

(Aus dem Histologischen Laboratorium der Kgl. ung. staatlichen Irren- und Nervenheilanstalt Budapest-Lipótmézö [Direktor: Privatdozent Dr. *Rudolf Fabinyi*; Vorstand des Histologischen Laboratoriums: Primärarzt Dr. *Ladislaus v. Meduna*].)

Über experimentelle Campherepilepsie¹.

Von

Ladislaus v. Meduna.

(Eingegangen am 4. Juni 1934.)

Von den für die experimentelle Epilepsieforschung gangbaren Wegen sind uns mehrere bekannt. Als solche betrachten wir: 1. die Verblutungskrämpfe, 2. die *Brown-Séquardschen* Krämpfe, 3. die sog. corticalen Krämpfe, und schließlich 4. die toxischen Krämpfe.

Die sog. Verblutungskrämpfe sind für die pathomorphologische Erforschung der Epilepsie ungeeignet, weshalb sie dem Rüstzeug der Epilepsieforschung immer seltener angehören, obwohl sie uns zu recht wichtigen physiologischen Feststellungen Anlaß boten. (Mit einschlägigen Arbeiten befaßten sich als erste *Marschall*, *Hall*, sodann *Kußmaul* und *Tenner*.) So gelang es z. B. *Högyes*², im gleichen Jahr auch *v. Schroff*³ die Feststellung, daß das Auftreten von Verblutungskrämpfen die Unversehrtheit des Thalamus bedingt, nachdem Verblutungskrämpfe nach Ausrottung des Frontalhirns und des Thalamus nicht auftreten können. Die Forscher der neueren Zeit, insbesondere *Wieland* und *Mayer*⁴ meinten im Mechanismus der Verblutungskrämpfe ein Analogon der Erstickungskrämpfe erblicken zu können, wie solche infolge Sauerstoffmangels bzw. Kohlendioxydvergiftung im terminalen Zustand verschiedener Vergiftungen entstehen. Ganz richtig bemerkt jedoch *Binswanger*, dessen Auffassung später auch *Muskens* sich zu eigen macht, daß bei Verblutungen wohl von epileptiformen, nicht aber von echten epileptischen Krämpfen gesprochen werden kann. Gleiches gilt für die *Brown-Séquardschen* Krämpfe, die höchstens mit der beim Menschen nur recht selten auftretenden sog. Spinalerkrankung verglichen werden können; dieses peripher verlaufende Krampfsyndrom hat jedoch mit der echten Epilepsie nichts gemein.

Verschiedene Autoren versuchten die Provozierung von Krämpfen corticalen Ursprungs durch Lädierung der motorischen Felder des Cortex (*Binswanger* zit. *Hitzig*, *Luciani*), durch Einspritzung ätzender Substanzen, z. B. Chlorzinklösung, unter die Dura, ferner durch elektrische

¹ Herrn Prof. *Karl Schaffer* zum 70. Geburtstag.

² *Högyes*: Arch. f. exper. Path. 1875.

³ *Schroff*, v.: Wien. med. Jb. 1875.

⁴ *Wieland* u. *Mayer*: Arch. f. exper. Path. 129.

Reizung des Cortex. Diese Versuche entstammen jener Zeit der Experimentalforschung, in der die Autoren (*Luciani, van der Kolk* usw.) das Krampfzentrum suchten, mithin jenen Punkt des Zentralnervensystems, von dem aus der epileptische Krampf zur Auslösung gebracht werden kann. Diese Forschungsrichtung gehört nunmehr der Vergangenheit an, nachdem verschiedenen Forschern die Feststellung gelungen ist, daß 1. irgendeine Komponente des Symptomkomplexes der Epilepsie von jedem beliebigen Punkt des Zentralnervensystems durch minimale Reize ausgelöst werden kann, 2. durch Steigerung der Reizintensität, sei es durch Summierung, sei es durch Steigerung, die ursprünglich gereizten Zentren den Reiz auf andere Zentren ausstrahlen, wodurch komplexe Erscheinungen entstehen.

Mit toxischen Krämpfen versuchte es eine ganze Reihe von Autoren. Als erster wäre *Roerber* zu erwähnen mit seinen Pikrotoxinversuchen bei kaltblütigen Tieren¹. Es folgen die klassischen Absinthversuche *Maynens*², Antipyrin (*Türck*), Physiosagmin und Carbolsäure (*Turtschaninov*) und schließlich die Campherversuche.

Die Wirkung des Camphers möchte ich nach *Mayer* und *Gottlieb* wie folgt zusammenfassen: 1. Reizwirkung, 2. Kontraktion bessernde Wirkung, 3. in stärkerer Konzentration herzlähmende Wirkung. Den normalen Blutdruck erhöht Campher nur in ausgesprochen krampfauslösenden Dosen. Hinsichtlich der Frage, ob der Campher Gefäßkrämpfe auszulösen vermag, konnte ich in der Fachliteratur keine Beiträge finden; meine eigenen Befunde sprechen für das Gegenteil. Die Campherkrämpfe sind typische Großhirnkrämpfe, die durch klonische, sodann tonische Zuckungen, Trismus, Krämpfe der mimischen Muskulatur, gekennzeichnet sind³. Die Großhirnwirkung des Camphers wurde gleichfalls von *Morita* bewiesen; einerseits gelang es ihm nicht, Campherkrämpfe bei solchen Kaninchen zu provozieren, welchen das Großhirn entnommen wurde; andererseits konnte er wahrnehmen, daß Campher den Chlorhydratratnach nicht operierter Kaninchen aufhob, während der Rausch chloralbetäubter und ihres Großhirns beraubter Tiere durch Campherdosierung nicht unterbrochen werden konnte. *Muskens* hat als erster eine der Campherverbindungen, Monobromcampher, zur systematischen Epilepsieforschung angewendet. Das pathophysiologische Ergebnis seiner Arbeit gipfelte hauptsächlich in der Feststellung, daß „die bedeutendste Gruppe der epileptischen Anfälle, nämlich die der myoklonischen, sich ungezwungen ableiten und restlos erklären läßt aus einer hier zum erstenmal untersuchten Reflexgruppe, nämlich der taktilen und akustischen myoklonischen Reflexe“. Wohl fand *Muskens* weitgehendste Analogie zwischen Campherepilepsie und spontaner Epilepsie,

¹ *Roerber*: Arch. f. Anat. 1869.

² *Maynens*: Recherches sur les centres nerveux, 1876.

³ *Morita*: Arch. f. exper. Path. 1915.

ohne sich mit der feineren Histopathologie der Campherepilepsie zu befassen, nachdem ihn hauptsächlich Lokalisationsfragen interessierten. Insbesondere dieser letztere Umstand veranlaßte mich, die Campher- versuche zu wiederholen. Mir selbst war es dabei nicht nur um die feinere Histopathologie der Epilepsie zu tun, ich erhoffte mir vielmehr Antwort auf eine gegenwärtig aktuelle Frage der Epilepsielehre. Gegenwärtig herrscht in der Pathologie der Epilepsie, hauptsächlich nach deutschen Autoren, die Meinung vor, wonach der epileptische Anfall bzw. die im Zentralnervensystem von Epileptikern vorgefundenen Veränderungen (besonders diejenigen des *Sommerschen* Sektors) durch die bei Epileptikern vorausgesetzten Hirngefäßkrämpfe ihre Erklärung finden. Gegen diese, insbesondere von Morphologen betonte Auffassung wurde seitens hervorragender Kliniker, so *F. Krause*, *F. Frisch*, sowie auch meinerseits¹, ferner seitens Experimentalforscher Einspruch erhoben. Recht lehrreich sind in diesem Belange die Versuche *W. Jacobis*, der feststellte, daß sich die Blutgefäße des Hirns bei hyperventilierten Tieren verengern und die elektrische Reizbarkeit des Hirns sich erhöht, ohne daß epileptischer Krampf auftreten würde, andererseits elektrische Reizung Krampfanfall verursacht ohne Gefäßverengung. Über völlig gleiche Ergebnisse berichten *Tokay* und *Stief* vom *Miskolczy*schen Institut für Gehirnforschung in Szeged, bei akuter und chronischer Adrenalinvergiftung. Diese Tiere (Hunde) wiesen auf die Vergiftung wohl motorische Unruhe auf, aber Krampfzustände traten nicht hinzu, obwohl im Nervensystem der Versuchstiere außer diffusen toxischen Veränderungen des Parenchyms auch „durch funktionelle Zirkulationsstörungen verursachte ischämische Herdveränderungen (*Spielmeyer*)“ vielfach zu beobachten waren. Durch die Untersuchung der Nervensysteme von Camphertieren erhoffte ich mir weitere Aufschlüsse in dieser Frage.

Meine Versuche nahm ich an Meerschweinchen vor, zumal mich im gegebenen Fall bloß allgemein physiologische und histopathologische Reaktionen interessierten und zu diesen Versuchen auch die Tiergattung solch niedriger Ordnung entsprach. Zu meinen Versuchen verwendete ich normiertes Oleum camphoratum, was einer 25%igen Campherlösung entspricht. Von diesem Öl erhielten die Versuchstiere subcutane Einspritzungen. Hinsichtlich der allgemeinen Campherreaktion konnte ich ziemlich große individuelle Variationen beobachten. So gab es Tiere, welche bereits auf 2 ccm Campheröl in epileptische Krämpfe verfielen, wogegen bei anderen Tieren Krämpfe nicht einmal nach Verabreichung von 10 ccm auftraten, was auf außerordentlich hohe Camphertoleranz hinweist, zumal dieses Quantum 4–5 g reinem Campher per Körpergewichtkilogramm entspricht. Die Aufarbeitung des Versuchsmateriales erfolgte stets, indem ich abwartete, bis das Tier im Status epilepticus verendete, um die Sektion sogleich vorzunehmen und das Zentralnervensystem auf die übliche Weise, noch lebendwarm zu fixieren. Das Aufarbeiten erfolgte dann mit der Färbemethode *Nissls*, *van Giesens*, *Spielmeyers*. Außerdem verfertigte ich Fettfärbung, während ich von den Imprägnationsmethoden das *Hortegaverfahren* anwandte.

¹ *Meduna*, *Ladislav* v.: Dtsch. Z. Nervenheilk. 129.

Die histologischen und Versuchsergebnisse lasse ich nachstehend folgen:

6. Versuchstier, männlich, Körpergewicht 600 g.

23. 11. 33. 17 Uhr: 10 cem Campheröl subcutan. 17 Uhr 45 Min.: Epileptiforme Krämpfe stellen sich ein. Erst tritt tonischer Krampf auf, starre Spreizung des Körpers, Vorderfüße sind geradeaus, Hinterfüße gerade nach rückwärts gestreckt, dann gerät der ganze Körper ungefähr 30 Sek. hindurch in Opisthotonus. Nach momentkurzer Lösung folgen 30 Sek. lang ganz kleine klonische Krämpfe. Der Anfall hört sodann auf; terminaler Schlaf oder Bewußtlosigkeit treten nicht ein. Das Tier zeigt außerordentliche Reizbarkeit, reagiert auf das leiseste Geräusch mit Erzittern des ganzen Körpers; Zustand etwas schwach. 18 Uhr 30 Min.: Neuer epileptischer Anfall, Verlauf genau wie vorbeschrieben, Dauer: 2 Min. 18 Uhr 40 Min.: Abermals Anfall. Die epileptischen Anfälle wiederholen sich dann 18 Uhr 45 Min. und 19 Uhr, wodann ich die weitere Beobachtung einstellte, so daß mir unbekannt blieb, ob sich nachts noch weitere Anfälle einstellten; ich muß dies jedoch annehmen, nachdem ich das Tier am folgenden Morgen um 8 Uhr zwischen epileptischen Krämpfen vorfand. Zu diesem Zeitpunkt trat förmlicher Status epilepticus auf, eine Stunde hindurch traten regellos abwechselnd tonische und klonische Krämpfe auf, bis der Exitus eintrat.

Die sofort vorgenommene Sektion vermochte in den inneren Organen keine besondere Veränderung aufzuweisen. Rückenmark, Klein- und Großhirn fixierte ich in Formalinalkohol.

Histopathologischer Befund.

Van Gieson-Bilder. 1. *Großhirn und Stammganglien.* Gefäßwände der auf der Hirnbasis, Hirnoberfläche und in den Hüllen verlaufenden Gefäße sind unbeschädigt. Um die Gefäße keine Infiltration oder Entzündung, keine Gefäßverengung noch -erweiterung sichtbar, Gefäßlumen entspricht in allem den auf gleiche Weise behandelten Präparaten gesunder Kontrolltiere. Gefäße des Cortex, die Ammonshörner inbegriffen, stimmen mit denen der Kontrolltiere überein; Infiltration, Entzündung nicht beobachtbar, kein Vorkommen abnormer Lumenveränderung, keine Verengung oder Erweiterung; korkzieherförmig gebrochene oder verbogene Gefäße sind nicht anzutreffen. Gefäßwände sind klar gezeichnet, geradlinig. Gefäße der Stammganglien in allem intakt.

2. *Plexus chorioideus* ergibt Normalbild.

3. Gefäße der Medulla oblongata und des Cerebellums weisen keinerlei Abweichung auf.

4. Hüllen des Rückenmarkes sind intakt, die in ihnen laufenden Gefäße sowie jene des Rückenmarkes, normal, ohne Abweichung.

Zusammenfassung. Die Lehren der *van Gieson*-Bilder erlauben uns die Feststellung, daß das Gefäßsystem der im (durch Campher verursachten) Status epilepticus verendeten Tiere ein normales Bild ergibt.

Nissl-Bilder. 1. *Großhirn und Stammganglien.* Um die Gefäße ist kein Ausfall von Nervenzellen zu beobachten. In der Tinktion der Nervenzellen ist keine Verschiedenheit vorhanden, die auf irgendeinen gefäßumgebenden vehementeren Prozeß folgern könnte, nicht vorhanden. Die angetroffenen Veränderungen sind über die ganze Rinde gleichmäßig verbreitet und bestehen hauptsächlich aus Veränderungen des Protoplasmas der Nervenzellen; in den milderen Fällen ist die *Nissl*-Struktur verschwommen, um dann zu feinem Staub zu zerfallen; die Anschwellung der Zellen selbst, erfolgt diffus oder umschrieben. Im ersten Fall erscheint ein den ersten Phasen primärer Reizung ähnliches Bild, im zweiten Fall disloziert sich der Kern; auf der dem Kern entgegengesetzten Seite der Zelle sind eine oder mehrere, kleinere oder größere Vakuolen sichtbar. Die Schwellung erstreckt sich recht oft selbst in den apikalen Fortsatz der Zelle, welcher dann

infolge der reihenförmig sitzenden Aufblähungen an Bambusrohr erinnert. Sehr oft entstehen auf ähnliche Weise, insbesondere in den größeren Pyramiden, Spalten, wie sie Köster bei der Kohlendisulfid-, ich selbst bei Bleivergiftung, Hechst bei experimentellen Bulbocapnivergiftung, gesehen hat. In den Gliazellen konnte ich keine nennenswerte Veränderung beobachten. Die Veränderungen der Nervenzellen der *Stammganglien* sind sowohl qualitativ wie quantitativ identisch mit den Veränderungen des Cortex und bestehen im Auftreten von Anschwellungen, Vakuolisierungen, Fissuren.

2. Das *Cerebellum* zeigt Veränderungen, die sich qualitativ mit jenen des Großhirns decken, während sie diese quantitativ übertreffen. Die sonst außerordentlich resistenten *Purkinjezellen* sind in großem Maße lädiert: Ein Teil zeigt atrophische Veränderung, in den meisten ist jedoch tigroider Zerfall, mäßiges Anschwellen und Vakuolisierung zu finden. Infolge der zweifach verschieden gerichteten Veränderungen ist der Polymorphismus der *Purkinjezellen* auffallend: Die verschiedensten Größen sind unter ihnen vorhanden; die infolge der Pyknose geschrumpften kleinen Zellen kommen öfters neben aufgeblähte Exemplare zu liegen. Am schwersten beschädigt ist der Nucleus globosus; unter dessen großen polymorphen Zellen fand ich — nach Durchsicht etlicher Schnitte — keine einzige unbeschädigt, sämtliche wiesen das Bild der *Nisslschen* schweren Zellveränderung auf; von vielen Zellen waren bloß Trümmer übriggeblieben.

3. Auch in der Medulla *oblongata* fand ich qualitative gleichsinnige Veränderungen, welche jene des Großhirns an Schwere übertreffen.

4. Unter den Nervenzellen des *Rückenmarkes* war hauptsächlich ein großer Teil der großen Zellen vom motorischen Typ in Mitleidenschaft gezogen; besonders die *Nisslsche* schwere Zellveränderung tritt hier am häufigsten auf.

Zusammenfassung. Die akute Camphervergiftung ruft im Zentralnervensystem der Versuchstiere schwere, akute Veränderungen hervor. Diese Veränderungen sind durch folgendes charakterisiert: 1. Ektodermale Elektivität. 2. Unabhängigkeit von jedweden vasalen Faktor. 3. Obwohl das Zentralnervensystem zur Gänze erkrankt ist, tritt eine gewisse Prädilektion des *Cerebellums* und der *Oblongata* hervor.

Um Wiederholungen zu vermeiden, teile ich nur summarisch mit, daß bei 5 weiteren Versuchstieren dieselben histologischen Veränderungen anzutreffen waren, als bei dem soeben beschriebenen ersten Versuchstier. Am schwersten war immer das verlängerte Mark betroffen, am wenigsten die Großhirnrinde und das Rückenmark.

Betrachten wir der Reihe nach die beobachteten Veränderungen, so erhalten wir das mit prägnanter Schärfe gezeichnete Bild einer rein ektodermalen Nervensystemerkrankung. Es fragt sich nunmehr, welche pathogenetische Bedeutung wir dieser Erscheinung beizumessen haben. Diese Frage gewann Wichtigkeit, seit K. Schaffer die Trennung der rein ektodermalen Erkrankungen in ektodermogene und ektodermotrope vorgenommen hat. Erstere ist eine der Zelle angeborene, durch ihre biologische Dynamik gegebene, ontogenetisch determinierte, auf hereditärer Belastung fußende Erscheinung, während letztere, das ektodermotrope Leiden, lediglich eine engere chemische Verwandtschaft anzeigen will, die zwischen eindringendem Gift und chemischer Struktur der ektodermalen Elemente besteht. Die Unterscheidung dieser beiden Erscheinungen verursacht unter Beobachtung der *Schafferschen* Charakteristik keinerlei Schwierigkeiten. Als Zeichen der Ektodermogenie

gelten: Keimblattwahl, Segmentwahl, Systemwahl, also die allbekannte *Schaffersche Trias*. In Fällen, in denen wir diese Trias restlos erhalten, sind wir unseres Erachtens bereits auf Grund des histologischen Befundes berechtigt, die Diagnose des ektodermogenen Charakters der Erkrankung, mit anderen Worten des hereditären Ursprungs, zu stellen. Die Ektodermotropie verrät sich dagegen dadurch, daß wir zwar die Keimblattwahl der *Schafferschen Trias* vorfinden, Segment- und Systemwahl jedoch fehlen und die Veränderungen diffus, ohne Rücksicht auf die entwicklungsgeschichtlichen Einheiten ausgebreitet sind.

Im gegebenen Fall, also bei Camphervergiftungen, konnte ich die ektodermale Elektivität feststellen, während von System- oder Segmentelektivität in engerem Sinne nicht gesprochen werden konnte; charakteristisch ist bloß eine segmentäre — in der Oblongata zutage tretende — Verstärkung des Prozesses. Diese segmentäre Betontheit entbehrt jedoch eines jeden Systemcharakters, da nämlich sowohl sensible wie motorische Kerne betroffen wurden. Dieser Krankheitsprozeß, bei welchem eine bestimmte Region des Nervensystems einer bestimmten Schädigung gegenüber eine besondere Vulnerabilität verrät, entspricht jenen Charakteristiken, die *C. und O. Vogt* unter der Bezeichnung „spezielle Pathoklise“ zusammenfaßten. („Die besondere Anfälligkeit gewisser zentraler nervöser Areale bei den verschiedenen Krankheiten.“)

Bevor ich das auffallende Verhalten des Gefäßsystems erörtern will, glaube ich über die Vergleichbarkeit der Campeherpilepsie mit der menschlichen motorischen Epilepsie sprechen zu müssen.

Die Campherepilepsie ahmt die verschiedensten Symptome der menschlichen Epilepsie nach. So beobachtete ich bei Versuchstier 9 *Epilepsia procursiva*, beim gleichen Tier traten partielle klonische Krämpfe in der Muskulatur des Unterkiefers auf; bei Versuchstier 10 trat halbseitiger, *jacksonartiger* tonischer Krampf auf: der Schädel verdrehte sich nach rechts, der Körper verkrümmte sich nach der gleichen Seite, rechtsseitiger Augenschlitzkrampf trat hinzu (letzteres hat *Muskens* bei Katzen beobachtet). Dies sind natürlich nur Ähnlichkeiten. *Muskens*, der die einzelnen Krampfanfälle mit dem Kymograph analysierte, spricht „von einem recht hohen Grad von Vergleichbarkeit, wenn nicht von Identität“ in bezug auf Campher- und menschlicher Epilepsie.

Wenn auch die Pathogenese der beiden Krankheiten verschieden ist, so scheint doch der Mechanismus der Krampferscheinungen in einem derartigen Grade identisch, daß vornehmlich dem Umstande Bedeutung beizumessen ist, daß das Nervensystem der Tiere keine Spuren von Gefäßkrampf, gefäßumgebender Ödeme und Nervenzellerkrankungen aufwies. In einer meiner älteren Arbeiten¹, in welcher ich über die Rinde bei Epileptikern berichtete, kam ich zu dem Schluß: „Der Zusammenhang des Prozesses mit dem Gefäßsystem kann auf Grund keines einzigen

¹ *Meduna, Ladislav v.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 129.

meiner histologischen Bilder bewiesen werden. So sah ich nicht, daß die Erkrankung der Nervenzellen um die Gefäße herum akzentuierter wäre als anderswo, es fehlen perivaskuläre Ödeme, weiterhin umschriebene Nervenzell-, Axon- oder Markausfälle....“ Die völlig gleiche Erscheinung fand ich bei der Campherepilepsie. Dies kann insbesondere dann nicht als Zufall gewertet werden, wenn wir diese Erscheinung mit den Versuchsergebnissen *W. Jakobis*, *Stief* und *Tokays* vergleichen.

Zusammenfassung.

1. Die akute Camphervergiftung ruft bei Meerschweinchen epileptische Anfälle hervor, die mit der menschlichen Epilepsie weitgehendste Ähnlichkeit aufweisen (tonische, klonische Krämpfe, *Epilepsia pro-cursiva*, Krämpfe vom *Jackson*typus).

2. Die Blutgefäße im Nervensystem von Tieren, die an der durch Camphervergiftung hervorgerufenen Epilepsie verendeten, ergaben vollkommen normale Bilder¹.

3. Die Erkrankung der Nervenzellen ist diffus ausgebreitet, von den Gefäßen unabhängig.

4. Die Nervenzellerkrankung bildet einen typischen Fall von Ektodermotropie (*K. Schaffer*).

5. In der *Medulla oblongata* tritt die Nervenzellerkrankung verstärkt auf; zwischenhinein ein Beispiel der speziellen Pathoklise von *C.* und *O. Vogt*.

¹ Zur vorstehenden Arbeit möchte ich mir als Schriftleiter folgende Anmerkung gestatten: Es liegt in der Bezeichnung „funktionelle“ Gefäßstörungen, daß an den Gefäßen anatomische Veränderungen nicht nachweisbar sind (bekanntlich sind es funktionelle Gefäßstörungen, welche von der vom Verfasser bekämpften Richtung als maßgeblicher Faktor bei der Pathogenese des epileptiformen Krampfanfalles angesprochen werden). — Mikroskopische Veränderungen von offenbar ganz ähnlicher Art, wie sie der Verfasser beschreibt, sind bei der Bleivergiftung der Katze gefunden worden; die Tiere hatten ebenfalls epileptische Krämpfe — ohne daß es allerdings erlaubt erschienen wäre, von „Epilepsie“ zu sprechen. Das Fehlen von Veränderungen im Ammonshorn findet sich dort auch bereits erwähnt. *Z. Neur.* **103**, 323–360 (1926). — *Spatz*.