

(Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Rostock  
[Direktor: Prof. Dr. *M. Rosenfeld*.])

## Klinische und pharmakodynamische Untersuchungen des Liquordrucks vermittelst Dauerdruckmessungen bei Geisteskranken.

Von  
**Dr. K. Haug,**  
Assistenzarzt.

Mit 7 Textabbildungen.

(*Ein gegangen am 4. April 1932.*)

Nachfolgende Untersuchungen nahmen von der Überlegung ihren Ausgangspunkt, daß eine fortlaufende Beobachtung und Registrierung des Liquordrucks in Kurvenform tiefere Einblicke in dessen Verhalten bezüglich Ablauf und Beeinflußbarkeit gestatten müßte als ein- bzw. mehrmalige Messungen. Im Tierexperiment sind schon verschiedentlich Liquordauerdruckmessungen gemacht worden; systematische Untersuchungen dieser Art am Menschen liegen bisher noch wenige vor. Nach Abschluß dieser Versuche wurde uns eine Arbeit von *Thurzó* und *Piroth*, die sich ebenfalls mit fortlaufenden Messungen des Liquordrucks befaßt, im Referat bekannt<sup>1</sup>. Während diese Autoren offenbar eigens einen besonderen Meß- und Registrierapparat bauten, wurden nachfolgende Kurven mit einfachsten Mitteln auf folgende Weise gewonnen:

Die Lumbalpunktion wurde an der auf weicher, bequemer Unterlage in Seitenlage sich befindenden Versuchsperson mit 1,2 mm starker Nadel vorgenommen. Zur Druckmessung wurde ein langes, dünnes, auf einem Maßstab befestigtes Glasrohr, dessen Capillarität 10 mm Wasser betrug, die in Rechnung gesetzt wurde, benutzt. Es wurde mit ganz kurzem, etwa 5 cm langem Schlauchstück mit der Nadel verbunden. Der in einem Stativ senkrecht, aber verschiebbar befestigte Maßstab wurde sodann mit seinem Nullpunkt jedesmal genau auf die Höhe der Einstichstelle der Punktionsnadel eingestellt. Diese Stelle mußte, vorausgesetzt, daß die Nadel in der Horizontalebene lag, worauf beim Eingehen stets geachtet wurde, genau der Höhe der im Lumbalsack liegenden Nadelspitze

<sup>1</sup> In letzter Zeit wiesen auch *Marinesco*, *Kreindler* und *Grigoresco* auf den Wert der Dauerpunktion hin. C. r. Soc. Biol. Paris **103** (1930).

entsprechen. Während des ganzen Versuchs wurde darauf geachtet, daß Maßstabnullpunkt und Einstichstelle gleich hoch lagen, was bei vollkommen ruhiger Lage des Patienten, worauf eigens eine Schwester zu achten hatte, stets der Fall war. Selbstverständlich wurde auch streng darauf geachtet, daß kein Tropfen Liquor verloren ging, daß vollkommene Ruhe im Untersuchungszimmer herrschte u. dgl.. Die Versuchspersonen wurden mit nur ganz leicht gekrümmtem Rücken und natürlicher Kopfhaltung gelagert. Auf die natürliche und unveränderte Haltung des Kopfes wurde ganz besonderer Wert gelegt (*Becher*). Es wurden sodann die am Maßstab sich zeigenden Liquordruckwerte in regelmäßiger Folge (bis zu 15mal pro Min.) notiert, wobei natürlich die jeweils innerhalb 1 Min. auftretenden Maximal- und Minimaldrücke ganz besondere Berücksichtigung finden mußten. Aus den so gewonnenen Zahlenreihen ließen sich dann auf einfache Weise Kurven zeichnen. Diese Kurven stellen also lediglich die Verbindungslinie der jeweils innerhalb einer Minute auftretenden markanten Maximal- und Minimaldrücke dar, während die dazwischenliegenden und darauf aufgepropften kleinen Schwankungen (hauptsächlich pulsatorischer Art) unberücksichtigt sind. Für die im Nachfolgenden gezogenen Schlüsse spielen letztere keine Rolle, da die Maximal- und Minimalwerte und deren Wechsel innerhalb der Zeiteinheit allein ausschlaggebend für den Gesamtcharakter der Liquordruckkurve sind. Die Messungen wurden in den meisten Fällen 1— $1\frac{1}{2}$  Stunden lang durchgeführt.

- In im ganzen 35 Sitzungen wurden bei 22 verschiedenen Kranken
1. die jeweiligen *Ruhekurven* gewonnen,
  2. wurde der *Einfluß verschiedener Reize* (psychische, physikalische und insbesondere pharmakochemische) auf den Liquordruck studiert,
  3. wurde der Liquordruck einmal in einem kurzen *Schlafzustand*, einmal in *genuineen epileptischen Anfällen* und einmal in *pyknoleptischen Anfällen* verfolgt.

Die psychischen Reize bestanden in Auslösen von Lust-, Schreck- und Angstempfindungen, sowohl suggestiv als auch durch unerwartete laute Geräusche u. dgl., die physikalischen Reize in kleinen Nadelstichen, Kälte- und Wärmeapplikationen auf die Haut, die pharmakochemischen Beeinflussungen schließlich in den subcutan bzw. intramuskulär injizierten Pharmaca Suprarenin, Histamin, Coffein, Lobelin, Atropin, Pilocarpin, Pituglandol, Gynergen, ferner in zu riechen gegebenem Amylnitrit und in intravenösen Injektionen von Afenil, Calcium Sandoz und Decholin, schließlich in intravenös applizierten hypo- und hypertonischen Lösungen (Aqua dest., 15 und 20%ige Kochsalzlösung, 50%ige Traubenzuckerlösung).

Versuchspersonen waren Oligophrene, Epileptiker, Psychopathen, Schizophrene verschiedener Formen, Senildemente, Manischdepressive,

Tabelle 1.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Seelische Reaktionsweise	Versuchsreihen	
					Zahl	Art der Versuche
1	M. A. ♀	34	Angeborener Schwachsinn und Epilepsie	Leicht erregbar, reizbar	1	50%ige Traubenzuckerlösung intravenös, Histamin, Hautreize
2	E. W. ♀	44	Debile Psychopathin	Leicht erregbar, reizbar	2	Aqua dest. intravenös, Suprarenin, Coffein, Amylnitrit
3	A. Sa. ♀	25	Debile Psychopathin mit hysterischen Anfällen	Äußerst affekt-labil und reizbar	1	50%ige Traubenzuckerlösung, Schlaf, Histamin
4	F. G. ♀	24	Imbezillität	Leicht erregbar	4	Aqua dest., Suprarenin, Hautreize, Lobelin, Coffein, Histamin, 50%ige Traubenzuckerlösung, Amylnitrit, Afenil, Decholin, Pituglandol
5	E. E. ♀	40	Katatoner Stupor	Stumpf, stuporös	6	50%ige Traubenzuckerlösung, Histamin, Hautreize, Lobelin, Coffein, Suprarenin, Aqua dest., Afenil, Pilocarpin, 2mal Atropin, Pituglandol, 20%ige Kochsalzlösung, Gynergen, Amylnitrit
6	D. B. ♀	37	Akute schizophrene Psychose, Stupor	Affektlahm, stuporös, mutistisch	1	Aqua dest., Lobelin, Coffein, Suprarenin
7	A. H. ♀	50	Depression im beginnenden Senium	Affektlahm, stuporös, mutistisch	3	Coffein, Aqua dest., 20%ige Kochsalzlösung, Amylnitrit, Histamin
8	E. A. ♀	28	Genuine Epilepsie	Affektlabil, reizbar	2	50%ige Traubenzuckerlösung, Suprarenin, Amylnitrit, Histamin, Pilocarpin, akustische Reize
9	E. E. ♀	30	Genuine Epilepsie	Leicht erregbar	1	Amylnitrit, Atropin
10	O. R. ♀	34	Manie	Sprunghaft erregt, meist heiter	1	Amylnitrit, 15%ige Kochsalzlösung, Histamin
11	F. J. ♀	26	Cerebrale Kinderlähmung und Epilepsie	Zeitweise erregt und verstimmt	1	Amylnitrit, Histamin, akustische Reize, 15%ige Kochsalzlösung
12	E. V. ♀	29	Multiple Sklerose mit beginnender Demenz	Sehr affektlabil, erotisch, läppisch	2	20%ige Kochsalzlösung, Histamin, Amylnitrit, akustische Reize, psychische Reize, Hautreize, Geruchsreize, Gynergen
13	M. L. ♀	50	Schizophrenie, abgebaut	Stuporös, mutistisch, negativistisch	1	Gynergen, Aqua dest.

Fortsetzung von Tabelle I.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Seelische Reaktionsweise	Versuchsreihen	
					Zahl	Art der Versuche
14	H. K. ♀	52	Paralysis agitans, Demenz	Stimmungslabil, zeitweise erregt	1	Coffein, Amylnitrit
15	F. H. ♀	56	Depression und beginnende Demenz im be- ginnenden Senium	Depressiv, ängst- lich, weinerlich gehemmt	1	Amylnitrit, Histamin 20%ige Kochsalzlösung
16	M.W. ♀	38	Genuine Epi- lepsie, Demenz	Zeitweise erregt	1	Afenil, Atropin, Amyl- nitrit
17	H. G. ♀	23	Hebephrenie	Gehemmt, zeit- weise hypo- manisch	1	Suprarenin, Pilocarpin, Calcium Sandoz
18	A. M. ♂	13	Pyknolepsie	Lebhaft	1	Amylnitrit, Anfalls- beobachtung
19	D. H. ♀	36	Psychopathie	Affektibel, Zeitweise erregt	1	Hautreize, akustische Reize, Suggestionen, Amylnitrit
20	A. S. ♂	26	Genuine Epi- lepsie, Demenz	Stumpf, abge- baut, verlangsamt	1	Histamin, Amylnitrit, Anfallsbeobachtung
21	A. B. ♀	22	Deible Psycho- pathie, Hysterie	Sehr leicht er- regbar, depressiv	1	Hautreize, Suggestionen, Amylnitrit, Afenil
22	M. K. ♀	46	Schizophrenie, abgebaut	Mutistisch leer, etwas ängstlich	1	Amylnitrit, Gynergen

ferner je ein Patient mit Paralysis agitans, multipler Sklerose und Pyknolepsie. Vorstehende Tabelle wird am besten über Alter, Diagnose und seelische Reaktionsweise der 22 teilweise in mehrfachen Sitzungen untersuchten Patienten, sowie über die bei den Einzelnen angestellten Untersuchungsreihen informieren.

Die Resultate dieser Untersuchungen bedürfen der Betrachtung nach zwei verschiedenen Gesichtspunkten, einmal in klinisch-psychiatrischer, sodann in rein pharmakodynamischer Hinsicht.

I. Die Ergebnisse in klinisch-psychiatrischer Beziehung stammen vornehmlich aus dem Studium der gewonnenen Ruhekurven, ferner aus demjenigen der Wirkung psychischer, sowie einzelner pharmakologischer Reize.

Die Ruhekurven zeigten auffällige Verschiedenheiten, die mit der verschiedenen allgemeinen seelischen Erregbarkeit der Kranken in Zusammenhang zu stehen schienen. In Extremis ließen sich 2 Typen unterscheiden:

1. Vorstellungsarme, stumpfe, stuporöse, insbesondere aber affekt-lahme Kranke wiesen im allgemeinen einen verhältnismäßig ruhigen Verlauf der Liquordruckkurve auf, wie Abb. 1 und 2 zeigen. Es sind dies die in 8tägigem Abstand gewonnenen Kurven einer 40jährigen

stuporösen Schizophrenen. Auf die Wiedergabe weiterer Kurven verzichten wir (aus äußersten Gründen bringen wir im ganzen nur 7 markante Kurvenbeispiele).<sup>1</sup>

2. Im Gegensatz hierzu zeigten Kranke mit gesteigerter Affektivität, also erethische Schwachsinnige und Epileptiker, affektlabile Psychopathen, Manische, einen viel unregelmäßigeren, unruhigeren und sprunghafteren Verlauf der Ruhekurven wie Abb. 3, 4, 5 und 7 zeigen. Abb. 3

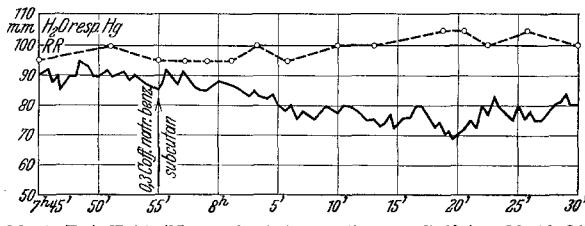


Abb. 1. Pat. E. E. (Nr. 5): Katatoner Stupor. Coffein. 20. 10. 31.

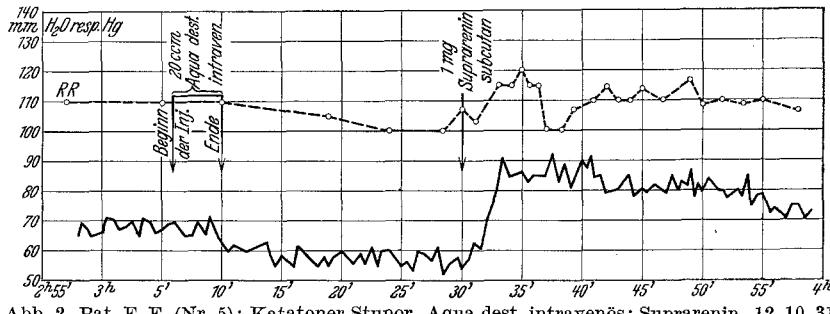


Abb. 2. Pat. E. E. (Nr. 5): Katatoner Stupor. Aqua dest. intravenös; Suprarenin. 12. 10. 31.

gehört einer äußerst affektlabilen, suggestiblen, läppischen 29jährigen Patientin mit multipler Sklerose zu. Abb. 4 stammt von einer ebenfalls sehr affektlabilen, asthenischen, schreckhaften, intellektuell nicht abgebauten Psychopathin und Medikamentensüchtigen von 36 Jahren; Abb. 5 von einer debilen, schwer psychopathischen Person mit hysterischen Reaktionen. Eine sehr unregelmäßige Ruhekurve lieferte ferner auch die 34jährige manisch-depressive Patientin O. R. (Nr. 10) im hypomanischen Stadium. Selbstverständlich wurden von dieser Gruppe nur

<sup>1</sup> *Arm. bei der Korrektur.* Außer diesen beiden Kurven, die eine relativ niedrige Durchschnittshöhe des Lumbaldruckes aufweisen, besitzen wir auch solche dieser Gruppe, die sich in höheren Mittellagen bewegen und trotzdem einen deutlich ruhigeren Verlauf aufweisen als die der folgenden Gruppe, von denen umgekehrt einzelne (z. B. Abb. 4) trotz niedriger Mittellage einen unruhigeren Verlauf zeigen. Die hier beschriebenen Unterschiede im Verlauf der Lumbaldruckkurven bei verschiedener seelischer Reaktionsweise können also keineswegs (im Sinne von Antoni) durch Differenzen der mittleren Druckhöhen erklärt werden, wozu die hier in Auswahl gebrachten Kurven evtl. verleiten könnten.

solche Patienten genommen, die vollkommen stillliegen konnten und eine gleichmäßige, ruhige Atmung einhielten. Einzelne Zufälle wie tiefe Atemzüge, Sprechen von Seiten der Patienten und anderes mehr sind auf den Abbildungen besonders vermerkt.

Wie in allem biologischen Geschehen sind auch hier alle Übergangsformen zu finden; so wies z. B. die intellektuell vollkommen abgebaute, also sicherlich vorstellungssarme 46jährige Schizophrene M. K. (Nr. 22) eine unregelmäßige und unruhigere Kurve auf als die Mehrzahl der Patienten der 1. Gruppe. Klinisch waren aber bei ihr noch deutliche Regungen auf affektivem Gebiete, insbesondere Ängstlichkeit und Scheu, vorhanden! Die Patientin E. E., von der die Abb. 1 und 2 stammen, zeigte 2 Monate später ebenfalls einen reichlich lebhafteren Verlauf der Ruhekurve; zwar immer noch stuporös und mutistisch, wies sie aber keine vollkommene Apathie mehr auf, sondern war deutlich ängstlich, ließ die Punktation nur ungern machen, hatte also gegenüber früher schon gewisse Regungen auf affektivem Gebiete, wenn auch dieselben nach außen hin noch wenig auffällig waren. Auch bei der jugendlichen Hebe-phrenen V. P. (Nr. 17), die ziemlich initiativlos und intellektuell bereits etwas abgebaut war, zeigte die Ruhekurve ebenfalls einen verhältnismäßig unruhigen Verlauf. Auch diese Patientin war affektiv noch sehr ansprechbar! Die Liquordruckkurve zeigt also keineswegs eine Abhängigkeit von der Art der Psychose, wohl aber läßt sich bis zu einem gewissen Grade eine Abhängigkeit zwischen ihrem Verlauf und der allgemeinen seelischen Reaktionsweise der Kranken, wie sie sich besonders im emotionalen Geschehen und in der Affektivität ausweist, feststellen, insofern als affektiv stumpfe und stuporöse Patienten im allgemeinen einen ruhigeren Verlauf der Liquordruckkurve zeigen als erregbare, affektlabile und manische, deren Ruhekurven einen weitgehend unregelmäßigen, starken Schwankungen unterliegenden Verlauf aufweisen. Wenn bei demselben Kranken im Laufe der Zeit eine Änderung im affektiven Geschehen eintritt, wird sie möglicherweise auch im Verlauf der Liquordruckkurve zum Ausdruck kommen können.

Pappenheim hebt bereits hervor, daß alle psychischen Erregungen (Angst, Ablenkung durch Sinnesreize) von Einfluß auf den Liquordruck seien<sup>1</sup>. Auch G. Ayala fand, daß heftige, psychische Eindrücke, Schmerz, Angst u. dgl., eine Druckerhöhung verursachen können. Auf Mosso sich berufend, kommt er zu dem Schluß, daß den Liquordruck messen gleichbedeutend sei mit dem Messen „der Fluktuationen der Geistestätigkeit“, und eine „Registrierung der mit den Emotionen verbundenen vasmotorischen Phänomene“ im Zentralnervensystem bedeuten könne. Die Fähigkeit der Hirngefäße, ihr Lumen aktiv zu ändern, ist ja seit langem bekannt. Nach Hürthle „sind die Hirngefäße zu Tonusschwankungen

<sup>1</sup> Desgleichen kürzlich auch Šebek (ref. in Zbl. Neur. 54, 469).

befähigt, die von denen anderer Gefäßgebiete unabhängig sind“; auch nach *Weber* kommt dem Gehirn eine gewisse Selbständigkeit in der Regulierung seiner Blutversorgung zu. *Biedl* und *Reiner* fanden schließlich, daß die Tonusschwankungen der Hirngefäße den Liquordruck beeinflussen können. *Weber* sah bei Schreck- und Lustgefühlen Zunahme, bei Unlustgefühlen Abnahme des Hirnvolumens infolge vasomotorischer Vorgänge, und *Citron* vermochte auf plethysmographischem Wege ebenfalls Änderungen der Hirndurchblutung durch psychische Beeinflussungen nachzuweisen. *Dumas*, *Laignel-Lavastine* und *Rechène* versuchten bereits die Tonusschwankungen der Hirngefäße durch gemütserregende Reize an Änderungen des Liquordruckes nachzuweisen. Sie arbeiteten vornehmlich mit plötzlichen, starken akustischen Reizen und fanden bei Manischen regelmäßig Druckanstieg, bei Schizophrenen keine Druckänderung, und glaubten, darin evtl. sogar ein differentialdiagnostisches Merkmal zwischen Manie und *Dementia praecox* erblicken zu können.

Was nun unsere Erfahrungen mit der Wirkung *gemütserregender Reize* und anderer, vornehmlich *Hautreizen*, auf den Ablauf des Lipordruckes anbetrifft, so konnten wir feststellen, daß dieselben bei der Gruppe der Stumpfen, Affektlahmen, Stuporosen, bei denen die Ruhekurve, wie dargelegt, verhältnismäßig monoton verlief, meist keine, gelegentlich nur geringe Druckänderungen (Anstiege) auslöste. *Nadelstiche*, z. B. die zu Injektionen notwendigen, gaben sich, wie Abb. 1 und 2 zeigen, teils gar nicht, teils in einem kaum nennenswerten Druckanstieg zu erkennen. Auch *Kälteapplikationen*, mit Hilfe eines Chloräthylsprays auf die Haut des Rückens ausgeübt, verliefen bei Personen dieser Gruppe meist vollkommen reaktionslos. Anders bei der oben gekennzeichneten Gruppe der psychisch leicht erregbaren, affektlabilen Kranken! Abb. 3, einer zu lebhaften Stimmungsschwankungen neigenden, stark erotisch eingestellten Patientin zugehörend, zeigt zahlreiche Kurvenausschläge (Drucksteigerungen) als Folge der verschiedensten psychischen Reize. Am auffälligsten und im Verlaufe des Versuches fast regelmäßig wiederkehrend war ein leichter vorübergehender Druckanstieg, wenn der Untersucher das *Handgelenk* der Patientin erfaßte zum Zwecke der Pulskontrolle gelegentlich der Blutdruckmessungen. Ebenso bewirkten, wie die Abb. 5 zeigt, *Kältereziz* auf die Rückenhaut (Chloräthylspray), ein *leichter Stich*, ein unvorhergesehenes, stark störendes *Geräusch* (heftiges Klopfen an die Tür) vorübergehende Drucksteigerungen. Nach *Weber* werden durch periphere Reize aktive Konstriktionen und Dilatationen der Hirngefäße ausgelöst, und zwar meist erst eine Dilatation, der dann eine Konstriktion folgt. *Wärmereiz* in Form eines auf den Rücken gerichteten und bis zur erfolgten Hautrötung applizierten Strahlenkegels einer Solluxlampe erzeugte bei derselben Patientin nach erstlichem momentanem Anstieg ein deutliches Absinken des Liquordruckes, das sich nach Absetzen des Reizes allmählich wieder ausglich. Dies stimmt zu den Beobachtungen

von O. Müller, der nach Kältereiz Erweiterung, nach Wärmehautreiz Verengerung der Hirngefäße fand, während allerdings andere Forscher zu anderen Ergebnissen gelangten (Winkler, Pick). Und schließlich konnte bei derselben Person eine sehr auffällige Drucksteigerung nach *Applikation von Parfüm* auf einem Taschentuch beobachtet werden, ohne daß, worauf besonders geachtet wurde, eine angestrengte, vertiefte

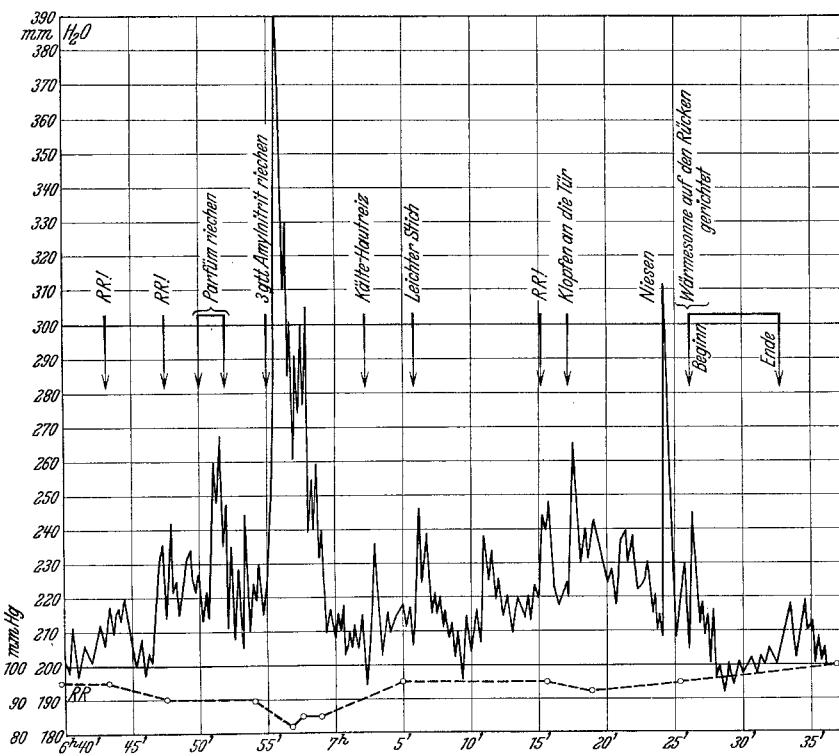


Abb. 3. Pat. E. V. (Nr. 12): Multiple Sklerose. Hautreize; psychische Reize; Amylnitrit. 17. 11. 31.

Atmung auftrat. Die manische Patientin O. R. (Nr. 10) zeigte ebenfalls sehr deutliche Druckerhöhung als Reaktion auf die *Hautstiche* zum Zwecke der Injektion. Die äußerst affektlabile und erregbare Psychoopathin D. H. (Abb. 4) reagierte auf ein *lautes, plötzliches, unerwartetes Geräusch* mit *Drucksteigerung*, desgleichen auf *Kältereiz* und *Stiche*. Selbst die *suggestiv wirken sollende Ankündigung eines Stiches* wirkte prompt liquordrucksteigernd! Bei Patientin A. Sa. (Abb. 5) kam ebenfalls starker momentaner Druckanstieg nach *Hautstichen*, ja schon beim *Umlegen einer Staubbinde*, zustande.

Es wäre nach diesen Beobachtungen durchaus zu erwarten, daß sich Unterschiede bezüglich der Reaktion des Liquordruckes zwischen echten

und simulierten Anästhesien, echter und simulierter Taubheit z. B. ergeben. Leider konnten geeignete Fälle daraufhin bisher noch nicht untersucht werden.

Eine weitere interessante Beobachtung physiologisch-klinischer Art vermittelt die letztbesprochene Kurve (Abb. 5). Etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde nach Beginn des Versuchs schließt die Patientin (ohne vorher Schlafmittel

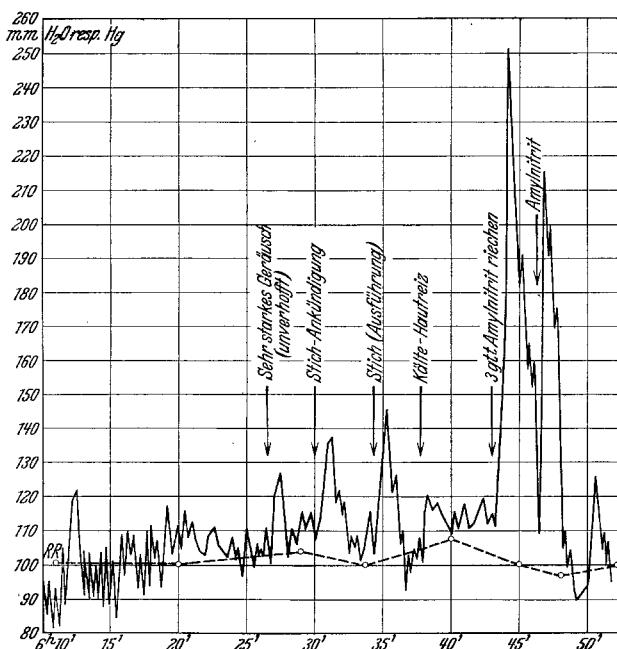


Abb. 4. Pat. D. H. (Nr. 19): Psychopathin. Hautreize; psychische Reize; Amylnitrit. 8.12.31.

bekommen zu haben) ein. Sofort sank die Kurve rasch ab, blieb etwa 5 Min. auf niedrigem Niveau stehen, wobei sie gegenüber vorher ganz auffallend geringe Schwankungen zeigte. Kurz vor dem Erwachen stieg der Druck wieder rasch und stark an; man beobachtete dabei leichte Bewegungen der Lippen, Rollen der Augen unter den geschlossenen Lidern, was die spätere Angabe der Patientin, sie habe geträumt, glaubhaft erscheinen lässt. Im Wachzustand wurde der Kurvenverlauf wieder unregelmäßiger, der Druck sank im ganzen auch wieder etwas ab. Weber will im Schlaf Volumszunahme des Gehirns beobachtet haben<sup>1</sup>.

Abb. 6 und 7 zeigen Liquordruckkurven, die ebenfalls von klinischem Interesse sein dürften, da sie Beobachtungen des Druckablaufs während

<sup>1</sup> Anm. bei der Korrektur. Neuerdings hat Biancalana (ref. in Zbl. Neur. 55, 471) im (künstlich erzeugten) Schlaf ebenfalls Absinken des Liquordruckes beobachtet.

epileptischer Anfälle und Absenzen und während *pyknoleptischer Anfälle* enthalten. In Abb. 6 handelt es sich um einen 26jährigen genuinen Epileptiker, der unter reichlich Luminalwirkung stand, sich aber gerade in einem Stadium gehäuftter Anfälle und Absenzen befand. Wie die Abbildung zeigt, konnte der Liquordruck während zweier Anfälle von

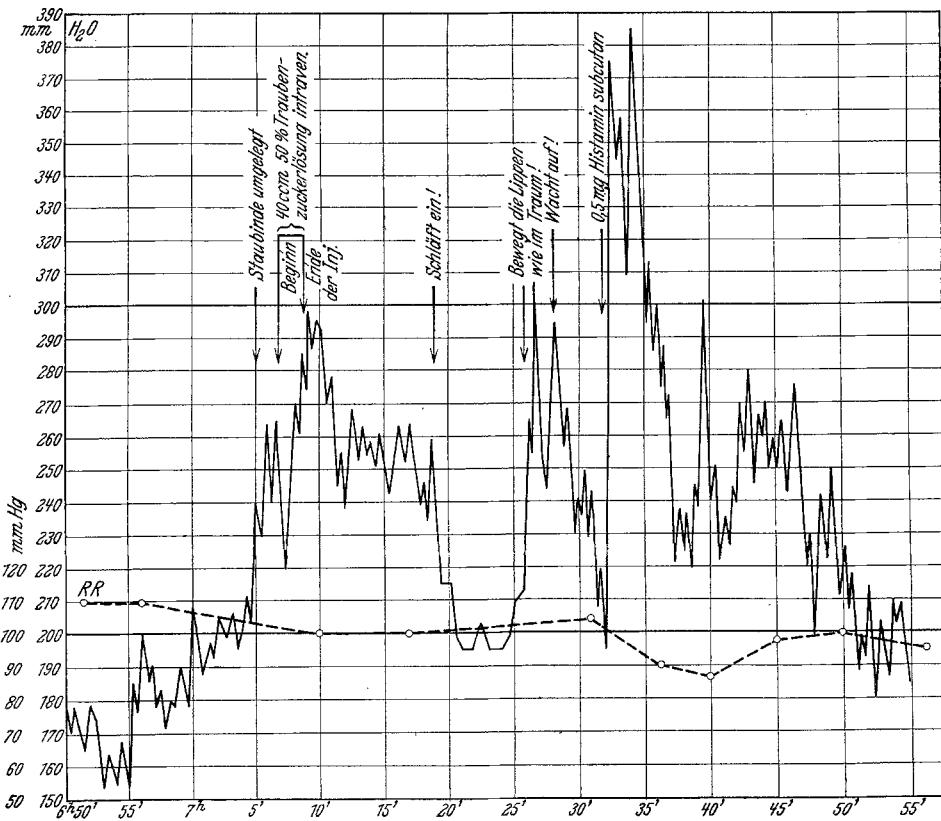


Abb. 5. Pat. A. Sa. (Nr. 3): Debile Psychopathin. 50%ige Traubenzuckerlösung intravenös; Schlaf; Histamin. 28. 9. 31.

tiefer Bewußtlosigkeit und geringen tonisch-klonischen Krämpfen, sowie in 3 kurzen Absenzen und Umdämmerungen ohne Krampfzustände beobachtet und registriert werden. Der erste Anfall dauerte ungefähr 5 bis 6 Min., der zweite etwa  $1\frac{1}{2}$  Min., die 3 Absenzen ungefähr je 1 Min. Eine bestimmte Tendenz der Liquordruckkurve in ihrem mittleren Verlauf zu vermehrtem Anstieg oder Abfall konnte im Anfall nicht festgestellt werden, lediglich die einzelnen Kurvenausschläge wurden größer, was auf die forcierte Atmung im Anfall bezogen werden muß. Im Gegensatz hierzu traten, wie Abb. 7 zeigt, während der pyknoleptischen Anfälle eines 13jährigen Jungen — es konnten im Verlaufe einer Unter-

suchung 15 Anfälle beobachtet werden — regelmäßig starke Kurvenausschläge auf. Im Beginn jeden Anfalls kam es zu einem raschen Absinken des Liquordruckes um 50—70 mm, dann folgte je nach Dauer des Anfalls ein kurzes Verharren auf dem tiefen Stand mit einigen kleinen Atem- und Pulsschwankungen. Mit Beendigung der Bewußtseinsunterbrechung stieg der Druck etwas langsamer, teilweise treppenförmig, wieder an. Die Anfälle, während welcher das Kind deutlich erblaßte, dauerten 10—40 Sek.

II. Was nun die *Untersuchungen in pharmakodynamischer Hinsicht* anbetrifft, so lassen sich die dazu verwandten, eingangs aufgezählten

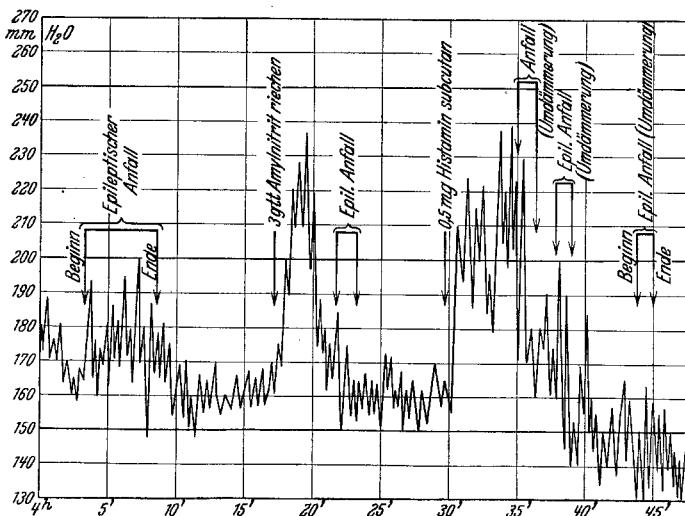


Abb. 6. Pat. A. S. (Nr. 20): Gennine Epilepsie. Beobachtung von Anfällen, Absenzen; Amylnitrit; Histamin. 22. 11. 31.

Mittel in 2 Gruppen scheiden, einmal in solche mit reiner Gefäßwirkung, zum andern in solche, deren Wirkung in einer evtl. Beeinflussung der Liquormenge (nach osmotischen, evtl. sekretorischen Prinzipien) beruhen könnte. Dabei hat sich ergeben, daß fast alle der untersuchten Mittel, die starke Gefäßmittel sind, auch eine deutliche Wirkung auf den Liquordruck haben; beteiligen sich doch nach O. Müller auch die Hirngefäße an den allgemeinen Blutverschiebungen im Körper. Es folgt nun die Besprechung der einzelnen angewandten Pharmaca. Zugleich mit dem Liquordruck wurde in allen Fällen auch der Blutdruck fortlaufend kontrolliert (gestrichelte Kurve der Abbildungen).

1. *Suprarenin* (1 mg subcutan) führte in 5 von 6 untersuchten Fällen zu einwandfreier Liquordrucksteigerung verbunden mit mehr oder weniger starker Blutdruckerhöhung. Starke, anhaltende Liquordrucksteigerung trat auf bei den Versuchspersonen Nr. 2, 4 und 5 der Tabelle, mäßige

Steigerung bei den Versuchspersonen Nr. 8 und Nr. 17, während es bei Versuchsperson D. B. (Nr. 6) nur zu minimaler Reaktion bei ganz geringer Blutdruckerhöhung kam. Abb. 2 bringt ein Beispiel einer guten Suprareninwirkung. Nach *Winkler* erzeugt Erhöhung des Blutdruckes eine

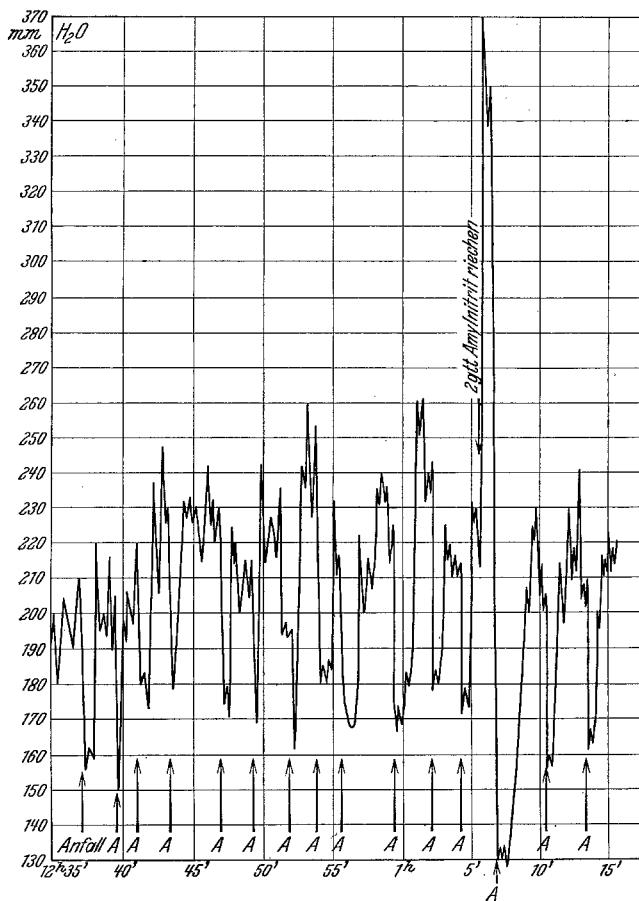


Abb. 7. Pat. A. M. (Nr. 18): Pyknolepsie. Beobachtung von Anfällen; Amylnitrat. 21. 9. 31.

Volumszunahme des Gehirns. Die pharmakologische Erklärung findet die Wirkung des Suprarenins wohl darin, daß die mit weniger vasoconstrictorischen sympathischen Nervenfasern als die übrigen Körpergefäße versorgten Hirngefäße durch den erhöhten Blutdruck wohl eine passive Erweiterung erfahren. Nach *Roy* und *Sherrington* sollen gerade die Hirngefäße ganz besonders dehnbar sein. Dieser Erklärung widerspricht nicht die von *Biedl* und *Reiner* gefundene hirngefäßverengende Wirkung des Adrenalin, denn in deren Versuchsanordnung konnte und

sollte das Mittel allein auf die Hirngefäße wirken; der Blutdruck wurde also konstant gehalten. Wie Winkler sahen auch Spina, Lewandowski und Weber nach Adrenalin Erweiterung der Hirngefäße, die als Ursache der Liquordrucksteigerung anzusprechen wäre. Jacobi und Magnus sahen beim trepanierten Tier auf Adrenalin nach vorheriger Verengerung nachfolgende Erweiterung der Piagefäße, Loeper beim Hund Liquordrucksteigerung.

2. *Pituglandol* (1 Amp. intramuskulär) in 2 Fällen angewandt, vermochte keine Änderung im Gesamtverlauf der Liquorkurve zu erzeugen; auch eine Blutdrucksteigerung konnte in diesen Fällen nicht festgestellt werden. Im Falle F. G. (Nr. 4) wurden einige Zeit nach der Injektion die einzelnen Kurvenausschläge nach oben und unten deutlich und auffallend größer, was vielleicht mit rhythmischen Gefäßkontraktionen, hervorgerufen durch das Mittel, in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden könnte.

3. Das Secalepräparat *Gynergen* (1,0 Gynergen „Sandoz“ intramuskulär) vermochte in 2 von 4 Fällen eine sehr deutliche, allmählich einsetzende Liquordrucksteigerung bei gleichzeitig nachzuweisender anhaltender Blutdruckerhöhung zu erzeugen. Seine Wirkung auf den Blutdruck beruht vor allem auf der Verengerung der kleinen Arterien. Bei Patient E. E. (Nr. 5) trat eine treppenförmige Steigerung ein, deren Maximum im Durchschnitt 50 mm betrug, nach 20—25 Min. erreicht war und 45 Min. nach der Injektion, als der Versuch abgebrochen werden mußte, noch weiter bestand. Die gleichzeitige Blutdruckerhöhung betrug 20 mm Hg im Maximum. Ganz ähnlich verhielt sich der Fall M. K. (Nr. 22): Allmählich zunehmende Liquordruckerhöhung bis durchschnittlich 40 mm, Maximum nach etwa 15 Min. p. inj. erreicht, Beginn der Drucksenkung 25 Min. p. inj., Blutdrucksteigerung 15 mm Hg im Durchschnitt. V. P. Nr. 13 reagierte weder mit Blutdruck- noch mit Liquordruckerhöhung, während bei V. P. Nr. 12 immerhin eine Neigung zum Druckanstieg auftrat, die aber noch in die Spielbreite des normalen Verhaltens der Liquordruckkurve fällt.

Von den Blutdruck stark senkenden Mitteln wurden Histamin und Amylnitrit angewandt.

4. *Histamin* wurde in Dosen von 0,5 mg „Imido Roche“ subcutan gegeben. Seine blutdrucksenkende Wirkung beruht vor allem auf einer Erweiterung der Gefäße des oberen Rumpfes und des Schädels. Die Zunahme des Hirnvolumens infolge Erweiterung der Hirngefäße läßt eine Liquordruckerhöhung erwarten, die in sämtlichen 11 daraufhin untersuchten Fällen nachgewiesen werden konnte. Beispiele der Histaminwirkung finden sich in den Abb. 5 und 6. Die durch Histamin erzeugbare Liquordrucksteigerung übertrifft die Suprarenin- und Gynergenwirkung. Die zu erwartende Blutdrucksenkung konnte in jedem Falle auch festgestellt werden; sie nahm aber keine solchen Ausmaße an wie

die Liquordrucksteigerung. Das Einsetzen der Histaminwirkung wird prompter und deutlicher durch die Änderung des Liquordruckes als durch die des Blutdruckes angezeigt. Schnürte man den Arm, in den das Mittel injiziert worden war, proximal von der Injektionsstelle vorübergehend ab, nachdem die Histaminwirkung voll erreicht war, so konnte beobachtet werden, daß wenige Sekunden darauf der Liquordruck bereits wieder zu sinken begann, um fast schlagartig wieder hochzuschnellen, wenn dem Mittel der Weg in den Körper durch Aufhebung der Stauung wieder frei gegeben wurde.

5. Von *Amylnitrit* wurden 3 Tropfen auf Watte so lange zu riechen gegeben, bis der Liquordruck zu steigen begann. Auch dieses Mittel erweitert vornehmlich die Hirngefäße (*Jacobi-Magnus, Berger, Gärtner, Wagner, Hirthle, Mosso*) und die Gefäße der Haut des Kopfes, des Rumpfes und der Extremitäten. Infolgedessen ist von ihm eine ähnliche Wirkung auf den Liquordruck zu erwarten wie von Histamin. In 17 Fällen angewandt, vermochte es in sämtlichen eine enorme Steigerung des Liquordrucks zu erzeugen<sup>1</sup>. Es hat unter den von uns angewandten Pharmaca weitaus die stärkste Wirkung auf den Liquordruck. Sie ist aber sehr flüchtig; nach Absetzen des Mittels fällt der Druck rasch wieder ab, um mit seiner erneuten Applikation sofort wieder anzusteigen, was sich mehrfach wiederholen läßt, wie z. B. Abb. 4 zeigt. Aus anderen Kurven gewannen wir jedoch den Eindruck, daß bei wiederholter Anwendung des Mittels in kurzen Zeitabständen die Reaktionszeit sich verlängert, während die Stärke der Reaktion im wesentlichen gleich bleibt. Weitere Beispiele der Amylnitritwirkung zeigen die Abb. 3, 6 und 7. Auf gewisse Unterschiede in der Reaktionszeit und Stärke der Reaktion bei verschiedenen Kranken wird weiter unten noch eingegangen werden. An dieser Stelle muß noch erwähnt werden, daß in einer großen Anzahl der untersuchten Fälle am Ende der Amylnitritwirkung (gelegentlich auch bei Histamin), ein vorübergehendes, die vorherige Mittellage der Kurve unterschreitendes Absinken auftrat, das sich aber meist sehr bald wieder ausglich. Es muß dies wohl in Analogie zu der bekannten Beobachtung gebracht werden, wonach auf eine extreme Gefäßweiterung meist eine flüchtige übernormale Verengerung folgt, bevor die Ruhelage wiederhergestellt ist. Beispiele hiefür siehe Abb. 4 und 7. In einigen nicht reproduzierten Fällen kam diese Beobachtung noch deutlicher zum Ausdruck. Die Blutdrucksenkung konnte in fast allen Fällen nachgewiesen werden. Diese hält auch hier bei weitem nicht Schritt mit der entsprechenden Steigerung des Liquordrucks. Wie beim Histamin, so kommt auch die Wirkung des Amylnitrits auf den Kreislauf in der Änderung des Liquordrucks viel rascher und stärker zum Ausdruck

<sup>1</sup> *Loepper* und Mitarbeiter fanden neuerdings beim Hund ebenfalls Steigerung des Liquordruckes nach Amylnitrit, nach Histamin hingegen Senkung desselben.

als in der Wirkung auf den Blutdruck und in den sichtbaren vasomotorischen Phänomenen der Haut.

6. In 6 Fällen wurde die Wirkung des *Coffeins* auf den Liquordruck untersucht. Nach *Poulsson* hat Coffein eine „doppelte und entgegengesetzte“ Wirkung auf die Gefäße. Über das Gefäßnervenzentrum verengert es die peripheren Gefäße, durch direkte periphere Einwirkung erweitert es nach ihm gewisse Gefäßbezirke, darunter auch die Arterien des Gehirns. Darnach wäre nach Coffein infolge Volumsvermehrung des Gehirns, die *Wiechowski* festgestellt hat, eine Steigerung des Lumbaldruckes zu erwarten. Dem entgegen konnte in unseren Versuchen in keinem Falle durch die Anwendung von 0,3 Coffein natr. benz. eine Liquordrucksteigerung erzielt werden. *Berger* fand beim Menschen nach Coffein keinerlei Veränderung des Hirnvolumens. In der einen Hälfte unserer Fälle war eher eine minimale Neigung zum Druckabfall zu erkennen, während die andere Hälfte unbeeinflußt blieb. Dies würde zu den Beobachtungen von *Weber* und *Winkler* stimmen, die auf Coffein nach vorübergehender Gefäßweiterung anhaltende Gefäßverengerung und Abnahme des Hirnvolumens fanden. Abb. 1 zeigt einen solchen Fall mit leichter Neigung zum Druckabfall. Auch *Denker* fand neuerdings Abnahme des Lumbaldrucks nach Coffein.

7. *Lobelin* in Dosen von 0,01 Lob. hydrochl. intramuskulär hatte in 3 daraufhin untersuchten Fällen außer der in etwas größeren Atemschwankungen sich zeigenden Wirkung auf die Atmung keinen besonderen Effekt auf den Gesamtverlauf der Liquorkurve.

8. *Atropin* (Atrop. sulf., 1 mg subc.) wurde in 4 Fällen angewandt. Zum Beweis der evtl. sekretorischen Funktion der Plexus chorioidei wurde schon verschiedentlich die Atropinwirkung untersucht. Einige Forscher fanden nach Atropin eine Verringerung des Liquorabflusses (*Petit* und *Gerard*, *Kafka*), andere dagegen sahen keinen Effekt (*Dixon* und *Halliburton*). *Moore* will nach Atropin sogar einen vermehrten Abfluß von Liquor aus dem Ohr bei einer Schädelbasisfraktur beobachtet haben. *Winkler*, *Roy* und *Sherrington* sahen nach Atropin Erweiterung der Hirngefäße. Eine einheitliche Wirkung dieses Mittels auf den Liquor ist also bisher nicht gesehen worden. Dies erscheint nicht weiter verwunderlich, da dem Atropin verschiedene Wirkungen zukommen, einmal eine reine Kreislaufwirkung mit Pulsbeschleunigung und leichter Blutdruckerhöhung, zum anderen eine sekretionshemmende Wirkung im allgemeinen. Bezüglich Liquordruck müßte sich die erste möglicherweise durch Erhöhung, die letztere infolge eventueller Verminderung der Gesamtmenge durch Absinken des Druckes auswirken. In unseren Versuchen kam in 2 Fällen keinerlei Änderung im Ablauf der Liquordrucke zustande, obwohl in diesen Fällen eine Blutdrucksteigerung von 15—30 mm Hg nachzuweisen war. In den beiden anderen Fällen kam es zu vorübergehender Senkung der Kurve, die im Falle M. W. (Nr. 16) bis zu 30 bis

35 mm im Maximum betrug, das nach etwa 8 Min. erreicht war und ungefähr 5 Min. anhielt; 20—25 Min. post. inj. war die Rückkehr zum früheren Stande erreicht, die Blutdruckerhöhung betrug 15—20 mm Hg. Im Falle E. E. (Nr. 5) fand ebenfalls eine wenige Minuten nach der Injektion einsetzende geringe Senkung des Druckes um durchschnittlich 15 mm statt, die sich auch bald wieder zurückbildete, während eine Blutdruckerhöhung ausblieb.

9. *Pilocarpin* (Pilocarp. hydrochl. 0,01 subcutan) fand in 3 Fällen Anwendung. Wenn man dem Atropin zusammenfassend eine liquor-drucksenkende Tendenz zuschreiben kann, so wäre von Pilocarpin als dessen Antidot evtl. eine Neigung, den Liquordruck zu erhöhen, zu erwarten. Pilocarpin verursacht Wärmegefühl im Kopf und Röte des Gesichtes, was nach *Nelson-Keiper* und *Winkler* auf Gefäßerweiterung beruht. Der Blutdruck wird nicht einheitlich beeinflußt (*Winkler, Laubry, Oury* und *Técon*). Bei der starken Schweißproduktion usw. könnte man sogar an eine Abnahme der Liquormenge denken. Nach diesen theoretischen Erwägungen wird eine einheitliche Wirkung des Pilocarpins auf den Liquordruck kaum zu erwarten sein. Dementsprechend differieren auch die Angaben in der Literatur. Eine Reihe von Autoren will nach Pilocarpin eine Erhöhung des Liquorabflusses beobachtet haben, so *Francini, Kafka, Petit* und *Gerard, Sebek* u. a. *Weigeldt* dagegen konnte in den Hirnventrikeln keine Druckerhöhung nach Pilocarpin feststellen, während *Jacobi* und *Magnus* bei direkter Beobachtung am trepanierten Hund nach Pilocarpininjektionen Größerwerden der Liquortropfchen in der Nähe des Plexus feststellen konnten, nach Atropin hingegen keine Hemmung der Liquorabsonderung fanden. *Loepel* und Mitarbeiter fanden neuerdings wieder keine einheitliche Wirkung des Pilocarpins. Bei V. P. (Nr. 8) fand sich nach Pilocarpin eine nach etwa 5 Min. einsetzende geringe Liquordrucksteigerung von im Mittel 20 mm, die über 30 Min. lang anhielt. Der Blutdruck war während der Zeit um durchschnittlich 15 mm Hg erhöht. In den beiden anderen Fällen fand keine Änderung im Ablauf des Liquordruckes statt; in einem dieser Fälle zeigten sich lediglich während der Pilocarpinwirkung starke Ausschläge der Kurve nach oben und unten (tiefe Atmung, Übelkeit, Speichelschlucken!).

10. Die *Afenitwirkung* (10 ccm 10% intraven.) wurde an 4 Kranken untersucht. Das bei seiner Anwendung entstehende Hitzegefühl im Kopf läßt in Analogie zu der Histamin- und Amylnitritwirkung eine Liquordrucksteigerung vermuten. Aber nur bei V. P. (Nr. 4) ließ sich eine sehr deutliche Steigerung erzielen. Der Druckanstieg setzte mit dem Beginn der Injektion rasch an, blieb über die Dauer der Injektion hinaus (die 2 Min. währte) im ganzen etwa 15 Min. lang bestehen und sank dann rasch wieder ab. Eine wesentliche gleichzeitige Blutdruckänderung konnte nicht festgestellt werden. Auf der Höhe der Wirkung waren sehr lebhafte Schwankungen der Liquorkurve vorhanden. Die Druckerhöhung betrug

im Mittel 40—50 mm. (Dieser Fall hatte auch auf Amylnitrit und Adrenalin sehr stark reagiert). Versuchsperson E. E. (Nr. 5) reagierte ebenfalls mit leichter Liquordruckerhöhung um etwa 20 mm. Hier setzte die Steigerung erst nach Beendigung der Injektion allmählich ein. Versuchsperson M. W. (Nr. 16) und A. B. (Nr. 21) reagierten nur sehr flüchtig mit einer Drucksteigerung von 10—15 mm, bzw. 30 mm im Durchschnitt.

11. Mit *Calcium Sandoz* (10 ccm intraven.), in einem Fall angewandt, konnte keine Änderung des Liquordruckes erzielt werden.

12. *Decholin* (15 ccm 5% intraven.) ergab in dem daraufhin untersuchten Falle nur während der Injektion eine geringe Liquordrucksteigerung um 20—30 mm, die am Ende der Injektion sich sofort wieder zurückbildete. Es handelte sich um dieselbe sehr vasolabile Patientin E. G. (Nr. 4), die auf Afenil eine deutliche fort dauernde Druckerhöhung geliefert hatte und auch bei Anwendung anderer Mittel meist lebhaft reagierte.

Von besonderem Interesse dürften ferner noch Untersuchungen über die Wirkung *hypertonischer* und *hypotonischer Mittel* bei intravenöser Anwendung sein, weil schon verschiedentlich versucht wurde, den Liquordruck durch Anwendung solcher Mittel in therapeutischer Weise zu beeinflussen, was die Gültigkeit osmotischer Gesetze an der Blutliquorschanke voraussetzt, welche, wie die Versuche von *Weed* und *Hughson* zeigten, zweifellos bestehen. Diese Autoren fanden im Tierversuch bei Anwendung riesiger Mengen von Aqua dest. deutliche, langanhaltende Liquordrucksteigerung, bei Injektion von 30%iger Kochsalzlösung dagegen starke Drucksenkung, während isotonische Lösungen den Liquordruck unverändert ließen. Nach einigen Autoren beruht die Wirkung dieser Mittel neben osmotischen Vorgängen auch auf vasomotorischen Mechanismen, so konnten *Kubie*, *Lawrence* und *Heller* nach hypertonischen Lösungen eine Erweiterung der Hirnrindengefäße, nach hypotonischen Lösungen Verengerung derselben feststellen. Schließlich spielt außer einer möglicherweise stattfindenden Mengenveränderung des Liquors nach *Weed* und *McKibben* auch die durch diese Mittel erzeugbare Veränderung des Volumens der Hirnmasse selbst eine Rolle<sup>1</sup>.

Beim Menschen können relativ so große Mengen hyper- und hypotonischer Lösungen wie in den *Weedschen* Tierversuchen nicht angewandt werden. Als Hypotonikum gaben wir 20 ccm Aqua dest. intravenös, als hypertonische Mittel 40 ccm 50%ige Traubenzuckerlösung und 20 ccm 15%ige bzw. 20%ige Kochsalzlösung intravenös.

13. *Aqua dest.* ergab nur in einem von 6 Fällen (F. G. Nr. 4) eine mit Beginn der Injektion einsetzende und auch hernach weiterbestehende

<sup>1</sup> Neuerdings fanden *Ernst*, *Lea-Plaza* u. *Dreckmann*, *Milles* u. *Hurwitz* nach hypertonischen Mitteln Liquordrucksenkung, *Hoff* dagegen Beschleunigung des Liquorabflusses; nach hypotonischen Mitteln sahen *Ernst*, *Dreckmann* u. a. Steigerung, *Arnault* dagegen Herabsetzung des Liquordruckes!

Drucksteigerung von im Mittel 25—30 mm, im Falle E. W. (Nr. 2) eine ebenfalls mit der Injektion beginnende leichte Drucksteigerung, die 5 Min. nach Beendigung der Injektion wieder abgeklungen war. 2 weitere Fälle zeigten sogar eher eine allerdings noch in der Spielbreite des normalen Verhaltens der Liquordruckkurve liegende Neigung zum Absinken, z. B. Fall E. E. Nr. 5 (Abb. 2), während schließlich die Fälle A. H. (Nr. 7) und M. L. (Nr. 13) keinerlei Beeinflussung des Liquordruckes erkennen ließen.

14. 50%ige Traubenzuckerlösung hätte als hypertonische Lösung nach osmotischen Gesetzen ein evtl. Absinken des Liquordruckes durch Verringerung der Liquormenge infolge Wasserentzugs zu erzeugen. Es wurden 5 Fälle daraufhin untersucht. In 4 Fällen (Nr. 1, 3, 4, 8) wurde wie bei der Anwendung von Aqua dest. eine mit der Injektion bzw. schon mit dem Nadeleinstich einsetzende Drucksteigerung beobachtet, die teils während der Injektion schon wieder absank, teils dieselbe noch kurz überdauerte. Nur in einem einzigen Falle (F. G. Nr. 4) folgte eine geringe Neigung zu weiterem Absinken des Liquordruckes, allerdings noch zu gering, um positiv verwertet zu werden. In 2 weiteren Fällen (Nr. 3 und 18) blieb eine geringe Druckerhöhung sogar noch längere Zeit bestehen (Abb. 5). Im Falle E. E. (Nr. 5) sank der Druck mit dem Einstich der Kanüle um 20 mm ab, blieb dann auf diesem neuen Niveau fortdauernd bestehen. Dieser Druckabfall kann also nicht auf die Traubenzuckerlösung bezogen werden.

15. In 2 Fällen wurde 15%ige Kochsalzlösung angewandt. In beiden Fällen stellte sich eine mit der Injektion bzw. mit dem Einstich beginnende Drucksteigerung ein, die nach der Injektion spätestens 5 Min. daran, wieder abgeklungen war, ohne daß es im weiteren Verlauf zu einem Absinken der Kurve unter das Ruheniveau kam. 20%ige Kochsalzlösung wurde in 4 Fällen angewandt (V. P. Nr. 5, 7, 12 und 15). Im Falle F. H. (Nr. 15) war gar keine Wirkung ersichtlich, im Falle E. V. (Nr. 12) kam es während der Injektion zu einem Druckabfall von 30 mm, der sich nach beendeter Injektion sofort wieder ausglich. Im Falle A. H. (Nr. 7) kam es vom Beginn der Injektion an zu einer minimalen Druckerhöhung, die bald wieder zurückging, ohne in ein verwertbares weiteres Absinken überzugehen. Lediglich in einem einzigen Falle (E. E. Nr. 5) setzte nach erstlichem Druckanstieg während der Injektion ein späteres Absinken der Kurve um etwa 30 mm unter das Ruheniveau ein; erst nach 30—35 Min. erreichte die Kurve allmählich wieder die Ruhelage.

Will man die Afenilversuche vom Gesichtspunkte der anisotonen Lösung aus betrachten, so wäre nach osmotischen Gesetzen auch von diesem Mittel als einem hypertonen eine Herabsetzung des Liquordruckes zu erwarten. Wie schon mitgeteilt, hatte Afenil aber eher eine leichte liquordrucksteigender Wirkung, die wohl auf seine Gefäßwirkung bezogen werden muß. Die mehrfach während der Injektion von Aqua dest.,

Traubenzucker- und Kochsalzlösungen aufgetretene und nach der Injektion sofort wieder abklingende leichte Druckerhöhung muß wohl als eine reflektorische Gefäßwirkung aufgefaßt werden. Auf osmotische Vorgänge kann sie nicht bezogen werden, zumal solche sich so schnell wohl nicht auswirken können und überdies diese Beobachtung sowohl bei hypertonischen als auch bei hypotonischen Lösungen gemacht wurde. Für diese Auffassung als rein vasomotorisches Phänomen spricht noch, daß diese vorübergehende Reaktion namentlich bei den psychisch und vasomotorisch lebhafter reagierenden Patienten auftrat.

Damit kommen wir zu der Betrachtung der pharmakochemischen Untersuchungsergebnisse unter klinischen Gesichtspunkten, insbesondere in ihrer Beziehung zu den eingangs aufgestellten psychischen Reaktionstypen, wie sie sich im Verlauf der Ruhekurven ausprägten. So wie diese in den Extremen deutliche Unterschiede zeigten, die mit der allgemeinen seelischen Reaktionsweise in Zusammenhang gebracht werden können, so waren z. B. bei der Anwendung von Histamin und Amylnitrit in einzelnen Fällen deutliche Unterschiede sowohl in der Reaktionszeit als auch bezüglich der Höhe und Dauer der Reaktion erkennbar. Am raschesten und stärksten reagierten auf beide Mittel Kranke aus der Gruppe der Erregbaren und Affektlabilen. Beispiele zeigen Abb. 3, 4, 5 und 7, die teilweise unmittelbar nach Applikation von Amylnitrit bzw. Histamin einen enormen Druckanstieg aufweisen. Die affektlahmen und stumpfen Patienten reagierten durchschnittlich etwas später und nicht immer so stark wie die Patienten der letzten Gruppe, z. B. die Amylnitritreaktion in Abb. 6. Aber es gab auch in dieser Gruppe Patienten, deren Liquordruck sehr lebhafte Schwankungen auf die beiden Mittel zeigte; doch fand sich dann öfters eine Verlängerung der Reaktionszeit. An dieser Stelle sei auch auf die deutlichen Unterschiede in der Reaktionsweise des Epileptikers (Abb. 6) auf Amylnitrit und der des Jungen mit pyknoleptischen Anfällen (Abb. 7) hingewiesen. Daß sich auch unter den Affektlahmen solche fanden, die starke Reaktion auf Histamin und Amylnitrit hatten, erscheint nicht weiter verwunderlich, da ein ruhiger Kurvenverlauf infolge Affektstumpfheit und Stupors keineswegs eine lebhafte vasomotorische Reaktionsfähigkeit an sich ausschließt. Auch bei Suprarenin fanden sich Unterschiede bezüglich der Reaktionszeit, Stärke und Dauer der Reaktion, die gar keine konstante Beziehung zu der seelischen Reaktionsweise erkennen ließen, da sich einerseits unter den stuporösen Patienten solche mit rascher und lebhafter, langeanhaltender Reaktion auf das Mittel fanden (Abb. 2), als andererseits einige Erethische später einsetzende, kleinere und rascher abklingende Reaktion zeigten. Für Suprarenin gilt noch mehr, daß seine Wirkung weniger abhängig ist von der allgemeinen, seelischen Reaktionsweise als von der verschiedenen Ansprechbarkeit des vegetativen Nervensystems auf das Mittel. Die Wirkung der anderen vegetativen Pharmaca Atropin und Pilocarpin auf

204 K. Haug: Klinische und pharmakodynamische Untersuchungen des den Liquordruck sind zu wenig eindeutig, um Schlußfolgerungen zwischen derselben und der seelischen Reaktionsweise zu gestatten.

Zum Schluß muß noch hervorgehoben werden, daß die durch die verschiedenen psychischen und pharmakochemischen Reize auslösbarer Schwankungen des Liquordruckes sich nach Abklingen der Reize bald wieder ausgleichen. Soweit vasomotorische Phänomene sichtbar oder am Blutdruck nachweisbar waren, hielt die Liquorschwankung mit diesen gleichen Schritt. Becht und Gunnar halten die durch Drogen erzeugbaren Druckänderungen für vasculär bedingt, nicht durch Liquormengenveränderung hervorgerufen. Es muß hier nochmals betont werden, daß die Änderungen des Liquordruckes viel früher einsetzen und stärker waren als die Auswirkung der Mittel am Blutdruck und den sichtbaren vasomotorischen Phänomenen. Bei der Beurteilung aller Änderungen des Liquordruckes muß aber daran gedacht werden, daß derselbe und damit auch seine Änderungen die Resultante verschiedener Momente darstellt, wie arterielle und venöse Gefäßfüllung im Cavum cerebri und Lumbalkanal, Atmung, Spannungszustände der Hämpe des Rückenmarkskanals, schließlich auch wohl evtl. Veränderungen der Liquormenge durch veränderte Sekretion und Resorption von Liquor, wobei in den in dieser Arbeit angestellten Versuchen wohl den vasomotorischen Vorgängen die Hauptrolle zukommen dürfte.

Analoge Untersuchungen an der experimentell veränderten Liquormenge sind im Gange.

### **Zusammenfassung.**

Es wurden fortlaufende Messungen des Liquordruckes und Registrierung desselben in Kurvenform bei 22 Geisteskranken in 35 Versuchsreihen vorgenommen. Es hat sich gezeigt, daß diese Methode tiefere Einblicke in den Ablauf des Liquordruckes, besonders auch bei experimentell erzeugten Veränderungen desselben, ermöglicht, als es bisher mit Hilfe einmaliger bzw. wiederholter Messungen möglich gewesen ist.

Die Ruhekurve des Lumbaldruckes ließ zunächst eine gewisse Abhängigkeit von der allgemeinen seelischen Reaktionsweise der Kranken, insbesondere von den emotionalen Vorgängen, erkennen. Affektlahme, stuporöse und psychisch stumpfe Patienten hatten im allgemeinen eine viel ruhigere, gleichmäßiger verlaufende Druckkurve als leicht erregbare, zu lebhaften Stimmungsschwankungen geneigte Patienten, deren Liquorkurven unregelmäßiger verliefen und mehr oder weniger starke Schwankungen aufwiesen.

Akute seelische Erregungen, sowohl Lust- als Unlustgefühle auslösende, ferner akustische Reize und verschiedene Hautreize vermochten in besonders geeigneten Fällen der letzteren Gruppe deutliche vorübergehende Druckschwankungen, meist Drucksteigerungen, auszulösen, die bei den Stumpfen und Affektlahmen ausblieben. Diese Schwankungen

des Liquordruckes müssen wohl als die Auswirkung der mit dem emotionalen Geschehen verkoppelten vasomotorischen Phänomene im Zentralnervensystem bzw. als vasomotorische Reflexvorgänge aufgefaßt werden.

Im *Schlafzustand* und bei *pyknoleptischen* Anfällen wurde ein starkes Absinken des Liquordrucks beobachtet, während in *epileptischen Anfällen* und Absenzen eine wesentliche Änderung im Verlauf der Liquorkurve nicht zustande kam.

Die Ergebnisse der *pharmakodynamischen Untersuchungen* waren folgende:

Alle stark auf die Gefäße wirkenden Pharmaca waren auch von starkem vorübergehendem Einfluß auf den Liquordruck. Die Mittel *Suprarenin*, *Histamin*, *Amylnitrit* wirkten sehr stark, *Gynergen* mäßig, sämtliche gleichsinnig, nämlich steigernd auf den Liquordruck, obschon ihre Wirkung auf den Blutdruck eine teils erhöhende, teils senkende ist. *Pituglandol* zeigte im wesentlichen keine Wirkung. *Coffein* erzeugte eher eine minimale Neigung zum Absinken des Liquordruckes, niemals eine Steigerung desselben. *Lobelin*, *Decholin* und *Calcium Sandoz* ließen den Liquordruck unbeeinflußt, während *Afenil* in der Mehrzahl der Fälle eine, wenn auch meist flüchtige und geringe Druckerhöhung erzeugte. Dem *Atropin* muß im allgemeinen wohl eine geringe liquordrucksenkende, dem *Pilocarpin* vielleicht eine drucksteigernde Tendenz zugeschrieben werden. Eindeutig ist die Wirkung dieser beiden Mittel indes keineswegs.

Mit intravenös gegebenen *hypertonischen* und *hypotonischen Lösungen* konnte in der Mehrzahl der Fälle keine wesentliche Beeinflussung des Liquordruckes — teilweise sogar eine den osmotischen Gesetzen widersprechende Wirkung — erzielt werden. Nur ein einziges Mal kam es bei der Anwendung von *Aqua dest.* zu einer längeren Drucksteigerung, bei 20%iger Kochsalzlösung zu Druckabfall, wie es nach osmotischen Gesetzen zu erwarten war. Es ist anzunehmen, daß bei Anwendung dieser Mittel in obigen Dosen die regulierende Tätigkeit anderer Organe im allgemeinen viel rascher isotone Verhältnisse im Körper schafft, als es durch Diffusionsvorgänge an der Blutliquorschanke möglich sein kann. Ein nachhaltiger therapeutischer Effekt auf den Liquordruck durch intravenöse Applikation hyper- bzw. hypotonischer Lösungen in beim Menschen anwendbaren Dosen dürfte daher wohl im allgemeinen schwerlich zu erzielen sein.

Eine konstante Beziehung zwischen der allgemeinen seelischen Reaktionsweise und der Wirkung einzelner Pharmaca konnte nicht festgestellt werden. Wenn auch die affektiv leicht Erregbaren auf einzelne Mittel im allgemeinen rascher und stärker reagierten, so fanden sich unter den stumpfen und affektlahmen Kranken jedoch auch solche, die kraft eines leicht erregbaren vegetativen Nervensystems auf dieselben Mittel fast ebenso starke Reaktionen boten.

### Literaturverzeichnis.

*Antoni, N.:* Vortrag, internat. Neurologenkongr. Bern 1931. — *Ayala, G.:* Über den diagnostischen Wert des Liquordruckes. Z. Neur. 84 (1923). — *Becher, E.:* Beobachtungen über die Abhängigkeit des Lumbaldruckes von der Kopfhaltung. Dtsch. Z. Nervenkrankh. 1918, 1/2. — *Becht, F. C. and H. Gunnar:* Studies of the cerebrospinalis fluid. Amer. J. Physiol. 56, Nr 2. — *Berger:* Zur Lehre von der Blutzirkulation in der Schädelhöhle usw. Jena 1900. — *Bethe-Bergmann, v.:* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 10. — *Biedl u. Reiner:* Innervation der Hirngefäße. Pflügers Arch. 79 (1900). — *Denker:* Ref. in Zbl. Neur. 60, 813. — *Dixon and Halliburton:* J. of Physiol. 47 (1915). — *Dumas, G. et Laignel-Lavastine:* Les variat. de press. du liqu. céphalo — rach. dans leurs rapports avec les emotions. Encéphale 1914, 19—46. — *Ernst, M.:* Dtsch. Z. Chir. 226 (1930). — *Francini:* Zit. nach *Bethe-v. Bergmann*, Handbuch. — *Hirschfeld, A.:* Die Beeinflussung der Hirngefäße durch chemische, physikalische und psychische Reize. Z. Neur. 4, H. 3. — *Hoff, H.:* Z. Neur. 118 (1928). — *Jacobi, W.:* Gefäß- und Liquorstudien am Hirn des lebenden Hundes. Arch. f. Psychiatr. 73 (1928). — *Jacobi u. Magnus:* Pharmakologische Beeinflussung des Hirnwassers. Arch. f. Psychiatr. 74 (1925). — *Kafka:* Zit. nach *Jacobi-Magnus*. — *Kubie, Lawrence and Hetler:* The action of hypertonic solutions. Arch. of Neur. 20, 749 (1928). — *Laubry, Oury et Técon:* C. r. Soc. Biol. Paris 91, 346. — *Loeper, Patel et Lemaire:* Ref. in Zbl. Neur. 62, 441. — *Moore:* Amer. J. med. Sci. 149. Zit. nach *Bethe-v. Bergmann*, Handbuch. — *Mosso:* Kreislauf des Blutes im Gehirn, 1881. — *Müller, O.:* Über die Blutverteilung im menschlichen Körper unter der Wirkung thermischer Reize. Dtsch. Arch. klin. Med. 82, 547. — *Nelson-Keiper:* Arch. internat. Pharmacodynamie 29, 11. — *Pappenheim:* Die Lumbalpunktion, 1922. — *Petit u. Gerard:* Zit. nach *Bethe-v. Bergmann*. — *Poulsson:* Lehrbuch der Pharmakologie. — *Rechède:* Recherches sur les variat. de press. du liqu. céphalo-rach. dans leurs rapports avec les emotions, Thèse de Paris 1913. — *Roy and Sherrington:* Regul. of the blood-supply of the brain. J. of Physiol. 11 (1890), zit. nach *Bethe-v. Bergmann*. — *Stursburg, H.:* Über den Einfluß von Kältereizen auf den Liquordruck und die Hirngefäße. Arch. f. exper. Path. 65 (1911). — *Thurzó, E. von u. Piróth:* Die kontin. Messung des Liquordruckes usw.. Zbl. Neur. 61, H. 7/8. (Internat. Neur. Kongreß Bern 1931.) — *Walter, K.:* Die Blut- und Liquorschanke, 1929. — *Weber:* Der Einfluß psychischer Vorgänge auf den Körper. Berlin 1910. — *Weber, E.:* Über die Selbständigkeit des Gehirns in der Regulierung seiner Blutversorgung. Arch. f. Anat. 1908. — *Weed and Hughson:* Systematic effects on the intrav. inj. etc. Amer. J. Physiol. 58, 53. — *Weed u. McKibben:* Pressure changes in the cerebr. fluid etc. Amer. J. Physiol. 1919, 512. — *Weigeldt:* Studien zur Physiologie und Pathologie des Liquor cerebri, 1923. — *Winkler:* Zit. nach *Hirschfeld*.