

(Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf  
[Direktor: Prof. Konjetzny].)

## **Neue Probleme zur Humoralpathologie des Krampfanfalles.**

Von

**Friedrich-Wilhelm Kroll.**

(*Eingegangen am 17. Dezember 1935.*)

Wohl kaum eine Krankheit ist so wenig in ihrer Ätiologie und Pathogenese geklärt, wie die Epilepsie, obgleich die Kenntnis ihrer pathophysiologischen, chemischen und humoralen Mechanismen außerhalb und während des Krampfanfalles gerade in den letzten Jahren eine sehr umfangreiche geworden ist. Aber alle die einzelnen, neu gefundenen Tatsachen auf diesen verschiedenen Gebieten der Forschungsrichtung stellen nur Bausteine dar, die zu dem Bau der Erkenntnis dieser Krankheit zusammengetragen werden, dem jedoch sein Dach noch fehlt, das abschließend dieses große Gebäude zu einer wirklichen Klärung der eigentlichen Ätiologie der Epilepsie zusammenfügen soll.

Jeder, der sich heute mit irgendwelchen Problemen der Epilepsie befaßt, muß sich daher immer bewußt sein, daß er stets nur einen kleinen Beitrag liefert, jedoch vorläufig den gesamten Fragenkomplex der Ätiologie damit nicht völlig klären kann.

Wenn man sich daher mit den Mechanismen des epileptischen Anfalles befaßt, so ist man höchstens imstande, ein Teilproblem der Epilepsie zu lösen. Denn der Anfall ist ja nur ein Symptom der Erkrankung, wenn vielleicht auch ihr wichtigstes. Wir wissen aber heute, daß dieses Symptom ja nicht nur bei der Epilepsie vorkommt, sondern auch im Rahmen vieler Stoffwechselkrankheiten wie der Urämie, der Eklampsie ebenso bei Vergiftungen und vielen anderen Erkrankungen, die alle aufzuzählen hier zu weit führen würde. Dennoch ist der Krampfanfall für den klinischen, physiologischen und physiologisch-chemischen sowie humoral-pathologisch interessierten Forscher gerade zur Klärung der Ätiologie der Epilepsie das wichtigste und am besten erfaßbare Symptom dieser Krankheit, wenn wir von den rein psychischen Symptomen abssehen, die man jedoch vorläufig noch gewohnt ist als sekundäre Folgeerscheinung der Erkrankung anzusehen.

Abgesehen von der rein klinischen Forschungsrichtung scheint uns besonders die humoral-pathologische Erforschung aller den Anfall auslösenden, ihn unterhaltenden und schließlich ihn coupierenden Faktoren von besonderer Bedeutung. Denn durch ihre Kenntnis ist es vielleicht noch am ehesten möglich, der Ätiologie der Krampfkrankheit nahe zu

kommen. Denn zweifellos spielen sicher gerade diese Faktoren die wesentlichste Rolle sowohl für die Auslösung der Anfälle selbst als auch für das Zustandekommen des mehr oder weniger regelmäßigen Anfallstournus.

Alle bei den verschiedenartig symptomatisch auftretenden Anfällen (sei es bei der Epilepsie, bei Stoffwechselkrankheiten usw.) immer wieder zu findenden humoralen Veränderungen werden uns am ehesten den richtigen Weg weisen. Daher halten wir auch den experimentell erzeugten Krampfanfall für geeignet zu der Sammlung derartiger gesetzmäßig zu findender humoraler Erscheinungen zur Hilfe genommen zu werden. Man darf ihn natürlich nicht mit dem Begriff einer „experimentellen Epilepsie“ verwechseln, sondern kann ihn lediglich zum Vergleich mit den klinisch zu beobachtenden Anfällen dann heranziehen, wenn sich die an ihm gefundenen, experimentell erzeugten Erscheinungen mit den klinisch zu beobachtenden pathologischen Erscheinungen decken. Diese grundsätzliche Voraussetzung scheint uns allerdings zur Vermeidung jeder Überwertung oder Unterschätzung von Befunden beim experimentell erzeugten Anfall unbedingt erforderlich. Geht man von dieser Grundeinstellung aus, so kann man zweifellos experimentelle wichtige Befunde erheben, die einem die rein klinische Beobachtung versagt; jedoch sind solche Befunde dann imstande, die Erkenntnis klinischer und ätiologischer Probleme zu erweitern und zu bereichern.

Die vorliegende Arbeit soll unter den obengenannten Voraussetzungen einen neuen Gesichtspunkt für das gesamte Krampfproblem bringen, der sich aus der Reihe der zahlreichen Ergebnisse, die in den folgenden zu beschreibenden Versuchen resultierten, entwickelte. Es ist dies kurz gesagt die gefundene Tatsache, daß das Gehirn — und auch das Rückenmark — am Krampfanfall eine aktive produktive Mitbeteiligung hat, die sich auf humoralem Wege unter den verschiedensten Versuchsbedingungen nachweisen ließ.

Wichtig ist für die spätere Diskussion unserer Befunde eine eingehende Besprechung der *toxischen Eigenschaften, die in Blut, Liquor und Urin des Epileptikers nachgewiesen wurden*. Hier handelt es sich allerdings um Eigenschaften, die bisher nur in ihrer humoralen Wirkung nachgewiesen werden konnten, ohne daß es bisher gelang, ihre chemischen Grundlagen mit Sicherheit zu definieren.

Beginnen wir beim Blut des Krampfkranken. Wohl als erster konnte *Cololian* gemeinsam mit *Agostini* zeigen, daß das Blutserum des Epileptikers im Gegensatz zu dem des Normalen toxische Wirkungen beim Kaninchen entfaltet, die besonders ausgesprochen *nach* dem Anfall — jedoch auch deutlich vor dem Anfall — sind. So gelang es den Autoren mit 5 ccm von nach dem Anfall entnommenen Serum beim Kaninchen Krämpfe zu erzeugen. Ganz ähnlich sind die Befunde von *Cabitto* und *Durando*, die bei Kaninchen, Hunden und Katzen mit Epileptiker serum Krampferfolge erzielten. Auf Grund dieser Beobachtungen meinen diese Autoren, daß im Blut des Epileptikers ein noch unbekanntes Toxin kreise. Etwas rückhaltender mit seiner Schlußfolgerung ist *Pagniez*, der in Gemeinschaft mit *Moerhon* und *Turpin* im Augenblick des Anfallsbeginnes entnommenes Epileptikerblut Tieren in die

Carotis spritzte und darnach echte epileptische Krampfanfälle beobachten konnte. *Speransky* gelang es bekanntlich durch Vereisung der Hirnrinde Hunde epileptisch zu machen. Das Serum dieser Hunde enthält nach *Speransky* Toxine, die bei anderen Tieren erregend wirken und die Krampfschwelle dieser Tiere herabsetzen.

Auf einem anderen Wege kam *Ceni* zu der Annahme, daß das Epileptikerblut giftig sei: denn es rief ausgesprochene Mißbildungen hervor, wenn er es ungereiften Hühnereiern applizierte. Schließlich seien noch die Untersuchungen *Kreinskys* erwähnt, der allerdings später die festgestellten toxischen Eigenschaften des Epileptikerblutes mit einer Vermehrung des Ammoniak in Zusammenhang brachte.

Diese Untersuchungen über die Toxizität des Epileptikerblutes sind jedoch nicht unwidersprochen geblieben. *Hebold* und *Bratz*, *Sala* und *Rossi* und *Catola* konnten mit Epileptikerblut bei verschiedenartigen Versuchstieren keine Krampfwirkungen erzielen. Wir selbst haben ebenfalls bei unseren Versuchstieren (Hund und Katze) selbst mit großen Mengen von Epileptikerblut, auch wenn es direkt in oder nach dem Anfall entnommen war, stets negative Befunde erzielt. Wir möchten annehmen, daß die von den Autoren erhobenen positiven Ergebnisse wohl vorwiegend anaphylaktischen Charakters sind, besonders da die Autoren ihre Versuche vorwiegend an niederen Versuchstieren wie Meerschweinchen und Kaninchen vornahmen. Daß diese wesentlich krampfbereiter wie Katze, Hund und Affe sind, haben die Erfahrungen der letzten Jahre ganz allgemein ergeben und wir selbst können uns daher auch nur ausdrücklich dieser Feststellung anschließen, nachdem wir in den letzten 5 Jahren die Krampfbereitschaft aller Versuchstiere eingehend erprobt haben. Es ist unbedingt erforderlich, zu solchen Versuchen nur höhere Versuchstiere zu verwenden, wenn man sich vor Trugschlüssen schützen will.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse mit dem Epileptikerliquor. Auch mit ihm konnten *Cabito* und *Durando*, ebenso *Donath* Krämpfe auslösen. *Donath* wies im Epileptikerliquor allerdings Cholin nach, dem er diese toxische Eigenschaft zusprach. Jedoch ist seine Methode von *Mansfeld* widerlegt worden. *Pagniez* konnte ausgesprochen myoklonische Reaktionen von gewöhnlichen anaphylaktischen Erscheinungen nach Injektion von Epileptikerliquor in die Carotis des Meerschweinchens angeblich trennen. Allerdings hält er diese Toxizität für ein inkonstantes Phänomen, dessen genauere Ursachen noch völlig unbekannt sind. Nach den Untersuchungen von *Guide* und *Saguépée* soll der epileptische Liquor nur dann schwere Krämpfe bei Kaninchen auslösen, wenn bei den betreffenden Epileptikern eine größere Anzahl von Anfällen (nicht nur ein isolierter Anfall) vorausgegangen sind. Schließlich konnte *Meco* ein toxisches Zellprodukt im Epileptikerliquor nachweisen, das ausgesprochen neurolytische Eigenschaften hat. Er schließt daraus auf ein „Autoneuroendotoxin“, das im Organismus des Epileptikers kreist.

Diese krampfauslösende Wirkung des Epileptikerliquors ist bisher unseres Wissens noch unwidersprochen geblieben. In eigenen Versuchen kam es nach Injektion sehr großer Liquormengen, die teils während, teils direkt, teils auch später nach dem Anfall dem Krampfkranken entnommen wurden, sowohl bei Hunden wie Katzen niemals zu irgendwelchen epileptischen Reizerscheinungen, geschweige denn Krampfanfällen. Dabei waren die injizierten Liquormengen für die Größe der Tiere zum Teil sehr erhebliche. Einer Katze wurden beispielsweise 40 ccm Liquor von einem Krampfkranken injiziert, der 9 schwere generalisierte Anfälle direkt vor der Liquorentnahme gehabt hatte. Einem Hunde injizierten wir 100 ccm Liquor von einer Patientin, die viele Stunden im Status epilepticus schon lag, aber ohne Erfolg.

Die dritte Flüssigkeit, in der man beim Epileptiker toxische Produkte fand, ist der Harn. Als erste konnten *Voisin* und *Petit* zeigen, daß der Epileptikerharn nach dem Anfall stark toxischen Charakter trug, denn er löste — wie auch in späteren Versuchen von *Löwe* — bei Kaninchen schwere Krämpfe aus, während er vor und während des Anfalles völlig unschädlich war. Eine genaue chemische Erklärung

für die Giftigkeit des Harns fanden die Verfasser nicht, wenn auch die ersten annahmen, daß es vielleicht ein amoniakähnlicher Körper sei, während *Löwe* sich mit dem Ausdruck „*Pesotoxine*“ begnügte. Später konnten auch *Bourchard*, sowie *Pfeiffer* und *Albrecht* die Toxizität des Epileptikerharnes bestätigen. Nach den Untersuchungen von *Pfeiffer* und *Albrecht* hängt sie jedoch mit dem Salzgehalt des Harnes zusammen.

Soweit die experimentell gefundenen toxischen Eigenschaften des Blutes Liquors und Harnes beim Epileptiker!

Woher diese Toxine jedoch eigentlich stammen, ist bisher durchaus noch nicht bewiesen. Einerseits besteht die Möglichkeit, daß sie primär im Organismus des Epileptikers vor dem Anfall schon gebildet werden, in ihm kreisen und schließlich unter irgendwelchen bestimmten Prädispositionen den Anfall auslösen. Dafür sprächen die wenigen aufgeführten Befunde, wo schon vor dem Anfall Toxine nachgewiesen wurden. Andererseits ist es aber auch möglich, daß diese Toxine erst während des Anfalls gebildet werden, beispielsweise infolge irgendwelcher Zellverfallserscheinungen, die während des generalisierten Krampfanfalles ja zweifellos im gesamten Organismus an allen am Anfall beteiligten Organen auftreten. Sie könnten daher ebensogut aus dem peripheren Muskelstoffwechsel stammen, wie aus allen durch den Anfall besonders stark in Tätigkeit versetzten Organen, wie z. B. der Leber, und schließlich auch aus dem Gehirn selbst, in dem ja zweifellos während des Anfalls starke Veränderungen des Zellstoffwechsels vor sich gehen, wie dies von *Geilin* und später von *Georgi* schon angenommen wurde. Naturgemäß wird eine ganz strenge Trennung und Klärung dieser Fragestellungen stets auf fast unüberwindliche Schwierigkeiten stoßen deshalb, weil die Stoffwechselveränderungen, die während eines epileptischen Anfalls auftreten, ja niemals ganz auszuschalten sind. Vorläufig sind wir wenigstens immer noch gewohnt, rein teleologisch den Krampfanfall als Entgiftungsmechanismus des menschlichen Körpers anzusehen (*Kaufmann, Muskens u. a.*), der sich seiner, sei es endo- oder exotoxischen Vergiftung, zu entledigen sucht.

Zweifellos am wenigsten ist bisher die Beteiligung des Gehirnes selbst am epileptischen Krampfanfall geklärt. Wir kennen zwar die sehr interessanten Beobachtungen des Gefäßmechanismus während des Anfalls, die physiologisch beim Menschen besonders von *Foerster* gemacht wurden, beim Tier von *Jacobi u. a.*, und ihre anatomische Bestätigung durch die eingehenden Untersuchungen der *Spielmeyerschen* Schule fanden. Aber diese Gefäßmechanismen stellen auch nur einen auslösenden Faktor (vielleicht den letzten entscheidenden) für den Anfall dar, der jedoch durch die heterogenen vaso-irritativen Reize bedingt wird, die durchaus keinen spezifisch epileptischen Charakter zu tragen brauchen.

Was geschieht aber im Gehirngewebe selbst während des Anfallen? Ist das Gehirn nur der Empfangsapparat für alle Krampfreize, der den Krampfmechanismus dann nur in Bewegung setzt, wenn alle die bekannten für das Zustandekommen des Krampfes erforderlichen Bedingungen vorhanden sind? Oder hat das Gehirn auch selbst am Anfall einen aktiveren Anteil als man bisher annahm? Etwa in dem Sinne vielleicht, daß die bisher bekannten toxischen Stoffe des Krampfkranken aus dem Gehirn selbst stammen, also von dem krampfkranken Gehirn gebildet werden? Dieses war das Kernproblem unserer Untersuchungen, über die wir im folgenden berichten werden. Denn durch die grundlegenden Untersuchungen von *Löwi*, der bekanntlich erstmalig zeigen konnte, daß bei der Reizung eines nervösen Organes von diesem gleichsinnig wirkende Reizstoffe gebildet werden (in seinem Falle war es das Herz),

lag für uns die Vermutung nahe, daß auch in den anderen Abschnitten des Nervensystems ähnliche humorale Reizwirkungen vor sich gehen. Das hieße also, daß bei der Reizung des Gehirns, die ja nach den Untersuchungen von *Hitzig* bei elektrischer Reizart von Krampfwirkung begleitet ist, im Gehirn gleichsinnige Reizstoffe entstehen, also Krampfstoffe. Ebenso müßte es sich beispielsweise am Rückenmark verhalten, wenn dieses isoliert gereizt wird. Dieses war zunächst die Fragestellung unserer nachfolgenden Versuche, und da diese durchaus diese unsere Vermutungen bestätigten, ergab sich eine unendliche Reihe von neuen Problemen und Gesichtspunkten, deren Ergebnisse nunmehr besprochen werden sollen.

#### Nachweis von Krampfstoffen im Krampfhirn.

Über die Methodik unserer ersten Krampfversuche haben wir früher schon eingehend berichten können. Die Fragestellung, von der wir zunächst ausgingen, war die, ob im Hirn des krampfenden Tieres krampferzeugende Stoffe gebildet werden. Mit der Herstellung von Hirnextrakten, deren Methodik wir auch schon a. O. veröffentlichten, ließ sich auch tatsächlich zeigen, daß im Krampfhirnextrakt ein krampfauslösendes Prinzip nachweisbar ist, während ganz gleichartige Extrakte von Normalhirn unwirksam sind. Die Injektion eines Krampfhirnextraktes ruft allemal bei einem anderen Tier Krämpfe hervor. Da wir in der Zwischenzeit noch eine Reihe neuer Erfahrungen dazu gesammelt haben, soll nur kurz einiges dazu gesagt werden:

Die Krampfwirksamkeit hängt nicht unbedingt von der Menge des injizierten Extraktes ab. Ein Teil der Tiere bekommt schon auf einen Bruchteil des gesamten Extraktes ( $1/4$ — $1/3$ ) während der Injektion einen schweren epileptischen Krampfanfall, ein anderer Teil erst nach Injektion des Gesamtextraktes. Auch die Latenz zwischen Injektion der Extrakte und Krampfauslösung ist durchaus verschieden. Wir haben Latenzzeiten bis zu 24 Stunden beobachtet, nach denen der erste Krampf beobachtet wurde. Aber wichtig ist, daß bei der früher beschriebenen Extraktzubereitung alle Tiere irgendwann Anfälle bekommen. Auch die Zahl der durch den Krampfhirnextrakt erwirkten Anfälle ist von Tier zu Tier wiederum sehr verschieden. Viele Tiere bekommen nur einmal einen Anfall, viele dagegen erfahren eine starke Wiederholung der Anfälle. Länger als 24 Stunden dauert im allgemeinen die Zeit nicht an, in der die Tiere ihre verschiedenen Anfälle bekommen.

Am naheliegendsten wäre die Annahme, daß die Wirkungsintensität entweder von der Extraktmenge abhängt, oder von der Intensität des Krampfanfalles des Spendertieres. Aber beides ist nach unseren zahlreichen Versuchen zweifellos nicht der Fall, sondern hat irgendwelche andere, individuelle, noch nicht sicher erfassbare Gründe. Am ehesten möchten wir annehmen, daß die von Tier zu Tier nach den *Muskenschen*

Untersuchungen ja sehr stark wechselnde individuelle Krampfbereitschaft dafür entscheidend ist. Weiß man ja auch, daß die Krampfschwelle auf epileptogene Pharmaca wie z. B. Monobromcampfer eine sehr verschiedene ist.

Daß gleichartige Extrakte von Normalhirnen, die nicht durch Reizung zur Krampfentwicklung gebracht waren, völlig unwirksam sind, haben wir schon erwähnt. Dies ist natürlich für eine einwandfreie Bewertung aller dieser und aller folgenden Versuche von ganz prinzipiell wichtiger Bedeutung.

*Somit können wir als ersten wichtigen Punkt in der Reihe unserer Be trachtungen feststellen, daß der Hirnextrakt jedes Krampftieres krampf auslösend wirkt.*

Hirnextrakte von Krampfhirnen wurden unseres Wissens bisher noch nicht auf diese Wirksamkeit hin untersucht. *Obrador* hat später unsere Befunde nach untersucht und erzielte ebenfalls mit seinen Krampfhirnextrakten positive Ergebnisse. Jedoch waren seine Normalhirnextrakte ebenfalls gleichartig wirksam, so daß er zu der Annahme kommt, daß überhaupt irgendein toxisch wirkendes Prinzip in jeder Hirnsubstanz vorhanden sei. Ebenso sind Befunde von *Choroschko*, der durch intravenöse Injektionen wässriger Hirnemulsionen bei Kaninchen Krämpfe auslöste. Er führt diese Hirnkrämpfe auf allgemein endotoxische Eigenschaften des Nervengewebes zurück. *Pighini* erzielte durch Injektionen von in Aceton getrockneten, in Alkohol extrahierten und mit Äther gefällten Gehirnen von Paralytikern, Senildementen und Postencephalitikern bei Tieren Krämpfe, während gleichartige Normalhirnextrakte unwirksam waren (ebenso neuerdings *Holmes*). Er meint deshalb, daß autochthone Gifte bei diesen Prozessen im Gehirn sich entwickeln. *Donath* sah nach intraperitonealer Injektion gewöhnlicher Hirnemulsionen bei Hunden keine Krampferscheinungen, so daß er glaubt, daß irgend welche Neurotoxine beim epileptischen Krampfanfall sicher keine Rolle spielen. Schließlich sei noch an die Untersuchungen *Haberlands* und *Steinachs* erinnert, die mit Normalhirnextrakten bei Fröschen Steigerungen der Reflexerregbarkeit erzielten, so daß sie an ein im Gehirn vorhandenes „Hirnhormon“ glauben.

Vergleichen wir diese Befunde mit den von uns erhobenen, so müssen wir sagen, daß die mit Normalhirnextrakten erzielten Krämpfe bei Kaninchen von *Choroschko* infolge des Ungeeignetseins von Kaninchen für Krampfversuche unseres Erachtens gar nicht zu verwerten sind, und die von *Obrador* angestellten Versuche offensichtlich an einem zu starken Eiweißgehalt der Hirnextrakte gelitten haben, so daß man weder den positiven Krampfhirnextraktergebnissen noch den positiven Normalhirnextraktversuchen eine entscheidende Bedeutung zusprechen kann. Über Versuche, wie sie *Pighini* anstellt, verfügen wir nicht, so daß wir uns dazu nicht äußern können. Die von *Donath*, *Haberland* und *Steinach* mitgeteilten Ergebnisse mit Normalhirnextrakten widersprechen den unsrigen nicht.

Ferner sind noch von *Kudrjavcev* und *Norober*, *Major* und *Weber*, *Leimdörfer* und *Dikshit* Blutdruckuntersuchungen mit Hirnextrakten angestellt worden, für die wir keine Kontrollversuche anführen können.

### Befunde beim Epileptiker.

Die naheliegende Frage, ob die Verhältnisse beim Menschen bzw. Epileptiker gleichartig liegen, konnten wir dann später an einem von Herrn Prof. *O. Foerster* operierten Epileptiker erstmalig und später

an einem selbst operierten Status epilepticus klären. Die Hirnextrakte dieser krampfenden Epileptiker lösten bei Katzen schwere Krämpfe aus, während solche vom nichtkrampfenden menschlichen Hirn unwirksam bleiben. Auch hier müssen wir auf unsere früheren eingehenden Veröffentlichungen verweisen.

Also sehen wir aus diesen Untersuchungen, daß man doch unter bestimmten Vorbehalten berechtigt ist, experimentelle Befunde am Tier auch auf den Menschen anzuwenden.

*Denn wenn wir auch nicht über ein sehr großes Material am Menschen verfügen, so sind doch diese Befunde unseres an einem sehr großen Tiermaterial beobachteten durchaus analog.*

#### **Versuche zum Nachweis des Entstehungsortes dieser Krampfstoffe im Gehirn.**

Unsere bisher aufgeführten Versuche gaben jedoch noch keinen Aufschluß darüber, wo der eigentliche Entstehungsort der Krampfstoffe ist. Es bestände sowohl die Möglichkeit, daß sie vom Gehirn selbst entwickelt werden, wie auch daß sie erst durch den Anfall in das Gehirn gelangt sind und sich dort deponieren. Auch dieses wäre ja durchaus denkbar, wenn man sich vor Augen hält, was für ein schweres Ereignis für den Stoffwechsel ganz allgemein ein Krampfanfall bedeutet. Es könnten dann sehr wohl von den einzelnen am Stoffwechsel beteiligten Organen oder auch vom gesamten Muskelsystem toxische Stoffe während des Anfalles gebildet werden, die wir zufällig auch im Gehirn wiederfinden. Auch die eingangs besprochenen Befunde früherer Autoren, die in den verschiedenen Sekreten und Exkreten des Krampfkranken toxische Stoffe fanden, würden diese Annahme bestätigen. Es war daher unsere nächste Aufgabe, den Entstehungsort unserer Krampfstoffe genau ausfindig zu machen. Deshalb fertigten wir in einer sehr großen Anzahl unserer Krampf- und Kontrollversuche ganz gleichartige Extrakte von anderen Organen wie Leber, Milz und besonders Muskeln an, die wir vergleichsweise zu dem Hirnextrakt auch injizierten. Aber während durch die Injektion des Krampfhirnextraktes stets der besprochene Krampferfolg zu verzeichnen war, hatte die Injektion der Organextrakte und Muskelextrakte niemals irgendein Ergebnis. Dabei war es gleichgültig, ob die einzelnen Extrakte verschiedenen gleichartigen Tieren gespritzt wurden, oder ob dem gleichen Tier alle Extraktarten gegeben wurden. Immer trat nur dann ein Krampfanfall auf, wenn Krampfhirnextrakt gespritzt wurde.

Von Sekreten untersuchten wir die Wirksamkeit des Blutes und des Liquors. Wir entnahmen das Blut während des Anfalles aus der Vena jugularis in möglichst großen Mengen und übertrugen dessen Serum sofort, nachdem es sich durch Zentrifugieren genügend abgesetzt hatte. Aber auch mit dem Blutserum hatten wir niemals ein Ergebnis. Ebenso

verhielt es sich mit dem Liquor. Auch bei Entnahme größter Liquormengen führte deren sofortige Injektion zu keinerlei Erfolg, dabei zeigte sich kein Unterschied darin, ob wir den Liquor eines krampfenden Tieres oder eines krampfenden Epileptikers auf unsere Tiere überspritzten.

Es stehen also diese unsere Befunde in einem gewissen Gegensatz zu den oben zitierten Befunden früherer Autoren. Wir glauben aber nochmals darauf hinweisen zu müssen, daß wir nur an Katzen und Hunden arbeiteten, während die meisten anderen Autoren zum größten Teil an niederen Versuchstieren arbeiteten (Kaninchen und Meerschweinchen), die eben nach unserer Meinung für einwandfreie Krampfversuche ungeeignet sind.

Was besagen nun diese soeben besprochenen Befunde? Sie beweisen uns doch wohl überzeugend, daß das Hirn selbst die Bildungsstätte der Krampfstoffe während des Krampfanfalles sein muß. Ein leichter und guter Abtransport derselben vom Gehirn scheint offenbar nicht vorhanden zu sein, denn sonst müßte man ja doch irgendwie denselben nachweisen können. Auf diese Frage werden wir jedoch später noch einmal eingehen und zeigen, daß doch unter bestimmten Versuchsbedingungen zweifellos zum mindesten im Blut diese Stoffe nachweisbar sind.

Hatten wir einmal so nachweisen können, daß das Gehirn selbst im Krampf diese Stoffe produziert, so lag naturgemäß die weitere Frage nahe, ob sich nun auch innerhalb des Gehirnes noch eine besondere Differenzierung treffen läßt, in dem Sinne, ob an allen Stellen des Gehirnes gleichmäßig oder nur an bestimmten eng lokalisierten Stellen die Stoffe nachweisbar sind. Die erste Frage war also die, ob ein Unterschied zwischen den beiden Hemisphären besteht, wenn man diese gleichartig, aber getrennt extrahiert, nachdem nur eine Hemisphäre isoliert gereizt wurde, so daß es nur zu einem Halbseitenanfall kam.

Wir reizten in einer Reihe von Versuchen daher eine Hemisphäre nur so vorsichtig mit dem faradischen Strom, daß während der ganzen Reizung nur ein entsprechender Halbseitenkrampf auftrat und stellten dann von der gereizten und ungereizten Hemisphäre getrennt je einen Extrakt her. Injizierten wir nun diese gesondert, so konnten wir immer nur mit dem Extrakt der gereizten, niemals dagegen mit dem der ungereizten Hemisphäre eine Krampfwirkung erzielen. Ein Unterschied bestand nicht, wenn wir beide Hemisphärenextrakte zwei verschiedenen Tieren oder ein und demselben in längerem Zeitabstand hintereinander injizierten. Bei derartiger Versuchsanordnung ließ sich immer nur eine Krampfwirkksamkeit des Extraktes der gereizten Hirnhälfte nachweisen.

Setzten wir dagegen die einseitige vorsichtige Hemisphärenreizung längere Zeit fort, so traten nicht nur halbseitige, sondern generalisierte Krämpfe allmählich bei dem Tier auf, die ungereizte Hemisphäre beteiligte sich dann mit an dem Anfall, wie dies ja bekannt ist. In diesem

Falle rief dann auch die Injektion des Extraktes der anderen Hemisphäre Krämpfe hervor.

Für das Zustandekommen dieses Mechanismus möchten wir hier zwei Möglichkeiten diskutieren. Einerseits ist es möglich, daß die Reizausbreitung bei gleichbleibendem schwachem, halbseitig ansetzendem Strome direkt auf rein nervösem Wege vor sich geht und dadurch auch zur Krampfentladung von der anderen Hemisphäre aus führt, so daß auch diese Hemisphäre nach ihrer Extraktion krampfwirksam ist. Dabei wäre es gleichgültig, ob der Krampfreiz auf direkt rein nervösem Wege oder indirekt durch Vasokonstriktion, wie es den Anschauungen von *Foerster* und *Spilmeyer* entspricht, seinen Weg nimmt. Die andere Möglichkeit wäre, daß die Krampfstoffe von der einen Hemisphäre über die Blutbahn zur anderen Hemisphäre gelangen und diese dann in Krampferregung setzen. Dafür spräche die Beobachtung, daß bei gleichbleibendem einseitigem Strome die Latenz bis zur Krampfentladung der anderen Hemisphäre eine sehr lange sein kann, nach unseren Erfahrungen etwa 8—10 Min. betragen kann. Einen weiteren Beweis für diese Annahme bietet außerdem die weiter unten zu besprechende Beobachtung, daß auch nach vollständiger Trennung beider Hirnhälften (Großhirn, Kleinhirn, Hirnstamm) ebenfalls nach einer gewissen Zeit der Krampf auf die andere Seite übergeht.

Ähnlich spielen sich die Verhältnisse auch im kleinen ab. Reizten wir einen motorischen Rindenfokus ganz isoliert längere Zeit so, daß nur das dem Fokus zugehörige betreffende Glied Krampfzuckungen aufwies, und excidierten wir diesen Fokus dann isoliert und extrahierten ihn gesondert von der zugehörigen und der anderen Hemisphäre, so war jedesmal einerseits der Fokusextrakt und andererseits der zugehörige Hemisphärenextrakt wirksam, dagegen nicht der Extrakt der anderen Hirnhälfte. Alle diese soeben diskutierten Versuche beweisen, daß die Krampfstoffe immer nur dort entstehen, wo der Krampfreiz wirklich mit Erfolg angreift, d. h. also: wird nur eine Hemisphäre gereizt, so daß ein reiner Halbseitenkrampf auftritt, dann finden sich die Krampfstoffe eben nur in dieser Hemisphäre. *Ihre Entwicklung ist also vollkommen abhängig vom Angriffspunkt des Reizes.*

Es ergab sich naturgemäß die weitere Frage, ob sich auch noch eine nähere Lokalisierung für die Krampfstoffbildung treffen ließe, in dem Sinne, daß vielleicht zwischen Rinde und Subcortex irgendwelche Unterschiede beständen. Zunächst extrahierten wir deshalb in einer Reihe von Versuchen und entsprechenden Kontrollversuchen Cortex und Subcortex des gereizten Hirnes getrennt. Diese Extrakte wurden dann gesondert verschiedenen Versuchstieren injiziert. Das Ergebnis dieser Versuche war das, daß jedesmal nur der Cortexextrakt, niemals dagegen der Subcortexextrakt Krämpfe auslöste. Daraus war also schon zu schließen, daß die Hauptbildungsstätte dieser krampferzeugenden

Stoffe bei der faradischen Rindenreizung im Cortex selbst zu suchen ist. Dies betrifft aber nur die Rindenreizung selbst. Es könnte ja sein, daß bei dieser Art der Versuchsanordnung der Subcortex zu wenig vom Krampfreiz erfaßt wird und sich daher selbst nicht an der Krampfstoffbildung beteiligen kann. Allerdings ist dieser Einwand wohl sehr mit Vorsicht zu bewerten, da ja hinreichend bekannt ist, wie stark an einem generalisierten Krampfanfall auch der Subcortex sich beteiligt. Deshalb fragten wir uns, wie steht es, wenn wir nur isoliert den Subcortex reizen?

Bei einer Katze und einem Hund trugen wir unter diesem Gesichtspunkt zunächst die Rinde des ganzen Stirn-, Parietal- und Occipitalhirns mit der Gulekeschen Schlinge durch Diathermie ab. Es blieb lediglich der basale Rest der Schläfenlappenrinde stehen. Dann wurde direkt daran anschließend der so freigelegte Subcortex mit maximalem faradischem Strom gereizt. Der Reizerfolg war schon ein äußerst spärlicher, denn es traten nur rein tonische, langsam ablaufende Beugeeinstellungen auf, die jedesmal zunächst kontralateral begannen und dann nach längerer Zeit (etwa 5 Min.) auf die homolaterale Seite übergingen. Es steht diese Beobachtung in gutem Einklang zu den zahlreichen Befunden früherer Autoren, die auch teils klinisch, teils experimentell ähnliche Erfahrungen machten (Ziehen, Bertha, Halban, Král, Trendelenburg, Horsley, Karplus, Pike, Elsberg, McCulloch und Chapell). Wenn Albertoni, Hering und Fedoroff in ihren Versuchen nach *einseitiger* Rindenabtragung dagegen noch klonische Krämpfe beobachten konnten, so liegt dies unseres Erachtens nur an der Versuchsanordnung. Will man solche prinzipiell wichtigen Fragen entscheiden, so ist es natürlich unerlässlich, daß man sich ganz reine Versuchsanordnungen schafft. Wir glauben, daß diese gerade jetzt erst gegeben sind, nachdem es möglich geworden ist, mit Hilfe der Diathermie-Schneidemethode auch große Hirnabschnitte fast völlig blutleer und gänzlich komplikationslos abzutragen. Schließlich ist bisher in keinem der früheren unter dieser Fragestellung angelegten Versuche unseres Wissens eine so weitgehende, fast komplett Dekortizierung möglich gewesen. Es soll jedoch in diesem Zusammenhange zunächst nur die Tatsache besprochen sein, daß bei völliger Rindenabtragung und anschließender Hirnreizung nur noch rein tonische Beugekrämpfe beobachtet werden. Eine eingehende Erörterung dieses an und für sich sehr interessanten Befundes haben wir jedoch schon a. O. gebracht. Denn uns interessiert ja hier vornehmlich die andere Frage: wie verhält sich nun der Extrakt dieses isoliert gereizten Subcortex? Wir extrahierten ihn in völlig gleicher Weise wie sonst und injizierten ihn in beiden Versuchen Katzen intrakardial. In beiden Versuchen ließen sich jedoch bei diesen Tieren durch die Extraktinjektion gar keine Veränderungen im Sinne irgendeines Krampfzustandes beobachten. Wir konnten auch nicht einmal tonische Haltungs- oder Lageveränderungen oder Beugekrämpfe feststellen.

Wir sehen also, daß diese letztbesprochenen Versuche vollkommen in Analogie stehen zu den Vergleichsversuchen zwischen gereizten Rinden und Subcortex-Extraktinjektionen, wo auch der Subcortexextrakt unwirksam war. *Wir können also jetzt in unserer Schlußfolgerung weiter gehen und doch mit erheblicher Bestimmtheit sagen, daß die Bildung der Krampfstoffe bei der Hirnreizung zweifellos in der Rinde vor sich geht. Denn eine Beteiligung des Subcortex an der Krampfstoffbildung muß nach unseren Versuchsergebnissen ausgeschlossen werden.*

### Zur Spezifität der Krampfstoffe je nach ihrem Entstehungsort.

Nachdem wir nun feststellen können, daß bei der faradischen Reizung des Gehirns, wie überhaupt im Krampfanfalle in der Gehirnrinde krampfwirksame Stoffe nachweisbar sind, müssen wir in der genaueren Analyseierung dieses Problems weitergehen. Es werfen ja diese Ergebnisse, auf die ganze Betrachtung alles hirnphysiologischen Geschehens gänzlich neue Gesichtspunkte. Wüßten wir bisher nur, daß Reizempfangs- und Reizleitungsmechanismen, summarisch ausgedrückt, die Aufgabe des Gehirns darstellten, so müssen wir uns nach diesen Befunden schon gänzlich umstellen und erkennen, daß mit diesen Mechanismen allein die Arbeit des Gehirns durchaus nicht erschöpft ist. Es nimmt ja einen offensichtlich aktiv-produktiven Anteil, indem es eben selbst Stoffe bildet, die dem Krampfreiz entsprechend wirken. Wenn wir das wissen, so liegt natürlich die weitere Fragestellung auf der Hand, ob an anderen Abschnitten des Zentralnervensystems, die gereizt werden, auch solche Reizstoffe entstehen. Bevor solche Trennungen der Art der Wirksamkeit von verschiedenartigen Stoffen getroffen werden können, müssen wir uns unbedingt zunächst über den genaueren qualitativen Charakter unserer bisherigen in der Hirnrinde gefundenen Krampfstoffe klar werden. Wir wollen uns deshalb einmal summarisch mit dem speziellen Charakter unserer beobachteten Krampfzustände befassen:

Injiziert man einen solchen wirksamen Krampfhirnextrakt, so treten häufig zuerst nach der Injektion rein vegetative Reizzustände auf, die sich in Brechreiz oder richtigem Erbrechen oder in Durchfällen äußern. Dann pflegt die Atmung jagender, oberflächlicher und hechelnd zu werden, wobei gleichzeitig geringe Cyanose auftritt. Die Pupillen werden weiter, später lichtstarr. Gleichzeitig legen sich die Tiere im allgemeinen auf eine Seite und bekommen tonische Beugestellungen aller 4 Extremitäten mit typischer Pfötchenstellung. Der Rücken ist gekrümmmt, so daß sie gewissermaßen typische Fetalstellung haben. Zur gleichen Zeit schwindet das Bewußtsein, die Tiere reagieren überhaupt nicht mehr auf äußere Reize. Sehr schnell daran schließen sich ausgesprochen tonisch-klonische Krampfentladungen aller 4 Beine und starke Facialiszuckungen. Diese generalisierten Krämpfe können bis zu 1—2 Min. andauern. Es tritt während des Krampfes sehr starke Salivation auf und erfolgt zumeist Urin- und Kotabgang. Während der größte Teil der Kaninchen im Krampfanfall starb, erholen sich weitaus der größte Teil der Katzen, sowie sämtliche Hunde nach dem Anfall wieder. Die Atmung nimmt dann zum Schluß des Anfalls ähnlich wie beim Epileptiker *Cheyne-Stokeschen* Typ an und geht dann langsam wieder in ruhigere normale Atmung über. Die Pupillen werden wieder

eng und das Bewußtsein der Tiere kehrt langsam wieder. Nach einer kurzen Umdämmerungsphase, in der sie etwas ratlos umherschauen, erheben sie sich und laufen völlig normal umher, als ob nichts gewesen wäre.

Die Schilderung dieser Anfälle beweist, daß es sich hier um einen typischen *cerebralen* Anfallsverlauf handelt, wie wir ihn ja aus der Klinik bei jedem Epileptiker und aus der experimentellen Physiologie bei jedem Gehirnkrampfstoff (sei es Monobromcampfer, Absynth, Insulin oder ein anderes derartiges Pharmakon) zu sehen gewohnt sind und zwar hat nicht nur der einmalige Anfall dieser Tiere den geschilderten Charakter, sondern auch alle wiederholt auftretenden Anfälle zeigten das ganz gleiche Gepräge. Wir haben dies ja bereits oben schon einmal erwähnt. In den Fällen, wo mehrere Anfälle im Anschluß an eine einmalige Krampfhirnextraktinjektion auftreten, können wir zweifellos schon von einer „Epilepsie-Krankheit“ bei den Tieren sprechen. Wir erinnern in diesem Zusammenhange an die interessanten Versuche von *Muskens*, der auf pharmakologischem Wege, durch Monobromcampferinjektionen bei seinen Katzen auch echte epileptische Krankheitszustände beschreiben konnte. Was *Muskens* durch sein Pharmakon erreichte, konnten wir mittels unserer Krampfhirnextrakte bei einem großen Teil unserer Tiere ebenfalls beobachten. Schon diese Tatsache wies uns auf eine sicher vorhandene Spezifität unserer Hirnkrampfstoffe hin. Wenn diese Annahme zu Recht bestand, so war zu erwarten, daß ihre Wirksamkeit durch andere ähnliche spezifische Stoffe also Pharmaca, wie z. B. Monobromcampfer gleichsinnig unterstützt würden. Ähnlich wie *Muskens* bei seinen Monobromcampfer-Katzen eine Zunahme der Krampfbereitschaft beobachtete, die sich in einer Verminderung der Krampfschwelle-minimaldosis dieses Pharmakons messen ließ, stand also zu erwarten, daß auch unsere Tiere auf unterschwellige Dosen eines gleichsinnigen Pharmakons in ihrer erhöhten Krampfbereitschaft schon mit Anfällen reagieren würden. In großen Reihenuntersuchungen injizierten wir unter diesem Gesichtspunkt unseren Tieren, die Krampfhirnextrakt mit Erfolg injiziert bekommen hatten, an den nächstfolgenden Tagen Dosen von Monobromcampfer oder Absynth, die unter der minimalen Krampfdosis lagen (0,3 g Monobromcampfer intramuskulär). Zur Kontrolle wurde die gleiche Dosis gleichgroßen Tieren, die Normalhirnextrakt bekommen hatten, ebenfalls injiziert. Während diese Kontrolltiere gar keine Veränderungen aufwiesen, reagierten die Krampftiere auf diese kleinen Monobromcampherdosen jedesmal wenigstens mit einem Anfall, ein Teil der Tiere geriet sogar dadurch in einen schweren Status epilepticus, der nicht rückgängig gemacht werden konnte.

Das Verhalten der Tiere war auch in dieser Hinsicht wieder individuell sehr verschieden und hing in keiner Weise mit der Größe oder der früheren Krampfintensität oder anderen Faktoren zusammen. Sie reagierten aber alle auf diese genannten subminimalen Dosen deutlich epileptisch.

Injizierte man auch an den weiteren Tagen noch geringere Dosen (0,2 g Monobromcampher), so äußerte sich ihre zunehmende Krampfüberempfindlichkeit darin, daß sie auch dann schon mit Krämpfen reagierten. Anders war es dagegen, wenn man solchen Tieren ein Krampfgift injizierte, das nicht cerebral angreift wie das Strychnin. Hier war es nicht möglich, mit unterschwelligen Dosen die eben geschilderten Erscheinungen erhöhter Krampfbereitschaft auszulösen. Es zeigt sich also daran ein starker Unterschied zwischen der Reaktionsweise dieser Krampftiere auf cerebrale und weiter peripher angreifende Krampfgifte, indem nur die ersten schon in subminimaler Menge krampfwirksam sind, dagegen nicht das Strychnin. Wir müssen also daraus schließen, daß durch unsere Hirnkampfstoffe lediglich eine spezifische cerebrale Krampfbereitschaft hervorgerufen wird. *Die Tiere werden eben im echten Sinne epileptisch und dadurch besonders empfindlich für alle epileptogenen Mittel.*

Nachdem uns durch diese Versuche schon ein genügend großer Hinweis auf einen sehr ausgesprochen spezifisch wirksamen Charakter der Krampfstoffe gegeben war, wenn das Gehirn gereizt wurde und Hirnkrämpfe dadurch ausgelöst worden waren, lag es nahe, weitere Versuche zur Frage der Spezifität anzustellen. Wenn auch bei isolierter Reizung des Subcortex dessen Extrakt völlig unwirksam war, so stand doch noch offen, wie sich die Dinge beim Rückenmarkskrampf verhielten. Wissen wir ja, daß der Rückenmarkskrampf seinen ganz eigenen, sehr wohl vom cerebralen Krampf zu differenzierenden Charakter trägt. Wir erinnern nur an den echten Tetanusfall, der sich durch den starken Opisthotonus und reine sehr feinschlägige Streckkrämpfe vom epileptischen Anfall grundlegend unterscheidet. Solche isolierten Rückenmarkskrämpfe lassen sich bekanntlich durch direkte faradische Reizung des Rückenmarkes auch experimentell auslösen. Da das Bewußtsein bei diesen Rückenmarkskrämpfen im Gegensatz zum cerebralen Krampf nicht schwindet, muß man das Rückenmark vor der Reizung durchtrennen und dann das periphere Rückenmarksende reizen. Unter dieser Versuchsbedingung arbeitet man mit vollkommener Schmerzausschaltung. Gleichzeitig vermeidet man dadurch das Überspringen des Rückenmarksreizes auf das Gehirn. Unter diesem Gesichtspunkt reizten wir bei einer Anzahl von hochdurchtrennten Katzen das isolierte distale Rückenmarksende und extrahierte es nach etwa 10 Min. langer Reizung in der gleichen Weise wie die Gehirne. Hatte schon wie besprochen die elektrische Rückenmarksreizung einen reinen Streckkrampf mit starkem Opisthotonus zur Folge, so wirkte dieser Rückenmarksextrakt vollkommen gleichsinnig. Es trat zunächst bald nach den Injektionen solchen Rückenmarkskrampfextraktes Opisthotonus auf, dann stellte sich eine allgemeine starke tetanische Übererregbarkeit ein, die in abrupten Streckreflexen des ganzen Körpers auf jederlei äußerer Reiz hin (sei es taktiler

oder akustischer Art) bestand, so wie man es beispielsweise in der Klinik beim menschlichen Tetanus ja auch zu beobachten pflegt. Darauf folgen dann typische Streckkrämpfe in allen 4 Extremitäten, die ganz feinschlägigen Charakter haben und sich vorwiegend in den Zehen abspielen. Die Atmung wird jagend, hechelnd und oberflächlich, Zunge und Lippen tiefblau. Etwa 2—3 Min. halten diese beschriebenen Streckkrämpfe an und gehen dann langsam in eine allgemeine tetanische Übererregbarkeit zurück, die noch längere Zeit anhält.

Es ruft die Injektion solcher Rückenmarkskrampfextrakte eine ganz spezifische Rückenmarkskrampfbereitschaft bei den Tieren hervor, so daß man in Anlehnung an die sog. „Epilepsiekrankheit“ von *Muskens* geneigt sein könnte, in diesem Falle von „Rückenmarkskrampfkrankheit“ zu sprechen. Wenn wir uns klar machen, daß der Tetanus beispielsweise eine solche spezifische Rückenmarkskrampfkrankheit darstellt, so ist es immerhin von Interesse, daß dieses Zustandsbild durch unsere Versuche in seinem patho-physiologischen Mechanismus neuartig beleuchtet wird. Denn wie schon oben erwähnt, zeichnet sich der Tetanus durch einen reinen Rückenmarkskrampftyp aus und geht stets ohne Bewußtseinsverlust einher. Aber nicht nur dies unterscheidet ihn vom epileptischen Anfall, sondern auch die Tatsache, daß Tetanuspsychosen im Gegensatz zu denen der Epilepsie niemals vorkommen. Ob hierfür unsere gefundenen spezifischen Stoffe von irgendwelcher ausschlaggebender Bedeutung sind, ist eine zweite Frage. Genau so wie der epileptische Krampfanfall jedenfalls nicht nur das Symptom aller möglicher, ganz heterogener Kausalfaktoren zu sein braucht, sondern auch durch künstliche Zustandsänderungen des normalen Funktionsmechanismus des Gehirnes ausgelöst werden kann, so ist dies eben auch theoretisch nach unseren Versuchen für das Rückenmark der Fall.

Ehe wir in der Besprechung unserer Rückenmarkskrampfversuche jedoch weitergehen, sei zunächst erwähnt, daß wir in normalen Kontrollversuchen mit vollkommen gleichartig hergestelltem Extrakt von ungereiztem Rückenmark niemals mit diesem irgendwelche Krampferscheinungen erzielen konnten. Auch waren die mit solchem normalem Rückenmarksextrakt gespritzten Tiere gegen die besprochenen unterschwelligen Strychnindosen völlig unempfindlich. Es findet sich auch hierin also eine Parallelie zu den Versuchen mit den Hirnextrakten, wo auch der Normalextrakt des ungereizten Gehirnes stets unwirksam war. Dadurch wird die Tatsache weiterhin unterstützt, daß nur nach Applikation eines Reizes in dem betreffenden Organ, sei es Gehirn oder Rückenmark, die jeweils entsprechenden Krampfstoffe nachweisbar sind.

Wir wollen zunächst noch bei unseren Rückenmarksversuchen kurz verweilen, da sich bei ihnen noch einige interessante Tatsachen finden ließen. Wie schon oben erwähnt, kommt es im Gehirn zu keiner Krampfstoffentwicklung, wenn das gereizte Rückenmarksende vorher durch

Durchschneidung von diesem getrennt wird. Dies erscheint ja auch durchaus verständlich. Anders verhält es sich dagegen dann, wenn bei intakter Verbindung von Gehirn und Rückenmark das Gehirn gereizt wird und dann Gehirn und Rückenmark gesondert extrahiert werden. So wie sich schon bei der kräftigen Gehirnreizung im Krampftyp zweifellos auch gelegentlich sehr ausgesprochene Rückenmarkskomponenten beobachten lassen, so findet sich auch dann bei der gesonderten Extrahierung im Gehirnextrakt der beschriebene cerebrale und im Rückenmarksextrakt der typische Rückenmarkskrampfcharakter wieder. Es kommt eben bei dieser Versuchsanordnung zu einer Ausbreitung des Reizes vom Gehirn aus aufs Rückenmark und beide antworten mit der Bildung der für sie spezifischen Krampfstoffe. Umgekehrt dagegen ist nur allein im extrahierten Rückenmark Krampfwirkung nachzuweisen, wenn dieses direkt gereizt wird, bei Erhaltensein seiner Verbindungen zum Großhirn. Man beobachtet dann bei der Reizung schon reine Rückenmarkskrämpfe. Der Gehirnextrakt ist dann völlig unwirksam, so daß man annehmen muß, daß in diesem Falle eine Reizausbreitung nach zentral zu nicht stattfindet. Vielleicht lassen sich daraus doch vermutungsweise lokalisatorische Schlüsse auf den Ort der Krampfstoffbildung ziehen. Fanden wir einerseits, daß bei der Gehirnreizung die Stoffe nur in der Rinde nachweisbar sind, so lag schon da die Vermutung nahe, daß die motorischen Ganglienzellen die Bildungsstätte für die Krampfstoffe bilden. Und auch unsere Rückenmarksbefunde sprechen dafür, daß auch hier an den motorischen Ganglienzellen sich die Bildung der Krampfstoffe abspielt. Dann erscheint uns auch verständlich, daß bei zentrifugaler Reizausbreitung, wenn wir am Cortex reizen, auch der Krampfreiz sich auf das Rückenmark erstreckt und es zur Krampfstoffbildung veranlaßt. Umgekehrt dagegen kann der Reiz sich bei der direkten Rückenmarksreizung auf dem Wege des motorischen Systems nicht zentripetal ausbreiten. Wir finden dann nur reine Rückenmarkskrämpfe bei der Reizung und nur einen wirksamen Rückenmarksextrakt, dagegen einen unwirksamen Gehirnextrakt.

Wenn wir auch glauben, schon genügend deutlich dargetan zu haben, daß unsere Krampfstoffe tatsächlich einen ganz spezifischen Charakter haben und dadurch den eindeutigen Beweis dafür erbringen, daß sich sowohl im Gehirn wie im Rückenmark beim Krampf ganz spezifische Produktionsvorgänge abspielen, so wollen wir doch im folgenden noch eine weitere Stütze für diese unsere Behauptung erbringen. Denn betrachten wir die gefundene Tatsache, daß das Hirn wie das Rückenmark am Krampfzustand selbst aktiv produktiv durch Stoffbildung mitbeteiligt sind, unter allgemeinen biologischen Gesichtspunkten, so liegt ja die Fragestellung sehr nahe, ob sich nicht auch bei anderen Zuständen, wie beispielsweise dem Schlaf, im Hirn solche produktive Vorgänge abspielen. Wenn es auch noch eine Anzahl andere Zustände des Gehirns

gibt, die eine derartige Untersuchung lohnen, wie z. B. den Stupor oder die Katatonie, so haben wir uns vorläufig mit der Untersuchung von Schlafzuständen begnügt. Denn bei ihnen sind wir nicht unbedingt auf pharmakologische Zustandsauslösung angewiesen. Die Fragestellung dieser Versuche war die, ob sich im Hirnextrakt schlafender Tiere etwa auch Stoffe finden, die Schlaf erzeugen können in Analogie zu den Krampfbefunden. Wir untersuchten so eine Reihe von verschiedenen Schlafbildern, bei Katzen und Kaninchen, die entweder pharmakologisch durch Pernocton, Uretan oder durch intraventrikuläre Calciuminjektionen oder physikalisch durch den *Leducschen* Strom in Schlaf versetzt wurden. Das Hirn dieser Tiere wurde nach einer etwa 10—20 Min. langen Schlafphase in Kochsalz- oder wässerigen Acetonextrakt verarbeitet, wobei die Extraktionstechnik eine ganz gleichartige wie bei den Krampfextrakten war. Die intravenöse oder suboccipitale Injektion dieser Schlafextrakte wirkte nun tatsächlich auch schlafauslösend auf die gespritzten Tiere. Dabei war sowohl die wirksame Dosis an Extrakt als auch die Intensität der Wirkung starken individuellen Schwankungen unterworfen. Der größere Teil der mit diesem Schlafextrakt injizierten Tiere wies nur reine Schlafzustände auf, die mit Erhaltensein aller typischen Schlafreaktionen und Erweckbarkeit einhergingen. Ein wesentlich geringerer Teil der Tiere bekam dagegen wesentlich tiefere Schlafbilder, die schon narkotischen Charakter trugen. Im allgemeinen hielten diese Schlafzustände etwa 30—50 Min. an, dann erwachten die Tiere langsam wieder und verhielten sich völlig normal. Die Versuche, in denen pharmakologisch der Schlafzustand des Spendertieres erzeugt wurde, sind allerdings noch nicht genügend beweisend, zumal immer noch der Einwand berechtigt ist, daß in den Hirnextrakt Reste des Pharmakons mithinein gelangen. Deshalb wurde in einer weiteren Versuchsserie der Schlaf der Spendertiere auf physikalischen Wege durch den *Leducschen* Gleichstrom erzeugt. Wir haben anderen Ortens uns genügend mit den theoretischen Grundlagen dieser Versuchsanordnung auseinandergesetzt, so daß wir hier lediglich die dabei gewonnenen Ergebnisse besprechen wollen. Wichtig ist, daß auch bei diesen Versuchen wiederum der Gehirnextrakt bei seiner Übertragung Schlafwirkung entfaltet. Schließlich haben wir dann noch rein physiologische Schlafzustände herangezogen und das Hirn von winterschlafenden Hamstern in der gleichen Weise extrahiert. Wenn wir dieses auf Katzen oder Kaninchen übertragen, so rief es bei diesen meist über mehrere Tage anhaltende Schlafzustände hervor, die dem Winterschlaf nicht nur wegen ihrer Länge, sondern auch wegen gleichzeitig damit einhergehender analoger Stoffwechselveränderungen wie Temperaturherabsetzung, Poikilothermie und äußerst geringer Gewichtsabnahme ähnelten. Auch hier müssen wir in diesem Zusammenhang auf unsere eingehende Mitteilung darüber verweisen. Aber es ist in unserem Zusammenhang diese Tatsache von allergrößter Bedeutung,

daß das Hirn auch im Schlafzustande spezifisch wirkende Schlafstoffe entwickelt, die bei anderen Tieren schlafauslösend wirken. Es reiht sich dieser Befund zwanglos in die Serie unserer bisherigen Erhebungen ein, daß bei verschiedenartigen Zuständen nervösen Geschehens diesen entsprechende spezifische Stoffe vom nervösen Gewebe gebildet werden. Wir werden weiter unten unter allgemeiner Berücksichtigung aller bisher darüber bekannten Tatsachen auf diese allgemeinen humoralen Möglichkeiten der Übertragung nervöser Wirkungen nochmals zurückkommen.

*Als Abschluß dieses Kapitels über die Spezifität der Stoffe können wir also feststellen, daß bei der Hirnreizung in der Hirnrinde, bei der Rückenmarksreizung im Rückenmark einerseits cerebrale Krampfstoffe, andererseits typische Rückenmarkskrampfstoffe entstehen. Im Schlafzustand dagegen entstehen im Gehirn typische Schlafstoffe.*

#### Nachweis der Krampfstoffe im Blut.

Alle bisher erörterten Versuche hatten zur Aufgabe, zu beweisen, daß die besprochenen Stoffarten in der Nervensubstanz selbst, d. h. einerseits im Gehirn, andererseits im Rückenmark nachweisbar sind. Dieser Beweis dürfte hingänglich erbracht sein. Wenn aber die Stoffe humorale Wirkungen entfalten sollen, so steht zu erwarten, daß sie auch im Blut oder anderen Körperflüssigkeiten auf irgendeine Weise nachweisbar sind. Wenn wir sie jedoch in den Körperflüssigkeiten nicht nachweisen können, so könnte dies immer noch seinen Grund in rein methodischen Mängeln finden, die beispielsweise darin bestehen könnten, daß sie in den einzelnen Körperflüssigkeiten in nicht genügend wirksamer Menge auffindbar sind.

Wir erwähnten ja schon anfangs, daß es uns z. B. nicht möglich gewesen war, mit dem Liquor krampfender Tiere oder des krampfenden Epileptikers gleiche Wirkungen zu erzielen wie mit unseren Krampfhirnextrakten. Woran dies liegt, vermögen wir vorläufig nicht zu entscheiden. Am naheliegendsten scheint uns die Erklärung, daß die von uns verspritzten Liquormengen vielleicht noch zu geringe waren, um wirksam zu sein. Die ideale Versuchsanordnung für diese Fragestellung wäre die, den Gesamtliquor des krampfenden Tieres durch das Zentralnervensystem des Versuchstieres kreisen zu lassen. Aber dies stößt auf ungeheure technische Schwierigkeiten, so daß wir uns die Frage vorlegten, ob es vielleicht möglich wäre, im Blut das wirksame Prinzip unserer Krampfstoffe nachzuweisen. Wie oben erwähnt, gelang es jedoch nicht, mit kleineren Blutmengen von frisch während des Krampfanfalles entnommenen Blut bei anderen Tieren Krampfwirkung zu erzielen. Aber auch hier schien uns der soeben für den Liquor besprochene Einwand durchaus gerechtfertigt. Wir mußten daher versuchen, möglichst mit dem Gesamtblut des Krampftieres das Versuchstier zu beschicken. Da wir außerdem wissen, wie flüchtig die Krampfstoffe sind, schien es uns auch erforderlich, das Blut des Spendertieres noch möglichst während

seines Krampfanfalles durch das betreffende Empfangstier kreisen zu lassen. Am meisten geeignet für diese Versuchsanordnung hielten wir das gravide Tier, da sich ja bei ihm die Herstellung jeglicher künstlicher Gefäßanastomosen erübrigt. Unter diesem Gesichtspunkt nahmen wir in 9 Versuchen an graviden Meerschweinchen, denen im Ätherrausch die Hirnrinde und die Feten in utero freigelegt wurden, elektrische Hirnreizungen vor. Reizte man nun die Hirnrinde der Mutter mit schwachem faradischen Strom, so daß sie gerade einen generalisierten Krampfanfall bekam, so konnte man sehr deutlich beobachten, daß langsam bei den Feten, die durch ihre Placenten mit der Mutter in direkter Verbindung standen, langsam Krämpfe auftraten.

Im allgemeinen setzten diese Krämpfe erst etwa 1—2 Min. nach Beginn des Anfalles der Mutter auf und zeigten keine Abhängigkeit davon, ob der Strom noch auf die Mutter einwirkte oder nicht. Häufig genug traten die Fetalkräämpfe sogar erst nach Absetzen des Stromes und nach Aufhören des Krampfanfalles der Mutter in Erscheinung. Nur einmal traten überhaupt keine Krämpfe bei den Feten auf, allerdings waren diese zu jung und unentwickelt, sogar noch völlig unbehaart und gerieten auch bei direkter Reizung ihres Hirnes selbst nicht in Krampfzustand. Der Anfallstyp dieser Feten war so, daß je nach ihrem Reifezustand nur einfache tonische Beugekrämpfe oder aber bei den reiferen Feten auch leicht klonische Krampferscheinungen zu beobachten waren. Im allgemeinen waren die Krampferscheinungen der Feten so stark und anhaltende, daß sie zum größeren Teil daran zugrunde gingen. Von 19 beobachteten Feten konnten nur 8 ihren Krampfanfall überleben. Die Lebensfähigkeit der einzelnen Tiere hing jedoch wohl weniger von der Intensität der durchgemachten Krämpfe, als von der Entwicklungsreife der einzelnen ab. Denn bei dem gleichen Wurf blieben immer die stärksten Tiere am Leben. Wurden diese nach dem Krampfanfall abgenabelt, so lebten sie weiter fort.

Nun wäre bei dieser Art der Versuchsanordnung der Einwand durchaus berechtigt, daß die Krampferscheinungen bei den Feten durch Ausbreitung elektrischer Stromschleifen vom Gehirn der Mutter aus über die gesamte Körperoberfläche bedingt wäre. Deswegen wurde die bipolare Elektrode auch an anderen Stellen des Körpers aufgesetzt, die sogar zu den Feten wesentlich näher liegen, so z. B. auf den Rücken, das Gesäß und die Bauchmuskulatur. Aber bei dieser Art der Stromapplikation war nichts von Krampferscheinungen sowohl bei der Mutter wie bei den Feten zu beobachten. Ein zweiter Einwand könnte der sein, daß die Ausbreitung des Krampfreizes von der Mutter zu den Feten auf rein nervösem Wege vor sich geht, so daß der Ausbreitungsmechanismus der Krampfwirkung gar nicht auf humoralem Wege vonstatten geht. Um diese Möglichkeit auszuschalten, wurde in 3 Fällen das Rückenmark der Mutter vor Beginn der Rindenreizung in Höhe der unteren Schulterblattränder durchtrennt. Der mütterliche Krampf bei der Rindenreizung spielte sich dann nur am Kopf und den oberen Extremitäten ab, während die Muskulatur des Bauches und der unteren Extremitäten schlaff blieben. Aber dennoch gerieten die Feten wieder zur gleichen Zeit in ganz die gleiche Art von Krämpfen, wie oben beschrieben. Diese Versuche beweisen damit eindeutig, daß die Ausbreitung des Krampfreizes also sicher nicht auf dem Wege über die anatomischen nervösen Leitungsbahnen, i. e. das Rückenmark, vor sich gehen kann. Es muß vielmehr ein humoraler Weg sein, den der Krampfreiz nimmt. Bei der Art der Versuchsanordnung am graviden Tier kann es also nur der Blutweg sein. Schalten wir ihn aus, so müßte also dieser geschilderte Krampfmechanismus bei den Feten nicht mehr zustande kommen können. Und dies ist auch tatsächlich der Fall.

Jedesmal wenn nach Auftreten der Krampferscheinungen bei den Feten die zugehörige Placentavene bei einem derselben abgeklemmt wurde, so sistierte bei diesem schlagartig der Krampf, während er bei den anderen Feten ungestört weiter fortduerte. Klemmte man dagegen die Aorta descendens der Mutter gänzlich ab, so sistierten die Krampferscheinungen bei allen Feten. Durch rechtzeitiges Lösen der Abklemmung der genannten Gefäße konnten die Krampferscheinungen bei den Feten wieder hergestellt werden, sofern sie nicht schon durch die Abklemmung asphyktisch geworden waren.

Das Resultat dieser geschilderten Versuche läßt sich somit dahingehend formulieren, daß die Ausbreitung des Krampfreizes von der gereizten Hirnrinde der Mutter auf dem Blutwege ihren Weg zu den Feten nimmt. Werden die zu den Feten führenden Blutwege ausgeschaltet, dann bleibt diese Wirkung aus. Dagegen ändert die Durchtrennung des mütterlichen Rückenmarkes an dem Ausbreitungsmechanismus dieser geschilderten Krampfwirkungen gar nichts. Es ist also aus diesen Versuchen schon anzunehmen, daß unter geeigneten Versuchsbedingungen unsere gefundenen Krampfstoffe doch im Blute nachweisbar sind. Ob das wichtige Prinzip dabei ist, daß die gesamte Blutmenge des Krampftieres auch das Versuchstier durchströmen muß, oder aber die Krampfstoffe an die anderen Bestandteile des Blutes als das Serum sich heften, können wir noch nicht entscheiden. Beide Möglichkeiten scheinen in jedem Falle gegeben, zumal wir mit Blutserummengen krampfender Tiere und Epileptiker, die nur einen Teil des Gesamtblutes ausmachten, wie oben erwähnt, keine derartigen Erfolge erzielen konnten.

*In jedem Falle stellen diese graviden Reizversuche den besten eindeutigen Beweis für das Übergehen der Gehirnkrampfstoffe in das Blut und deren dortige Nachweismöglichkeit dar.*

Ist dies wirklich der Fall, dann werden wir auch zu erwarten haben, daß die anderen von uns geschilderten Stoffe, wie Rückenmarkskrampfstoffe oder Schlafstoffe auf diese Weise im Blut nachzuweisen sind. Dadurch würde die allgemeine Tatsache der humoralen Ausschüttung derartiger nervöser Wirkungen eine wesentliche Stütze und Erweiterung erfahren.

Darum wurde in einer weiteren Reihe von 2 Versuchen bei der Meerschweinchenmutter der peripherie Anteil des durchschnittenen und isolierten Rückenmarkes faradisch gereizt. Das Rückenmarksende wurde möglichst weit herauspräpariert und isoliert, so daß ein Überspringen von Stromschleifen nach cranial unmöglich war. Die Feten wurden in der gleichen Weise wie bei den Hirnreizungsversuchen beobachtet. Etwa 1 Min. nach Einsetzen der mütterlichen Rückenmarkskrämpfe gerieten die Feten in ausgesprochenen Opisthotonus und bekamen deutliche Streckzuckungen in allen 4 Extremitäten. Diese waren äußerst feinschlägige und beschränkten sich vorwiegend auf die Zehen. Die Art dieser Krämpfe war durchaus überzeugend eine andere als die bei der Gehirnreizung der Mutter. Dies stand durchaus nicht von vornherein

zu erwarten, da über die verschiedenartige Krampffähigkeit ungeborener Feten bisher noch gar nichts bekannt ist. Jedoch ließ sich diese soeben geschilderte Differenzierung dieser beiden Krampftypen bei den Feten sehr gut treffen. Auch bei diesen Versuchen zeigte sich nun, daß nach Unterbindung der mütterlichen Blutwege zu den Feten die fatalen Krämpfe schlagartig sistierten. Ließ man eine genügend lange Erholungspause nach Beendigung dieser Rückenmarkskrämpfe eintreten und reizte dann den Cortex der Mutter, so konnte man schon im Gegensatz zu den vorherigen *Rückenmarkskrämpfen* bei den Feten wieder reine *Hirnkrämpfe* sich abspielen sehen, die sich besonders durch tonische Beugestellung von Rumpf und Gliedern von den unter Opisthotonus ablaufenden vorherigen Rückenmarkskrämpfen unterschieden. Daß dieser Unterschied zwischen Hirn- und Rückenmarkskrämpfen auch für den Feten durchaus charakteristisch ist, bewiesen uns Kontrollversuche bei abge- nabelten lebensfähigen Feten, wo sich bei direkter faradischer Reizung des Hirnes bzw. Rückenmarkes gleiche Erscheinungen fanden. Aber auf diese speziellen Fragen des Krampftypes beim Feten wollen wir in diesem Zusammenhang nicht näher eingehen, wenn sie auch ganz besonderes Interesse erheischen. Für unsere Aufgabe des Nachweises der Rückenmarkskrampfstoffe im Blut sind diese Versuche ja durchaus entscheidend. Es läßt sich eben dieses besprochene humorale Prinzip sicher allgemeiner auf eine Reihe von nervösen Wirkungen ausdehnen. Von gleichartigen Schlafversuchen haben wir jedoch vorläufig aus äußersten Gründen Abstand genommen.

Ehe wir jedoch zur Besprechung anderer Versuche übergehen, möchten wir in Anlehnung an diese soeben erörterten Befunde nur noch eine Frage diskutieren. Und das ist die, ob es nicht möglich ist, unsere bei Gravidien festgestellten Beobachtungen, wenn sie auch experimenteller Natur sind, in gewisser Weise doch für bestimmte Fragestellungen des Mechanismus des *eklaptischen* Anfalles zu verwerten. Denn die von uns getroffene Versuchsanordnung könnte man ja wohl durchaus mit Recht als einen „experimentell erzeugten eklaptischen Anfall“ bezeichnen. Wir sind uns bei dieser Behauptung zwar völlig aller der Einwände bewußt, die auf Grund der vielen Tatsachen gemacht werden können, die sich auf die mannigfaltige gefundenen Stoffwechselstörungen, Blutdruck und Nierenveränderungen usw. bei der Eklampтика stützen. Ebenso lassen sich auch hier wieder dieselben rein theoretischen Einwände machen, die wir anfänglich erörterten, als wir über die Frage uns auseinandersetzen, ob man bei dem durch elektrische Hirnreizung hervorgerufenen Krampfanfall von einem künstlich erzeugten epileptischen Anfall sprechen dürfe. Aber, da wir ja nach allen neueren Untersuchungen jeden Krampfanfall nur als ein bestimmtes Symptom anschauen dürfen, das unter ganz besonderen Bedingungen bei besonders krampfbereit prädestinierten Individuen auftritt, und durch eine besondere irritative Noxe (*Foerster*)

ausgelöst wird, so sind wir vielleicht doch unter diesen Vorbehalten berechtigt, diesen Vergleich durchzuführen. Denn ob nun der letzte krampfauslösende Faktor in irgendeiner besonderen dazukommenden Stoffwechselveränderung besteht oder aber wie in unserem Falle in dem künstlich gesetzten faradischen Reiz, spielt ja zweifellos für den Mechanismus und Ablauf des Krampfes selbst keine wesentliche Rolle. Dieser ist wohl beim Epileptiker, bei der Eklamptika und nach Hirnreizung ganz der gleiche, wie wir es ja von den zahlreichen Beobachtungen beim Menschen beispielsweise bei der Krampfauslösung durch den elektrischen Strom wissen. Aus diesem Grunde geben unsere Versuche vielleicht doch einen Hinweis auf das Verhalten des Feten während des eklamptischen Anfalles der Mutter. Erscheint es ja doch durchaus naheliegend, daß er im eklamptischen Anfall in utero selbst ebenfalls einen Krampfanfall durchmacht. In der Literatur der Eklampsie ist unseres Wissens über diese Frage bisher überhaupt noch nichts bekannt. Man weiß nur, daß ein immerhin sehr hochgradiger Prozentsatz der Kinder Eklamptischer tot geboren werden. So stellte beispielsweise *Entres* fest, daß von 260 Kindern Eklamptischer schon 77 bei der Geburt starben, was also ungefähr einen Prozentsatz von 30 entspricht. Ebenso fand *Naugarten* bei Eklamptikern ein Drittel totgeboren. Völlig ungeklärt ist jedoch, woran die Kinder eigentlich sterben, ob an gewöhnlicher Asphyxie, die durch die starke Uteruskompression im Krampf der Mutter hervorgerufen wird, oder etwa dadurch, daß die Kinder selbst in utero genau so wie die Mutter Krämpfe haben und an diesen zugrunde gehen. *Esch* meint, daß sie im allgemeinen unmittelbar durch die Krankheit der Mutter sterben, allerdings bestehe die Möglichkeit, daß auch irgendeine indirekte Wirkung dabei sei. Nach unseren Untersuchungen jedoch möchten wir annehmen, daß auch beim Menschen ganz die gleichen Verhältnisse bestehen, wie wir sie experimentell beim Tier beobachten konnten. Das hieße also, daß der Fet in utero während des eklamptischen Anfalles der Mutter ebenfalls Krämpfe bekommt, und diese häufig zu seinem Tode führen. Die Möglichkeit, daß außerdem noch asphyktische Faktoren gleichzeitig eine Rolle spielen, läßt sich trotzdem damit in Einklang bringen. In unseren Versuchen zeigte sich übrigens, daß die beschriebenen Krampferscheinungen der Feten immer beobachtet werden konnten, unabhängig davon, ob sie noch im völlig unversehrten, uneröffneten, freigelegten Uterus lagen oder nach Eröffnung des Uterus und Entfernung der Amnionhülle nur durch ihre Placenten mit der Mutter in Verbindung standen. Um auch noch die Möglichkeit irgendeines an und für sich nicht anzunehmenden Einflusses durch die Laparatomie auszuschalten, beobachteten wir in einem Versuche eine gravide Katze vor dem Röntgenschirm und reizten lediglich das Gehirn. Man konnte die Feten röntgenologisch an ihren Köpfen und Extremitäten ganz gut beobachten. Etwa 30 Sek. nach Beginn der mütterlichen Krampfentladungen sah man bei

ihnen tonisch ablaufende, langsame, rhythmische Beugezuckungen. Unter noch einfacheren Versuchsbedingungen ließ sich somit das gleiche Prinzip bestätigen. Daß es sich jedoch nicht nur etwa auf die niedere Tierreihe allein beschränkt, was ja bei der größeren Krampfempfindlichkeit der niederen Säuger durchaus möglich wäre, beweist ein gleichartiger Versuch mit einem graviden Hund. Auch hier gerieten die beiden Feten kurze Zeit nach Beginn des Krampfanfalles der Mutter in vorwiegend tonische Beugekrämpfe. Es wäre also schon sehr verwunderlich, wenn sich dieser Krampfmechanismus beim Menschen plötzlich ganz anders verhalten sollte als beim Tier. Denn wir kennen ja bezüglich des allgemeinen Krampfmechanismus lediglich Unterschiede im *Anfallstyp* zwischen Menschen und Tier, während die sonstigen Krampfgesetze für beide die gleichen sind. Der übereinstimmende Befund unserer gefundenen Krampfstoffe bei Mensch und Tier stellt ja ebenfalls einen Beweis dafür dar. In jedem Falle glauben wir wenigstens, aus diesen unseren Befunden soviel sagen zu dürfen, daß auch im eklamptischen Krampfanfall Hirnkampfstoffe auf dem Wege über das Blut zum Feten gelangen und diesen ebenfalls in Krämpfe versetzen. Daß er an diesen Krämpfen sicher gelegentlich zugrunde gehen kann, erscheint uns durchaus nahe liegend. Wenn wir durch diese Dinge auch die Ätiologie der Eklampsie nicht klären können, so können sie aber vielleicht doch einen Teil der früher von anderen Autoren schon gefundenen humoralen Veränderungen erklären. So glaubte *Young*, daß die Eklampsie durch toxische Produkte im mütterlichen Blut hervorgerufen würde, die infolge unterbrochener Blutversorgung degenerierter Plazentarstücke entstehen. *Levy-Sclal* und *Tzanck* fanden ebenfalls im Blute der Eklamptika ein kreisendes Gift, daß konvulsibel und anaphylaktisch wirkt. Da Plazentarextrakt gleichartig wirkte, glaubten sie, daß dieser das gleiche Gift enthalte. *Hülse* fand im Blute Eklamptischer sogar chemisch genauer definierte, peptonartige Stoffe, die sich bei normalen Schwangeren nicht finden ließen. Er meint, daß diese die Eklampsie bedingen. *Theobald* hielt es für möglich, daß die eklamptischen Anfälle durch ein direkt auf das Zentralnervensystem wirkendes Toxin verursacht seien. Ebenso ist die Ansicht *Heynemanns* und auch *Caffiers* der mit der Existenz von Giftstoffen bei der Eklampsie rechnet, die sich zwar in Analogie zu den *Bummschen* Befunden durch Transfusion großer Blutmengen nicht nachweisen ließen, da sie nach seiner Ansicht zu schnell an die Gewebe gebunden werden und daher gleich aus der Blutbahn verschwinden. Vorsichtiger äußert sich *Bachmann*, der meint, daß nur bei Epilepsie-Bereiten eklamptische Krämpfe auftreten, die durch direkt oder indirekt aufs Zentralnervensystem wirkende biologische Einflüsse — Hormone oder Toxine — ihren letzten Anstoß erhalten.

Jedoch stützen sich alle diese Arbeiten nur auf Befunde, die *nach* Ausbruch der Eklampsie erhoben wurden. Ob sie dagegen auch schon

vorher, ehe es zum Ausbruch der Anfälle kommt, bestehen, ist nicht erwiesen. Dadurch ist natürlich auch kein Beweis dafür erbracht, daß diese von den genannten Autoren gefundenen toxischen Stoffe ätiologische Bedeutung für die Eklampsie haben, genau so wie wir dies ja auch für unsere Befunde schon betonten. Wir halten es aber für durchaus möglich, daß sie den von uns im Krampfanfall gefundenen Hirnkampfstoffen entsprechen.

Wenn wir also auch mit unseren Versuchen keine neuen ätiologischen Gesichtspunkte für die Eklampsie erbringen können, so werfen *sie doch ein neues Licht auf den Krampfmechanismus von Mutter und Kind während des eklampischen Anfallen*. Es wird die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, diese am Tier gefundenen Beobachtungen auch am Menschen zu erhärten, denn danach werden sich für die Klinik der Eklampsie gewiß neue therapeutische Fragestellungen und Möglichkeiten ergeben.

Ebenso erwähnenswert scheinen uns außerdem noch die Beobachtungen, die wir an den Tieren erheben konnten, die am Leben blieben, nachdem sie infolge des Krampfanfalles der Mutter selbst Krämpfe durchgemacht hatten. Ein Teil von ihnen bekam nämlich nach ihrer Abnabelung an den nächstfolgenden Tagen wiederholte Nachkrämpfe. Von den 8 am Leben gebliebenen jungen Meerschweinchen hatten 2 im Verlauf der folgenden Tage nochmals wiederholte Krämpfe. Ebenso bekamen die 2 jungen Hunde der gereizten Mutter in der Folgezeit nach ihrer Spontangeburt noch häufige Anfälle. Die Mutter selbst hatte im Anschluß an die einmalige Rindenreizung ebenfalls späterhin häufige epileptische Anfälle bis zur Geburt der beiden Jungen gehabt. Einer der beiden jungen Hunde ging sogar 20 Tage nach seiner Geburt (55 Tage nach der erstmaligen Hirnreizung der Mutter und seinem 1. Anfall) an einem schweren Status epilepticus zugrunde. Wir müssen also sagen, daß diese Jungen durch den einmaligen, im Anschluß an den mütterlichen Krampfanfall aufgetretenen Anfall epilepsiekrank geworden sind und einer von ihnen an dieser Krankheit sogar gestorben ist.

In der menschlichen Pathologie sind analoge Verhältnisse nur wenig bekannt. Daß die Kinder Eklamptischer nach ihrer Geburt noch weiter Anfälle bekommen, wurde zwar gelegentlich beschrieben, gehört jedoch wohl zu den Seltenheiten (*Esch, Schmidt, Wilke, Woyer, Loebel, Schwarzkopf* und *Wyrwicki*). Diese wenigen menschlichen Beobachtungen, die in Analogie zu unseren am Tier gefundenen stehen, erlauben uns wohl nur den einen Schluß, daß es durch die humorale Übertragung der Krampfwirkung von der Mutter auf die Feten nicht nur zu einer einmaligen Anfallsauslösung kommt, vielmehr wird bei einem Teil von ihnen hierdurch eine prädisponiert vorhandene Epilepsiebereitschaft manifestiert, dadurch, daß ihre schon vorhandene Krampfbereitschaft erhöht wird. In ganz dem gleichen Sinne spricht ja auch die oben eingehend besprochene Tatsache, daß alle unsere einmal durch Krampf-

hirnextrakt in Krampf versetzten Versuchstiere später epilepsiekrank (*Muskens*) wurden. Für ganz ausgeschlossen möchten wir es allerdings nicht halten, daß vielleicht doch unter gewissen Umständen durch die Krampfstoffe bei den Feten eine Epilepsiekrankheit direkt erzeugt wird.

Wir sehen aus all diesen zahlreichen Analogien zwischen epileptischen und eklamptischen Krampfanfallsmechanismen, daß beide doch einander sehr eng verwandt sind, zum mindesten ist ihr Verlaufsmechanismus ganz der gleiche, nur erfolgt ihre Auslösung unter verschiedenartigen Bedingungen. *Abadie* kommt in seinem großen Referat über die Epilepsie des Jugendalters auf Grund einer großen Anzahl von klinischen Beobachtungen zu ganz den gleichen Schlußfolgerungen.

### Humorale Krampfwirkungen am selben Tier.

Nachdem es erst einmal gelungen war, humorale Krampfwirkungen im Gravidenreizversuch für Gehirn- und Rückenmarkskrampf sicherzustellen, ergaben sich hieraus neue Fragestellungen über den Ablauf nervöser Mechanismen im Organismus, die auf humoralem Wege geschehen. Sehen wir erst einmal, daß nervöse Reize durchaus nicht allein an die anatomischen nervösen Leitungsbahnen gebunden sind, sondern auch beispielsweise auf dem Blutweg zur Wirkung gelangen können, so steht zu erwarten, daß nicht für jeden nervösen Reiz die Integrität der nervösen Leitungsbahnen vorhanden sein muß, damit er seine Wirkung entfalten kann. Wichtig bleibt nur, daß der Reizreceptor, das Empfangsorgan, reaktionsfähig ist.

Von diesen Gedankengängen ausgehend überlegten wir uns, ob beispielsweise der Hirnkampfreiz nach Unterbrechung der Rückenmarksbahnen auf humoralem Wege noch imstande ist, das durchtrennte Rückenmark und damit die ihm zugehörigen Körperabschnitte in Krampferregung zu versetzen. Kurz ausgedrückt, hieße das also, ob bei durchtrenntem Rückenmark faradische Hirnreizung doch noch Krampfentladungen an den denervierten Abschnitten des Körpers hervorrufen kann.

Damit kommen wir zunächst zu der Frage, ob das Rückenmark überhaupt nach seiner Durchtrennung allein noch krampffähig ist. Unsere oben angeführten zahlreichen Versuche mit Reizung des durchtrennten Rückenmarksendes haben diese Frage schon weitgehend bejaht. Auch besagten sie, daß das Rückenmark bei seiner Reizung sogar sich selbst aktiv durch die Bildung von spezifischen Rückenmarkskrampfstoffen beteiligt, also sicher nicht nur Reizleitungsaufgaben erfüllt. Beim Menschen sind unseres Wissens nach Transsektio medullae spinalis bisher Krämpfe in den unteren Extremitäten nicht beobachtet worden. Jedoch ist diese Kombination von Epilepsie und gleichzeitiger Rückenmarksdurchtrennung wohl eminent selten. Beim Tier ist wohl erstmalig 1844 von *Marshal-Hall* beobachtet worden, daß nach Transsektio auch in den unteren Extremitäten noch Verblutungskrämpfe

auftreten können. Nur *Kussmaul* und *Tenner* konnten diesen Befund nicht bestätigen. Alle anderen Untersucher dagegen wie *Feusberg*, *Luchsinger*, *Schroff*, *Magnan*, *Jackson* und *Horsley*, *Gottlieb*, *Turtscheminow*, *Bethe*, *Förster* und *Ozorio de Almeida* machten die gleiche Beobachtung wie die erstgenannten Autoren. Einerseits konnten sie durch Erzeugung einfacher Erstickungskrämpfe oder durch pharmakologische Beeinflussung und schließlich durch Abkühlung des isolierten Rückenmarkes das Erhaltensein seiner Krampffähigkeit unter Beweis stellen. Wir stellten uns also zur Aufgabe, bei faradischer Hirnreizung nach Durchtrennung des Rückenmarkes auf das Auftreten etwaiger Krampferscheinungen an den unteren Extremitäten zu fahnden.

Zunächst wurde ein Vorversuch am Meerschweinchen gemacht, bei dem im Ätherrausch das Rückenmark in Höhe der unteren Schulterblattränder durchtrennt und gut vom kranialen Stumpfe isoliert wurde. Sodann wurde das freigelegte Hirn 10 Min. lang ununterbrochen faradisch gereizt. Im Verlaufe der ersten etwa 7 Min. traten lediglich starke Krampfentladungen im Bereich des Kopfes und Gesichtes sowie der oberen Extremitäten auf. Nach diesen ersten 7 Min. konnte man bei genauer Beobachtung auch an den unteren Extremitäten ganz feine krampfartige Streckzuckungen beobachten, die ganz rhythmischen Charakter trugen.

Daß sie nicht etwa nur Folgeerscheinungen der vorher stattgehabten Rückenmarksdurchtrennung waren, dürfte schon dadurch bewiesen sein, daß sie ja während der ersten 7 Min. nicht zu beobachten waren. Jedoch war diese eine Beobachtung allein nicht beweisend genug. In einem nächsten Versuche an einer Katze, der rein technisch ganz gleichartig ausgeführt wurde, ließen sich nach 20 Min. langer Krampfentladung an Kopf, Gesicht und oberen Extremitäten wiederum an den beiden unteren Extremitäten ganz feine ziemlich schnell verlaufende Streckzuckungen feststellen, die sich auch auf den Schwanz mit erstreckten. Der Einwand etwaiger rein mechanischer Erschütterungen, die dieses Bild hätten vortäuschen können, ließ sich durch entsprechende Veränderungen in der Lagerung des Körpers usw. mit Leichtigkeit ausschalten. Während bei dieser ersten Katze die Krampferscheinungen an den unteren Extremitäten nach vorheriger Rückenmarksdurchtrennung zwar deutliche, aber immerhin sehr geringgradige waren, konnten wir bei einer zweiten Katze wesentlich deutlichere Beobachtungen machen, nachdem die Rückenmarksdurchtrennung schon 5 Tage vor der Gehirnreizung vorgenommen war. Bei ihr setzten die beschriebenen Krampfzuckungen in den unteren Extremitäten schon nach 10 Min. Hirnreizung ein. Die Intensität der Krampfzuckungen war auch eine viel stärkere, wenngleich sich ihr qualitativer Charakter nicht von dem der ersten irgendwie unterschied. Auch *Luchsinger* konnte ähnliches beobachten, indem bei seinen Versuchstieren direkt im Anschluß an die Rückenmarksdurchschneidung sichtbare Erstickungskrämpfe nicht häufig zu sehen waren, während sie nach 24 Stunden und längerer Zeit sehr deutlich in Erscheinung traten.

In einem dritten Versuche wurde einer Katze zunächst 18 Tage nach der Rückenmarksdurchschneidung ein etwa  $\frac{1}{2}$  cm langes Stück des durchtrennten distalen Rückenmarksendes zur mikroskopischen Untersuchung entnommen. Diese ergab im Chrom-Osmiumpräparat eine beginnende Degeneration in der Peripherie und im Gollschen Hinterstrang. Im Fettpräparat fanden sich auch schon vereinzelte Fettzellen. Bei dieser dritten Katze nun nahmen wir 28 Tage nach der Rückenmarksdurchtrennung erst die faradische Hirnreizung vor, weil es uns wichtig erschien, die Intensitätszunahme der Krämpfe in Abhängigkeit von der Zeit nach der Rückenmarksdurchtrennung festzustellen. Das Tier befand sich zu dieser Zeit schon in einem Zustande sehr starker Reflexübererregbarkeit. Auf jeden sensiblen Reiz an den unteren Extremitäten traten in diesen lebhaften Reflexzuckungen auf, die zum Teil den Charakter echter Laufbewegungen trugen. Schon deshalb stand zu erwarten, daß bei diesem Tier die Krampferscheinungen in den unteren Extremitäten bei der besprochenen Versuchsanordnung noch entsprechend stärker als bei den beiden anderen Tieren sein würden. Und tatsächlich traten schon etwa  $\frac{1}{2}$  Min. nach Beginn der Hirnreizung und der Krampfzuckungen in Gesicht, Kopf, Vorderbeinen und an den hinteren Extremitäten äußerst lebhafte und starke Streckkrämpfe auf, die die elektrische Hirnreizung noch lange Zeit überdauerten. Der Freundlichkeit von Herrn Prof. *Steinhausen* (Greifswald) und besonders von Herrn Dr. *Richter* verdanken wir Aktionsstromableitungen, die während des Versuches vom Gastrocnemius dieser Katze gemacht wurden. Auf ihnen sieht man deutliche Krampfströme mit entsprechender Frequenz. Hatten wir auch in den beiden ersten besprochenen Versuchen das Rückenmark genügend peinlich isoliert, so war in diesem Versuche der Abstand zwischen proximalem und distalem Rückenmarksende durch die vorherige Excision  $\frac{1}{2}$  cm groß, so daß die Möglichkeit des Überspringens von Stromschleifen, die die Krämpfe etwa hätten auslösen können, einwandfrei ausgeschaltet war. Dazu kam noch, daß man bei diesem Tier die ganz gleichen Krampferscheinungen an den unteren Extremitäten beobachten konnte, wenn man nach Kompression der Luftröhre Asphyxie auftreten ließ; auch dann traten erst isolierte Krämpfe in den oberen, später erst in den unteren Extremitäten auf.

Wie sich die gleiche Wirkung nach Erzeugen von Asphyxie entwickelt, läßt sich nicht ganz einfach erklären insofern nämlich, als zweierlei Möglichkeiten bestehen. Entweder wird das periphere Rückenmarksende schon allein durch die in der Asphyxie auftretenden anoxämischen Blutveränderungen bis zur Krampfentladung gereizt, oder aber der Reiz der Asphyxie löst zunächst primär am Gehirn asphyktische Krämpfe aus, in deren Verlauf dann unsere besprochenen Krampfstoffe vom Hirn gebildet werden und dann auf humoralem Wege in das Rückenmark gelangen. Dieser letztere Weg scheint uns schon deshalb der

wahrscheinlichere, weil wir ja beobachteten, daß während der Asphyxie zunächst nur an den vorderen Extremitäten Krämpfe auftraten, während die hinteren Extremitäten hingegen erst längere Zeit später krampften. Es ist ja auch durchaus verständlich, daß der von uns geschilderte humorale Krampfmechanismus bei jeder Art von Krampf —, gleichgültig wodurch er ausgelöst ist —, ganz der gleiche ist.

In Anlehnung an die oben beschriebenen Versuche mit Abklemmung der Blutzufuhr, nahmen wir auch in dieser Versuchsserie einen solchen vor, um sicherzustellen, daß die Ausbreitung des Krampfreizes zu den unteren Extremitäten auch wirklich auf dem Blutwege erfolgt. Bei einer Katze, bei der die Rückenmarksdurchtrennung 4 Wochen zurückgelegen hatte, schalteten wir während der Hirnreizung vorübergehend die Blutzufuhr nach den unteren Körperabschnitten und dem durchschnittenen Rückenmarksende durch Abklemmung der Aorta descendens aus. Zunächst wurde das Hirn bei intakter Blutzufuhr längere Zeit gereizt, und es traten dann auch an den unteren Extremitäten 5 Min. danach die genannten Krampfzuckungen auf. Unter Beibehaltung der sonst gleichen Versuchsbedingungen, also auch Fortdauern der Hirnreizung, wurde nun die Aorta descendens abgeklemmt und wenige Augenblicke danach sistierten die Krämpfe an den unteren Extremitäten, während die an den oberen Extremitäten unverändert anhielten. Löste man die Absperrung der Blutzufuhr wieder, so traten auch die Krämpfe an den unteren Extremitäten sofort wieder auf. Zur Kontrolle wurden auch hier Aktionsstromableitungen mit dem Saitengalvanometer gemacht, die die Beobachtungen graphisch bestätigten.

Ein Zweifel daran, daß also auch in diesen Versuchen *das Blut den Krampfreiz zu den ihrer nervösen Verbindungsbahnen zum Gehirn enthobenen peripheren Körperabschnitten trägt*, dürfte wohl nicht bestehen.

Jedoch eine Frage bleibt in diesen Versuchen noch ungeklärt, nämlich die, durch was für eine Art von Krampfstoffen das periphere Rückenmarksende eigentlich in Krampferregung versetzt wird. Sind es die Hirnkrampfstoffe selbst, die bei der elektrischen Reizung des Gehirnes entstehen, oder vielleicht Rückenmarkskrampfstoffe, die im proximalen Anteil des bei der Hirnreizung mitgereizten Rückenmarksanteiles nach unseren früheren Untersuchungen gleichzeitig gebildet werden. Jedoch ist diese Frage ganz spezieller Natur und von untergeordneter Bedeutung für das Problem des Mechanismus der humoralen Krampfausbreitung.

Durch alle diese vorangegangenen Versuche, die zur Entscheidung über die besprochenen humoralen Fragen der Ausbreitungsart unserer Krampfstoffe geführt haben, muß sich unsere Aufmerksamkeit zwangsmäßig auf einen völlig neuen Gesichtspunkt lenken, der sich auf die Frage des allgemeinen üblichen Types der Krampfentladung überhaupt richtet. Denn wenn unsere Krampfstoffe allgemein im Blut des krampfenden Organismus zirkulieren, so müssen wir daran denken, ob nicht diese

humoralen Abläufe auch schon den einmaligen Krampfanfallsverlauf in seiner Ausbreitung bestimmen. Beispielsweise ist es ja danach möglich, daß für das Zustandekommen eines generalisierten Anfalles bei anfänglichem Halbseitenanfall diese unsere humoralen Faktoren mit entscheidend sind. Hatten schon frühere Untersuchungen beweisen können, daß nicht allein die Integrität der interhemisphäralen Bahnen für den Anfallsverlauf bestimmt ist, so ist durch die Untersuchungen der letzten Jahre, insbesondere durch *Foerster* und *Spielmeyer*, die Bedeutung der Abhängigkeit vom Gefäßverlauf herausgestrichen worden. Durch unsere Befunde jedoch wird es wahrscheinlich, daß dazu eben auch noch die genannten Faktoren der Krampfreizausbreitung auf dem Blutwege eine wichtige Rolle mitspielen. Ist es aber wirklich möglich zu beweisen, daß tatsächlich bei Krampfentladung einer Hemisphäre sich dieselbe nur auf dem Blutwege auf die andere Hemisphäre übertragen läßt? Um dies zu entscheiden, müßte man eine vollkommene Trennung aller Verbindungen zwischen den beiden Gehirnhälften vor Beginn eines Halbseitenanfalles ausführen. Kommt es auch dann noch zu einem generalisierten Anfall, dann läßt sich diese Frage bejahen.

Ähnliche Untersuchungen wurden in den letzten Jahren häufig vorgenommen, jedoch im allgemeinen immer nur nach experimenteller Ausschaltung einzelner Abschnitte der Verbindungen zwischen beiden Gehirnhälften. So fand als erster *Albertoni*, daß nach Exstirpation der motorischen Zone einer Hemisphäre durch elektrische Reizung der anderen doch noch allgemeine Krämpfe auszulösen sind. Ähnlich waren die Befunde *Unverrichts*, der weder nach Ausschaltung einzelner Rindenpartien, noch nach Balkenzerstörung eine Beeinflussung des Types der generalisierten Rindenkrämpfe fand. *Horsley* und *Schäfer* erzielten dagegen nach Balken- und Commissurendurchtrennung homolateral nur schwache tonische Krampferscheinungen, dagegen kontralateral kombinierte tonisch-klonische Rindenreizeffekte. Isolierte Pedunculusdurchschneidung veränderte in Versuchen von *Economio* und *Karplus* die Rindenreizerfolge nicht. Nach Balkendurchtrennung konnte *Karplus* weiter generalisierte Krampferscheinungen feststellen. Auf Grund von Halsmarkdurchschneidungsversuchen nimmt er an, daß die Krampferregung in tiefer gelegenen Hirnabschnitten verläuft und sicher nicht im Rückenmark die Mittellinie überschreitet. Ähnlich sind die Untersuchungsergebnisse von *Spiegel*, der weder eine Beeinflussung der generalisierten Krampfausbreitung nach Balkendurchtrennung noch nach Zerstörung der fronto- und temporo-pontinen Bahnen fand. Auch das Rautenhirn sei für die Ausbreitung des epileptischen Krampfes sicher nicht allein verantwortlich. Durchtrennte er nämlich einen dieser genannten Abschnitte, so kam es trotzdem immer zu generalisierten Anfällen. Er glaubt deshalb, daß bei einseitiger Rindenreizung eine bestimmte Blutfülle des Gehirns für die Generalisierung des Anfalltypes notwendig sei, außerdem

aber steige der Krampfreiz zu tieferen motorischen Zentren (Rhombencephalon) herab und greife von dort rückläufig auf die Rinde der anderen Seite über. Der Brücke komme sicher für die Ausbreitung des Anfalles eine gewisse Bedeutung zu. Im Zusammenhang mit den *Speransky*-schen Untersuchungen fand *Fedoroff*, daß nach einseitiger Hemisphärenexstirpation und anschließender Vereisung der erhaltenen Sehrinde generalisierte Krampfanfälle auftreten. Das gleiche beobachtete er auch dann, wenn er ein- oder doppelseitige Exstirpationen der motorischen Rinde vornahm. Auch *Bertha* sah nach Exstirpation einer Hemisphäre noch beiderseitige tonische Krämpfe auftreten. Rein klonische Krämpfe dagegen sollen bei intakter Pyramidenbahn nach Spaltung des Mittelhirnes nach den Untersuchungen von *Pike* und Mitarbeitern nur noch auftreten. So interessant auch alle diese einzelnen Untersuchungen sind, können sie doch nicht mit genügender Exaktheit unsere genannte Fragestellung klären. Denn in allen diesen Versuchen wurde ja immer nur ein *Teil* der interhemisphäralen Bahnen durchtrennt, so daß stets noch irgendwelche restlichen Verbindungen übrig blieben, die für die Bahnung des einseitigen Krampfanfalles zur anderen Seite in Frage kamen. Nur wenn die *gesamten* Verbindungsmöglichkeiten zwischen den beiden Gehirnhälften ausgeschaltet sind, läßt sich diese Frage einwandfrei beurteilen. Dazu ist es also auch nötig, daß die tieferen Hirnabschnitte durchtrennt werden. Wenngleich dies technisch natürlich mit gewissen Schwierigkeiten verbunden ist, so kann nur aus einem solchen Versuche ein einwandfreies Urteil gefällt werden, ob und wie dann noch nach einseitiger Hemisphärenreizung ein generalisierter Anfall zustande kommen kann. Da aber diese Fragestellung uns nicht nur in diesem Zusammenhange, sondern überhaupt ganz allgemein gesehen äußerst wichtig und entscheidend erschien, führten wir einen derartigen Versuch bei einem größeren Hunde aus.

In tiefer Pernoktonnarkose wurde der ganze Balken durch Schlitzung getrennt, sodann nach Unterbindung des Sinus longitudinalis inferior und Sinus transversus nach Spaltung des Kleinhirnwurmes der gesamte Hirnstamm sowie die Brücken bis zum oberen Pol der Medulla oblongata medium senkrecht gespalten. Nach dieser Hirnstammpaltung schwand das Bewußtsein des Tieres, es trat vorübergehende Atemlähmung auf, die jedoch dann langsam zurückging und von einer rein automatischen Atmung abgelöst wurde. Gleichzeitig traten deutliche Streckreflexe in allen 4 Extremitäten auf, die links etwas deutlicher als rechts waren. Auch nach Abklingen der Narkosewirkung blieb der Hund schweißbewußtseinsgetrübt. Er war völlig astatisch und abasisch, der Kopf wurde meist nach links gedreht gehalten, ebenso die Augen. Sämtliche 4 Extremitäten befanden sich in ständiger ausgesprochener Streckstellung. Die *Magnus*schen Beugereflexe und Streckreflexe ließen sich gut auslösen, ebenso fanden sich tonische homolaterale Halsreflexe, die bei Drehung des Kopfes auslösbar waren. Auf jeden peripheren Reiz hin traten deutliche Streckreflexe in allen 4 Extremitäten auf. In diesem bewußtseinsgetrübten Zustande wurde nun durch einseitige faradische Hemisphärenreizung untersucht, ob dieser Reiz sich nur auf eine Hemisphäre beschränkte, d. h. nur einseitige Krämpfe zur Folge hat oder aber auch auf die andere Seite übergreift. Es wurde die linke

Hemisphäre in Höhe der vorderen Zentralwindung mit sehr schwachem faradischem Strom gereizt. Anfänglich traten nur leichte Beugezuckungen in der gleichseitigen linken vorderen Extremität, dann auch in der hinteren Extremität auf. Diese nahmen langsam an Intensität zu und gingen allmählich in typische Laufkrämpfe über, die sich auch zunächst nur auf die linke Seite beschränkten. Der elektrische Reiz selbst, der nur 10 Sek. appliziert worden war, war zu dieser Zeit schon längst abgesetzt worden. Diese linksseitigen Laufkrämpfe hatten raschen und durchaus rhythmischen Charakter und stellten sich nach etwa 1 Min. Dauer auch auf der anderen rechten Seite ein. Wichtig war nun zu beobachten, daß das gesamte Krampfgepräge beider Körperhälften durchaus nicht etwa typisch alternierend, dem Laufrythmus des Tieres entsprechend war, sondern beide Körperhälften krampften in völlig regellosester Weise völlig unabhängig voneinander. Im Verlaufe dieses eingetretenen generalisierten Krampfes konnte man später auch noch feinschlägige Streckzuckungen besonders in den vorderen Extremitäten wahrnehmen. Die generalisierten Krämpfe hielten 1 Min. unverändert an. Dann hörte der geschilderte Anfall von alleine auf und es zeigten sich nur noch gelegentliche Nachzuckungen von vorwiegend Strecktyp. 3 Min. nach dem ersten Anfall trat ein spontaner zweiter Anfall auf, ohne daß nochmal elektrisch vorher gereizt worden war. Diesmal trat der Anfall gleichzeitig auf beiden Seiten auf und zeigte keinen wesentlichen Unterschied gegen den erst beschriebenen. Nach  $\frac{1}{2}$  Min. Dauer hörte dieser Anfall wieder auf.

Nachdem gar keine Krampfzuckungen mehr bei dem Tier zu beobachten waren, wurde die rechte Hemisphäre mit dem faradischen Strom gereizt, um etwaige Unterschiedlichkeiten bei verschiedenseitiger Reizung auszuschließen. Diese ließen sich jedoch nicht feststellen, sondern es zeigten sich die ganz gleichen Verhältnisse wie bei der linksseitigen Hemisphärenreizung mit dem Unterschied, daß diesmal anfänglich während der ersten Minute nur die rechte Seite krampfte und später die Krämpfe auf die linke Seite übergingen. Auch die zeitlichen Verhältnisse bei diesem Versuch waren ganz ähnliche.

Nach diesem Versuche wurde das Tier sofort, noch bewußtlos, getötet und durch Hirnsektion die beschriebene komplett Durchtrennung der oben aufgeführten Hirnschnitte bestätigt. Es zeigte sich lediglich, daß der Durchtrennungsschnitt durch den Hirnstamm etwas nach links über die Mittellinie heraus abgewichen war, was jedoch belanglos ist.

Was besagt uns nun dieser Versuch? Einerseits sehen wir, daß bei völliger Ausschaltung der Verbindungsbahnen zwischen beiden Groß- und Kleinhirnhälften die einseitige Rindenreizung zu homolateralen Krampferscheinungen führt. Ob dieser homolaterale Krampferfolg allerdings durch Reizung der Rinde selbst oder vielleicht subcorticaler Abschnitte zustande kommt, können wir daraus nicht sagen. Die Tatsache, daß bei dieser Reizung keine typischen Rindenkrämpfe von echt tonisch-klonischem Charakter auftreten, weist allerdings mehr auf tiefer gelegene Hirnabschnitte hin. Auch kennen wir ja rein anatomisch genügend homolaterale extrapyramidalen Bahnen, während uns solche zur Rinde führenden pyramidalen Bahnen bisher nicht bekannt sind. Wahrscheinlicher ist daher, daß diese homolateralen Krämpfe durch die Krampferregung subcorticaler Abschnitte zustande gekommen sind.

Das Hauptergebnis dieses Versuches aber ist das, daß bei vollkomener Ausschaltung aller Verbindungsbahnen zwischen Klein- und Großhirnhemisphären der anfänglich nur homolaterale Krampfanfall, durch

einseitige faradische Hirnreizung ausgelöst, auch nach längerer Zeit auf die andere Körperhälfte übergreift. D. h. also, daß der Krampfreiz doch noch unter diesen Bedingungen zu der anderen Hirnhälfte gelangt. Denn schon nach den Untersuchungen von *Karplus*, der zeigen konnte, daß das Halsmark für die Ausbreitung des Krampfanfalles von einer Seite zur anderen nur eine bedingte Rolle spielt, ist anzunehmen, daß auch in diesem Versuche das Halsmark oder die Oblongata nicht für diesen Mechanismus verantwortlich zu machen sind. Auch spricht dagegen, daß ja die Krampferscheinungen erst längere Zeit nach Absetzen des faradischen Reizes von der gereizten Seite auf die andere Seite übergingen, während ja sonst ein fokaler Anfall, der durch elektrische Reizung ausgelöst wird, sich äußerst schnell auf die andere Hemisphäre ausbreitet. *Es bleibt daher unseres Erachtens nur die Erklärung, daß der Krampfreiz auf dem Blutwege, vielleicht auch auf dem Liquorwege, in jedem Falle aber auf humoralem Wege nach der anderen Hirnhälfte gelangt ist.* Denn wären noch irgendwelche wesentlichen Verbindungsbahnen erhalten gewesen, so hätten wir ja während der elektrischen Reizung kontralaterale Krampfentladungen beobachten müssen. Auch wären die zeitlichen Verhältnisse der Aufeinanderfolge der Krampferscheinungen nach allen bisherigen Erfahrungen kürzere gewesen. Und schließlich hatten wir uns durch die Gehirnuntersuchung nach dem Versuche von der völligen Durchtrennung aller in Frage kommenden Hirnabschnitte überzeugen können.

Im Zusammenhang mit der allgemeinen Fragestellung aller unserer Versuche erbringt uns auch dieser Versuch einen weiteren Beweis dafür, daß unsere Hirnkrampfstoffe tatsächlich in das Blut gelangen und auf dem Blutwege ihre Wirksamkeit entfalten können. Dieses haben wir nun in allen vorher besprochenen Versuchen in den verschiedensten Richtungen immer wieder zeigen können, wobei es gleich war, ob sich das Vorhandensein der Krampfstoffe im Blut an den Feten eines graviden Tieres oder den Rückenmarksdurchtrennten Abschnitten des gleichen Tieres zeigte. Die Unterbrechung der Blutzufuhr ist imstande, die Wirksamkeit der Krampfstoffe auf dem Blutwege schlagartig aufzuheben, ein Beweis, daß dieser Ausbreitungsmechanismus sicher auf dem Blutwege erfolgen muß.

*Fassen wir das Ergebnis aller dieser Versuche zusammen, so resultiert daraus, daß es einwandfrei gelungen ist, das Vorhandensein der Krampfstoffe im Blut nachzuweisen und dadurch die Möglichkeit einer humoralen Krampfreizung zu beweisen.*

#### **Zusammenfassung und Schlußbetrachtung.**

Überblicken wir sämtliche im vorangehendem gefundenen Ergebnisse zunächst ganz allgemein unter dem Gesichtspunkte, was sie an Neuem für die Pathogenese des Krampfanfalles wichtigem ergeben haben, so

können wir folgendes sagen: *Nach den Krampfstoffbefunden nimmt das Gehirn am Krampfanfall einen noch wesentlich aktiveren Anteil, als man bisher angenommen hatte, insofern als es eben selbst im Anfall sich durch aktive Stoffbildung beteiligt.* Diese Stoffe lassen sich im Gehirn selbst nachweisen, — wenn auch ihre chemische Natur noch nicht geklärt ist — und gehen auch mit Sicherheit ins Blut über und gelangen so zu allen Abschnitten des Körpers. Der Organismus wird also zweifellos während des Anfalles von diesen Stoffen überschwemmt. Ob diese Stoffe nun mit den toxischen Stoffen übereinstimmen, die die anfänglich genannten Autoren im Blut, Liquor und Harn von Epileptikern fanden, können wir solange nicht mit Sicherheit behaupten oder beweisen, als wir ihre chemische Natur nicht kennen. Wir halten es durchaus für möglich, wenngleich wir auch beobachten mußten, daß die Gehirnkampfstoffe ganz besonders empfindlich sind und dadurch leicht unwirksam werden. Wir können sie daher nur unter besonderen Vorsichtsmaßregeln überhaupt erfassen. *Die Bildungsstätte, wo sie entstehen, ist beim cerebralen Krampfanfall nach unseren Versuchen, vorwiegend die Hirnrinde, vielleicht sogar noch genauer gesagt die motorischen Ganglienzellen der Hirnrinde. Denn beim Rückenmarkskrampf fanden wir im Rückenmark spezifische Rückenmarkskampfstoffe, deren Bildung nur dann zustande kommt, wenn der Krampfreiz auf afferentem Wege zum Rückenmark führt. Ihre Bildung ist also an das motorische System gekoppelt, so daß uns das gleiche für die Bildung der Krampfstoffe im Gehirn naheliegend erscheint.* Aber gleich wo nun speziell im Gehirn die Stoffe entstehen, so weist ihr Vorhandensein schon auf Mechanismen hin, die das Gehirn im Anfall erfüllt und uns bisher völlig unbekannt waren. Glaubte man bisher, daß das Gehirn vorwiegend nur der Aufgabe der Sammlung von Krampfreizen diente und zu deren Entladung führte, wenn genügend viele und qualifizierte Krampfreize sich angesammelt hatten, so müssen wir nunmehr dem Gehirn eine wesentlich größere Rolle beim Anfallsmechanismus zusprechen. *Muskens* stellt den Krampfanfall als einen den Organismus gegen bestimmte schädliche Stoffe beschützenden Mechanismus dar, der erst bei höherem Intoxikationsgrade in Wirkung tritt, wenn die gewöhnlichen physiologisch-chemischen Abwehrmittel nicht mehr zureichen. Diese Eigentümlichkeit sei um so wichtiger, als das Auftreten eines epileptischen Anfalles für das Wohlbefinden des Organismus nicht ohne Bedenken ist, da jeder Anfall für den nächsten den Weg bahnt. Deshalb nähme ein gesunder Organismus dieses Verteidigungsmittel niemals in Anspruch.

Diese Bahnung könnte nun durch unsere Krampfstoffe erfolgen, wenngleich wir dann zunächst annehmen müßten, daß ein einmaliger Anfall immer einen nächsten bedingt und so eine unaufhörliche Reihe von Anfällen jedem ersten Anfall folgen muß. Daß dies durchaus nicht regelmäßig der Fall ist, ist hinlänglich bekannt. Jedoch wäre es möglich,

daß der Organismus im allgemeinen, wenn er einmal einen Anfall bekommt, imstande ist, irgendwelche Schutzmaßnahmen zu ergreifen, die beispielsweise in einer Art *Inaktivierung der Krampfstoffe* bestehen könnten. Wo diese nicht erfolgt, resultiert eben dann aus einem Anfall ein ganzer Status epilepticus. Es wäre denkbar, daß schon die Abstoßung und Ausschüttung der Krampfstoffe vom Gehirn ins Blut diesen Schutzmechanismus des Körpers darstellt. *Das Blut selbst inaktiviert vielleicht beim gleichen Organismus die Stoffe.* Kommen sie dagegen durch Übertragung mit einem vorher noch nicht im Anfall gewesenen Organismus in Berührung, so kann dieser sich eben noch nicht durch sofortige Inaktivierung gegen sie schützen und verfällt zunächst ihrer Krampfwirkung. Diese eben geschilderte Annahme stellt etwa nicht nur eine rein theoretische Vermutung dar, sondern hat auch schon durch bestimmte Inaktivierungsversuche eine gewisse Stütze erhalten. In diesen konnte nämlich die Wirksamkeit der Übertragung der Krampfhirnextrakte dadurch verhindert werden, daß die betreffenden Tiere vorher das Blutserum des Krampftieres injiziert bekommen hatten. In diesem Falle blieb dann immer die sonst übliche Krampfwirksamkeit der Krampfhirnextrakte aus. Aber über diese Versuche soll später berichtet werden. In jedem Falle erkennen wir, daß ganz zweifellos, tief greifende humorale Wehr- und Abwehrmechanismen vom Gehirn ausgehen, sich im Organismus während des Krampfanfalles abspielen und seinen Verlauf bestimmen.

Eine weitere Frage ist die, ob diese Krampfstoffe nicht überhaupt schon in jedem normalen Gehirn vorhanden sind, jedoch erst durch den Krampfanfall aktiviert werden oder vermehrt gebildet werden. Dies möchten wir allerdings heute nicht mehr für wahrscheinlich halten, nachdem wir auch mit Sammelextrakten von mehreren Normalhirnen niemals irgendwelche Krampfwirkungen erzielen konnten. Sonst würde der gesamte Fragenkomplex des Zustandekommens eines Krampfanfalles ganz neuartig beleuchtet werden, insofern als man dann ja annehmen müßte, daß die Krampfstoffe überhaupt schon die Auslösung eines jeden Krampfanfalles bedingen. Aber dafür haben wir, wie gesagt, noch keine sichere Stütze. Vorläufig können wir nur soviel sagen, daß erst im Moment des Auftretens eines Anfalles die Krampfstoffe erscheinen und nachweisbar werden.

Ob sie an der weiteren Ausbreitung des Anfalles dann irgendeinen bestimmten Anteil haben, ist eine neue Frage, die zu beantworten wir uns eher befugt halten. Nach unseren Durchschneidungsversuchen dürfen wir doch wohl annehmen, daß die *Krampfstoffe sicher zur Krampferregung noch nicht erregter Abschnitte des Nervensystems beitragen, dadurch, daß sie auf dem Blutwege zu diesen gelangen und sie reizen.* Die bisherigen Kenntnisse von der Gefäßbedingtheit des Ausbreitungstypes eines Anfalles erleiden dadurch unseres Erachtens durchaus keine Einbuße. Denn entweder ist es möglich, daß die Krampfstoffe im Blut

sofort durch die zugehörigen Hirngefäße von schon erregten Hirnpartien zu deren Nachbargebieten transportiert werden; dann muß der Anfallsverlauf in jedem Falle der Ausbreitung des betreffenden Gehirngefäßes entsprechen. Oder aber es besteht die Möglichkeit, daß zwei Mechanismen gleichzeitig vor sich gehen, dadurch, daß die gebildeten Krampfstoffe einen vasokonstriktorischen Reiz auf die Gefäße ausüben und außerdem von diesen weitertransportiert werden. Schließlich könnte ein alleiniger durch die Krampfstoffe bedingter Gefäßverschluß die weitere Ausbreitung des Anfalles bewerkstelligen. Dies würde den Auffassungen von *Wuth* und besonders von *Osnato* etwa entsprechen, der glaubt, daß ein Wermouth-ähnlicher Stoff (ein Polypeptid oder ein anderes Protein-Spaltungsprodukt) im Gehirn einen Verschluß der Hirngefäße bedingt und dadurch gemeinsam mit der vorhandenen stärkeren chemisch-toxischen Reizbarkeit der Hirnsubstanz und einer Störung ihres Stoffwechsels durch gesteigerte Milchsäurebildung den epileptischen Anfall auslöst. Daß allerdings sicher nicht allein die Vasokonstriktion die Ausbreitung des Anfalles bedingt, beweist unter anderem unser Versuch, in dem wir bei einseitiger Reizung eines Rindenfokus stets in der ganzen zugehörigen Hemisphäre Krampfstoffe finden konnten. Dies besagt also, daß die Stoffe sich gleich, — auch bei isolierter Erregung einer umschriebenen Rindenstelle — auf die ganze Hemisphäre ausbreitet. Somit ist schon anzunehmen, daß außer der Vasokonstriktion auch unsere Krampfstoffe den Anfallsverlauf mit entscheidend beeinflussen.

Das gleiche zeigt im übrigen auch unser Versuch, in dem nach völliger Durchtrennung beider Hirnhälften trotzdem bei Reizung einer Hemisphäre sich auch die andere Hemisphäre nach einer gewissen Zeit am Krampfanfall beteiligte. Hier mußte also zweifellos der Krampfreiz vorwiegend auf dem Blutwege zur anderen Hirnhälfte gelangt sein.

Wenn wir uns daher in Zukunft mit den verschiedenen Mechanismen des Anfalles befassen, so werden wir an diesen regelmäßig zu beobachtenden humoralen Vorgängen nicht mehr vorübergehen können. Denn gleich, welcher Genese ein Krampfanfall auch sei, immer spielen diese Stoffbildungen eine entscheidende Rolle. Wie wir zeigen konnten, sehen wir sie bei den mannigfältigsten Anfällen, sei es, daß sie auf pharmakologischen oder elektrischen Wege ausgelöst wurden, sei es, daß sie asphyktischer Herkunft waren oder überhaupt echte epileptische Anfälle waren. Aus dieser Gleichmäßigkeit der Stoffbildung können wir im übrigen einen weiteren Beweis dafür schöpfen, daß der Krampfanfall überhaupt nur ein Symptom darstellt, das unter den verschiedensten Bedingungen gleichartig auftreten kann.

Auch den eklampischen Anfall werden wir somit in seinem Verlaufftyp von dem sonstiger Krampfanfälle nicht trennen können. Aus der gefundenen Krampfstoffentwicklung, die auch sicher bei ihm vor sich geht, können wir erst verstehen, wieso auch dem Feten beim eklampischen

Anfall tiefgreifende Schädigungen zustoßen können. Denn wie wir sahen, gerät der Fet dadurch, daß die Krampfstoffe der Mutter auf dem Blutwege zu ihm gelangen, auch in Krämpfe und ist deshalb der Gefahr ausgesetzt, ihnen zu erliegen. Seine Abwehrmechanismen sind ganz sicher besonders geringe, so daß gerade bei ihm von der Abwehrfähigkeit des mütterlichen Blutes sehr viel abhängen wird. Bringt die Mutter diese nicht in genügendem Maße auf, so wird der Fet um so mehr gefährdet werden. Für die Klinik und Therapie der Eklampsie werden sich aus diesen Krampfstoffbefunden auch eine Reihe neuer Gesichtspunkte ergeben.

Ist es nun aber möglich, den eigentlichen Sinn und Zweck der Krampfstoffe zu durchschauen? Am ehesten wird man diese Frage sinngemäß beantworten können, wenn man ihre chemische Natur genauer definieren könnte. Aber wie oben besprochen, ist dies ja bislang noch nicht ausreichend möglich. Wenn sie nur reine Stoffwechselprodukte toxischen Charakters darstellen, die vom in Krampferregung befindlichen Nervengewebe gebildet werden, dann wird man ihnen wohl kaum irgendeinen spezifischen Sinn und Charakter zuschreiben können. Wenn wir auch einen Teil der anfänglich besprochenen toxischen Stoffbefunde anderer Autoren nur für durch solche Stoffwechselprodukte bedingt halten, so möchten wir dennoch unseren Krampfstoffen noch einen anderen Charakter zuschreiben. Sie haben wohl über den Rahmen eines gewöhnlichen Stoffwechselendproduktes hinaus noch wesentlichere Bedeutung. Schon ihr sehr spezifischer rein cerebraler Charakter weist darauf hin, daß sie nicht nur gewöhnliche Stoffwechselendprodukte sein können. Denn dann müßte man annehmen, daß auch die im Rückenmark gefundenen Stoffe ganz gleicher Natur wären, zumal nicht zu erwarten ist, daß das nervöse Gewebe so verschiedenartig wirkende Stoffwechselprodukte entwickeln kann. *Dagegen zeichneten sich unsere Gehirnkrampfstoffe von den Rückenmarkskrampfstoffen ganz wesentlich in ihrer Wirkungsart unterschiedlich voneinander aus.* Im gleichen Sinne spricht auch die nach der einmaligen Krampstoffinjektion zurückbleibende spezifische Übererregbarkeit für gleichsinnig wirkende Krampfgifte, so nach Hirnkrampstoffinjektion für alle cerebralen Krampfgifte wie Absynth, Campher usw. und nach Rückenmarkskrampstoffinjektion für Strychnin. Würde es sich nur um Stoffwechselendprodukte des krampfenden Nervengewebes handeln, so würde wohl kaum eine so grundsätzliche Differenzierbarkeit derselben zu erwarten sein. Natürlich würde uns auch hier eine genauere chemische Analyse und Differenzierung der Stoffe noch wesentlichere Aufschlüsse geben können. Wenn dies auch nicht möglich ist, so vermag uns doch noch eine weitere Tatsache der Frage, ob es sich um spezifische Stoffe oder nur um Stoffwechselprodukte handelt, näher zu bringen. Das ist nämlich die Tatsache, daß im Laufe der letzten Jahre schon ganz allgemein eine große Reihe anderer nervöser auf humoralem

Wege wirkender Stoffe bekannt geworden sind. Im Rahmen der von uns geschilderten Versuche möchten wir zunächst nur daran erinnern, daß es uns auch gelang, *Schlafstoffe im Hirn von schlafenden Tieren nachzuweisen*. *Daß diese nicht mit gewöhnlichen Krampfstoffen identisch sein können, ging ja schon aus der beschriebenen Wirkungsweise hervor*. Auch ist nicht anzunehmen, daß derartig entgegengesetzt wirkende Stoffwechselprodukte von dem gleichen Nervengewebe gebildet werden. *Wir müssen also nach alledem unbedingt annehmen, daß unsere gefundenen Krampfstoffe besondere spezifische produzierte Stoffe des Nervengewebes darstellen, die nur speziell dann gebildet werden, wenn dieses sich in Krampferregung befindet*. Damit kommen wir wieder auf die vorhin angeschnittene Frage zurück, welches nun eigentlich der Zweck dieser Stoffe von rein teleologischen Gesichtspunkten aus sein soll. Am ehesten werden wir dieser Frage nahe kommen, wenn wir von der allgemein gefundenen Tatsache ausgehen, daß das Nervensystem überhaupt auf jeden ihn treffenden Reiz mit der Bildung gleichsinnig reizend wirkender Stoffe reagiert. Wie wir schon anderen Ortes ausführen konnten, läßt sich durch die *Forschungen der letzten Jahre heute schon der Beweis führen, daß an allen Abschnitten des Nervensystems Stoffe produziert werden, die dem betreffenden Zustande, in dem es sich gerade befindet, entsprechend gleichsinnig wirken*. So finden sich solche Stoffe beispielsweise bei Reizung des Muskels im Muskel, die die muskuläre Erregbarkeit steigern können, ähnliche Verhältnisse finden sich bei Erregung bzw. Lähmung der peripheren Nerven, ferner beim Krampf des Rückenmarkes und Gehirns, im Schlafzustande des Gehirnes und schließlich bei isolierter Reizung bestimmter Hirnzentren. Immer lassen sich entsprechend wirkende Stoffe im gereizten Nervengewebe oder auch im Blut nachweisen. Dem gleichen Gesetz unterliegt im übrigen auch das autonome Nervensystem, wir erinnern in diesem Zusammenhange nur an den *Löwischen Vagusstoff*. Auch hieraus erhellt ohne weiteres, daß diese Stoffe in ihrer Wirkungsweise ganz zweifellos über die gewöhnlicher Stoffwechselprodukte hinausgehen. Denn bisher kennen wir wohl kaum ein Stoffwechselprodukt, dessen Wirkungsweise der Funktion seines Ausgangsorgans vollkommen entspricht, bis auf die Hormone, die wir aber nicht als gewöhnliche Stoffwechselprodukte ansprechen können. *Aber damit kommen wir überhaupt zu der Frage, ob das Nervensystem vielleicht richtige hormonale Funktionen erfüllt, indem es Hormone produziert*. Für die Hypophyse ist dies ja doch bekannt. Wollen wir für das Nervengewebe allgemein eine so wichtige und schwerwiegende Entscheidung treffen, so müssen wir diese Frage in jeder Richtung eingehend prüfen, ob auch diese Stoffe allen bisher bekannten Gesetzmäßigkeiten eines Hormones genügen. Die erste Forderung, die man an ein echtes Hormon stellt, ist die, daß es im Blut des betreffenden Organismus nachweisbar ist. Dies ist nach unseren ganzen Ausführungen für unsere Stoffe zweifellos der Fall.

Ferner erwarten wir von einem Hormon, daß wir es *stets* im Körper finden, unabhängig davon, ob das betreffende hormonale Organ sich in Erregung befindet oder nicht. Dieser Beweis ist bisher für die nervösen Stoffe noch nicht einwandfrei gelungen und dürfte erst dann möglich sein, wenn wir über den chemischen Charakter der Stoffe genaueres wissen und sie dann chemisch auch in kleinsten Mengen nachweisen können. Schließlich wissen wir bisher von den Organen, die Hormone produzieren, daß sie drüsigen Charakter tragen. Von der Hypophyse ist dies längst bekannt, dagegen noch nicht vom Nervengewebe. Aber durch die interessanten Untersuchungen von *Scharrer* und Mitarbeitern, der einwandfrei sezernierende Zellen im Zwischenhirn von Tieren und auch des Menschen zeigen konnte, wird sich unsere Aufmerksamkeit in der nächsten Zeit auch auf diese spezielle Frage richten müssen. Sollten sich diese anatomischen Befunde auch noch weiter an den übrigen Abschnitten des Nervensystems erhärten lassen, so würde die Hormontheorie für das Nervengewebe eine sehr wesentliche Stütze bekommen. Vorläufig müssen wir aber sagen, daß wir den Beweis ebensowenig eindeutig führen können, wie den Gegenbeweis, daß es sich vielleicht doch bei diesen Stoffen um Hormone handelt. *Aber ganz gleich, ob wir uns nun an die Erklärung von Hormonen halten, oder uns vorläufig vorsichtiger ausdrücken und nur sagen, daß die Nervensubstanz eine besondere spezifische Stoffproduktion zu erfüllen vermag, so rücken unsere gesamten Anschauungen von nervösen Mechanismen und deren Ausbreitung ganz allgemein-physiologisch gesehen in ein ganz anderes Licht.* Wir müssen entweder annehmen, daß sich das Nervensystem durch die Produktion dieser Stoffe in einem steten Gleichgewicht hält, das dann gestört wird, wenn ein solcher Stoff entweder im Übermaß oder zu wenig produziert wird. Dies würde etwa der Auffassung eines hormonal-funktionierenden Nervengewebes entsprechen. Oder aber wir können sagen, daß das Nervengewebe pathologische bzw. abnorme nervöse Zustände durch gleichsinnig wirkende Stoffe zu kompensieren versucht. Dann würde die Bildung der Stoffe als eine sekundäre, rein kompensatorische Gegenmaßnahme des nervösen Gewebes aufzufassen sein. Durch ihre Ausschüttung ins Blut entledigt sich der Organismus der pathologischen Zustandswirkung. Schließlich könnte man sich vorstellen, daß normalerweise der Organismus imstande ist, diese Stoffe sofort unwirksam zu machen (vielleicht durch Inaktivierung). Nur der kranke Organismus wäre dann dazu nicht fähig und geriete dadurch in einen anhaltenden derartigen pathologischen Zustand, wie man ihn bei vielen klinischen Bildern nur allzuoft unter dem Eindruck eines schweren endotoxischen Zustandes sehen kann. So erinnern wir nur an den Status epilepticus, den Status eklampticus, pathologische Schlafzustände, Stuporzustände, Depressionszustände, katatone- und Erregungszustände und schließlich viele Dämmerzustände, von denen *Kleist* übrigens auch schon vermutete, daß sie

vielleicht von irgendwelchen physiologischen, vielleicht hormonalen Stoffen abhängig sind, die die Anregung und Hemmung der Bewußtseinszentren regulieren. Wir sehen daraus, daß auch unter diesen klinischen Gesichtspunkten noch ein unendliches Fragengebiet seiner Erklärung wartet.

Alle diese Erwägungen konnten hoffentlich zeigen, daß durch den Nachweis dieser nervösen Stoffe sich ganz allgemein völlig neuartige Betrachtungsweisen für die Humoralpathologie des Nervensystems ergeben, die in unserem speziellen Zusammenhange auch den Mechanismus des Krampfanfalles ganz wesentlich klären und erweitern. Wir sahen, daß der epileptische Krampfanfall in seinem Verlauf, seiner Ausbreitung und seinem Gepräge ganz entscheidend von diesen humoralen produktiven spezifischen Mechanismen des in Krampferregung versetzten Nervengewebes abhängig ist. Wenn es weiter gelingt, diese humoropathologischen Funktionsweisen noch genauer zu analysieren und zu erfassen, so steht zu erwarten, daß wir dadurch einen wesentlichen Schritt weiter, nicht nur in der Erkenntnis, sondern auch in der therapeutischen Beeinflußbarkeit der bis heute noch so geheimnisvollen Krampfkrankheit kommen werden, was der tiefere Sinn dieser Versuche sein sollte.

### Schrifttum.

- Abadie, J.:* 12. Réun. neur. internat. 1932. — *Albertoni:* Moleschotts Unters. 12. *Bachmann, U.:* Zbl. Gynäk. 1930, 2636. — *Bertha, H.:* Z. exper. Med. 65 (1929). *Bethe:* Festschr. f. J. Rosenthal, S. 231. Leipzig 1906. — *Bourchard:* C. r. Arch. Soc. 182. — *Cabitto:* Zit. bei Kraepelin: Psychiatr., Bd. 3, S. 1082. 1913. — *Cabitto e Durando:* Rass. Studi psichiatr. 21, 525—546 (1932). — *Caffier:* Zbl Gynäk. 1931, 2895. — *Catola:* Zit. nach de Crinis. — *Ceni:* Riv. sper. Freniatr. 1910. — *Choroschko:* Revue neur. 39 I, 1340 (1932). — *Cololian:* Arch. de Neur. 1899. — *Crinis, de:* Berlin: Julius Springer 1920. — *Dide et Saquépée:* Soc. Neur. Paris, 18. April 1901. *Dikshit:* J. of Physiol. 80, 409—420 (1934). — Zbl. Neur. 72, 323 (1934). — *Donath:* Zit. bei Kraepelin: Psychiatrie, Bd. 3, S. 1083. 1913. — Z. Nervenheilk. 33, 450. *Econo u. Karplus:* Dtsch. Z. Nervenheilk. 1898, 36, 166. — *Entres:* Allg. Z. Psychiatr. 81 (1924). — *Esch:* Zit. bei Hinselmann: Bonn: Fr. Cohn 1924. — *Fedoroff:* Zit. bei Speransky. — *Foerster:* Z. Nervenheilk. 94, 41 (1926). — *Freusberg:* Pflügers Arch. 9. — Arch. f. exper. Path. 3. — *Frisch:* Berlin: Julius Springer 1928. *Gaupp:* Klin. Wschr. 1934 II, 1012. — *Geitlin:* Arch. f. Psychiatr. 69, 619 (1923). *Georgi:* Z. Neur. 106, 751 (1927). — *Gottlieb:* Arch. f. exper. Path. 30, 30 (1892). — *Haberlandt:* Pflügers Arch. 223, 171 (1929). — *Halban:* Zbl. Neur. 64, 191 (1932). — *Hebold u. Bratz:* Dtsch. med. Wschr. 1901 II. — *Hering:* Wien. klin. Wschr. 1899 I, 831. — *Heymann:* Klin. Wschr. 1922 II, 2363—2366. — *Holmes:* Journ. of Physiol. 85 (1935). — *Horsley and Schäfer:* J. of Physiol. 1886, 7, 96. — *Hülse:* Zbl. Gynäk. 48, 1179 (1924). — *Jackson and Horsley:* Brit. med. J. 1886, 77. — *Jacobi:* Z. Neur. 102, H. 5 (1926). — *Kauffmann:* Jena: Curt Fischer, 1908, S. 199. — *Karplus:* Wien. klin. Wschr. 1914 I, 645; 1927 II, 1136. — *Kleist:* Leipzig: Georg Thieme, 1926, S. 69. — *Krainsky:* Allg. Z. Psychiatr. 1898. — *Kral:* Arch. f. Psychiatr. 102, 292 (1934). — *Kroll:* Z. Neur. 143, H. 5; 145, H. 5; 146, H. 1/2; 147, H. 2 (1933); 153, H. 5 (1935). — *Kudrjavcev u. Vorobev:* Rona 59, H. 1/2, 126. —

Trudy ukraïn, psychonevr. Inst. **11**, 189—198. — *Kussmaul* u. *Tenner*: Moleschotts Unters. **2** (1857). — *Leimdörfer*: Wien. klin. Wschr. **1930 II**, 1336/1337. — *Levy-Solal et Tzanck*: Presse méd. **31**, 61 (1923). — *Löwe*: Zit. bei *Kraepelin*: Psychiatrie, Bd. **3**, S. 1088. 1913. — *Loewi*: I. Pflügers Arch. **189**, 239 (1921); II. Pflügers Arch. **193**, 201 (1922); III. Pflügers Arch. **203**, 408 (1926). — *Luchsinger*: I. Pflügers Arch. **14**. II. Pflügers Arch. **16**. — *Magnan*: Rech. sur les centr. nerv. Paris 1876. — *Major and Weber*: J. of Pharmacol. **40**, 247—252 (1930). — *Marshal-Hall*: Leipzig 1842. — *Meco*: Riv. Pat. nerv. **41**, 439—475 (1933). — Zbl. Neur. **69**, 15 (1933). — *Neugarten*: Zbl. Gynäk. **49**, 35 (1925). — *Obrador, Alcalde*: Arch. Med. Ciry Especial. **1933**, No 650. — *Osnato*: Riv. Pat. nerv. **40** (1932). — Zbl. Neur. **67**, 714 (1933). — *Ozorio de Almeida*: C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 70—80 (1934). — Zbl. Neur. **71**, 163 (1934). — *Pagniez*: C. r. Soc. Biol. Paris **104**, 481/482. — Zbl. Neur. **57**, 441 (1930). Presse méd. **32**, No 5, 45—47 (1924). — *Pagniez, Morhon u. Turpin*: Zit. bei *Speransky*. *Pfeiffer*: Wien. klin. Wschr. **1911 I**. — *Pfeiffer u. de Crinis*: Z. Neur. **18**, 4 (1913). *Pfeiffer u. Mita*: Z. Immun.forsch. **4**, (1909); **6** (1910). — *Pfeiffer, Stadenath u. Weber*: Z. Neur. **98**, H. 1/2 (1925). — *Pighini*: Z. Neur. **140**, 218—225 (1932). — *Pike, Elsberg, McCulloch and Chapell*: Arch. of Neur. **23**, 847—868 (1930). — *Rohde*: Dtsch. Arch. klin. Med. **75** (1908). — *Sala u. Rossi*: Neur. Zbl. **1903**. — *Schroff*: Wien. med. Jb. **1875**. — *Speransky*: Ann. Inst. Pasteur **40**, 213 (1926). — *Spiegel, A.*: Klin. Wschr. **1926 I**, 227. — *Spiegel, E.*: Amer. J. Psychiatry **10**, 595—609 (1931). — *Spiegel, E. A. u. Falksericicz*: Arb. neur. Inst. Wien. **28**, 67—82 (1926). — *Spiegel, E. A. u. Kutarō Takagi*: Z. Neur. **109**, 781 (1927). — *Spielmeyer*: Z. Neur. **148**, 285—298 (1933). — *Steinach u. Kun*: Med. Klin. **1930 I**, 119—121. — *Theobald*: Zbl. Gynäk. **1930**, 3124. — *Trendelenburg*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **94**, 58 (1926). — *Turtscheminow*: Arch. f. exper. Path. **84**, 208 (1894). — *Unverricht*: Arch. f. Psychiatri. **14**, 175 (1883). — *Voisin et Petit*: Arch. de Neur. **1895**, No 98, 99, 100, 101. — *Wyrwicki*: Zbl. Gynäk. **1930**, 3125. — *Wuth*: Z. Neur. **109**, 521 (1927). — *Young u. Miller*: Proc. roy. Soc. Med. **14**, 5 (1921). — Zbl. Neur. **25**, 26 (1921).