

(Aus dem Ludwig Aschoff-Haus, dem Pathologischen Institut der Universität Freiburg i. Br. [Direktor: Prof. Dr. F. Büchner].)

Veränderungen des Gehirns nach Cardiazol- und Campherkrämpfen im Tierversuch.

Von
Wolfgang Rotter und Paul Krug.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Januar 1940.)

Bei zahlreichen mit Krämpfen einhergehenden Erkrankungen sind in der Literatur teils leichtere, teils schwerere degenerative Ganglien-zellveränderungen beschrieben worden. Wir möchten hier in erster Linie auf die Befunde hinweisen, die von *Spielmeyer* bei der Epilepsie, von *Husler* und *Spatz* bei der Keuchhusteneklampsie, von *v. Braun-mühl* bei der puerperalen Eklampsie und von *Scholz* bei Krämpfen im Kindesalter erbracht wurden.

Auch im Tierexperiment sahen verschiedene Autoren derartige Veränderungen bei Vergiftungen, bei denen der Krampfanfall ein wesentliches Merkmal ist, so *Spatz* bei der chronischen Bleivergiftung, *Rosen-tal* bei der Guanidinvergiftung und nach anaphylaktischem Shock, *Büchner* und seine Mitarbeiter nach allgemeiner Hypoxämie.

In letzter Zeit haben besonders zwei Stoffe, die bei Überdosierung zu Krämpfen führen, das allgemeine Interesse erregt, das Cardiazol und das Insulin, da beide in der Klinik in krampferzeugenden Dosen zu therapeutischen Zwecken verwandt werden.

In der vorliegenden Arbeit wollen wir über Ergebnisse berichten, die wir nach Campher- und Cardiazolkrämpfen¹ beobachteten konnten. Als Versuchstiere benutzten wir Meerschweinchen und Kaninchen. Wir besprechen zunächst die Versuchsergebnisse mit Meerschweinchen.

I. Versuche an Meerschweinchen.

Versuchsanordnung.

Benutzt wurden ausschließlich männliche Tiere mit einem durchschnittlichen Gewicht von 310 g. Campher wurde als Oleum camphoratum (5%) intraperitoneal injiziert, Cardiazol in wässriger Lösung (1,5%) intraperitoneal und intrakardial. Die krampferzeugende Menge der angewandten Substanzen läßt sich in Durchschnittswerten schwer angeben. Es sei deshalb auf die einzelnen Protokolle verwiesen. (Allgemein läßt sich dazu sagen, daß beide Pharmaca eine individuell stark schwankende Wirkungsbreite besitzen. Ob eine Gewöhnung eintritt und

¹ Die nötigen Cardiazolmengen wurden uns von der Firma Knoll zur Verfügung gestellt, wofür wir auch an dieser Stelle unseren Dank aussprechen.

die Dosis bei mehrmaliger Injektion gesteigert werden muß, kann bei den hier mitgeteilten kurzfristigen Versuchen nicht entschieden werden.)

Sofort nach dem Tode wurden die Tiere seziert, die Gehirne in Alkohol (96 %) fixiert, in Celloidin eingebettet, in zahlreiche Stufen geschnitten und die Schnitte nach *Nissl* mit Toluidinblau gefärbt.

Allgemeines über das klinische Verhalten der Tiere.

Die Tiere zeigten nach der Injektion typische epileptiforme Krampfanfälle, bei deren Beschreibung wir uns kurz fassen können, da v. *Meduna* u. a. bereits ausführlich darauf eingegangen sind. Nach der Injektion tritt eine starke Übererregbarkeit der Tiere ein. Sie laufen schnuppernd herum und knabbern alle erreichbaren Gegenstände an. Meist ist eine starke Salivation zu beobachten. Dann treten vereinzelt Zuckungen im Bereich des Nervus facialis auf, die zum allgemeinen Krampf führen. Dieser läuft in drei Phasen ab: einer klonischen, einer tonischen und wieder einer klonischen. Der Anfall wird mit einem tiefen Atemzug, auf den ein kurzes Wimmern folgt, beendet. Beim Cardiazol, besonders bei intrakardialer Anwendung, treten diese drei Krampfphasen schärfer und deutlicher voneinander abgesetzt hervor. Nach Campherinjektion folgt nun im allgemeinen in kurzen Pausen Krampf auf Krampf, die Tiere werden immer schwächer, liegen dann ständig krampfend auf der Seite und gehen allmählich unter flacher werdender Atmung ein. Den Tod beobachteten wir nach 2—6 Stunden Krampfdauer. Während man beim Campher im allgemeinen mit diesem langdauernden Ablauf rechnen kann, gelang es mittels Cardiazol sehr schwer, Dauerkrämpfe zu erzielen. Häufig gehen die Tiere im 1. oder 2. Krampfanfall ein; überleben sie diesen, so sieht man meist außer einer starken Übererregbarkeit und einzelnen Zuckungen im Gebiet des Nervus facialis keinerlei Symptome mehr. Nur bei zwei Tieren gelang es uns, Dauerkrämpfe wie beim Campher zu erzeugen. Das Befinden beider Tiere wurde aber im Gegensatz zu den Camphertieren bereits nach kurzer Zeit bedenklich, und es glückte uns nicht, Meerschweinchen länger als 2 Stunden am Leben zu halten. Wir glauben dies unterschiedliche Verhalten auf die Art des Lösungsmittels zurückführen zu können. Der in Öl gelöste Campher dürfte im Gegensatz zu dem in wässriger Lösung injizierten Cardiazol über längere Zeit in einer annähernd gleichbleibenden Menge resorbiert werden. Bei zu schwacher Dosierung gelingt es häufig durch Beklopfen des Unterkiefers, Zuckungen im Gebiet des Nervus facialis (*Trousseau-sches Phänomen*) und typische Krampfanfälle auszulösen. Dies konnten wir besonders deutlich nach Campherinjektion beobachten. So gelang es, bei einem Tier über 4 Stunden in Abständen von 5—10 Min. typische Krampfanfälle zu erzeugen. Andere Tiere verfielen nach mehreren derart ausgelösten Krämpfen in Dauerkrämpfe. An auffälligen Symptomen seien noch folgende genannt: des öfteren drehten sich die Tiere minutenlang um die eigene Achse, liefen schnuppernd im Kreise, drehten

den Kopf krampfhaft auf eine Seite und fielen häufig nach der gleichen Seite hin um. Beim Putzen der Nase mit den Vorderpfoten griffen diese auffallenderweise häufig daneben. Die Bewegungen waren eigenartig spastisch. Dies sind Symptome, die auf eine Beteiligung des Kleinhirns hindeuten, dessen Kerne bei den Camphertieren besonders starke Veränderungen aufwiesen, bei denen auch diese Symptome am auffälligsten in Erscheinung traten.

Allgemeines über die histologischen Befunde.

Bei einem großen Teil der untersuchten Meerschweinchen fanden wir Ganglienzellveränderungen im Sinne der irreversiblen, „schweren Ganglienzellerkrankung“ *Nissls*, d. h. wir sahen am Kern eine Zerstörung der Kernblase, eine Verdichtung des Chromatins um das noch erhaltene Kernkörperchen oder eine völlige Verklumpung des ganzen Kerns zu einer dunkel gefärbten Chromatinmasse. Am Protoplasma beobachteten wir staubförmigen Zerfall, Zusammenballungen und endlich auch Ringelchenbildungen der *Nissl*-Substanz. Analoge Veränderungen, nämlich eine totale Verklumpung des Kerns, fanden wir bei einzelnen Tieren an den Plexusepithelien, die ja ebenfalls ektodermalen Ursprungs sind (Abb. 8). An der Glia konnten wir nur bei einem Tier regressive Veränderungen nachweisen.

Die so geschädigten Ganglienzellen zeigten eine typische Lokalisation, über die wir an dieser Stelle einen kurzen Überblick geben wollen. Am auffälligsten ist, daß wir in der Rinde keinerlei Veränderungen nachweisen konnten. Am frühesten sieht man sie im Nucleus habenulae. Es folgen dann die Stammganglien, und zwar vorwiegend die dorsalen Kerngebiete und die medial der Seitenventrikel gelegenen Zellen. Mehr oder weniger ausgedehnte Veränderungen finden sich im Ammonshorn, der Medulla oblongata und in den am Dach des 4. Ventrikels gelegenen Kleinhirnzentren. Auch Zellen der motorischen Hirnnervenkerne wurden getroffen. Im allgemeinen sind symmetrisch mehrere Zellen eines Kernes befallen, zum Teil sind die erkrankten Zellen auch einzeln anzutreffen. Diese Veränderungen sind, wie ausgedehnte Kontrolluntersuchungen von *Luft*, *Hoppe*, *Della Porta* und *Merk* am Meerschweinchen bei Hypoxämieexperimenten ergaben, mit Sicherheit als pathologisch zu bewerten. Sie kommen beim normalen Tier nicht vor.

Nach Beendigung der Versuche ließ sich im einzelnen folgende Einteilung vornehmen:

Versuchsgruppe 1.

Zunächst interessiert uns die Frage, ob und welche Veränderungen zu beobachten sind, wenn Meerschweinchen im 1. Krampfanfall akut eingehen. Darüber geben die folgenden Versuche Auskunft.

M. 10. Gewicht 250 g. Cardiazol. Intraperitoneale (ip.) Injektion von 1 ccm der 1,5%igen Lösung. Keine Reaktion. Nach 2 Stunden (St.) 20 Min. (M.) erneut

Injektion von 1,3 ccm. Nach 2 M. heftige Krämpfe. Nach 5 M. Exitus. Sektion: Erstickungsblutungen über der Pleura.

Histologische Untersuchung des Gehirns: kein krankhafter Befund.

M. 12. Gewicht 350 g. Cardiazol. Ip. Injektion von 1,2 ccm der 1,5%igen Lösung. Keine Reaktion. Nach 45 M. ip. Injektion von 0,5 ccm. Keine Reaktion. Nach 4 St. 45 M. ip. Injektion von 1,3 ccm. Nach Beklopfen des Unterkiefers ein Anfall, übererregt. Nach 10 M. erfolgt ein 2. Anfall. Nach 5 M. Exitus. Sektion: Erstickungsblutungen über der Pleura. Bis linsengroße, käsige Herde im Bereich beider Lungen. Senkungsabscesse über der Wirbelsäule. Histologische Untersuchung des Gehirns: kein krankhafter Befund.

M. 93. Gewicht 350 g. Cardiazol. Ip. Injektion von 1,3 ccm der 1,5%igen Lösung, leichter Krampfanfall, übererregt. Nach 1 St. ip. Injektion von 1,1 ccm. Leichter Krampfanfall. Nach 20 M. auf Beklopfen des Unterkiefers schwerer Krampfanfall. Exitus im Anfall. Sektion: Erstickungsblutungen über der Pleura. Stecknadelkopfgroße, käsige Knoten in der Milz. Histologische Untersuchung des Gehirns: kein krankhafter Befund.

M. 95. Gewicht 265 g. Cardiazol. Ip. Injektion von 1,3 ccm der 1,5%igen Lösung. Mehrere leichte Krampfanfälle. Nach 30 M. stärkerer Krampfanfall. Anschließend Exitus. Sektion: Erstickungsblutungen über der Pleura. Histologische Untersuchung des Gehirns: kein krankhafter Befund.

Die 4 Beobachtungen zeigen, daß bei akutem Tod im 1. Krampfanfall keine Veränderungen an den Ganglienzellen oder andere Veränderungen am Zentralnervensystem zu beobachten sind.

Versuchsgruppe 2.

Nach dem Ergebnis der Versuchsgruppe 1 bestand einerseits die Möglichkeit, daß in den durch Cardiazol ausgelösten Krampfanfällen die klinisch manifeste schwere Störung des Zentralnervensystems reversibel bleibt, ohne morphologische Veränderungen an den Ganglienzellen zu setzen. Andererseits war die Möglichkeit zu erörtern, daß im akuten Anfall ein Teil der Ganglienzellen irreversibel geschädigt wird, daß sich diese Schädigung aber nicht sogleich manifestiert und eine gewisse Zeit während des Lebens notwendig ist, damit es zum histologischen Sichtbarwerden der Ganglienzellschädigung kommt. Daher interessiert uns besonders eine Gruppe von Tieren, welche 4—11 Stunden nach einem Krampfanfall getötet wurden.

Protokolle.

M. 131. Gewicht 300 g. Cardiazol. Intrakardiale (ik.) Injektion von 0,4 ccm der 1,5%igen Lösung. Schwerster Krampfanfall. Nach 4 St. 30 M. durch Halschnitt getötet. Sektion: Makroskopisch o. B. Histologische Untersuchung des Gehirns: kein krankhafter Befund.

M. 132. Gewicht 250 g. Cardiazol. Ic. Injektion von 0,8 ccm der 1,5%igen Lösung. Schwerster Krampfanfall, das Tier lag für einige Sekunden wie tot auf der Seite, die Atmung setzte aus, kam aber dann wieder spontan in Gang. Es folgten danach noch einzelne leichte Krampfanfälle. Nach weiteren 15 M. zeigte das Tier keine Besonderheiten mehr. Nach 6 St. 30 M. durch Halsschnitt getötet. Sektion: Makroskopisch o. B. Histologische Untersuchung des Gehirns: im Sinne der „schweren Ganglienzellerkrankung“ *Nissls* veränderte Ganglienzellen im

Bereich des Nucleus habenulae, ganz vereinzelt derart veränderte Zellen in den Stammganglien (Abb. 2).

M. 102. Gewicht 300 g. Cardiazol. Ic. Injektion von 0,3 ccm der 1,5%igen Lösung. Zuckungen im Gebiet des Nervus facialis. Übererregt. Nochmalige



Abb. 1. Tier Nr. 102. Vergr. Obj. Ölimmers. Ok. 2. Typisch, im Sinne der „schweren Ganglienzellerkrankung“ *Nissls* veränderte Zelle des Nucleus habenulae.

Injektion von 0,3 ccm. Schwerster Krampfanfall. Danach noch einige Minuten übererregt mit einzelnen Zuckungen im Facialisbereich. Nach 9 St. durch Halsschnitt

getötet. Sektion: makroskopisch o. B. Histologische Untersuchung des Gehirns: im Sinne der „schweren Ganglienzellerkrankung“ *Nissls* veränderte Ganglienzellen im Bereich des Nucleus habenulae (Abb. 1).

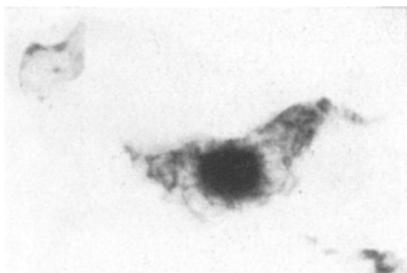


Abb. 2. Tier Nr. 132. Vergr. Obj. Ölimmers. Ok. 2. Typisch erkrankte Ganglienzelle in den Stammganglien.

schweinchen vereinzelt im Nucleus habenulae die oben beschriebenen Ganglienzellveränderungen, also die „schwere Ganglienzellerkrankung“ *Nissls* (Abb. 1). Bei einem dieser Tiere fanden wir daneben auch in den Stammganglien ganz vereinzelt typisch erkrankte Zellen (Abb. 2).

Die histologische Untersuchung ergab somit bei zweien der 4 Meer-

Diese beiden Tiere hatten einen besonders schweren Krampfanfall durchgemacht. Bei dem Tier, das auch die Zellveränderungen in den Stammganglien zeigte, hatte die Atmung für kurze Zeit ausgesetzt, kam dann aber spontan wieder in Gang. Es muß allerdings bemerkt werden, daß die Veränderungen in den Stammganglien so gering sind, daß sie nicht beweiskräftig erscheinen. Wir haben also bereits nach einem überlebten Krampfanfall irreversibel geschädigte Ganglienzellen nachweisen können, wenn der Anfall sehr schwer war, also trotz des Überlebens der Tiere eine gewisse Überdosierung stattgefunden hatte, und wenn zwischen Anfall und Tod einige Stunden vergangen waren.

Versuchsgruppe 3.

Immerhin waren die beobachteten Veränderungen ihrer Ausdehnung über das ganze Zentralnervensystem nach recht gering. Es ergab sich mithin die Frage, welche Veränderungen bei solchen Meerschweinchen zu beobachten seien, die nach einmaliger Injektion von Cardiazol oder Campher im Status epilepticus sterben. Dieses klinische Bild sahen wir in der folgenden Gruppe. Die Tiere verfielen nach mehreren Einzelkrämpfen in Dauerkräämpfe, in denen sie nach mehreren Stunden eingingen. So starben 2 Meerschweinchen, nachdem sie $1\frac{3}{4}$ Stunden lang Krämpfe gehabt hatten. Während es mit Cardiazol nicht gelang, Tiere länger am Leben zu halten, erreichten wir das mit dem dem Cardiazol verwandten Campher, den wir, wie bereits erwähnt, als Oleum camphoratum intraperitoneal injizierten. 2 Tiere gingen nach $4\frac{1}{2}$ Stunden ein, ein 3. nach 6 Stunden.

Protokolle.

M. 11. Gewicht 260 g. Cardiazol. Ip. Injektion von 1,5 ccm der 1,5%igen Cardiazollösung. Nach 5 M. schwerer Krampfanfall. Nach 5 M. legt sich das Tier auf die Seite. Unter fast ununterbrochenen Krampfanfällen geht das Tier nach 1 St. 45 M. Krampfdauer ein. Sektion: Erstickungsblutungen über der Pleura. Histologische Untersuchung des Gehirns: in nicht sehr starker Ausdehnung typisch veränderte Ganglienzellen im Nucleus habenulae, dem Ammonshorn und den Stammganglien, vereinzelt in der Medulla oblongata und den Zentren des Kleinhirns (Abb. 3, 4).

M. 94. Gewicht 270 g. Cardiazol. Ip. Injektion von 1,2 ccm der 1,5%igen Cardiazollösung. Zuckungen im Bereich des Nervus facialis, übererregt. Am folgenden Tag ic. Injektion von 1,0 ccm der gleichen Lösung. Es treten sofort starke Krämpfe auf. Das Tier legt sich auf die Seite. Nach 1 St. 40 M. geht das Tier im Status epilepticus zugrunde. Sektion: Erstickungsblutungen über der Pleura. Blutungen im Musculus pectoralis. Histologische Untersuchung des Gehirns: es finden sich die gleichen Veränderungen wie bei M. 11. Die Zahl der betroffenen Ganglienzellen ist allerdings geringer. In der Medulla oblongata und in den Zentren des Kleinhirns sind Zellveränderungen nicht nachzuweisen.

M. 1. Gewicht 280 g. Campher. Ip. Injektion von 5 ccm einer 5%igen ölichen Campherlösung. Starke Krämpfe in Abständen von 5—10 M.; später fast ständig Krämpfe. Das Tier liegt auf der Seite. Nach 6 St. Krampfdauer Exitus. Sektion:

makroskopisch o. B. Histologische Untersuchung des Gehirns: sehr ausgedehnt typisch veränderte Ganglienzellen. Vorwiegend betroffen sind die Kerne des

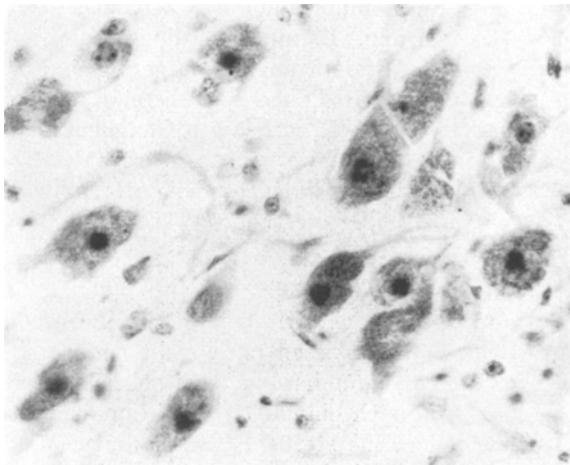


Abb. 3. Tier Nr. 11. Vergr. 480mal. Typisch erkrankte Ganglienzellen in den Stammganglien.

Kleinhirns. Ausgedehnte Veränderungen im Nucleus habenulae, den Stammganglien, der Medulla oblongata. Geringe Veränderungen im Ammonshorn (Abb. 5, 6). Regressive Veränderungen an den Gliakernen.

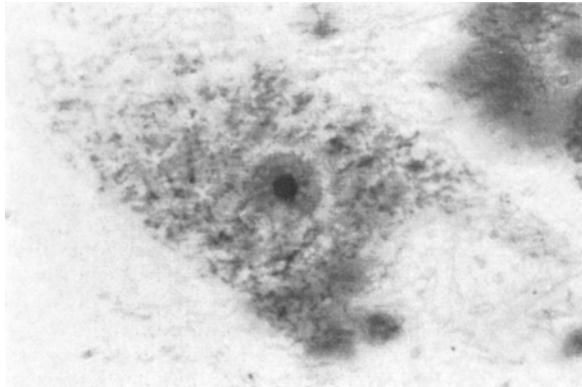


Abb. 4. Tier Nr. 11. Vergr. Ölimmers. Ok. 4. Typisch erkrankte Ganglienzelle in den Zentren des Kleinhirns.

M. 2. Gewicht 255 g. Campher. Ip. Injektion von 4 ccm der 5%igen Campherlösung. Verlauf wie bei M. 1. Nach 4½ St. Exitus. Sektion: Erstickungsblutungen über der Pleura. Histologische Untersuchung des Gehirns: recht ausgedehnte Ganglienzellveränderungen in den Kernen des Kleinhirns. Zahlreiche erkrankte Zellen in der Medulla oblongata. Eine weitere Untersuchung des Gehirns wurde nicht vorgenommen.

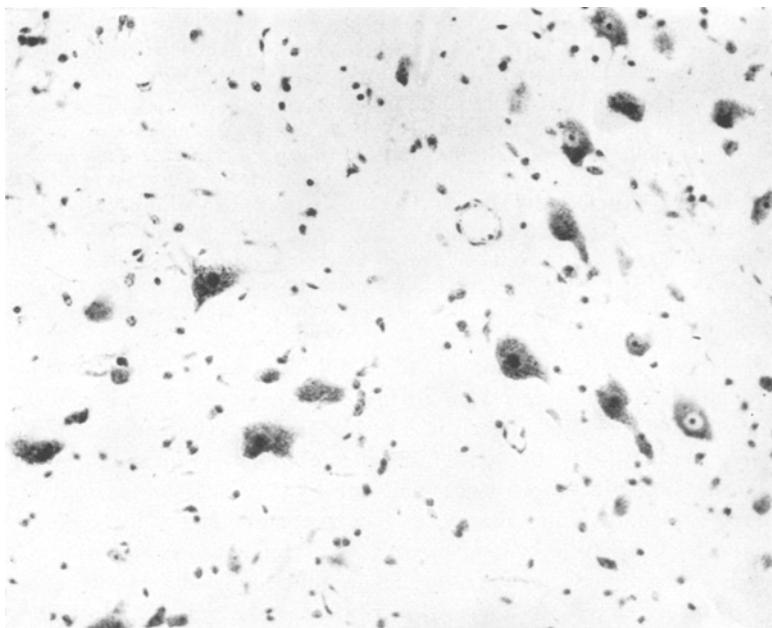


Abb. 5. Tier Nr. 1. Vergr. 320mal. Typisch erkrankte Ganglionzellen in den Zentren des Kleinhirns.

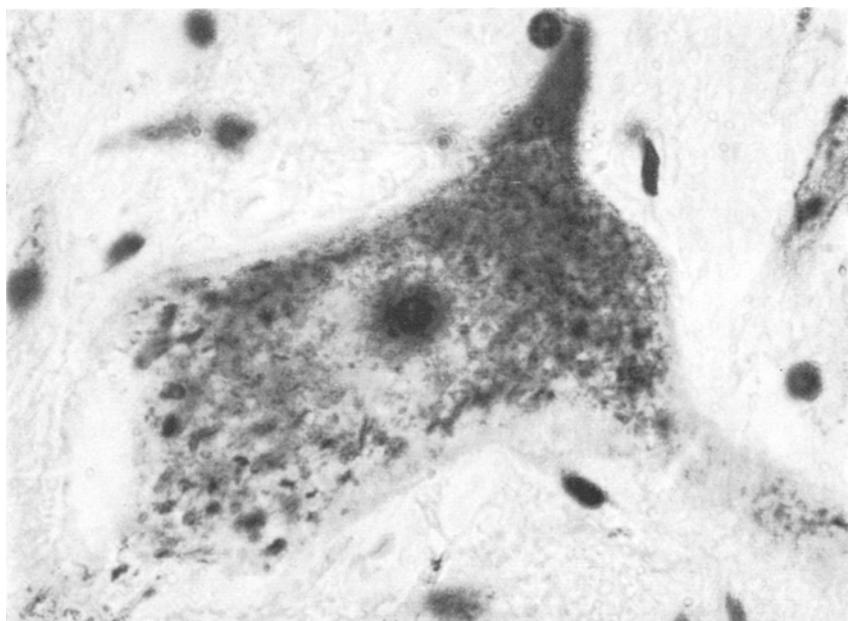


Abb. 6. Tier Nr. 1. Vergr. Obj. Ölimmers. Ok. 4. Typisch erkrankte Ganglionzelle in der Medulla oblongata.

M. 4. Gewicht 370 g. Campher. Ip. Injektion von 4 ccm einer 5%igen Campherlösung. Verlauf wie bei M. 1. Exitus nach $4\frac{1}{2}$ St. Sektion: Erstickungsblutungen über der Pleura. Histologische Untersuchung des Gehirns: Befunde wie bei M. 2.

M. 3. Gewicht 265 g. Campher. Ip. Injektion von 3,5 ccm der 5%igen Campherlösung. Während $2\frac{1}{2}$ St. konnten alle 5—10 M. durch Beklopfen des Unterkiefers typische Krampfanfälle ausgelöst werden, spontan traten solche dagegen nicht auf. Nach 24 St. wurde das Tier durch Halsschnitt getötet. Sektion: Makroskopisch o. B. Histologische Untersuchung des Gehirns: kein krankhafter Befund.

M. 100. Gewicht 320 g. Campher. Ip. Injektion von 3,6 ccm der 5%igen Campherlösung. Nach kurzer Zeit traten Dauerkrämpfe auf. Nach 4 St. wurde das Tier in einem relativ schlechten Allgemeinzustand durch Halsschnitt getötet. Sektion: Makroskopisch o. B. Histologische Untersuchung des Gehirns: kein krankhafter Befund.

Bei dieser Versuchsgruppe fanden sich also bei den meisten Tieren ausgedehnte Zellveränderungen in den verschiedenen Kerngebieten, die an Zahl zunahmen, je länger die Tiere unter Dauerkrämpfen am Leben blieben (Abb. 3—6). Bei den Camphertieren erwiesen sich die Kleinhirnkerne besonders betroffen; hier fand auch *v. Meduna* derart veränderte Zellen. Keine Veränderungen zeigte ein Meerschweinchen, bei welchem sich 4 Stunden lang etwa in Zwischenräumen von 5—10 Min. typische Krampfanfälle auslösen ließen und das nach 24 Stunden getötet wurde. Ebenfalls normale Verhältnisse bot ein 2. Meerschweinchen, welches nach 4 Stunden Dauerkrämpfen getötet wurde, d. h. zu einer Zeit, in der es sich in einem relativ schlechten Zustand befand. Dieser Unterschied zwischen Tieren, die im Status epilepticus starben und solchen, die nach stundenlangen Krämpfen getötet wurden, war auch bei den chronischen Bleivergiftungsversuchen von *K. B. Lehmann, Spatz* und *Wisbaum* aufgefallen.

Aus den negativen Befunden bei den letzten Tieren läßt sich schließen, daß die histologisch faßbaren Veränderungen erst auftreten, wenn das Gehirn übermäßig schwer geschädigt ist, oder mit anderen Worten, wenn überdosiert ist, was wir auch bereits bei der 1. Gruppe betonten. Es könnte uns der Einwand gemacht werden, daß die Veränderungen agonaler Natur seien, worauf das allmähliche Eingehen der Tiere unter stetem Flacherwerden der Atmung hindeuten könnte. Dagegen spricht aber beweisend die 2. Tiergruppe, bei der unter Überleben der Tiere die gleichen Veränderungen auftraten, wenn auch in wesentlich geringerem Umfang, sowie die Ergebnisse der Versuchsgruppe 4. Daß die Agone zur morphologischen Manifestierung schwerer funktioneller und bereits irreversibler Ganglienzellschädigungen beiträgt, ist möglich, in gewissem Sinne sogar wahrscheinlich.

Versuchsgruppe 4.

Schließlich mußte uns die Frage interessieren, ob nach mehreren kurzdauernden Krampfanfällen eine Ausdehnung der Veränderungen

gegenüber den Befunden nach einem Krampfanfall festzustellen sei. Diese Frage wird durch die Beobachtung an den folgenden Tieren beantwortet, bei denen wir mehrfach an verschiedenen Tagen je einen Krampfanfall setzten.

Protokolle.

M. 206. Gewicht 370 g. Cardiazol. Ip. Injektion von 1,3 ccm der 1,5%igen Lösung. Nach 7 M. ein mittelschwerer Krampfanfall. Nach 5 St. 40 M. ip. Injektion von 1,3 ccm. Schwerster Anfall. Sehr unruhig. Am 3. Tag ip. Injektion von 1,3 ccm. Auf Beklopfen des Unterkiefers Zuckungen im Bereich des Nervus facialis. Übererregt. Nach 1 St. 15 M. ip. Injektion von 1,3 ccm. Schwerster Anfall. Exitus nach 7 M. Sektion: Erstickungsblutungen über der Pleura. Histologische Untersuchung des Gehirns: keine krankhaften Veränderungen.

M. 91. Gewicht 340 g. Cardiazol. Ip. Injektion von 1,3 ccm der 1,5%igen Lösung. Danach Krampfanfall. Sehr unruhig, am 3. Tage ip. Injektion von 1,3 ccm. Schwerer Krampfanfall. Nach 5 M. folgt spontan ein 2. Anfall. Das Tier liegt leblos auf der Seite, erholt sich langsam, sehr erregt. Am 4. Tag ip. Injektion von 1,4 ccm. Erregt. Nach 1 St. ip. Injektion von 1,4 ccm. Es folgt ein starker Krampfanfall. Danach ständig Zuckungen im Gebiet des Nervus facialis. Nach 5 M. schwerster Krampfanfall. Nach 6 M. Exitus. Sektion: Erstickungsblutungen über der Pleura. Histologische Untersuchung des Gehirns: Typisch veränderte Ganglienzellen im Nucleus habenulae und den Stammganglien, weniger ausgedehnte Veränderungen in den Kernen des Kleinhirns und der Medulla oblongata (Abb. 7). Ausgedehnte Kernpyknosen der Plexusepithelien (Abb. 8).

M. 92. Gewicht 420 g. Cardiazol. Ip. Injektion von 1,4 ccm der 1,5%igen Lösung. Leichter Krampfanfall. Nach 50 M. ip. Injektion von 1,1 ccm. Leichter Anfall. Nach 5 M. auf Beklopfen des Unterkiefers schwerster Anfall. Erholt sich nur sehr langsam. Am 2. Tag ip. Injektion von 1,6 ccm. Ohne Reaktion. Nach 1 St. ip. Injektion von 1,2 ccm. Schwerer Krampfanfall. Erholt sich nur langsam. Am 4. Tag ip. Injektion von 1,8 ccm. Keine Reaktion. Nach 1 St. ip. Injektion von 1,6 ccm. Nach 2 M. schwerster Krampfanfall, der in einen Status epilepticus übergeht. Exitus nach 2 St. 10 M. Sektion: Geringe Erstickungsblutungen über der Pleura. Histologische Untersuchung des Gehirns: Ausgedehnteste Veränderungen in allen Kerngebieten. Nur ganz vereinzelte Schädigungen im Bereich des Ammonshornes. Kernpyknosen der Plexusepithelien (Abb. 9, 10).

Das erste Tier (M. 206) hatte am 1. Tag 2mal gekrämpft, am 3. Tag ging es spontan im Krampf zugrunde. Es fanden sich bei ihm keine Veränderungen. Das zweite Tier (M. 91) krampfte am 1. Tag einmal, am 3. Tag einmal außergewöhnlich stark, am 4. Tag ging es akut im Krampfanfall zugrunde. Hier fanden sich typische, recht ausgedehnte Zellveränderungen (Abb. 7, 8). In der Ausdehnung entsprachen sie etwa den nach $1\frac{3}{4}$ Stunden im Status epilepticus gestorbenen Tieren (M. 11 und M. 94). Es erscheint uns sehr wahrscheinlich, daß diese Veränderungen auf den am Tage vor dem Tode durchgemachten Krampfanfall, dem sich eine kurzdauernde Asphyxie anschloß, zurückzuführen sind, da man auf Grund unserer Beobachtungen bei der Versuchsgruppe I nicht annehmen möchte, daß sich diese Zellveränderungen innerhalb weniger Minuten entwickelt haben. Wesentlich ist, daß dieses Tier, ohne Dauerkrämpfe gezeigt zu haben, recht ausgedehnte Zellverände-

rungen aufwies. Dies beweist wiederum, daß der Agone allein beim Zustandekommen der histologischen Veränderungen des Zentralnerven-

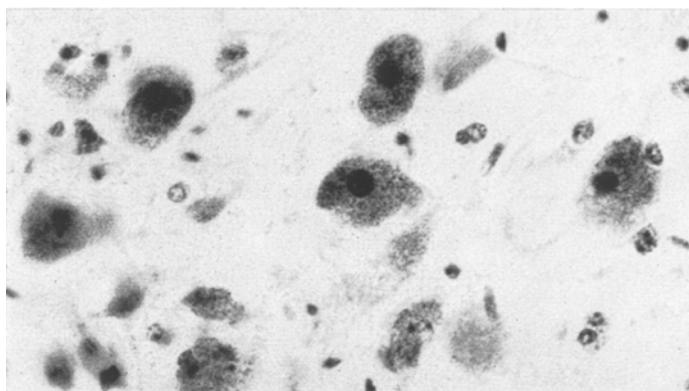


Abb. 7. Tier Nr. 91. Vergr. Obj. Ölimmers. Ok. 2. Typisch erkrankte Ganglienzelle in den Stammganglien.

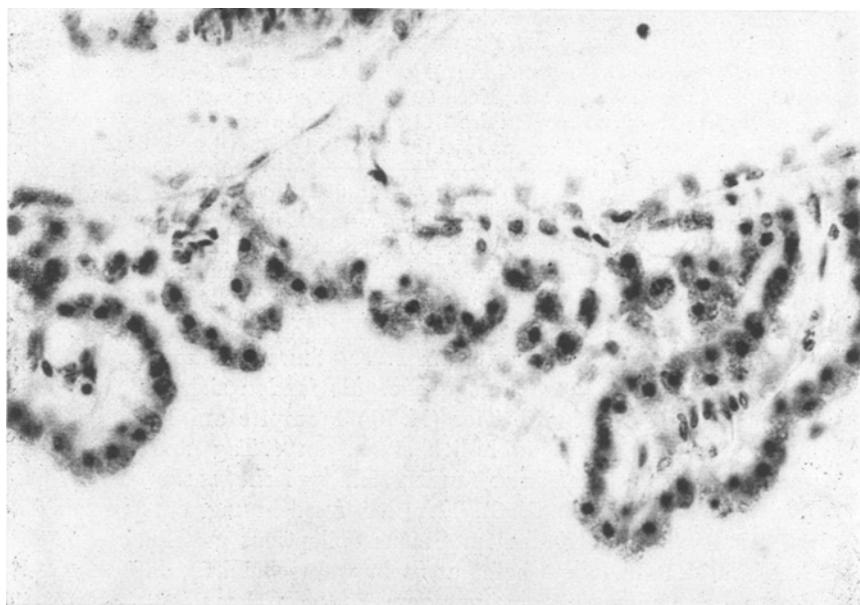


Abb. 8. Tier Nr. 91. Vergr. 260mal. Analoge Kernveränderungen des Plexusepithels.

systems keine ausschlaggebende Bedeutung zukommt, wie wir es bereits oben dargetan haben. Das 3. Tier (M. 92) krampfte am 1., 2. und 4. Tage je 1 mal. An den letzten Krampfanfall schloß sich ein Status

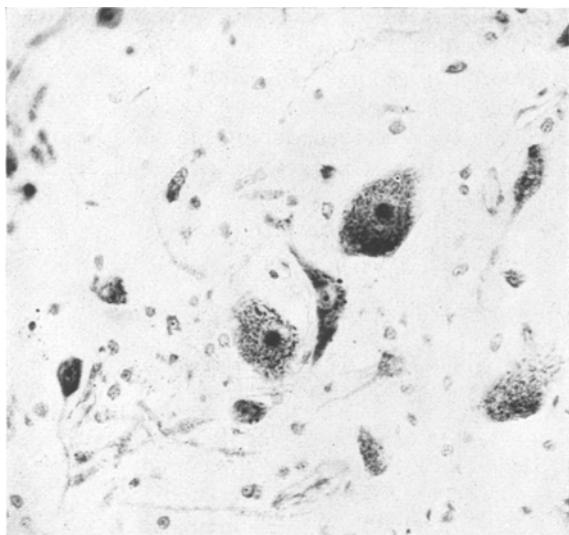


Abb. 9. Tier Nr. 92. Vergr. 480mal. Typisch erkrankte Ganglionzellen in der Medulla oblongata.

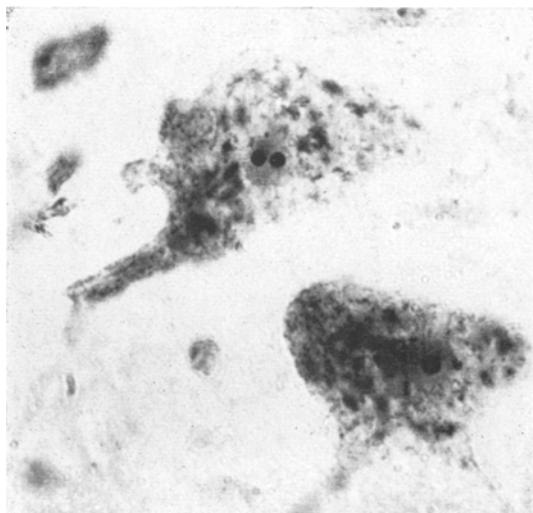


Abb. 10. Tier Nr. 92. Vergr. Obj. Ölimmers. Ok. 2. Typisch erkrankte Ganglionzellen der motorischen Augenmuskelkerne.

epilepticus an. Nach 2 Stunden ging das Tier ein. Bei diesem 3. Meerschweinchen fanden sich hochgradige, sehr ausgedehnte Veränderungen in allen von uns angegebenen Kerngebieten (Abb. 9, 10). Sie waren so

ausgedehnt, daß man sie nicht mit den Veränderungen in Parallelle setzen kann, die bei den Tieren gefunden wurden, die nach der 1. Injektion im Status epilepticus nach $1\frac{3}{4}$ Stunden — also etwa der gleichen Zeit — eingingen. Hier muß man annehmen, daß die Ganglienzellen schon durch die an den Vortagen durchgemachten Krämpfe funktionell geschädigt und somit dem Gift gegenüber anfälliger geworden waren.

II. Versuche an Kaninchen.

Durch die Freundlichkeit von Herrn Dozenten Dr. Meessen standen uns die unmittelbar nach der Tötung in 96%igen Alkohol fixierten Gehirne von Kaninchen zur Verfügung, bei denen er Herz, Leber und Niere nach Cardiazolbehandlung untersuchte.

Eine 10%ige wässrige Lösung wurde bei diesen Versuchen nach Möglichkeit mit gleichbleibender Geschwindigkeit intravenös injiziert, solange, bis ein Krampf auftrat. Diese Art des Vorgehens hatte gegenüber den Meerschweinchenexperimenten den großen Vorteil, daß hier eine individuell angepaßte Dosierung möglich und eine zum Tode führende Überdosierung vermeidbar war. Über die zur Krampferzeugung notwendige Menge gilt dasselbe, was bereits bei den Erörterungen über die Meerschweinchenversuche ausgeführt wurde. Über die Symptomatik ist zu sagen, daß die einzelnen Krampfphasen sehr deutlich voneinander abgesetzt waren, etwa in der gleichen Weise, wie wir es bei den Meerschweinchen nach intrakardialer Injektion beobachten konnten. Der Unterschied dürfte somit auf die Art der Injektion zurückzuführen sein. Durch Beklopfen des Unterkiefers Krämpfe zu erzeugen, gelingt bei dieser Versuchsanordnung nur in seltenen Fällen. Die Symptome, die nach den Krämpfen bei den Meerschweinchen deutlich auftraten, konnten bei den Kaninchen kaum beobachtet werden. Lediglich eine starke Erregung trat bei den Tieren in Erscheinung.

Bei 3 Kaninchen wurde an 1 Tag, bei 4 Kaninchen am 1., 3. und 5. Tag je ein Krampf gesetzt und die Tiere nach 24 St. durch Luftembolie getötet. Das Ergebnis der Untersuchungen ist das Folgende:

Protokolle¹.

K., Nr. 212. Gewicht 3100 g. Cardiazol. I.v. Injektion von 22 mg.

K., Nr. 213. Gewicht 3150 g. Cardiazol. I.v. Injektion von 50 mg.

K., Nr. 214. Gewicht 3300 g. Cardiazol. I.v. Injektion von 58 mg.

K., Nr. 198. Gewicht 3600 g. Cardiazol. I.v. Injektion von 25 mg, keine Reaktion. Nach erneuter Injektion von 92 mg. Krampfanfall. Am 3. Tag i.v. Injektion von 40 mg, am 5. Tag von 50 mg.

K., Nr. 200. Gewicht 3400 g. Cardiazol. I.v. Injektion von 31 mg, am 3. Tag von 80 mg, am 5. Tag von 50 mg.

K., Nr. 201. Gewicht 3400 g. Cardiazol. I.v. Injektion von 40 mg, am 3. Tag von 80 mg, am 5. Tag von 50 mg.

K., Nr. 202. Gewicht 3150 g. Cardiazol. I.v. Injektion von 45 mg, am 3. Tag von 70 mg, am 5. Tag von 55 mg.

Auf eine genauere Protokollierung konnte verzichtet werden, da die Art des Todes, die Symptomatik und die Befunde sich in allen Fällen entsprachen. Makroskopisch konnten bei der Sektion krankhafte Veränderungen nicht beobachtet werden. Die histologische Untersuchung

¹ Der Arbeit von Herrn Dr. Meessen entnommen.

der Gehirne ergab nirgends Veränderungen an den Ganglienzellen oder andere Veränderungen, was — wie oben erwähnt — auf die hier mögliche, genau individuell angepaßte Dosierung zurückgeführt werden muß.

Deutung der Befunde.

Wenn das von uns nach Cardiazol und Campher gefundene Bild der schweren Ganglienzellerkrankung auch ätiologisch vieldeutig ist, so ist es doch wichtig, zu betonen, daß es u. a. die Folge von Durchblutungs- bzw. von Atmungsstörungen im Zentralnervensystem sein kann. So haben verschiedene Autoren es nach flüchtigem, völligem Stillstand der Gehirndurchblutung infolge Erhängen mit nachfolgender Wiederbelebung (*Bürgel* und *Hampel*, *Döring* und *Scholz*) oder Lungenembolie mit Beseitigung des Embolus durch *Trendelenburgsche* Operation und nachfolgendem Tod (*Wustmann* und *Hallervorden*) beschrieben. *Büchner* und seine Mitarbeiter fanden es nach allgemeiner Hypoxämie. Wir möchten daher unseren Befunden die Deutung geben, daß sie auf umschriebene durch Cardiazol oder Campher bedingte Durchblutungsstörungen des Gehirns zurückgehen, derart, daß diese beiden Gifte zunächst eine Drosselung der Blutzufuhr bedingen und die Ischämie dann bei genügender Dauer und Stärke die irreversible Schädigung der Ganglienzellen zur Folge hat. Für diese Auffassung hat *Scholz* einen beweisenden Befund beibringen können. Er hat mit einer elektiv die roten Blutkörperchen färbenden Methode zeigen können, daß das Cardiazol eine allgemeine Ischämie des Gehirns und darüber hinaus noch örtlich umschriebene Anämien der nervösen Substanz verursacht. Interessant erscheint uns unter diesen Gesichtspunkten der Vergleich unserer Befunde mit Präparaten, die bei einer allgemeinen, das ganze Zentralnervensystem in gleicher Weise treffenden Hypoxämie gewonnen wurden. Hier fanden sich, wie einer von uns (*Rotter*) es für die Sauerstoffmangelatmung zeigen konnte, die gleichen Ganglienzellveränderungen, aber nicht örtlich begrenzt, sondern — die Rinde ausgenommen — über eine weit größere Zahl von funktionell besonders belasteten Zentren diffus verstreut.

Für die ischämische Entstehung der Ganglienzellveränderung spricht ferner die von *Quastel* betonte Beobachtung von *Leibel* und *Hall*, daß nach Cardiazol die Gehirndurchblutung stark abnimmt. Dieser Theorie von *Scholz*, *Quastel* u. a. steht die Meinung v. *Medunas* gegenüber, der das Cardiazol wie den Campher für ein auf das Parenchym einwirkendes Gift hält und jede Gefäßbeteiligung ablehnt. Er begründet seine Auffassung mit histologischen Befunden, die er ebenfalls an Meerschweinchen erhob. Er fand dabei über das ganze Zentralnervensystem gleichmäßig verteilt das Bild der „akuten Reizung“ und folgert daraus, daß, da nahezu jede Zelle betroffen sei, es sich keinesfalls um ein Kreislauf-,

sondern um ein Parenchymgift handeln müsse. Auch *v. Meduna* beschreibt Ganglienzellen, die im Sinne der „schweren Ganglienzellerkrankung“ *Nissls* verändert waren. Er fand sie im Rückenmark und im Cerebellum. Die schweren irreversiblen Ganglienzellveränderungen zeigten sich also nicht über das ganze Zentralnervensystem verteilt, sondern nur im Bereich einzelner Zentren. Diese Tatsache spricht aber unseres Erachtens gerade wieder für die Entstehung der Veränderungen durch örtliche Durchblutungsstörungen. Wenn *Scholz* die anämischen Herde vorwiegend in der Rinde traf, wir dagegen in der Rinde keine krankhaft veränderten Ganglienzellen beobachten konnten, so ist dies durch die Verwendung eines verschiedenen Tiermaterials verständlich. *Scholz* benutzte Katzen, die ein relativ hoch ausgebildetes Großhirn besitzen, wir dagegen Meerschweinchen, bei denen die Rinde weniger entwickelt ist. (Die verschiedene Anfälligkeit der Zentren bei den verschiedenen Tierarten ist besonders durch die Experimente von *An* bei morphinvergifteten Tieren bewiesen.) Zu der Tatsache, daß wir an der Glia keine krankhaften Veränderungen finden konnten, möchten wir erwähnen, daß *Bodechtel* und *Müller* bei der tierexperimentellen Erforschung der Luft- und Fettembolie, bei der die Verhältnisse ja sehr ähnlich liegen, ebenfalls an der Glia keine Befunde erhoben haben, an den Ganglienzellen dagegen neben der ischämischen wie wir die schwere Erkrankung im Sinne *Nissls* fanden.

Vergleichen wir die von anderen Autoren erhobenen Befunde mit den unseren, so ergibt sich folgendes: Die meisten Autoren haben über Wochen zahlreiche Krampfanfälle gesetzt und die Tiere dann getötet oder diese sind akut eingegangen. Neben negativen Befunden werden beschrieben das Bild der „akuten Reizung“, Vakuolisierung des Protoplasmas, leichte Kernschädigungen, Sklerosierungen, Zellschattenbildung, Zellausfälle und Neuronophagien. *Reitmann* fand bei 2 Hunden, die nach mehreren Krampfanfällen in Dauerkrämpfen zugrunde gingen, vereinzelt kleine Erbleichungsherde. *Stender* sah bei einer jungen Katze vereinzelt Zellen, die der ischämischen Ganglienzellveränderung ähnelten, hält den Befund jedoch nicht für verwertbar. *v. Meduna* erwähnt kurz, wie bereits besprochen, bei seinen Versuchen — die Meerschweinchen starben wie ein Teil der unseren im Status epilepticus — neben dem Bild der „akuten Reizung“ die „schwere Ganglienzellerkrankung“ im Sinne *Nissls* im Rückenmark und im Cerebellum gesehen zu haben. Aus der menschlichen Pathologie untersuchte *Scholz* zwei Todesfälle nach einer Cardiazolkur. Er fand hier ischämische Ganglienzellveränderungen, bei dem ersten Fall vorwiegend in der Rinde, weniger ausgedehnte Veränderungen im Nucleus dentatus, der Olive und den Stammganglien; in dem 2. Fall im Nucleus dentatus. Von der Rinde abgesehen stimmt die hier angegebene Lokalisation recht gut mit der von uns beobachteten überein.

Unsere Beobachtungen stellen nach Cardiazol und Campherkrämpfen im Tierexperiment eindeutig schwere irreversible Ganglienzellveränderungen im Sinne der schweren Ganglienzellerkrankung von *Nissl* und *Spielmeyer* fest, und zwar in einer eindeutigen Abhängigkeit von der Häufigkeit und der Dauer der Anfälle, wobei nach stundenlangem Status epilepticus die schwersten Veränderungen beobachtet wurden. Diese Veränderungen traten nur bei den Meerschweinchen auf, bei den Kaninchen dagegen nicht. Wir möchten dies auf die Art der Injektion zurückführen. Bei den Kaninchen konnten wir im Gegensatz zu den Meerschweinchen, bei denen wir das Cardiazol intraperitoneal bzw. intrakardial injizieren mußten, intravenös injizieren und zwar bis zum Einsetzen des Krampfanfalles. Dadurch war eine sehr genaue, individuell angepaßte Dosierung möglich. Jede Überdosierung, wie sie bei den Meerschweinchen zweifellos stattgefunden hatte, konnte vermieden werden.

Wir möchten daher noch abschließend betonen, daß wir uns nicht für berechtigt halten, aus unseren Versuchen zu folgern, daß bei der Cardiazolkur nach wiederholten Krämpfen irreparable Schäden im Zentralnervensystem zurückbleiben. Dafür haben wir zu sehr bewußt Dosierungen und Häufungen gewählt, die über die therapeutisch angewandten hinausgehen.

Zusammenfassung.

Es wurden durch Cardiazol und Campher typische epileptiforme Krampfanfälle ausgelöst.

An verschiedenen Gruppen von Meerschweinchen konnten wir zeigen, daß

1. bei den im 1. Krampfanfall akut eingegangenen Tieren Veränderungen nicht zu finden sind;

2. bereits nach einem überlebten Krampfanfall einzelne irreversibel geschädigte Ganglienzellen im Sinne der „schweren Ganglienzellerkrankung“ *Nissls* nachweisbar sind;

3. nach Auftreten eines Status epilepticus entsprechend der Dauer desselben in den verschiedenen Kerngebieten ausgedehnte Zellveränderungen sichtbar werden;

4. nach mehreren Krampfanfällen an verschiedenen Tagen auf Grund der vorausgegangenen Schädigung schwerere Ausfälle auftreten bzw. daß bei einem akut eingegangenen Meerschweinchen bereits recht ausgedehnte Zellerkrankungen zu beobachten waren, die durch den am Vortag durchgemachten Krampfanfall bedingt sein dürften.

5. Nicht völlig geklärt ist die Tatsache, daß ein Tier, das in einem relativ schweren Zustand getötet wurde, gar keine Veränderungen aufwies, während die Veränderungen bei den Tieren, die im Status epilepticus eingegangen waren, stets weitaus am stärksten waren.

Bei zwei Gruppen von Kaninchen sahen wir keinerlei Veränderungen und erklärten dies durch die Art der Injektion.

Es erscheint uns wahrscheinlich, daß die „schwere Zellerkrankung“ *Nissls* nur bei einer mehr oder weniger starken Überdosierung, die auch bei den überlebenden Tieren stattgefunden hatte, nachweisbar ist. Dieses Verhalten läßt sich vergleichen mit dem bei der subakuten maximalen Vergiftung *Nissls*.

Wir halten die Schädigungen in Anlehnung an die Beobachtungen von *Scholz* für die Folge primärer Kreislaufstörungen im Gehirn.

Schrifttum.

- An:* I. Chosen med. Assoc. **27**, 58 (1937). — Ref. Zbl. Neur. **88**, 262 (1938). — *Bodechtel u. Müller:* Z. Neur. **124**, 765 (1930). — *Braunmühl, v.:* Z. Neur. **117**, 698 (1928). — *Büchner u. Luft:* Beitr. path. Anat. **96**, 549 (1936). — *Dellaporta:* Beitr. path. Anat. **102**, 268 (1939). — *Dressler u. Scholz:* Z. Neur. **164**, 141 (1939). — *Hoppe:* Beitr. path. Anat. **101**, 14 (1938). — *Husler u. Spatz:* Z. Kinderheilk. **38**, 428 (1924). — *Kastein:* Psychiatr. Bl. (holl.) **1938**, Nr 1, 136. — *Leibel and Hall:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **38**, 984 (1938). — *Liebert and Weil:* Elgin Papers, 1939. — *Luft:* Beitr. path. Anat. **99**, 351 (1937). — *Meduna, v.:* Arch. f. Psych. **102**, H. 4 (1934). — *Meissen:* Arch. f. Kreislaufforschung, **6**, 361 (1940). — *Merk:* Arch. f. Psych. **111**, 160 (1940). — *Morsier, Georgi, Rutishauser:* Schweiz. Arch. Neur. **29**, Erg.-Bd., 144 (1937). — *Nikolajew:* Beih. Schweiz. Arch. Psych. **1937**, Kongr. Münsingen. — *Nyberg:* Uppsala Läk.för. Förh. **43**, H. 3—4. — *Petersen* (Neurohist. *Scholz*): Allg. Z. Psychiatr. u. Grenzgeb. **111** (1939). — *Quastel:* Proc. roy. Soc. Med. **32**, 951 (1939). — *Reitmann:* Psychiatr.-neur. Wschr. **1938 II**, **34**. — *Rosenthal:* *Nissl-Alzheimers histopathologische Arbeiten*, Bd. 6, Nr. 1. 1914. — *Rotter:* Beitr. path. Anat. **101**, 23 (1938). — *Scholz:* Kongreß Dtsch. Ges. Kinderheilk. Wiesbaden, 1938. — *Spatz:* Z. Neur. **103**, H. 3, 323 (1926). — *Spielmeyer:* Z. Neur. **148**, 285 (1933). — *Stender:* Münch. med. Wschr. **1937 II**, 1893. — *Strecker, Alpers, Flaherty, Hughes:* Trans. amer. neur. Assoc. **1938**, 10.
-