

Pharmakologische Beeinflussung des Hirnwassers.

Von

Walter Jacobi und Georg Magnus

(nach gemeinsamer experimenteller Arbeit).

(Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik [Direktor: Professor Dr. Berger] und der Chirurgischen Universitätsklinik [Direktor: Professor Dr. Guleke] zu Jena.)

Mit 4 Bildfolgen im Text.

(Eingegangen am 1. April 1925.)

Fast könnte es überflüssig erscheinen, die medikamentöse Beeinflussung der Hirnzirkulation, die mit verschiedener Methodik unter anderem beim Menschen mit Schädeldefekt bearbeitet wurde (*Berger, Hans: Zur Lehre von der Blutzirkulation in der Schädelhöhle des Menschen, Jena: Gustav Fischer 1901*), aufs neue einer Prüfung zu unterziehen. Wenn es im folgenden geschieht, so ist wohl der Grund vorwiegend darin zu erblicken, daß zweckmäßige neue Konstruktionen den Anwendungsbereich des Mikroskops bedeutend erweitert haben. Das mikrophotographische Okular „Phoku“ nach *Siedentopf*, dessen Handhabung unlängst von uns eingehend beschrieben worden ist (Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. 73, Heft 1), gestattet es — wie dort des näheren ausgeführt —, lebende in Bewegung befindliche Objekte in jedem geeigneten Moment der Beobachtung photographisch festzuhalten. Diese technischen Fortschritte haben wir für die Beobachtung und Beschreibung der Hirnzirkulation nutzbar zu machen versucht. Natürlich muß man, wenn man diese studieren will, das mit dem „Phoku“ versehene Mikroskop so aufmontieren, daß grobe Höhen- und Seitenverstellungen leicht vorzunehmen sind. Wir schraubten deshalb den Tisch des Mikroskops ab und befestigten das durchbohrte und gefaßte Stativ desselben am vereinfachten *Zeißschen Stativ X. B. Nr. 12524*, das für unsere Versuchsanordnung besonders geeignet war. Als zweckmäßigste Objektive erwiesen sich Achromat A_2 und A_3 , die einen freien Objektivabstand von 29,5 resp. 19 mm besitzen und eine Einzelvergrößerung von 3 bzw. 5 abgeben. Als Beleuchtungsquelle diente eine Lampe der Firma Körting und Mathiesen, Leipzig-Leutzsch, Modell EGMI 4—5 Amp., 53 Volt, die sich außerordentlich bequem und leicht handhaben ließ.

Die Art der Narkose der Versuchstiere ist bei Experimenten über die Weite der Hirngefäße natürlich von großer Bedeutung. Nach mancherlei Fehlversuchen wendeten wir eine kombinierte Veronal-Morphium-narkose an. Wenn auch die meisten Narkotica, wie wir im Einvernehmen mit *Robert Stigler* meinen (*Stigler, Robert*: Methoden zur Untersuchung der Mechanik des Blutes und Liquors im Schädel und Winkelkanal; *Abderhalden, Emil*: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden), eine gewisse Erweiterung der Hirngefäße mit sich bringen, so möchten wir doch unserer Methode das Wort reden. Morphin im besonderen stellt zweifelsohne bei Untersuchungen über die Weite der Hirngefäße das beste Narkoticum dar (*L. Hill*). Auch die Untersuchungen *Roy* und *Sherringtons*, *Bergers* u. a. scheinen hierfür zu sprechen. *Gärtner* und *Wagner* (Über den Hirnkreislauf, Wien. med. Wochenschr. 1887, Nr. 19/20) kamen sogar bei Morphiumintoxikationen auf Grund des Maßes der Ausflußgeschwindigkeit des Blutes aus angeschnittenen Gehirnvenen zu der Anschauung, daß diesem Narkoticum überhaupt kein erweiternder Einfluß auf die Hirngefäße zuzuschreiben sei.

In einer Reihe von Experimenten haben wir zunächst unter Aufnahme der alten Versuche von *Biedl* und *Reiner*, *Wiechowski*, *Hill*, *Spina*, *Winkler*, *Weber* und *Lewandowsky* (vgl. *Hirschfeld, Arthur*: Die Beeinflussung der Hirngefäße durch chemische, physikalische und psychische Reize, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie. 4, H. 3, Referate und Ergebnisse 1912) und in Fortsetzung der Untersuchungen von *Abderhalden* und *Gellhorn* (Weitere Untersuchungen über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung“, 6. Mitt. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 193, H. 50) den Einfluß von Inkretstoffen in Zusammenwirkung mit Adrenalin auf den pialen Capillarmechanismus einer Prüfung unterzogen. Bei unseren Untersuchungen kamen die Optone aus Thyreoidea, Hypophyse und Thymus zur Verwendung. Das Verfahren, durch das diese Stoffe gewonnen werden, besteht bekanntlich in einem weitgehenden Abbau der betreffenden Organsubstanz. Hierdurch werden wasserlösliche und ohne Anaphylaxiegefahr injizierbare Körper gewonnen (*Abderhalden*: Arch. f. d. ges. Physiol. 1915, S. 162; 1919, S. 176). Die Lösungen, die wir in Anwendung brachten, waren in Anlehnung an die Untersuchungen von *Abderhalden* wie folgt zusammengesetzt:

Adrenalin 1 : 25000

Aqua destillata ana.

Adrenalin 1 : 25000

Opton 2% ana.

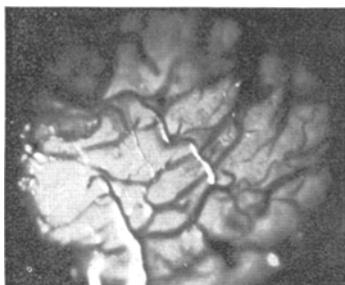
Zunächst sollen einige Versuchsprotokolle mitgeteilt werden, die zum Verständnis der angeführten Bildfolgen beitragen mögen:

Versuch K.: Mittelgroßer, ausgewachsener Hund (Terrier). 12 Uhr mittags 2,0 Veronal. 6 Uhr nachmittags 0,03 Morphin. 9 Uhr abends Trepanation links. 9 Uhr 20 Min.: linke Carotis wird freigelegt und angeschlungen. 9 Uhr 58 Min.:

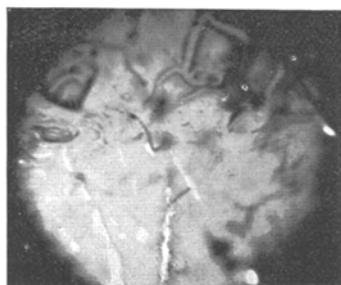
2 ccm Adrenalin 1 : 25000 in die Carotis injiziert. 9 Uhr 59 Min.: Gefäße fast verschwunden. Hirn sinkt zurück. Vorgänge gehen so rasch vor sich, daß diese nur bei lebhaftestem Drehen der Mikrometerschraube verfolgt werden können. 10 Uhr 2 Min.: starke Dilatation der Gefäße mit Volumzunahme und Vorwölbung des Hirns. 11 Uhr 5 Min.: Injektion von 2 ccm Adrenalin-Thyreoidaeopton in die Carotis. Sehr geringe Wirkung. Auffallend starke Liquorzunahme im Gewebe. Anschließende Adrenalininjektion in die Carotis gibt wieder analogen Befund, wie eingangs aufgeführt.

Versuch L.: Mittelgroßer, brauner, ausgewachsener Hund. 3 Uhr nachmittags 2 g Veronal. 6 Uhr nachmittags 0,03 Morphin. Anästhesie nicht ganz vollständig. 9 Uhr abends Trepanation über der linken Hemisphäre; Hirn liegt sehr tief. 9 Uhr 50 Min.: Injektion von 2 ccm Adrenalin 1 : 25000 *subcutan*. Kaum eine Spur von Reaktion. 10 Uhr 1 Min.: 1 ccm Paraneprin 1 : 1000 *subcutan*. Sehr geringe Kontraktion, Gesichtsfeld leicht abgebläßt, Strömung lebhaft. Erfolg im ganzen sehr gering. Fast tödliche Vergiftung: Stillstand der Atmung. Zirkulation geht weiter. Künstliche Atmung. 10 Uhr 9 Min.: atmet wieder. Gefäßfüllung sehr prall, starke Strömung, etwas Ödem.

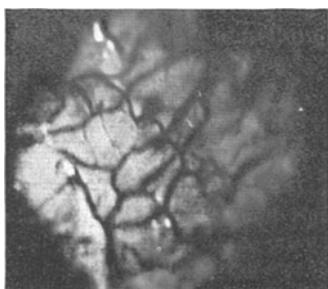
Bildfolge 1:



M₂₀ Ausgangsaufnahme.



M₂₁ 3 ccm Adrenalin 1:10000 während der Injektion.



M₂₂ Dilatation nach Ablauf.

Versuch M.: Alter, schwarzer, mittelgroßer Hund. 12 Uhr mittags 1,5 Veronal. 4 Uhr nachmittags 0,03 Morphin. 9 Uhr abends Trepanation links. Sehr harter Knochen, mittlere Blutung. 9 Uhr 30 Min.: linke Carotis angeschlungen. 12 Uhr 2 Min.: Ausgangsaufnahme *M₂₀*. 12 Uhr 3 Min.: 3 ccm Adrenalin 1 : 10000 in die Carotis (Aufnahme *M₂₁*). Kontraktion bis zum Verschwinden der Gefäße. Gefäßscheiden allein sichtbar. Das Blut schießt wieder ein. 12 Uhr 4 Min.: Dilatation, Ödem. 12 Uhr 8 Min.: Dilatation, dabei leichter Liquoraustritt ins Gewebe (Aufnahme *M₂₃*).

Unsere Untersuchungsergebnisse stellen, wie die beigegebenen photographischen Aufnahmen zeigen, im Grunde lediglich eine Illustration der von *Biedl* und *Reiner* mitgeteilten Studien über Hirnzirkulation und

Hirnödem dar (Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **79**, 1900). Auch wir konnten wie diese beobachten, daß die injizierte Flüssigkeit unter unseren Augen durch die oberflächlichen Gefäße hindurchschoß, wie dann nach vorübergehender momentaner Blutfüllung das ganze Gesichtsfeld abblaßte und das Hirn zurück sank. Nur zeigen *unsere* Versuche, daß die Gefäßscheiden, die auf der Höhe der Adrenalinwirkung sich unverändert im Volumen wie zuvor darstellen, von dem ganzen Geschehen nicht betroffen werden. Was zu Gesicht kommt, sind die circumadventitiellen Scheiden der Gefäße, die sich in diesen Fällen in weitem Abstand von der Gefäßwand und ihrem sie umgreifenden *Virchow-Robinschen* Scheidenraum und der Intima piae perivascularis befinden müssen (*Held, Hans*: Über die Neuroglia marginalis der menschlichen Großhirnrinde, Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. **26**, 1909). Man könnte geneigt sein, sie für echte Lymphgefäß zu halten, wüßte man nicht, daß sie in ihrem Mantel ein kontrahiertes Gefäß einschließen. Erst die anschließende Hyperämie bringt sie unter leichtem Austritt von Flüssigkeit in das Gewebe zum großen Teil für das Auge zum Schwinden. Diesen Austritt von Flüssigkeit hat bereits *Spina* (*Spina*: Experimentelle Untersuchungen über die Bildung des Liquor cerebrospinalis, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **76**, S. 204. 1899) unter der Nachwirkung von Nebennierenextrakt im Gehirn beobachtet und für die transsudative Entstehung des Liquors gegen die sekretorische durch das Gehirn (*Lewandowsky*) ins Feld geführt. Unsere Versuche zeigen weiter, daß die von uns verwendeten Optone (Schilddrüse, Hypophyse, Thymus) die Adrenalinwirkung zu hemmen vermögen. Auch dem Insulin scheint, wie wir an Hand uns freundlichst zu diesem Zwecke von *E. Merck*-Düsseldorf überlassener Versuchsmengen feststellen konnten, eine analoge Wirkung zuzukommen. *Redisch* (Neue Beobachtungen mit dem Capillarmikroskop. Klin. Wochenschr. 3. Jahrg., Nr. 49), der hierin einen neuerlichen Anhaltspunkt für einen Antagonismus von Nebennieren und Inselhormon zu sehen geneigt ist, beobachtete analoge Vorgänge an den Capillaren des Integuments. Eine leichte capillarerweiternde Wirkung der Optone, wie sie an der Schwimmhaut des Frosches (*Abderhalden* und *Gellhorn*) festgestellt wurde, vermochten auch wir an den pialen Gefäßen des Gehirns, wenn auch nicht ausgesprochen und nachhaltig, festzustellen. Was aber viel mehr in die Augen fiel, war das Aufschießen von Liquor nach Optoninjektion in den periadventitiellen Scheiden und im Gewebe, der in seiner Menge durch die Hyperämie keine genügende Erklärung fand. Es müßte daher erwogen werden, ob in den Optonen vielleicht Stimulantien für die Produktion der Cerebrospinalflüssigkeit zu erblicken sind. Auf alle Fälle aber scheinen die Inkrete als Regulatoren des pialen Capillarmechanismus und wohl auch des Gehirns eine bedeutsame Rolle zu spielen, wie es durch Untersuchun-

gen am Integument des Kaltblüters bereits zum mindesten sehr wahrscheinlich gemacht ist. Ob man dabei im Adrenalin in der Konzentration, in der es normalerweise im zirkulierenden Blut enthalten ist, ein Moment zur Aufrechterhaltung des Capillartonus erblickt, bleibe dahingestellt (*Dale* und *Richards*). Ebenso möchten wir uns eines Urteils darüber enthalten, ob die Vorbehandlung der Tiere mit Veronal im Hinblick auf die experimentellen Ergebnisse *W. Jacobys* (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1920, S. 86, 49; 1920, S. 88, 333) den Boden für eine besondere Adrenalinüberempfindlichkeit geschaffen hat. Sollte das wirklich der Fall sein, so würde die kaum spürbare Wirkung subcutaner Adrenalindosen nur noch deutlicher zum Ausdruck gebracht. Eine Erklärung dieser Tatsache wird schwer zu geben sein. Wissen wir doch z. B. vom Menschen, daß es Individuen gibt, die bei gleicher Stärke der Applikation kaum oder überhaupt nicht mit einer Blutdrucksteigerung reagieren, eine Tatsache, die man zunächst geneigt war, auf eine Verschiedenheit der Adrenalinresorption zurückzuführen. Die Tatsache aber, daß einzelne Fälle, die sich einer blutdrucksteigernden Wirkung des Adrenalin gegenüber refraktär verhielten, dagegen eine ausgesprochene Hyperglykämie zeigten, zwangen ebenso wie die Beobachtungen refraktären Verhaltens der blutdrucksteigernden Wirkung auch bei intravenöser Zufuhr zu einer anderen Deutung. *Cahn* und *Steiner* (Jahrb. f. Kinderheilk. 99,) sind geneigt, die Verschiedenheit in der Wirkungsintensität im Sinne einer Dissoziation der Adrenalinwirkung zu sehen. Während so in der Tat beim Menschen Besonderheiten in der Reaktionsweise vorliegen, ist der piale Capillarmechanismus beim Hunde bei subcutaner Applikation scheinbar gegenüber Adrenalin refraktär, obgleich durch Sympathicusreizung prompte Kontraktionen hervorgerufen werden können. Diese letztere Tatsache nimmt weiter nicht wunder, haben doch *Obersteiner* und in letzter Zeit *Berger* (Arch. f. Psychiatrie. 70, H. 2) und *Stöhr* (Zeitschr. f. d. ges. Anatomie, Abt. 1; Zeitschr. f. Anatomie u. Entwicklungsgeschichte, 63, 1922) den Nachweis geführt, daß den pialen Arterien eine Innervation von seiten des Sympathicus, Parasympathicus und endlich durch sensible Nerven zukommt. Ob das refraktäre Verhalten der pialen Gefäße gegenüber Adrenalin bei subcutaner Applikation, in dem man früher einen der Gründe sah, an der Existenz einer vasomotorischen Innervation für Gehirngefäße zu zweifeln, auf so mechanischem Wege zu erklären ist, wie *Biedl* und *Reiner* (Arch. f. d. ges. Physiol. 79) meinen, möchten wir Bedenken haben anzunehmen. Die beiden Forscher glauben, daß bei intravenöser Injektion in den allgemeinen Kreislauf dort eine so übermäßige Blutdrucksteigerung eintritt, daß das Blut aus den vasomotorisch stärker in die schwächer innervierten Gebiete getrieben wird. Hat doch *August Krogh* in letzter Zeit überzeugend dargetan, wie verwickelt die Adrenalin-

wirkung auf den Capillarmechanismus liegt und daß sie keineswegs sympathicomimetisch verläuft.

Das Gegenstück zur Adrenalinwirkung stellt das Amylnitrit dar, dem nach Angabe fast aller Autoren eine Dilatation der Hirngefäße kommt. *Mosso*, der eine Volumenzunahme unter Vergrößerung der Pulsationshöhe sah, beschrieb zuerst die Wirkung auf die Gefäße des menschlichen Hirns. Später haben *Biedl* und *Reiner* mit einer kombinierten Methode, welche über den allgemeinen und den Circulusdruck, über die Strömungsgeschwindigkeit in den Gehirnvenen und über den Druck des Liquor cerebrospinalis Aufschluß gab und auch die Inspektion der Gehirnoberfläche gestattete, das Amylnitrit auf das Vermögen hin, die Weite der intrakraniellen Gefäße zu beeinflussen, studiert. *Berger*, der auf der Höhe der Wirkung im Gegensatz zu *Mosso* eine Abnahme der Pulsationshöhe fand, konnte die Gefäßdilatation, ebenso wie *Gärtner* und *Wagner*, *Hürthle*, *F. Pick*, *Schüller*, *Schramm* u. a., bestätigen. Aus der Zahl unserer zahlreichen Protokolle sei nur das folgende im Auszug mitgeteilt:

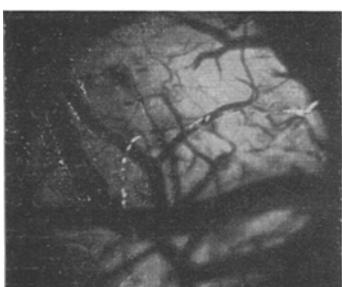
Versuch N.: Mittelgroßer, brauner, ausgewachsener Hund. 12 Uhr 30 Min. mittags 1,5 g Veronal, 3 Uhr nachmittags 1,5 g Veronal. 4 Uhr nachmittags 0,03 Morphin. 9 Uhr abends Trepanation links. 10 Uhr 5 Min.: 10 Tropfen reines Amylnitrit wurden auf einem Tupfer auf den Zungengrund gebracht. Verstopfen der Nasenlöcher, Einhüllen der Schnauze. Deutliche Gefäßerweiterung der Hirngefäße. 10 Uhr 7 Min.: sehr überzeugende Wirkung. Die Venen sind stärker dilatiert als die Arterien; auch die kleinen Gefäße sind stark betroffen. 10 Uhr 10 Min.: das Hirn pulsiert erheblich. 10 Uhr 12 Min.: Amylnitrit fortgelassen. Dilatation hält weiter an; leichtes Ödem. 10 Uhr 14 Min.: Dilatation geht spurweise zurück.

Der Versuch verlief stets in so eindeutig stereotyper Weise, daß sich die Mitteilung weiterer Protokolle erspart. Auch Abbildungen, die nichts wesentlich Neues bringen, lassen wir beiseite. Ein Platzen von Gefäßen, wie es von anderer Seite unter der Einwirkung des Narkotiums beschrieben wurde, kam uns in den reichlich durchgeprüften Gesichtsfeldern nie zu Gesicht. In Analogie zu unseren Adrenalininjektionen haben wir schließlich das Medikament *direkt* in die Carotis eingeführt. Zur teilweisen Lösung des Amylnitrits in physiologischer Kochsalzlösung wurde ein Zusatz von 5—8% Alkohol verwendet (*Biedl* und *Reiner*). In diese Mischung wurde Amylnitrit im Überschuß eingebracht, das Ganze tüchtig durchgeschüttelt und dann das Filtrat benutzt. Es gelangten im Durchschnitt 2 ccm der Lösung zur Injektion. Wenn diese auch meist mit dem Leben überstanden wurde, so sahen wir doch stets schwere zirkulatorische Störungen, die in einer völligen Zerfallenheit des Bildes ihren Ausdruck fanden, Klumpen in der Strömung, die in weiten Zwischenräumen vorüberhuschten, Stasen, fragmentierte Blutsäulen wurden sichtbar, kleine Blutzylinder, die entweder stillstanden, ohne Raumgewinn hin und her pendelten oder vor-

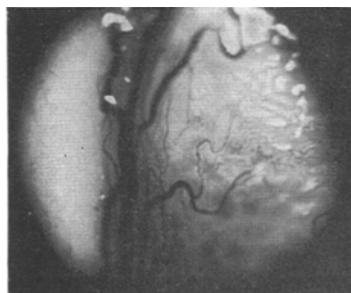
übermarschierten, tauchten auf; Gefäßkontraktionen machten sich geltend, kurz, es erschienen Bilder, die an der embolischen Natur des Vorgangs keinen Zweifel ließen und wohl mit der raschen Zerlegung des Medikaments in Amylalkohol und salpetrige Säure in Zusammenhang standen. Über diese Vorgänge wird in anderem Zusammenhang berichtet werden.

Das Urethan, von dessen capillarerweiternder Wirkung wir uns an den Hirngefäßen überzeugen konnten (*Krogh, August: Anatomie und Physiologie der Capillaren, Berlin: Julius Springer 1924*), war für uns das gegebene Mittel, um den Nachweis zu führen, daß es sich bei den von uns für echte Lymphgefäß angesprochenen Gebilden der Pia und des Plexus nicht um Lymphscheiden von Gefäßen, die kontrahiert innerhalb derselben lagen, handelte. Zu dem Nachweis, daß dem nicht so sei, fühlten wir uns im Hinblick auf die unter Adrenalinwirkung beobachteten Bilder doppelt verpflichtet. H_{17} zeigt ein Lymphgefäß, wie es offenbar von der perivasculären Scheide eines größeren Gefäßes seinen Ausgang nimmt, dann deutlich über die Blutgefäße hinwegkreuzt und augenscheinlich in die Hirnsubstanz einbiegt. Sowohl Betupfen mit 5 proz. und 25 proz. Urethan, als auch Injektion des Medikaments in die Carotis (bis zu 5 ccm einer 25 proz. Lösung) brachten innerhalb derselben niemals ein Blutgefäß zur Darstellung, während doch die capillarerweiternde Wirkung des Medikaments sonst, wie bereits ausgeführt, sich sehr deutlich demonstrierte.

Bildfolge 2:



H_{17} Piales Lymphgefäß.



Plexusgefäß: Gefäßdilatation mit nachfolgender Liquorproduktion aus den periadontitiellen Räumen nach Einatmung von Amylnitrit.

Die Wandlungen, die unsere Auffassung von der Wirkung autonomer Nervengifte in letzter Zeit durchgemacht hat, legten es schließlich nahe, auch diese in ihrer Wirkung auf die Capillaren der weichen Hirnhäute einer experimentellen Prüfung zu unterziehen. Während es

lange Jahre als feststehende Tatsache galt, daß Atropin und Pilocarpin als Antagonisten das parasympathische Nervensystem elektiv lähmten oder erregten und in ihren Beziehungen zum sympathischen Nervensystem durch Atropinlähmung des Parasympathicus als Synergisten oder durch Pilocarpinwirkung des Parasympathicus als Antagonisten des Sympathicus wirkten, so hat sich in letzter Zeit gezeigt, daß die Verhältnisse nicht ganz so einfach liegen und daß sympathische Gifte auch parasympathische Wirkung entfalten können (*Müller, L. R.*: Die Lebensnerven, Berlin: Julius Springer 1924). Pilocarpin erweitert, wie wir besonders durch die Untersuchungen *Winklers* wissen, bei erst steigendem, dann sinkendem Blutdruck die Hirngefäße. Auch das Atropin führt nach *Roy* und *Sherrington*, *Winkler* u. a. bei sinkendem Blutdruck zu einer Dilatation der cerebralen Gefäße und nach *Moore* zu vermehrter Liquorabsonderung.

Der Einfluß des Pilocarpins auf die Liquorproduktion des Plexus chorioideus, als dessen Sekret er ja von *Quincke*, *Obersteiner*, *Schultze*, *Schlüper*, *Stursberg* u. a. angesehen wird, wurde von *Francini*, *Kafka*, *Schlüper* u. a. einer experimentellen Prüfung unterzogen. Sie fanden eine erhöhte Sekretion der Plexuszellen, die mit erhöhtem Druck und vermehrter Ausflußmenge bei der Spinalpunktion Hand in Hand ging, während eine Reihe von Autoren nach Atropin eine Hemmung der Liquorabsonderung wahrzunehmen glaubte. *Weigeldt* sah bei Paralytikern nach 0,02 Pilocarpin keinerlei Drucksteigerung, in einem Teil der Fälle auch nicht nach Ventrikelpunktion, so daß er die Frage des Einflusses dieser Medikamente auf den Plexus als noch ungeklärt ansieht (*Kafka*: Untersuchungen zur Frage der Entstehung, Zirkulation und Funktion der Cerebrospinalflüssigkeit, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 13, S. 192. 1912, I. Teil; 15, S. 482. 1913, II. Teil. — *Weigeldt*, *Walther*: Studien zur Physiologie und Pathologie des Liquor cerebrospinalis, Jena: Gustav Fischer 1923).

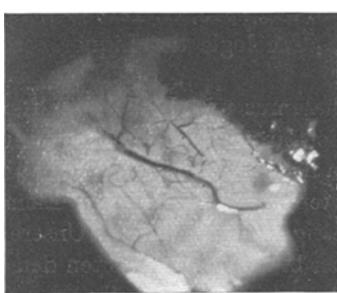
Durch operative Freilegung von Thalamus und Plexus war für uns nach Injektion des Medikaments in die Carotis die Voraussetzung geschaffen, den Einfluß des Pilocarpin auf die Gefäße, die sich auch in ihrer Strömung eindrucksvooll vorführten, und die zelligen Elemente des Plexus und des Ependym gleichzeitig zu beobachten. Unsere Methodik hatte dabei im Vergleich mit den bisher gehandhabten den Vorteil, eine direkte der Schau zu sein, während jene den Einfluß des Medikamentes erst aus sekundären Wirkungen (erhöhter Spinal- und Ventrikeldruck, vermehrte Ausflußmenge) abzulesen bestrebt waren. Hiergegen haben wir mancherlei Bedenken, besonders deshalb, weil über den Einfluß des Pilocarpins auf die Liquorresorption so gut wie nichts bekannt ist, und weil die durch das Medikament bedingte Liquorzunahme keine derartige zu sein braucht, daß sie sich an Hand einer solchen ex-

perimentellen Anordnung nachweisen läßt. Bei dieser Kritik wissen wir, daß man früher experimentell kaum anders vorgehen konnte. Nun mehr scheinen jedoch die Wege frei zu sein für eine experimentelle Pharmakologie des Plexus, die befähigt ist, Gesehenes nicht nur zu beschreiben, sondern auch im Mikrophotogramm festzuhalten. Eine solche in Angriff zu nehmen und auszubauen, gewinnt doppelt an Reiz, weil ja durch die Arbeiten Stöhrs der Nachweis geführt ist, daß die sämtlichen Blutgefäße des Plexus, Arterien wie Venen, reichlich mit sympathischen, parasympathischen und sensiblen Nerven versorgt sind und so die Anatomie desselben weitgehend gefördert ist (*Stöhr*: Über die Innervation der Pia mater und des Plexus chorioideus des Menschen, Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. 63, 562. 1922).

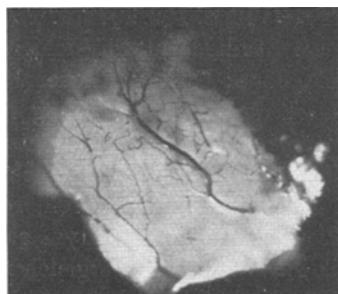
Zunächst sei im Auszug ein Versuchsprotokoll mitgeteilt:

Versuch P: Kleiner schwarzer Hund, 12 Uhr 30 Min. mittags 1,0 Veronal. 4 Uhr nachmittags 0,03 Morphin. 9 Uhr abends Trepanation rechts. Erhebliche Blutung. 9 Uhr 40 Min.: Aufsuchen und Anschlingen der rechten Vena jugularis externa und der Arteria carotis communis. 9 Uhr 45 Min. Eröffnung der Dura. Betrachtung der Vasoarchitektonik mit der binocularen Lupe, die sehr schöne und plastische Bilder gibt. 9 Uhr 50 Min.: rechte Hemisphäre wird luxiert, die Blutungen werden mit Wattebüschchen gestillt. Dann wird mit stumpfer Durchtrennung des Balkens der Ventrikel eröffnet und die ganze Hemisphäre umgeklappt. Das Tentorium erweist sich dabei als sehr empfindlich. 10 Uhr 20 Min.: das Ependym liegt in breiter Ausdehnung frei, der Plexus chorioideus ist gut zu sehen. In seinem Bereich helle Liquorreflexe. 10 Uhr 33 Min.: die Strömung in den Blutgefäßen kommt deutlich zur Geltung. 10 Uhr 38 Min.: der Plexus ist sehr voll geblutet, in der roten Fläche heben sich die Knäule der Plexusgefäße deutlich heraus. Überall die sehr hell glänzenden Liquorreflexe. Diese lassen sich durch Abspülen nicht entfernen. Der Liquor liegt also offenbar unter oder im Ependym. 11 Uhr 40 Min.:

Bildfolge 3:



P_{10} Ausgangsaufnahme: Plexusrand im Bereich des Thalamus.



P_{12} Ansteigen des Liquorspiegels nach Pilocarpinwirkung.

Aufnahme P_{10} . Liquortropfen am Rande des vollgebluteten Plexus und im Bereich des Thalamus. 11 Uhr 45 Min.: Injektion von 1 ccm Pilocarpin 0,2/10 in die Carotis. 11 Uhr 48 Minuten.: Ansteigen des Liquors. Aufnahme P_{12} , 11 Uhr 50 Min.: Staubchenförmiger Belag am Plexusrand ist deutlich. Weiteres Ansteigen des Liquor erkennbar.

In einer weiteren Bildserie kam der Liquoranstieg unter Pilocarpinwirkung innerhalb der Ventrikel schön zum Ausdruck. Es ist selbstverständlich, daß wir das Gesichtsfeld, in dem wir Veränderungen auf eine Wirkung des Medikaments zurückführten, zuvor längere Zeit gründlich beobachteten. Lag doch sonst die Gefahr vor, daß wir durch den Reiz des Eingriffs bedingte Veränderungen als durch jene hervorgerufen auffaßten. Es bedarf weiter keiner Ausführungen, daß wir unsere Mitteilungen stets auf eine Reihe von Beobachtungen gründen, die wir aber aus äußereren Gründen nur in Auswahl mitteilen.

Von einer Hemmung des Atropins auf die Liquorabsonderung, wie sie von anderer Seite behauptet wird, haben wir uns nicht überzeugen können. Wenn diese theoretisch zu mutmaßen war, so zeigt sich auch hier, wenn unsere Beobachtungen zutreffen, wie wenig die Wirkungsrichtung der einzelnen als erregend oder lähmend geltenden Gifte des parasympathischen Nervensystems sich voraussagen läßt. Von der Pharmakologie des Menschen wissen wir zudem, daß Atropin in kleinen Dosen erregend, in größeren Dosen dagegen, am selben Organ in sonst derselben Anordnung angewendet, lähmend wirkt (*Holm, Kurt*: Neueres über die Atropin- und Pilocarpintherapie. *Klin. Wochenschr.*, 4. Jahrg., Nr. 1). Aus dieser und ähnlichen Tatsachen erklären sich wohl mancherlei widersprechende Befunde im Tierexperiment. Dabei sind wir uns bewußt, wie schwer es unter Umständen ist, die Wirkung eines Medikamentes in seinem antagonistischen Einfluß auf ein sekretionsbelebendes anderes zu erkennen. Das war bei unseren Untersuchungen doppelt schwierig, weil wir nur über eine begrenzte Anzahl von Beobachtungen verfügten, in denen der Einfluß des Pilocarpins auf die Plexussekretion ungehemmt zur Auswirkung kam, und weil wir an Geweben arbeiteten, die abnormen Reizen ausgesetzt waren und unter abnormen hydrodynamischen Druckverhältnissen standen.

An Hand einer weiteren Bildfolge, die die Wirkung des Cholins in gleicher Dosierung wie das Pilocarpin — 0,2:10 — zur Darstellung brachte, demonstrierte sich die Liquorbildung — wieder allerdings unter experimentell gesetzten Bedingungen, das sei immer wieder zum Ausdruck gebracht — deutlich als ein komplexer Vorgang; Plexus, Ependym und Gefäße waren in gleicher konkurrierender Weise beteiligt.

So groß auch die Widersprüche in der Beurteilung der pharmakologischen Wirkung des Cholins sind, so darf es doch wohl als eine den Blutdruck erniedrigende Substanz angesprochen werden. *Mott* und *Halliburton* demonstrierten diese Wirkung bei mit Morphin betäubten Hunden, und *F. Müller* (*Müller, F.*: Beiträge zur Analyse der Cholinwirkung, *Arch. f. d. ges. Physiol.* 1910, S. 134, 289) sah beim Menschen bei sinkendem Blutdruck Dilatation der cerebralen Gefäße. Auch *Lohmann*, *Abderhalden*, *Mendel* und *Underhill* u. a. haben die gefäßweite-

ternde Wirkung des Medikaments in anderen Versuchen nachgewiesen. Von anderer Seite wird es geradezu als Antagonist des Adrenalin angesprochen (*Lohmann*: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 118, 215; 122, 203). Und in der Tat lassen sich Beziehungen knüpfen. Beide Substanzen finden sich in der Nebenniere, das Adrenalin ausschließlich in der Marksubstanz, das Cholin zum größten Teil in der Rinde. Die Gefäßerweiterung muß wohl zum Teil als durch Herzmuskelwirkung bedingt, vor allem aber als Wirkung des Medikaments auf den Muskelmechanismus der Gefäße selbst angesprochen werden.

Auch unsere Untersuchungen weisen darauf hin, daß Cholin eine vasodilatatorische Wirkung entfaltet. Die Gefäßkontraktionen, die wir einmal bei hoher Dosierung des Mittels sahen, sind wir geneigt mit der Erregbarkeitssteigerung des Medikaments in Zusammenhang zu bringen. Die Tatsache, daß in unseren Versuchen das Tier vorübergehend während und kurz nach der Injektion in die Carotis anfing, unruhig zu werden

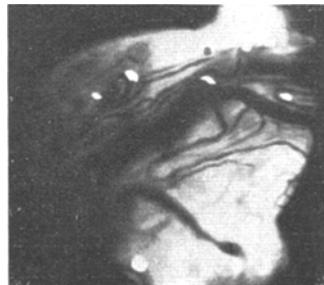
Bildfolge 4:



Plexusgefäß, Ausgangsaufnahme.



Plexusgefäß durch Urethanewirkung erweitert.



Q_{20} Schmerzreaktion an den Plexusgefäßen nach hohen Cholindosen.

und laut zu schreien, erklärt sich wohl am zwanglosesten als Schmerzwirkung infolge vorübergehender Durchbrechung der Narkose, wie sie z. B. auch von *Abderhalden* beobachtet wurde (Med. Klinik 1910, S. 883). Q_{20} zeigt in sehr eindrucksvoller Weise die starke Gefäßkontraktion mit rosenkranzförmigen Einschnürungen, die sich teils schon während der Injektion, teils nach einer halben bis zu einer Minute zu erkennen geben.

Daß diese als toxisch bedingt, wie wir anfangs glaubten, zu deuten sei, möchten wir ablehnen, weil ja die Giftwirkung des Medikaments nach den Befunden *Pals* (Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie 9, 192. 1911) im allgemeinen gering zu sein scheint. So konnten z. B. *Donath* (Zeitschr. f. physiol. Chem. 39, 534. 1903) und *Hoeßlin* (Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 8, 27) nachweisen, daß bei Hunden Cholin nach intravenöser Einführung von 0,03—0,07 g (*Donath*) und von 0,5—1,0 g nach subcutaner Verabreichung im menschlichen Organismus vollkommen verbrannt wurde.

Die von uns gesehene Erhöhung der Plexussekretion bei intravenöser Applikation, eine dem Pilocarpin analoge Wirkung, ist der Beeinflussung der Sekretion des Pankreas, der Galle, der Niere (*Desrez*), der Tränen- und Speicheldrüsen (*Pal*) an die Seite zu stellen, mag sie nun als direkte oder indirekte Wirkung anzusprechen sein.

In diesem Zusammenhang möchten wir kurz noch auf eine Beobachtung hinweisen, die uns häufig aufgefallen ist, daß nämlich die Gefäße innerhalb des Hirns und besonders im Plexus viel weniger postmortal verändert sind, als auf der Oberfläche des Gehirns.

Wir fassen wie folgt zusammen:

1. Medikamente verschiedenster Herkunft wurden in ihrem Einfluß auf die Vasomotilität der feinsten pialen Gefäße und des Plexus beim Hunde studiert.

2. Die Beobachtung fand statt nach Trepanation des Schädels bei direkter Inspektion der Gefäße unter Lupenvergrößerung.

3. Das mikrophotographische Okular nach *Siedentopf* („Phoku“) gestattete es, die gesehenen Bilder im geeigneten Moment mikrophotographisch festzuhalten.

4. Adrenalin, direkt in die Carotis gebracht, führte fast momentan unter Volumverminderungen des Hirns zur Gefäßkontraktion, die von einer mit Ödem einhergehenden Dilatation abgelöst wurde.

5. Die periadventitiellen Lymphräume blieben durch das Adrenalin unbeeinflußt.

6. Durch Versuche mit den *Abderhaldenschen* Optionen und dem Insulin Merck wurde höchstwahrscheinlich gemacht, daß die Inkrete als Regulatoren des pialen Capillarmechanismus und wohl auch des Hirns eine bedeutende Rolle spielen.

7. Es hatte weiter den Anschein, daß diese auf die Liquorproduktion von Einfluß sind.

8. Unter der Einwirkung capillarerweiternder Substanzen verschiedenster Herkunft (Amylnitrit, Pilocarpin, Cholin, Urethan) kam es stets zu einer Filtration der Plasmakolloide in das Gewebe, die dem Grade der Erweiterung etwa parallel ging.

9. Unter Pilocarpin und Cholin stieg die Liquorproduktion des Plexus an. Von einer sekretionshemmenden Wirkung des Atropin konnten wir uns nicht überzeugen.

10. Die sekretorische Funktion des Ventrikelependyms, die unter Cholin anstieg, kam in unseren Versuchen klar zum Ausdruck.

11. Eine spastische Kontraktion der feinsten pialen Gefäße nach hohen Cholindosen wurde als Schmerzreaktion infolge vorübergehender Unterbrechung der Narkose durch das Medikament gedeutet.

12. Unsere früheren Beobachtungen, daß in Pia und Plexus echte Lymphgefäß aufweisbar seien, bestätigten sich unter der Einwirkung von Urethan. Aufs neue fiel die gut erhaltene Architektonik der Plexus- und Hirngefäße im Gegensatz zu den pialen Gefäßen der Versuchstiere nach dem Tode auf.
