

(Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Charité Berlin [Vorstand: Prof. Dr. *M. de Crinis*] und der Chemischen Abteilung [Dozent Dr. *Selbach*] des Kaiser Wilhelm-Institutes für Hirnforschung, Berlin-Buch [Vorstand: Prof. Dr. *H. Spatz*].)

## Über die Neutralisationsfähigkeit des Hirngewebes nach Insulin- und Cardiazol-Schockbehandlung (Tierversuche)<sup>1</sup>.

Von

Eugen Mehring und Helmut Selbach.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. April 1943.)

Die Tatsache der Beeinflußbarkeit psychopathologischer Zustandsbilder durch Cardiazol- oder Insulinschock ist, ganz abgesehen von ihrer therapeutischen Zweckmäßigkeit, ein beachtenswertes Phänomen, über dessen Ursache und Zustandekommen bisher noch völlige Dunkelheit herrscht. Verschiedene Theorien über die Wirkungen dieser Schockarten, sei es über den Weg der humoralen Gegenregulation und Umstimmung, sei es mit Hilfe einer zentralnervösen Veränderung des vegetativen Systems, haben eine befriedigende Lösung bisher noch nicht erbracht. Dies ist um so verständlicher, als unser Wissen über die Einzeltorgänge, die mit dem Schockgeschehen im Zusammenhang stehen, zur Erklärung seiner Wirkungen noch nicht ausreichen. Der Versuch, aus dem Zustandsbilde des Hyperinsulinismus, wie wir ihn z. B. beim Pankreasadenom finden, ohne weiteres auf die Prozesse beim Insulinschock zu schließen, ist nicht ganz zulässig, da wir im einen Falle eine protrahierte Insulinwirkung bei einem chronisch-kranken Organismus vor uns sehen, im anderen Falle jedoch eine akute Insulinvergiftung bei einem vorher stoffwechselphysiologisch gegen diese Noxe nicht eingestellten Organismus setzen. Auch die Übertragung der Prozesse beim genuin-epileptischen Anfalle auf die beim Cardiazolanfall hervorgerufenen Veränderungen muß trotz der weitgehenden Übereinstimmung beider Anfallsformen mit Vorsicht geschehen, da wir im einen Falle eine langsam zunehmende Anreicherung des Organismus mit derjenigen Schädlichkeit annehmen dürfen, die schließlich den genuin-epileptischen Anfall erforderlich macht, im anderen Falle jedoch eine Gleichgewichtsstörung akuter Art erzeugen — wobei zwar der endgültig auslösende Effekt in beiden Fällen der gleiche sein könnte, was jedoch ebenfalls noch unbewiesen ist. Zweifelsohne wird die schockauslösende Ursache, sei es für Cardiazol, sei es für Insulin, nicht in der Veränderung einer *einzigsten* humoralen oder nervösen Kompo-

<sup>1</sup> Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft. Die Versuche wurden 1938 in der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Köln am Rhein (damaliger Leiter: Prof. Dr. med. *M. de Crinis*) begonnen.

nente zu suchen sein; es wird vielmehr eine komplexe Veränderung im organischen Geschehen den Schock hervorrufen. Es wird aber auch der therapeutische Effekt — wobei über seine Qualität und Quantität nichts gesagt werden soll — nicht in einer einzelnen Komponente zu suchen sein. Möglicherweise wird einmal die Ansicht, daß bei diesen Prozessen Umstimmungen des vegetativen Systems das Entscheidende darstellen, sich als richtig erweisen. Bis zur endgültigen Klärung und bis zum Beweis dieser Ansicht ist es jedoch notwendig, daß die Grundlagenforschung noch weiterhin in unermüdlicher Kleinarbeit Partialveränderungen nachweist, die sich später zu einer Gesamtschau zusammentragen lassen.

Im vorliegenden steht nicht so sehr die Frage nach den schockauslösenden Ursachen im Vordergrunde als vielmehr der Versuch, die dem Schock nachfolgende Umstimmung im Stoffwechsel des Organismus, und damit wohl auch einen Teil der Ursachen des therapeutischen Effektes, zu erfassen. Die Veränderung in der Wasserstoffionenkonzentration ( $p_H^+$ ) in Körperflüssigkeiten sowie im Gewebe selbst sind bei der Betrachtung physikalisch-chemischer Prozesse im Stoffwechsel des Organismus von grundlegender Bedeutung um so mehr, als wir durch technische Verfeinerungen in der Lage sind, gerade diese Vorgänge besonders exakt erfassen zu können. Zudem wissen wir, daß die komplexen Veränderungen, die zu Verschiebungen der genannten Art führen können, ihren Ausdruck bzw. die Summenformel für eine augenblickliche Gesamtlage des Stoffwechsels, sei es des ganzen Organismus, sei es eines Gewebs- oder Zellabschnittes, finden. Wir wissen heute auch, daß die Verschiebungen im  $p_H^+$  weit stärker sind, als man früher im allgemeinen annahm. Insbesondere auch die Pufferung in Flüssigkeiten und Geweben, also die Fähigkeit, im  $p_H^+$  eine gewisse optimale und für die Lebensprozesse erforderliche Konstanz beizubehalten, wird dauernd beansprucht und zeigt fortlaufende, mit feinen Methoden registrierbare Verschiebungen. Bekanntlich ist der Organismus bestrebt, den  $p_H^+$  in der Umgebung des Neutralpunktes, der von Gewebe zu Gewebe je nach dessen Funktionslage verschieden ist, für Gehirn im allgemeinen bei  $p_H^+ 7,4$  zu halten. Dabei besteht die Tendenz, sowohl vom Sauren wie vom Alkalischen her diesen Punkt anzustreben, d. h. also, einen Umgebungs- $p_H^+$ , der nicht dem Neutralpunkte entspricht, in Richtung auf diesen durch physikalisch-chemische Umlagerungen zu verändern. Diese Fähigkeit, die Wasserstoffionenkonzentration der flüssigen Umgebung in Richtung zum Neutralpunkt zu verschieben, ist aus der Pflanzen- und Tierphysiologie als *Neutralisationsfähigkeit*<sup>1</sup> bekannt. Die zahlenmäßige Größe dieses Vorganges bezeichneten Atzler und Lehmann als

<sup>1</sup> Stiles und Jørgensen (1915), Gray (1920), Fleisch (1921), Ellinger und Landsberger (1922), Gellhorn und Weidling (1925), Denny und Youden (1927), Iljin (1928), Ulehla (1928) und Selbach (1940).

**Pufferungspotenz.** Im allgemeinen darf man in der Neutralisationsfähigkeit (NF) eine Schutzfunktion der lebenden Zelle erblicken. Die Geschwindigkeit dieses Vorganges ist, wie man weiß, eine Funktion der Zellpermeabilität, der Stoffwechselhöhe, des Alterungszustandes und selbstverständlich der Vorbehandlung, Welch letztere uns im vorliegenden besonders interessiert. Das Erhaltensein der Zell- und Gewebsstruktur ist dabei eine Grundbedingung. Die Größe des Vorganges wird bestimmt durch die Entfernung des Umgebungs- $p_H^+$  vom Neutralpunkt und durch die umgebende Temperatur. *Ist in vivo die Neutralisationsfähigkeit als Schutzfunktion anzusehen, so ist sie in vitro ein Reagens für die Stärke der bereits vorher eingetretenen Beanspruchung dieser Funktion*, d. h. also, ein Kennzeichen für die durch etwelche Vorbehandlung gesetzten physikalisch-chemischen Änderungen im Funktionszustande der Zellen und des Gewebes. Gleichzeitig, und das scheint uns nicht unwesentlich, ist die NF der Ausdruck einer Ambivalenz, d. h. der gleichen Fähigkeit, wie wir sie von den regulierenden Einflüssen des vegetativen Nervensystems bzw. des vegetativen Systems in toto kennen; sie ist gewissermaßen die letzte Manifestierung dieser ambivalenten Fähigkeiten des Gesamtorganismus. Hieraus ergibt sich, daß eine gründliche Untersuchung (unter den verschiedensten Vorbedingungen) dieser Prozesse zugleich Ergebnisse liefert, die kennzeichnend für eine augenblickliche Gesamtlage der Stoffwechselvorgänge in Zellen und Geweben bzw. im Gesamtorganismus sind.

Im Anschluß an frühere Arbeiten des einen von uns über den Einfluß des  $p_H^+$  auf die Quellungsfähigkeit des Hirngewebes sowie über die Neutralisationsfähigkeit von Mark und Rinde (Normalgewebe bzw. nach Narkose) im Vergleiche zu der anderer Organe, kam es uns nun darauf an, Veränderungen in der Pufferungspotenz bzw. der NF an Mark und Rinde, wieder im Vergleiche zu anderen Geweben, nach Vorbehandlung dieser Organe *in vivo* festzustellen.

#### Versuchsanordnung.

An 21 Kaninchen wurde der Verlauf der Neutralisationsfähigkeit von Gehirnrinde und -mark, Leber, Niere und Herzmuskel elektrometrisch in ungepufferten Lösungen gemessen, nachdem die Tiere durch Cardiazol- bzw. Insulinschock vorbehandelt waren.

Es handelte sich um etwa 1500—2100 g schwere einjährige Kaninchen, die vor Versuchsbeginn für die Dauer von 4 Wochen auf Sommerfutter gesetzt unter gleichen äußereren Bedingungen gehalten waren. Zur Durchführung der Cardiazolschocks wurden 30—45 mg/kg bei konstanter Injektionsgeschwindigkeit zur sicheren Auslösung eines Schocks benötigt und zur Erzielung eines Insulinkomas die Menge von 10—15 E/kg Insulin-Bayer. Die Tötung der Tiere erfolgte durch rasche Dekapitation mit nachfolgender Entblutung um 9<sup>30</sup> Uhr, um durch die Nahrungsaufnahme bedingte gleiche Verhältnisse im Stoffwechsel anzutreffen. Die Tötung der Cardiazoltiere erfolgte unmittelbar im Anschluß an das vollentwickelte

tonische Krampfstadium, also kurz vor seinem Übergang in das klonische Stadium, und bei den Insulintieren trat der Tod spontan im Koma und im Anschluß an die dabei zu beobachtenden Streckkrämpfe ein, zeitlich bei den Insulintieren, im Gegensatze zu den anderen Versuchstieren, in den Abendstunden zwischen 21 und 23 Uhr. Danach wurden die Organe steril entnommen. Es wurden aus der Parietal- und Occipitalrinde, aus dem Hirnstamm, aus Randteilen des vorliegenden gallenblasenfernen Leberlappens, aus symmetrischen Teilen des Nierenparenchyms nach Aufklappen durch Längsschnitt und aus der linken Herzkammermuskulatur gleich große Stücke von  $\frac{1}{2}$  ccm ausgestanzt und innerhalb einer Zeitspanne von 15 Min. nach der Tötung in die Versuchslösungen eingelegt. Diese bestanden aus je 25 ccm (im 100 ccm-Jenaer Becherglas) m/15 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> für den alkalischen Bereich und m/15 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Lösung für den sauren Bereich. Die Lösungen waren vorher elektrometrisch auf ihren pH-Gehalt geeicht, und es wurden für die gleichen Organteile stets gleiche Gläser und gleiche Pipetten in den Reihenversuchen benutzt, in welche die Lösungen eintitriert waren. Zur Flüssigkeitsentnahme, die in der 6., 10. und 22. Stunde erfolgte, wurde je 1 ccm Lösung mit Pipetten entnommen, die während der Versuchszeit im entsprechenden Becherglas verblieben. Bei der elektrometrischen Messung wurden für die einzelnen pH-Bereiche stets die gleichen Tonstifte und Elektrodengefäße verwendet. Die Lösungen, die im übrigen nach Einlegen der Organe ohne Blutvermischung klar blieben, entsprachen pH-Werten, bei denen nach früheren Versuchen (*Selbach*) im Sauren und Alkalischen ein annähernd gleicher Quellungsgrad des Gewebes zu erwarten war. Gemessen wurde mit dem Kompensationspotentiometer von *Lautenschläger* mit Chinhydron-Elektrode gegen Kalomel-Bezugselektrode, eine Meßanordnung, die erfahrungsgemäß bis pH 9,0 noch brauchbar ist. Jedem Versuche liegen 4 Leerbestimmungen parallel; die gewonnenen pH-Werte wurden auf eine Temperatur von 17°C reduziert, und es wurden nur solche Endwerte notiert, die sich nach drei Kompensationen übereinstimmend zeigten. Auf die Fehlerquellen, die bei dieser Versuchsanordnung im einzelnen zu beachten waren, ist in früheren Arbeiten bereits verwiesen, wobei festgestellt wurde, daß die Herausnahme aus dem Gewebsverband, der O<sub>2</sub>-Mangel und die Temperaturverminderung, um nur die wesentlichen Veränderungen zu nennen, im Sinne einer Permeabilitäts erhöhung wirken und damit die zu untersuchenden Vorgänge noch verdeutlichen, eine Ansicht, die auch *Gellhorn* bei ähnlichen Versuchsbedingungen geäußert hat.

Die Auswertung geschah an den Organergebnissen von 9 Tieren, je 3 Insulin-, Cardiazol- und Normaltieren. Jeder Organwert ergibt sich als Mittelwert aus 18 Werten, nämlich 3 übereinstimmenden Kompensationswerten in 2 Parallelversuchen pro Organ und 3 Tieren (Tabelle 1).

Tabelle 1.

	Normaltiere	Cardiazoltiere	Diff. geg. Norm.	Insulintiere	Diff. geg. Norm.
	A : S	A : S	A : S	A : S	A : S
Rinde	0,16 : 0,29 = 0,54	0,09 : 0,22 = 0,41	7; 7	0,06 : 0,27 = 0,22	10; 2
Mark	0,15 : 0,30 = 0,50	0,11 : 0,20 = 0,50	4; 10	0,05 : 0,26 = 0,19	10; 4
Leber	0,16 : 0,32 = 0,50	0,11 : 0,23 = 0,48	5; 9	0,10 : 0,27 = 0,37	6; 5
Niere	0,17 : 0,30 = 0,56	0,10 : 0,20 = 0,50	7; 10	0,10 : 0,19 = 0,52	7; 11
Muskel	0,11 : 0,25 = 0,44	0,11 : 0,17 = 0,65	0; 8	0,10 : 0,13 = 0,77	1; 12

Verwertet wurden nur solche Ergebnisse, bei denen die Streuung nicht mehr als 0,05 pH-Einheiten betrug. Von den an 420 Organstücken ermittelten Werten wurden durch die Tierauswahl und durch Ausschaltung

anderweitiger Fehlerquellen 180 Einzelergebnisse verwertet, die somit als bereinigte Werte angesehen werden dürfen. Dargestellt wurden die Ergebnisse im Kurvenbilde bis zur 10. Stunde, wobei die Ergebnisse der 6-Stundenwerte zur Vereinfachung weggelassen wurden. Bei der Betrachtung des durch die Darstellung gestreckten Kurvenverlaufes ist zu berücksichtigen, daß der Neutralisationsprozeß in Wirklichkeit im Sinne der allgemeinen Gleichung  $y = c \cdot a^x$ , also einer Exponentialfunktion verläuft, eine Tatsache, die jedoch für die vorliegende Fragestellung unberücksichtigt bleiben darf. Die Ergebnisse bis zur 10. Stunde dürfen als reine Neutralisationsfolgen angesehen werden, da sich, wie aus früheren Versuchen bekannt, autolytische Vorgänge störend erst jenseits der 22. Stunde bemerkbar machen und den Kurvenlauf verändern.

### Darstellung der Versuchsergebnisse.

Es werden im folgenden die Ergebnisse der bis zur 10. Stunde durch die Neutralisationsfähigkeit vorbehandelten Gewebes erzielten  $p_H^+$ -Veränderungen (nach Einlegen in eine Lösung mit dem Ausgangs- $p_H^+$  von 8,50 bzw. 4,70 getrennt nach Organen) miteinander verglichen. Die Wertetabelle I zeigt die Mittelwerte aus je 18 Einzelwerten, bei denen die Streuung nicht mehr als 0,05  $p_H^+$ -Einheiten betrug. Zugleich findet sich dort auch die Verhältniszahl der NF im Alkalischen zu der im Sauren, die bei normalem Gewebe ohne Vorbehandlung im allgemeinen den Quotienten 0,50 zeigt. Weiterhin enthält die Tabelle die Differenzzahlen der 10-Stundenwerte zwischen vorbehandeltem und normalem Gewebe. Das Kurvenbild 1 zeigt nun entsprechend der Wertetabelle die bis zur 10. Stunde erreichten Mittelwerte der  $p^+$ -Verschiebungen in der Richtung zum Neutralpunkt, also die erzielte Neutralisation, getrennt nach Organen sowie nach Art der Vorbehandlung und nach  $p_H^+$ -Bereich. Das Kurvenbild 2 zeigt eine Gegenüberstellung der erreichten Differenzen in der  $p_H^+$ -Verschiebung gegenüber dem Ausgangswerte ( $p_H^+ = 8,50$  bzw. 4,70) getrennt nach Vorbehandlung und als Vergleichsbild zwischen Hirnrinde, -mark und Muskel.

Der *allgemeine Kurvenverlauf* der Neutralisation, der sich als Exponentialfunktion darstellt und hier geradlinig als Verbindung zwischen lediglich zwei Punkten gezeichnet wurde, zeigt im Sauren im Gegensatz zum Alkalischen allgemein einen wesentlichen Unterschied (Kurvenbild 1) insofern, als die nach Ablauf von 10 Stunden in Richtung zum Neutralpunkt erreichten  $p_H^+$ -Verschiebungen im sauren Bereich ein größeres Ausmaß erreichen als im alkalischen. Entsprechend den früheren Versuchen des einen von uns zeigt auch im vorliegenden das Normalgewebe hierbei eine Verhältniszahl von 1: 2 (s. auch Zahlentabelle). Das gleiche Verhältnis wurde aus den Ergebnissen anderer Autoren auch bei Versuchen an niederen Tieren errechnet (Selbach) und darf als eine Regelmäßigkeit festgehalten werden. *Es ist darüber hinaus nun die Frage, ob*

nach Vorbehandlung, also in unserem Falle nach Cardiazolschock bzw. im Insulinkoma, diese Verhältniszahl eine Änderung oder sogar charakteristische Verschiebungen erfährt.

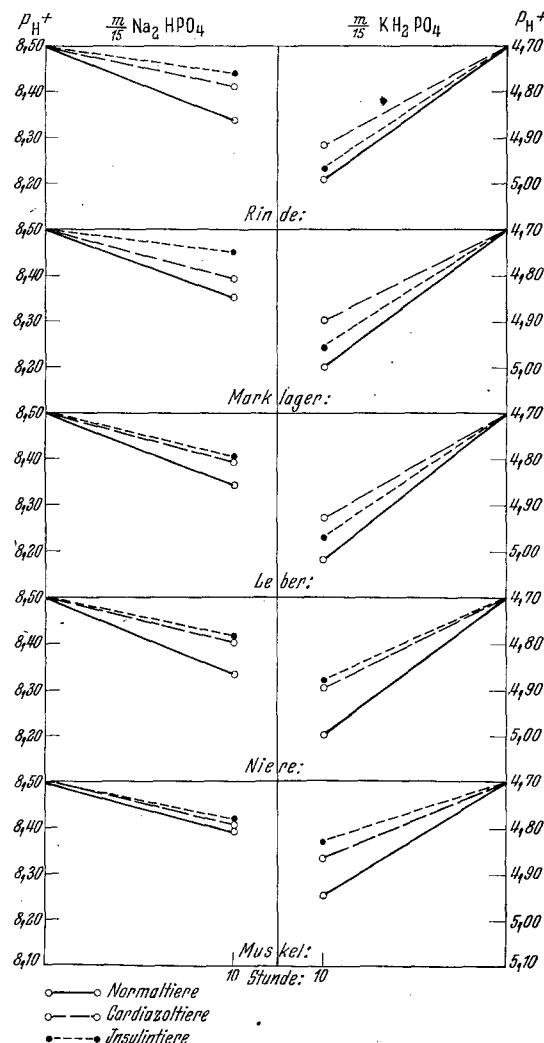


Abb. 1.

An organspezifischen Einzelheiten der NF zeigt sich auch in vorliegenden Versuchen — und dadurch werden die früheren Versuche bestätigt —, daß die Leber die höchsten  $p_H^+$ -Verschiebungen im Sauren erreicht (0,32  $p_H^+$ -Einheiten), somit als guter Säurepuffer angesehen werden darf, im Gegensatze zur Niere, die mit 0,17  $p_H^+$ -Einheiten im Alkalischen

im Gegensatze zu anderen Organen also die beste Alkalipufferung zu haben scheint. Hirnmark und Hirnrinde zeigen ohne vorangehende Belastung keine signifikanten Unterschiede, die nach der Erfahrung früherer Versuche erst nach Vorbehandlung augenscheinlich werden, wobei sich dann herausstellt, daß das Hirnmark eine besonders schlechte Alkalipufferung aufweist (*Selbach*). Der Herzmuskel zeigt für beide  $pH$ -Bereiche von allen Organen die niedrigsten Werte.

*Nach Vorbehandlung durch die verschiedenen Schockarten findet sich nun durchgehend für alle Organe eine Minderung der Neutralisationsfähigkeit,*

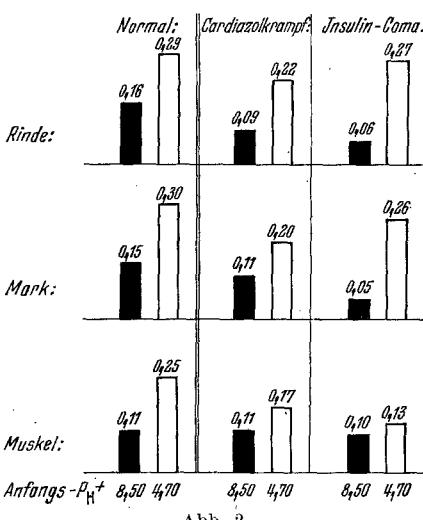


Abb. 2.

keit, wie sie in früheren Versuchen auch schon für das durch Äthernarkose belastete Gewebe festgestellt war (*Selbach*). Diese Abnahme der NF ist im sauren wie auch im alkalischen Bereich festzustellen, zeigt für die einzelnen Organe charakteristische Unterschiede und scheint zudem noch charakteristische Differenzen je nach der getroffenen vitalen Vorbehandlung wiederzugeben.

#### Versuche nach Cardiazol-Schock.

Von 9 im Cardiazolschock getöteten Kaninchen konnten nach Bereinigung aller Fehlermöglichkeiten 3 Tiere verwendet werden,

deren Organe in der oben beschriebenen Weise verarbeitet wurden. Die 3 verwandten Tiere zeigten unmittelbar nach der Injektion des Mittels ein kurzes Excitationsstadium mit motorischer Unruhe, das innerhalb weniger Sekunden von einer kurzen klonischen Einlagerung unterbrochen wurde, worauf die Tiere in einen anhaltenden Streckkrampf fielen, der fast bis zu  $1/2$  Min. dauern konnte. Mit dem Beginn der Lösung dieses Streckkrampfes wurden die Tiere getötet, also in einer Phase, in der nach früheren Untersuchungen (*Selbach*) eine starke und anhaltende  $pH$ -Verschiebung zum Sauren im Blute des Versuchstieres eintritt, nachdem es durch die vor dem Schock aufgetretene kurzdauernde Hyperpnoe zu einer leichten Verschiebung in alkalischer Richtung gekommen war. Diese Verschiebungen im Wasserstoffionenhaushalt sind später auch von *Horwitt* und seinen Mitarbeitern sowie von *Maurer* bestätigt worden.

An *allgemeinen Veränderungen* finden sich bei den Cardiazoltieren am Ende der tonischen Phase, also der entscheidenden und für die Stoffwechselumstimmung im Organismus wichtigsten Phase des epileptiformen Anfalles (*Selbach*), folgende Veränderungen. Es zeigt sich eine

allgemeine, für den alkalischen wie den sauren Bereich feststellbare Abnahme der Neutralisationsfähigkeit sämtlicher Gewebe, und zwar im Alkalischen gegenüber dem Normalen im Mittel um 5—6 Einheiten und im Sauren im Mittel um 8—9 Einheiten. Dadurch, daß die Minderung der NF ungefähr für beide  $p_{\text{H}}^{\pm}$ -Bereiche im gleichen Verhältnis wie beim Normaltier sich beläßt, bleibt jedoch weiterhin die bereits obenerwähnte Verhältniszahl, also der Quotient der NF in beiden  $p_{\text{H}}^{\pm}$ -Bereichen, ebenfalls annähernd gewahrt (s. Zahlentabelle). Es zeigt sich jedoch im Gegensatze zu Hirnmark, Leber und Niere, die das Verhältnis von ungefähr 0,50 aufwiesen, daß Hirnrinde und auch Muskulatur in besonderer Weise verändert sind.

Die *organspezifischen Veränderungen* sind nun derart, daß der Herzmuskel eine hohe Verhältniszahl von 0,65 aufweist, infolge seiner auffallend niedrigen NF gegen Säure, und zwar mit 17 Einheiten gegen normal 25 Einheiten. Dabei ist weiterhin beachtenswert, daß der Muskel im sauren Bereich schlechter zu puffern vermag als das, wie aus anderen Versuchen bekannt (*Selbach*), nur träge reagierende Hirnmark. Demgegenüber zeigt die Hirnrinde eine ausnehmend niedrige Verhältniszahl von 0,41. Diese erklärt sich aus einer geringen NF gegen alkalische Umgebung von 9 Einheiten gegenüber normal 16 Einheiten.

Es soll gleich hier gefolgert werden, daß die Veränderung an der Muskulatur und speziell auch am Herzmuskel als primär angesehen werden darf und, als Folge der tonischen Phase und dem mit ihr einhergehenden gesteigerten Muskelstoffwechsel, mit der nachfolgenden starken Durchsäuerung des Organismus im Zusammenhang steht. Wir treffen mit anderen Worten die Muskulatur im Zustande höchster Beanspruchung, somit im Augenblick sehr starker Säuerung, so daß sich die Muskulatur *in vitro* einer *zusätzlichen* Milieusäuerung gegenüber als relativ insuffizient verhält.

Demgegenüber ist der Funktionszustand der Rinde als sekundär zu betrachten. Sie befindet sich, abgesehen von einer vielleicht zentralnervösen Umschaltung ihres Stoffwechsels, nunmehr begreiflicherweise unter dem Einfluß der auf dem Wege einer lebhaften Hyperämie zugeführten sauren Stoffwechselendprodukte aus den maximal gesteigerten Muskelvorgängen. Sie ist daher gezwungen, ihre alkalischen Valenzen zur Neutralisation, also zur Abpufferung der aus dem Blute heranbringenden sauren Stoffwechselprodukte zu mobilisieren. Sie lagert mit anderen Worten ihre Ampholyte auf einen vorwiegend alkalischen Haushalt um. Es kommt also zur intracellulären Alkalivermehrung, so daß das Gewebe nunmehr *in vitro* gegenüber einer *zusätzlichen* Milieualkalisierung sich seinerseits insuffizient verhält, und zwar trotz seines hohen Zellgehaltes fast ebensowenig reaktionsfähig wie das Mark. Bei den übrigen Organen scheinen diese notwendigen Umstellungen nicht mit gleich starken Verschiebungen im  $p_{\text{H}}^{\pm}$ -Gleichgewicht der Zelle

einhergehen zu müssen, vielleicht ein Zeichen dafür, daß die Pufferungspotenz dieser Organe über größere Reserven verfügt.

Beachtenswert ist das deutlich *gegensätzliche Verhalten zwischen Muskulatur und Hirnrinde* (Abb. 2). Es wird noch zu überlegen sein, ob dieses Verhalten als Ausdruck einer funktionellen Gegenschaltung anzusehen ist, wie es der eine von uns in früheren Versuchen aus den Veränderungen an Hirnrinde und Leber unter dem Einfluß von Äthernarkosen glaubte feststellen zu können.

#### Versuche im Insulinkoma.

Von 6 im Insulinkoma im Anschluß an Streckkrämpfe verstorbenen Kaninchen konnten 3 Tiere verwendet werden, bei denen Körpergewicht, Verlauf der klinischen Erscheinungen und weitere äußere Versuchsbedingungen völlig übereinstimmten. Die 3 verwandten Tiere mit einem Durchschnittskörpergewicht von 1920 g zeigten (nach 24ständigem Hungern) unter Insulineinwirkung bereits nach Ablauf 1 Stunde auffallende Müdigkeitserscheinungen mit Verlangsamung und Vertiefung der Atmung, Ohrpendeln und Ausgleiten insbesondere der Vorderpfoten auf der glatten Unterlage. Bereits nach 90 Min. pflegten die Tiere auf der Seite zu liegen, und nach gelegentlichen Kratz- und vergeblichen Fluchtbewegungen traten nunmehr spontan, auch bisweilen auf akustischen Reiz hin, Rollbewegungen um die Längsachse ein, also motorische Erscheinungen, die wir beim Cardiazolschock niemals beobachtet haben. Nach Ablauf von etwa 2 Stunden lagen die Tiere im tiefen Koma, zeigten nur träge Cornealreflexe und völlig inkoordinierte Pfotenbewegungen. Nach den Rollkrämpfen zeigte sich gelegentlich Nystagmus der Bulbi. Als deutliches Zeichen des Tonusverlustes war das schon nach Ablauf 1 Stunde eingetretene Fallen der Blume zu werten. Alle 3 Tiere starben nach Ablauf von  $2\frac{1}{2}$ —3 Stunden unmittelbar im Anschluß an einen starken tonischen Streckkrampf mit Opisthotonus und schnappender Atmung. Bei der Sektion fand sich das Herz in diastolischem Stillstand.

An *allgemeinen Veränderungen* findet sich bei den Insulintieren, die im Koma und im Anschluß an einen starken tonischen Streckkrampf verstarben, ähnlich wie bei den Cardiazoltieren eine allgemeine Abnahme der Neutralisationsfähigkeit. Diese ist jedoch im Gegensatze zu den Cardiazoltieren nicht für beide  $p_{\text{H}}^{\pm}$ -Bereiche zutreffend, sondern quantitativ für den Bereich des Alkalischen mit 6—7 Einheiten im Durchschnitt stärker als bei den Cardiazoltieren (5—6). Im sauren Bereich ist die Minderung der NF zwar geringer gegenüber den Cardiazoltieren, jedoch mit 6—7 Einheiten im Mittel gleich hoch wie die Verschiebung im Alkalischen bei denselben Tieren. Es folgert somit eine partielle Verschiebung der NF zuungunsten der alkalischen Seite, so daß sich, wie aus der Zahlentabelle ersichtlich, mit Ausnahme der Niere für alle übrigen Organe eine starke Veränderung der Verhältniszahl unter 0,50 ergibt.

An den *organspezifischen Veränderungen* in der Neutralisationsfähigkeit fällt insbesondere an Hirnrinde, -mark und Leber *in vitro* eine nur gering entwickelte Pufferungspotenz gegen alkalische Umgebungslösigkeit auf, was um so deutlicher zutage tritt, als gegen zusätzliches saures Milieu die NF erfolgreicher ist als beim Cardiazolschock, bzw. beim Insulin eine nicht so starke Minderung erfährt wie nach Cardiazol. Die Hirnrinde zeigt eine niedrige Verhältniszahl (0,22) infolge ihrer geringen NF gegen Alkalien mit 6 Einheiten gegenüber normal 16 Einheiten; das Hirnmark (0,19) zeigt die gleichen Verhältnisse mit einer Neutralisationsminderung von 5 Einheiten gegenüber normal 15 Einheiten im Mittel. Letzteres zeigt auch in diesen Versuchen, daß es unter Alkalibelastung von allen Organen die geringste regulierende Fähigkeit beherbergt, eine Tatsache, die von dem einen von uns zur Erklärung der *Reichardschen Hirnschwellung* im Sinne einer Alkalischwellung als Arbeitshypothese<sup>1</sup> herangezogen wurde. Auch die Leber (0,37) zeigt sich in ihrer NF mit 10 gegen normal 16 Einheiten im Mittel gegen zusätzliches Alkali im Rückstand. Lediglich die Niere (0,52) behält ihre normale Verhältniszahl (ähnlich wie nach dem Cardiazolschock), vielleicht als Zeichen dafür, daß sie als Ausgleichsorgan am längsten ihr Funktionsgleichgewicht aufrechtzuerhalten vermag. Interessanterweise zeigt im Gegensatze zu allen anderen Organen die Muskulatur eine ausnehmend hohe Verhältniszahl von 0,77 infolge ihrer geringen Neutralisationsfähigkeit gegen Säuren mit 13 Einheiten gegen normal im Mittel 25 Einheiten.

Es soll hier schon aus den Versuchsergebnissen an den Insulintieren geschlossen werden, daß sich unter *zusätzlicher* Belastung *in vitro* an den meisten Organen eine Insuffizienz gegen alkalische Umgebungslösigkeit findet, und zwar ist diese Minderung der NF gegenüber Alkalien quantitativ so weitgehend, daß man von den Folgen einer einseitigen Stoffwechselverschiebung im Sinne einer Alkalose *in vivo* sprechen muß (Kurvenbild 2). Diese als Begleitsymptom einer insulinbedingten Hypoglykämie bekannte Alkalose führt im Gewebe zu einem starken Säureverbrauch zum Zwecke der Abpufferung und somit zu einer Umlagerung des Zellstoffwechsels im Sinne einer relativen Anhäufung von Alkalien. Eine zusätzliche Alkalibelastung *in vitro* muß daher die bereits *in vivo* bestandene Belastung noch verstärken und die geschilderte Insuffizienz ans Tageslicht bringen. Andererseits führt die relative Alkalispeicherung gegenüber einer Belastung durch zusätzliche Säure wenn schon nicht zu einer über das Normale hinausgehenden Neutralisationssteigerung, so doch zu einer nur kaum merklichen Verringerung der Neutralisationsfähigkeit im Sauren, da hierfür ja mehr als genügend Zellalkalie zur Verfügung stehen dürfte. Lediglich in der Muskulatur erweist sich die NF gegen zusätzliche Säuerung — genau wie bei den Versuchen nach Cardiazol-Schock — als relativ insuffizient. Diese im Gegensatz zu den Befunden

<sup>1</sup> Selbach: Zbl. Neur. 102, 511 (1942).

an sämtlichen anderen Organen festgestellte Tatsache verliert dann ihre Ausnahmestellung, wenn man bedenkt, daß die Muskulatur nach der Versuchsvorbereitung auch bei den Insulintieren — in einem Zustande starker Funktionssteigerung angetroffen wurde, wie sie für den opisthotonischen Streckkrampf anzunehmen ist. Es muß sich daher zwangsläufig in gleicher Weise wie nach der tonischen Phase im Cardiazolschock, die krampfende Muskulatur beim Insulinkoma in einer relativen Säuerung befinden. Infolgedessen wird sie, wie geschildert, sich in ihrer NF gegen zusätzliche Säuerung als geschwächt erweisen.

Es taucht auch hier die Frage auf, ob das Versuchsergebnis ebenfalls als Ausdruck einer funktionellen Gegenschaltung der Muskulatur gegenüber den übrigen Organen, insbesondere gegenüber der Blutalkalose im allgemeinen, angesehen werden darf, wobei in teleologischer Betrachtungsweise anzunehmen wäre, daß der präterminal ausgelöste Streckkrampf als letztes Abwehrmittel gegen eine überhandnehmende Alkalose durch Freiwerden von Säuren aus der Muskelaktion eingeschaltet wird. Es wäre dann zu folgern, daß diese Einschaltung, die bei einem bestimmten Ausmaße der Alkalose eintreten dürfte, deswegen zur Erhaltung des Lebens nicht mehr ausreicht — denn die Tiere sterben im Anschluß an diesen Krampf —, weil andere Funktionsgebiete inzwischen Schädigungen erlitten haben, die mit dem Fortbestand des Lebens unvereinbar sind.

#### Auswertung der Versuchsergebnisse.

Die Versuche bewegen sich in  $p_{\text{H}}^+$ -Bereichen von 8,50—8,30 bzw. 4,70—5,05, zeigen also Differenzen, die im Höchstfalle bis zu 35 Einheiten betragen. Auf den ersten Blick erscheinen diese Verschiebungen auf Grund ihrer Zahlen sehr gering. Daß es sich hierbei jedoch um erhebliche Veränderungen handelt, wird sogleich deutlich, wenn man sich die Absolutwerte der Wasserstoffionenkonzentration aus dem  $p_{\text{H}}^+$ , also aus ihrem Logarithmus, berechnet und sich daran erinnert, daß z. B. eine Verschiebung von  $p_{\text{H}}^+ 7,2$ , also von dem Absolutwert  $6,3 \cdot 10^{-8}$  auf  $p_{\text{H}}^+ 7,5$ , also den Absolutwert  $3,2 \cdot 10^{-8}$ , eine Verdoppelung der Konzentration bedeutet (s. auch Lehmann). Wir haben also auch bei den vorliegenden Versuchen mit Verschiebungen durchaus verwertbaren Ausmaßes zu tun. Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß nicht für jedes Organ die gewählte Versuchskonzentration der Wasserstoffionen eine gleiche Belastung darstellen muß, zumal jedes Organ einen von anderen Organen verschiedenen, ja innerhalb der gleichen Organteile schwankenden  $p_{\text{H}}^+$  aufweist, für den aber endgültige Werte noch nicht feststehen, zumal die Angaben sehr schwanken und auch von dem jeweiligen Funktionszustande eines Organes abhängen. Um Schwierigkeiten bei der vergleichenden Auswertung zu entgehen, haben wir daher besonderen Wert auf die Errechnung der Verhältniszahlen, wie sie oben im einzelnen aus-

geführt wurden, gelegt und versucht, auf diesem Wege organcharakteristische Vergleichsmöglichkeiten zu bekommen.

Es wurden nun zur Erfassung solcher Unterschiede *extreme Versuchsbedingungen* geschaffen und einmal, nämlich im Cardiazolschock, unter der dabei entstehenden Acidose, eine schnell und *stoßartig* einsetzende Umsteuerung des Stoffwechsels erzielt, andererseits aber durch das Insulinkoma und die dabei entstehende tiefe Alkalose der Zustand einer *lang anhaltenden* Dauerwirkung. Auf Grund der so nach beiden Extremen veränderten Stoffwechsellagen war nun zu erwarten, daß im allgemeinen die Neutralisationsfähigkeit der Organe nach dem Cardiazolschock gegen alkalische Belastung sich besonders günstig, gegen Säuren aber als insuffizient erweisen müßte, und daß im Insulinkoma eine Umkehr dieser Verhältnisse angenommen werden durfte. Statt dieses erwarteten einfachen Ergebnisses ließen sich weit verwickeltere Verhältnisse feststellen, die nur zum Teil mit den derzeitigen Kenntnissen der physikalisch-chemischen Veränderungen nach Schock oder im Koma geklärt werden können, zu einem weiteren Teil jedoch eine Klärung nur auf hypothetischem Wege zulassen.

Wie bereits oben näher dargelegt wurde, ist die Insuffizienz in der NF der Muskulatur gegen Säuren nach dem *Cardiazolschock* mit unseren bisherigen Kenntnissen durchaus vereinbar und verständlich. Die lebhafte Funktionssteigerung der Muskulatur und die damit einhergehende Anreicherung von Säuren macht die Neutralisation einer zusätzlichen Säurebelastung verständlicherweise sehr schwierig. Wir treffen auf Grund unserer Erfahrungen aus früheren Versuchen unsere Tiere am Ende der vollentwickelten tonischen Phase des Cardiazolkrampfes, also im Zustande ausgeprägter Acidose auch des Blutes, deren Ausmaß und Dauer vorwiegend von dieser Phase bestimmt wird. Diese Acidosierung des Gesamtstoffwechsels läßt sich am Tier auch durch chronisch fortgesetzte Cardiazolkämpfe, z. B. über die Dauer von 9 Wochen hinweg, nach *Laubender* und *Barth* erreichen. Bekanntlich steht nach *Horstmann* die Entwicklung der Acidose mit einer lebhaften Steigerung der Blutmilchsäure, sicher aber auch noch mit einer Zunahme anderer Säuren in Verbindung. Als weitere Folge des Cardiazolkrampfes ist der, bereits 15 Sek. nach i.v. Injektion beginnende (*Clemens*), Anstieg des Blutzuckergehaltes heute als gesichert und allgemein anerkannt (s. auch *Biehler*, *Maurer* und Mitarbeiter). Auch eine Adrenalinmehrausschüttung unter dem Einfluß des Krampfes (*Read* und Mitarbeiter) ist mit Sicherheit nachgewiesen, und man darf heute in der zusammenfassenden Beurteilung des Cardiazolschockes die Tatsache einer sympathikotonen Umsteuerung als Untersuchungsergebnis anführen. Im gleichen Sinne sprechen auch die Veränderungen im Mineralhaushalt, insbesondere durch die postparoxysmale Steigerung des Calciumgehaltes im Blute, so daß *Haertel* aus diesen Veränderungen und der Globulinisierung unter

anderem den Schluß zieht, daß die sympathikotone Umsteuerung des Cardiazolanfalles mit der des genuin-epileptischen Anfalles weitgehend identisch sei. Die Neutralisationsversuche erklären sich also im wesentlichen aus der Wirkungsweise der muskulär bedingten Acidose.

Jedoch zur Erklärung des gegensinnigen Verhaltens von Muskelneutralisation und Hirnrindenneutralisation (Abb. 2) sind wir vorderhand noch auf hypothetische Gedankengänge angewiesen. Die in den Versuchen aufgedeckte Verschiedenheit, die als Gegenschaltung angesehen wird, paßt sich aber zwanglos in die neueren Ansichten über die Pathogenese des epileptischen Anfallen ein. *Selbach* ist der Ansicht, daß bei der genuinen Epilepsie eine konstitutionell bedingte hypothalamische Fehlsteuerung mit relativer Unterwertigkeit des sympathischen Systems den Organismus unter bestimmten Bedingungen bis zu einer Belastung kommen läßt mit einseitig vagoton-gerichtetem Stoffwechsel, gegen dessen Überwiegen der Anfall als Notfallsreaktion im Sinne einer adrenergischen Umschaltung zentral ausgelöst wird zur Aufrechterhaltung der ungestörten Funktionsfähigkeit insbesondere der Hirnrinde. Was bei der genuinen Epilepsie die konstitutionelle Unterwertigkeit des sympathischen Systems darstellt, wird analog vor Beginn des Cardiazolschocks durch die pharmakologisch bedingte plötzlich einsetzende und kurzdauernde zentrale Vasokonstriktion sowie unter anderem durch die Verminderung der Sauerstoffversorgung (*Himwich* und Mitarbeiter) und den folgenden Blutdruckabsturz (*Osterwald*) am wahrscheinlichsten aber durch zeldirekte Cardiazolwirkung im Sinne eines zentralen Vagusreizes<sup>1</sup>, hervorgerufen; es wird angenommen, daß gleichzeitig mit der nun erfolgenden Gefährdung der dissimilatorischen Rindenfunktionen, insbesondere der Regio praefrontalis (*Angyal* und *Gyárfás*), eine Reizung und Umsteuerung in den diencephalmedullären Zentren eintritt. Infolgedessen kommt es nun sekundär zu einer zentral ausgelösten sympathikotropen Erregung der Primitivmotorik und damit zur Erzeugung einer humoralen Umstimmung (Acidose und Blutzuckeranstieg usw.), deren Erfolg bekanntlich in einer erhöhten Durchblutung des Zentralnervensystems, insbesondere der Rinde, zu sehen ist, wobei ein erhöhter Adrenalinspiegel sowie die CO<sub>2</sub>-Vermehrung im Blute und vielleicht auch noch Muskelextraktivstoffe spezifischer Art diesen gefäßweiternden

<sup>1</sup> Es lassen sich aus den zahlreichen Versuchen über die Höhe der Krampfschwelle und die Krampfbereitschaft bei Cardiazol (Schrifttum unter anderem bei *Biebler*) Beweise für die Richtigkeit der Ansicht erbringen, daß Cardiazol in assimilatorisch-vagotoner Stoffwechsellage (Alkalose, Wasseranreicherung, Morphinvorbereitung, Insulinkoma, beim jugendlichen Individuum, im Frühjahr und bei genuinen Epileptikern usw.) injiziert, leichter zu Anfällen führt im Gegensatz zu dissimilatorisch-sympathikotoner Stoffwechsellage (Acidose, Entwässerung, im Hunger, nach vorangehender fast krampfmachender Dosis von Cardiazol, am gealterten Individuum, in Narkose [Sympathicusblockade] usw.), bei der zur Anfallsauslösung höhere Cardiazoldosen notwendig sind. Dieses Verhalten wäre unerklärlich, wenn man dem Cardiazol auch in krampfmachenden Dosen lediglich einen sympathikotonen Effekt zuschreibt. Verständlich würde es jedoch, wenn man den krampfmachenden Dosen einen initialen heftigen zentralen Vagusreiz unterlegt. Diese zusätzliche Vagusbelastung würde in assimilatorisch-vagotoner Stoffwechsellage eher eine akute Umsteuerung (Anfall) im Sinne eines Ausgleiches notwendig machen als bei dissimilatorisch-sympathikotoper Gesamtlage des Stoffwechsels, bei der zur Erreichung der kritischen Schwelle durch Vagusbelastung eine höhere Dosis erforderlich wäre. Unter dieser Betrachtungsweise, die noch weiterer experimenteller Unterbauung (*Oriuhela* und *Selbach*) bedarf, wäre die Identität des genuin-epileptischen Anfallen und des Cardiazolanfalles, was den auslösenden Mechanismus betrifft, gewahrt.

und durchströmungserhöhenden Effekt und seine oxydationssteigernden Folgen als humorale Selbstregulation durch Stoffwechselendprodukte ursächlich bewirken. Diese Arbeitshypothese, für deren weitreichende Anwendbarkeit weitere Versuche vorliegen<sup>1</sup>, bringt also die *Wirkungen der Muskulatur in unmittelbare Beziehung zur gestörten Hirnrindenfunktion im Sinne einer funktionellen Gegenschaltung*, wie sie auch aus den vorliegenden Versuchen angenommen wurde, als sich zeigte, daß die Hirnrinde in ihrer Neutralisationsfähigkeit sich spiegelbildlich gegenüber der Muskulatur verhielt. Ein ähnliches Zustandsbild boten in früheren Versuchen unter prolongierter Äthernarkose Leber und Hirnrinde, und zwar insofern, als die NF der Rinde im sauren Bereich deutlich abnahm, die der Leber jedoch erheblich anstieg; woraus auf einen Hirnrindenstoffwechsel mit starker Tendenz zur lokalen Säuerung geschlossen wurde, während unter Äthernarkose für die Leber eine starke Alkaliaausschüttung über das Maß der Zufuhr hinaus von Selbach und Weber festgestellt werden konnte. Hieraus wurde der Schluß gezogen, daß die Leber zur Neutralisation der Stoffwechselverschiebung in der Rinde als Depotorgan eine große Menge von Alkali ausschüttet. Diese funktionellen Zusammenhänge fänden also in den vorliegenden Versuchen ein weiteres Beispiel.

Auch für die ermittelten Folgen des *Insulinkomas* auf den Zustand der verschiedenen Organgewebe lassen sich Erklärungen nur bis zu einem gewissen Grade aus den bisher bekannten Veränderungen des Stoffwechsels unter protrahiertem Insulinwirkung finden. Im Vordergrunde steht die ausgeprägte Alkalose (*Dienst, Beigböck* und *Dussik*), die nach *Olmsted* und *Logau* die O<sub>2</sub>-Abgabe in den Capillaren erheblich erschwert und zudem einen erniedrigten O<sub>2</sub>-Druck zur Folge hat. Außerdem ist nach *Hamanaka* zu berücksichtigen, daß Alkalisierung auch zelldirekt zu einer Hemmung des O<sub>2</sub>-Verbrauches führt, eine Tatsache, die auch *Loman* für das Insulinkoma annimmt. *Kommissarenko* sieht in der so entstehenden Anoxie und in der gleichzeitigen Hypoglykämie wesentliche Faktoren zur Stimulierung des zentralnervösen Mesenchyms. Als weiteres wichtiges Kennzeichen der veränderten Stoffwechsellsage ist diese ausgeprägte Hypoglykämie anzusehen, die ihrerseits die Vorbedingung für den Eintritt adreneraler Gegenregulationen (*Jahn*) schaffen dürfte, während die Alkalose die Voraussetzung für den Zustand der zentralnervösen Überregbarkeit mit sich bringt. Letztere kommt durch Calcium-Entionisierung zustande und äußert sich primär in einer Steigerung der Reflexerregbarkeit des Rückenmarks, auf die auch hier die eigenartigen, unter Cardiazol nie beobachteten Rollbewegungen der Versuchstiere im Insulinkoma und ihre motorischen Reaktionen unter Schreckwirkung zurückgeführt werden. Wir sind der Ansicht, daß die obengenannten motorischen Erscheinungen als Ausdruck der gesteigerten Reflexerregbarkeit etwas ganz anderes darstellen, als die präterminal einsetzenden generalisierten Streckkrämpfe im Insulinkoma. Letztere dürften eine ähnliche Verursachung wie die motorischen Anfälle epileptiformer Art nach Cardiazol haben. Während die allgemeine Insuffizienz der Organe gegenüber alkalischer Belastung nach dem Insulinkoma verständlich

<sup>1</sup> Zusammenfassende Darstellung in Vorbereitung. Vorläufige Bearbeitung siehe Klin. Wschr. 1938 I, 585 und Zbl. Neur. 103, 469 (1943).

ist und sich aus der starken alkalotischen Stoffwechselverschiebung *in vivo* erklärt, erfordert jedoch die Tatsache, daß in den Insulinversuchen ein gegensinniges Verhalten der Muskulatur (Abb. 2) mit ihrer in den Streckkrämpfen gesteigerten Säurefunktion gegenüber den anderen Organen, insbesondere der Hirnrinde vorliegt, eine hypothetische Be- trachtungsweise.

Auch für das Insulinkoma darf angenommen werden, daß es infolge der bekannten einseitig vagotonen Stoffwechselrichtung schließlich zu einer Störung in der Versorgung und Funktion der Hirnrinde kommt. Die zellabdichtende und permeabilitätsvermindernde Wirkung des Insulins und seine assimilatorische Tendenz, die sich insbesondere auch in den Versuchen über seinen Einfluß auf die Kohlehydratumswandlung zu Fett (*Sopp* und *Selbach*) zeigt, führt schließlich neben einer zentralen Durchblutungsminderung (*Roman* und *Margusan* u. a.) zu einer Hypoxämie und damit funktionellen Schwächung der Hirnrinde<sup>1</sup>. Die zunehmende Arterialisierung des venösen Blutes (*Beigelböck* und *Dussik*) deutet auf verminderte Nutzung des  $O_2$  vor Eintritt der Krämpfe ( $O_2$ -Nutzung sinkt von 7,04 Vol.-% auf 3,07 Vol.-% und ebenso die Glucosenutzung von 12,5 mg-% auf 4,16 mg-% nach *Himwich* und Mitarbeitern). Unter diesen Voraussetzungen ist ein Zustand erreicht, der zur sympathikotonen Umsteuerung zwingt. Nunmehr entwickeln sich die ersten Erregungssymptome von seiten des Zentralnervensystems, und stets findet sich die Anoxie schon vor Eintritt des epileptiformen Schockes (*Méréjinsky* und Mitarbeiter). Auch die Hypoglykämie scheint nach *Moruzzi* eine Vorbedingung für den Eintritt der Krämpfe zu sein, die nur dann auftreten, wenn der Zuckermangel 0,5—0,35%<sub>00</sub> betrug und im Elektroenzephalogramm praktisch alle Anzeichen der corticalen Tätigkeit erloschen waren. Wesentlicher scheint jedoch die Tatsache, daß das Gehirn unter Insulinüberdosierung nicht imstande ist, Zucker zu verarbeiten (s. auch *C. Schmidt*). Daß hierbei verstärkend auch die Veränderungen im K : Ca-Quotienten eine führende Rolle spielen, wissen wir aus dessen Bedeutung für den Eintritt des Schlafes und der Narkose. Ist nunmehr die Funktion der Hirnrinde bis an die Grenze ihrer Belastungsfähigkeit<sup>2</sup> eingeschränkt, so tritt der epileptiforme Anfall in Form der generalisierten tonischen Streckkrämpfe nach der oben kurz skizzierten Arbeitshypothese als zentral ausgelöste Umschaltung in Erscheinung. Der Krampf bewirkt nach *Inoue* und Mitarbeitern in 86,9 % eine Permeabilitäts erhöhung, die sich in einer gesteigerten Durchlässigkeit der Blut-Liquorschanze äußert und somit das Gegenteil der Insulinwirkung erreicht. *Spiegel* und Mitarbeiter zeigten durch Nachweis eines herabgesetzten Polarisationsindex an den Nervenzellwänden des Gehirnes, daß der unter Insulin ausgelöste Krampf eine erhöhte Zelldurchlässigkeit und somit einen gesteigerten Ionenaustausch erzeugt. Auch die glykolytische Aktivität ist dann im Zentralnervensystem nach *Kommissarenko* und *Martschuk* höher als normal, so daß eine starke Oxydation zur Milchsäure sich entwickelt, was seinerseits wieder als Folge erhöhter Intensität aller dissimilatorisch gerichteten fermentativen Prozesse anzusehen ist. Es bewirkt also der epileptiforme Anfall im Insulinkoma, noch eindeutiger

<sup>1</sup> Die lokalen Kreislaufstörungen in der Hirnrinde stehen auch in den histologischen Befunden nach Schocktod im Vordergrund (*Hempel*); wieweit prämortal auch Veränderungen im Sinne der Hirnschwellung (*Reichardt*) als Ausdruck einer Alkaliquellung (*Selbach*) eintreten können, wird noch geprüft.

<sup>2</sup> Eine zusätzliche Belastung bedeuten bei Insulin-Schockturen (nach Untersuchungen von *Feierabend* und *Selbach*) die ebenfalls vagotonen Phasen z. B. vor und in der Menstruation und in der Rekonvaleszenz nach Infekten, wobei Anfalls häufung (und nach *Aschenbrenner* auch die Mehrzahl der Todesfälle) beobachtet wurden.

als im Cardiazolschock feststellbar — wir kennen nämlich in letzterem die blitzartig vorausgehenden Schädigungen nicht so weitgehend wie die protrahierten Veränderungen im Insulinkoma —, eine völlige Umkehr der Stoffwechselverhältnisse im entgegengesetzten Sinne (*Kulkov und Kakonzina*): Einmal wird durch Muskelaktion eine Dämpfung und Neutralisierung der bestehenden Alkalose versucht, wodurch gleichzeitig auch die fermentdirekte Wirkung des Insulins (*Takahashi, Dienst*) herabgesetzt und durch die Zunahme ionisierten Calciums eine Senkung der Reflexerregbarkeit bewirkt wird; weiterhin schafft der Krampf eine Mobilisierung von Kohlehydratreserven, wie aus der ihm folgenden Hyperglykämie geschlossen werden darf, und schließlich bewirkt die dissimilatorische Note des Krampfes mit ihrer permeabilitäts erhöhenden Folge eine Durchbrechung der assimilatorischen Tendenzen, die permeabilitätsvermindernd im Insulinkoma überwiegen. Daß diese Verhältnisse für die Aufrechterhaltung der Hirnrindenfunktion von besonderer Bedeutung sind, bedarf keiner weiteren Ausführung, schließt sich aber um so mehr der obengenannten Arbeitshypothese über die Pathogenese der epileptischen Anfälle an. Auch im Insulinkoma wird der epileptiforme Anfall dann eintreten, wenn eine einseitig-vagotone Stoffwechselrichtung die Hirnrindenfunktion zu gefährden droht und eine sympathikotone Umsteuerung im Sinne einer adrenergen Gegenregulation notwendig macht<sup>1</sup>. Letztere bewirkt durch Gefäßweiterungen, Säuerungen, CO<sub>2</sub>-Vermehrung und durch das Gesamt der anderen physikalisch-chemischen Faktoren des dissimilatorischen Stoffwechsels letztlich eine gesteigerte fermentative Tätigkeit und verbesserte O<sub>2</sub>-Ausnutzung im Zellstoffwechsel der Rinde<sup>2</sup>.

Über die bei Cardiazol und Insulin organspezifischen Veränderungen hinaus findet sich entgegen den eingangs genannten Erwartungen ein Versuchsergebnis von allgemeiner Bedeutung für die Theorie der NF. Es zeigt sich nämlich, daß bei Cardiazol wie unter Insulin die Neutralisationsfähigkeit eine allgemeine Minderung gegenüber dem Normalgewebe erfährt. So findet sich bei Insulin trotz der erheblichen Alkalose in vivo nicht eine über das Normalmaß hinausgehende Steigerung der NF gegen Säuren und im Anschluß an den Cardiazolschock trotz der starken Acidose keine übernormale NF in vitro gegenüber Alkalien. *In beiden Fällen wird stattdessen die NF unter das Normalmaß gedrückt.* Sie steht also nicht im Verhältnis einer Wagebalkenfunktion<sup>3</sup>, sondern zeigt sich am diffus geschädigten Gewebe als viel verwickelteres System, wie schon *Gellhorn und Weidling* für den Muskel feststellten. Sie fanden nämlich, daß die Neutralisationsgeschwindigkeit bei Muskeln, die in sauren Lösungen stark belastet waren, nachher in alkalischer Flüssigkeit eher vermindert als erwartungsgemäß vermehrt waren. Dieses ist als Zeichen dafür anzusehen, daß die NF des Gewebes nicht in einer einfachen Speicherung der gegensätzlichen Valenzen, sondern in einer Umladung des gesamten Zellstoffwechsels in dem betroffenen Gewebe zu suchen ist.

<sup>1</sup> *Selbach: Zbl. Neur. 103, 469 (1943).*

<sup>2</sup> Ob innerhalb der genannten Umsteuerungsprozesse eine wechselnde zentrale Empfindlichkeit gegenüber CO<sub>2</sub> als entscheidend angesehen werden muß, darf hier außer acht gelassen werden.

<sup>3</sup> Diese Funktion findet sich am örtlich geschädigten Gewebe, wie Versuche über die Entstehung des Hirnödems nach Commotio und Contusio (*Peters und Selbach*) zeigen werden.

Die NF ist demnach ein erschöpfbarer, nicht einfach reversibler Prozeß, sobald er in eine Richtung gedrängt und bis zum Extrem beansprucht wird. *Denny* und *Youden* erklärten an Pflanzengewebe die NF durch Austritt von Substanzen in die Außenflüssigkeit, also letztlich durch Ionenaustritt im Gegensatz zu *Robbins*, der in den Proteinen und ihrem amphoteren Verhalten, also schließlich in einem Bindungsvorgange, die Ursache sieht. *Ulehla* fand neutralisierende Eigenschaften aber auch am abgetöteten Pflanzengewebe, jedoch mit charakteristisch geändertem und kompliziertem Kurvenverlauf. Aus diesen Versuchen darf man schließen, daß an der NF sowohl Ionenverschiebungen wie Eiweißwirkungen eine Rolle spielen dürften, wobei auf die ebenfalls noch nicht endgültig geklärten Fragen der Abhängigkeit der NF vom Quellungszustande des Gewebes und der dadurch veränderten Permeabilität (s. auch *Gellhorn*) vorerst nicht eingegangen werden soll.

Zur Tatsache des therapeutischen Effektes der Schockkuren können sich unsere Versuche nicht äußern, zumal wir, im Gegensatz zum Kranken, am Tier als weitgehend konstant anzusehende vegetative Reaktionslagen als Ausgangspunkt vor uns haben. Diese vegetative Ausgangslage, die individuellen Schwankungen unterworfen ist, dürfte auch bei den einzelnen Psychosen, bei denen die genannte Therapie in Anwendung kommt, charakteristisch verändert sein. Erst die weiter verfeinerte Kenntnis der vegetativen Voraussetzungen und Folgen des Schocks, sowie die Erfassung der augenblicklichen vegetativen Situation des Kranken wird in Zukunft eine kausal richtige Dosierung und Verfeinerung der bisher angewandten Therapie ermöglichen, deren wesentlicher Heilfaktor unseres Erachtens in einer vegetativen Gesamtumschaltung des Stoffwechsels zu suchen sein dürfte mit dem Zweck, die Leistungsfähigkeit der Hirnrinde als einem sympathikotropen Organ teil mit dissimilatorischem Leistungsstoffwechsel aufrechtzuerhalten.

### Zusammenfassung.

Es wird an 21 Kaninchen die Neutralisationsfähigkeit (NF) elektrometrisch im sauren und alkalischen Bereich ungepufferter Lösungen von Hirnrinde und Hirnmarklager im Vergleich zu der bei Leber, Niere und Muskel nach tonischem Cardiazolkampf bzw. im Insulinkoma, also in extremen Stoffwechselleggen, im Vergleich zu der bei normalem Gewebe gemessen. Es zeigt sich, daß

1. unter vorangegangener Belastung die NF aller Organe für beide  $p_H^+$ -Bereiche eine Minderung erfährt und daß
2. das Verhältnis der NF im Alkalischen zu der im Sauren (normal etwa 1 : 2) organcharakteristisch verändert wird.
3. So zeigt nach der tonischen Phase des *Cardiazolschockes* die Hirnrinde eine relative Insuffizienz gegen Aklalibelastung und die Muskulatur (als Krampffolge) eine solche gegen Säurebelastung.

4. Es zeigt im *Insulinkoma* (im Anschluß an tonische Streckkrämpfe) die Hirnrinde (neben Mark und Leber) eine Insuffizienz gegen zusätzliche Alkalibelastung und die Muskulatur gegen Säurebelastung (ebenfalls als Folge des Krampfstoffwechsels).

5. Lediglich die Niere hält ihr normales Neutralisationsverhältnis aufrecht.

6. Es findet sich sowohl unter Cardiazol wie unter Insulin im Anschluß an tonische Streckkrämpfe ein gegensätzliches Verhalten der NF von Hirnrinde und Muskulatur. Diese Tatsache wird im Sinne einer kompensatorischen Gegenregulation zu deuten versucht und in neuere Ansichten über die Pathogenese des epileptiformen Krampfanfalles eingebaut.

### Schrifttum.

- Angyal u. Gyárfás*: Arch. f. Psychiatr. **106**, 1 (1937). — *Aschenbrenner*: Nervenarzt **13**, 58 (1940). — *Atzler u. Lehmann*: Pflügers Arch. **193**, 463 (1922). — *Beiglböck u. Dussik*: Schweiz. Arch. Neur. **39**, 38 (1937). — *Biehler*: Allg. Z. Psychiatr. **116**, 3 (1940). — *Clémens*: J. belge Neur. **1938**, 357. — *Denny and Youden*: Amer. J. Bot. **14**, 315 (1927). — *Dienst*: Klin. Wschr. **1939 II**, 1614. — *Ellinger u. Landsberger*: Hoppe-Seylers Z. **123**, 264 (1922). — *Feierabend u. Selbach*: Im Druck. — *Fleisch*: Z. allg. Physiol. **19**, 310 (1921). — *Gellhorn*: Pflügers Arch. **213**, 779 (1926); **215**, 248 (1926); **216**, 253 (1927). — *Gellhorn u. Weidling*: Pflügers Arch. **210**, 492 (1925). — *Gray*: J. of Physiol. **53**, 208 (1920). — *Haertel*: Allg. Z. Psychiatr. **114**, 107 (1940). — *Hamanaka*: Mitt. med. Akad Kioto **18**, 1 (1936). — *Hempel*: Z. Neur. **173**, 210 (1941), dort auch weiteres Schrifttum. — *Himwich, Bowman, Fazekas and Ovenstein*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **37**, 359 (1937). — *Horstmann*: Nord. Med. (schwed.) **38**, 15 (1939). — *Horwitt, Steinberg and Liebert*: Elgin Papers **3**, 61 (1939). — *Ilijin*: Protoplasma (Berl.) **3**, 558 (1928). — *Inoue et Kanai*: Psychiatr. et Neur. jap. **44**, 194 (1940). — *Jahn*: Zbl. Neur. **95**, 70 (1940). — *Komissarenko*: Med. Ž. Akad. Nauk. URSR. **10**, 995 (1940). — *Komissarenko u. Matschuk*: Med. Ž. Akad. Nauk. URSR. **10**, 1135 (1940). — *Kulkow u. Kakonzina*: Sovet. Psichoneur. **14**, 37 (1938). — *Laubender u. Barth*: Arch. f. exper. Path. **198**, 5 (1941). — *Lehmann*: Die Wasserstoffionenmessung. Leipzig 1942. — *Loman*: Arch. of Neur. **45**, 282 (1941). — *Maurer, Wiles, Marberg, Skorodin and Fisher*: Amer. J. Psychiatr. **94**, 1335 (1938). — *Méréjinsky, Tscherkassov u. Sasansky*: Med. Ž. Akad. Nauk. URSR. **9**, 403 (1939). — *Moruzzi*: Arch. internat. Physiol. **48**, 45 (1939). — *Olmsted and Logau*: Amer. J. Physiol. **66** (1923). — *Osterwald*: Klin. Wschr. **1941 I**, 81. — *Oriuhela u. Selbach*: Im Druck. — *Read, Steinberg, Liebert and Finkelman*: Amer. J. Psychiatr. **95**, 781 (1939). — *Robbins*: Zit. nach *Denny* und *Youden*. — *Roman u. Margusan*: Zit. nach *C. Schneider*: Monographien Neur. **67**, 372 (1939). — *Schmidt, C.*: Pathophysiologische Forschungen, S. 41. Leipzig: Georg Thieme 1942. — *Selbach*: Z. Neur. **160**, 334 (1937); **162**, 145 (1938). — *Klin. Wschr.* **1938 I**, 585. — *Arch. Psychiatr.* **112**, 414 (1940). — *Selbach u. Weber*: Z. exper. Med. **103**, 782 (1938). — *Sopp u. Selbach*: Pflügers Arch. **231**, 543 (1933). — *Spiegel and Spiegel, Adolf*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **42**, 834 (1939). — *Stiles and Jørgensen*: Ann. of Bot. **29**, 349 (1915). — *Takahashi*: Zit. nach *C. Schneider*. — *Ulehla*: Protoplasma (Berl.) **3**, 469 (1928).