

Aus der Neurologisch-Psychiatrischen Universitätsklinik Innsbruck
(Vorstand: Prof. Dr. H. J. URBAN).

Der Gehirnhydrolysat-Weckeffekt im hypoglykämischen Koma und sein hirnelektrisches Bild.

Von
H. HETZEL und E. NIEDERMEYER.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. März 1955.)

Die deutliche Weckwirkung von Gehirnhydrolysaten (es handelt sich dabei um das von HARRER eingeführte Cerebrolysin) wurde bereits von HETZEL im therapeutischen Insulinkoma bei Geisteskranken festgestellt. Die im folgenden beschriebenen Untersuchungen sollen nun die klinische Beobachtung des Bewußtseinsniveaus und des neurologischen Bildes im Verlaufe der Hypoglykämie an Hand des Hirnstrombildes verfolgen und das hirnelektrische Korrelat des Gehirnhydrolysat (G. h.)-Weckeffektes darlegen.

In der Hypoglykämie kommt es in progredienter Weise zu Rhythmusverlangsamung der Hirnströme (BERGER; HOAGLAND, RUBIN u. CAMERON; F. GIBBS, WILLIAMS u. E. GIBBS; FINESINGER, BRAZIER u. SCHWAB; P. A. DAVIS; GELHORN u. KESSLER; STRAUSS u. WECHSLER; WECHSLER u. GARLOCK). In tierexperimentellen Untersuchungen (MORUZZI; HOAGLAND, HIMWICH, CAMPBELL, FAZEKAS u. HADIDIAN) konnte gezeigt werden, daß bei prolongiertem Insulinkoma schließlich eine flache EEG-Kurve entsteht, wie man sie auch in tiefster Barbituratnarkose beobachten kann.

Besondere Bedeutung kommt den Arbeiten von W. L. u. G. WEINLAND und von BONNET u. MALPERTUY zu, die das therapeutische Insulinkoma zum Gegenstand ihrer EEG-Untersuchungen machten. W. L. u. G. WEINLAND erwähnen folgende wichtige EEG-Kriterien des Insulinkomas: Frequenzerniedrigung, Amplitudensteigerung und häufige hochfrontal ausgeprägte Krampfpotentiale, vor allem vom spike and wave-Typ. Die EEG-Kurve gewinnt ein amorphes Bild, vermutlich durch die Störung der Leistung hirnstromregulierender subcorticaler Kerngebiete.

Wenn auch die Tendenz zu Rhythmusverlangsamung im Fortschreiten der Hypoglykämie besteht, kann es dennoch in vorgerückteren Stadien mitunter wieder zum Auftreten etwas schnellerer Rhythmen kommen (W. L. u. G. WEINLAND; BONNET u. MALPERTUY).

Die nachfolgende Einteilung geht auf BONNET u. MALPERTUY zurück:

Somnolenz	Thetarhythmus
Schlaf (leicht oder tief)	Deltarhythmus, mehr oder weniger langsam
Leichtes Koma	Deltarhythmus, mit Theta überlagert
Mitteltiefes Koma	Delta- und Thetarhythmus bei Dominanz des Thetarhythmus
Tiefes Koma	Flache Kurve mit schnellen Rhythmen
Erwachen	Alpharhythmus

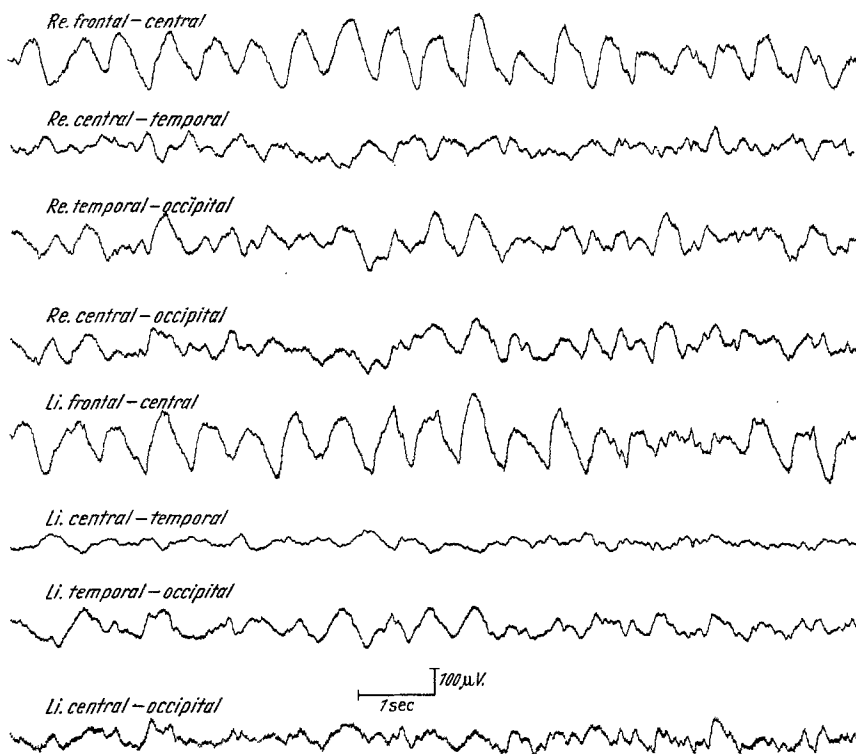


Abb. 1. Pat. Gr. (Nr. IX) Mitteltiefes Insulinkoma. Die langsamen Wellen recht gut geordnet und synchron ablaufend.

Hinsichtlich epileptischer Anfälle und EEG-Krampfpotentiale im Insulinkoma sei auf die Beobachtungen von F. GIBBS u. MURRAY hingewiesen. In dieser Arbeit finden sich, ebenso wie in den Arbeiten von W. L. u. G. WEINLAND, sowie BONNET u. MALPERTUY, auch Hinweise auf die Korrelation von Blutzuckerwerten und klinisch-hirnelektrischem Bild.

Methodik.

Bei insgesamt 7 erwachsenen männlichen schizophrenen Patienten wurde während der aus therapeutischen Gründen durchgeführten Insulinschockbehandlung ein Gehirnhydrolysat intravenös verabreicht.

Gleichzeitig wurde das EEG mittels eines 8-kanäligen OFFNER-Gerätes bei bipolarer Technik abgenommen.

Das Gehirnhydrolysat¹ wurde 1 mal im Stadium der Schläfrigkeit (Schl.) 2mal bei Halbschock und 6mal bei erreichtem Vollschock verabreicht. Die jeweils gegebene Menge betrug 8 cm³ — dies entspricht der Aminosäuremenge von 5 g Hirnsubstanz. Das Mittel wurde innerhalb von 1—2 min gespritzt. Unmittelbar nach Verabfolgung konnten Tachy-

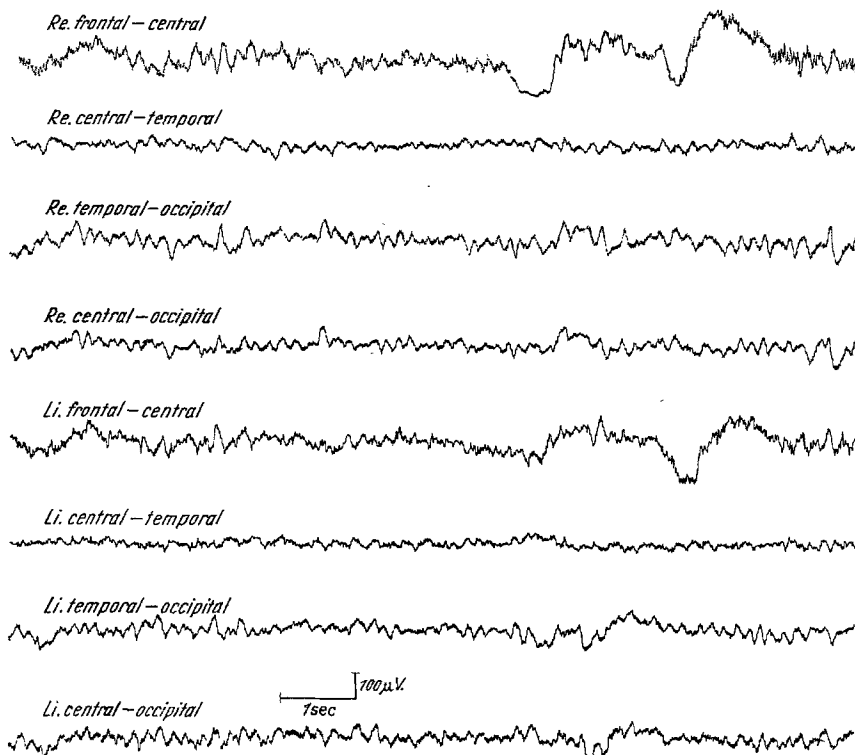


Abb. 2. Pat. Gr. (Nr. IX) 6 min nach G.h.-Injektion. Klinischer Weckeffekt ++. Hirnelektrischer Weckeffekt ++. (Allgemeine 6—8/sec-Tätigkeit, starke Amplitudenreduktion.)

kardie, periorale Blässe bzw. Gesichtsröte und gelegentlich Brechreiz beobachtet werden. Zu Kontrollzwecken wurde in einem weiteren Fall

¹ Es handelt sich dabei um das unter der Firmenmarke *Cerebrolysin* von der Firma Ebewe (Dipl. Ing. E. BERTALANFFY, Unterach am Attersee, Österreich) auf den Markt gebrachte Präparat. Dieses wird durch gesteuerten Abbau von Hirnsubstanzen gewonnen. Nach HARRER sind dabei alle biologisch wichtigen Aminosäuren in einem biologisch optimalen Verhältnis zueinander vorhanden. TUPPY führte nach der „spot dilution“-Methode die quantitative Bestimmung der 18 im Cerebrolysin gefundenen Aminosäuren aus.

während eines Vollschocks 10 cm³ physiologische Kochsalzlösung intravenös verabreicht.

Die endgültige Weckung erfolgte in allen Fällen mit oraler oder intravenöser Zuckergabe.

Zur Vermeidung unnötiger Längen haben wir auf die Anführung von Daten wie Insulinmenge, Zeitpunkt der Injektion, Entwicklung des hypoglykämischen Zustandsbildes bis zum Einsetzen der kombiniert klinisch-hirnelektrischen Untersuchung, Angabe der Blutzuckerwerte usw. bewußt verzichtet. Wir verweisen diesbezüglich auf die sehr gründliche Darstellung von W. L. u. G. WEINLAND und wollen uns im weiteren auf den Fragenkomplex des G. h.-Weckeffektes im Insulin konzentrieren.

Vers.Nr. X. Pat. Sch. EEG-Nr. 757.

Tabelle 1.

Zeit	Klinisch	EEG
9 ⁴⁵	Trinkprobe positiv.	1—1,5/sec-Wellen-Aktivität, besonders frontal ausgeprägt, 200—400 Mikrovolt. Einzelne spikes generalisiert-synchron, bifrontal betont. Seltene kurze Züge von 7—10/sec-Wellen (ca. 50 Mikrovolt).
9 ⁵⁰	Befolgt keine Aufforderungen mehr. Trinkprobe noch pos.	Unverändert bis auf zunehmende spike-Aktivität; bei Schmerzreizen keinerlei Desynchronisationseffekt.
9 ⁵²	Fehlende Reaktion auf Schmerzreize. Trinkprobe neg.	Kurve unverändert.
9 ⁵³		Bei sonst unveränderter Kurve beiderseits temporal-fokale sharp-waves.
9 ⁵⁹	Vollschock.	Unverändert.
10 ⁰⁷ — 10 ⁰⁸	Injektion von 10 cm ³ physiol. Kochsalzlösung.	Weitere Zunahme der bifrontalen spikes.
10 ⁰⁹	Keine Reaktion auf Schmerzreize.	Ca. 1—2 Krampfpotentiale pro Sekunde vor allem li. frontal ausgeprägt bis 300 Mikrovolt, sonst unverändert langsame Dysrhythmie.
10 ¹²	Tiefe des Schocks hat eher zugenommen. Schnauzstellung.	Noch etwas trägere Hirntätigkeit, 1 bis 1,5/sec-Wellen, stärker als bisher finden sich atypische spike and wave-Komplexe bds. frontal mit relativ langsamer Krampfspitze und sehr langsamen Wellen.
10 ¹⁶	Keine Änderung. Versuch beendet.	

Zusammenfassung: Ausgangslage Vollschock, nach Gabe von 10 cm³ physiologischer Kochsalzlösung kommt es weder zu einem klinischen noch im EEG faßbaren Effekt.

Den erzielten klinischen Weckeffekt teilen wir in 3 Gruppen (kein Effekt = 0, geringer Effekt = +, guter Effekt = ++) ein; ebenso die im EEG festgestellten, im Sinne einer Weck-Aktivierung zu interpretierenden Veränderungen. Zur besseren Verständigung der Einteilung werden nachfolgend einige Protokolle zur Gänze wiedergegeben.

Klinisch kein Weckeffekt (0), im EEG keine Veränderungen nachweisbar.

Da in allen G.h.-Versuchen entweder ein klinischer oder ein EEG-Effekt festgestellt werden konnte, sei hier der Kontrollversuch mit Kochsalzlösung wiedergegeben, bei dem weder klinisch noch im EEG eine Veränderung festgestellt werden konnte (siehe Tabelle 1).

Geringer klinischer Effekt (+), eindeutiger Effekt (++) im EEG nachweisbar.

Vers. Nr. VI. Pat. St. EEG-Nr. 1455.

Tabelle 2.

Zeit	Klinisch	EEG
9 ²⁴	Keine Reaktion auf Schmerzreize; Rekel- und Tretbewegungen, Schnauzstellung, CoR noch auslösbar, Tachypnoe Kopf in Deviation nach li.	Träge asynchrone 1—3/sec-Tätigkeit in allen Ableitungen. Frontal zuweilen 0,75/sec-Wellen. Amplitude frontal 100—250 Mikrovolt, in den übrigen Ableitungen 50 bis 150 Mikrovolt. Nur vereinzelte Beimengung flacherer 8—15/sec-Wellen.
9 ²⁹	CoR jetzt fehlend.	unverändert.
9 ²⁹ — 9 ³⁰	Cerebrolysin-Injektion, Husten, Tachypnoe, periorale Blässe, Tachykardie.	unverändert.
9 ³¹	Keine Unruhebewegungen mehr. CoR wieder auslösbar, diff. ungerichtete Abwehr bei Schmerzreiz.	Allgemeine 1—2/sec-Tätigkeit.
9 ³³	Unverändert.	Vermehrte Überlagerung mit 8—15/sec-Wellen, für wenige Sekunden treten diese Frequenzen sogar unabhängig von langsamer Tätigkeit auf.
9 ³⁴	Auf Schmerz fast keine Abwehr mehr.	unverändert.
9 ³⁵	Fehlende Abwehr bei Schmerzreizen.	Der vorherrschende Deltarhythmus ist stark durchsetzt von flachen Theta, Alpha- und auch Betawellen. Gelegentlich bifrontale sharp-waves.
9 ³⁷	Vollshock. Versuch beendet.	

Zusammenfassung: Ausgangslage Vollshock, geringer klinischer Weckeffekt (+), eindeutiger Effekt im EEG nachweisbar (++) .

Der G.h.-Weckeffekt im EEG besteht in einem deutlichen und ziemlich raschen Übergang vom hirnelektrischen Bild einer tieferen zu dem einer flacheren Bewußtseinstörung. Die amorphe, asynchrone Deltatätigkeit wird geordneter, die Frequenzen werden schneller bis zum Auftreten von Alphagruppen, die Amplitude sinkt (was freilich vom Übergang zur flachen Kurve des tiefsten Komas unterschieden werden muß; derart

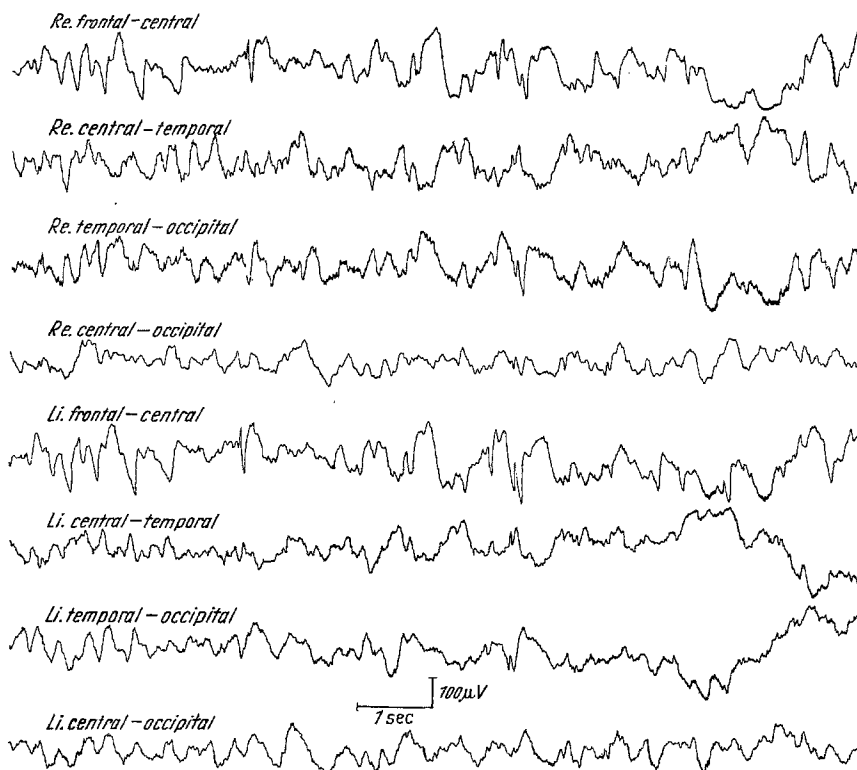


Abb. 3. Pat. Sch. (Nr. VII) Insulin-„Halbschock“ (Präcoma). Man beachte die bilateral-synchronen spikes und spike and wave-Komplexe.

tiefe Komata werden jedoch in der Insulinkomatherapie meist vermieden). Allenfalls bestehende Krampfpotentiale werden seltener oder verschwinden.

Barbiturat-Kontrollversuche. Im Rahmen der EEG-Routine-Diagnostik wurden häufig Barbituratschlaf-Untersuchungen durchgeführt. Bei 3 erwachsenen Patienten wurden im Tiefschlaf (bei intravenöser Anwendung des Präparates Thiopental der Fa. Sanabo, Wien) G.h. injiziert, ohne daß ein sicherer klinischer oder hirnelektrischer Effekt nachweisbar war.

Klinisch deutlich weckender Effekt (++) , eindeutige Veränderungen (++) im EEG nachweisbar.

Vers. Nr. IX. Pat. Gr. EEG-Nr. 847.

Tabelle 3.

Zeit	Klinisch	EEG
9 ¹⁵	Koma. Fehlende Abwehrbewegungen bei Schmerzreiz, leichte Myocloni im Mundfacialisbereich, CoR lebhaft, Babinski positiv.	Regelmäßige, weitgehend synchron ablaufende 1—2/sec-Wellen, frontal ca. 200 bis 300 Mikrovolt, in den übrigen Ableitungen 50—200 Mikrovolt, vereinzelte kurze Gruppen von 4—7/sec-Wellen unter 50 Mikrovolt.
9 ²⁷ — 9 ²⁸	Cerebrolysin-Injektion.	Während der Injektion Auftreten von bifrontalen, vor allem li. frontalen spikes. Die trägen Wellen werden zunehmend von flachen 10—15/sec-Wellen überlagert.
9 ²⁹	Ungerichtete Abwehr bei Schmerzreiz.	Streckenweise vorherrschende 6—8/sec-Aktivität von ca. 50 Mikrovolt, streckenweise wieder Deltawellen und bifrontale spikes.
9 ³¹	Abwehrbewegungen bei Schmerzreiz werden gerichtet.	6—8/sec-Tätigkeit tritt in allen Ableitungen immer mehr in Vordergrund.
9 ³⁴	Keine Änderung.	Allgemein 6—7/sec-Wellen, Deltawellen und Krampfpotentiale sind verschwunden.

Zusammenfassung: Ausgangslage Vollschock. Deutlich klinisch nachweisbarer weckender Effekt bis zum Halbschock (++) , im EEG Schwinden von Deltawellen und Krampfpotentiale, allgemeine 6—7/sec-Tätigkeit (++) .

Besprechung der Ergebnisse.

Die physiologischen Grundlagen des G.h.-Weckeffektes können in doppelter Schau betrachtet werden: vom Standpunkt der physiologischen Chemie und von dem der elektrographischen Neurophysiologie.

BRAITINGER u. ZEISE denken an die Möglichkeit eines adrenergischen und damit hyperglykämischen Effektes der Glutaminsäure, die ja bekanntlich ebenfalls einen weckenden Effekt im hypoglykämischen Koma zeigt an. Wenn auch diese Annahme nicht unwidersprochen dasteht (MAYER-GROSS u. WALKER), so sprechen vor allem die Untersuchungen von WEIL-MALHERBE für diese Art des Geschehens. Eine analoge adrenergische Wirkung des Cerebrolysin wäre ohne weiteres denkbar. Aber auch eine andere Wirkungsweise wäre in Betracht zu ziehen. Während des hypoglykämischen Komas kommt es nach TROLLE, sowie M. M. HARRIS u. R. S. HARRIS zu einem beträchtlichen Absinken des Blutamino-säurespiegels. Es wäre also auch denkbar, daß die intravenöse Gabe von

Tabelle 4.

Vers. Nr.	Pat.	Ausgangslage	Klinisch Effekt
I	Sp.	Vollshock. Myocloni.	Auf Schmerzreiz gerichtete Abwehr. Schwinden d. Myocloni. ++
II	Sp.	Vollshock. Symm. Flexor-Myocloni.	Auf Schmerzreiz gerichtete Abwehr, Schwinden der Myocloni. ++
III	Sp.	Vollshock. Myocloni.	Auf Schmerzreiz gerichtete Abwehr. Keine Myocloni. ++
IV	Fo.	Vollshock. Myocloni an den unteren Gliedmaßen.	Ungerichtete Abwehr auf Schmerz- reize. +
V	En.	Schläfrigkeit (schläft ohne Weckreiz).	wach. +
VI	St.	Vollshock,	Diffuse ungerichtete Abwehr bei Schmerzreiz. +
VII	Sch.	Halbschock.	Gerichtete Abwehr auf Schmerzreize, befolgt Aufforderungen. ++
VIII	Lu.	Halbschock.	Auf Schmerzreize gerichtete Abwehr. +
IX	Gr.	Vollshock. Leichte Myocloni im Mund- facialisgebiet.	Gerichtete Abwehr, Myocloni ver- schwunden. ++
X	Sch.	Vollshock.	<i>Kontrollversuch.</i> (mit 10 cm ³) Keine Änderung. ∅

Tabelle 4. (Fortsetzung.)

Ausgangslage	EEG	Effekt
Über allen Hirnregionen 0,75—1,5/sec-Tätigkeit (100—250 Mikrovolt). Bifrontale Spikes in geringem Maße.		Längere Gruppen von 8—9/sec-Wellen (ca. 50 Mikrovolt); bei weiter vorherrschender Deltatätigkeit fast keine spikes. ++
1—1,5/sec-Wellen in allen Ableitungen (100—250 Mikrovolt). Bds. bifrontale, synchron mit den Flexormyocloni ablaufende spikes.		7—9/sec-Wellen dominieren. Spikes weit seltener. ++
Diffuse 1—2/sec-Wellen, generalis. synchrone spikes, bifrontal betont, zuweilen mit den Myocloni gleichzeitig ablaufend.		4—7/sec-Frequenzen herrschen vor. Daneben reichlich Alphetätigkeit. Krampfpotent. zuerst vermehrt, dann verschwunden. +
1—2/sec-Wellen in allen Ableitungen (50—200 Mikrovolt), frontal betont, in den übrigen Ableitungen Beimengung von flachen Thetawellen.		Zentral, temporal und occipital zunehmendes Auftreten von Alphaaktivität. +
1,5—2/sec-Wellen (100—200 Mikrovolt) vorherrschend.		6—10/sec-Wellen (50—100 Mikrovolt) in allen Ableitungen. ++
Träge, asynchrone 1—3/sec-Tätigkeit (100—200 Mikrovolt) vereinzelte Beimengung flacher 8—15/sec-Wellen.		Allgemeine 1—2/sec-Tätigkeit, vermehrte Überlagerung von 8—15/sec-Wellen. Für wenige Sekunden überwiegen diese Frequenzen und treten unabhängig von der langsamen Tätigkeit auf. ++
1—2/sec-Wellen im Vordergrund (150 bis 300 Mikrovolt). Bds. bilateral-synchrone spikes und spike and wave-Komplexe.		5—6/sec-Wellen in allen Ableitungen (100—150 Mikrovolt), keine Krampfpotentiale mehr. ++
Asynchrone 1,5—2/sec-Wellen in allen Ableitungen (100—200 Mikrovolt) durchsetzt von 4—7/sec-Wellen (ca. 50 Mikrovolt).		3—4/sec-Wellen dominieren in allen Ableitungen (50—150 Mikrovolt). +
Synchrone 1—2/sec-Tätigkeit, frontal 200—300 Mikrovolt, in allen übrigen Ableitungen 50—200 Mikrovolt. Vereinzelte 4—7/sec-Wellen unterhalb 50 Mikrovolt.		Während der Injektion Auftreten von bifrontalen, vorwiegend li. frontalen spikes, Übergang in allgemeinen 6 bis 8/sec-Rhythmus, Deltawellen und Krampfpotentiale verschwinden völlig. ++
physiologischer Kochsalzlösung i. v.).		
1—1,5/sec-Wellen (200—400 Mikrovolt). Einzelne spikes (generalisiert synchron), sowie bds. temporale-fokale sharp-waves.		Keine Änderungen. ∅

Tabelle 5.

Vers. Nr.	Klinischer Effekt	EEG-Effekt	Vers. Nr.	Klinischer Effekt	EEG-Effekt
<i>Ausgangslage Vollschock.</i>			<i>Ausgangslage Halbschok.</i>		
I	++	++	VII	++	++
III	++	+	VIII	+	+
IX	++	++			
II	++	++			
IV	+	+			
VI	+	++			
<i>Ausgangslage Schläfrigkeit.</i>			<i>Kontrollversuch</i> (mit 10 cm ³ physiol. Kochsalzlösung).		
V	+	++	X	∅	∅

Cerebrolysin im hypoglykämischen Koma durch Substitution weckend wirkt. Daß einige Aminosäuren die Adrenalinwirkung verstärken, in dem sie die Oxydation des Adrenalins hemmen, und zwar als Wasserstoffüberträger für Adrenochrom und andere Oxydationsstufen, ist für Alanin, Glutathion und Cystein — alles Aminosäuren, die nach TUPPY im Cerebrolysin enthalten sind, — bekannt (FONTAINE u. HUCHE).

Auf neurophysiologischem Gebiet hat die Erforschung einer zentral-regulierten Weckreaktion (arousal response) interessante Ergebnisse gebracht. Es wurde ein funktionell-anatomisches Substrat der Wach-Schlaf- und Bewußtseinsregulation in der *Formatio reticularis* in Brücke, Mittelhirn und Anteilen des Zwischenhirns angenommen. Die entsprechenden tierexperimentellen Untersuchungen sind mit dem Namen MAGOUNS und seiner Mitarb. in erster Linie verbunden (MORUZZI u. MAGOUN; LINDSLEY; STARZL, TAYLOR u. MAGOUN; FRENCH, VERZEANO u. MAGOUN). Man ist der Ansicht, daß afferente Reize verschiedener Sinnessysteme einerseits den normalen Verlauf in den spezifischen Projektionsbahnen zum Cortex nehmen — zur Seh-, Hör- und Körperfühlsphäre der Hirnrinde — andererseits aber Kollateralen zur *Formatio reticularis* des Hirnstammes abgeben (WALLENBERG). Von hier aus soll ein diffuses Projektionssystem zum Gesamtcortex ziehen, welches keine spezifischen, sondern unspezifische Impulse leitet und gleichzeitig das Bewußtseinsniveau reguliert.

Im EEG bedeutet eine „arousal response“ eine Aktivierung und gleichzeitig eine Desynchronisation der gangliocellulären elektrischen Tätigkeit: die Neuronen arbeiten verzettelt und weniger synchron als zuvor, die Frequenz der Hirnwellen steigt, die Amplitude sinkt.

Ein humoral-adrenergischer G.h.-Effekt kann seinerseits über neurale Systeme zustande kommen. DELL und seine Mitarb. zeigten in sorgfältigen tierexperimentellen Untersuchungen mit Hilfe zahlreicher Hirnstammdurchtrennungen in verschiedenen Niveaus, daß Adrenalin eine

spezifische Aktion auf die zahlreichen Schaltneurone der *Formatio reticularis* ausübt (BONVALLET, DELL u. HIEBEL).

Der G.h.-Weckeffekt zeigt sich zwar deutlich im hypoklykämischen Koma; es gelang uns jedoch nicht, diese Wirkung im Barbituratschlaf zu erzielen, wie 3 Kontrolluntersuchungen gezeigt haben. Wir versuchen, diese Divergenz folgendermaßen zu erklären: Barbiturate besitzen eine

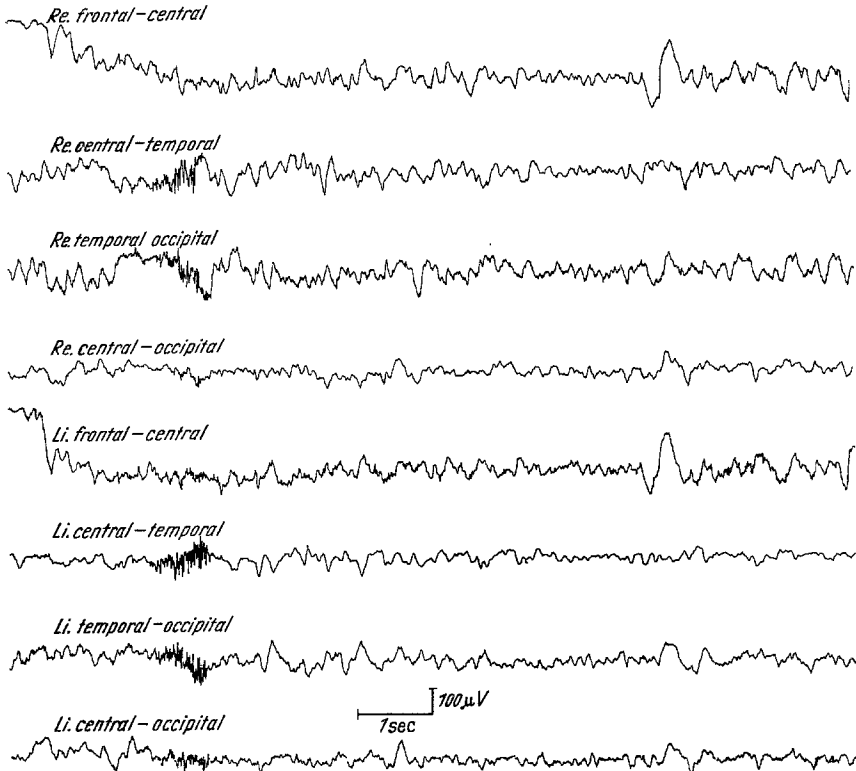


Abb. 4. Pat. Sch. (Nr. VII) 5 min nach G.h.-Injektion. Klinischer Weckeffekt ++. Hirnelektrischer Weckeffekt ++. (Frequenzzunahme, Amplitudenreduktion, Verschwinden der spike-Potentiale.)

spezielle Affinität zum Hirnstamm, hier wiederum in besonderem Maße zum wachtonusregulierenden System der pontomesodiencephalen *Formatio reticularis*. FRENCH, VERZEANO u. MAGOUN zeigten, daß Barbiturate, wie auch andere Anaesthetica, im Tierexperiment eine primär blockierende Wirkung auf dieses System ausüben. BREMER sieht darin eine besondere Empfindlichkeit eines an komplexen Interneuronen besonders reichen Systems gegenüber dem schlafmachenden Agens.

Wir stellen uns vor, daß das reticuläre wachtonusregulierende System im Barbituratschlaf so stark blockiert ist, daß ein adrenergischer

Effekt nicht oder nur in sehr abgeschwächtem Maße dort angreifen kann. Das hypoglykämische Koma ist hingegen der Ausdruck einer Beeinträchtigung des Gesamthirns; eine derartige vorwiegend gesamt corticale Funktionsstörung dürfte vermutlich Ausdruck der besonderen Empfindlichkeit der Großhirnrinde gegenüber Sauerstoffmangel sein (SUGAR u. GERARD). In diesem Fall kann ein wesentlich besser funktionstüchtig gebliebenes reticuläres System den adrenergischen Effekt gut verwerten.

In folgender Weise ließe sich die cerebrale Wirkung von Hypoglykämie und Barbituratschlaf, sowie die adrenergische Weckwirkung veranschaulichen:

Hypoglykämie: Effekt auf Hirnrindenzellen ++

Effekt auf *Formatio reticularis* +.

Adrenergischer Weckeffekt in Hypoglykämie: auf *Formatio retic.* ++.

Barbiturat-Schlaf: Effekt auf Hirnrindenzellen +

Effekt auf *Formatio retic.* ++.

Adrenergischer Weckeffekt im Barbituratschlaf:

auf *Formatio reticularis* \emptyset bis \pm (infolge funktioneller Blockierung derselben durch das Barbiturat).

Wir wollen damit versuchen, eine hypothetische Erklärung für die Unterschiede des G.h.-Weckeffektes bei Hypoglykämie und Barbituratschlaf zu geben. Ob diese Erklärungsversuche der weiteren physiologischen Forschung standhalten werden können, bleibt abzuwarten.

Ein Kontrollversuch mit physiologischer Kochsalzlösung hat sich als eindeutig wirkungslos erwiesen.

Wenn wir die hiermit besprochenen Resultate mit den klinischen G.h.-Weckeffekt-Beobachtungen vergleichen, die von HETZEL an anderer Stelle beschrieben wurden, so zeigt sich im wesentlichen eine weitgehende Übereinstimmung. Allerdings traten in der jetzigen Untersuchungsserie die ersten klinischen Erscheinungen zeitlich etwas früher auf: etwa zwischen der 1. und 3. min nach der beendigten G.h.-Injektion. Ebenso trat auch das Maximum des G.h.-Weckeffektes diesmal etwas früher auf und lag zwischen der 4. und 8. min nach Beendigung der Injektion.

Wenn man die klinischen und hirnelektrischen Beobachtungsergebnisse gegenüberstellt, so steht man bei der Wertung des Vergleichs vor gewissen Schwierigkeiten. Die klinische Beobachtung läßt sich nicht in einem Kontinuum darstellen, wie der Ablauf der Hirnströme. Immerhin war das Korrelat beider Kriterien eindeutig genug; es ist sicher nicht verwunderlich, daß in dem einen Fall der klinische Effekt, im anderen Fall der hirnelektrische dominierte. Bei genauer Überprüfung des zeitlichen Ablaufs war es bemerkenswert, daß der klinische Effekt zumeist dem hirnelektrischen um eine geringe Zeitspanne voranging.

Abschließend erwähnen wir noch den krampfpotentialreduzierenden Effekt der G.h., der in unserer Serie bei 2 von 7 Patienten, die (und zwar

reproduzierbar) in der Hypoglykämie spike-Potentiale boten, in Erscheinung trat. Es wäre verfrüht, aus dieser Beobachtung Schlüsse auf eine klinisch brauchbare antiepileptische Aktivität der G.h. zu ziehen, doch sei bemerkt, daß KUGLER in noch unveröffentlichten Studien beachtenswerte Besserungen der EEG-Kurven bei Epileptikern nach G.h.-Gabe beobachtet und LENZ G.h. zur Therapie des Petit mal herangezogen hat.

Zusammenfassung.

Gehirnhydrolysate zeigen im hypoglykämischen Koma einen Weckeffekt, der sich sowohl klinisch wie auch elektrencephalographisch demonstrieren läßt. Bei 7 verschiedenen Patienten wurde diese Weckwirkung in 9 Untersuchungen unter EEG-Kontrolle nachgewiesen; es handelte sich dabei durchwegs um Schizophrene im therapeutischen Insulinkoma. Das Überwiegen des klinischen bzw. des hirnelektrischen Weckeffektes wechselte von Fall zu Fall.

Bei dem G.h.-Weckeffekt handelt es sich vermutlich um einen adrenergischen Mechanismus, es muß aber auch an die Möglichkeit eines physiologisch-chemischen Substitutionseffektes gedacht werden. Bei der Annahme eines adrenergischen Weckeffektes ist es wahrscheinlich, daß das Adrenalin oder ein entsprechender Stoff am wachstonusregulierenden System der pontomesodiencephalen *Formatio reticularis* angreift. Bei Kontrolluntersuchungen im Barbituratschlaf konnte ein G.h.-Weckeffekt nicht gefunden werden; dasselbe gilt für einen Kontrollversuch mit physiologischer Kochsalzlösung.

Der G.h.-Weckeffekt ist kurzdauernd und kann keinesfalls die endgültige Weckung durch Zuckergaben ersetzen.

Literatur.

- BERGER, H.: Über das Elektrencephalogramm des Menschen. XII. Mittlg. Arch. f. Psychiatr. **106**, 165—187 (1937). — BONNET H., et G., MALPERTUY: Correlations électro-bio-cliniques au cours des „comas“ insuliniques thérapeutiques chez 18 malades mentaux. Verh. Réunion de Société d'EEG de langue Française. 10. Nov. 1954, Paris. Ref. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. **7**, 151—152 (1955). — BONVALLET, M., DELL P. et G. HIEBEL: Tonus sympathique et activité électrique corticale. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. **6**, 119—144 (1954). — BRAZIER, M., J. FINESINGER and R. SCHWAB: Characteristics of the normal electroencephalogram; II. The effect of varying blood sugar levels on the occipital cortical potentials on adults during quiet breathin. J. Clin. Invest. **23**, 313—317 (1944). — BREITINGER, F., u. W. ZEISE: Über den Einfluß der Glutaminsäure auf das therapeutische Insulinkoma. Münch. med. Wschr. **1952**, 834. — BRÉMER, F.: zit. nach BRAZIER, M.: The Laurentian Symposium. Elektroencephalogr. Clin. Neurophysiol. **6**, 355—359 (1954). — DAVIS, P. A.: Effect on the EEG of alterations of blood sugar level. Amer. J. Physiol. **133**, 259—260 (1941). — Effect on the EEG of changing the blood sugar level. Arch. of Neur. **49**, 186—194 (1943). — FINESINGER, J., M. BRAZIER and R. SCHWAB: The effect of varying blood sugar levels on the electroencephalogram in the normal adult during normal breathing and hyperventilation. J. Clin. Invest. **21**, 631 (1942). — FONTAINE, N., et P. HUCHE: Ren-

forcement de l'inversion adrénalique par les amino-acides. *J. Physiol. et Path. gén.* **38**, 211 (1941). FRENCH, J., M. VERZEANO and H. MAGOUN: A neural basis of the anesthetic state. *Arch. of Neur.* **69**, 519—529 (1953). — GELTHORN, E., u. M. KESSLER: Effect of hypoglycemia on EEG at varying degrees of oxygenation of the blood. *Amer. J. Physiol.* **136**, 1—6 (1943). — GIBBS, F., D. WILLIAMS and E. GIBBS: Modification of the cortical frequency spectrum by changes in CO₂, blood sugar and oxygen. *J. of Neurophysiol.* **3**, 49—58 (1940). — GIBBS, F., and E. MURRAY: Hypoglycemic convulsions. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **6**, 674—677 (1954). — HARRIS, M., and R. HARRIS: Effect of insulin hypoglycemia and glucose on various amino acids in blood of mental patients. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **1947**, 64. — HARRER, G.: Über die biologische Wirksamkeit von Gehirnhydrolysaten. *Dtsch. med. Wschr.* **1954**, 983—985. — HERTZ, H., and M. WILFF: Intravenous insulin as a method to produce abnormal electroencephalograms in epileptics. *Acta psychiatr. (Copenh.)* **23**, 260—275 (1948). — HETZEL, H.: Die Wirksamkeit von Gehirnhydrolysaten beim hypoglykämischen Koma. *Münch. med. Wschr.* **1954**, 1389—1391. — HOAGLAND, H., D. CAMERON and M. RUBIN: The electroencephalogram of schizophrenics during insulin treatments. *Amer. J. Psychiatr.* **94**, 183—208 (1937). — HOAGLAND, H., H. HIMWICH, E. CAMPBELL, J. FAZEKAS and Z. HADIDIAN: Effects of hypoglycemia and pentobarbital sodium on electrical activity of cerebral cortex and hypothalamus (dogs). *J. of Neurophysiol.* **2**, 276—288 (1939). — JASPER, H.: Diffuse projection systems: The integrative action of the thalamic reticular system. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1**, 405—420 (1941). — KUGLER, J.: unveröffentlichte Untersuchungen. — LENZ, H.: Aminosäurengemische bei Petit mal und narkoleptischen Anfällen. *Wien. med. Wschr.* **1954**, 531—532. — LINDSLEY, D.: Psychological phenomena and the electroencephalogram. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **4**, 443—456 (1952). — MAGOUN, H.: An ascending reticular activating system in the brain stem. *Arch. of Neurol.* **67**, 145—154 (1952). — MAYER-GROSS, W., and J. WALKER: Effect of l-Glutamic acid and other aminoacids in hypoglycemia. *Nature (Lond.)* **160**, 334 (1947). — Effect of l-glutamic acid and other aminoacids in hypoglycemia. *Biochemic. J.* **44**, 92—97 (1949). — MORUZZI, G.: Action de l'hypoglycémie insulinaire sur l'activité électrique spontanée et provoquée de l'écorce cérébrale. *C. r. Soc. Biol. Paris* **128**, 1181—1184 (1938). — MORUZZI, G., and H. MAGOUN: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1**, 445—473 (1949). — STARZL, T., C. TAYLOR and H. MAGOUN: Ascending conduction in reticular activating system with special reference to the diencephalon. *J. of Neurophysiol.* **14**, 641—677 (1951). — STRAUSS, H., and L. WECHSLER: Clinical and electroencephalographic studies of changes of cerebral function associated with variations in the blood sugar. *Amer. J. Psychiatr.* **102**, 34—39 (1945). — SUGAR, O., and R. GERARD: Anoxia and brain potentials. *J. of Neurophysiol.* **1**, 558—572 (1938). — TROLLE, C.: Effect of insulin coma and the awakening from it on the amino acid N. in Plasma. *Acta med. scand. (Stockh.)* **121**, 12—23 (1945). — TUPPY, H.: Aminosäuregehalt von Cerebrolysin. *Gutachten II. Chem. Univ. Labor Wien* (2. 6. 1953). — WALLENBERG, O.: Beiträge zur vergleichenden Anatomie des Hirnstamms. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **117**, 677—698 (1931). — WECHSLER, I., and J. GARLOCK: Hypoglycemia and hyperinsulinism with some remarks on electroencephalography. *J. Mt. Sinai Hosp.* **10**, 704—709 (1949). — WEIL-MALHERBE, H.: The action of glutamic acid in hypoglycemic coma. *J. Ment. Sci.* **95**, 930—944 (1949). — WEINLAND, W. L., u. G. WEINLAND: Über elektroencephalographische Beobachtungen beim Insulinschock. *Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur.* **183**, 34—44 (1949).

Dr. H. HETZEL und Doz. Dr. E. NIEDERMEYER, Univ.-Nervenklinik, Innsbruck.