

XXVIII.

Aus der Kgl. psychiatrischen und Nervenlinik zu Königsberg i. Pr.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. E. Meyer).

Ueber die Beziehungen von Hirnrindenschädigung und Erhöhung der Krampfprädisposition.

2. Mitteilung.

Von

Privatdozent Dr. **Max Kastan**,

I. Assistent der psychiatrischen und Nervenlinik zu Königsberg.

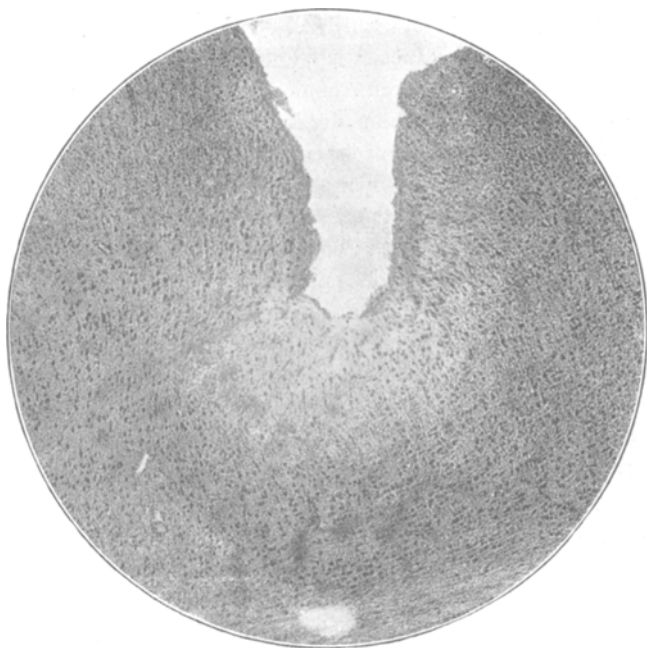
(Mit 1 Abbildung im Text.)

~~~~~

In einer früheren Reihe von Versuchen war es mir gelungen, durch chronische Alkoholgaben oder durch Trepanation mit nachfolgender Aetzung der Hirnrinde bei Kaninchen das Gehirn wesentlich zu beeinflussen. Die Beeinflussung bestand darin, dass bei den Tieren Krämpfe auftraten, wenn man ihnen Krampfmittel gab in Dosen, welche sonst nicht krampferregend wirkten, oder wenn man ihnen gehirngefässerweiternde Substanzen injizierte. Die histologische Durchsicht der Gehirne, bei denen eine Aetzung vorgenommen war, zeitigte ein bemerkenswertes Ergebnis. Sie bestätigte natürlich zuerst das, was schon makroskopisch zu sehen war, nämlich dass eine narbige Einziehung an der geätzten Stelle bestand. Und zwar war diese Einziehung durch einen Kanal gebildet, über welchen stark verdickte Pia mater, eng verwachsen mit der Dura, brückenartig herüberzog. Die Wände des Kanals zeigten die normale Architektur der Hirnrinde. Auch waren die Ganglienzellen selbst dort nicht sichtlich verändert. Ein ganz anderes Bild bot das Hirngewebe am Grunde des Aetzkanals. Hier bestand in der Rinde eine kuppenförmige mit der Konvexität nach dem Hirnzentrum zu gerichtete Narbe, welche schon bei der Betrachtung im durchscheinenden Licht ohne Mikroskop sich als helle Stelle kenntlich machte. Histologisch zeigte sich, dass in dieser ganzen Zone sich überhaupt keine Ganglienzelle befand, auch Reste von Zelleibern oder Zellkernen konnten

in diesem Bezirk nicht festgestellt werden. Gegen die wohlerhaltene Zellschicht, welche sich an den Wänden des Aetzkanals vorfand, grenzte sich diese Zone mit der Schärfe eines Infarktes ab. Es war kein Uebergang von normalem zu erkranktem Gewebe zu erkennen, in dem einzelne Schichten geschädigt gewesen wären oder in dem die Zellen erkrankt sich gefunden hätten.

Es war nun meine Absicht noch auf anderem Wege bei Kaninchen die Hirnrinde so zu beeinflussen, dass Krampfmittel in sonst indifferenter



Dosis doch Krämpfe hervorrufen konnten. An der Empfindlichkeit der Kaninchen gegen Manipulationen bei trepanierter Schädelkapsel, wenn diese lange fortgesetzt werden müssen, scheiterte der Plan, diese Beeinflussung durch Reizung der Rinde mit Hilfe des galvanischen Stroms zu Wege zu bringen. Es kam nun noch in Frage, Alkaloide oder andere Gifte für den genannten Zweck zu finden. Die Schwierigkeit der Wahl bestand darin, dass diese Gifte jedenfalls zwei Bedingungen erfüllen mussten. Einmal durften sie selbst weder Krämpfe auslösen noch eine krampfverhindernde Wirkung ausüben. Zweitens mussten sie

überhaupt toxisch auf die Hirnrinde wirken. Ich griff daher zurück auf Experimente, welche Vogt und Klose an jungen Hunden unternommen hatten und für die Liesegang, wenn auch nur in hypothetischer Form eine ausreichende Erklärung gegeben hat. Ich muss daher kurz den Gang und die Resultate dieser Experimente erläutern, bevor ich die eigenen schildere.

Vogt und Klose hatten jungen Hunden, welche nicht älter als 12—14 Tage sein durften, die Thymus exstirpiert. Nach dieser Operation traten sehr starke Veränderungen auf. Zunächst bestand bis zur dritten Woche ein Latenzstadium, in welchem klinisch keinerlei krankhafte Symptome beobachtet wurden. Von diesen unterschied sich wesentlich ein Stadium adipositis, welches in der auf die Operation folgenden vierten Woche begann und sich bis in den vierten Monat hinzog. Dann folgte ein Stadium der Kachexia oder Idiotia thymopriva. In dem Stadium adipositis zeigten die Tiere Fressunlust, die Bewegungen wurden unsicher, ein Symptom, welches Vogt und Klose auf eine Schädigung der Nervenbahnen zurückbeziehen, die den Muskelsinn und die statischen Funktionen beherrschen. Die Knochen wurden brüchig, die Ansprechbarkeit der peripheren Nerven für elektrischen Strom war gesteigert. Histologisch fand sich Osteoporose der Knochen, die auch chemisch arm an phosphorsaurem Kalk waren, ferner Karyokinese in der Milz, besonders aber eine grosse Reihe pathologischer Befunde an der Nervensubstanz. Wenn man die Tiere, welche im Wachstum stark zurückgeblieben waren und schliesslich bei völliger Apathie ganz herunterkamen, seziierte, so fiel schon makroskopisch eine ödematöse Schwellung des Gehirns auf. Die Schädelkapazität zeigte einen viel geringeren Quotienten als in der Norm. Beim Durchschnitt machte das Gehirn einen gequollenen Eindruck, es war überaus flüssigkeitsreich. Die Ganglienzellen waren aufgeblasen, die Fibrillen in ihnen fast zerstört, sodass auch die Zeichnung der Nisslschollen undeutlich geworden war. Manche Ganglienzellen sahen geradezu wie aufgeplatzt aus. Ihre Schichten waren durcheinandergewürfelt, sodass oft die Fortsätze nach der Rinde gerichtet waren. Dabei fehlten Trabanzellen oder sonstige Gliawucherungen. Die Endothelien der Gefässe, ebenso die Gebilde der Pia machten einen glasigen, opaken Eindruck. Im Rückenmark wie im Gehirn hatten degenerative Prozesse stattgefunden, wie an den Bildern mit Marchi'scher Färbung nachgewiesen werden konnte. Den gequollenen flüssigkeitsreichen Zustand des Gehirns fasste Liesegang als Nukleinsäurevergiftung auf. Durch die Ausschaltung der Thymus wurde nach seiner Meinung die Nukleinsäure gehindert, eine Synthese zu Nukleoproteinen einzugehen, welche für den wachsenden

Organismus eine unschädliche Verbindung seien. Diese Synthese sei Funktion der Thymusdrüse. Mit der Entfernung dieses Organs falle auch diese (entgiftende) Funktion weg und es trete eine Ueberschwemmung des Organismus, namentlich des Gehirns und des peripheren Nervensystems mit der giftigen Nukleinsäure ein.

Diese Ergebnisse hätten mir schon genug Grund geben können, auch meinerseits Versuche durch Applikation von Nukleinsäure anzustellen. Da sie aber zu hypothetisch schienen, so liess ich mich erst zu solchen Versuchen bestimmen durch die Tatsache, dass Vogt und Klose an ihren thymektomierten Tieren Besserungen durch Kalkzufuhr, Verschlechterungen durch Darreichung von Nuklein hervorrufen konnten.

Ich stellte meine Versuche an Kaninchen an. Ich war bestrebt, möglichst parallel den Vogt und Klose'schen Versuchen zu verfahren. Ich benutzte daher nur ganz junge Kaninchen, welche gerade geworfen worden waren. Auch in der Wahl der Nukleinsäure suchte ich möglichst den Versuchen von Vogt und Klose meine Experimente anzupassen. Schittenhelm und Bendix hatten nämlich gefunden, dass, was die Giftwirkung anbelangt, die Herkunft der Nukleinsäure von erheblicher und unterschiedlicher Bedeutung sei, dass das hefenukleinsäure Natrium viel giftiger wirkte als das thymonukleinsäure. Das ist ja auch leicht zu verstehen, wenn man sich der Begriffe der Körper- und Arteigenheit und -fremdheit erinnert. Ich benutzte daher nur animale Nukleinsäure in der Form des Natriumsalzes. Als Krampfmittel in der zweiten Periode der Versuche verwandte ich wieder das Cori-amyrrhin. Im ganzen überlebten vier Tiere die Versuche. Man muss sich vor Augen halten, dass ich die Versuche den Vogt'schen möglichst annähern wollte. Eine plötzliche Ausschaltung eines Organs ist, besonders wenn es lebenswichtig ist, selbstverständlich von ganz anderem Einfluss als die eine zeitlang fortgesetzte Darreichung eines Giftes. Es wurde den Tieren 5 Wochen lang jeden Tag 0,01 g Nukleinsäure intravenös injiziert, da, wie ebenfalls Schittenhelm und Bendix erwiesen haben, bei der subkutanen Injektion die resorbierten Mengen zu gering sind. Schon nach etwa 14 Tagen bemerkte man an den Tieren eine eigenartige trophische Veränderung. Die Ohren verloren ihre Haare, die Haut der Ohren auf der Aussenseite wurde rissig, sie nahm das Aussehen an, als ob die ganze Oberfläche fazettiert wäre, sodass Stücke von der Form der Honigwaben aneinander grenzten. Nach vier Wochen wurde der Gang plump und unsicher, die Tiere schleiften die Extremitäten auf dem Boden nach, einige Tage lang nahmen sie gar keine oder nur wenig Nahrung zu sich.

Bei einem Tier bildete sich ein Bruch des rechten Vorderbeins aus, welcher stark deformiert heilte. Nachdem die Tiere 5 Wochen derartig behandelt waren, wurden sie einige Monate keinen Eingriffen unterzogen. Erst nach drei Monaten nahm ich an ihnen die Coriamyrthin-Injektion vor. Unterdessen hatten sich die Tiere ganz wohl befunden. Von der Hälfte des dritten Lebensmonats ab zeigten sie keine Abnormitäten im Wachstum.

Bei den einzelnen Tieren gestalteten sich die Versuche folgendermaassen:

Kaninchen 1. Gewicht 1200 g, erhält 0,3 mg Coriamyrthin. 10 Minuten nach der Injektion tritt beschleunigte Atmung auf, das Tier wird unruhig, es zeigen sich Streckkrämpfe der vorderen Extremitäten. Dann ist das Tier 25 Minuten ruhig; nachdem der ganze Versuch 35 Minuten gedauert hat, kommt es auch zu Streckkrämpfen der hinteren Extremitäten.

Kaninchen 2. Gewicht 1450 g, erhält 0,4 mg Coriamyrthin. Nach 5 Minuten heftige Atemnot, 20 Minuten nach der Injektion unter plötzlichem Aufschrei mehrere kurzdauernde Konvulsionen, bei denen die Hinterbeine an den Leib angezogen werden, der Körper gekrümmt und der Kopf in den Nacken geworfen wird.

Kaninchen 3. 1400 g Gewicht, erhält 0,4 mg Coriamyrthin. Nach 10 Minuten tonische und klonische Zuckungen der Beine, die sich in den nächsten 10 Minuten mehrmals wiederholen.

Kaninchen 4. 1650 g schwer, erhält 0,4 mg Coriamyrthin. Es treten Kontraktionen der Wangenmuskulatur auf, gleichzeitig ist starkes Schnalzen zu hören.

Kaninchen 1 ist auch dasjenige, welches die Fraktur des Vorderbeins hatte. Leider war es mir nicht möglich, das Gehirn dieses Kaninchens und das von Versuch 3 zu untersuchen, da diese beiden Tiere plötzlich gestorben waren. Aus diesem Grunde hat auch die Knochenuntersuchung unterlassen werden müssen. Das Gehirn von Kaninchen 2 entsprach ungefähr, um zunächst das makroskopische Bild zu erwähnen, dem Zustand der Hundegehirne, wie ihn Vogt und Klose in ihren Beschreibungen geschildert haben. Es war überaus weich und machte einen gequollenen glasigen Eindruck. Die Furchen waren daher fast verstrichen. An den Hirnhäuten fanden sich keine makroskopische Veränderungen. Die Pia des Gehirns von Kaninchen 4 hatte ein gefäss- und blutreiches Aussehen.

Dem entsprach auch ungefähr das histologische Bild. Im Hirn von Kaninchen 4 waren Blutungen in der Hirnsubstanz selbst sichtbar. Sie bildeten deutliche Herde. Die Umgebung war nicht erweicht. Auch

in der Pia schienen hier die Gefässe verdickt und abnorm zahlreich zu sein. In beiden Gehirnen war die Pia besonders am Uebergang des Grosshirns zum Kleinhirn zum mindesten von erheblicher Breite, vielleicht auch pathologisch verdickt, jedenfalls reich an Kernen. Veränderungen der Zellen fanden sich nirgends. Die Schichten waren gut geordnet und die Zeichnung der Ganglienzellen deutlich.

Jedenfalls ergeben die Versuche das Resultat, dass man mit Hilfe der Nukleinsäure eine Aenderung der Hirnrinde hervorrufen kann. Die physiologische Wirkung der Aenderung besteht darin, dass ihre Ansprechbarkeit auf krampferregende Mittel stark gesteigert wird.

---