

Aus der neurologisch-psychiatrischen Universitätsklinik in Debrecen, Ungarn
(Direktor: Prof. Dr. K. SÁNTHA).

Experimentelle Untersuchungen über die Hemmungswirkung von Histamin und anderen gefäßerweiternden Mitteln auf die Krämpfe im Cardiazol- und Elektroschock am Menschen.

Von
FRANZ KAJTOR.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Juli 1950.)

Die Wirksamkeit der minimal krampferregenden Dosis von Cardiazol konnte in Tierversuchen von WATTERSON und McDONALD, GUTTMANN und REITMANN, LEIBEL und HALL durch intensiv cerebral gefäßerweiternde Mittel, wie Doryl, Mecholyl, Acetylcholin, Amylnitrit, gehemmt werden. Diese Beobachtungen scheinen die Entstehung des Cardiazolkrampfes durch Gefäßspasmen (DENNYSEN und WATTERSON, WHITEHEAD und NEUBÜRGER) zu stützen, so daß von WATTERSON und McDONALD angenommen wurde, daß die Krampfhemmung zumindest teilweise eine Folge der durch Vasodilatation bedingten cerebralen Hyperämie ist. Von SÁNTHA, DRIPPS und LARRABEE, RISER und Mitarbeitern, YASUKOTI und MUKASA wurde indes eine Erhöhung des Blutdruckes und eine gesteigerte Blutversorgung des Gehirns während der Cardiazolkrämpfe gefunden. Nach Beschreibungen von DRIPPS und LARRABEE, GUTTMANN und REITMANN fällt unmittelbar vor dem Krampfanfall der Blutdruck stark herunter, und parallel damit wird die Blutversorgung des Gehirns schlechter. Von MEDUNA, OSTERWALD, PUTNAM und MERRITT wurde auf die Wirkung von Cardiazol und anderen krampferregenden Mitteln auf die Permeabilität der Zellmembran und auf den Stoffwechsel der Nervenzellen hingewiesen. Die Literatur über die krampfhemmende Wirksamkeit der gefäßerweiternden Mittel überblickend, konnte festgestellt werden, daß

1. gewisse cerebral gefäßerweiternd wirkende Mittel zweifelsfrei fähig sind, gegenüber dem Cardiazolkrampf antikonvulsiv zu wirken;
2. der Wirkungsmechanismus der Krampfhemmung durch Vasodilatantia nicht bekannt ist, indes mit cerebralen Gefäßerweiterungen in Zusammenhang gebracht wird;

3. die antikonvulsive Wirksamkeit des cerebral stark gefäßerweiternden Histamins, sowie der ähnlich wirksamen Nikotinsäure noch nicht geprüft wurde. —

Durch diese Tatsachen fühlten wir uns veranlaßt, die nachfolgend berichteten Untersuchungen durchzuführen, wobei sie zugleich das Leitmotiv unserer Untersuchungen darstellen.

In erster Linie waren wir bestrebt, den Einfluß von Histamin und Nikotinsäure auf die experimentell erzeugten Krampfanfälle am Menschen zu beobachten. An einem kleineren Krankengut wurde vergleichshalber die krampffhemmende Wirksamkeit von Acetylcholin, Doryl, Amylnitrit und Nitroglycerin ebenfalls geprüft. —

Nach den Untersuchungsergebnissen von SCHÄFFER, FORBES und Mitarbeitern, SCHUMACHER und WOLFF wirkt das Histamin stark erweiternd auf die cerebralen Gefäße; die intravenöse Verabreichung von einigen Zehntelmilligrammen reicht aus, die Pulsation der intrakraniellen Gefäße am Menschen um mehrere hundert Prozente zu erhöhen. Weiterhin wurde von FORBES und SÁNTHA eine Erhöhung der durch das Cerebrum strömenden Blutmenge auf kleine Dosen von Histamin am Menschen und Tier ohne Narkose gefunden. Das Histamin ist weiterhin ein physiologischerweise ständig gebildeter und stets im Gesamtorganismus vorhandener Stoff, der mit zahlreichen cellulären Lebensprozessen, wie Phagocytose, anaphylaktischer Schock, allergische Reaktionen im Zusammenhang steht. Aus diesem Grunde wurde vor allem das Histamin von uns zur experimentellen Prüfung herangezogen.

Die Nikotinsäure schien hinwieder zur Prüfung des Problems geeignet, welche Rolle bei der krampffhemmenden Wirksamkeit der Vasodilantien der Verbesserung der cerebralen Zirkulation zukommt. Nach Beobachtung von russischen Autoren, wie RISZ, VLASSOW, GANELINA, WEINTRAUB, ist es wohl bekannt, daß die intravenöse Verabreichung von 100—200 mg Nikotinsäure die Capillaren und Arteriolen erweitert und die Zirkulationsgeschwindigkeit auf die Dauer von 5 bis 20 min wesentlich erhöht, wobei die Schwankungen des Blutdruckes kaum 10—20 mm Hg ausmachen. Nikotinsäure bewirkt eine beträchtliche Erweiterung der cerebralen Gefäße und erhöht auch beim Menschen die Blutversorgung des Gehirns (MOORE, ARING und Mitarbeiter, CONDORELLI, FURTADO). Hierbei wirkt sicherlich auch der Umstand mit, daß der hyperämisierenden Wirkung der ausgiebigen Erweiterung der Hirngefäße die Blutdrucksenkung, welche der Einspritzung der übrigen intensiven Vasodilantia folgt, nicht entgegenarbeitet. Nach POPKIN und MERLINI ist die Gefäßwirkung der Nikotinsäure nicht histaminartig, wogegen RAJKA dies für möglich hält. Nach ARING und Mitarbeitern bewirkt die intravenöse Verabreichung von 50 mg Nikotinsäure

eine 15—20%ige Zunahme der Liquorproduktion, ohne wesentliche Änderung des Blutdruckes, was der Meinung der genannten Autoren nach ein Zeichen der verbesserten cerebralen Blutversorgung ist.

Methoden und Material.

Die experimentellen Krampfanfälle wurden mit Cardiazol sowie durch elektrische Stromschläge ausgelöst. Als minimal krampferregende Cardiazoldosis ist 10 mg je Kilogramm Körpergewicht anzusehen; zwecks Prüfung des antikonvulsiven Effektes haben wir häufig um 20—40% mehr verabreicht. Die Wirksamkeit dieser Dose wurde an den gleichen Probanden im Laufe der Versuche mehrfach kontrolliert. Bei der selten beobachteten Insuffizienz der Dosierung haben wir die Mengen erhöht. So ist die eine Hälfte unserer Versuche durch die einfachen Kontrollkrämpfe, die andere Hälfte durch die mittels Vasodilatantia beeinflussten Versuchskrämpfe dargestellt. Wir waren bestrebt, am selben Probanden nacheinander verschiedene Stoffe auf ihre antikonvulsive Wirksamkeit zu beobachten, um auf diese Art vorgehend unter möglichst gleichen physiologischen Bedingungen erhaltene Ergebnisse miteinander vergleichen zu können. Die Versuche wurden mit je 1 Tag Zwischenpause durchgeführt. Die Änderungen des Blutdruckes wurden vom Zeitpunkt der Darreichung des Vasodilatans bis zur Wiedererreichung des Ausgangswertes durch Messungen in Intervallen von 10—30 sec kontrolliert; Elektrokrämpfe wurden 4—60 sec nach der intravenösen Einspritzung von 1,1 bis 2,4 mg Histamin, zumeist aber nach 15—30 sec ausgelöst; nach jedem Krampf wurden die Intervalle um je 5 sec vermehrt. Als Probanden wurden eine Schocktherapie erfordernde Schizophrene herangezogen, die 24 Std vor den Versuchen keine antikonvulsiven Medikamente erhielten. Die sonstigen methodischen Angaben sind aus den Abbildungen zu ersehen. —

Als Vasodilatantia haben wir das Histamindihydrochlorid, das Acetylcholinbromid, die Nikotinsäure, das Carbaminocholinchlorid (Doryl, Merck), in Form intravenöser Injektionen angewendet, sowie das Amylnitrit in Form von Inhalationen und das Nitroglycerin in Form von Tabletten per os. Die Injektionen sind rasch gegeben worden; 4—7 sec nachher erfolgte die Cardiazolgabe.

Ergebnisse.

Unsere Beobachtungen umfassen 185 Versuche und 115 Kontrollen, an insgesamt 44 Kranken. Als Krampfhemmung wurde nur das Fehlen der Krämpfe, höchstens das Vorhandensein einiger cloniformer Zuckungen angesehen. Bei allen Probanden wurde zunächst die Darreichung kleinerer Mengen von Vasodilatantia versucht, doch blieben diese Versuche stets erfolglos. Diese unerschwelligen Dosen sind in der tabellarischen Zusammenstellung der Ergebnisse nicht aufgezeichnet.

I. Cardiazolkrämpfe.

1. Die krampfhemmende Wirkung von Histamin wurde an 27 Kranken in 86 Versuchen geprüft. Es ist eindeutig festzustellen gewesen, daß das Histamin fähig ist, den Cardiazolkrampf wirksam hinauszuhalten. Die Wirksamkeit des Histamins erwies sich proportional der Dosierung; die Krampfhemmung war bei Dosen über 2 mg 100%, nicht nur gegenüber der krampferregenden Minimaldosierung, sondern auch um 20 bis

40% höheren Dosen gegenüber. Auffallend war, daß die antikonvulsive Wirksamkeit an derselben Person wiederholt geprüft eine abnehmende Tendenz aufweist. Daher haben wir die Histamindosierung bei jeder Wiederholung des Versuches um etwa 50% zu erhöhen gehabt, um eine suffiziente Krampfhemmung zu erzielen. Die hierzu nötige Dosis wies übrigens individuelle Abweichungen auf. In einigen Fällen wurden das Histamin und Cardiazol in der Spritze gemischt und so verabreicht; auch diesfalls war eine Krampfhemmung zu beobachten.

Wurde die Zeit zwischen Histamin- und Cardiazol-Verabreichung auf über 15 sec ausgedehnt, sank die Zahl der erfolgten Krampfhemmungen ganz brüsk herunter; nach einem Intervall von 40 sec konnten wir nur ein einziges Mal eine Krampfhemmung sehen. Die antikonvulsive Aktion des Histamins ist also ein vorübergehendes Phänomen, das binnen 40 sec nach der Verabreichung zu Ende läuft.

Während der Krampfhemmung waren Gesichtsröte, häufige Hustenreize, Erstickungsgefühl, dann Kopfschmerzen und Oppression zu beobachten.

2. Die krampfhemmende Wirksamkeit größerer Dosen von *Acetylcholinbromid* wurde an 9 Probanden in 27 Versuchen geprüft. Diesem Stoff kommt eine weniger ausgeprägte antikonvulsive Wirksamkeit zu als dem Histamin; er folgt aber, was die Wirkungsstärke betrifft, unmittelbar dahinter. Die größten Dosen haben in etwa 70% eine Krampfhemmung bewirkt; die nach Darreichung dieses Stoffes beobachteten vegetativen Phänomene waren deutlicher ausgeprägt und schwerer als nach Histamin.

3. Die krampfhemmende Wirkung von *Doryl* (Carbaminoylcholinchlorid) wurde an 3 Kranken bei 8 Gelegenheiten geprüft. Dieser Stoff war dem Cardiazolkrampf gegenüber weniger wirksam als das Acetylcholin, da er nur 37% aller Krämpfe zu unterdrücken imstande war. Die schwersten vegetativen Reaktionen sind vom Doryl ausgelöst worden. In den Fällen, wo keine Krampfhemmung zustande gekommen ist, erfuhr das präkonvulsive Stadium eine auffallende Verlängerung, allerdings ohne Verkürzung der Dauer der Krämpfe. —

4. Mit dem *Amylnitrit* wurden an 5 Patienten 17 Versuche angestellt. Wir ließen die Inhalation von Amylnitrit einige Minuten vor der Darreichung des Cardiazols beginnen und nachher noch fortsetzen. Das Cardiazol wurde am Tiefpunkt der Blutdrucksenkung gegeben. Diese Verbindung hat in den seltensten Fällen von allen geprüften Mitteln die Krämpfe hinangehalten (nur zu 30%).

5. *Nikotinsäure* wurde 3 Kranken 10mal in großen Dosen und öfter in kleineren Mengen verabreicht zwecks Hintanhaltung der Krämpfe. Diese hohen Dosen haben eine sehr ausgesprochene Gefäßerweiterung an der Kopfhaut, bis zur lividen Verfärbung bewirkt und haben sogar

höchstens eine Blutdrucksenkung von 10—20 mm Ausmaß zur Folge gehabt. Wiewohl wir das Cardiazol am Höhepunkt der Wirkung — 6—10 min nach der intravenösen Injektion — verabreicht haben, konnten wir nie eine Krampfhemmung beobachten; im Gegenteil, wir hatten den Eindruck, daß die Krampfbereitschaft durch die Nikotinsäure eher erhöht wird.

6. *Nitroglycerin* wurde zur Hemmung der Krämpfe an 3 Patienten 10mal herangezogen. Die in Tabletten verabreichten heroischen Dosen haben wohl eine Blutdrucksenkung von 10—15 mm Hg bedingt, sie waren jedoch ungeeignet, die Krämpfe hintanzuhalten.

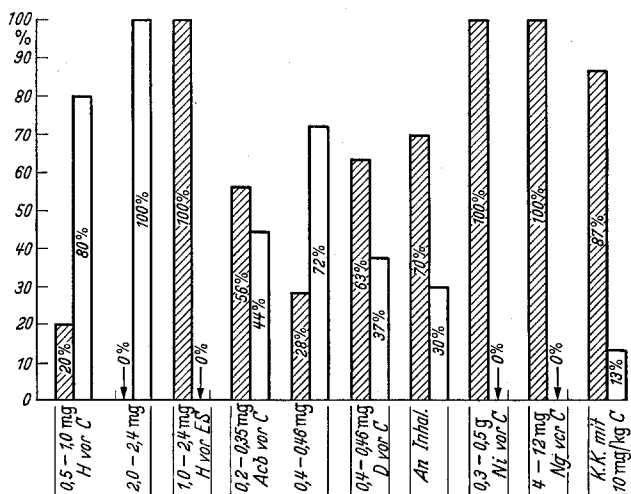


Abb. 1. ▨ = Krämpfe; □ = Hemmung; H = Histamin Dichlorhydrat; Acb = Acetylcholinbromid; D = Doryl (Carbaminoylcholinchlorid); An = Amylnitrit; Ni = Nikotinsäure; Ng = Nitroglycerin; C = Cardiazol; ES = Elektroschock; K. K. = Kontroll-Krämpfe.

7. Mit subcutan und intravenös verabreichtem *Adrenalin* (subcutan 0,8 mg; nach 15 min 0,5 mg intravenös) haben wir 2mal versucht, die krampfhemmende Wirksamkeit des Histamins durchzubringen, da Adrenalin nach den Untersuchungen von LEIBEL und HALL die Krampfbereitschaft erhöht. In beiden Fällen hat das Histamin seine krampfhemmende Wirksamkeit entfalten können.

Während des Effektes von Histamin, Acetylcholin, Carbaminoylcholin und zum Teil Amylnitrit ist der Blutdruck in unseren Versuchen ganz beachtlich gesunken. Diese Herabsetzung war nach Anwendung der Cholinabkömmlinge am meisten ausgeprägt, wo sie 65—70% betrug. Indes weist die Blutdrucksenkung weitgehende individuelle Variationen auf. So haben die von uns verwendeten Höchstdosen des Acetylcholinbromids in 4 Fällen nach anfänglicher leichter Herabsetzung eine aus-

giebige Erhöhung des Blutdruckes, eine Einengung der Hautgefäße, man könnte also sagen: eine paradoxe Gefäßreaktion ausgelöst. Dennoch erfolgte in 3 Fällen eine Krampfhemmung. Ob die von uns verabreichten Dosierungen der cerebralen Vasodilatantia während der antikonvulsiven Aktion eine Förderung oder Herabsetzung der Blutversorgung im Gehirn bewirkt haben, kann durch thermoelektrische Messungen an der Hirnoberfläche entschieden werden, wozu wir bedauerlicherweise keine Möglichkeit hatten; dies erscheint allerdings nicht unerlässlich nötig zur Klärung unserer Problematik. Es liegen nämlich Literaturbefunde vor, welche gewisse Folgerungen diesbezüglich erlauben. Auf Grund der Angaben der zuvor aufgezählten Autoren kann als sicher angenommen werden, daß die Nikotinsäure an unseren Patienten die Blutversorgung des Gehirns vermehrt hat. Nach den Untersuchungen von SÁNTHA hängt die Wirkung des Histamins auf die cerebrale Blutversorgung von zwei entgegengesetzt effektiven Faktoren ab: einerseits von der Herabsetzung des Blutdruckes, andererseits von der aktuellen Erweiterungsfähigkeit der Hirngefäße. Nach der Meinung von FORBES und Mitarbeitern bewirkt das

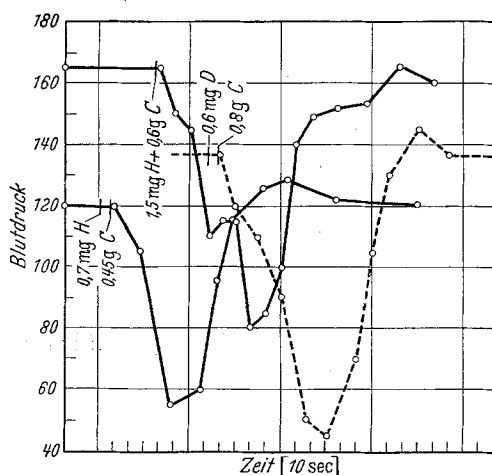


Abb. 2. Verschiedene Typen der Blutdruckänderung während der antikonvulsiven Aktion von Histamin und Doryl.
— = Histamin; ---- = Doryl.

Histamin eine erhöhte Blutversorgung des Gehirns am nicht narkotisierten Menschen. Nach Beobachtungen von SCHMIDT und HENDRIX an Katzen mittels Thermoelemente verbessert das Nitroglycerin stark, das Acetylcholin nur wenig und unregelmäßig die Zirkulation im Gehirn, wogegen das Histamin entweder vielfach nur weniger, andermal sogar verschlechternd wirkt. Ähnlich wurde von NORCROSS gefunden, daß die Blutversorgung des Gehirns nach Inhalation von Amylnitrit von über 1 min Dauer, wenn diese von einer starken Herabsetzung des Blutdruckes gefolgt war, schlechter geworden ist; kleine Histamindosen haben die Zirkulation immer ungünstig beeinflusst, ebenso initial auch das Acetylcholin, da es initial eine plötzliche Blutdrucksenkung bewirkt. Auf Grund dieser Daten nehmen wir an, daß während der antikonvulsiven Aktion hoher Acetylcholidosen mit geringer Herabsetzung des Blutdruckes die cerebrale Zirkulation wahrscheinlich nicht schlechter, sondern eher besser geworden

ist, da diesfalls die ungünstige Wirkung der starken Blutdrucksenkung entfiel. In unseren übrigen Fällen, in denen der Cardiazolkrampf durch große Dosen von Histamin, Acetylcholin, Doryl und Amylnitrit unter Auslösung

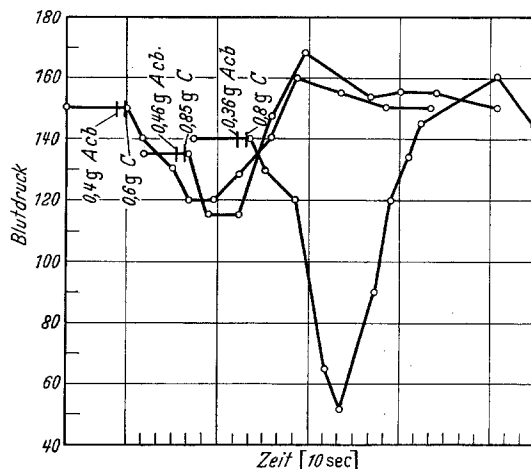


Abb. 3. Verschiedene Typen der Blutdruckänderung während der antikonvulsiven Aktion von Acetylcholinbromid.

einer raschen und ausgiebigen Blutdrucksenkung gehemmt wurde, war die cerebrale Zirkulation während des antikonvulsiven Effektes trotz

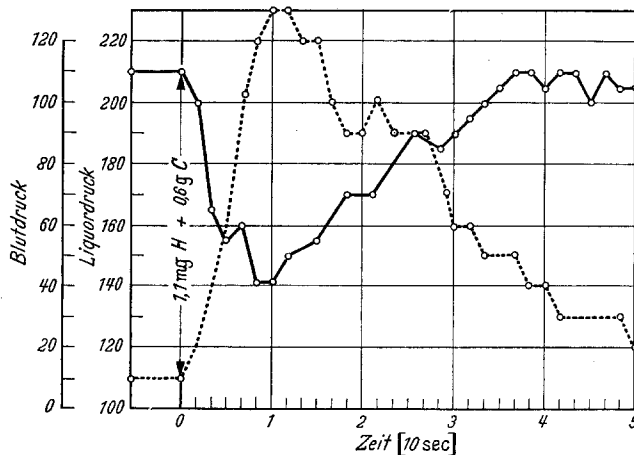


Abb. 4. Ergebnisse der gleichzeitigen Messungen von Blut- und Liquordruck während der antikonvulsiven Aktion von Histamin. = Liquordruck; — = Blutdruck.

der Erweiterung der Hirngefäße schlechter. Diesfalls bewirken nämlich die extreme Erweiterung der Arterien und Capillaren, die mächtige Blutdrucksenkung, die Schwächung der „vis a tergo“ eine Verlangsamung der

capillaren und venösen Zirkulation im Gehirn, eine venöse Stauung, die von einer Verschlechterung der Sauerstoffversorgung gefolgt ist.

Auf leicht verständliche Art führen aber diese vasculären Phänomene zugleich zur Volumsvermehrung des Gehirns und zur Verminderung der Liquorresorption, wodurch der Liquordruck erhöht wird. Diese unsere Ansicht wurde durch Messungen des Blut- und des lumbalen Liquordruckes während der Krampfhemmung durch Histamin vollauf bestätigt. Aus den Meßergebnissen konnte festgestellt werden, daß dem Sinken des Blutdrucks parallel eine starke Erhöhung des Liquordruckes folgt, welcher nach Normalisierung des Blutdruckes bald zum Niveau wie vor der Krampfhemmung zurückkehrt (Abb. 4).

II. Elektroschockkrämpfe.

Eine Hemmung der Elektrokrämpfe wurde an 7 Patienten 22 mal versucht. In 13 Fällen wurde 1,2—1,6 mg Histamin intravenös verabreicht; der Elektroschock nach 4—60 sec ausgelöst. In 9 Fällen betrug die Histamindosis 2,2—2,4 mg (intravenös); der Schock wurde nach 15—30 sec ausgelöst, zu einer Zeit, als der Blutdruck schon stark herabgesetzt war. Wir konnten nie eine Hemmung des Auftretens der Krämpfe erreichen; eine Änderung des Auftretens und Verlaufes der Krämpfe wurde nicht beobachtet. Aus diesem Grunde wurden andere Vasodilantia gar nicht versucht.

Electrencephalographische Untersuchungen.

Die Potentialänderungen im Gehirn anlässlich a) der Einspritzung der zur Krampfhemmung üblichen Histaminmenge; b) der Einwirkung subkonvulsiver Cardiazoldosen und c) der antikonvulsiven Aktion des mit Cardiazol zugleich verabreichten Histamins wurden mittels Ableitungen von Electrencephalogrammen von der Rinde studiert. Wir wollen zunächst die Aufmerksamkeit auf einige charakteristische Eigenheiten der electrencephalographischen Befunde hinlenken, da wir über ein am größeren Krankengut zu sammelndes Material später ausführlicher berichten wollen.

Die electrencephalographischen Untersuchungen wurden an jungen schizophrenen Männern durchgeführt. Während der Untersuchungen erhielten die Patienten keinerlei antikonvulsive Medikamente. Zur Untersuchung wurden Kranke, die keine Elektroschocktherapie erhalten, sowie Patienten, welche während der fortlaufenden Beobachtungszeit Elektroschockbehandlungen erhalten haben, herangezogen. Diesfalls wurden die freien Tage zwischen den einzelnen Schocks zu den Untersuchungen verwendet. Das Cardiazol und Histamin wurden rasch intravenös gespritzt; die Wirksamkeit der Dosen wurde zuvor klinisch geprüft. Zur Untersuchung wurde ein GARCEAU-Apparat mit 8 Ableitungen verwendet. Die Reihenfolge der Ableitungen ist: frontaler Pol — prämotorisches Gebiet; prämotorisches — postzentrales; postzentrales — occipitales; occipitales — oberes temporales Gebiet.

Die ersten 4 Ableitungen wurden von der rechten, die letzten 4 von der linken Hemisphäre genommen. —

(Patient ohne Elektroschocktherapie.) Die elektrische Aktivität der Rinde in der Ruhe weist keine wesentlichen Absonderheiten auf; lediglich der Einstich der Nadel hat eine Zunahme der Frequenz des Rhythmus bewirkt. Nach 1,5 mg Histamin traten anfänglich an den „wave and spike“ Komplex gemahnende große Potentialänderungen auf, welche für gewöhnlich durch subkonvulsive Cardiazoldosen ausgelöst werden. Die Wellen wurden aber allmählich langsamer und gröber; der anfängliche Ausbruch kulminierte in auffallend langsamen $\frac{3}{10}$ sec Wellen. — Nach gleichzeitiger Gabe von 550 mg Cardiazol und 1,5 mg Histamin trat etwa die gleiche elektrische Aktivität auf, die Formung der sehr langsamen großen Wellen war nur noch markanter und ausgedehnter. Ob Histamin allein oder mit Cardiazol zugleich gegeben wurde, lief die eigenartige elektrische Tätigkeit binnen 20 sec nach der Einspritzung zu Ende. Betrachtet man Abb. 1 oder 4, sieht man, daß die Blutdrucksenkung in 20 sec noch weit vom Tiefpunkt ist. Es ist einleuchtend, daß diese eigenartigen Wellen nicht als Folgeerscheinungen der durch die Blutdrucksenkung bedingten Hypoxämie im Gehirn angesehen werden können.

(Patient unter Elektroschocktherapie.) In Ruhe electroencephalographische Wellen normaler Qualität. Nach Einspritzen von 1,5 mg Histamin hat sich der Grundrhythmus kaum geändert. Nach Eingabe von 400 mg Cardiazol (subkonvulsive Dose) erfolgt eine gemischte Dysrhythmie, in der die hohen 2—3/sec „sharp wave“ Formationen und daneben Einzelspitzen sowie „wave and spike“ Potentialänderungen dominieren. Nach 550 mg Cardiazol (konvulsive Dose) und 1,5 mg Histamin sind diesfalls die hohen und sehr langsamen Wellen bei weitem nicht so ausgeprägt, wie im vorerwähnten Fall. Eine Tendenz zur Bildung langsamer Wellen besteht wohl auch diesfalls, aber diese Wellen nehmen nur ausnahmsweise eine eckige Figur an und zeigen auch keine Gruppenbildung. Die Potentialänderungen waren also mitigierter; sie zeugen dafür, daß die durch Cardiazol bedingte dysrhythmische Bereitschaft durch das Histamin eine wesentliche Dämpfung erfuhr. Die Bedeutung dieses Befundes ist durch die Tatsache betont, daß diesfalls eine verstärkte Neigung zur Dysrhythmie bestand, da eine höhere konvulsive Cardiazoldose verabreicht wurde als im vorigen Experiment.

Aus den bisherigen electroencephalographischen Untersuchungen darf die Folgerung gezogen werden, daß die krampfhemmende Dosis von Histamin eigenartige Potentialänderungen in der Rinde bewirken kann, auch in einem Gehirn mit ansonsten normaler Aktivität. Diese Potentialänderungen prägen sich deutlicher aus, wenn mit dem Histamin auch Cardiazol gegeben wird; da sie dem Tiefpunkt der Blutdrucksenkung zeitlich vorausgehen, sind sie nicht durch die Hypoxämie bedingt. Anscheinend hemmt die eigenartige celluläre Erregung und elektrische Tätigkeit, die durch Histamin in den Neuronen hervorgerufen wird, diese auf die sonst konvulsive Cardiazoldosis mit zu Krämpfen führenden Entladungen zu reagieren.

Besprechung der Ergebnisse.

Nach unseren Befunden hat von allen Vasodilantia das Histamin die ausgeprägte Fähigkeit, die Cardiazolkrämpfe zu hemmen. Demgegenüber kommt der Nikotinsäure keine krampfhemmende Wirksamkeit zu. Unsere Beobachtungen sprechen allem Anschein nach dafür,

daß die hochgradige Erweiterung der cerebralen Gefäße an sich nicht genügt zur Unterdrückung der Cardiazolkrämpfe, unabhängig davon, ob sie mit großer oder kleiner Blutdrucksenkung einhergeht. Die Änderungen der cerebralen Blutversorgung und des Blutdruckes sind mit der antikonvulsiven Wirksamkeit in keinem feststehenden Kausalitätsverhältnis. Die Hintanhaltung der supponierten Gefäßkrämpfe und Ischämie im Gehirn reicht für sich allein nicht aus, den Cardiazolkrampf zu hemmen. Ein Beweis hierfür ist, daß die Nikotinsäure, durch welche die Blutversorgung des Gehirns ausgiebig gefördert ist, keinerlei antikonvulsive Wirksamkeit entfaltet. Man darf aber auch nicht annehmen, daß die antikonvulsive Wirksamkeit von der ausgiebigen Blutdrucksenkung, also von der wahrscheinlich mit einer transitären Hypoämie vergesellschafteten Erweiterung der Hirngefäße abhinge und deren Folge wäre. Den besten Beweis hierfür liefern unsere Beobachtungen mit dem Acetylcholin; die Krämpfe wurden nämlich nicht nur durch die zur maximalen Blutdrucksenkung führenden, sondern auch durch die nach einer anfänglichen leichten Blutdrucksenkung eine ausgiebigere Erhöhung des Blutdruckes bedingenden größeren Acetylcholidosen hintangehalten, wiewohl die Änderungen der Vasomotorik und Blutversorgung im Gehirn anlässlich der zweifachen Reaktionsweise augenscheinlich weitgehend verschieden waren. Hierfür spricht auch das Verhalten von Doryl, nach dessen Verabreichung der Blutdruck immer einen maximalen Sturz aufweist und die Krämpfe bei der Mehrzahl der Proben dennoch — unter Blutdrucksenkung — aufgetreten sind¹. Aus all dem folgt, daß die krampfhemmende Wirksamkeit der sich nützlich erwiesenen Vasodilatoria in erster Linie nicht ihrem Einfluß auf die cerebrale Vasomotorik, sondern eher einem anderen gemeinsamen Effekt zuzuschreiben ist. Auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse sind wir nicht in der Lage, diese gemeinsame Wirkung näher festzustellen; dennoch können wir auf gewisse interessante Zusammenhänge hinweisen.

Bekanntlich sind das Histamin und Acetylcholin, die in unseren Untersuchungen die beste antikonvulsive Wirksamkeit entfaltet haben,

¹ Man könnte wohl denken, daß durch Histamin ein Krampf der Lungenarterien ausgelöst wird, der zur Blutstauung in der rechten Herzhälfte und zu deren akuten Dilatation führt. Infolge der Dilatation erfährt die aus der Armvene zufließende Cardiazolmenge eine stärkere Verdünnung als sonst. Aus diesem Grunde ist die Konzentration des dem Gehirn zugeführten Cardiazols zu gering, um einen Krampf auszulösen. — Diese Vorstellung ist schon aus dem Grunde nicht wahrscheinlich, weil die gefäßerweiternde Wirkung des Histamins am Menschen am meisten ausgeprägt ist; somit ist es nicht zu erwarten, daß die von uns verabreichten verhältnismäßig geringen Histaminmengen (20—30 γ je kg) am Menschen einen irgendwie bedeutungsvollen Krampf der Pulmonalgefäße auslösen würden. — Fernerhin haben wir nach der i.v. Darreichung von 1,2—1,5 mg Histamin am Röntgenschirm keine Dilatation des rechten Herzen am kardiovaskulär als gesund anzusehenden Personen beobachten können.

die Hauptvertreter der vasodilatierenden biogenen Amine. Diese Stoffe können heftige biologische Reaktionen ins Leben rufen. So werden zahlreiche Symptome der entzündlichen, der anaphylaktisch-allergischen Reaktionen von Histamin bzw. histaminartigen Stoffen ausgelöst. Histamin und Acetylcholin sind wahrscheinlich die physiologischen Stimulatoren der reticuloendothelialen und leukocytären Phagocytose. Nach neueren Untersuchungen TÖRÖS kann das Histamin auf den durch Zellmembrane erfolgenden Stoffwechsel einen auffallenden Einfluß ausüben. Uns auf diese Kenntnisse stützend glauben wir, daß die untersuchten Vasodilantia, vor allem das Histamin und Acetylcholin, ihre antikonvulsive Wirksamkeit durch eine direkte Wirkung auf die Nervenzellen bestimmter neuronaler Systeme oder durch indirekte Wirkung unter Vermittlung des autonomen Nervensystems entfalten. Diese Stoffe beeinflussen die Permeabilität der Zellmembran und die sich an der Grenzfläche der Nervenzellen oder die durch deren Ectoplasma ablaufenden physiko-chemischen Prozesse auf die Art, daß das zu den Nervenzellen gelangende Cardiazol nicht mehr fähig ist, die Zellen — in diesem Zustand — zu epileptiformen Entladungen zu reizen. Diese Annahme findet eine Stütze in einigen Arbeiten, nach denen die physiko-chemischen Änderungen der Zellmembran als die wichtigsten präkonvulsiven Ereignisse anzusehen sind. Nach AIRD und GURCHOT üben die vitalen Lipide, welche die Permeabilität der Zellmembran am tiefgreifendsten beeinflussen, einen wesentlichen Einfluß auf die Krampfschwelle der Nervenzelle aus. Nach SPIEGEL und SPIEGEL-ADOLF werden die Krämpfe durch Metrazol und Insulin auf die Art ausgelöst, daß sie die Ionenkonzentration auf der Oberfläche der Nervenzellen ändern und hiermit die Permeabilität der Zellmembran erhöhen. Die antikonvulsiven Stoffe wirken hingegen durch Dichtung der Membran. Als Ursache der Krämpfe wird von CICCARDI das Freiwerden von Na-Ionen und die darauffolgende Depolarisierung der Nervenzelloberfläche angesehen. Nach KNAPP ändert die cerebrale Wasserretention die Permeabilität der Nervenzellenmembran und löst hierdurch die epileptischen Entladungen aus.

Wir nehmen an, daß die krampfhemmende Wirksamkeit der Vasodilantia sich gleich der Histaminartigkeit ihrer Wirkung auf die Membran der Nervenzelle verhält. Daher wirkt das Histamin am stärksten antikonvulsiv; die Nikotinsäure, das Nitroglycerin, denen keine histaminartige Wirkung zukommt, hemmen am wenigsten die Krämpfe.

Aus unseren vorangehenden Darlegungen folgt, daß das Cardiazol entweder unmittelbar oder durch mittels des autonomen Systems übergebenen Stimuli die Funktionen der Zellmembran beeinflußt und hierdurch den Krampfanfall auslöst und nicht durch Gefäßkrampf und Ischämie im Gehirn.

Die Tatsache, daß es uns nicht gelungen ist, die Elektrokrämpfe mit Histamin zu unterdrücken, weist darauf, daß die zum Elektrokrampf führenden Prozesse in den Nervenzellen sich nicht nur in quantitativer, sondern auch in qualitativer Hinsicht von den präkonvulsiven Änderungen auf Cardiazoldarreichung unterscheiden.

Es steht dafür, unsere Ergebnisse mit den Befunden von CHURCHILL und GAMMON (1949) zu vergleichen. Die genannten Autoren haben die Wirkung der Antihistamine (Pyribenzamin, Benadryl) auf die Krämpfe und die electrencephalographischen Wellen bei petit mal und fokaler Epilepsie geprüft. Nach ihren Befunden fördert das Pyribenzamin die Krampfbereitschaft, erhöht die Zahl der petit mal Anfälle und löst auch Krämpfe aus. Durch Benadryl wurde die Zahl der petit mal Anfälle verringert, auf der anderen Seite die Krampfbereitschaft jedoch auf die gleiche Weise erhöht wie durch Pyribenzamin. Die intravenös verabreichten Antihistamine provozieren epileptiforme dysrhythmische Entladungen, die electrencephalographisch gut zu verfolgen sind. CHURCHILL und GAMMON neigen zur Annahme, daß die von ihnen angewandten Antihistamine nicht etwa durch einen humoralen Effekt, wie z. B. Anti Acetylcholin Aktivität, sondern durch unmittelbare Beeinflussung gewisser neuronaler Systeme im Gehirn die Krampfbereitschaft erhöhen und Krämpfe auslösen. Ihre Beobachtungen bilden eine willkommene Ergänzung der unsrigen, mit denen sie in bester Übereinstimmung sind. Der Nachweis der Krampfhemmung durch Histamin und der Krampfförderung durch Antihistamine demonstriert den Histamin-Antihistamin-Antagonismus auf einem weiteren Gebiet.

Letzten Endes glauben wir, daß unsere Beobachtungen eine Erklärung unserer früher veröffentlichten Erfahrung (KAJTOR, 1949) zulassen, wonach durch intravenöse Gabe von Histamin gewisse vasculäre Kopfschmerzen prompt, mitunter dauerhaft zu coupieren sind. Die Anfälle von vasculären Kopfschmerzen sind nämlich als dysrhythmische Entladungen seitens des autonomen Nervensystems vom Gesichtspunkte der cellulären Pathophysiologie sicherlich mit den cerebralen dysrhythmischen Entladungen verwandt, welche zu epileptischen Krampfanfällen führen, so auch mit dem Cardiazolkrampf. So ist es verständlich, daß das Histamin, das fähig ist, den Cardiazolkrampf hintanzuhalten, auch zur Unterdrückung der vegetativen dysrhythmischen Entladungen, die zum vasculären Kopfschmerz führen, geeignet ist in gewissen Fällen und somit die Schmerzen prompt coupiert.

Zusammenfassung.

Die antikonvulsive Wirksamkeit großer Dosen von Histamin und anderen hochwirksamen Vasodilantia wurde am Menschen gegen Cardiazol- und Elektrokrämpfe geprüft. Gegen den Cardiazolkrampf

erwies sich das Histamin als am besten wirksam, wogegen es gegen Elektrokrämpfe vollständig versagt. Die Nikotinsäure hat keinerlei antikonvulsive Wirksamkeit. Die krampfhemmende Aktion des Histamins ist proportional der Dosierung und von sehr kurzer Dauer. Die antikonvulsive Aktion von Histamin und den anderen Vasodilantia ist keine Folge der cerebralen Gefäßerweiterung oder der Verbesserung bzw. Verschlechterung der Zirkulation im Gehirn. Die Hemmung der Cardiazolkrämpfe ist auf eine unmittelbare Wirkung auf die Nervenzellen gewisser neuronaler Systeme oder auf eine durch das autonome Nervensystem vermittelte indirekte Wirkung zurückzuführen. Ein ähnlicher Wirkungsmechanismus ist bei der prompten Coupierung gewisser Paroxysmen von vasculären Kopfschmerzen am Werk. Die mitgeteilten Beobachtungen stehen in guter Übereinstimmung mit der Angabe, daß Antihistamine die Krampfbereitschaft erhöhen; somit können Krampferregung und -hemmung ein weiteres Gebiet des Histamin-Antihistamin-Antagonismus bilden. —

Literatur.

- ARING, CH. D., et AL.: Arch. of Neur. **46**, 649 (1941). — AIRD, R. B., CH. GURCHOT: Arch. of Neurol.: **42**, 491 (1939). — CICARDO, C. H.: J. nerv. Dis. **101**, 527 (1945). — CONDORELLI, L.: Med. Klin. **1940**, I 131. — CHURCILL, J. A., and G. D. GAMMON: J. A. M. A. Vol. **141**, 18—21, Sept. 3. 1949. — DRIPPS, R. O., and M. G. LARRABEE: Arch. of Neurol. **44**, 684 (1940). — FORBES, H. S., H. G. WOLFF and S. COBB: Amer. J. Physiol. **89**, 266 (1929). — FURTADO, D.: Revue neur. **74**, 138 (1942). — GANELINA, I. E.: Klin. Med. (russ.) **4**, 51 (1948). — GUTTMANN, E., and F. REITMANN: J. ment. Sci. **85**, 787 (1939). — HAJÓS, K., u. Ö. RAJKA: Asthma, Ekzema, Allergia. 1944. Bp. 86. o. — KAJTOR, F.: Mschr. Psychiatr. **118**, 3/4, 228 (1949). — KNAPP, A.: Zbl. inn. Med. **1941**, 825. — LEIBEL, B., and G. E. HALL: Amer. J. Psych. **95**, 553 (1938). — MEDUNA, L.: Psychiatr. Bl. (holl.) **5/6**, 1 (1938). — MOORE, M. T.: Arch. int. Med. **65**, 1 (1940). — MERLINI, D.: Arch. Farmacol. sper. **72**, 139 (1941). — NORCROSS, N. C.: Arch. of Neur. **40**, 291 (1938). — OSTERWALD, K. H.: Arch. Path. u. Pharmacol. **198**, 245 (1941). — PENFIELD, W., K. SÁNTA and A. CIPRIANI: J. Neurophysiol. **2**, 257 (1939). — PUTNAM, T. J., and H. H. MERRITT: Arch. of Neur. **45**, 504 (1941). — POPKIN, R. J.: Amer. Heart. J. **18**, 697 (1939). — RISER, M., et AL.: C. r. Soc. Biol. Paris **131**, 603 (1939). — RISZ, SZ. M.: Klin. Med. (russ.) **4**, 3 (1948). — SÁNTA, K.: Arch. f. Psychiatr. **109**, 2, 128 (1939). — Psychiatr.-neur. Wschr. **41**, 18, 1 (1939). — SCHÄFFER, H.: Paris méd. **21**, 445 (1936 I). — SCHUMACHER, G. A., and H. G. WOLFF: Arch. of Neur. **45**, 206 (1941). — SCHMIDT, C. F., and J. P. HENDRIX: Proc. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. **18**, 229 (1937). — SPIEGEL, E. A., and M. ADOLF SPIEGEL: J. nerv. Dis. **93**, 750 (1941). — TÖRÖ, I.: persönliche Mitteilung. — VLASZOV, K. F.: Klin. Med. (russ.) **4**, 40 (1948). — WATTERSON, D. J., and R. McDONALD: J. ment. Sci. **85**, 392 (1939). — WHITEHEAD, R. W., K. NEUBÜRGER, K. RUTLEDGE and W. SILCOTT: Amer. J. med. Sci. **199**, 352 (1940). — YASUKOTI, G., and H. MUKASA: Fukuoka acta med. **34**, 4, 29 (1941).

Dr. FRANZ KAJTOR, Debrecen, Ungarn (Universitätsklinik).