

Aus der Neurochirurgischen Abteilung der Universität Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. T. RIECHERT).

Experimentelle Untersuchungen über Krampfverlängerung durch Sauerstoff und Adrenalin: Dauerkrämpfe nach einmaliger elektrischer Reizung oder Cardiazolgabe*.

Von
HUGO RUF.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. März 1951.)

Die Erforschung des epileptischen Anfalls hat durch die Häufigkeit der traumatischen Epilepsie bei Hirnverletzten des letzten Weltkrieges und durch die Schockbehandlung in der Psychiatrie große Bedeutung gewonnen.

Der Entstehungsmechanismus des epileptischen Anfalls ist noch völlig unklar. Mit verschiedenen Mitteln versuchte man, den Anfallsablauf zu beeinflussen. LENNOX und GIBBS²³ haben zuerst die Hemmung der kleinen Anfälle durch CO₂ nachgewiesen und verschiedene andere Mittel untersucht. Diese Befunde haben die Forschungsrichtung zahlreicher Autoren, vorwiegend in den angelsächsischen Ländern^{12, 13, 25}, stark beeinflußt. In der Literatur findet man meist nur Angaben über *anfallshemmende* Substanzen oder Mechanismen und Mitteilungen der Erscheinungen anfallsauslösender Gifte.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich vorwiegend mit *anfallsfördernden*, natürlich im Körper vorkommenden Substanzen, insbesondere der Beeinflussung der Anfallsentstehung und -verlängerung durch Sauerstoff und Kreislaufmittel.

Der Krampfanfall sowie der unter den üblichen Bedingungen ausgelöste Elektro- und Cardiazolkrampf dauert höchstens 1½ min. Das EEG zeigt nach Anfallsende eine elektrische Ruhe^{6, 20, 21}, die als Erschöpfung des Hirns aufgefaßt wird.

Bei der Entwicklung anfallsfördernder und -verlängernder Bedingungen leitete mich die Arbeitshypothese, daß unter günstigen Bedingungen das Hirn solange befähigt sei, Krampfströme zu produzieren, wie es die allgemeinen physiologischen Verhältnisse ermöglichen. Die Auswertung folgender Beobachtungen führte weiter: Einerseits bestehen im Anfall

* Herrn Dr. rer. nat. HANSHEINZ MICHLER, der den phys.-techn. Teil bearbeitete und bei den sehr mühevollen Versuchen geholfen hat, danke ich sehr herzlich.

infolge der allgemeinen Verkrampfung ein Stimmritzenverschluß und ein Sistieren der Atmung, so daß gegen Ende des Anfalls infolge eines hochgradigen Sauerstoffmangels eine schwerste Cyanose einsetzt. Andererseits besteht während des epileptischen Anfalls der höchste Energieumsatz, den der Körper überhaupt zu leisten imstande ist. Im Gehirn erzeugen die maximalen Entladungen mit einem bis um das Fünffache²⁰ gesteigerten, elektrischen Energiewechsel extrem vermehrte zentrale, im Körper die Muskelkrämpfe gesteigerte, periphere Stoffwechselvorgänge. Aus diesem beim Anfallsablauf bestehenden Mißverhältnis zwischen dem vorhandenen Energievorrat und der enormen Energieabgabe folgerten wir:

1. Daß der epileptische Anfall infolge des Sauerstoffmangels und des Fehlens der für den Stoffwechsel nötigen Substanzen enden müsse.

2. Daß für die Fortsetzung des Anfalls eine fortlaufende Zufuhr von Sauerstoff und eine ausreichende Hirndurchblutung nötig sei. Diese Vorstellung stand zum Teil ganz im Gegensatz zu den zahlreichen experimentellen Arbeiten^{24, 26}, die darauf abzielten, das Hirn asphyktisch zu machen und damit anfallsfördernde Mechanismen zu finden. Weit verbreitet ist immer noch die Ansicht KUSSMAULS²² und SPIELMEYERS³⁶, daß ein Spasmus der Hirngefäße den Anfall verursache.

Meine experimentellen Ergebnisse zeigten die Richtigkeit unserer Ansicht. Es gelang durch Sauerstoff und Kreislaufmittel, pausenlose Dauerkämpfe bis zu 1 Std 37 min auf einen einzigen elektrischen Reiz hin auszulösen³². Damit wird auch die bisher völlig ungeklärte elektrische Ruhe nach dem Krampfanfall verständlicher. Weiter ergaben die Untersuchungen, daß Adrenalin ein den Krampfanfall unterstützender Faktor ist. JUNG²⁰ hat den hirnelektrischen Befund der einzelnen Hirnregionen während des Elektrokrampfes genau beschrieben. Unsere Untersuchungen schließen an diese Ergebnisse an, beschäftigen sich jedoch vorwiegend mit den Bedingungen und Befunden langdauernder Krampfanfälle beim Elektro- und Cardiazolkrampf*.

Methodik.

Die Untersuchungen wurden an 51 Katzen vorgenommen. Im ganzen wurden 1096 Elektroschocks ausgelöst und registriert. Bei 25 Tieren wurden meist im Anschluß an Elektrokrämpfe Cardiazolschocks registriert.

Die elektrische Auslösung der Krampfanfälle wurde mit dem Siemens-Konvulsator wie beim Menschen in der von JUNG²⁰ angegebenen Art erzeugt. Bei einem Teil der Versuche wurden mit HESSschen Elektroden in verschiedenen Regionen lokalisierte Reize mit einem von der Firma Siemens-Reiniger gebauten Reizgerät gesetzt, das ein unsymmetrischer Multivibrator mit nachfolgender Verstärkerstufe ist, bei dem sich Impuls- und Pausendauer getrennt regeln lassen.

* Herrn Prof. JUNG danke ich für methodische Hilfe und Beratung bei der Ableitung und Ermöglichung der Hilfsmittel seiner Abteilung für klinische Neurophysiologie.

Die Ableitung der Hirnströme wurde mit der zuerst von HESS¹⁶ für die sub-corticale Reizung und Ausschaltung entwickelten Methode und der später von JUNG²⁰ angegebenen Modifikation vorgenommen. Die 0,3 mm dicken Elektroden hatten eine 0,2—0,5 mm blanke Spitze und einen Elektrodenabstand von 3 mm. Es wurden nur bipolare Ableitungen gemacht. Die Ableitungselektroden wurden von H. MICHLER weiter verbessert. Eine von ihm entwickelte geerdete Ringelektrode hat sich zur Beseitigung der Einstreuung von Muskelaktionsströmen sehr bewährt.

Die Registrierung der Hirnströme wurde mit dem mechanischen Vierfachschreiber von SCHWARZER³⁵ und einer Zeitkonstante von 0,05 sec vorgenommen. Bei einem Teil der Versuche wurde vor dem Differentialverstärker ein Schalter angebracht, der eine achtfache Registrierung in vier verschiedenen Positionen ermöglichte.

Von folgenden Regionen wurde abgeleitet: Cortex motor., medialer und lateraler Thalamus, Caudatum, Ammonshorn, Kleinhirnrinde, Nucleus dentatus des Kleinhirns, Medulla oblongata, Rückenmark, Nerv und Muskel.

Bei 15 Versuchen wurde mit dem EEG gleichzeitig der Blutdruck von der A. carotis bei insgesamt 236 Elektrokrämpfen geschrieben. Die Elektrodenlage wurde durch Serienschritte kontrolliert. Das von HESS angegebene Tierbrett wurde für unsere Versuche abgeändert, da der Hals, der Nacken, die Hinterbeine und der Rücken für operative Eingriffe während des Versuchs frei sein müssen.

Die Untersuchungen und die gesamten operativen Eingriffe (auch die Laminektomie, die Decerebrierung und Dekapitierung) werden während und in direktem Anschluß an Elektroschocks vorgenommen. Es ist wichtig, alle Operationen ohne Narkose durchzuführen, da die Narkose eine starke Veränderung der Hirnpotentiale macht.

Die *Laminektomie* wird so ausgeführt, daß während des ersten Elektroschocks die Haut, die Muskulatur und die Dornfortsätze entfernt werden. Die Operation kann etwa $\frac{1}{2}$ —1 min nach Krampfende weitergeführt werden, ohne daß das Tier irgendeine Schmerzreaktion zeigt. Während des zweiten Elektroschocks werden zwei Wirbelbögen entfernt. Die Eröffnung der Dura wird in direktem Anschluß an einen Elektroschock ausgeführt.

Die *Hirnstammdurchtrennung* in Höhe der Vierhügelplatte wird erst nach Einfügung der Elektroden vorgenommen, um die Hirnpotentiale vor und nach der Operation untersuchen zu können. Nach der Dekapitierung (*Encéphalé isolée*)⁷ wird die künstliche Atmung mit einer von uns gebauten Atempumpe³³ durchgeführt. Bei künstlicher Beatmung durch Sauerstoffinsufflation, d. h. ohne Anschluß an die Atempumpe, wobei der Thorax nicht bewegt wird, leben die Tiere nach eingetretener Atemlähmung mindestens $\frac{1}{2}$ Std.

Die Tiere lagen zwischen 8—16 Std im Versuch. Diese lange Versuchsdauer ist zum Teil durch die Ruhezeit, die nach größeren operativen Eingriffen zur Schonung der Tiere erforderlich ist, verursacht. Außerdem sind zur Erzeugung von Dauerkämpfen längere Pausen zwischen den Krampfanfällen nötig.

Ergebnisse.

Die Anfallsdauer hängt von der Hirndurchblutung und von der Sauerstoffversorgung ab. Der Krampfanfall dauert unter normalen Bedingungen höchstens 100 sec. Gibt man Kreislaufmittel, so läßt sich der Anfall auf 3 min verlängern. Bei tracheotomierten Tieren kann bei guten Kreislaufverhältnissen ohne Sauerstoffzufuhr die Anfallsdauer bis 13 min betragen (Abb. 1).

Elektrolkrampf von 13 min 45 sec Dauer.

Ein Reiz. Atmung durch Tracheotomie. Keine Sauerstoffzufuhr. Verlängerung durch 3 Adrenalininjektionen von je 0,15 mg Abstand von 4 min.

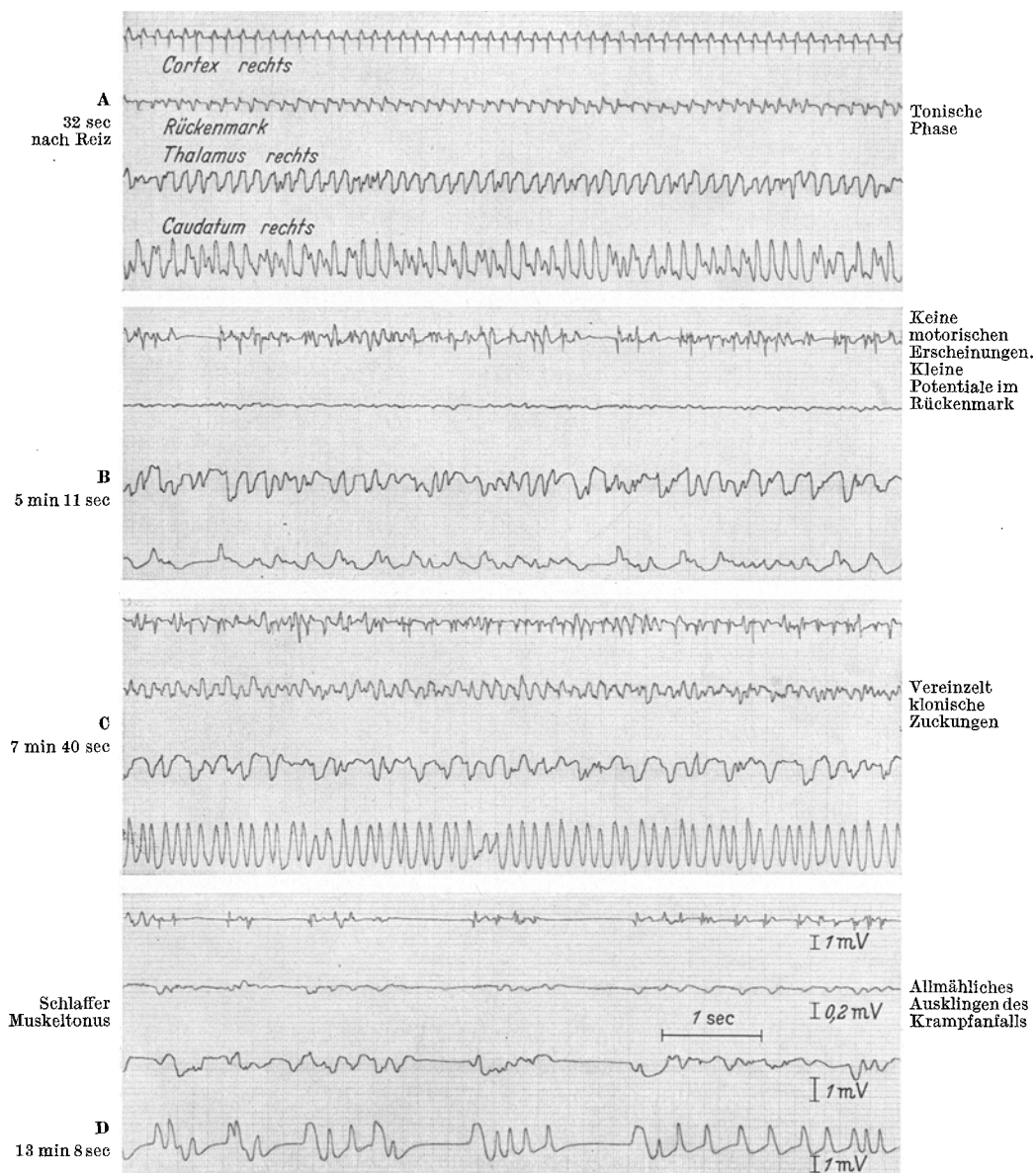


Abb. 1 A-D.

Zur weiteren Verlängerung des Anfalls ist Zufuhr von Sauerstoff nötig. Es sind nur kräftige Tiere mit gutem Kreislauf für die Erzeugung langdauernder Krämpfe geeignet. Wir sprechen im folgenden von *verlängerten Krämpfen*, wenn die Anfälle über 100 sec bis 3 min dauern, von *Dauerkrämpfen* bei Krampfanfällen über 3 min Dauer. Sorgt man bei schwachen Tieren für ausreichende Kreislaufverhältnisse und reichliche Sauerstoffgabe, dann kann man Elektrokrämpfe bis zu 10 min erhalten.

Die Sauerstoffzufuhr verlängert sehr deutlich das tonische Stadium. Nach Auswertung der Hirnpotentiale findet gerade im tonischen Stadium der größte Energieverbrauch statt²⁰. Die Krampffähigkeit der einzelnen Hirnregionen bzw. die Bereitschaft zu Anfällen vorwiegend in einer Schockserie hängt von der Struktur der Nervenzellen, der Hirndurchblutung und der Entladungsbereitschaft ab. Die Großhirnrinde ist gegen Durchblutungsstörungen^{4, 5, 8, 42} am empfindlichsten. Neben der besonderen Struktur der Rinde spielt sicher die Weglänge der Gefäße eine große Rolle. Dann folgen in der Empfindlichkeit die übrigen, vor allem vom Carotiskreislauf versorgten Hirnregionen.

Eine besonders gute Durchblutung hat offenbar das Kleinhirn, das bei der fortlaufend hohen Spannungsproduktion in der Ruhe, die einem gesteigerten Stoffwechsel entspricht, wahrscheinlich den Stoffwechsel besonders gut ökonomisch steuert, d. h. bei einer hohen Aktivität wenig verbraucht. Diese Voraussetzungen ermöglichen offenbar im Kleinhirn eine ständige Produktion von Krampfströmen^{32a}.

In folgender Tabelle (S. 103) ist die Beziehung von Krampfdauer zu verschiedenen Bedingungen, unter denen eine Krampfverlängerung entsteht, dargestellt.

Interessant ist die Tatsache, daß über 13 min dauernde Krämpfe nach elektrischem Reiz bei Sauerstoff- und Adrenalingabe lediglich bei vorheriger Injektion von Pervitin (durchschnittliches Tiergewicht 3—4 kg) auftreten, während durch Pervitin (3 mg) allein keine Krämpfe entstehen.

JUNG²⁰ hat die Hirnpotentiale der einzelnen Hirnregionen in der Ruhe und im Krampf nach einem von TÖNNIES³⁸ angegebenen Vorschlag in mV/sec ausgerechnet und den Energiewechsel in Zahlen ausgedrückt.

Abb. 1 **A—D**. Katze 37. 16. Elektrokrampf **A** 32 sec nach Reiz tonische Phase, cortical motor. rechts regelmäßige Krampfantladungen von 7/sec und 1,5 mV. Im Rückenmark Rhythmen von 8/sec, bis 0,3 mV. Im Thalamus und Caudatum ähnliche Grundfrequenz; **B** 5 min 11 sec. Es bestehen keine motorischen Erscheinungen mehr. Im Rückenmark nur noch kleine Potentiale. Cortical unregelmäßige Frequenzen, bis 2 mV; **C** 7 min 40 sec. Vereinzelt klonische Zuckungen. Zunahme der Frequenz im Rückenmark. Im motor. Cortex Frequenzen über 10. Im Caudatum regelmäßige Entladungen um 7 mit Amplituden bis 3 mV; **D** 13 min 8 sec. Allmähliches Ausklingen des Krampfanfalls bei schlaffem Muskeltonus. Die in Gruppen auftretenden Krampfpotentiale gehen 13 min 45 sec nach Krampfbeginn in eine elektrische Ruhe über. Nur im Thalamus finden sich langsame Schwankungen von 0,5 mV mit einer Grundfrequenz um 1.

Die Beeinflussung des Elektrokampfes durch Zufuhr von Sauerstoff während des Anfalls.

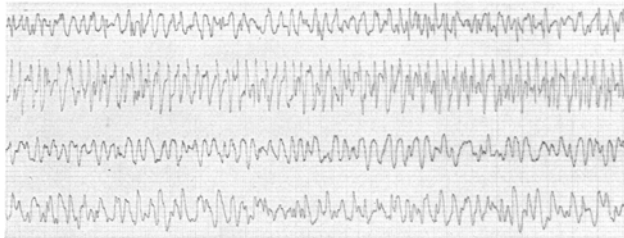
Ohne Sauerstoff



5. Elektrokampf
300 mA, 0,3 sec.
Nur geringe mo-
torische Erschei-
nungen bei Feh-
len des tonischen
Stadiums

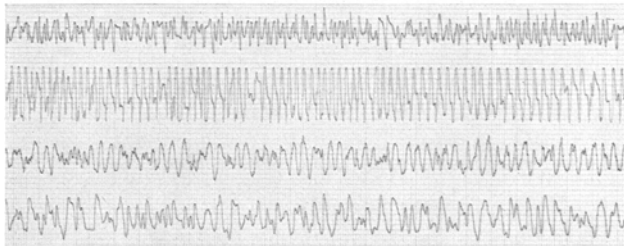
A
11 sec
nach Reiz

18 sec nach
Sauerstoffzufuhr



Deutliche
Zunahme der
Krampf-
potentiale.
Tonisch-
klonischer
Krampf nach
Sauerstoff

B
51 sec
nach Reiz



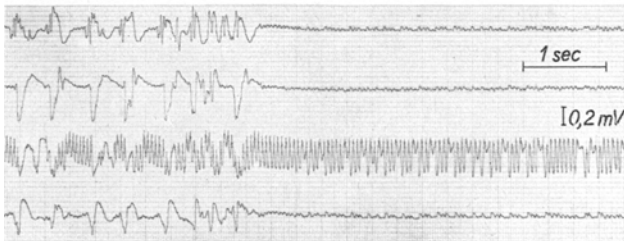
Verlängertes
Uhrwerk-
stadium

C
70 sec



Im Thalamus
Auftreten von
hochfrequenten
Abläufen

D
1 min 58 sec



Nachentladung
des Thalamus
mit Frequenzen
um 20 je sec mit
Einstreuung in
die übrigen Ab-
leitungen

E
2 min 9 sec

Abb. 2 A—E.

Hierbei ergibt sich für die Großhirnrinde die größte, für das Kleinhirn die geringste Steigerung des Energiewechsels im Anfall gegenüber der Ruheaktivität.

Tabelle 1. *Tabellarische Übersicht über die Krampfverlängerung durch Tracheotomie, Kreislaufmittel und Sauerstoff.*

Zahl der Elektrokrämpfe	Bedingungen der Krampfverlängerung	Krampfdauer
860	Normale Bedingungen und bei Tracheotomie	bis 100 sec
25	Kreislaufmittel im Anfall	100 sec bis 3 min
18	Sauerstoffinsufflation im Anfall	100 sec bis 3 min
5	Adrenalingaben im Anfall bei Tracheotomie ohne Sauerstoff	100 sec bis 13 min
68	Kreislaufmittel und Sauerstoffinsufflation im Anfall	100 sec bis 1½ Std
120	Verschiedene Bedingungen	20 sec bis 3 min

Die Beeinflussung des Krampfanfalls durch Tracheotomie, Sauerstoff und Kreislaufmittel.

Es gelang, Elektrokrämpfe durch Adrenalingaben im Anfall bei Tracheotomie ohne Zufuhr von Sauerstoff bis zu 13 min zu verlängern (Abb. 1). Das Tier atmete 1 min nach Anfallsbeginn wieder spontan. Dieses Beispiel zeigt die starke Abhängigkeit der Krampfdauer von den Kreislaufverhältnissen bei Tracheotomie.

Bei einem erschöpften Tier mit schlechtem Kreislauf kann ein Elektrokrampf mit geringen Entladungen durch Sauerstoffinsufflation im Anfall in einen heftigen tonisch-klonischen Zustand mit deutlicher Anfallsverlängerung übergehen (Abb. 2). Dieses Beispiel soll die starke Abhängigkeit des Anfallsablaufs von der Größe der Sauerstoffkonzentration im Blut darstellen.

Bei guten Kreislaufverhältnissen lassen sich ohne Tracheotomie mit Herz- und Gefäßmitteln Krämpfe bis zu 3 min Dauer erreichen.

Abb. 2 A—E. Katze 30. A Der 5. Elektroschock (300 mA, 0,3 sec) zeigt ohne Sauerstoff bei einem schwachen Tier zu Beginn des Anfalls nur eine geringe motorische Reaktion. Den klonischen Entladungen entsprechen vereinzelte Zuckungen bei völligem Fehlen des tonischen Stadiums. Die vor dem 5. Elektrokrampf durchgeführten 4 Elektroschocks zeigten nur klonische Entladungen und dauerten 20—30 sec. B 33 sec nach Reizende wird durch die Tracheotomiekanüle Sauerstoff gegeben, da die motorischen Erscheinungen verschwinden und der Anfall zu Ende zu gehen scheint. 18 sec nach Sauerstoffzufuhr entsteht ein starker tonisch-klonischer Krampf, der nach 70 sec (C) ein deutlich verlängertes Uhrwerkstadium zeigt; D nach 1 min 50 sec treten im Thalamus hochfrequente Abläufe auf, die in die langsamen Abläufe eingestreut sind; E nach 2 min 9 sec endet der Krampf mit einer verlängerten Nachentladung im Thalamus, die in die übrigen Ableitungen einstreut.

*Elektrokrampf von 14 min Dauer. Lokalisierte Reizung des Ammonshorns links.
Sauerstoff- und Adrenalingabe im Anfall.*

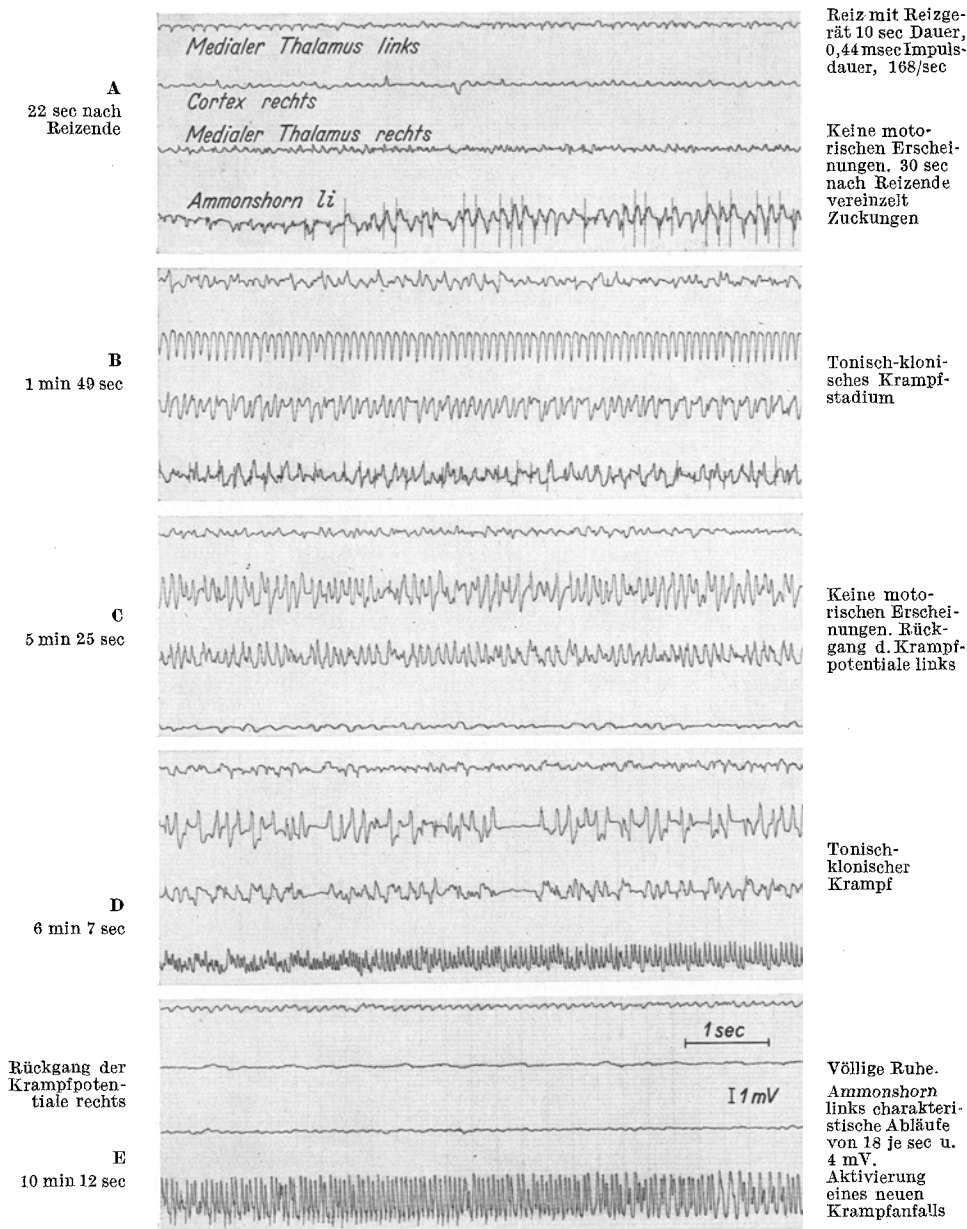


Abb. 3 A-E.

Der Dauerkrampf nach diffusem elektrischen Reiz.

Der Anfall beginnt wie der unter den üblichen Bedingungen ausgelöste Elektroschock³². Das tonische Stadium ist deutlich verlängert, die regelmäßigen Entladungen des Uhrwerkstadiums dauern 1 min. Erst nach 100 sec beginnt der tonisch-klonische Zustand, der 2½ min nach Anfallsbeginn in den typischen Klonus übergeht. In der 3. min verschwinden die motorischen Erscheinungen. Die Gliedmaßen sind völlig schlaff. Es treten in der folgenden Zeit nur noch im Rhythmus der Klone vereinzelt Zuckungen auf. Es besteht daher eine Blockierung der synaptischen Übertragung auf dem Wege zum Muskel. Nach 20—30 min prägt sich eine Krampfherdwanderung von einer Hirnhälfte zur anderen aus. Auf 0,1 mg Adrenalin* entsteht eine deutliche Aktivierung der Krampfstromabläufe, die sich in einer Zunahme der Amplitude und der Frequenz darstellt. Diese Dosis ist ohne krampferregende Wirkung, wie in Kontrollen festgestellt wurde. Es ist bemerkenswert, daß nach einer Krampfdauer von einer halben Stunde auf Adrenalin keine blutdrucksteigernde Wirkung mehr eintritt. Die längsten Pausen elektrischer Ruhe dauern während des ganzen Anfalls 2 sec.

Der Dauerkrampf nach lokalisiertem elektrischen Reiz.

Der mit einem Multivibrator ausgelöste lokalisierte Reiz ist die beste elektrische Methode, Dauerkrämpfe mit einer ausgesprochenen Neigung zur Krampfherdbildung zu erzeugen (Abb. 3). Der Anfall springt langsam an. Zunächst ist das gereizte Gebiet in Erregung und versetzt bei subcorticaler Reizung die Hirnrinde und bei Hirnrindenreizung subcorticale Gebiete derselben Seite in einen Kramp fzustand. Diese erregen

* Alle Medikamente sind pro Tier (3—4 Kilo) angegeben.

Abb. 3 A—E. Katze 51, 46. Lokalisierte Reizung, fortlaufende Zufuhr von Sauerstoff. Während des Anfalls 4 Adrenalin-Injektionen von je 0,1 mg. Reizung des linken Ammonshorns mit einem Reizgerät und folgenden Werten: 16 V, 10 sec lang, Periodendauer 0,44 msec, 168/sec. Gleichzeitig Registrierung des Blutdruckes mit Werten von 120—160 mm Hg. Der Krampf beginnt ohne klinische Erscheinungen. Registrierung nach der 1. sec. Die Aktivität im Ammonshorn links erscheint erst in der 12. sec. Da die gleichen Elektroden für die Reizung und Ableitung verwendet wurden, ist nicht zu entscheiden, wieviel von der 12 sec dauernden elektrischen Ruhe im linken Ammonshorn durch Übersteuerung und infolge der lokalen Veränderung um die gereizte Elektrodenstelle verursacht ist. A 22 sec nach Reiz entstehen im Ammonshorn Potentiale von 4 mV, übrige Hirnregionen noch kleine Potentiale. Keine klinischen Erscheinungen. Nach 30 sec vereinzelt Zuckungen; B Nach 1 min 40 sec plötzliches Einsetzen eines tonisch-klonischen Krampfanfalls. Cortical motor. rechts Uhrwerkstadium mit einem Rhythmus von 10/sec und Amplituden bis 2,5 mV. Die Aktivität ist auf der linken Hirnhälfte zurückgegangen. 3 min nach Reiz klinische Ruhe; C Nach 5 min 25 sec weiterer Rückgang der Krampfpotentiale links. Keine motorischen Erscheinungen; D 6 min 7 sec. Nach einigen vorausgehenden Klone plötzliches Einsetzen eines tonisch-klonischen Stadiums. Starke Verdichtung der Potentiale im Ammonshorn links mit einer Frequenz um 18 und Amplituden bis 2 mV. Die motorischen Erscheinungen klingen nach 40 sec ab. 8 min nach Reiz ein erneutes tonisch-klonisches Stadium; E 10 min 12 sec. Keine klinischen Erscheinungen. In der rechten Hemisphäre Rückgang der Krampfpotentiale. Im Ammonshorn links für diese Region charakteristische Abläufe von 18/sec und 4 mV. Die starke Aktivität im Ammonshorn führt zu einem neuen tonisch-klonischen Stadium, das etwa 1 min anhält. Von der 12. min an keine motorischen Erscheinungen mehr. Der Anfall klingt nach 14 min 17 sec langsam ab und geht direkt in eine verlangsamte Eigenaktivität über.

Cardiazoldauerkampf von 33 min Dauer, 2,0 Cardiazol. Verlängerung durch Sauerstoff.

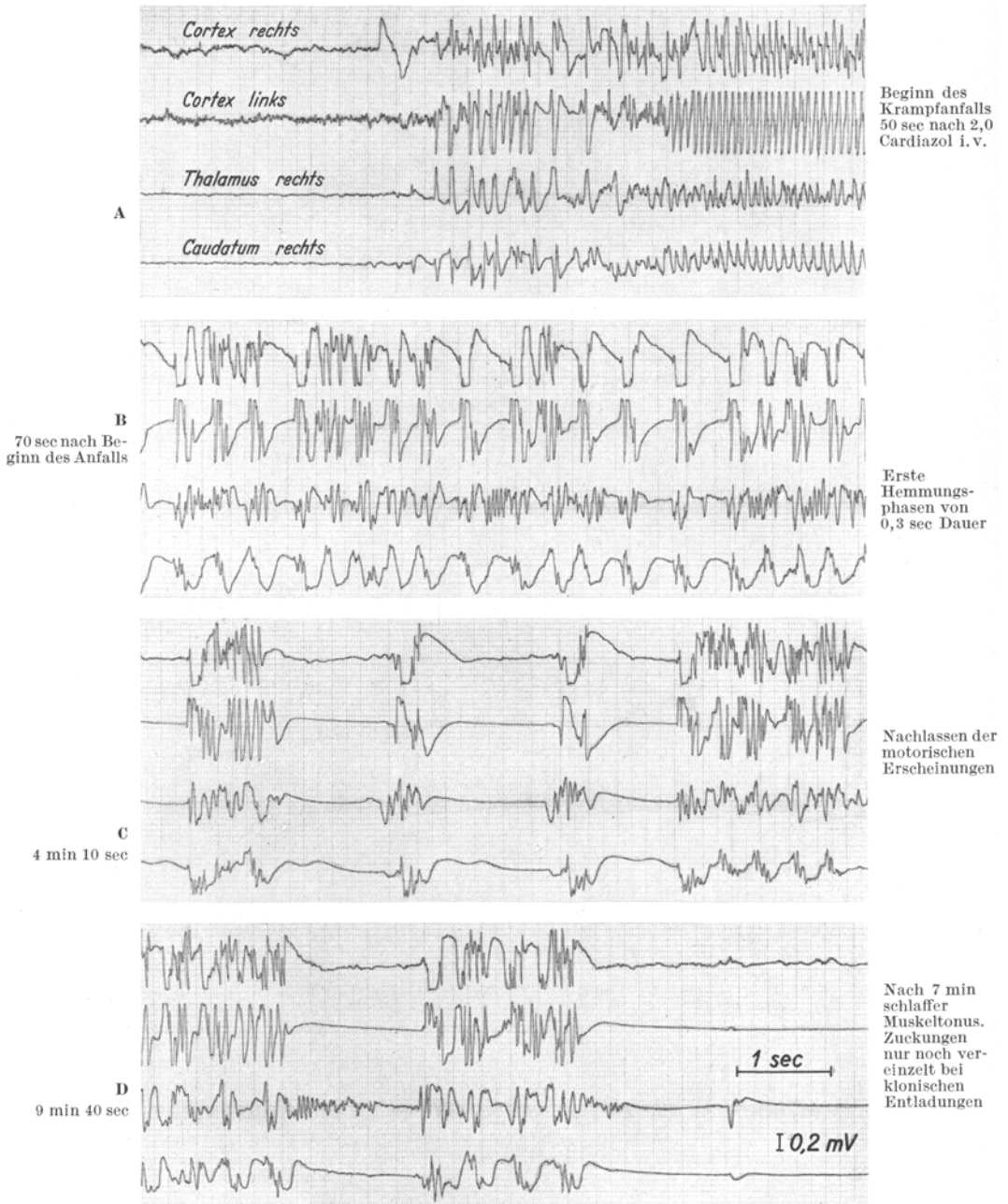


Abb. 4 A—D.

Regionen geben den Reiz an die andere Hirnhälfte weiter und gehen dann allmählich in einen Ruhezustand über. Motorische Ruhe und tonisch-klonische Stadien wechseln einander ab. Die Frequenzen um 10 und unter 10 führen häufig zu keinen motorischen Erscheinungen. Dies stimmt mit den Untersuchungen von ADRIAN und MORUZZI überein¹, die bei Reizung der Pyramidenbahnen fanden, daß Frequenzen unter 10/sec ohne motorische Erscheinungen verlaufen. Dieser Dauerkampf klingt nach 10—30 min allmählich in einen verlangsamten Eigenrhythmus der entsprechenden Hirnregion aus.

Der Cardiazoldauerkampf.

Bei Mensch und Tier zeigt der unter normalen Bedingungen ausgelöste Cardiazolkampf — beim Tier 1—2 cm³ einer 10%igen Lösung von Pentamethylentetrazol (Cardiazol) — etwa die gleichen Abläufe wie ein Elektrokrampf und endet nach etwa 1 min. Der Anfall kann ohne neue Cardiazolgabe nach 10—30 min sich etwa 1—3 mal wiederholen. Durch Zufuhr von Sauerstoff und Kreislaufmitteln oder Sauerstoffinsufflation allein können Krampfentladungen bis zu ½ Std Dauer anhalten.

Tabelle 2. *Cardiazolkrämpfe.*

Zahl der Cardiazolkrämpfe	Bedingungen der Krampfverlängerung	Krampfdauer
5	Normale Bedingungen	bis 1½ min
6	Durch Sauerstoffinsufflation	bis 30 min
14	Durch Kreislaufmittel und Sauerstoffinsufflation	bis 30 min

Der durch Sauerstoff und Kreislaufmittel erzeugte Cardiazoldauerkampf unterscheidet sich von jenem, der durch Sauerstoffinsufflation allein hervorgerufen ist, durch eine deutliche Vermehrung der tonischen

Abb. 4 **A—D.** Katze 29. Die Beeinflussung des Cardiazolkrampfes durch Sauerstoff. Nach Injektion von 2,0 cm³ Cardiazol einer 10%igen Lösung entsteht ein Cardiazolkampf von 33 min Dauer. Verlängerung nur durch Sauerstoff ohne Kreislaufmittel. Die vor der Cardiazol-Injektion vorhandenen Alphawellen werden 10 sec nach der intravenösen Injektion durch Beta-Wellen ersetzt. **A** 50 sec nach der Injektion entsteht nach kurz dauernden Vorkloni von etwa 3 sec ein typischer tonischer Krampfungszustand. Cortical motor. rechts beginnen die Vorkloni mit einem großen biphasischen Ausschlag. Cortical motor. links zu Beginn des tonischen Stadiums regelmäßige Abläufe des Uhrwerkstadiums mit einer Frequenz um 13/sec. Das tonische Stadium hält 68 sec an; **B** Tonisch-klonisches Stadium mit Hemmungsphasen von 0,3 sec Dauer. Während der corticalen Hemmungsphasen teilweise reziproke Tätigkeit im Thalamus mit Frequenzen um 20. Im Caudatum Grundfrequenzen um 2—5/sec. Nach 2 min treten Hemmungsphasen von 1 sec Dauer auf. Das tonisch-klonische Stadium dauert bis zur 165. sec; **C** 4 min 10 sec. 3 min nach Beginn des Anfalls treten kurz dauernde tonische Stadien von 3—20 sec Dauer mit dazwischen liegenden Hemmungsphasen von 2—30 sec Dauer auf. Die motorischen Erscheinungen lassen nach. In die tonischen Phasen sind klonische Entladungsrgruppen bis zu 0,5 sec Dauer eingestreut. Diese werden manchmal vom Thalamus aus aktiviert; **D** 9 min 40 sec. 7 min nach Anfallsbeginn ist der Muskeltonus schlaff. Tonische Verkrampfungen treten bis zum Anfallsende nicht mehr auf. Nur noch bei klonischen Entladungen kurz dauerndes Zucken des Tieres. Im Thalamus besteht während der Hemmungsphasen der übrigen Regionen teilweise reziproke Tätigkeit. Cortical rechts ist die Hemmungsphase nicht ganz vollständig.

(Fortsetzung von Seite 106)

*Cardiazoldauerkrampf von 33 min Dauer, 2,0 Cardiazol.
Verlängerung durch Sauerstoff.*

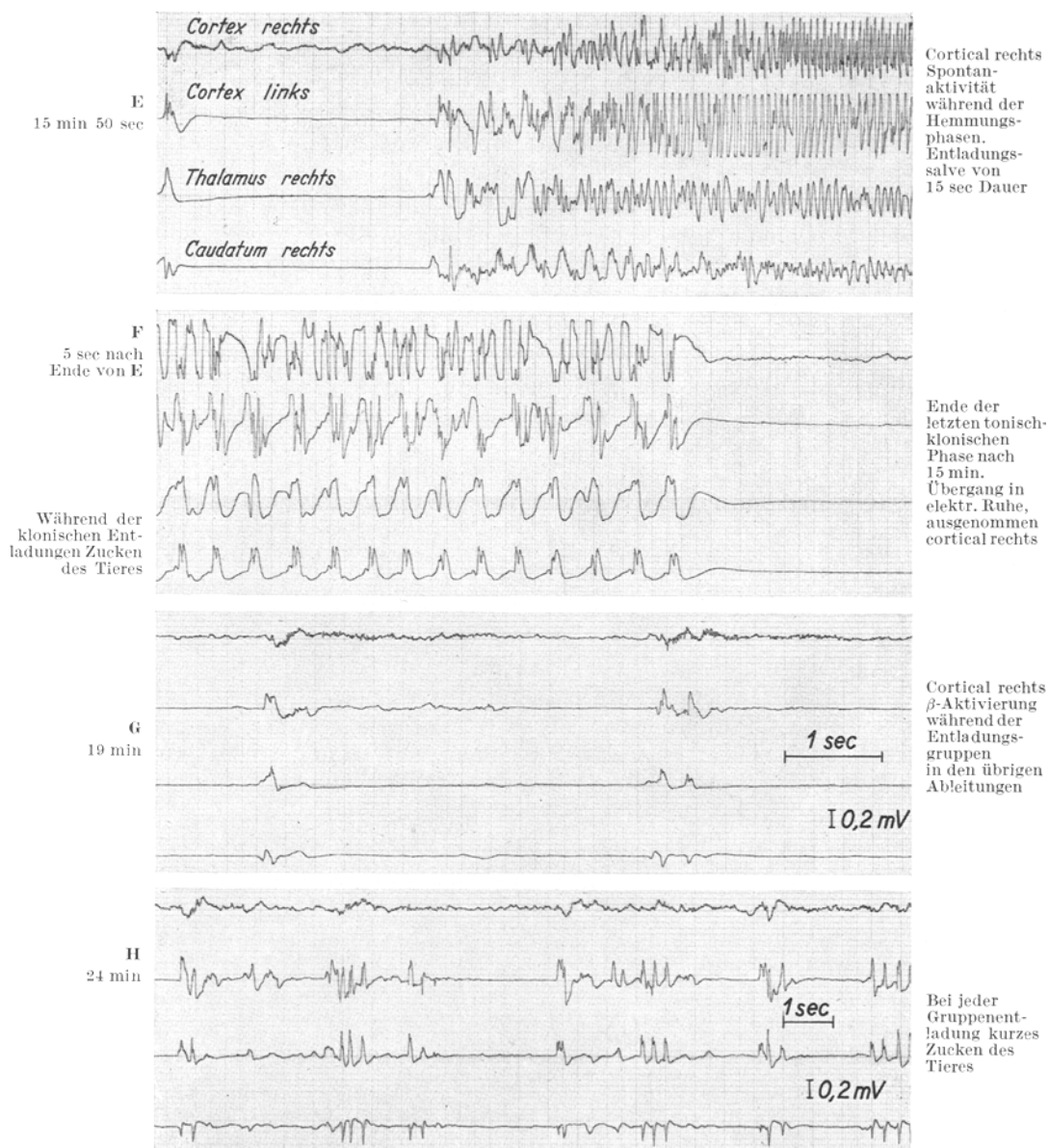


Abb. 4 E-H.

Stadien. Von insgesamt 25 ausgelösten Cardiazolkämpfen wurden die meisten im Anschluß an die Untersuchungen der Hirnpotentiale beim Elektrokrampf vorgenommen. *Es ergab sich, daß die Tiere noch einen heftigen, bis zu 1/2 Std dauernden Cardiazolkampf bekommen, wenn mit elektrischem Reiz nur geringe oder überhaupt keine Anfälle mehr ausgelöst werden können.*

Das Cardiazol bewirkt bei fortlaufender Sauerstoffzufuhr einen anderen Anfallsablauf während des Dauerkampfes (Abb. A—H). Die Krampfströme treten in Serien von 5—20 sec mit Frequenzen von 15—30 auf. Diese Entladungen beginnen mit raschen Schwankungen und gehen in klonische Stadien über. Nach einem 4 min dauernden Krampf setzt eine Entladungspause in allen Hirnregionen zur gleichen Zeit ein (Abb. 4 C). Dieser Erregungsablauf macht es wahrscheinlich, daß dieses Medikament direkt auf die Nervenzellen so einwirkt, daß sie ständig ein Maximum an Energie für den Reaktionsmechanismus der epileptischen Abläufe hergeben. Da jedoch die Energieabgabe größer ist als der Nachschub, folgt eine länger dauernde Krampfentladungspause von 3—20 sec Dauer. Es geben offenbar alle Hirnregionen mit Ausnahme des Kleinhirns gleichzeitig den Energievorrat ab. Geringe Nachentladungen der tieferen Hirngebiete kommen vor (Abb. 4D). Selbst dann, wenn das Großhirn mit den subcorticalen Regionen völlige elektrische Ruhe zeigt, ist das Kleinhirn noch ungefähr 1/2 Std imstande, Krampfströme zu erzeugen^{32a}. Eine Krampfherdwanderung gibt es beim Cardiazol im Großhirn nicht. Offenbar ist die Synchronisierung sehr viel stärker als beim Elektrokrampf.

Der Blutdruck beim Vollschock und Abortivschock und die Beeinflussung des Krampfanfalls durch Blutdruckänderung.

Zu Beginn eines Elektrokrampfes sinkt der Blutdruck um 20—80 mm Hg für einige Sekunden, um dann um 40—80 mm Hg gegenüber dem Ausgangswert zu steigen³. Während der tonischen Phase bleibt der hohe

Abb. 4 **E—H**. Katze 29. **E** 15 min 50 sec. Darstellung der letzten tonischen Entladungssalve von 15 sec Dauer ohne motorische Reaktion. Cortical motor. rechts geht eine geringe Aktivität während der in den übrigen Regionen bestehenden Hemmungsphase von 3 sec Dauer weiter. Cortical motor. links regelmäßige Abläufe wie im Uhrwerkstadium; **F** Ende der letzten tonisch-klonischen Phase mit Übergang in klonische Entladungsgruppen; **G** 19 min. Während der klonischen Entladungen zuckt das Tier kurz zusammen. Cortical rechts sind in die langsamen Schwankungen hochfrequente Beta-Wellen eingestreut. Die Beta-Aktivierung hält etwa 2 sec an. Cortical rechts bestehen bis zum Ende des Dauerkampfes nur sehr selten kurz dauernde Hemmungsphasen bis zu 0,5 sec Dauer; **H** 24 min. Die klonischen Entladungen werden zum Teil vom Thalamus aus aktiviert (nicht abgebildet). 20 min nach Anfallsbeginn beteiligt sich die rechte Hirnrinde nicht mehr an den klonischen Entladungsgruppen, es besteht ständig eine Spontanaktivität mit einer ausgeprägten Beta-Aktivierung während der klonischen Entladungssalven, 30 min nach Anfallsbeginn prägt sich in allen Regionen die alte Aktivität aus. Die klonischen Entladungsgruppen treten nur noch vereinzelt bis zur 33. min nach Anfallsbeginn auf. Danach erlischt allmählich die Eigenaktivität. 7 min nach der letzten klonischen Entladung und 40 min nach Beginn des Krampfanfalls stirbt das Tier infolge Kreislaufversagens.

Blutdruck bestehen. Erst mit Einsetzen des Klonus fällt der Blutdruck zum Ausgangswert ab. Nach Ende des Anfalls prägen sich große Schwankungen aus, die durch die Atembewegungen verursacht sind.

Beim Abortivchock und auch bei den von JUNG²⁰ bezeichneten atypischen Anfällen, die im Hirnstamm mit isolierten Krampfentladungen einhergehen, sinkt ebenfalls der Blutdruck zu Beginn um 20—60 mm Hg ab und kehrt nach kurzdauernder Erhöhung rasch zum Ausgangswert zurück. Vermutlich wird die Hirnrinde bei dem niederen Blutdruck nicht genügend mit Blut versorgt, um einen Krampf hervorrufen zu können.

Die Blutdruckwerte liegen bei einem Elektrodauerkampf von 59 min Dauer zwischen 130 und 100 mm Hg. Sinkt der Blutdruck unter 100 mm Quecksilber, so lassen sich keine langdauernden Krämpfe mehr auslösen. Bei einem Blutdruck unter 70 mm Hg entstehen keine tonisch-klonischen Krämpfe mehr. Das ist offenbar auch der Grund, weshalb am isolierten Gehirn beim dekapitierten Tier, bei dem der Blutdruck um 40—60 mm Hg schwankt, sich kein echter tonisch-klonischer Krampfanfall mehr auslösen läßt. Auch wir konnten nach der Dekapitierung keinen tonisch-klonischen Anfall mehr registrieren.

Der Abortivchock und Hirnstammkrampf.

Der Abortivchock, der vorwiegend bei schwellennahen Reizen oder Erschöpfung des Tieres auftritt, geht mit Krampfstromentladungen der tieferen Hirnregionen einher, wie auch JUNG²⁰ im Gegensatz zu CANNON und ROSENBLUETH^{29, 30} zeigen konnte. In der Großhirnrinde besteht zu Beginn eine Hemmungsphase bis zu 10 sec Dauer ohne vorausgehende Krampfentladung. Für die Deutung der Befunde beim Abortivchock ziehen wir vor allem die Sauerstoffversorgung des Hirns und die Blutdruckverhältnisse während des Krampfablaufs heran. Nach jedem Reiz, gleichgültig, ob ein Vollchock oder Abortivchock folgt, tritt zunächst eine erhebliche Blutdrucksenkung auf. Die hochgradige Empfindlichkeit der Großhirnrinde gegenüber Blutdruckschwankungen ist bekannt. Wir nehmen daher an, daß die elektrische Ruhe der Großhirnrinde zu Beginn eines Abortivchocks, vor allem in einer Schockserie, mit der nach dem elektrischen Reiz folgenden Blutdrucksenkung bei gleichzeitiger schlechten Sauerstoffversorgung zusammenhängt.

Die atypischen Hirnstammanfälle, die ebenfalls meist bei geringem elektrischen Reiz, erschöpften und alten Tieren auftreten, dauern bei Sauerstoffatmung und guten Kreislaufverhältnissen bis zu 3 min. Manchmal gehen die Hirnstammanfälle in einen tonisch-klonischen Anfall über. Die atypischen Anfälle hängen wahrscheinlich auch mit der verminderten Blutversorgung der Hirnrinde zusammen. Doch kann diese Erklärung nicht für die nach lokalem Reiz auf den Hirnstamm beschränkten Anfälle gelten.

*Das postkonvulsive Stadium
und die Beeinflussung durch Sauerstoff und Kreislaufmittel.*

Nach dem Ende des unter den üblichen Bedingungen ausgelösten Anfalls tritt meist gleichzeitig im Großhirn und in den subcorticalen Regionen eine elektrische Ruhe ein. Nur im Kleinhirn geht die alte Eigenaktivität weiter. Subcorticale Gebiete und das dem Allocortex zugehörige Ammonshorn zeigen nicht selten auch unter normalen Bedingungen einige Sekunden dauernde Nachentladungen. Die Eigenströme treten meist erst 30 sec nach Anfallsende, zunächst als langsame Wellen, auf und gehen nach 1—5 min in die frühere Ruheaktivität über.

Ganz anders verhält sich die postkonvulsive Phase bei Zufuhr von Sauerstoff. *Die Krampfstromabläufe können direkt in die Eigenströme der entsprechenden Region übergehen.* Manchmal überdauert der *Kleinhirnkampf* für einige Sekunden die elektrische Ruhe der übrigen Regionen. Sehr häufig kommen bei Sauerstoffatmung Nachentladungen in den tieferen Hirnregionen vor, die manchmal 10—20 sec andauern und deutlich in die Hirnrindenabteilung einstreuen. Der durch lokalisierte Reizung erzeugte Krampf zeigt sehr häufig den direkten Übergang der allmählich ausklingenden Krampfentladungen in die Eigenströme. Nach Adrenalin-Injektionen oder anderen Kreislaufmitteln allein und ohne Sauerstoffzufuhr kommt der Übergang der Krampfströme in die Eigenaktivität selten vor.

Bei Sauerstoffatmung ist die elektrische Ruhe nach dem Anfall sehr kurz. Die Eigenströme zeigen sehr rasch ihren alten Rhythmus. Die Zeitdauer der postkonvulsiven Ruhe hängt außerdem sehr stark von der Entladung der Nervenzellen während des Anfalls ab. Hat sich eine Hirnregion besonders stark entladen, so braucht sie länger, bis die alten Eigenströme wiederkehren. Außerdem ist eine maximal entladene Hirnregion für einen neuen, elektrisch ausgelösten Anfall länger refraktär als eine Region mit geringer Entladung. Am eindrucksvollsten läßt sich dies bei dem durch lokalisierten Reiz erzeugten Dauerkampf nachweisen (Abb. 3). JUNG²⁰ hat die Spannungsproduktion in der Ruhe und während des Krampfanfalls für die einzelnen Hirnregionen systematisch ausgerechnet. Hierbei ergibt sich, daß jene Regionen mit einer sehr starken Entladung während des Anfalls, d. h. die Regionen mit dem größten Energiewechsel im Anfall, die längste Erholungszeit brauchen. Das Kleinhirn hat bei einer großen Spannungsproduktion in der Ruhe eine geringere Steigerung des Energiewechsels im Anfall. Daher geht die Ruheaktivität nach dem Anfall weiter.

Diese Befunde machen es wahrscheinlich, daß die elektrische Ruhe nach dem Anfall vorwiegend durch Sauerstoffmangel hervorgerufen ist.

*Hochfrequente Abläufe im Ammonshorn bis zu 150/sec und 4 mV.
Bei Sauerstoff und Adrenalingabe.*

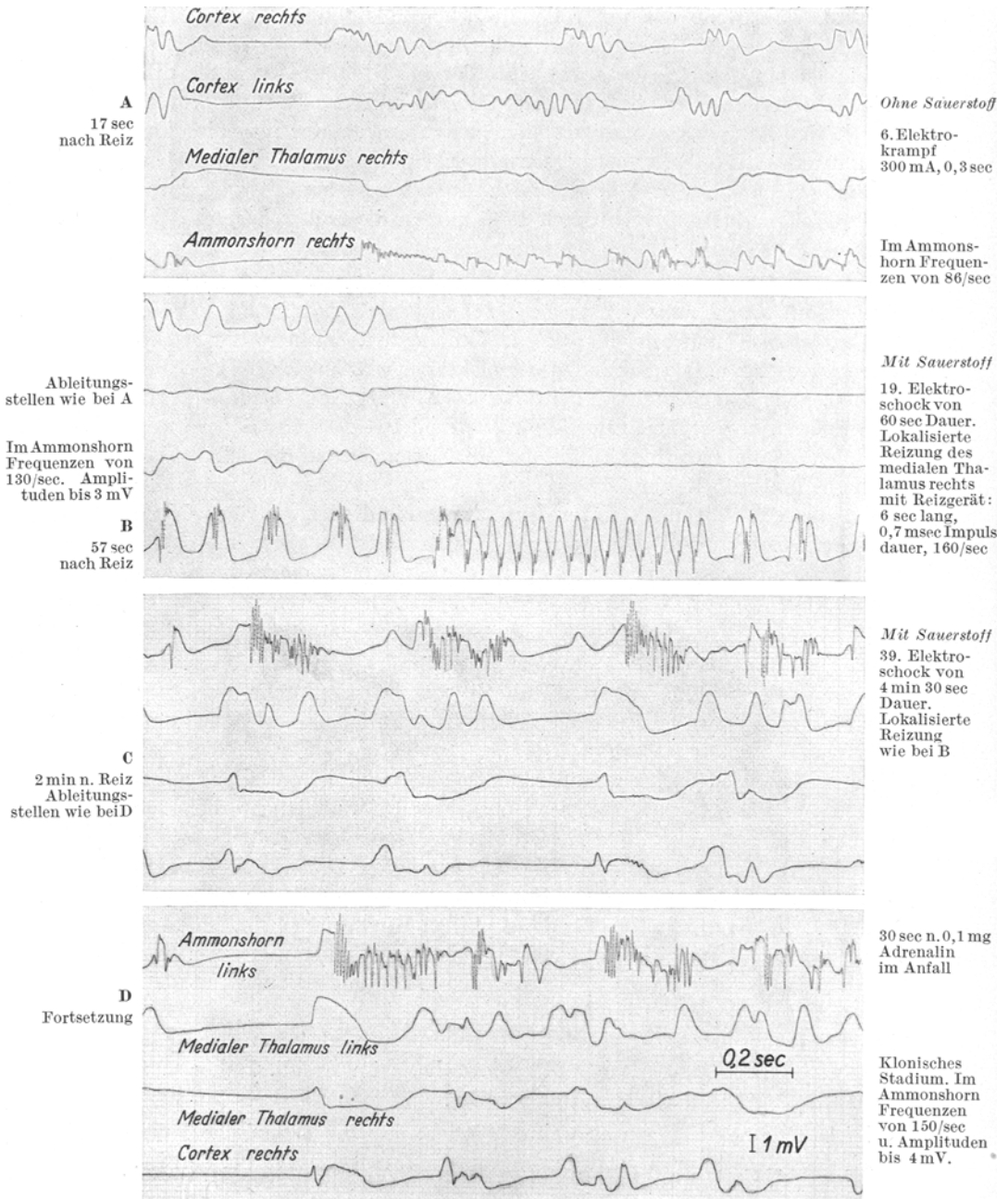


Abb. 5 A-D.

Eindrucksvoll ist auch bei dieser Versuchsanordnung die Weckwirkung durch Phenylmethylaminopropan (Pervitin, Isophen). Bei Gaben von 3—6 mg Pervitin miaut das Tier unmittelbar nach dem Ende des Anfalls, was sonst wegen des postparoxysmalen Stupors nie vorkommt. Hierbei scheint es sich um eine Aktivierung tieferer Hirnregionen zu handeln, da in der Großhirnrinde eine elektrische Ruhe und in subcorticalen Regionen meist eine Nachentladung besteht.

Die Atmung während des Dauerkampfes.

Die Registrierung des EEG von der Medulla oblongata zeigt während des Krampfanfalls eine Grundfrequenz unter 10 mit Amplituden bis 1 mV.

Diese Krampfentladungen der Medulla oblongata während des Anfalls machen es wahrscheinlich, daß das Atemzentrum die Eigentätigkeit einstellt, was zum Atemstillstand führt. Das Atemzentrum besitzt offenbar eine hohe Resistenz gegen äußere Einflüsse und hat ein großes Bestreben, die Eigentätigkeit fortzuführen. Bei den Dauerkämpfen sehen wir nach etwa 3 min eine regelmäßige Atmung vom alten Rhythmus. Systematische Atemregistrierungen haben wir nicht gemacht.

Über lokalisatorische Besonderheiten:

Thalamus und Ammonshorn und ihre Beeinflussung durch Sauerstoff und Kreislaufmittel.

Der Thalamus und das Ammonshorn zeigen die höchste Krampfbereitschaft. Bei Zufuhr von Sauerstoff finden sich Frequenzen um 100/sec. JUNG²⁰ beschrieb ohne Sauerstoff zwar auch sehr kleine Schwankungen um 100/sec, aber nur mit Amplituden von 50 μ V. Wir registrierten nach Adrenalin-Injektionen bei gleichzeitiger Sauerstoffatmung im Thalamus und Ammonshorn Frequenzen bis 150/sec mit Amplituden bis 5 mV (Abb. 5). Diese hochfrequenten Abläufe treten vorwiegend nach Hemmungsphasen auf und gehen nach einer Entladungsserie von 5—20 Impulsen in langsamere Frequenzen von 10—50/sec über. Man könnte daher analog zu den Krampfstadien von tonischen und klonischen Phasen sprechen, wobei allerdings diese schnellen klonischen Entladungen im Gegensatz zum üblichen Klonus, der sonst in Übereinstimmung mit

Abb. 5 **A—D**. Katze 51. Vergleich der Ausprägung der Abläufe vorwiegend mit und ohne Sauerstoff. **A** 6. Elektrokampf, ausgelöst mit dem Konvulsator mit 300 mA, 0,3 sec, ohne Sauerstoff. Nach einer Hemmungsphase von 0,4 sec treten im Ammonshorn Frequenzen von 86/sec bis 0,5 mV auf. Nach einer Serie von 15 Schwankungen Übergang in „klonische“ Rhythmen um 10/sec; **B** 19. Elektrokampf von 60 sec Dauer. Ausgelöst durch lokalisierte Reizung des rechten Thalamus. Mit Sauerstoff. Nach Anfallsende charakteristische Nachentladung im Ammonshorn mit einer Grundfrequenz um 18. In die langsamen Wellen des Ammonshorns eingestreut sind hochfrequente Abläufe um 130/sec, bis 3 mV; **C** und **D** mit Sauerstoff und 30 sec nach 0,1 mg Adrenalin. 39. Elektrokampf von 4 min 30 sec Dauer, ausgelöst durch lokalisierten Reiz des rechten Thalamus. Vorwiegend nach Hemmungsphasen von 0,1—0,2 sec Dauer treten hochfrequente Abläufe von 150/sec und Amplituden bis 4 mV in Entladungsserien von 3—6 Schwankungen auf, die rasch in „klonische“ Rhythmen um 50/sec übergehen. In diese Entladungsstadien sind kurz dauernde Hemmungsphasen eingestreut. Die übrigen Regionen zeigen Abläufe von 5—25/sec, Amplituden bis 3 mV.

*Aktivierung eines Krampfanfalls über den Thalamus durch Adrenalin.
Kein elektrischer Reiz.*

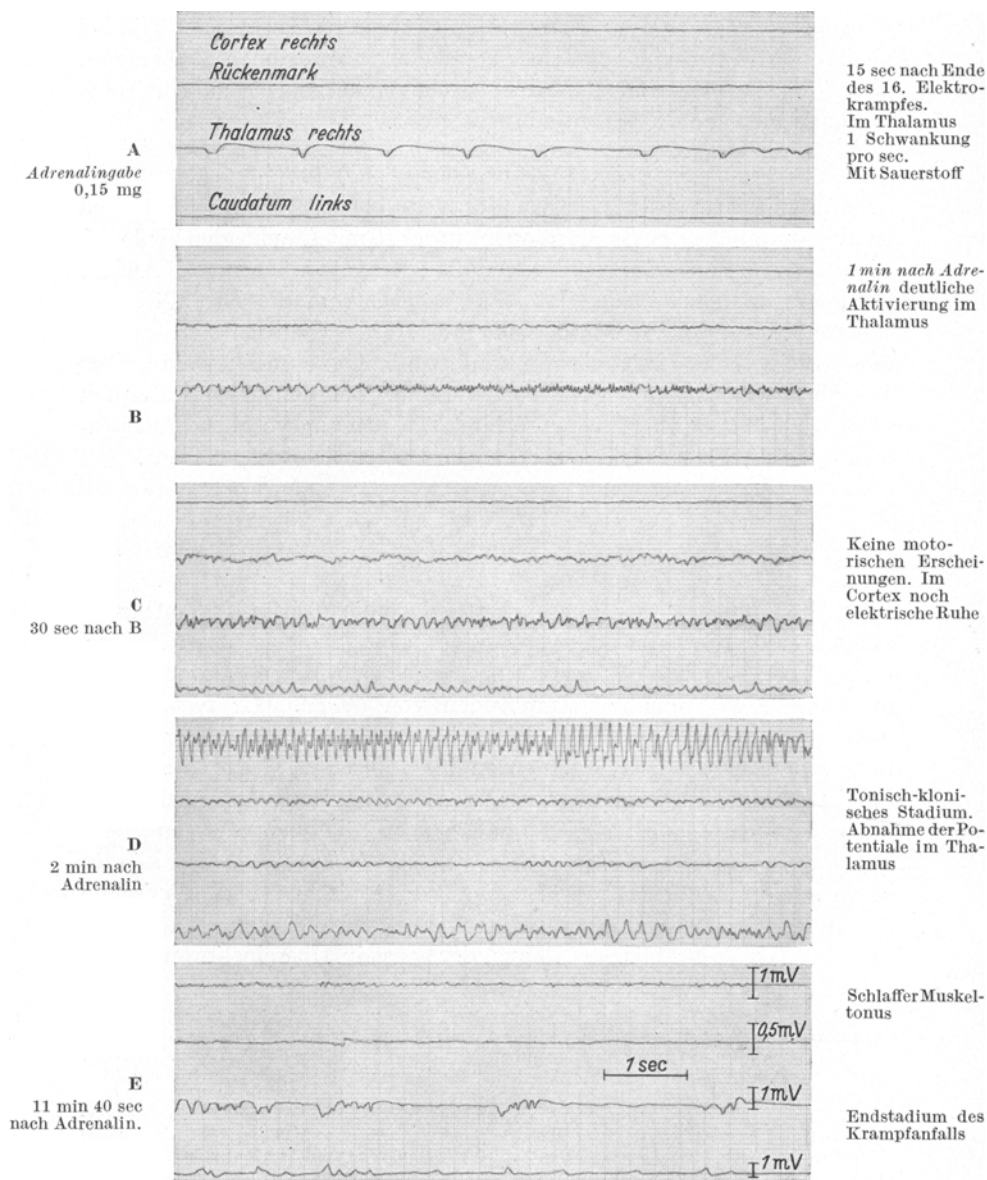


Abb. 6 A—E. Katze 37. Aktivierung eines Krampfanfalls über den Thalamus durch Adrenalin nach dem 16. Elektroschock (800 mA, 0,3 sec). Mit Sauerstoff. 1 Std zuvor 3 mg Pervitin. A 15 sec nach Ende des Elektrokampfes Gabe von 0,15 mg Adrenalin. Im Thalamus bestehen Schwan-

dem klinischen Bild eine Frequenz unter 6/sec hat, sehr viel höhere Frequenzen aufweisen (10—50/sec). Häufig sind diese hohen Frequenzen, die wir nur aus diesen Regionen ableiten konnten, in langsame Schwankungen eingestreut (Abb. 5B). Diese hochfrequenten Entladungen leiten zu den bekannten Erscheinungen nach Strychninvergiftung über².

Die Aktivierung eines Krampfanfalls über den Thalamus durch Pervitin und sonstige Kreislaufmittel bei fortlaufender Sauerstoffatmung.

In einem Fall gehen nach Injektion von 3 mg Pervitin nach dem 16. Elektrokrampf langsame Schwankungen von je 1/sec im Thalamus weiter. Nach 0,15 mg Adrenalin entsteht über den Thalamus ein Dauerkampf von 11 min 40 sec (Abb. 6). Nach Anfallsende geht die Aktivität wiederum mit langsamen Potentialen im Thalamus weiter. Durch je 0,2 mg Adrenalin können noch weitere Anfälle von 5—7 min Dauer mit dem gleichen Ablaufmechanismus in Gang gebracht werden. Nach dem vierten, durch Adrenalin angeregten Anfall läuft ohne weitere medikamentöse Zufuhr der 5. Anfall vom gleichen Typ mit 5 min 40 sec Dauer ab. Ein weiterer Anfall von 8 min 48 sec Dauer entsteht durch 30 mg Sympatol. Demnach konnten bei fortlaufender Zufuhr von Sauerstoff nach dem 16. Elektrokrampf 5 mal durch Kreislaufmittel, 1 mal spontan Dauerkämpfe mit tonisch-klonischen Stadien von 5—11 min Dauer registriert werden. Dem 1 Std zuvor gegebenen Pervitin schreiben wir die für die Aktivierung der Krämpfe wichtigste Bedeutung zu. Bemerkenswert ist die Aktivierung über den *Thalamus*, die auch nach Ermüdungsversuchen durch zahlreiche Elektroschocks in Erscheinung tritt. Gibt man nach 60—70 Elektrokrämpfen 3 mg Pervitin, so beginnen alle folgenden Elektrokrämpfe nach diffusem Reiz im Thalamus und greifen erst sekundär auf andere Hirnregionen über.

Über anfallshemmende Faktoren.

Bei 12 Tieren wurden Stoffe untersucht, von denen eine anfallshemmende Wirkung erwartet wurde. Bei CO₂-Gabe wird der große tonisch-klonische Anfall, der elektrisch ausgelöste Dauerkampf und der Cardiazoldauerkampf unterdrückt. Es finden sich nur noch Krampf-abläufe in den subcorticalen Regionen. Dies wird mit einer erhöhten Empfindlichkeit der Hirnrinde gegenüber CO₂ gedeutet. Andere Substanzen (Pyribenzamin, Hydergin, Dehydroergotamin, Acetylcholin) wirken erst dann anfallshemmend, wenn der Blutdruck stark absinkt.

kungen um 1 je sec, bis 0,5 mV; **B** 1 min nach Adrenalin entsteht im Thalamus eine deutliche Aktivierung mit Frequenzen um 25/sec und Amplituden bis 0,3 mV; **C** 30 sec später Aktivität im Caudatum und Rückenmark. Cortex motor. in Ruhe. Keine motorischen Erscheinungen; **D** 2 min nach Adrenalin tonisch-klonischer Krampf. Im Cortex Rhythmen um 9/sec mit Amplituden bis 2 mV. Rückgang der Aktivität im Thalamus, der die Erregung an den Cortex abgegeben hat. Nach 1 min Krampfdauer hat sich der rechte Cortex entladen. Die Aktivität ist auf den rechten Thalamus übergegangen (nicht abgebildet). Der tonisch-klonische Krampf wiederholt sich noch viermal; **E** Nach

11 min 40 sec schlaffer Muskeltonus. Ende des Anfalls.

Besprechung.

Zur Klärung eines Krankheitsbildes ist es wichtig:

1. Bedingungen zu finden, unter denen Krankheiten entstehen;
2. Einflüsse kennenzulernen, die Krankheiten verhindern oder in ihrer Ausprägung vermindern.

Für die Erforschung der Epilepsie ergibt sich somit die Aufgabe, einerseits anfallsfördernde, andererseits anfallshemmende Mechanismen zu suchen. Bisher hat man vorwiegend anfallshemmende Faktoren untersucht. Anfallsauslösende Mechanismen wurden meist durch Verabreichung von körperfremden, chemischen Substanzen (Krampfgifte^{26, 39}) hervorgerufen. Diese Forschungsrichtung hat die Erkenntnis ursächlicher Bedingungen des Krampfanfalls wenig gefördert. Daher stellte ich mir vorwiegend die Aufgabe, mit körpereigenen Substanzen und Mechanismen die Entstehung und Verlängerung des Anfalls auszulösen. Die Entwicklung einer Methode, den Krampfanfall zu verlängern, wurde von der Beobachtung geleitet, daß im Anfall der elektrische Energiewechsel bis um das 50fache gesteigert ist. Da die elektrischen Abläufe mit Stoffwechselprozessen einhergehen, entsprechen die maximal gesteigerten Hirnpotentiale während des Krampfes stark vermehrten Stoffwechselvorgängen. Da ohne Sauerstoff kein Oxydationsvorgang möglich ist, sah ich für die Verlängerung des Krampfes zunächst eine sehr gute Sauerstoffversorgung als notwendig an. Das Vorhandensein guter Kreislaufverhältnisse ist hierfür eine Voraussetzung. So ergaben sich als Arbeitshypothese für die Schaffung von Bedingungen krampfverlängernder Mechanismen:

1. eine ausreichende Sauerstoffversorgung;
2. ein guter Kreislauf.

Die Ergebnisse bestätigten die Richtigkeit der Vorstellung, daß im epileptischen Anfall eine vermehrte Hirndurchblutung besteht^{17, 27, 28, 40}, und widerlegen damit die seit KUSSMAUL²² immer wieder diskutierte vasokonstriktorische Theorie der Epilepsie.

Ich hatte also angenommen, daß das Gehirn solange zur Produktion von Krampfströmen befähigt sei, wie die physiologischen Bedingungen dies ermöglichen. Hier setzte ich die fast unbegrenzte Unermüdbarkeit des Gehirns voraus, entgegen der bisherigen Vorstellung, daß schon nach 1 min das Gehirn infolge Erschöpfung zu krampfen aufhöre. In Analogie zu den bekannten Automatismen des Zentralnervensystems hielt ich auch einen „Krampfautomatismus“ für möglich und konnte einen solchen Mechanismus im Dauerkrampf nachweisen³². Die Untersuchungen ergaben die enge Kopplung des Anfallsablaufes an die Kreislaufverhältnisse und die Sauerstoffversorgung. Bei einem Blutdruck unter 70 mm Quecksilber besteht eine sehr geringe Anfallsbereitschaft,

die offenbar mit der schlechten Versorgung des Hirns mit Sauerstoff und den für den Zellstoffwechsel nötigen Substanzen zusammenhängt. Daher kommt es, daß sofort nach der Decerebrierung und besonders nach Dekapitierung, wobei der Blutdruck zum Teil unter 70 mm Quecksilber liegt, kein echter tonisch-klonischer Krampf entstehen kann. Die Beispiele zeigen die starke Abhängigkeit des Anfallsgeschehens vom Zustand des Kreislaufs und der Sauerstoffversorgung. Hieraus ergibt sich, daß der Anfall dann endet, wenn der Nachschub an Sauerstoff und Nährsubstanzen für den Zellstoffwechsel geringer ist als der Verbrauch. Man könnte von einem Schutzmechanismus des Körpers sprechen, da die fortgesetzten Entladungen des Krampfes zu einer völligen Erschöpfung der Reserven des Organismus führten.

Für die Auswahl der Untersuchung einer anfallsfördernden Wirkung eines körpereigenen Stoffes waren unter anderem zwei klinische Beobachtungen entscheidend:

1. Nach örtlichen Betäubungen bei hirn- und anderen chirurgischen Eingriffen kommt es gelegentlich zu Krämpfen.

2. Bei Epileptikern tritt manchmal nach Erregung ein Anfall auf. Ich vermutete im Adrenalin einen anfallsbegünstigenden Faktor und bekanntlich ist den Lokalanästhetika Adrenalin beigemischt, und die Erregung geht mit einer Adrenalin ausschüttung einher. Außerdem ist bekannt, daß Adrenalin in den tätigen Organen zu einer Gefäßerweiterung führt. Ferner wird durch Adrenalin Zucker, den die arbeitenden Zellen dringend benötigen, mobilisiert.

Bei der methodischen Entwicklung der Adrenalinapplikation leiteten mich folgende Gesichtspunkte. Es erschien mir von vornherein unwahrscheinlich, daß durch eine Adrenalin-Injektion allein eine anfallsbegünstigende Wirkung erreicht würde. Eine solche Annahme paßte auch nicht zu physiologisch-pharmakologischen Wirkungsmechanismen. Außerdem wird Adrenalin durch eine Aminooxydase rasch zerstört. Ferner entstehen auch nach hohen intravenösen Adrenalin Dosen (bei Katzen einige Milligramm pro Tier) keine Krampfanfälle. Daher hielt ich es für aussichtsreicher, diese Versuche mit Phenyl-methyl-aminopropan (Pervitin, Isophen) — in der Regel 3 mg pro Tier — einzuleiten. Das Pervitin führt zu einer Hemmung der Aminooxydase¹⁵, die unter normalen Bedingungen das Adrenalin abbaut, und läßt auf diese Weise vermutlich einen erhöhten Adrenalin Spiegel entstehen. Daher kann nach Pervitinegabe das Adrenalin nur verzögert abgebaut werden. Somit stellt das Pervitin nach HEIMS¹⁵ Untersuchungen letzten Endes eine Adrenalinwirkung dar.

Ob die Weckamine außerdem eine spezifische Wirkung auf subcorticale Regionen haben, steht dahin. Nach meinen Untersuchungen werden unter besonderen Bedingungen (starke allgemeine Erschöpfung durch

60—70 Elektroschocks) nach Pervitingabe mit diffusem elektrischen Reiz ausgelöste Krampfanfälle durch primäre Erregung des Thalamus in Gang gesetzt. Erst nach 1—2 min greift die Krampferregung auf die Hirnrinde über. JASPER hat auf die Bedeutung der primären Erregung des Thalamus bei den kleinen Anfällen hingewiesen. Im Zusammenhang mit den neuen Ergebnissen über die zentrale Bedeutung des medialen Thalamus, dessen Funktion für die ganzen affektiven Vorgänge entscheidend ist, möchten wir auf die Möglichkeit einer primären Aktivierung des Thalamus durch die Weckamine hinweisen. Als weitere Hypothese nehmen wir an, daß die Weckamine und das Adrenalin letzten Endes zu einer erhöhten Permeabilität der Nervenzellen und damit zu einem erhöhten Stoffwechsel führen. Die Vermehrung der Stoffwechselvorgänge in der Zelle sind meines Erachtens die Voraussetzung für die Weckwirkung. Nach dieser Deutung der Weckwirkung des Pervitins, die wahrscheinlich mit einer Erhöhung des Adrenalinpiegels einhergeht, könnte der Schlaf unter anderem infolge Senkung des Adrenalinpiegels zustande kommen. Wenn man annimmt, daß während des Schlafes durch Erholung der Adrenalinpiegel allmählich ansteigt, ist die Abnahme der Schlaftiefe gegen Morgen verständlich. Wie dieser Mechanismus sich im einzelnen abspielt, wissen wir nicht. Ich möchte lediglich auf die Möglichkeit der Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus durch ein innersekretorisches Organ, die Nebennieren, hinweisen.

Die Diskussion über die Veränderung der Permeabilität bei den Stoffwechselvorgängen führt zur Besprechung des Krampfmechanismus, auf den wir kurz eingehen. In Anlehnung an jene Narkosetheorie, die eine Verminderung der Permeabilität und damit einen Rückgang des Zellstoffwechsels in der Narkose annimmt, entwickeln wir folgende Theorie: Von der Narkose über den Wachzustand zum epileptischen Anfall besteht ein kontinuierlicher Übergang. Für die Ausprägung einer dieser Zustände ist die Größe des Zellstoffwechsels entscheidend. In der Narkose ist der Stoffwechsel gering, im Wachzustand besteht ein mittlerer, der normalen Aktivität angemessener Stoffwechsel, im epileptischen Anfall eine maximale Steigerung des Stoffwechsels. Da der Zellstoffwechsel von der Permeabilität abhängt, ist die Permeabilitätsveränderung die Voraussetzung für das jeweilige Stoffwechselgeschehen. Es ist bekannt, daß Permeabilitätsänderungen sehr rasch eintreten können. So wird es verständlich, daß der epileptische Anfall direkt nach einem elektrischen Reiz, der möglicherweise zu einer Änderung der Membranoladung führt, entstehen kann. Diese Deutung des Entstehungsmechanismus des Krampfanfalls im Rahmen einer veränderten Stoffwechsellage gibt uns Möglichkeiten für weitere Versuche, die solchen Betrachtungen folgen sollen.

In folgender Tabelle ist die Größe des Stoffwechsels bzw. der Permeabilitätsgrad schematisch eingezeichnet.

Tabelle 3.

Narkose, tiefe Bewußtlosigkeit	—○—
Benommenheit	—○—○—
Schlaf	—○—○—○—
Wachzustand	—○—○—○—○—
Epileptischer Anfall	—○○○○○○○○○○○○○○—

Die Kreise stellen die Größe des jeweiligen Stoffwechsels schematisch dar.

Hierbei verdient die Tatsache, daß der epileptische Anfall und auch der Status epilepticus durch ein Narkoticum für die Dauer der Narkose unterdrückt werden können, eine besondere Beachtung.

Die Alternativtätigkeit des Gehirns im Dauerkrampf.

Nach einer alten Vorstellung der Physiologen ist der Organismus, insbesondere das Zentralnervensystem, bestrebt, nach dem Prinzip einer alternativen Tätigkeit im Wechsel von Erregung und Ruhe zu arbeiten. Der große Krampfanfall verhindert eine derartige Tätigkeit durch die maximale gleichzeitige Erregung aller Hirnregionen. Erst bei dem durch diffusen Reiz erzeugten Dauerkrampf prägt sich nach 20—30 min ein alternierendes Prinzip der Krampfstromabläufe, eine Wanderung des Krampfherdes von einer Hirnhälfte zur anderen aus. Die Erregung hält etwa 1—3 min in einer Hemisphäre an und geht dann auf die andere über.

Die durch lokalisierten Reiz hervorgerufenen Dauerkrämpfe zeigen von Anfang an einen alternierenden Rhythmus der Erregung und Unterhaltung des Krampfes. Zunächst bewirkt der Reiz eine Erregung der gereizten Region, von der sich sekundär die Krampferregung auf die übrigen Hirnregionen der gleichen Hemisphäre ausbreitet. Nach etwa 3 min tritt die bisher ruhende Hemisphäre in Tätigkeit, wobei die Erregung zuerst subcortical beginnt. Die zuvor krampfende Hemisphäre tritt nach Erregung der anderen in Ruhe.

Diese Krampfherdwanderung von der einen Hemisphäre zur anderen ist der eigentliche Grund für die Entstehung von Dauerkrämpfen, da der Energieverbrauch während eines Krampfes, besonders in der tonischen Phase, so groß ist, daß der Nachschub an Sauerstoff und für den Zellstoffwechsel nötigen Nährsubstanzen zur fortlaufenden Krampfunterhaltung einer Hirnregion nicht ausreicht.

Da das Cardiazol offenbar *direkt* und *gleichmäßig* auf *alle* Nervenzellen des Großhirns einwirkt, entstehen nach Entladungssalven schlagartig Entladungspausen. Daher kann sich beim Cardiazoldauerkrampf keine

Krampfherdwanderung im Großhirn ausprägen. Das Kleinhirn macht eine Ausnahme. Hier können die Krampfentladungen bei völliger elektrischer Ruhe der Großhirnregionen noch $\frac{1}{2}$ Std weitergehen^{32a}.

Zur Blockierung der synaptischen Übertragung beim Dauerkrampf.

Die völlige Ruhe der Muskulatur während der raschen Abläufe im Dauerkrampf kommt durch eine Blockierung der synaptischen Übertragung vom Hirn zur Peripherie zustande. ADRIAN und MORUZZI¹ fanden, daß nur Pyramidenbahnerregungen unter 10/sec von keinem motorischen Effekt begleitet sind, raschere Entladungen aber Muskelkontraktionen hervorrufen. Wenn man annimmt, daß der Reiz ins Rückenmark gelangt, kommt das Vorderhorn und die Endplatte als Blockierungsstelle in Frage. Die Ableitung der Rückenmarkspotentiale während der Dauerkrämpfe zeigt keine einheitlichen Befunde. Manchmal sind die Potentiale bei motorischer Ruhe im Rückenmark klein. Ein anderes Mal werden während der motorischen Ruhe aus dem Rückenmark den Hirnpotentialen ähnliche Rhythmen registriert. Wenn die Endplatten blockiert würden, könnte an eine WEDENSKY-Hemmung gedacht werden. WEDENSKY⁴¹ fand allerdings meist bei Frequenzen über 100—200/sec eine Blockierung an den Endplatten. Erklärt wird die WEDENSKY-Hemmung mit einer starken Anreicherung von Acetylcholin, die zu einer Reizblockade führt^{9, 10, 11}.

Die bisher unbekannten raschen Schwankungen des Thalamus und Ammonshorns (Abb. 5) von 150/sec mit Amplituden bis zu 5 mV nach Sauerstoff und Adrenalingabe lassen die Möglichkeit diskutieren, daß diesen großen Potentialen noch Oberwellen höherer Frequenz überlagert sein können. Da die Eigenfrequenz des registrierenden Gerätes bei 200 liegt, kann hierzu keine Stellung genommen werden. Die Frage, an welcher Stelle die Blockierung stattfindet, läßt sich erst durch gleichzeitige Registrierung der Hirn-, Rückenmarks-, Nerven- und Muskelpotentiale während eines Dauerkrampfes entscheiden, die uns noch nicht einwandfrei gelungen ist.

Zur Summation nervöser Reize im postkonvulsiven Stadium.

Im postkonvulsiven Stadium findet man, daß auf mehrfach hintereinander gegebene Reize nach einigen Abortivschocks wieder ein großer Anfall folgen kann²⁰. Diese Erscheinung wurde auf eine Summationswirkung der Reize mit abortiven subcorticalen Krämpfen zurückgeführt²⁰. Wir deuten dies so, daß erst nach einer bestimmten Zeit sich in den einzelnen Hirnregionen soviel Sauerstoff und andere für den Anfallsablauf nötige Substanzen angesammelt haben, um für einen weiteren Anfall bereit zu sein. Für den Anfallstyp (Vollschock, Abortivschock, Hirnstammschock) spielen der Zeitpunkt des gesetzten Reizes nach einem

großen Anfall, die Struktur, die Erholungsdauer der einzelnen Hirnregionen und die Hirndurchblutung eine entscheidende Rolle. Die Großhirnrinde besitzt offenbar die längste Erholungszeit. Die subcorticalen Gebiete sind rascher krampfbereit, dann folgt das Kleinhirn, das die längste Überlebenszeit nach unseren Untersuchungen besitzt^{32a}.

Für die Anfallsbereitschaft — hierunter verstehen wir die Fähigkeit, Krampfströme zu produzieren — ist es nach einem großen Anfall gleichgültig, ob ein oder mehrere Reize gegeben werden. Der Reiz löst erst dann einen neuen Anfall aus, wenn er in die Zeit der Anfallsbereitschaft fällt.

Der Abortivschock.

Die elektrische Ruhe im Cortex zu Beginn jener Abortivschocks, die mit Krampfentladungen in den subcorticalen Regionen einhergehen, wird als aktive Hemmung aufgefaßt^{2,20}. Bei guten Kreislaufverhältnissen und fortlaufender Sauerstoffzufuhr besteht auch in einer Schockserie zu Beginn des Abortivschocks keine Hemmung des Cortex. Daher führen wir die in einer Schockserie gewonnenen Ergebnisse einmal auf die durch die topistische Vulnerabilität bedingten Verschiedenheiten der einzelnen Hirnstrukturen, ferner auf die größere Empfindlichkeit des Cortex gegen Sauerstoffmangel und Blutdruckschwankungen gegenüber den subcorticalen Regionen zurück. Man muß außerdem daran denken, daß der freiliegende Schädelknochen und die lange Versuchsdauer zu einer Abkühlung und damit zu einer Durchblutungsstörung gerade der Rindengebiete führt. Daher sind die Ergebnisse bei Abortivschocks, die zunächst mit subcorticalen Ableitungen nur bei Tieren zu gewinnen sind, vorsichtig zu beurteilen.

Deutungsversuch klinischer Beobachtungen.

Deutungen sind stets mit Vorsicht zu bewerten und sollen vor allem Anregungen zu neuen Untersuchungen geben.

1. Krampfanfälle nach örtlicher Betäubung.

Nach der örtlichen Betäubung vor chirurgischen Eingriffen kommt es gelegentlich zu einem Krampfanfall, manchmal zu einem Status epilepticus, besonders bei Prozessen in der hinteren Schädelgrube mit Hirnstammschädigung. Es können Streckkrämpfe, ähnlich der Enthirnungsstarre, auftreten. Da dem Novocain Adrenalin beigefügt ist, schreiben wir im Hinblick auf unsere Ergebnisse dem Adrenalin eine anfallsbegünstigende Ursache zu.

2. Krampfanfälle bei Epileptikern nach Erregungen.

Bekanntlich bekommen Epileptiker nach Aufregungen Krampfanfälle. Da die psychische Erregung zu einer Adrenalinausschüttung führt, könnte Adrenalin hierbei eine entscheidende Rolle spielen. Allerdings wirkt andererseits gerade die Erregung einem Krampfanfall entgegen^{14, 19}.

Deshalb bekommen die Epilepsiekranken in gefährlichen Situationen keine Anfälle, sondern erst in der nachfolgenden Entspannungsphase.

*3. Erhöhte Krampfbereitschaft im jugendlichen Alter,
verminderte bei älteren Menschen.*

Bei alten Menschen läßt die Krampfbereitschaft erheblich nach, außerdem besteht eine Neigung zu Abortivschocks. Bei Kindern ist die große Krampfbereitschaft allgemein bekannt. Man könnte diese Erscheinungen zum Teil auf die gute Hirndurchblutung im Kindesalter und auf eine verminderte bei älteren Menschen zurückführen.

*4. Tonische Verkrampfung vor dem Tode und Krämpfe
nach Herzstillstand und Kreislaufkollaps.*

Die tonische Verkrampfung, die bisweilen kurz vor dem Tod auftritt, und der kurzdauernde Krampfanfall, den man gelegentlich bei Herzstillstand oder bei einem schweren Kollapszustand beobachtet, unterscheiden sich von den großen Krampfanfällen durch ihre kurze Dauer (meist einige Sekunden) und durch ihren Ablauf, der für eine Beteiligung subcorticaler Regionen spricht. Geben unsere Untersuchungen Hinweise für eine Deutungsmöglichkeit? Dies scheint zunächst nicht zuzutreffen, da die Sauerstoffversorgung und die Kreislaufverhältnisse bei diesen Zuständen schlecht oder sogar unterbrochen sind.

Folgende Untersuchungen können für eine Ausdeutung herangezogen werden. TIETZ und HARREVELD³⁷ fanden, daß bei Asphyxie der Adrenalin Spiegel des Blutes für etwa 30 min bis zum doppelten Wert ansteigen kann. Daher könnte man die Entstehung dieser krampfartigen Zustände, die durch Erregung niederer Zentren zustandekommen, auf die durch Asphyxie hervorgerufene Adrenalinausschüttung zurückführen.

Die Vorstellung einer vermehrten Adrenalinausschüttung durch Asphyxie kann zur Diskussion des Mechanismus beim Status epilepticus herangezogen werden. Da jeder Anfall eine Asphyxie zur Folge hat, besteht im Status epilepticus ein circulus vitiosus, der meist erst nach allgemeiner Erschöpfung endet, was mit einem tödlichen Ausgang verbunden sein kann.

5. Erhöhte Anfallsbereitschaft gegen Morgen.

Zunächst wird auf die vorher dargelegte Hypothese, wonach gegen Morgen der Adrenalin Spiegel steigt, hingewiesen. Setzt man die anfallsfördernde Wirkung von Adrenalin voraus, so würde die Erscheinung der erhöhten Anfallsbereitschaft der Epileptiker in den Morgenstunden verständlicher.

6. Reflexepileptische Entladungen in der postkonvulsiven Phase.

Die Bereitschaft zu reflexepileptischen Erscheinungen in der postkonvulsiven Ruhephase könnte so verstanden werden, daß zu dieser Zeit

noch dieselbe Permeabilität wie im Anfall besteht — ich nehme eine erhöhte Permeabilität im Anfall an —, so daß das Hirn in diesem Zustand auf äußere Einflüsse mit einzelnen epileptischen Entladungen antwortet, aber noch nicht für die normale Aktivität bereit ist, da der Anfallsmechanismus die ganzen Reserven an Sauerstoff und Nährsubstanzen verbraucht hat.

Zur Behandlung des Status epilepticus.

Wegen der Wichtigkeit der Behandlung des Status epilepticus soll rein theoretisch auf einige Behandlungsmöglichkeiten hingewiesen werden.

1. Da der Blutdruck in den von mir in der Klinik beobachteten Fällen im Status epilepticus in der Regel über 100 mm Quecksilber, meist um 120—140 mm Quecksilber, lag und im Tierexperiment und im Status epilepticus beim Menschen die Anfallsbereitschaft bei einem Blutdruck um und unter 70 mm Quecksilber sehr gering ist, wird die Anwendung blutdrucksenkender Mittel vorgeschlagen. Es wird darauf hingewiesen, daß z. B. das Chloralhydrat, das zur Unterdrückung des Status epilepticus gegeben wird, unter anderem eine Blutdrucksenkung macht.

2. Ideal wäre ein den Oxydationsvorgang so stark hemmendes Medikament, das nur die Neigung zum Anfall aufhebt, jedoch das Leben noch aufrechterhält. Hierbei wird an ein Prinzip, wie es beim Cyankali wirksam ist, gedacht.

3. Durch eine das Adrenalin vernichtende Substanz bzw. einen die Adrenalinbildung verhindernden Mechanismus könnte nach meinen Untersuchungen die Anfallsbereitschaft unterdrückt werden. Meine bisherigen Versuche mit den bekannten Ergotamin-Präparaten haben keine eindeutige Wirkung ergeben.

4. Eine Beatmung mit CO_2 , die zur Verhinderung der Erstickung am zweckmäßigsten mit Sauerstoff durchgeführt wird, setzt die Anfallsbereitschaft im Status epilepticus im Tierversuch und beim Menschen vorübergehend, d. h. für etwa $\frac{1}{2}$ Std herab.

5. Eine Verminderung der allgemeinen Erschöpfung durch die fortgesetzten Muskelkrämpfe könnte durch Curarisierung erreicht werden.

Der mit einem Hirnödem einhergehende Status epilepticus wird nach unseren Erfahrungen am besten so behandelt, daß nach einer Narkose mit Evipan und einer Gabe von Luminal eine drastische Entwässerung (große Mengen einer hochprozentigen Zuckerlösung, Salyrgan und andere dehydrierende Mittel) durchgeführt wird. Es ist wichtig, gleichzeitig eine Infusion einer physiologischen Salzlösung von $\frac{1}{2}$ —1 l zu geben, da das im Ödem gebundene Wasser sehr fest verankert ist, und zur Ausschwemmung des Ödems eine Spülflüssigkeit vorhanden sein muß.

Zum Heileffekt der Krampfbehandlung.

Nach der Diskussion über den Mechanismus krampffördernder Faktoren soll eine Hypothese über ein mögliches Wirkungsprinzip beim Heilvorgang durch den Elektro- oder Cardiazolkrampf, das sich im Zusammenhang mit meinen Untersuchungen ableiten läßt, besprochen werden.

Da der Krampfmechanismus den Sauerstoff und die für den Zellstoffwechsel nötigen Nährsubstanzen der Nervenzellen benötigt, endet der Krampf erst dann, wenn der Sauerstoff in den Nervenzellen verbraucht ist. Hierdurch kommt es zu einer vorübergehenden Anoxie der Nervenzellen, die irreparable Schäden hinterläßt*. Ich möchte daher annehmen, daß der Heileffekt der Elektro- oder Cardiazolkrampfbehandlung auf einer vorübergehenden Anoxie mit einer folgenden, teilweisen irreparablen Schädigung der Nervenzellen beruht. Diese Ansicht würde zu den physiologisch-pharmakologischen Wirkungsmechanismen vieler Pharmaka passen, die zeigen, daß die Einwirkung und auch die Heilwirkung eines Medikamentes häufig auf einer Ausschaltung oder Hemmung eines bestimmten Reaktionsmechanismus zurückzuführen ist. Diese Ansicht wird unterstützt durch die EEG-Veränderungen nach dem Elektrokrampf. Ferner sprechen die fast regelmäßige Hirnatrophie und histologische Untersuchungen beim Epileptiker hierfür.

Die Ammonshornsklerose, die früher auf eine Kreislaufschädigung bezogen wurde, wird so gedeutet, daß das Ammonshorn, das im Anfall besonders stark krampft, gegenüber den anderen Hirnregionen eine vermehrte Anoxie erleidet und hierdurch eine erhöhte Schädigung erfährt^{20a}.

Zusammenfassung.

1. Es wird über die Ergebnisse von 1096 registrierten Elektrokrämpfen und 25 Cardiazolkrämpfen mit Ableitungen von der Hirnrinde, Thalamus, Caudatum, Ammonshorn, Medulla oblongata, Kleinhirn und Rückenmark bei 51 Katzen berichtet. Bei 17 Tieren wurden bei 236 Elektrokrämpfen gleichzeitig Blutdruckkurven von der Carotis mit dem EEG geschrieben.

2. Der unter normalen Bedingungen ausgelöste Elektrokrampf dauert höchstens 100 sec. Durch Sauerstoffzufuhr, Tracheotomie ohne Sauerstoffgabe oder Kreislaufmittel allein konnten 79 *verlängerte Elektrokrämpfe* von 100 sec bis 3 min Dauer und 37 *Dauerkämpfe* von 4 min bis 1 Std 37 min Dauer erreicht werden. Nach Cardiazol wurden 20 mal bei Sauerstoffinsufflation und guten Kreislaufverhältnissen bis 30 min dauernde Krampfanfälle registriert.

* Die histologischen Befunde der Nervenzellveränderungen beim Dauerkampf werden mit H. NOETZEL an anderer Stelle mitgeteilt.

3. Der *elektrisch* ausgelöste Dauerkampf (nach diffusem elektrischen und nach lokalisiertem, mit einem Multivibrator erzeugten Reiz) unterscheidet sich vom Cardiazoldauerkampf durch eine *Krampfherdwanderung*, wobei die Erregung von der einen Hirnhälfte auf die nichterregte abwechselnd übertragen wird. Die Entladungssalven des *Cardiazoldauerkampfes* enden meist in allen Großhirnregionen gleichzeitig mit Einsetzen von Entladungspausen. Eine *Krampfherdwanderung* kommt beim Cardiazol im Großhirn *nicht* vor.

4. Adrenalin ist eine krampffördernde Substanz. Es konnten durch Adrenalin bei vorheriger Verabreichung von Pervitin, das nach HEIMS Untersuchung¹⁵ den Adrenalinabbau hemmt, ohne elektrischen Reiz bei Sauerstoffinsufflation Krampfanfälle über den Thalamus in Gang gebracht werden. Die Erregung des Thalamus greift sekundär auf andere Hirnregionen über.

5. Bei stark ermüdeten Tieren nach 60—70 Elektrokrämpfen wird nach *Pervitingabe* und diffusem elektrischen Reiz zuerst der Thalamus in Erregung gesetzt, erst 1—2 min später krampfen die übrigen Hirnregionen. Die Pervitinwirkung wird als verzögerter Adrenalinabbaueffekt erklärt, da der Wirkungsmechanismus des Pervitins mit der Hemmung einer Aminooxydase einhergeht, die normalerweise das Adrenalin abbaut. Auf Grund der „Thalamusaktivierung“ wird ein Deutungsversuch der zentralen Pervitin- und Adrenalinwirkung diskutiert.

6. Folgende im Körper vorkommende Substanzen und Mechanismen wurden als *anfallsfördernde Faktoren* angesehen:

1. Sauerstoff; 2. Gute Kreislaufverhältnisse; 3. Adrenalin.

7. Bei Sauerstoffinsufflation und gutem Kreislauf können die Krampfstromabläufe nach Krampfende direkt in die Eigenaktivität übergehen, was beweist, daß vorwiegend der Sauerstoffmangel die elektrische Ruhe nach dem Anfall verursacht. Der Krampfanfall endet infolge Sauerstoffmangels. Die Sauerstoffinsufflation verlängert vor allem die tonische Phase des Krampfes, d. h. die Phase der stärksten Entladungen.

8. Der Anfallsablauf mit seinem typischen tonischen, tonisch-klonischen und klonischen Stadium wird so gedeutet, daß zunächst in der tonischen Phase eine maximale Entladung der Nervenzellgebiete mit ihren Reserven an Sauerstoff und für den Energiewechsel nötigen Substanzen eintritt. Der Übergang des tonischen in das tonisch-klonische Stadium mit den Hemmungsphasen beruht vorwiegend auf einem Sauerstoffmangel. Die während des Krampfablaufes auftretenden Hemmungsphasen sind hochgradige Mangelerscheinungen an Sauerstoff und Nährsubstanzen.

9. Der durch den Krampfanfall bedingte Entladungsmechanismus verbraucht die in den Hirnzellen vorhandenen Sauerstoffreserven und verursacht damit eine vorübergehende Anoxie der Nervenzellen. Die bekannten histologischen Befunde bei Epilepsie^{31, 34} und nach Schockbehandlungen sind vorwiegend Sauerstoffmangelschäden, die nicht infolge eines Spasmus der Hirngefäße — im Anfall besteht eine besonders gute Hirndurchblutung — entstehen, sondern durch den völligen Sauerstoffverbrauch in der Nervenzelle durch den maximalen Stoffwechsel des Krampfanfalles.

10. Der normal ausgelöste Krampf, der Dauerkampf und Cardiazolkrampf können durch CO₂ unterdrückt werden. Dies hat für die Behandlung des Status epilepticus eine praktische Bedeutung.

11. Zu Beginn eines jeden Schocks (Voll-Abortiv- oder Hirnstamm-Schock) sinkt zunächst der Blutdruck um 20—80 mm Hg, um nach einigen Sekunden auf 60—80 mm Hg über den Ausgangswert anzuheben. Diese Blutdrucksteigerung fällt mit Beginn des klonischen Stadiums zur Ausgangslage ab.

12. Die Methodik der Krampfverlängerung durch Sauerstoff und Adrenalin gibt die Möglichkeit, bei Medikamenten, die auf das Zentralnervensystem wirken, die Zeitdauer der Einwirkung auf die Nervenzellen zu bestimmen^{32a}.

13. Dem Dauerkampf-Präparat wird die Bezeichnung „**Krampf-automat**“³² gegeben. Der *Krampfautomatismus* wird beim *elektrisch ausgelösten Dauerkampf* durch fortlaufende *Sauerstoffinsufflation* und *Adrenalingaben*, beim *Cardiazoldauerkampf* durch fortgesetzte *Sauerstoffinsufflation allein* unterhalten.

Literatur.

- ¹ ADRIAN, E. D., u. G. MORUZZI: J. Physiol. (Brit.) **97**, 153 (1939). —
² ADRIAN, E. D.: J. Physiol. (Brit.) **100**, 159 (1941). — ³ AJMONE-MARSAN, C., M. G. F. FUORTES: II Lavoro Neuropsichiatrico **2**, 314 (1947). — ⁴ ALTMANN, H. W., u. H. SCHUBOTHE: Beitr. path. Anat. **107**, H. 1/2 (1942). — ⁵ BECKER, H.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **161**, 407 (1949). — ⁶ BERGER, H.: Arch. f. Psychiatr. **97**, 6 (1932). — ⁷ BREMER, F.: L'activité électrique de l'écorce cérébrale. Paris: Hermann et Cie. (1938). — ⁸ BÜCHNER, F.: Luftfahrtmedizin **6**, 281 (1942). — ⁹ BUCHTHAL, F.: J. of Physiol. **95**, 950 (1939). — ¹⁰ FENG, T. P.: Proc. Soc. exper. Biol. u. Med. **33**, 330 (1935). — ¹¹ FENG, T. P.: Chin. J. Physiol. **11**, 437 (1937); zit. bei SCHAEFER, Elektrophysiol. Bd. 1, 475 (1940). — ¹² GELLHORN, E., and L. YESINICK: J. of Physiol. **137**, 404 (1942). — ¹³ GELLHORN, E., and C. HEYMANS: J. of Neurophysiol. **11**, 261 (1948). — ¹⁴ GIBBS, F. A., E. L. GIBBS and W. G. LENNOX: Arch. of Neur. **39**, 298 (1938). — ¹⁵ HEIM, F.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. (D.) **204**, 520 (1947). — ¹⁶ HESS, W. R.: Die Methodik der lokalisierten Reizung und Ausschaltung subcorticaler Hirnabschnitte. Leipzig: Georg Thieme 1932. —
¹⁷ HILDEBRANDT, F.: Klin. Wschr. **1942**, 947. — ¹⁸ JASPER, H.: EEG Clin. Neuro-

- physiol. **1**, 405 (1949). — ¹⁹ JUNG, R.: Nervenarzt **12**, 169 (1939). — ²⁰ JUNG, R.: Arch. f. Psychiatr. **183**, 206 (1949); ^{20a} Arch. f. Psychiatr. **184**, 261, (1950). — ²¹ KORNMÜLLER, A. E.: Fortschr. Neur. **5**, 391, 414 (1935). — ²² KUSSMAUL, A., u. A. TENNER: Ursprung und Wesen der fallsuchtartigen Zuckungen. Frankfurt 1857. — ²³ LENNOX, W. G., F. A. GIBBS and E. L. GIBBS: Arch. of. Neur. **36**, 1236 (1936). — ²⁴ LÖWENBACH, H., and R. S. LYMAN: J. Neur. (Brit.) **3**, 336 (1940). — ²⁵ MCCULLOCH, W.: EEG Clin. Neurophysiol. **1**, 19 (1940). — ²⁶ NOELL, W.: Arch. f. Psychiatr. **181**, **1** (1948). — ²⁷ PENFIELD, W., K. VON SANTHA and A. CIPRIANI: J. Neurophysiol. **2**, 257 (1939). — ²⁸ PENFIELD, W., and TH. C. ERICKSON: Epilepsy and Cerebral Localisation Charles C. Thomas. Illinois: Springfield 1941. — ²⁹ ROSENBLUETH, A., and W. B. CANNON: Amer. J. Physiol. **135**, 690 (1942). — ³⁰ ROSENBLUETH, A., D. D. BOND and W. B. CANNON: Amer. J. Physiol. **137**, 681 (1944). — ³¹ ROTTER, W., und P. KRUG: Arch. f. Psychiatr. **111**, 380 (1940). — ³² RUF, H.: Nervenarzt **21**, 109 (1950); ^{32a} Nervenarzt **22** (1951) (im Druck). — ³³ RUF, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **212**, 352 (1951). — ³⁴ SCHOLZ, W.: Arch. f. Psychiatr. **181**, 619 (1949). — ³⁵ SCHWARZER, F.: Arch. f. Psychiatr. **183**, 257 (1949). — ³⁶ SPIELMEYER, W.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **94**, 54 (1926). — ³⁷ TIETZ, E. B., and A. VAN HARREVELD: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **70**, 946 (1949). — ³⁸ TÖNNIES, J. F.: Persönl. Mitteilung und zit. bei KORNMÜLLER, Ftschr. Neur. **5**, 391, 414 (1935). — ³⁹ WARD, A. A., jr.: J. Neurophysiol. **10**, 105 (1947). — ⁴⁰ WARD, A. A., jr., W. S. MCCULLOCH and N. KOPELOFF: J. Neurophysiol. **11**, 377 (1948). — ⁴¹ WEDENSKY: Pflügers Arch. **100**, **1** (1903). — ⁴² WEINBERGER, GIBBON and GIBBON: Arch. of Neur. **43**, 615, 961 (1940).

Dozent Dr. H. RUF, (17b) Freiburg i. Br.,
Oberarzt d. Neurochirurg. Abt. d. Universität.