

Aus der Neurologisch-Psychiatrischen Klinik (Vorstand: Prof. ST. KÖRNYEY) und dem Physiologischen Institut (Vorstand: Prof. K. LISSÁK) der Universität Pécs (Ungarn)

## **Die Änderungen der motorischen Funktionen des Zentralnervensystems der Katze unter Insulin- und Natriumcyanidwirkung**

Von

**L. MOLNÁR, G. BOZSIK und E. GRASYÁN**

Mit 1 Textabbildung

*(Eingegangen am 24. Juli 1955)*

Die durch Insulin verursachten neurologischen Symptome sind beim Menschen besonders seit den Mitteilungen L. ANGYALS<sup>1, 2</sup> bekannt. Spätere Autoren, wie FROSTIG und besonders HIMWICH, deuten die Regelmäßigkeit in der Symptomenfolge während der Insulinwirkung im Sinne der phylogenetischen Organisation, da zuerst Erscheinungen zutage treten, die auf den Ausfall der Hirnrinde hinweisen; dann folgen Symptome, die auf die Aufhebung der Tätigkeit subcorticaler Zentren zu beziehen sind.

Diese Auffassung könnte auch dadurch unterstützt werden, daß der histopathologische Prozeß des Zentralnervensystems bei der Insulinschädigung im allgemeinen in oro-caudaler Richtung abnimmt bzw. aufhört. Dabei ist aber der Prozeß auch in den einzelnen entwicklungsgeschichtlichen Segmenten diskontinuierlich (s. KÖRNYEY). Dies schon läßt Zweifel darüber aufkommen, daß für die Prozeßausbreitung und somit für die lokalisatorische Erklärung der klinischen Erscheinungen ein strenges Schema, wie das entwicklungsgeschichtliche, gänzlich geeignet ist.

Auch unsere Kenntnisse bezüglich des lokalisatorischen Wertes einiger neurologischer Herdsymptome veränderten sich in den letzten Jahren wesentlich. Diese Gründe haben uns dazu bewegt, im Tierexperiment zu prüfen, ob die Symptomenfolge bei der Hypoglykämie einem Leistungsabbau nach dem oro-caudalen Typ wirklich genau entspricht.

Bei anderen Tieren haben wir den symptomatologischen Effekt des Natriumcyanids untersucht. Aus elektrophysiologischen Experimenten (WARD und WHEATLEY) ist es nämlich bekannt, daß durch das Natriumcyanid die elektrische Aktivität des Zentralnervensystems „von oben nach unten“ aufgehoben wird. Mithin war es zu erwarten, daß in der Reihenfolge der klinischen Erscheinungen nach Natriumcyanidgabe

ebenfalls das Prinzip des oro-caudalen Leistungsabbaues geltend ist. So könnte einem der Vergleich mit diesen für die lokalisatorische Auswertung der insulinbedingten Symptome fruchtbringend erscheinen. Die beiden Stoffe haben zwar hinsichtlich der Stoffwechselvorgänge verschiedene Angriffspunkte, aber eben deshalb dürfte die Gegenüberstellung bzw. Vergleichung ihrer symptomatologischen Effekte einen tieferen Einblick gewähren, als die alleinige Beobachtung der Erscheinungen, die durch einen einzigen Stoff verursacht werden.

### Methodik

*Versuchsanordnung.* Es wurden ausgewachsene Katzen von 2,5—3,5 kg Körpergewicht verwendet.

Die *Insulin*experimente haben wir an 21 Katzen ausgeführt: Nach 24stündigem Hungern wurde die mehrfache tödliche Dosis (250—400 i.E. — I. Chinoin) i.v. injiziert, um die Möglichkeit einer Restitution auszuschließen.

Die *Natriumcyanid*experimente wurden an 15 Tieren ebenfalls durch intravenöse Injektion verschiedener Dosen (0,6—1,5 mg/kg) ausgeführt.

Bei den Versuchstieren haben wir folgendes eingehend beobachtet:

1. Die Veränderungen der spontanen Aktivität und die reaktiven Manifestationen.
2. Von den motorischen Leistungen im engeren Sinne: die Aufsetzreaktionen („placing reactions“ BARD und BROOKS), die Steh- und Gehfähigkeit sowie die Sprungbereitschaft (RADEMAKER), die Greif- und Jumpingreflexe (SPIEGEL, MILLER u. OPPENHEIMER), die Haltungs- und Stellreflexe (die tonischen Halsreflexe, die Körperstellreflexe auf den Körper und auf die Kopfhaltung, sowie die optischen Stellreflexe), die Eigenreflexe, weiterhin die Veränderungen des Muskeltonus. Wir achteten ferner auf extrapyramidale Bewegungsstörungen im engeren Sinne.
3. Von den vegetativen Funktionen prüften wir das Verhalten der Pupillen (die „spontanen“ und die bei äußerer Beeinflussung eintretenden Veränderungen), sowie die Speichel- und Schweißabsonderung und die Veränderungen des Pulses und der Atmung.

Nach den Angaben der Literatur ist ein Zusammenhang zwischen der Tiefe oder der Dauer der Blutzuckersenkung und der klinischen Symptome nicht zu erkennen (ZIMMERMANN). Die Geschwindigkeit des Abfalles des Blutzuckers hat keinen Einfluß auf die Schwere der hypoglykämischen Erscheinungen; ebenso ist die Höhe des Ausgangswertes bedeutungslos (RÖSSEL u. WULLEN). Da das Hauptziel unserer Experimente die lokalisatorische Analyse der durch Insulin verursachten Erscheinungen war, dürften wir nach den obigen aus den aktuellen Blutzuckerwerten bezüglich der Symptomenfolge keinen Anhaltspunkt erwarten. Deswegen haben wir die Veränderungen des Blutzuckerspiegels außer acht gelassen. Nach unseren Erfahrungen können schmerzhaft Reize — wie die Blutentnahme — vor Erreichung des tiefsten Komas die Symptomenentwicklung stören; deswegen sind solche Eingriffe bezüglich der Beobachtungen nachteilig.

### Ergebnisse

Die auf Insulinwirkung bei den einzelnen Tieren auftretenden Erscheinungen haben wir in Tab. I zusammengestellt. Die Symptome wurden in den senkrechten Säulen so geordnet, daß sie im großen und ganzen der entwicklungsgeschichtlichen Reihenfolge der Leistungen des Zentralnervensystems entsprechen. Die genaue Bezugnahme auf neuronale

Tabelle I

Lokalisation	Symptome	Nummern der Versuchstiere															
		Nummern der Symptome in der Reihenfolge ihres Auftretens															
		I	II	III	AI	A	IA	IIA	IIIA	XI	X	IX	IIIX	AIX	IX	IIIX	IXX
Cortex	Aufhebung der „contact placing reaction“	2	4	2	5	2	3	6	4	2	5	4	2	3	3	2	3
	Generalisierte Hypotonie	3	2	5	4	4	5	2	2	—	2	—	3	2	6	3	5
	Aufhebung der optischen Stellreflexe	12	10	9	8	5	7	11	8	—	—	—	6	10	11	—	2
	Greifreflex	7	3	3	3	3	2	3	—	5	4	2	4	4	5	6	4
Diencephalon	Jumpingreflex	8	5	4	—	—	—	8	—	—	—	—	10	7	6	8	7
	Aufziehreaktion	9	—	—	—	—	—	—	—	6	—	—	11	8	7	9	8
	Tachypnoe, Tachykardie	6	9	10	6	—	11	7	7	4	7	8	7	13	5	4	11
	Störung des allg. Verhaltens	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	2	1	1	1
	Steh- und Gehunfähigkeit	4	7	7	10	—	6	5	3	3	3	6	5	5	9	3	4
	Speichelfluß	—	—	—	—	—	12	4	—	—	8	7	8	7	—	—	—
	Schweißausbruch	—	15	—	—	—	13	10	—	—	—	10	—	—	—	—	—
	Harn- und Kotabgang	—	—	—	2	—	10	12	—	—	9	1	9	1	8	—	—
	Epileptische Erscheinungen	5	6	6	—	—	10	12	—	—	10	11	—	—	7	7	—
	Gehautomatismus	—	14	11	—	—	—	16	6	—	—	—	—	—	10	10	—
Mesencephalon	Miauen	10	—	—	7	—	—	—	—	—	—	9	—	—	10	2	3
	Tonische Halsreflexe	—	13	15	—	—	—	—	12	—	—	—	—	—	15	13	9
	Entnärmungsstarre	15	16	14	13	8	14	15	11	8	11	12	13	14	14	12	11
	Verschwinden der Körperstellreflexe auf den Körper	14	12	12	12	7	9	14	9	—	—	—	—	11	13	—	4
	Verschwinden der Körperstellreflexe auf die Kopfhaltung	13	11	13	11	6	8	13	10	—	—	—	12	10	12	13	—
	Verschwinden der Sprungbereitschaft	11	8	8	9	—	4	9	5	7	6	5	—	11	12	4	5

Die durch Insulin verursachten Symptome sind in der linksseitigen Säule auf die neuronalen Segmente bezogen. Die römischen Ziffern bezeichnen das Versuchstier, die arabischen die zeitliche Stellung des entsprechenden Symptoms beim Tier im Verlauf der Symptomentwicklung. Bei den letzten 3 Tieren wurden die Symptome nicht bis zur völligen Entfaltung der Insulinwirkung beobachtet. Die dem Tod unmittelbar vorangegangenen Symptome wurden in der Tabelle nicht angegeben, da sich in ihrem Auftreten keine zeitlichen Unterschiede zeigten.

Segmente wurde dadurch erschwert, daß es bei der Mehrzahl der Symptome nicht genau feststellbar ist, ob sie Ausfalls- oder Reizerscheinungen sind, bzw. ob für ihr Zutagetreten sowohl eine Enthemmung als auch eine Erregung verantwortlich ist. Die arabischen Ziffern zeigen die Reihenfolge an, in welcher die entsprechenden Symptome bei den einzelnen Tieren auftraten. So ist aus dem Überblick der senkrechten Säulen Übereinstimmung oder Inkongruenz zwischen der segmentalen Lokalisation der einzelnen Leistungen und dem zeitlichen Auftreten der Symptome leicht festzustellen.

Die ersten klinischen Zeichen traten nach sehr verschiedener Latenzzeit in Erscheinung, bei der Mehrzahl der Tiere nach 1—2, bei einigen erst nach 4—5 Std. Nach 4—7 Std trat der Tod ein. Zwischen der Latenzzeit, der Dauer des Bestehens und der Reihenfolge der Symptome besteht nach unseren Beobachtungen kein Zusammenhang. Aus diesem Grunde haben wir die zeitlichen Verhältnisse bei der Zusammenstellung der Tabelle außer acht gelassen.

Aus Tab. 1 ist ersichtlich, daß bei den verschiedenen Tieren Symptome in verschiedenen Koppelungen und die so entstehenden „Syndrome“ in verschiedener Reihenfolge auftreten. Feststellbar ist jedoch, daß bei der überwiegenden Mehrzahl der Tiere sich als *erstes Symptom eine Veränderung des Verhaltens* bemerkbar macht: ihre spontane Aktivität läßt nach, d. h. sie werden bewegungslos, danach schläfrig, gelegentlich aber auch unruhig, furchtsam. Allerdings können vegetative Symptome — wie Harnabgang, Kotentleerung — als erste Zeichen in Erscheinung treten. Im allgemeinen folgen dann motorische Ausfalls- (Verschwinden der Aufsetzreaktionen, Aufhebung der Steh- und Gehfähigkeit und der Sprungbereitschaft, Hypotonie) bzw. Enthemmungserscheinungen (Greif- und Jumpingreflex, Aufziehreaktion). Meistens erst später sahen wir leichte epileptische Zeichen, vegetative Symptome (Tachypnoe, Tachykardie, Speichelfluß, Schweißausbruch, Harnabgang, Kotentleerung), bei einzelnen Tieren ein charakteristisches heiseres Miauen und Gehautomatismus. Die Aufeinanderfolge der erwähnten Symptome ist aber sehr verschieden.

Im späteren verschwinden die Haltungs- und Stellreflexe, sodann entwickelt sich eine Enthirnungsstarre; weiterhin werden die tiefen Reflexe bei vollkommener Atonie lebhaft. Vor dem Tode fallen die Lichtreaktion der Pupillen, der Corneareflex und die tiefen Reflexe aus — im allgemeinen in der gegebenen Reihenfolge —; schließlich geht das Tier nach langsamem periodischem Atmen und Bradykardie ein.

Wir müssen uns mit den allgemeinen Veränderungen des Verhaltens der Tiere besonders befassen. Bei der Mehrzahl folgt nach der *anfänglichen Somnolenz* — welche durch Schlafstellung und durch Lidschluß charakterisiert ist — eine zeitweilige Bewegungsinitiation und ein Zustand erhöhter Reizbarkeit. Die Tiere liegen mit offenen Augen und

reagieren eventuell auf Schall-, Licht- und Schmerzreize mit unruhigem Miauen. Dieses *spätere Bild* erinnert an den — aus der menschlichen Pathologie bekannten — apallischen Zustand (KRETSCHMER). In der Periode der Enthirnungsstarre werden dann die Tiere tief komatös. Mitunter geht die Somnolenz ohne eine Phase erhöhter Reizbarkeit allmählich ins Koma über.

Epileptische Erscheinungen zeigen sich im allgemeinen bloß in Form klonischer Zuckungen an den Extremitäten und im Gebiete des Facialis; sie sind von kurzer Dauer. Nur bei zwei Tieren beobachteten wir längerdauernde, auf die ganze Skelettmuskulatur ausgebreitete klonische Zuckungen. In beiden Fällen gesellten sich zu den klonischen Zuckungen 4—5mal sich wiederholende Drehbewegungen um die Längsachse, in einem Fall mit einem adversiven Anfall verbunden.

Tremor, Chorea, Ballismus bzw. ähnliche Bewegungsstörungen kamen während der Entwicklung der Insulinwirkung bei keinem der Tiere vor. Während des Rückgangs der Symptome — von dem später die Rede sein wird — wurde bei einem der Tiere lang andauerndes Zittern beobachtet.

Es ist zu bemerken, daß die Intensität der einzelnen Symptome während des Ablaufes der Insulinwirkung schwankt. So z. B. kann die schon einmal verschwundene „placing reaction“ mit physiologischer Lebhaftigkeit nach einigen Minuten erneut in Erscheinung treten, um nach kurzer Zeit wieder aufzuhören.

Das Auftreten und der Rückgang der einzelnen Symptome kann asymmetrisch sein. So kommt es vor, daß die „placing reaction“ auf der einen Seite lange Zeit hindurch auslösbar ist, auf der anderen Seite nicht. Die Sprungbereitschaft fällt mitunter gleichzeitig in allen Extremitäten, andere Male aber zuerst nur an den vorderen oder hinteren Extremitäten aus.

*Die durch Natriumcyanid verursachten Erscheinungen.* Wie erwähnt, erschien es uns angebracht, die Erscheinungen der Natriumcyanid-Vergiftung für die symptomatologische Analyse der Insulinwirkung von lokalisatorischen Gesichtspunkten aus vergleichsweise heranzuziehen. Nach i.v. Natriumcyanidgabe erfolgt jedoch die funktionelle Ausschaltung der einzelnen Teile des Zentralnervensystems in so schnellem Nacheinander, daß man nur gewisse sehr auffallende Symptome registrieren kann. Nach unseren Erfahrungen aber werden nach Verabreichung von 1,2 mg/kg die ausgefallenen Leistungen stufenmäßig hergestellt und ist das Tempo der Restitution langsam genug, um eine ausführliche Beobachtung zu ermöglichen.

Während der Entwicklung bzw. des stufenweisen Aufhörens der Natriumcyanidwirkung ließen sich in der Reihenfolge bzw. in der Symptomengruppierung unter den einzelnen Tieren keine so wesentlichen Abweichungen wie nach Insulin bemerken. Deshalb erscheint es uns als

genügend, die auf die obengenannte Dosis auftretenden Symptome in Tab. 2 summarisch zusammenzustellen. Zur Ergänzung sei bemerkt, daß die Wirkung bei den einzelnen Tieren von verschieden langer Dauer war.

Tabelle 2. *Die durch Natriumcyanid bedingten Symptome. Die unter 1—4 vorgezählten sind während der Ausbildung, die unter 5—8 während der Rückbildung zu beobachten*

Stadien und Lokalisation	Symptome	Wirkung
1	Wegen der raschen Entwicklung symptomatologische Analyse unmöglich	Entstehung
2 Diencephalon	Tachy- und Hyperpnoe, Tachykardie	
3 Mesencephalon bzw. Pons	Enthirnungsstarre mit Apnoe — Maximal erweiterte, lichtstarre Pupillen — Fehlen des Korneareflexes	
4 Oblongata bzw. Medulla spin.	Vollständige Atonie — Lebhaft tiefe Reflexe — Angedeutete fasciculäre Zuckungen in der Gesichtsmuskulatur — Verschwinden der tiefen Reflexe	
5 Mesencephalon	Enthirnungsstarre — Enge, aber auf Licht reagierende Pupillen — Tonische Halsreflexe	Rückbildung
6 Diencephalon	Generalisierte Hypotonie — Hyper- und Tachypnoe, Tachykardie — Speichelfluß, Harnabgang, Kotentleerung — Greifreflex (eventuell Jumpingreflex und Aufziehreaktion)	
7 Cortex (Groß-Kleinhirn?)	Fehlen der „contact placing reaction“ — Ataxie	
8	Geordnetes Verhalten	

Ferner möchten wir darauf hinweisen, daß sich auf die ganze Skelettmuskulatur ausbreitende epileptische Erscheinungen in keinem Falle beobachtet wurden. An 3 Tieren haben wir langdauerndes Zittern an den Extremitäten, sowie athetoseähnliche Bewegungen bemerkt.

### Besprechung der Ergebnisse

Schon ein flüchtiger Überblick über die Symptomenfolge nach *Insulin*-gabe (Tab. 1) überzeugt uns davon, daß Erscheinungen seitens corticaler und subcorticaler Zentren sich vermischen und daß deren zeitliche Aufeinanderfolge nur annähernd einem Abbau der Funktionen des Nervensystems nach phylogenetischen Schichten entspricht. Entspräche die Leistungseinbuße der entwicklungsgeschichtlichen Organisation, so müßten zuerst corticale Ausfallszeichen auftreten (wie Ausfall der

„contact placing reaction“, bzw. der optischen Stellreflexe). Demgegenüber sind Veränderungen des Verhaltens bzw. vegetative Erscheinungen die ersten Symptome. Diese sind nicht ausschließlich auf den Funktionsausfall von Rindengebieten zurückzuführen, sondern mit größerer Wahrscheinlichkeit auf eine Funktionsänderung des Zwischenhirns oder dieses und des Frontallappens zugleich.

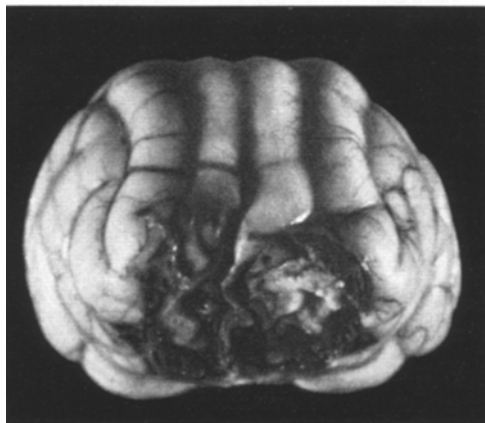
Nach operativer Entfernung des Stirnpols der Katze wurden zwar Veränderungen des Verhaltens registriert (kataleptische Symptome: BARRIS, bzw. Hyperaktivität: MAGOUN u. RANSON), die Angaben sind aber nicht eindeutig. Nach unseren eigenen Erfahrungen hat die Abtragung der motorischen oder der vor ihr liegenden Rinde oder die Abtragung des ganzen Stirnhirns einschließlich des motorischen Gebietes Veränderungen des Verhaltens, wie sie unter Insulinwirkung eintreten, nicht zur Folge. Dagegen kann man — in Anlehnung an die Beobachtungen von HESS — annehmen, daß beim Zustandekommen und der Organisation der oben erwähnten Veränderungen des Verhaltens das Diencephalon die Hauptrolle spielt.

Zur Klärung dieser Frage haben wir an 2 Tieren mit abgetragenen Frontallappen (Abb. 1) Insulinexperimente ausgeführt, im einen Falle 6, im

anderen 7 Tage nach der Operation. Nach Exstirpation der Stirnlappen war die Aufsetzreaktion in allen Extremitäten bereits ausgefallen. Abgesehen hiervon aber haben wir im Insulinkoma keine Abweichung



a



b

Abb. 1. Ausmaß der Resektion der Frontallappen bei zwei Katzen. a Ein Teil des linken Gyrus sigmoideus post. blieb zurück, doch ist auch dessen weiße Substanz ziemlich zerstört. b Völlige Entfernung der Frontallappen

vom großen Durchschnitt in der Entwicklungsfolge der Erscheinungen bemerkt.

Von den Symptomen des zweiten Stadiums ist der Ausfall der „contact placing reaction“ mit dem Ausfall des motorischen Cortex zu erklären (BARD u. BROOKS). Der gleichzeitig auftretende Greifreflex dagegen ist — auf Grund unserer Untersuchungen — nicht auf die Aufhebung der Tätigkeit der Rindengebiete zurückzuführen, sondern er beweist die Läsion subcorticaler Hemmungselemente (MOLNÁR und GRASTYÁN), eventuell den Erregungszustand anderer subcorticaler Zentren (GRASTYÁN u. MOLNÁR<sup>6</sup>). Das Fehlen der Sprungbereitschaft weist dagegen auf die Funktionsaufhebung weiter caudal gelegener Zentren hin (MAGNUS, RADEMAKER). Zur Erklärung der Steh- und Gehunfähigkeit gibt es zwei Möglichkeiten. Da diese Symptome mit einer Ataxie beginnen, kann man an eine Störung der Kleinhirntätigkeit denken. Es ist aber auch nicht ausgeschlossen, daß es sich um einen Erregungszustand des im Hypothalamus gelegenen adynamischen Zentrums (HESS) handelt, eventuell um eine Funktionsänderung sowohl der Großhirnrinde als auch des Kleinhirns und des Hypothalamus. Die motorischen Enthemmungszeichen<sup>6, 17</sup>, die vegetativen Symptome (HESS) und die epileptiformen Erscheinungen (HUNTER u. JASPER, sowie HUNTER) sind alle mit der Funktionsänderung des Dienzephalons zu erklären. Wir kommen mithin zu dem Schluß, daß die Symptome des zweiten Stadiums als Leistungsausfall bzw. -änderung sowohl der Hirnrinde, als auch subcorticaler Zentren zu deuten sind und keineswegs den Ausfall einer einzigen phylogenetischen Schicht darstellen.

Im folgenden Stadium sind als Symptome Ausfallserscheinungen verschiedener Gebiete des Mesencephalons (Aufhebung der Körperstellreflexe auf den Körper und auf die Kopfhaltung sowie der Sprungbereitschaft, Enthirnungsstarre) zu beobachten, denen sich mitunter corticale Ausfallserscheinungen (Aufhebung der optischen Stellreflexe) anschließen können.

Was die Enthirnungsstarre betrifft, so nimmt WARD an, daß das bulbäre Suppressorfeld infolge des Ausfalls seiner oralen afferenten Verbindungen gelähmt wird, dagegen das Bahnungsfeld im lateralen Haubengebiet der Brücke von den Hirnnervenkernen und vom Rückenmark ausreichende Impulse erhält, um die internunzialen Zellen der Vorderhörner des Rückenmarks zu beeinflussen.

Die Entwicklung des Komas in diesem fortgeschrittenen Stadium weist darauf hin, daß nur der vollständige Funktionsausfall des sogenannten Bahnungssystems (MORUZZI u. MAGOUN) zur endgültigen Bewußtlosigkeit führt.

Das Erlöschen der oberflächlichen Hirnnervenreflexe, die generalisierte Atonie und die Steigerung der Eigenreflexe weisen auf die Ausschaltung supranucleärer Einflüsse und des tonusregulierenden Systems des Hirnstammes sowie auf die Enthemmung der Rückenmarkstätigkeit hin. Die Aufhebung der Eigenreflexe schließlich läßt sich als Zeichen vollkommener funktioneller Lähmung des Rückenmarks auffassen.

Wenn wir die Symptome des ersten Stadiums der Insulinwirkung (Verlangsamung der Spontanaktivität und der reaktiven Äußerungen, vegetative Zeichen) als Funktionsänderung des Diencephalons, bzw. des Diencephalons und der Frontallappen bewerten, so erscheint es zu schematisch, die ganze Insulinwirkung einem einfachen oro-caudalen Funktionsabbau des Nervensystems zuzuschreiben.

Gewisse Kerngruppen des Hypothalamus spielen bekanntlich eine Rolle in der Regulation des Zuckerhaushalts. Mithin erscheint es wahrscheinlich, daß entweder die hohe Insulindosis selbst oder die nachfolgende Störung des Kohlenhydratstoffwechsels zu Beginn der Wirkung durch diesen physiologischen Apparat einen ausgleichenden Mechanismus auslöst. Da aber die Funktionsänderung dieser vegetativen Gebiete mit somatischen Äußerungen parallel geht (THOMPSON u. BACH, GRASYÁN u. Mitarb.<sup>7</sup>), kann man sich vorstellen, daß die Veränderung des Verhaltens im ersten Stadium Folge einer Funktionsänderung dieser Zentren ist. Deshalb brauchen wir die Erklärung der anfänglichen diencephalen Symptome nicht in histologisch greifbaren Veränderungen zu suchen. Beim Insulintode — wie im allgemeinen in den anoxisch-vasalen Prozessen — finden wir in den vegetativen Gebieten in der Umgebung des III. Ventrikels keine oder nur verhältnismäßig geringfügige histologische Veränderungen (s. KÖRNYEY). Es ist daher anzunehmen, daß die vegetativen Erscheinungen nicht einfach durch eine deletäre Wirkung, sondern auch durch eine *Störung des funktionellen Gleichgewichtes der vegetativen Zentren* hervorgerufen werden.

Vom zweiten Stadium ab schreitet der Funktionsabbau in oro-caudaler Richtung fort. Jetzt wirkt sich die allgemeine oxydative Störung des zentral-nervösen Gewebes durch *Einschränkung der Leistungen* aus.

Daß während der Insulinwirkung diencephale Symptome, wie aus unseren Beobachtungen hervorgeht, zweimal zutagetreten, weist in gleiche Richtung. Anfangs treten sie — wie erwähnt — in Form organisierter Störungen des Verhaltens (Verminderung des Antriebs, Angst, Unruhe), später in Form einfacher Enthemmungszeichen (Greif- und Jumpingreflex, Aufziehreaktion) auf. Die ersten Zwischenhirnsymptome schreiben wir — nach obigem — der Funktionsänderung eines speziellen Regulationssystems, die späteren einer Enthemmung zu.

Wie wir schon erwähnt haben, lassen sich nach Verabreichung des *Natriumcyanids* nur die Erscheinungen der stufenförmigen Erholung der Funktionen klinisch verfolgen. Man kann aus dem Vergleich der Symptome, die durch die beiden genannten Stoffe verursacht wurden, keine unmittelbaren Aufklärungen gewinnen. Es ist doch festzustellen, daß die vorgezählten Symptome und die Reihenfolge, in der sie unter der Insulinwirkung auftreten bzw. während der Erholung nach Natriumcyanidwirkung verschwinden, im großen und ganzen übereinstimmen. Nur die ersten Insulinsymptome — die Veränderung des Verhaltens bzw. die vegetativen Zeichen — haben wir nach Natriumcyanidgabe nicht beobachtet (s. Tab. 2). Dieser symptomatologische Unterschied könnte nur zum Teil mit der Verschiedenheit im Tempo und Intensität ihrer Wirkung erklärt werden (die Aufhebung der Natriumcyanidwirkung geht nämlich viel rascher vor sich als die Entwicklung der Insulinwirkung). Unserer Meinung nach dürfte dieser Unterschied seine Erklärung in der oben ausgeführten doppelten Natur der Angriffspunkte des Insulins finden, und unsere Beobachtungen während der Natriumcyanidexperimente scheinen uns für die Unterstützung der obigen Vorstellung geeignet.

Unsere experimentellen Resultate stehen mit denen von Beobachtungen beim Menschen im Einklang. Die aus Mitteilungen *ANGYALS*<sup>1</sup> und *FROSTIGS* bekannten Erscheinungen des ersten und zweiten Stadiums — ebenso wie die tierexperimentellen Beobachtungen — lassen sich aus einer Tätigkeitsveränderung des Diencephalons oder aus einer gleichzeitigen Tätigkeitsveränderung von Diencephalon und Cortex zurückzuführen. Die Moria, die psychomotorische Unruhe (*ANGYAL*<sup>1</sup>), die Schläfrigkeit, die gleichzeitig erhöhte Schweiß- und Speichelsekretion (*FROSTIG*) machen es sehr wahrscheinlich, daß das Diencephalon eine wichtige Rolle spielt. Die Symptome der weiteren Stadien entsprechen einem oro-caudalen Leistungsabbau auch beim Menschen. Die Enthirnungsstarre und die gleichzeitig oder schon früher bestehende Areflexie (s. bei *ANGYAL*<sup>1</sup>) weisen darauf hin, daß die Funktionen auch beim Menschen nicht gänzlich der phylogenetischen Schichtenfolge entsprechend aufgehoben werden.

Aus der zeitlichen Symptomenfolge erhellt, daß der Ausfall der Placingreaktion und das Auftreten des Greifreflexes — wie schon erwähnt — nicht zu gleicher Zeit auf beiden vorderen Extremitäten erfolgt. Das asymmetrische Auftreten der Pyramidenzeichen und des Greifreflexes hat schon *ANGYAL*<sup>1</sup> hervorgehoben und brachte es mit der Hemisphärendominanz, d. h. mit der Händigkeit in Zusammenhang. In früheren Experimenten haben wir festgestellt (*GRASTYÁN* u. *MOLNÁR*<sup>8</sup>), daß auch bei der Katze eine Händigkeit besteht; es ist deshalb möglich, daß der asymmetrische Ausfall der Placingreaktion auch bei der Katze mit der Extremitäten-dominanz in Verbindung steht.

### Zusammenfassung

Aus Experimenten an 38 Katzen geht, entsprechend den Angaben der Literatur, eine Regelmäßigkeit in der Symptomenfolge während der Ausbildung der Insulin- und während der Rückbildung der Natriumcyanidwirkung hervor. Zwar läßt sich im allgemeinen nach Insulingabe eine oro-caudale Aufhebung der zentral-nervösen Funktionen feststellen, jedoch müssen die initialen Symptome auf eine diencephale Regulationsstörung zurückgeführt werden. Während der Restitution nach Natriumcyanidgabe kehren die Leistungen in einer ähnlich segmentalen Reihenfolge wieder, jedoch naturgemäß in caudo-oraler Folge. Die Symptome des ersten Stadiums der Insulinwirkung — Störungen des Verhaltens, vegetative Zeichen — sind durch eine korrektive Funktion diencephaler Zentren bedingt, die an der Regelung des Kohlenhydratstoffwechsels teilnehmen. Sie fehlen bei der Natriumcyanidvergiftung. Hierin gibt sich der Unterschied im Wirkungsmechanismus beider Substanzen kund. Im Gegensatz zur Oxydationshemmung unter Natriumcyanid spielt bei der Insulinwirkung der Mangel an verbrennbarem Stoff die Hauptrolle, wenngleich dabei auch die Zellatmung gehemmt ist.

### Literatur

- <sup>1</sup> ANGYAL, L.: Über die motorischen und tonischen Erscheinungen des Insulinschocks. *Z. Neur.* **157**, 35 (1937). — <sup>2</sup> ANGYAL, L.: Über die verschiedenen Insulinschocktypen und ihre neuro-psychopathologische Bedeutung. *Arch. f. Psychiatr.* **106**, 662 (1937). — <sup>3</sup> BARD, PH., and CH. M. BROOKS: Localized cortical control of some postural reactions in the cat and rat together with evidence that small cortical remnants may function normally. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.* **13**, 107 (1934). — <sup>4</sup> BARRIS, R. W.: Cataleptic symptoms following cortical lesions. *Amer. J. Physiol.* **119**, 213 (1937). — <sup>5</sup> FROSTIG, J. P.: Clinical observations in the insulin treatment of schizophrenia. *Amer. J. Psychiat.* **96**, 1167 (1940). — <sup>6</sup> GRASTYÁN, E., and L. MOLNÁR: In Vorbereitung. — <sup>7</sup> GRASTYÁN, E., K. LISSÁK, T. HASZNOS and L. MOLNÁR: Some functional properties of hypothalamic inhibition. *Acta physiol. (Budapest)* **4**, 241 (1953). — <sup>8</sup> GRASTYÁN, E., u. L. MOLNÁR: Experimentelle Untersuchungen über die Händigkeit der Katze. *Acta physiol. (Budapest)* **6**, 301 (1954). — <sup>9</sup> HESS, W. R.: Die Organisation des vegetativen Nervensystems. Basel: Schwabe & Co. 1948. — <sup>10</sup> HIMWICH, H. E.: Brain metabolism and cerebral disorders. Baltimore: Williams & Wilkins Comp. 1951. — <sup>11</sup> HUNTER, J.: Further observations on subcortically induced epileptic attacks in unanesthetised animals. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **2**, 193 (1950). — <sup>12</sup> HUNTER, J., and H. H. JASPER: Effects of thalamic stimulation in unanesthetised animals. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1**, 305 (1949). — <sup>13</sup> KÖRNYEY, ST.: Histopathologie und klinische Symptomatologie der anoxisch-vasalen Hirnschädigungen. Budapest: Akadémiai Kiadó. 1955. — <sup>14</sup> KRETSCHMER, E.: Das apallische Syndrom. *Z. Neur.* **169**, 576 (1940). — <sup>15</sup> MAGNUS, R.: Körperstellung. Berlin: J. Springer. 1924. — <sup>16</sup> MAGOUN, H. W., and S. W. RANSON: The behavior of cats following bilateral removal of the rostral portion of the cerebral hemispheres. *J. of Neurophysiol.* **1**, 39 (1938). — <sup>17</sup> MOLNÁR, L., u. E. GRASTYÁN: Kísérletes adatok a fogóreflex physiológiájához (Experimentelle Angaben zur Physiologie des Greifreflexes). *Ideggyógyászati Szemle* **8**, 74 (1955). — <sup>18</sup> MORUZZI, G., and H. W. MAGOUN: Brain stem reticular formation

and activation of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1**, 455 (1949). — <sup>19</sup> RADEMAKER, G. G. J.: *Das Stehen*. Berlin: J. Springer. 1931. — <sup>20</sup> RÖSSEL, W., u. L. WULLEN: Experimentelle Untersuchungen über die Insulinverträglichkeit des gesunden Menschen. *Z. klin. Med.* **148**, 331 (1951). — <sup>21</sup> SPIEGEL, E. A., H. R. MILLER, and M. J. OPPENHEIMER: Forebrain and rage reactions. *J. Neurophysiol.* **3**, 538 (1940). — <sup>22</sup> THOMPSON, W. C., and L. M. N. BACH: Some functional connections between hypothalamus and medulla. *J. of Neurophysiol.* **13**, 455 (1950). — <sup>23</sup> WARD, A. A. jr.: Decerebrate rigidity. *J. of Neurophysiol.* **10**, 89 (1947). — <sup>24</sup> WARD, A. A. jr., and M. D. WHEATLEY: Sodium cyanid: sequence of changes of activity induced at various levels of the central nervous system. *J. of Neuropath.* **6**, 292 (1947). — <sup>25</sup> ZIMMERMANN, F. F.: Klinische und serologische Untersuchungen nach großen Insulindosen. *Msehr. Psychiatr.* **100**, 248 und 313 (1938).

Dr. L. MOLNÁR und Dr. G. BOZSIK, Pécs (Ungarn), Neurologisch-Psychiatrische  
Klinik der Universität Pécs, Rét-u. 2. — Dr. E. GRASYÁN, Pécs,  
Physiologisches Institut der Universität Pécs, Rákóczi-út 80