

Aus dem Hirnpathologischen Institut der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie, Kaiser-Wilhelm-Institut in München (Direktor: Prof. Dr. W. SCHOLZ) und aus der Anatomischen Abteilung des Kaiser-Wilhelm-Institutes für Hirnforschung Berlin, z. Zt. in Dillenburg (Direktor: Prof. Dr. H. SPATZ).

Hirnveränderungen nach Histaminschock und kombinierter Insulin-Histaminvergiftung bei Katzen*.

Von

FRIEDEBERT TÖBEL.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 3. Dezember 1947.)

Während man über die funktionellen Vorgänge an den Hirngefäßen im epileptischen Anfall, sowie über die Gehirnveränderungen infolge desselben durch die Untersuchungen in den letzten Jahrzehnten gut unterrichtet ist, sind die näheren Entstehungsbedingungen des sogenannten apoplektiformen Anfalles unklar. Da dieser häufig bei Krankheiten auftritt, bei denen auch gleichzeitig epileptische Anfälle vorkommen, ist es schwer möglich, die Hirnveränderungen voneinander abzugrenzen. Der reine apoplektiforme Anfall ist ein seltenes Ereignis; man beobachtet ihn hauptsächlich bei den Herdparalysen und juvenilen Paralysen. Häufiger sieht man in der Klinik Mischzustände von apoplektiform einsetzenden Lähmungen mit gleichzeitigen rinden-epileptischen Zuckungen, so bei den obengenannten Formen der progressiven Paralyse, bei anderen entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems und nach Insulin-Überdosierung. Im Gegensatz zu den passageren neurologischen Ausfallserscheinungen nach epileptiformen Anfällen sind die Lähmungs- und anderen Ausfallserscheinungen nach dem apoplektiformen Anfall meistens langdauernder. Außerdem findet man häufig bei denselben gleichzeitig ausgesprochene Kollapszustände mit peripherer Kreislaufschwäche, Blutdruckerniedrigung und Erbrechen, Erscheinungen, die schon den älteren Autoren wie HAUPTMANN bekannt waren und mit dem anaphylaktischen Schock verglichen wurden. Deshalb erscheint die Frage berechtigt, ob die Vorgänge beim rein apoplektiformen Anfall im Gehirn die gleichen sind wie beim epileptischen. Die anatomischen Veränderungen im Gehirn nach epileptischen Anfällen sind kreislaufbedingter Natur und

* Die vorliegenden Untersuchungen wurden im Jahre 1938 mit Hilfe der Rockefeller Foundation durchgeführt.

werden von SPIELMEYER und SCHOLZ auf die präparoxysmalen angiospastischen Zustände und die schweren kongestiven Erscheinungen an den Hirngefäßen im Krampf selbst zurückgeführt. Bei den früher von mir beschriebenen juvenilen Paralysen, wo vorwiegend apoplektiforme Anfälle auftraten, fand ich eine Status spongiosus-Bildung in der Rinde, im Gegensatz zu den pseudolaminären Ausfällen mit ischämischen Ganglienzellveränderungen nach dem epileptischen Anfall. Der Status spongiosus wurde bereits von BIELSCHOWSKY auf eine gesteigerte Exsudation der serösen Blutbestandteile zurückgeführt. Bei der progressiven Paralyse haben wir zweifellos mit geschädigten Capillaren im Gehirn zu tun; wenn nun im Blutkreislauf Stoffe mit einer ausgesprochenen toxischen Wirkung auf die Capillarendothelien auftreten, so führen diese zu einer erhöhten Durchlässigkeit derselben für das Blutplasma. Diese ruft wiederum eine Auflockerung der Grundsubstanz in der Rinde hervor. Für diese theoretische Überlegung war die Mitteilung von BÜCHLER und v. SARUDY insofern interessant, als sie eine erhöhte Histaminempfindlichkeit des Paralytikers gegenüber dem normalen Menschen und anderen Nerven- und Geisteskranken feststellten. Bei intravenöser Histamineinspritzung sind die Paralytiker durch Herz- oder Vasomotorentod gefährdet. Auch bei anderen Erkrankungen des Zentralnervensystems sind ähnliche Vorgänge an den Hirngefäßen vermutet worden; so führt man die Entstehung des Status spongiosus bei der hepatolenticulären Degeneration auf eine erhöhte Durchlässigkeit des Endothels zurück. Die Erforschung der Funktionsstörung der Endothelien gewinnt in der Klinik und Pathologie des Zentralnervensystems immer mehr an Bedeutung. Je nach der Zusammensetzung der austretenden Flüssigkeit, der Flüssigkeitsmenge, den mechanischen Gewebsverhältnissen und anderen physikalisch-chemischen Faktoren kann die Auswirkung auf das Hirngewebe verschieden schwer sein (HALLERVORDEN). In letzter Zeit hat SCHOLZ die verschiedenen Arten der serösen Durchtränkung des Hirngewebes und die Auswirkung derselben auf das Hirngewebe untersucht. Die Bluthirnschranke kann durch toxische Einflüsse, durch Strahlenenergie, sowie bei Gefäßerkrankungen gestört werden.

Warum aber beobachtet man solche apoplektiformen Anfälle in der Klinik so selten? Es ist theoretisch denkbar, daß bei einer gewissen Lokalisation des Vorganges z. B. im Stirnhirn überhaupt keine Apoplexie im Sinne des Wortes aufzutreten braucht, oder die Veränderungen so langsam entstehen, daß der Anfallscharakter verwischt wird. Wir kennen aber ein Krankheitsbild — die WERNICKESche Krankheit — bei dem zwar keine Halbseitenerscheinungen wie bei den apoplektiformen Anfällen auftreten, jedoch ausgesprochene Kreislaufkollapse, komatöse Zustände und Erbrechen im Vordergrund stehen können.

Die WERNICKESche Krankheit tritt nicht nur beim Alkoholismus, sondern nach den Untersuchungen NEUBÜRGERS auch beim Magenkrebs, ja selbst bei chronischer Gastritis nichtalkoholischer Natur auf. Er macht auf das bereits von älteren Klinikern beobachtete Coma carcinomatosum aufmerksam und vermutet, daß bei der WERNICKESchen Krankheit aromatische Substanzen im Verein mit Leberfunktionsstörungen und Anämie die Veränderungen im Gehirn verursachen.

Das Ziel meiner Tierexperimente war, einen schweren, einmaligen Kollapszustand mit körpereigenen Stoffen zu erreichen, verbunden mit Blutdrucksenkung, Plasmaeindickung, Kreislaufschwäche, Erhöhung der Durchlässigkeit der Capillarendothelien und die Einwirkung dieses Zustandes auf das Gehirn histologisch zu studieren. Auf Grund der anatomischen Besonderheiten der Hirngefäße war mir klar, daß es bei einem vorher gesunden Tier nur durch schwere allgemeine Intoxikation und eine schwerste Schädigung der Capillarendothelien zu einer pathologischen Erhöhung der Durchlässigkeit der Hirncapillaren kommen kann. Deshalb führte ich zum größten Teil nur einmalige, schwere Vergiftungen aus, die aber doch mindestens 6 Stunden dauern und zum Tode der Tiere führen sollten. Ich hoffte, daß es mir gelingen würde, den apoplektiformen Anfällen ähnliche Zustände zu erreichen und durch den Plasmaaustritt aus den Gefäßen eine Auflockerung der Grundsubstanz, vor allem in der Rinde, hervorzurufen. Für meine Untersuchungen kamen zwei Stoffe in Frage: Histamin und Insulin. Da bei der Insulinvergiftung nach dem damaligen Stand der Kenntnisse fast ausschließlich kreislaufbedingte Schädigungen verzeichnet wurden, die auf angiospastische Zustände bei den dabei auftretenden Anfällen zurückgeführt wurden, habe ich zuerst mit Histamin experimentiert; als dieses aber nicht die erhofften Resultate zeigte, wendete ich eine Kombination von Insulin mit Histamin an.

Pharmakologie, Methodik und Untersuchungsergebnisse. Histamin wird in zahlreichen Geweben und Gewebssäften gebildet und wird daher von FELDBERG und SCHILF zu den sog. Gewebshormonen oder Gewebsstoffen gezählt. Es gehört in die große Gruppe der biogenen Amine, die Stickstoffprodukte des intermediären Stoffwechsels sind und durch Dekarboxylierung von Aminosäuren entstehen. So wird aus Histidin das Histamin, das zum erstenmal von ACKERMANN durch bakteriellen Abbau des Histidins gewonnen worden ist. Histamin in entsprechenden Dosen ruft bei der Katze einen schweren Kollaps mit Kreislaufschwäche, Blutdrucksenkung, beträchtliche Bluteindickung mit gleichzeitig erhöhter Durchlässigkeit der Capillaren, erhöhte Peristaltik und erschwerte Atmung hervor. Die für uns wichtige Wirkung des Histamins auf die Blutgefäße beruht nach DALE und RICHARDS auf einer Erweiterung der Capillaren und Verengung der Arterien; während die Endotheldurchlässigkeit für Plasma nach FELDBERG und SCHILF auf eine aktive Wirkung des Histamins auf das Capillarendothel zurückzuführen ist. Nach DALE verläßt etwa 50% des gesamten Plasmas die Gefäße, bei einem 10 kg schweren Hund beträgt der Verlust 300 cm³ Plasma. EPPINGER und LEUCHTENBERGER haben die inneren Organe der histaminvergifteten Hunde untersucht.

In der Leber konnten sie intraparenchymatöse Flüssigkeitsansammlungen neben Blutaustritten feststellen, an verschiedenen Stellen fand sich vor allem in den Dissectischen Räumen eine Flüssigkeitsansammlung. Ferner sah man schwere Veränderungen im Magen-Darmkanal im Sinne einer schweren Gastritis, sogar bis zur Geschwürsbildung; die Magenschleimhaut war hyperämisch und ödematös aufgelockert. Über Gehirnveränderungen bei Histaminvergiftung liegen nur wenige Arbeiten vor, erst in der letzten Zeit hat MEESSEN die Hirnveränderungen eingehend aber unter anderen Gesichtspunkten untersucht.

Durch einen schweren, einmaligen, möglichst langdauernden Histaminschock wollte ich eine erhöhte Durchlässigkeit der Hirngefäße erzielen. Durch Narkose versuchte ich den Histaminschock zu verstärken, da nach DALES Beobachtungen dieselben Histamindosen, die an der nichtnarkotisierten Katze relativ wirkungslos sind, in Äthernarkose einen schweren Schock hervorrufen. Die erhöhte Empfindlichkeit der Capillaren scheint für Äther und Chloroform am ausgesprochensten zu sein. Allerdings ist die dilatierende Wirkung des Histamins auf die Hirngefäße in Äthernarkose nach FORBES, WOLFF und COBB offenbar nur gering und LEE, der das Verhalten der Hirngefäße bei Katzen und Hunden in Äthernarkose nach intravenöser Histamininjektion untersuchte, konnte weder durch direkte mikroskopische Beobachtung der Hirngefäße noch durch histologische Untersuchung eine Dilatation der Hirncapillaren feststellen, im Gegensatz zu der auffallenden Dilatation der visceralen Blutcapillaren. Dagegen zeigten FORBES, WOLFF und COBB, daß die Hirngefäße der mit Histamin behandelten Katzen, die mit Isoamyläthylbarbitursäure narkotisiert waren, dilatiert waren und der Liquordruck stieg. Ich habe bei meinen Versuchen außer einer einleitenden Pernoktoninjektion (subst. Barbitursäure) wegen der gutregulierbaren Dosierung zusätzlich Äthernarkose verwendet. Auf diese Art konnte man den Schock erheblich verlängern und vertiefen. Außerdem wurden Parallelversuche mit einmaligen großen Histamingaben ohne Narkose durchgeführt. Da es bei den Versuchen darauf ankam, einen möglichst tiefen und langen Schock zu erzielen, ist es verständlich, daß einige Tiere trotz Kreislaufunterstützung und künstlicher Atmung schnell eingingen und infolgedessen für die histologische Untersuchung nicht geeignet waren. Es blieben nur zwei narkotisierte Katzen längere Zeit am Leben, die beide die gleichen klinischen Erscheinungen boten und deren histologische Untersuchung praktisch dieselben Ergebnisse zeitigten.

Katze I. 2300 g schwer. 1 cm³ Pernokton intramuskulär. Nach einer Stunde Äthernarkose, in tiefer Narkose 50 mg Histamin hydrochlor.¹ subcutan.

Die Äthernarkose wird 1½ Stunden lang fortgesetzt. Schwerer Schock mit Kreislaufschwäche, profusum Speichelfluß, Erbrechen, häufigem Stuhlabgang. Das Tier wird noch 7 Stunden lang beobachtet. Es liegt die ganze Zeit bewußtlos auf der Seite, reagiert auf keinen äußeren Reiz mehr. Irgendwelche Anfälle oder Lähmungserscheinungen wurden nicht beobachtet. Die Sektion ergab eine hochgradige Gehirnhyperämie, sowie mehrere Lungenblutungen.

Die histologische Untersuchung des Gehirns bestätigt die enorme Hyperämie der intra- und extracerebralen Gefäße und der Capillaren. Die perivascularären Räume sind deutlich erweitert. In der Rinde und in der Marksubstanz sieht man eine leichte Gliaprogressivität, stellenweise aber auch Kernwandhyperchromatose. Die Ganglienzellen zeigen vereinzelt akute Veränderungen. Im Hirnstamm und im Kleinhirn sind bis auf die Hyperämie und die Erweiterung der perivascularären Gliakammerräume keine nennenswerten Veränderungen vorhanden, das Rückenmark wurde nicht untersucht.

¹ Das Histamin wurde mir von der Fabrik Hofmann-La Roche zur Verfügung gestellt.

Bei 3 Katzen wurden Parallelversuche mit Histamin ohne Narkose durchgeführt¹. Davon starb eine Katze bereits eine Stunde nach der Einspritzung; bei der Sektion wurde eine typische Lebercirrhose festgestellt, so daß die Gehirnveränderungen nicht verwertbar waren. Dagegen überlebte die eine Katze den schweren Schock mehrere Tage lang, die andere etwa 36 Stunden. Bemerkenswert war, daß beide Katzen nach Abklingen der akuten Erscheinungen deutliche neurologische Symptome zeigten. MEESSEN hat bei seinen Hunden noch 14—24 Stunden nach Überstehen des Kollapses vorübergehende motorische Störungen nachgewiesen. Die histologische Untersuchung ergab wiederum bei beiden Katzen die gleichen Veränderungen die nur graduell sich voneinander unterschieden.

Katze H. 60 mg Histamin subcutan. Bald darauf Erbrechen, Stuhl- und Urinabgang, geht wie betrunken und schleift beide Hinterbeine nach. Der Kopf wackelt von oben nach unten. Auch in den nächsten 4 Tagen das gleiche Bild. Starke Abmagerung, Gangverschlechterung und schnelle Ermüdbarkeit. Am 5. Tage Exitus. Die Sektion 1½ Stunden nach dem Tode ergibt ein rundes Magengeschwür und kleine fadenförmige Darmwürmer. Das Gehirn und Rückenmark war makroskopisch o. B.

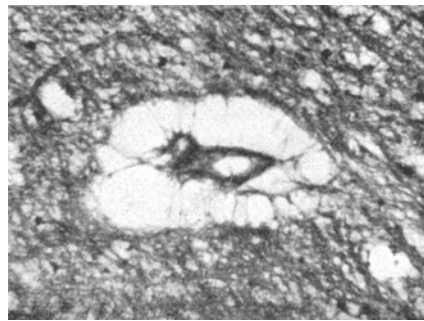


Abb. 1. Katze H. Vergr. 490mal. CAJALS Goldsublimatfärbung. Hochgradige Erweiterung der perivascularären Gliakammerräume in der Marksubstanz des Großhirns.

Die histologische Untersuchung des Gehirns zeigt eine Hyperämie der intra- und extracerebralen Gefäße. Die perivascularären Gliakammerräume sind stellenweise hochgradig erweitert (s. Abb. 1). In der Rinde und Marksubstanz sieht man ferner kleine cystenähnliche, runde oder ovale, optisch leere Räume, die nicht immer mit den Gefäßen in Verbindung zu sein scheinen. Die Marksubstanz erscheint im Rückenmark besonders in den Randpartien und in den Hintersträngen siebartig aufgelockert (s. Abb. 2). Die Markscheiden in den Randpartien scheinen mehr auseinandergedrängt zu sein, während man an den Hintersträngen auch deutlich Vacuolenbildung, schlechte Färbung derselben neben der Auseinanderdrängung beobachtet. Die äußere Ähnlichkeit des Markscheidenbildes mit den Veränderungen bei der funiculären Myelose ist auffallend, Fettkörnchenzellen fehlen aber; im Nisslbild sieht man lediglich eine leichte progressive Veränderung der Gliazellen, die Endothelkerne erscheinen größer als normal. In der ersten Rindenschicht erscheint die Glia stellenweise progressiv verändert und vermehrt, ebenso in den Kerngebieten in der Umgebung des dritten Ventrikels. Die Ganglienzellen sind hier und da auffallend blaß gefärbt, vereinzelte Neuronophagien in der Rinde und in den basalen Ganglien.

Katze G. 60 mg Histamin subcutan. Nach 10 Min. Erbrechen, Stuhl- und Urinabgang. Zunehmende Gehstörung, der Gang ist ausgesprochen unsicher, keine Halbseitenerscheinung, die Beine werden nachgeschleift. Am nächsten Tage Exitus. Nach 3 Stunden Sektion, die bis auf ein fragliches Lungenödem nichts Krankhaftes ergibt.

¹ Diese 3 Parallelversuche wurden seinerzeit gemeinsam mit Dr. LINDENBERG durchgeführt.

Die histologische Untersuchung des Gehirns zeigt ebenfalls eine Hyperämie der Gefäße, sowie eine Erweiterung der perivaskulären Gliakammerräume, wenn auch nicht in so starkem Ausmaße wie bei der Katze H. Die Ganglienzellen sind teilweise sehr blaß gefärbt. Die siebartige Auflockerung in der weißen Substanz des Rückenmarks ist auch hier vorhanden, tritt aber nicht so stark hervor wie bei der Katze H. In den Rückenmarkswurzeln, in der Umgebung der kleinen Venen sieht man zum Teil relativ breite, homogen gefärbte Ablagerungen (s. Abb. 3). Die Wurzeln sind im Markscheidenbild auffallend schlecht gefärbt, im Nisslbild sind aber keine sicheren Veränderungen erkennbar.

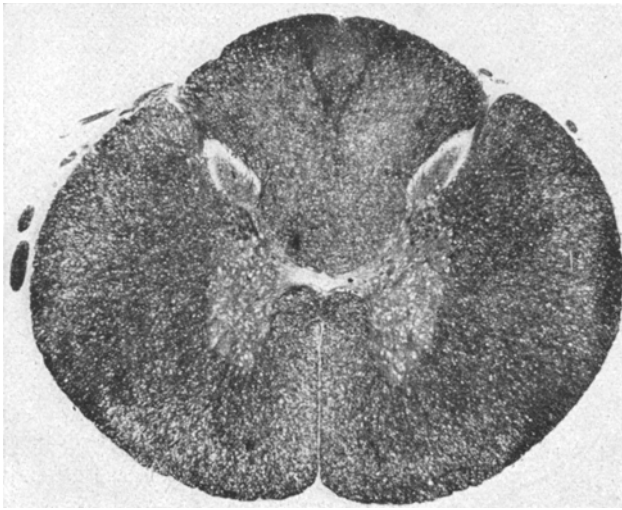


Abb. 2. Katze H. Übersichtsaufnahme. Markscheidenfärbung nach HEIDENHAIN. Beschreibung siehe Text.

Diese Tierexperimente zeigen, daß sowohl im reinen Histaminschock als auch bei narkotisierten, mit Histamin behandelten Katzen eine Hyperämie, Erweiterung der intra- und extracerebralen Gefäße, sowie eine erhöhte Durchlässigkeit derselben vorliegt. Irgendein wesentlicher Unterschied zwischen den Befunden bei beiden Versuchsarten war histologisch nicht zu verzeichnen. MEESSEN konnte beim Hunde an den Retinagefäßen mit dem Augenspiegel während der Histamineinwirkung schwere Durchblutungsstörungen nachweisen. Wir haben gesehen, daß es dabei zu einem Austritt meistens seröser Flüssigkeit kommt, daß aber bei der Katze H in den Wurzeln des Rückenmarks auch Ablagerungen eiweißreicher Massen vorgekommen sind. Dieser Austritt seröser Flüssigkeit beschränkt sich in der Rinde hauptsächlich auf die perivaskulären Gliakammerräume, während in der weißen Substanz, vor allem im Rückenmark das Gewebe auch diffus weitmaschig aufgelockert wird und in den Hintersträngen es sogar zu Degenerationserscheinungen an den Markscheiden gekommen ist.

Bei der Katze H müssen wir ferner noch die Frage diskutieren, ob die bei der Sektion gefundenen Würmer im Darmtractus nicht eine begünstigende Rolle bei der Entstehung von Hirnveränderungen gespielt haben. Wir haben aber gesehen, daß bei der Katze G prinzipiell dieselben Veränderungen gefunden wurden, die sonst bei der Sektion nichts Krankhaftes an den inneren Organen bot. Das Magengeschwür bei der Katze H ist wohl als Folge der Histamineinwirkung auf die Magenschleimhaut aufzufassen. Da bei der Histamineinspritzung große Mengen von Magensaft sezerniert werden, erscheint nach EPPINGER und LEUCHTENBERGER die Entstehung eines Geschwürs bei der schwergeschädigten Magenschleimhaut ohne weiteres verständlich.

In der weißen Substanz handelte es sich hier wohl um eine Ödembildung, die auch schließlich zum Tode der Tiere geführt hat. Im Rückenmark kann meines Erachtens von einer Lückenfeldbildung gesprochen werden. Nach HALLERVORDEN kann ein längerdauerndes Ödem zu einer Lückenfeldbildung führen. In der grauen Substanz fand man relativ wenig Veränderungen. Aus diesem Grunde wurden noch andere Versuche gemacht, so verabreichte ich einigen Katzen nacheinander Insulin und Histamin. Trotz der schweren klinischen Erscheinungen blieben 6 Tiere längere Zeit am Leben.

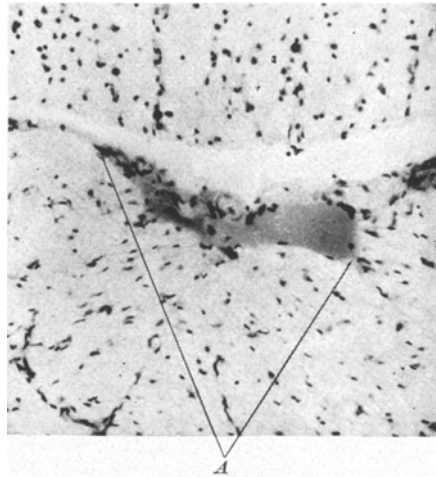


Abb. 3. Katze G. Vergr. 260mal. Nisslfärbung. Bei A Ablagerung homogen gefärbter Massen in der Umgebung eines kleinen Gefäßes der Rückenmarkswurzeln.

Methodik und Untersuchungsergebnisse. Es ist bekannt, daß auch nach Insulinspritzungen eine Bluteindickung erfolgt, die ziemlich hochgradig sein kann. Über weitere pharmakologisch wichtige Eigenschaften des Insulins wird auf die nächste Publikation verwiesen. SILBERSTEIN und KESSLER fanden, daß kleine Dosen von Histamin und Insulin kombiniert den Blutzucker sehr stark senken, ohne daß es bei diesem tiefen Niveau zu hypoglykämischen Erscheinungen bzw. Krämpfen kommt. Diese Tatsachen waren auch für mich von Bedeutung, denn ich wollte nach Möglichkeit Krämpfe vermeiden, was mir nur bei einer Katze gelang. Im allgemeinen wurde den Katzen je nach Körpergewicht 4—9 E Insulin und beim Auftreten von sichtbaren hypoglykämischen Erscheinungen 10—15 mg Histamin subcutan gespritzt. Bei einigen Katzen konnte man aber mit dieser und noch höherer Dosis keine krankhaften Erscheinungen hervorrufen; die individuellen Variationen waren zum Teil groß.

Katze B. Gewicht 2600 g, bekam um 9 Uhr früh 5,2 E Insulin subcutan. Langsam auftretende Mattigkeit, beschleunigte Atmung, Schreien. Um 14³⁰ Uhr 15 mg Histamin subcutan. Nach einer halben Stunde plötzliche Lähmung der Glieder rechts, ohne daß vorher ausgeprägte Histaminvergiftungssymptome oder Krämpfe aufgetreten wären. Um 16³⁰ Uhr Unruhe, die Lähmung läßt nach, in den Beinen Laufbewegungen im Liegen, keine Zuckungen. Um 17 Uhr plötzlicher Atemstillstand. Nach 10 Min. künstlicher Atmung fängt die Katze an zu laufen und sich im Kreise zu drehen. Langsame Beruhigung, schließlich völlig normales Verhalten. Um 18 Uhr 12 mg Histamin, sofort Erbrechen und Atemstillstand. Keine Krämpfe. Nach kurzer künstlicher Atmung Lähmung der linksseitigen

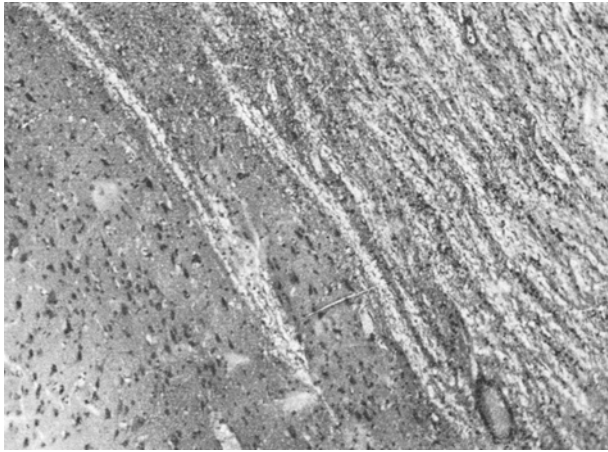


Abb. 4. Katze B. Vergr. 130mal. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Streifige, feinmaschige Auflockerung der Grundsubstanz im Großhirnmark.

Extremitäten, die etwa 2 Stunden dauert. Am nächsten Tage ist die Katze noch unsicher auf den Beinen. Nach 2 Tagen Wiederholung der kombinierten Insulin-Histaminbehandlung (4 E Insulin, 15 mg Histamin subcutan). Nach vorübergehendem Atemstillstand, der wieder durch künstliche Atmung behoben wird, rechtsseitige Lähmung, die Beine sind angezogen. Bald daraufhin Exitus. Die anschließende Sektion ergibt eine Hyperämie des Gehirns, sonst keinen krankhaften Befund.

Die histologische Untersuchung des Gehirns zeigt eine auffallend starke Hyperämie der Gefäße in allen Abschnitten und vereinzelte meningeale Blutungen. Die Gliazellen in der Rinde, besonders in der ersten Schicht sind progressiv verändert, vermehrt, man beobachtet Kernwandhyperchromatose. An manchen Ganglienzellen fällt eine homogene Färbung des Protoplasmas auf, hier und da beginnende und ausgeprägte Neuronophagien. Im Gegensatz zu der guten Färbung der Hirnrinde ist die blassere Färbung der Marksubstanz in allen Großhirnabschnitten bemerkenswert (das Rückenmark wurde nicht untersucht). Die Gliazellen sind dabei progressiv verändert, blasser als sonst. Die Endothelkerne der Capillaren sind dagegen auffallend dunkelgefärbt, geschrumpft. Im Hämatoxylin-Eosin- und van Giesonbild sieht man eine feinmaschige, streifige Auflockerung der Grundsubstanz (s. Abb. 4). Die Markscheiden erscheinen diffus grau-schwarz gefärbt, zum Teil weit auseinander gedrängt. Die perivaskulären Gliräume sind erheblich erweitert.

Katze E. 2750 g schwer, um 9 Uhr 8,8 E Insulin subcutan. Nach zwei Stunden Unruhe, angestrenzte Atmung, keine Krämpfe. 10 mg Histamin subcutan. Danach beobachtet man keine Schockerscheinungen. Im Laufe des Tages beruhigt sie sich und ist unauffällig, wird den ganzen Tag beobachtet. In der Nacht erfolgt Exitus. Die Sektion am andern Morgen ergibt an den inneren Organen und am Gehirn makroskopisch keine Besonderheiten.

Die histologische Untersuchung des Gehirns zeigt eine erhebliche Erweiterung der perivaskulären Gliakammerräume, die hier besonders in der Rinde ausgeprägt und überhaupt stärker sind als bei den anderen Katzen. Sehr gut sieht man diese Erweiterung im CAJAL-Präparat. In der Rinde, in den Stammganglien, sowie in den Kerngebieten der Brücke sind die Ganglienzellen zum Teil schwer verändert, das Protoplasma ausgesprochen homogen gefärbt, der Kern geschwunden, beginnende Neuronophagien. Außerdem trifft man typische ischämische Zellveränderungen an. An der Rindenmarkgrenze beobachtet man im CAJAL-Präparat eine Vermehrung der Astrocyten, Vergrößerung des Zelleibes und Plumpheit der Fortsätze. Auch in der Marksubstanz sieht man eine siebartige Auflockerung und zum Teil Bildung von cystenähnlichen Hohlräumen wie bei der Katze H. Im Kleinhirn findet man an den kleinen Gefäßen stellenweise Ablagerungen homogen gefärbter Massen.

Bei dieser Katze haben wir außer den bekannten Befunden noch zusätzlich schwere Ganglienzellschädigungen gesehen, die ähnlich den ischämischen bzw. homogenisierenden Zellveränderungen sind. Aus diesem Grunde scheint es wahrscheinlich, daß die Katze in der Nacht unbeobachtet epileptische Anfälle gehabt hat, die zu diesen Schädigungen, die charakteristisch für die Krampferscheinungen sind, geführt hat. Die Erweiterung der perivaskulären Gliakammerräume war besonders in der Rinde ausgeprägt und übertraf die Veränderungen bei der reinen Histaminvergiftung.

Die klinischen Befunde waren bei den anderen Katzen dieselben, nur bei manchen wurden ab und zu auch Zuckungen entweder im Gesicht oder in den Gliedern beobachtet. Bemerkenswert war die Leichtigkeit mit der man Halbseitenlähmungen hervorrufen konnte. Wo klinisch Atemstillstand und Krämpfe auftraten, so daß künstliche Atmung erforderlich war wie bei der Katze 170/38, waren die Veränderungen noch schwerer. In der Marksubstanz waren praktisch keine Gliazellen mehr gefärbt, nur die Endothelkerne erschienen dunkel und geschrumpft, die Markscheiden waren ebenfalls auffallend schlecht gefärbt, es bestand auch eine siebartige Auflockerung der Grundsubstanz, die perivaskulären Räume waren erweitert. In der Rinde waren die Veränderungen viel ausgeprägter wie bei der anderen Katze, man sah schwere ischämische Ganglienzellveränderungen, Neuronophagien, die Gliazellen zeigten vorwiegend regressive Veränderungen.

Die Veränderungen durch diese kombinierte Behandlung waren viel schwererer Natur. Man kann in der Insulin-Hypoglykämie mit weit geringeren Histamindosen mit großer Regelmäßigkeit schwerste cerebrale Symptome, Atemstillstand und Halbseitenlähmung erzielen. Die histologischen Befunde waren denen bei der reinen Histaminbehandlung ähnlich. Die ödematöse Auflockerung der Grundsubstanz im Mark, sowie die Erweiterung der perivaskulären Gliakammerräume waren noch ausgeprägter, auch an den Gliazellen beobachtete man viel schwerere Veränderungen als bei reiner Histaminvergiftung. Die austretende Flüssigkeit war meistens eiweißarm, im Präparat nicht

sichtbar. Auch hier glaube ich, kann man in der Marksubstanz bereits von einer Lückenfeldbildung reden. In der Rinde habe ich solche Veränderungen nicht gesehen, die Erweiterung der perivaskulären Räume war eigentlich auf die nähere Umgebung des Gefäßes beschränkt.

Kurz erwähnt müssen auch noch andere von mir ausgeführte Tierversuche werden. Zur Prüfung der Durchlässigkeit der Gefäßwände für Trypanblau im Histaminschock wurde beim narkotisierten Hund im Histaminschock Trypanblau intravenös gespritzt. Außerdem wurden zur evtl. Erzeugung von schweren Rindenveränderungen im Histaminschock bei Katzen gleichzeitig Cardiazolkrämpfe hervorgerufen. Diese Versuche waren jedoch unsicher, da die meisten Tiere trotz aller Bemühungen schnell starben und die wenigen am Leben gebliebenen, bei denen geringere Dosen Histamin gespritzt wurden, zeigten keine erhöhte Durchlässigkeit der Blutgehirnschranke bzw. nur kreislaufbedingte Schädigungen im Sinne unvollständiger Nekrosen.

Unsere Tierversuche bestätigen damit die Wirkung des Histamins auch auf die Hirngefäße und zeigen, daß es im Histaminschock zu einer erhöhten Durchlässigkeit der intracerebralen Gefäße kommt. In der Marksubstanz findet man eine ödematöse Durchtränkung und zum Teil auch eine Lückenfeldbildung, wobei diese nicht immer reversibel erscheint, da auch ein Durchtritt einer eiweißreichen Flüssigkeit stattgefunden hat, wie wir es an den Rückenmarkswurzeln gesehen haben. MEESSEN hat bei Hunden nach wiederholten Histamineinspritzungen vorwiegend unvollständige Gewebsnekrosen, sowie ischämische, homogenisierende und schwere Ganglienzellveränderungen beschrieben. An den Gefäßen hat er keine eindeutigen Befunde festgestellt, insbesondere keine albuminösplasmatische Durchtränkung des Gewebes oder Ansammlungen eiweißreicher Flüssigkeit in den perivaskulären Lymphräumen. Nach Einspritzung von Histamin in die A. carotis bei jungen Hunden hat INAMI Erbleichungen, diffuse Veränderungen der Nervenzellen und sogar komplette Erweichungen von verschiedener Größe in den injizierten Hemisphären beobachtet. Hier ist wohl eine Komplikation durch schwere hämodynamische Störungen wahrscheinlich. Die Abweichung der Ergebnisse voneinander hängt mit der verschiedenen Versuchsanordnung zusammen. Bei meinen Versuchen handelt es sich um ausgesprochen schwere, einmalige Vergiftungen, die zum Tode führten und den Nachweis einer gesteigerten Durchlässigkeit und deren Auswirkung auf das Hirngewebe bringen sollten. Sie zeigen auch den Unterschied in der Reaktionsweise der Gehirn- und Organgefäße. Während man bei Histaminvergiftungen in der Leber mit Leichtigkeit die seröse Durchtränkung nachweisen kann, ist es im Gehirn wesentlich schwieriger, weil es hier offenbar nur bei hohen Dosen zu Störungen der normalen Schrankenfunktion kommt. Es hängt mit der Tatsache zusammen, daß sich die sog. Bluthirnschranke von den anderen Blutparenchymschranken unterscheidet. Die äußersten Binde-

gewebsteile der Gefäßwände werden durch die „Saugfüße“ der Astrocyten verstärkt und die Schranke „abgedichtet“ (ZÜLCH). Außerdem besitzen die Gehirncapillaren im Gegensatz zu den Capillaren in den übrigen Körperorganen ein elastisches Grundhäutchen. In der Rinde konnte man bei unseren Tierversuchen von einer Durchbrechung der Bluthirnschranke nicht sprechen. Es bestand hier insofern eine Ähnlichkeit zwischen der ödematösen Durchtränkung bei den Histaminieren und den histologischen Befunden beim entzündlichen Ödem (ZÜLCH), sowie dem Ödem in der Umgebung der Hirntumoren (SCHEINKER). Besonders bemerkenswert waren die relativ schweren Veränderungen im Rückenmark und an dessen Wurzeln. Bei der kombinierten Insulin-Histaminvergiftung waren die Veränderungen prinzipiell gleich, nur viel schwererer Natur. Zusätzlich ist dabei wohl mit anoxämischen Störungen durch den Atemstillstand, sowie mit Krampfschädigungen zu rechnen. Über anatomische Untersuchungen nach kombinierter Insulin-Histaminvergiftung sind mir keine Arbeiten bekannt.

Wenn man die aktive Einwirkung des Histamins auch auf die Hirngefäße sieht und weiß, wie häufig das Histamin in verschiedenen Organen vorkommt, ist die Frage berechtigt, ob es bei der Entstehung des Hirnödems und bei Erkrankungen des Zentralnervensystems überhaupt mitbeteiligt ist. JAHN und GREVING haben bei der Schizophrenie klinisch und anatomisch krankhafte Veränderungen erhoben, die denen bei der Histaminvergiftung ähnlich sind. Sie halten es für wahrscheinlich, daß ein aus dem Eiweißstoffwechsel stammendes Produkt als Ursache von ausschlaggebender Bedeutung ist. Im Zusammenhang mit unserem Thema interessiert uns auch die Beteiligung des Histamins am anaphylaktischen Schock. Eine Ähnlichkeit des paralytischen Anfalles mit dem anaphylaktischen Schock ist nach HAUPTMANN zweifellos vorhanden. Die akuten Erscheinungen im anaphylaktischen Schock beruhen nach FELDBERG und SCHILF im wesentlichen darauf, daß aus den Zellen histaminähnliche Stoffe freiwerden. Auch die neueren Untersuchungen von ACKERMANN und MAUER geben neue Beweise für das Freiwerden von *Histamin* im anaphylaktischen Schock. Wir müssen aber mit der Annahme der Histaminätiologie bei den paralytischen Anfällen sehr vorsichtig sein, so lange nicht der direkte Beweis für die Erhöhung des Histaminspiegels im Blut dabei erbracht ist. Ob unseren kombinierten Insulin-Histaminversuchen mehr als eine theoretische Bedeutung zukommt, ist fraglich; es ist aber auffallend, mit welcher Leichtigkeit man mit relativ kleinen Mengen von Insulin und Histamin vorübergehende Hemiplegien hervorrufen kann. In der nächsten Publikation wird gezeigt, daß das Insulin unter besonderen Umständen allein in der Lage ist, einen schweren Status spongiosus zu verursachen.

In diesen Tierexperimenten konnte man eine Erhöhung der Durchlässigkeit der Hirngefäße erzielen. Das ursprünglich festgesetzte Ziel — einen Status spongiosus in der Rinde zu erzeugen — wurde streng genommen nicht erreicht, dagegen konnte man in der Marksubstanz manchmal von einer Status spongiosus-ähnlichen Bildung sprechen. Von der WILSONschen Krankheit her wissen wir, daß dieser häufig gemeinsam mit einer erheblichen Mesenchymproliferation, fleckförmigen Markscheidenausfall sowie Bildung von atypischen Gliazellen auftritt. Gewiß kann man gleichzeitig nicht immer all diese Merkmale deutlich ausgeprägt erwarten, denn sicher ist auch die Art und Lokalisation des Krankheitsprozesses von Bedeutung. Meine Versuche waren außerdem zu kurzfristig, so daß man von vornherein eine ausgeprägte Reaktion des Mesenchyms und der Glia nicht erwarten konnte. Selbst wenn das Ödem längere Zeit besteht und zu einer Destruktion des Markes führt (diffuse Ödemnekrose des Hemisphärenmarkes nach JACOB), ist die fehlende Beteiligung des Mesoderms trotz des schweren Markscheidenzerfalles und der erheblichen Gliazellwucherung auffällig. Auch BECKMANN, der einen Fall von einseitiger, ausgedehnter Ödemnekrose des Hemisphärenmarkes bei subakuter Nephritis beschrieb, betont die fehlende Reaktion des Mesoderms und die geringfügige Gliafaserbildung. Deswegen ist es wahrscheinlich, daß eine Erhöhung der Capillardurchlässigkeit allein und ohne tiefgreifendere Stoffwechselveränderungen der Zellen und der Gewebsflüssigkeiten nicht in der Lage ist, alle Gewebsveränderungen bei der WILSONschen Krankheit, sowie bei der WERNICKESchen Krankheit hervorzurufen.

Zusammenfassung.

Um eine erhöhte Durchlässigkeit der Hirngefäße für Blutplasma zu erzielen, wurden Katzen mit und ohne Narkose Histamin, sowie kombiniert Insulin und Histamin subcutan, zum größten Teil einmalig verabreicht. Es wurde dabei histologisch eine hochgradige Erweiterung der perivaskulären Gliakammerräume und eine ödematöse Auflockerung der weißen Substanz festgestellt. Bemerkenswert waren die bei zwei Katzen beobachteten, relativ schweren Veränderungen in der weißen Substanz des Rückenmarkes, man konnte hier von einer Status spongiosus-ähnlichen Bildung sprechen. Die austretende Flüssigkeit war meistens seröser Natur, nur im Rückenmark oder Kleinhirn konnte man manchmal eiweißreiche Exsudate beobachten. Die Veränderungen bei der kombinierten Insulin-Histaminvergiftung waren viel schwererer Natur als bei reiner Histaminvergiftung. Hier fanden sich außerdem noch anoxämische Störungen durch den temporären Atemstillstand, sowie kreislaufbedingte Veränderungen, die auf angiospastische Vorgänge während der epileptiformen Anfälle zurückzuführen sind.

Literatur.

ACKERMANN, D.: Z. physiol. Chem. **65** (1910). — ACKERMANN, D. u. H. MAUER: Pflügers Arch. **247** (1944). — BECKMANN, A.: Virchows Arch. **314** (1947). — BÜCHLER, P. u. E. v. SARUDY: Arch. Psychiatr. (D.) **106** (1937). — DALE, H. H.: Beitr. exper. Path. **1** (1920). — J. Physiol. (Brit.) **52** (1919). — DALE, H. H. and A. N. RICHARDS: J. Physiol. (Brit.) **52** (1918). — EPPINGER u. LEUCHTENBERGER: Z. exper. Med. **85** (1932). — FELDBERG u. E. SCHILF: Histamin. Berlin: Springer 1930. — FORBES, H., H. WOLFF and ST. COBB: Amer. J. Physiol. **89** (1929). — HALLERVORDEN, J.: Z. Neur. **167** (1939). — HAUPTMANN, A.: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. VIII. Berlin: Springer 1930. — INAMI, Y.: Ref. Zbl. Neur. **100** (1941). — JACOB, H.: Z. Neur. **168** (1940). — JAHN, D. u. H. GREVING: Arch. Psychiatr. **105** (D.) (1936). — LEE, F.: Amer. J. Physiol. **74** (1925). — MEESSEN, H.: Beitr. path. Anat. **109** (1944). — SCHEINKER, J.: Dtsch. Z. Nervenhk. **147** (1938). — SCHOLZ, W.: Z. Neur. **175** (1942/43). — SILBERSTEIN, FR. u. S. KESSLER: Biochem. Z. **181** (1927). — TEBELIS, FR. (jetzt TÖBEL): Z. Neur. **166** (1939). — ZÜLCH, K. J.: Virchows Arch. **310** (1943).