

Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Freiburg i. Br.  
(Direktor: Prof. Dr. H. RUFFIN)

**Vergleichende Längsschnittbetrachtung  
der Serumweißverhältnisse bei exogenen traumatischen  
Psychosen und bei endogenen Psychosen  
unter der Behandlung mit Reserpin, Iminodibenzylidervat  
und Phenothiazinen\***

Von  
**U. CONSBRUCH und CL. FAUST**

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 8. Februar 1958)

Die Mitteilung unserer Untersuchungsergebnisse kann nur einen Teilaspekt zum pathologischen Geschehen der Psychosen liefern. Nachdem sogenannte „unerwünschte“ und gelegentlich bedrohliche „Nebenwirkungen“ unter der Psychosebehandlung mit Sedaraupin, Megaphen und mit Iminodibenzylidervaten bekannt und auch bei uns beobachtet wurden, versuchten wir uns ein Bild über die dabei zu vermutenden Stoffwechselstörungen zu verschaffen.

Megaphen und Rauwolfiaalkaloide scheinen, wie MAYER-GROSS kürzlich ausführte, nicht nur Psychosen zu beeinflussen, sondern auch zu erzeugen.

Kurz vorher hatte KALINOWSKY eine Arbeit unter dem Titel publiziert: „Die somatischen Behandlungsverfahren als Ursache symptomatischer Psychosen.“ Danach waren trotz aller Unterschiede der somatischen Behandlungsverfahren grundsätzliche Gemeinsamkeiten im Wirkungsmechanismus und Angriffspunkt zu unterstellen. Symptomatische Psychosen bieten psychopathologische Bilder dar, welche relevante somatische Vorgänge zur Grundlage haben, die sich primär am nervösen Zentralorgan abspielen oder bei welchen sekundär das Gehirn auf extra-cerebrale Krankheitszustände im Organismus antwortet. Treten bei therapeutischen Maßnahmen symptomatische Psychosen auf, so müssen sich krankhafte somatische *und* psychopathologische Phänomene nebeneinander nachweisen lassen. Bei darauf gerichtetem Blick finden sich in der Tat mehr oder weniger ausgeprägte psychopathologische Syndrome vom Typ der exogenen Reaktionsform BONHOEFFERS unter der Behand-

\* Nach einem Vortrag auf dem II. Int. Kongreß für Psychiatrie, Zürich (1957) im Rahmen des Kolloquium „Pathophysiologische Aspekte der Psychosen“.

lung, die in der Literatur verschieden bezeichnet werden: „Turbulenzphase“, „Reizzustände“, „hirnlokales Psychosyndrom“, „halluzinatorische Verwirrtheit“.

Alle Autoren sind sich bei Akzentuierung unterschiedlicher psychopathologischer Phänomene darin einig, daß ein reversibles organisches Geschehen als Medikamentenwirkung zu verfolgen ist. Allerdings sind die Auffassungen über den Anteil des endogen-psychotischen Grundleidens an der Gestaltung des psychopathologischen Bildes geteilt.

Handelt es sich nur um eine Reaktivierung oder gar vorübergehende Verstärkung prätherapeutischer Symptome? Oder sind Exogen- und Endogen-Psychotisches unauflösbar vermischt? Oder erfährt die exogen-toxische Psychose nur eine durch das Grundleiden gefärbte pathologische Ausgestaltung?

Einheitlich sind nur die Mitteilungen über mehr oder weniger ausgeprägte akinetische oder hyperkinetische Schwankungen des Psychomotoriums und über Umschläge der Stimmung nach dem Euphorisch-Gleichgültigen oder Dysphorisch-Gereizten hin. Die gleichen Auseinandersetzungen um die Abgrenzbarkeit einer Periode der „Eigenwirkung“ der therapeutischen Mittel spiegeln auch die Literatur der Insulinbehandlung wider.

Verlassen wir zunächst die Betrachtung der unter der Therapie auftretenden psychopathologischen Phänomene und wenden uns dem somatischen Anteil des Geschehens zu.

Akute, schockartig wirkende Einwirkungen auf das Gehirn werden in der Regel durch eine „vegetative Gesamtumschaltung“ (F. HOFF) beantwortet. Erst später kommt es wieder zu einer Angleichung an eine Mittellage. Wir müssen uns hier auf einen Teilbereich beschränken und greifen das Verhalten des Serumweißes heraus<sup>1</sup>. Es ist selbstverständlich, daß im Stoffwechsel ebenso wie im psychopathologischen Bereich Querschnittsbefunde nichtssagend sind (F. GEORGI). Erst der Längsschnitt vermag einen Einblick zu vermitteln.

Wenn es zutrifft, daß die genannten Medikamente durch toxische Wirkung auf das Gehirn symptomatische Psychosen hervorrufen, so müßten bei nicht künstlich gesetzten exogenen Psychosen ähnliche Serumweißverschiebungen nachzuweisen sein wie unter der medikamentösen Therapie durch Reserpin, Megaphen usw. Wir griffen deshalb eine exogene Psychose als Vergleichsobjekt heraus, bei welcher die pathogenetischen Zusammenhänge bekannt und gut überblickbar sind, nämlich die *posttraumatische Psychose*. Sie entsteht ja durch eine einmalige, kurzdauernde, heftige, mechanisch-physikalische Einwirkung auf den Hirnstamm. Die einmalige Noxe löst ein psychotisches Geschehen aus,

<sup>1</sup> Papierelektrophorese der Serumproteine nach der Methode GRASSMANN, W., u. K. HANNIG: Naturwissenschaften 37, 496 (1950).

welches eigengesetzlich abläuft und nach Tagen, Wochen oder Monaten abklingt.

Betrachtet man den Längsschnitt, so zeigt sich, daß, vom Augenblick der erfolgten Traumatisierung des Hirnstammes an, die relativen Albuminwerte erheblich absinken, während Alpha-Globulinanteile, insbesondere die Alpha-2-Globuline, sich erheblich vermehren. Dieser Zustand bleibt mit geringen flachphasischen Schwankungen meistens mehrere Wochen

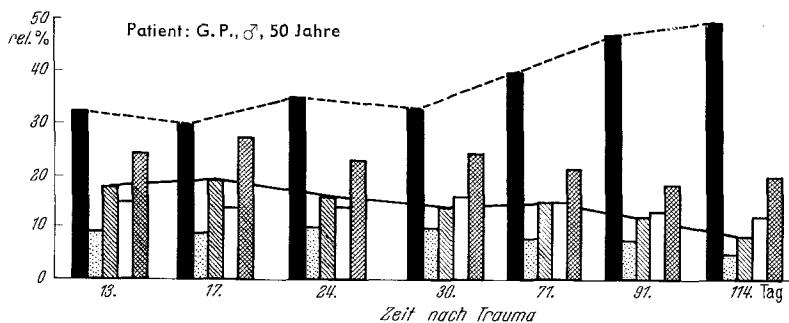


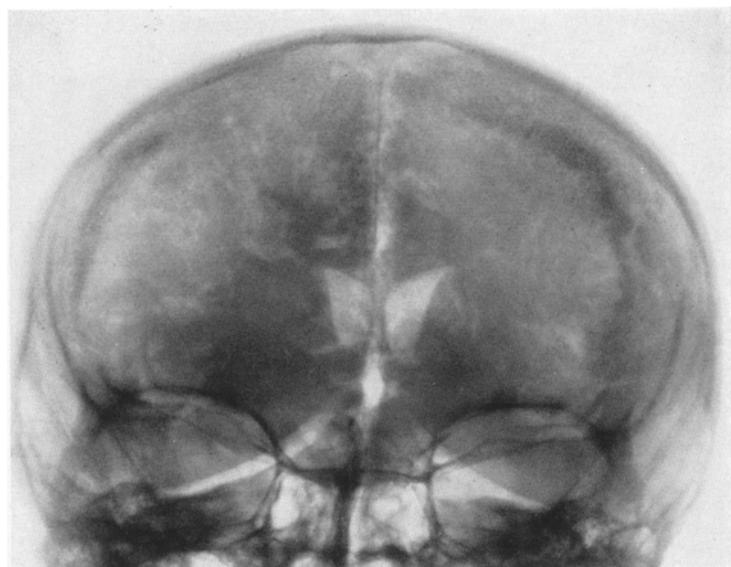
Abb. 1 gibt einen Überblick über die Verhältnisse bei einer posttraumatischen Psychose, während die Serum eiweißverhältnisse über 114 Tage verfolgt wurden. Erst nach vielen Wochen steigen wieder die Albumine an und sinken die Alpha-Globulinanteile ab

bestehen. Die Starre der pathologischen Eiweißverhältnisse fällt hierbei mit der Ödemphase des Gehirns zeitlich zusammen.

Diese Verläufe wurden an 40 von 76 beobachteten posttraumatischen Psychosen elektrophoretisch und luftencephalographisch verfolgt. Wir haben es also hier mit konstanten somatischen Veränderungen zu tun, die durch schwere Irritation der zentralen Steuerung des Vegetativums in Gang gesetzt wurden. Man muß dabei unterscheiden zwischen allgemeinen Veränderungen im Organismus (Reaktion des Plasmaorganes) und auf das Hirn beschränkten, pathologischen Vorgängen (Schrankenstörungen mit Hirnödem).

Vergleicht man mit diesen Längsschnittbildern die Serum eiweißverhältnisse bei endogenen Psychosen unter einer Reserpin- (Sedaraupin), Chlorpromazin- oder Iminodibenzylidervat- (Tofranil) Behandlung, so lassen sich deutliche Parallelen erkennen. Von 114 verwertbaren Fällen zeigten 47, die auch klinisch ansprachen, den oben erwähnten Verlaufftyp (Albuminverminderung, Alpha-Globulinanstieg). Ähnlich wie bei der Insulinbehandlung kam es trotz gleicher Medikation zu einem phasischen

Bei den bis jetzt durchgeführten Längsschnittuntersuchungen der Serum-Eiweißverhältnisse im Verlauf von Phasein forte-Behandlungen von Psychosen zeichnen sich die gleichen Verhältnisse wie bei den oben erwähnten medikamentösen Behandlungen ab (10 Fälle).



a



c

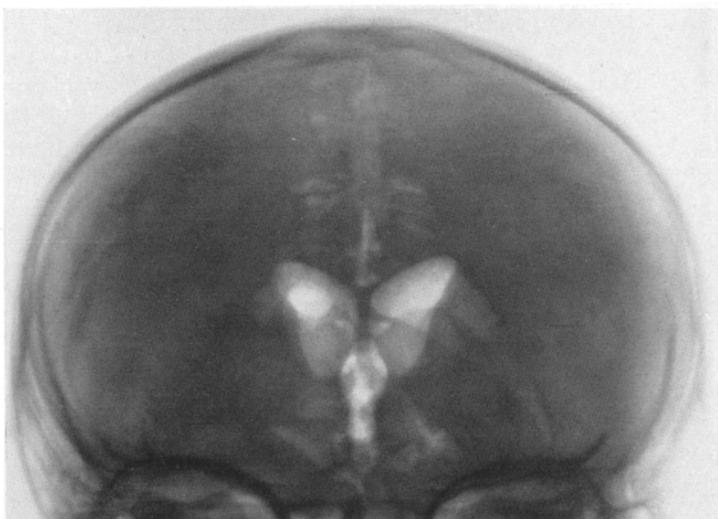


Abb. 2a—c. Contusionspsychose. Patient B. W., 23 Jahre. Verdeutlicht die Zusammenhänge zwischen dem Tiefpunkt der pathologischen Eiweißzusammensetzung und dem encephalographisch nachweisbaren Hirnödem mit verkleinerten Ventrikeln. Mit der Normalisierung der Serum eiweißverhältnisse geht das Ausschwemmen des Hirnödems und dadurch vorfindbaren Ventrikelerweiterungen einher. a Encephalogramm I: 15 Tage nach Unfall; b Elektrophorese: 15 Tage nach Unfall; c Encephalogramm II: 70 Tage nach Unfall

Zurückschwingen zur Norm, und zwar machte sich die Normalisierung etwa zwischen dem 21. und 30. Tag bemerkbar.

Bei 30 Fällen kam es zu einem Anstieg der Albumine mit Absinken der Alpha-Globuline, wie es MATIAR u. SCHMIDT als Antwort des Plasmaorganes bei abnormer Ausgangslage beschrieben.

Auch unsere Fälle, welche in dieser Weise antworteten, zeichneten sich durch abnorme Ausgangswerte aus; die Albuminwerte lagen vielfach

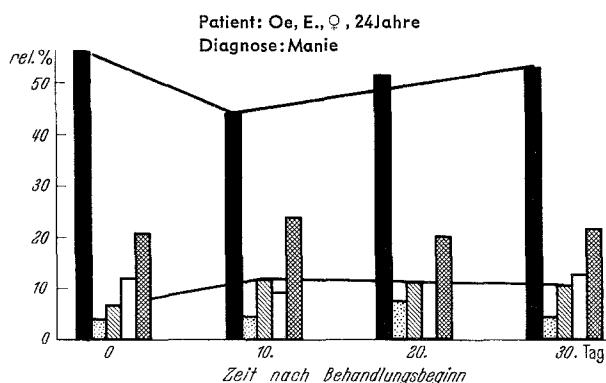


Abb. 3. Beispiel für die Serum eiweißverschiebungen im Verlauf einer medikamentösen Behandlung. Bei Behandlungsbeginn normales Pherogramm, Albumin-Globulinverschiebungen bei gleichbleibender Dosierung. Maximum ~ 10 Tage, Ausgleich ~ 30 Tage

unter 45 rel.-% und die Alpha-Globulinwerte über 14—16 rel.-%. Auch diese Fälle sprachen auf die Therapie an, sie zeigten allerdings bei Abschluß der Kur normalisierte Eiweißverhältnisse, d. h. es kam hier nicht zu einer Rückkehr zur Ausgangslage.

Die genannten Medikamente wirkten also bei 77 von 114 behandelten Fällen. Die restlichen 37 Fälle verhielten sich den Medikamenten gegenüber refraktär. Die Längsschnittuntersuchungen des Serum eiweißes spiegelten hier auch die gleiche Rigidität wider, es kamen nur ganz geringe Schwankungen unter hoher Dosierung vor.

Nach dem Wilderschen Ausgangswertgesetz kommt es bei einem starken Erregungszustand des Vegetativums „infolge des Bestehens antagonistisch wirkender Systeme im vegetativen Nervensystem bei fördernden Mitteln zu sehr geringen Erregungsgraden, bei hemmenden zu paradoxen Reaktionen. Mit steigender Erregung nimmt also die gleichsinnige Erregbarkeit ab und die antagonistische zu“. Während es bei den posttraumatischen Psychosen nicht sofort zu einer Zweiphasenwirkung der im Vegetativum angreifenden Noxe zu kommen scheint, ist bei hochdosierter Medikation mit Reserpin (Sedaraupin), Megaphen und Iminodibenzyliden derivaten in der Regel eine solche zu verfolgen. Das Ausbleiben

der phasischen Umkehr in den ersten Wochen nach einem schweren Hirnstamm-Trauma dürfte mit der gleichzeitig eintretenden, zu einem Hirnödem führenden Schrankenstörung zu erklären sein. Es stellt sich im Sinne HOFFS eine „Erstarrung in polarer Endstellung der Reaktion“ ein. Das Hirnödem legt für einige Zeit die Reagibilität der zentralen vegetativen Steuerungszentren lahm. Erst mit dem Abklingen des Ödems

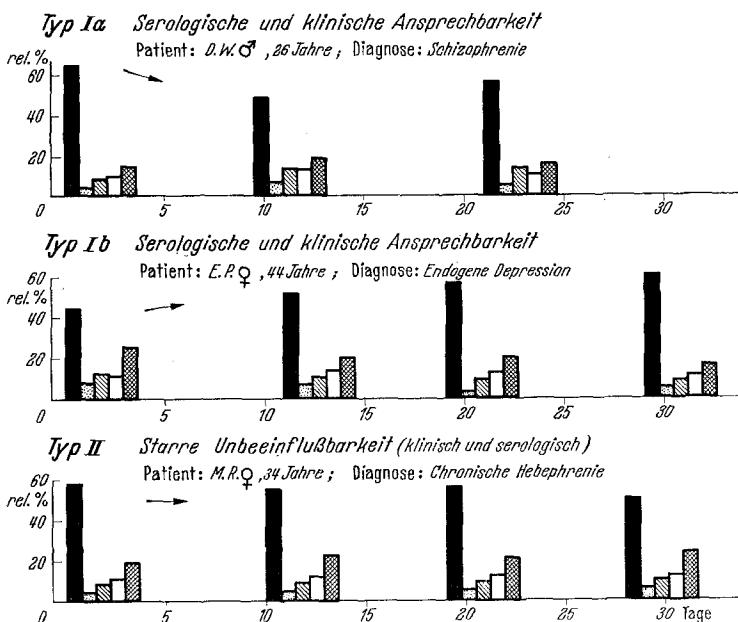


Abb. 4. Gegenüberstellung der Serumweißverschiebungen endogener Psychosen unter medikamentöser Behandlung. *Typ Ia*: Normales Pherogramm bei Behandlungsbeginn, im Verlauf der Behandlung zunächst Absinken der Albuminwerte vorwiegend auf Kosten der  $\alpha$ -Globuline, später Normalisierung. *Typ Ib*: Pathologisches Pherogramm bei Behandlungsbeginn. Verminderung der Albuminwerte wird unter gleicher Behandlung behoben. *Typ II*: Parallelität zwischen therapeutischer Unbeeinflußbarkeit und Konstanz der Pherogrammbilder

vollzieht sich nach einem rhythmischen Wechsel mit lang anhaltender Störung des natürlichen Gleichgewichtes die Normalisierung, wobei sich allmählich wieder normale Reaktionsverhältnisse einspielen. Unsere Befunde fanden eine gute Bestätigung durch unabhängig davon durchgeführte Untersuchungen von SELBACH, HIPPIUS und KANIG.

Welche praktisch-klinische Bedeutung könnte diesen Befunden zu kommen?

1. In Anlehnung an von BAEYER kann man sagen, daß man mit den Medikamenten den „defektiven Grund“ der Psychose lotet. Das Defektive zeigt sich aber offenbar nicht nur im Psychopathologischen, sondern

spiegelt sich auch in der Reagibilität des zentralen Vegetativums wider. MAX MÜLLER erwähnt bei Darstellung der Insulintherapie, daß DAVIDSON und TRACZINSKI aus dem Leukocytenanstieg und -abfall etwas über die therapeutische Ansprechbarkeit auszusagen vermochten, ebenso ZIMMERMANN aus dem Verhalten der Blutkörperchenenkungsgeschwindigkeit, oder SELBACH u. PLOOG durch den Sympatoltest.

2. Die Medikamente werden nicht im Sinne einer Substitutionstherapie gegeben, um einen etwaigen Mangel auszugleichen, sondern führen zu einer grundlegenden Umstimmung, d. h. auch nach Absetzen der Medikamente hält der therapeutische Effekt stand.

3. Es überschneiden sich unter der Medikamentenwirkung die endogen-psychotischen Symptome mit den medikamentös bewirkten psychischen Veränderungen im Verlauf der Behandlung. Mit anderen Worten, es überlagert sich ein Stadium der Eigenwirkung der Medikamente mit den psychopathologischen Phänomenen der Psychosen.

4. Es könnte möglich sein, daß man die Periode der Eigenwirkung des Medikamentes an den abnormen Serum eiweißverhältnissen bzw. an den Veränderungen und Verschiebungen des Serum eiweißes unter der Behandlung abzulesen vermag.

5. Eine einschleichende Behandlung mit den Medikamenten, bei welcher erst am 5. und 6. Tag die Höchstdosierung erreicht wird, führt nur zu sehr uncharakteristischen, um die Mittellinie schwankenden Verschiebungen, die auch bei Einsetzen der Höchstdosierung sich nicht mehr in dem Ausmaß beeinflussen lassen, wie bei schlagartigem Beginn der gleichen Medikation. Nach letzten Zusammenstellungen und eigenen Erfahrungen scheinen bei dieser Form des Vorgehens die meisten Versager einzutreten. Verständlich ist dieses Versagen, wenn man annimmt, daß die wahrscheinlich erwünschte schockartige toxische Wirkung auf das Gehirn und damit auch auf die zentrale Steuerung des Plasmaorgans nur bei „akuter Intoxikation“ möglich ist.

6. Auffällig ist, daß bei Pfröpfschizophrenien und bei schizophrenen Psychosen im Rückbildungsalter am häufigsten abnorme Eiweißverhältnisse in der Ausgangslage vor der Behandlung vorgefunden werden. Ob hier ähnlich wie bei den Psychosen nach Hungerdystrophie, die auch über Jahre solche abnormen Eiweißverhältnisse haben, der Eiweißkörper als Transportorgan für Hormone und sonstige Wirkstoffe versagt?

7. Die Tatsache, daß man bei Megaphen-, Reserpin- und Iminodibenzyl-derivat-Kuren die Zahl der Elektroschocks vermindern kann, könnte darauf hinweisen, daß durch die toxische Substanz und den Schock ein Summationseffekt erzielt wird, wobei das Ingangkommen des Ansprechens auf die Therapie sich im Pherogramm ausdrückt.

8. Zwei Fälle von Medikamentenunverträglichkeit zeichneten sich bereits in der Ausgangssituation durch hochgradig abnorme Eiweißverhältnisse im Pherogrammbild aus.

### Zusammenfassung

1. Ähnlich wie bei unbehandelten *posttraumatischen Psychosen* (40 Fälle) zeigen sich bei endogenen Psychosen (114 Fälle) unter Behandlung mit *Reserpin* (*Sedaraupin*), *Chlormazin* (*Megaphen*) und *Iminodibenzyl-derivat* (*Tofranil*) *Verschiebungen im Serumeiweiß*, die 30—40 Tage lang zu verfolgen sind.
2. Die gleichsinnige Reaktion des Serumeiweißes auf die verschiedensten „Noxen“ läßt erkennen, daß es sich bei den elektrophoretisch vorfindbaren Veränderungen um eine unspezifische Antwort des Plasmaorganes handelt.
3. Nur *plötzliches Einsetzen mit hoher Dosierung* der Medikamente bewirkt erkennbare Verschiebungen des Serumeiweißes.
4. Bei Längsschnittbetrachtung der Eiweißverschiebungen zeigt sich eine Abhängigkeit der Reaktion von der Ausgangslage: Bei normalen Serumeiweißverhältnissen kommt es zu einer Albuminverminderung bei gleichzeitiger Erhöhung der Alpha-Globulinanteile, insbesondere der Alpha-2-Globuline. Bei einer relativen Erniedrigung der Albuminanteile zu Beginn der Behandlung verläuft die Reaktion in entgegengesetzter Richtung. Die Albumine steigen an, während die Globuline, vor allem die Alpha-Globulinanteile, absinken.
5. Zwischen dem 6. und 12. Tag machen sich gegenregulatorische Tendenzen bemerkbar, sofern die tägliche Dosierung des Medikamentes im wesentlichen gleich-bleibend ist.
6. Nach *Ablauf von 28—30 Tagen* kommt es unabhängig von der Ausgangslage zu einer allmählichen Normalisierung der relativen und absoluten Serumeiweißwerte.
7. Die *Ansprechbarkeit des psychiatrischen Krankheitsbildes* auf die eingeleitete Therapie *zeigte Korrelationen zur Reaktionsbereitschaft des Plasmaorganes* auf die Medikamente. Therapeutische Erfolge waren sowohl bei normalen Ausgangswerten als auch bei veränderten Eiweißverhältnissen zu verzeichnen, sofern das Plasmaorgan überhaupt reagierte.
8. Eine Reaktionsstarre des Plasmaorganes unter der Behandlung fand sich am häufigsten bei auch klinisch wenig beeinflußbaren Ppropfschizophrenien und Defektzuständen.
9. Bei einschleichender Medikation war der Ausschlag im Pherogrammbild nur geringgradig, der therapeutische Effekt unzureichend.
10. In 2 Fällen von Medikamentenunverträglichkeit bestanden vor Beginn der Behandlung bereits starke pathologische Werte der Eiweißzusammensetzung.

### Literatur

GEORGI, F.: Wege, Ziele und Grenzen psychophysischer Forschung. Schweiz. Med. Wschr. **1948**, 553. — HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie. Stuttgart: Georg Thieme 1953. — KALINOWSKY, L.: Die somatischen Behandlungsverfahren als Ursache symptomatischer Psychosen. Nervenarzt **27**, 541 (1956). — MAYER-GROS, W.: Craepelins Arzneimittelstudien und die pharmakologische Psychiatrie der Gegenwart. Nervenarzt **28**, 97 (1957). — MÜLLER, M.: Die somatischen Behandlungsmethoden in der Psychiatrie. Fortschr. Neurol. Psychiat. **19**, 195 (1951). — SCHMIDT, C., H. MATIAR u. F. GEINERT: Veränderungen der Serumproteine nach Hirnoperationen und anderen Eingriffen am Zentralnervensystem. Dtsch. Z. Nervenheilk. **171**, 119 (1953). — SCHMIDT, C., u. H. MATIAR: Über die Wirkung der „Pharmakologischen Hibernation“ auf die Serumproteinveränderungen nach Hirnoperation. — SELBACH, H., u. D. PLOOG: Über den Funktionswandel des vegetativen Systems im Sympatolversuch während der Elektroschockbehandlung. Dtsch. Z. Nervenheilk. **167**, 270 (1952). — WILDER, J.: Ein unbeachtetes biologisches Gesetz, seine Bedeutung für Forschung und Praxis. Wien. klin. Wschr. **1931**, 1299. — ZIMMERMANN, F.: Klinische und serologische Untersuchungen mit großen Insulindosen. Mschr. Psychiat. Neurol. **100**, 248 (1939).

Prof. Dr. CL. FAUST und Dipl.-Chem. URSULA CONSBRUCH, Freiburg i. Br., Hauptstr. 5