen ebenfalls unter Gruppe eins, aber auch unter Gruppe zwei. — Bei durch Lebererkrankungen bedingten Psychosen dürfte der leberabhängige Glucosetransport gestört sein, so daß hier in erster Linie die zweite Gruppe in Frage kommt. — Kohlenoxyd- und Schwermetallvergiftungen bewirken Fermenthemmungen. Die durch diese Stoffe bedingten Psychosen fallen somit in die Gruppe drei. Entziehungsdelirien sind möglicherweise so zu erklären, daß die ständige Zufuhr eines Narkoticums zu einer Verminderung der cerebralen Stoffwechselaktivität, an die sich das Zentral-Nerven-System angepaßt hat, geführt hat. Ein Entzug des Narkoticums bringt dann eine Steigerung des Stoffbedarfes, ohne daß die hierzu erforderliche Anpassung der entsprechenden Fermentsysteme sofort erfolgen kann. Wir müssen daher diese Delirien gleichzeitig in Gruppe drei und vier einordnen. — Körperliche und extreme psychische Dauerbelastungen können bei Inhaftierten bekanntlich zu cerebralem Versagen führen. Hier liegt offenkundig die Gruppe vier vor.

Unter den Behandlungsmethoden der „endogenen“ Psychosen kann die Verbesserung der cerebralen Ernährung erfolgen sowohl über eine Steigerung des unspezifischen Stofftransportes durch die Blut-Hirnschranke, d. h. über einen Eingriff im Bereich der hier diskutierten Gruppe zwei, als auch über eine Stoffwechselsenkung im Nervengewebe, also über einen Eingriff im Bereich der Gruppe vier.

Die bei unseren Versuchen mit dem Elektrokrampf erzielten Ergebnisse dürften so zu deuten sein, daß während des Krampfes die Porosität der Blut-Hirnschranke gesteigert ist. Diese Steigerung hält, wie der Dauerversuch zeigt, auch noch nach dem Krampf an, so daß unter beiden Bedingungen die Sperrfunktion der Blut-Hirnschranke verringert ist. Während des Krampfes ist die cerebrale Stoffwechselaktivität deutlich gesteigert. Findet der Krampf während der Einwirkung des Indicators statt, so ist der von dieser Stoffwechselaktivität abhängige Natriumtransport ins Gehirn ebenfalls gesteigert. Die nach langdauernder Krampfbehandlung nachweisbare Abnahme der Natriumtransportgeschwindigkeit ins Gehirn läßt auf eine Verminderung der cerebralen Stoffwechselaktivität als Folge der Krampfbehandlung schließen. Wie unsere Versuche zeigen, beeinflußt Perphenazin die unspezifischen Transportvorgänge erst nach längerer Medikation im Sinne einer Steigerung, während der Natriumtransport im Dauerversuch in gleicher Weise wie beim Versuch mit einmaliger Gabe gehemmt wird. Damit entsprechen die Ergebnisse beim Dauerversuch praktisch denen der Elektrokrampfbehandlung unter unseren Versuchsbedingungen im Sinne einer Porositätssteigerung der Blut-Hirnschranke und einer cerebralen Stoffwechselsenkung. Beide Behandlungsmethoden zeigen unter diesen Versuchsbedingungen keinen nachweisbaren mittelüberdauernden Effekt. Wesentlich anders als Perphenazin verhält sich das weitere hier untersuchte Phenothiazinderivat Chlorpromazin. Hier finden wir auch noch 8 Tage nach Absetzen des Mittels eine deutliche, im Sinne einer Stoffwechselsenkung zu deutende Verminderung des Natriumtransportes. Dieser anhaltende Effekt kann nur erklärt werden über eine Anpassung des Hirnstoffwechsels an den medikamentös gesenkten Bedarf. Diese Anpassung kann als echter mittelüberdauernder Effekt angesprochen werden. Diese Wirkung ist um so auffälliger, als 8 Tage bei der Ratte mit ihrer gegenüber dem Menschen wesentlich höheren Stoffwechselaktivität und ihrer Lebensdauer von maximal 3 Jahren eine erhebliche Zeitspanne darstellen. Der Einfluß von Chlorpromazin auf die Porosität der Blut-Hirnschranke zeigt einen überraschenden Umkehreffekt gegenüber dem Versuch mit einmaliger Medikation. Diese Umkehr läßt sich wohl am besten so deuten, daß die schrankenöffnende Wirkung dieses Medikamentes durch einen Gegenregulationsmechanismus im Laufe der Versuchszeit kompensiert wurde. Diese Gegenregulation bleibt offensichtlich länger erhalten als die schrankenöffnende Wirkung des Medikamentes. Hieraus kann gefolgert werden, daß die Anpassungsvorgänge bei der Ratte nach längerer Gabe von Chlorpromazin mit größerer Trägheit reagieren als die durch dieses Medikament bedingte Verschiebung der Schrankenpermeabilität.

Bei Reserpin scheint im Dauerversuch sich ebenfalls eine Gegenregulation gegen die Schrankenöffnung auszubilden. Diese ist aber nicht

so ausgeprägt wie bei Chlorpromazin. Im Bereich von Stammhirn + Kleinhirn ist diese Gegenregulation deutlicher als im Großhirn. Der Hirnstoffwechsel erscheint unter unseren Versuchsbedingungen nach längerer Gabe des Medikamentes gesenkt, nicht aber unter den Bedingungen einer einmaligen Anwendung.

In Übereinstimmung mit der klinischen Erfahrung, daß eine einmalige Imipramindosis wirkungslos ist, werden die von uns untersuchten Transportvorgänge bei einmaliger Zufuhr des Medikamentes nicht signifikant beeinflußt. Durch den Dauerversuch kommt es zu einer, wenn auch nur schwach ausgeprägten, Stoffwechselsenkung im Gehirn. Wesentlich eindrucksvoller als diese Wirkung war die Motilitätssteigerung der Ratten im Dauerversuch, auf die oben schon hingewiesen wurde. Diese Aktivitätssteigerung war auch noch 8 Tage nach Absetzen des Mittels deutlich zu sehen.

Unsere Versuche zeigen eindeutig, daß im Tierversuch die einmalige Gabe eines Mittels zu wesentlich anderen Ergebnissen führen kann als eine Dauermedikation. Gerade bei Mitteln, die wie Neuroleptica klinisch vorwiegend über längere Zeit gegeben werden, wird man aus einmaligen Tierversuchen keine zu weitgehenden Rückschlüsse ziehen dürfen, wenn nicht im Dauerversuch die Zulässigkeit dieser Schlüsse überprüft wurde. Die früher zur Frage des Wirkungsmechanismus der Behandlungsmethoden endogener Psychosen geäußerte Vermutung, daß diese entweder über eine Zusatzversorgung durch Schrankenöffnung (gesteigerte Permeabilität für Phosphat) oder eine Stoffwechselsenkung im Sinne einer Sparschaltung (Verminderung des Natriumtransportes) wirken, wurde durch die vorliegenden Befunde ergänzt und bestätigt. Man wird sich aber wohl hüten müssen, zu weitgehende Schlüsse für die Behandlung endogener Psychosen aus diesen Tierversuchen zu ziehen. Unsere Versuchstiere sind gesund und haben intakte Regelmechanismen im Bereich ihrer Blut-Hirnschranke. Man muß daher, um überhaupt eine Wirkung zu sehen, eine Medikament, das eine geregeltes System beeinflussen soll, höher dosieren, als wenn man ein in seiner Regelung gestörtes System bei einem Kranken korrigieren will. Das oft geübte Verfahren, für die Dosierung beim Menschen aus dem Vergleich der Dosis pro kg Körpergewicht beim Versuchstier zu errechnen, ist unseres Erachtens bei den meisten Medikamenten unzulässig, da die Ratte wesentlich widerstandsfähiger als der Mensch ist und dazu noch über einen wesentlich intensiveren Stoffwechsel verfügt. Wenn aus diesen Gründen keine quantitativen Beziehungen bestehen können zwischen der Wirksamkeit beim kranken Menschen und beim gesunden Tier, so wird man doch eine Übereinstimmung in der Richtung der Wirkung bei Mensch und Tier anzunehmen haben. Wir haben nämlich keine Veranlassung für die Neuroleptica eine krankheitsspezifische Wirkung anzunehmen, die zwangsläufig einen Vergleich mit dem gesunden Versuchstier ausschließen würde.

Ein mittelüberdauernder Effekt ist in diesem Zusammenhang nicht in einer endgültigen Aufhebung einer vorliegenden Störung im Sinne einer Heilung zu verstehen. Sieht man in dem therapeutischen Vorgehen die unspezifische Kompensation eines pathologischen Zustandes, so liegt ein mittelüberdauernder Effekt dann vor, wenn die therapeutische Kompensation durch Anpassung des Organismus an die veränderte Situation erhalten bleibt. Diese Anpassung kann labil sein oder sich stabil verankert haben. In unseren Versuchen haben wir nur bei Chlorpromazin einen mittelüberdauernden Effekt nachweisen können. Das schließt aber keineswegs aus, daß auch die anderen untersuchten Behandlungsverfahren einen solchen Effekt beim Kranken haben können, da beim gesunden Versuchstier Gegenregulationsmechanismen sicher stärker wirksam sind, als die Verankerung einer Anpassung an eine therapeutisch herbeigeführte, von der Normallage abweichende Situation.

Die von uns durchgeführte Untersuchung der Blut-Hirnschrankenverhältnisse in dem nur in zwei Teile aufgetrennten Gehirn erlaubt zwangsläufig keine Differenzierung in etwa vorliegende lokal verschiedene Angriffspunkte der einzelnen Mittel. Untersuchungen gemeinsam mit D. K. RAO, über die bereits kurz berichtet wurde<sup>11</sup>, haben zeigen können, daß tatsächlich lokale Unterschiede in der Wirksamkeit einzelner Mittel bestehen. Es erscheint daher möglich, daß die in der Klinik festzustellenden Unterschiede im Wirkungsspektrum der einzelnen Behandlungsmethoden sich einmal durch Unterschiede in der lokalen Verteilung der Wirkungsintensität werden erklären lassen.

### Zusammenfassung

Im Tierversuch wird gezeigt, daß durch Behandlungsmethoden endogener Psychosen, wie Elektroschock, Chlorpromazin, Perphenazin und Reserpin, vor allem nach länger dauernder Behandlung die *Permeabilität der Blut-Hirnschranke für Phosphat gesteigert und für Natrium vermindert wird*. Beide Effekte lassen auf eine therapeutische Verbesserung der cerebralen Ernährungssituation schließen, wobei die Permeabilitätssteigerung eine Erhöhung der Nährstoffzufuhr zur Folge hat und die Herabsetzung des vom Hirnstoffwechsel abhängigen Natriumtransportes auf eine Bedarfsenkung im Sinne einer Sparschaltung schließen läßt. Für Chlorpromazin ließ sich ein mittelüberdauernder Effekt nachweisen. Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß oft eine erheblicher Unterschied besteht zwischen der Wirkung einer einmaligen Gabe und der Daueranwendung eines Medikamentes.

### Literatur

- <sup>1</sup> BAEYER, W. V.: Über Prinzipien der körperlichen Behandlung seelischer Störungen. *Nervenarzt* **30**, 1 (1959).
- <sup>2</sup> BAKAY, L.: *The blood-brain barrier*. Springfield (Illinois) 1956.

- <sup>3</sup> BEHNSEN, G.: Farbstoffversuche mit Trypanblau an der Schranke zwischen Blut und Zentral-Nervensystem der wachsenden Maus. Münch. med. Wschr. **28**, 1143 (1926).
- <sup>4</sup> DEMPSEY, E. W., and G. B. WISLOCKI: An electron microscopic study of the blood-brain barrier in the rat, employing silver nitrate as a vital stain. J. biophys. biochem. Cytol. **1**, 245 (1955).
- <sup>5</sup> GEIGER, A., and S. YAMASAKI: Cytidine and uridine requirement of the Brain. J. Neurochem. **1**, 93 (1956).
- <sup>6</sup> HESS, A.: Blood-brain barrier and ground substance of central nervous system. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) **74**, 380 (1955).
- <sup>7</sup> HESS, A.: Relation of the ground substance of the central nervous system to the blood-brain barrier. Nature (Lond.) **175**, 387 (1955).
- <sup>8</sup> HESS, A.: The ground substance of the developing central nervous system. J. comp. Neurol. **102**, 65 (1955).
- <sup>9</sup> QUADBECK, G.: Der Stofftransport durch biologische Membranen. Medizinische **37**, 1685 (1959).
- <sup>10</sup> QUADBECK, G.: Der Einfluß von Nitoman und Iproniazid auf die Blut-Hirnschrankenpermeabilität der Ratte. Psychiat. et Neurol. (Basel) **140**, 29 (1960).
- <sup>11</sup> QUADBECK, G.: Zusammenhang zwischen Blut-Hirnschranken-Beeinflussung und klinischer Wirksamkeit neuroplegischer Substanzen. Med. Experiment. **2**, 192 (1960).
- <sup>12</sup> QUADBECK, G., u. H. HELMOCHEN: Die Blut-Hirnschranke. Dtsch. med. Wschr. **82**, 1377 (1957).
- <sup>13</sup> QUADBECK, G., u. W. SCHMITT: Zum Wirkungsmechanismus neuroplegischer Substanzen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. **237**, 94 (1959).
- <sup>14</sup> RODRIGUEZ, L. A.: Experiments on the histologic locus of the hemato-encephalic barrier. J. comp. Neurol. **102**, 27 (1955).
- <sup>15</sup> SCHNEIDER, K.: Klinische Psychopathologie. Stuttgart: Thieme 1959.
- <sup>16</sup> SPATZ, H.: Die Bedeutung der vitalen Färbung für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper. Arch. Psychiat. Nervenkr. **101**, 267 (1933).

Priv.-Dozent Dr. G. QUADBECK, Homburg/Saar, Psychiatrische und Neurologische Universitätsklinik, Neurochemische Abt.