

VII.

Untersuchungen über die Wirkung einiger Arzneimittel auf die Erregbarkeit des Grosshirns nebst Beiträgen zur Therapie der Epilepsie.

Von

Peter Albertoni

in Genua.

Die ersten Angaben über die Wirkung arzneilicher Stoffe auf die Erregbarkeit der Grosshirnrinde verdanken wir Hitzig.¹⁾ Da dieser Forscher bei seinen Versuchen die Thiere mittelst Aether und Morphium narkotisirte, so musste er sich natürlich mit dem Einflusse dieser Substanzen auf die Hirnfunctionen, welche den Gegenstand seiner Untersuchungen bildeten, beschäftigen. Der verdienstvolle Neurolog hebt mit Recht hervor, wie dieser Gegenstand in vielfacher Beziehung von hohem Interesse sei. Hinsichtlich des Aethyläthers fasst er seine Schlussergebnisse in folgenden Worten zusammen: „Wenn man ein Thier so tief ätherisirt, dass jede Spur von Reflexen aufhört, so findet man die elektrische Erregbarkeit des Gehirns theils erhalten, theils verloren.“ Das Verhalten der Reflexerregbarkeit prüfte er jedesmal durch Berührung der Conjunctiva, Zerreissung der harten Hirnhaut, Application eines starken Inductionstroms an die Nasenschleimhaut oder an eine kleine wundgemachte Hautfläche zwischen den Zehen einer hinteren Extremität. Wenn keine Reflexe mehr auftraten und das Thier bis auf die fortbestehenden Athembewegungen vollkommen regungslos dalag, fand sich, dass einige sonst erregbare Bezirke der Grosshirnrinde auch auf die stärksten elektrischen Ströme nicht mehr reagirten, andere dagegen wohl. Wurde nun die Darreichung von Aether weiter fortgesetzt, so gelang es, aber immer nur für kurze Zeit, alle Reaction zu unterdrücken.

Hinsichtlich des Morphiums fand Hitzig, dass man Hunden,

1) Untersuchungen über das Gehirn. Berlin 1874.

sei es auf subcutanem Wege, sei es durch intravenöse Einspritzung, relativ hohe Dosen davon beibringen konnte, ohne dass die Fähigkeit des grossen Gehirns auf den elektrischen Reiz zu reagieren, verloren ging. Die Schmerzindrücke riefen dann kein Jammergehül noch Gewinsel hervor. Dagegen konnte man noch immer auf reflexorischem Wege Bewegungen der Augenlider (Blinzeln) hervorrufen, und wurden die Extremitäten auf schmerzliche Reizung zurückgezogen.

Ferrier¹⁾, der bei seinen Versuchen über die Erregbarkeit des Gehirns das Chloroform als Analgeticum benutzte, zog den etwaigen Einfluss dieses Stoffes auf die geprüfte Function nicht in Betracht. Doch können wir aus seinen Angaben indirect erschliessen, dass das Chloroform in kleinen und mittleren Gaben, wie es eben von Ferrier angewandt wurde, nur wenig die Erregbarkeit des grossen Gehirns beeinflusst.

In den Arbeiten von Schiff finden wir den allgemeinen Satz ausgesprochen, dass alle Einfüsse, welche die Empfindlichkeit herabsetzen, auch die Erregbarkeit der Grosshirnrinde vermindern.

Crichton Browne²⁾ berichtet, dass er bei zwei Kaninchen das Auftreten epileptischer Anfälle auf elektrische Reizung des grossen Gehirns (die sonst nach seiner irrthümlichen Voraussetzung eben zu solchen Anfällen Veranlassung hätte geben müssen) dadurch verhinderte, dass er diese Thiere Amylnitrit einathmen liess. Obgleich nun, wie wir dargethan haben, bei Kaninchen die elektrische Reizung der Grosshirnrinde ja überhaupt nie und nimmer epileptische Anfälle, sondern nur partielle Krämpfe hervorrufen und folglich in diesem Sinne die Beobachtungen von Crichton Browne von keinem Werthe sind, so können wir doch aus denselben erschliessen, dass das Amylnitrit nicht ohne Einfluss sei auf die Erregbarkeit des grossen Gehirns. Allenfalls aber sind weitere Untersuchungen darüber nothwendig.

Ich fand, dass bei Hunden Aethyläther und Chloral in mittelgrossen Gaben das Auftreten epileptischer Anfälle auf elektrische Reizung der psychomotorischen Zone, wodurch sonst bei diesen Thieren im Zustande des Wachens und unter normalen Bedingungen solche Anfälle hervorgerufen zu werden pflegen, hintangehalten werden können.

1) Experimental Researches in cerebral Physiology and pathology. The West Riding Lunatic Asylum Medical Reports. v. III. London 1873. p. 30.

2) Nitrite of Amyl in Epilepsy. The West R. L. Asylum Medical Reports. v. III. London 1873. p. 153.

Es darf als Ausnahmefall der von Corona¹⁾ mitgetheilte gelten, wo die elektrische Reizung der Grosshirnrinde bei einem chloroformirten Hunde einen epileptischen Anfall hervorrief.

Die von mir neuerdings angestellten Untersuchungen, die den Gegenstand vorliegender Arbeit bilden, waren einerseits eben auf das Studium der Aenderungen gerichtet, welche die Erregbarkeit der Grosshirnrinde unter dem Einflusse gewisser Arzneistoffe erfährt, andererseits auf die Beleuchtung einiger die Therapie der Epilepsie betreffenden Fragen: zwei Themata, die mit einander eng zusammenhängen.

Es ist experimentell erwiesen, dass bei Hunden die Application eines mässigen elektrischen Stromes auf die von Hitzig so benannte erregbare Zone der Grosshirnrinde einen epileptischen Anfall hervorruft. Alle darauf bezüglichen Erfahrungen sind in einer von mir früher veröffentlichten Arbeit²⁾ zusammengestellt. — Ja, es lässt sich behaupten, dass gerade diejenige Form der Epilepsie, die durch eine von der Grosshirnrinde ausgehende und sich über das ganze Nervensystem verbreitende Entladung ursprünglich bedingt wird, zu den häufigsten gehört.

Meine Versuche wurden an Hunden und Affen (*Cercopithecus spec.*) angestellt. — Wo es galt, die Wirkungen einer einzigen Gabe des Arzneistoffes zu prüfen, ging ich in folgender Weise zu Werke:

Nach einseitiger Blosslegung der psychomotorischen Hirnzone (die ich der Kürze wegen als *Regio cruciata* bezeichnen werde) oder auch einer breiteren Strecke des grossen Gehirns, wurde das Minimum der Stromstärke bestimmt, die zur Erzeugung der verschiedenen Bewegungen genügte, sowie auch diejenige, welche zur Erzeugung eines epileptischen Anfalles hinreichte. Sodann wurde das Arzneimittel beigebracht, und nachdem sich die Anzeichen seiner Wirkung kundgegeben, wurde die Erregbarkeit des Gehirns von Neuem geprüft.

Je nachdem das zweite Mal erst eine grössere oder eine gleiche oder schon eine geringere Intensität des Stromes hinreichte, die früher beobachteten Bewegungen auszulösen und resp. einen epileptischen Anfall hervorzurufen, wurde erschlossen, ob das Arzneimittel die Erregbarkeit des Grosshirns geschwächt oder unverändert gelassen, oder gesteigert habe.

1) Contributo allo studio delle localizzazioni cerebrali. *Gior. di Med. Militare.* 1878.

2) P. Albertoni, Sulla patogenesi dell' epilessia. *Annali Univ. di Med. Milano.* f. 249. anno 1879, und Moleschott's Untersuchungen, *Zur Naturlehre.* Bd. XII. 5. H. 1881.

Kam es hingegen darauf an, die Wirkungen wiederholter, innerhalb einer gewissen Zeit verabfolgter Gaben eines Arzneimittels zu prüfen, so wurde demnächst ebenfalls eine Grosshirnhemisphäre in der *Regio cruciata* blossgelegt und die zur Erzeugung der Bewegungen, sowie die zum Zustandekommen eines epileptischen Anfalls erforderliche kleinste Stromstärke bestimmt; darauf aber wurde die Wunde sorgfältig vereinigt und die Heilung derselben abgewartet. Erst wenn diese erfolgt war, begann die Darreichung des Arzneistoffes; und nachdem dieselbe genügend gedauert hatte, wurde die andere, unverletzte Hemisphäre blossgelegt und an dieser die Reizungsversuche wiederholt, um nun je nach ihrem Ausfalle in obiger Weise auf die geschwächte, gleich gebliebene oder erhöhte Erregbarkeit des grossen Gehirns zu schliessen.

Zu der elektrischen Reizung durch Inductionsströme wurde der primäre Strom von einem grossen Daniel'schen Elemente geliefert, wobei alle Maassregeln getroffen wurden, um die Stärke dieses Stromes unverändert zu erhalten. Zur Entwicklung eines unterbrochenen secundären Stromes diente der Du Bois-Reymond'sche Schlittenapparat, welcher bekanntlich durch grössere oder geringere Annäherung der secundären Spirale an die primäre die Intensität des Inductionsstromes nach Belieben zu reguliren gestattet.

Ich begreife wohl, dass dieses Verfahren vielfachen Einwendungen Raum gibt. Daher schritt ich mit allen möglichen Cautelen zu Werke und zog nur dann bestimmte Schlüsse, wenn mir wiederholte Versuche ein übereinstimmendes Resultat ergeben hatten.

Bromkalium.

Das Bromkalium ist gewiss das zuverlässigste Antiepilepticum, das wir besitzen. Es wird allgemein gebraucht in allen Fällen von Epilepsie; bei welchen Formen derselben es aber gerade indicirt ist und wie es wirkt, ist noch keineswegs ausgemacht. — Indem ich mir die Beleuchtung dieser Fragen vornahm, trachtete ich zunächst die Bedingungen künstlich nachzuahmen, unter welchen das Bromkalium zu therapeutischen Zwecken angewendet zu werden pflegt.

Bei den Hunden, an welchen ich meine Versuche anstellte, wurde der Schädel auf einer Seite trepanirt und die *Regio cruciata* nebst den Nachbartheilen blossgelegt. Ich prüfte sodann die Erregbarkeit dieser Gegend und insbesondere der empfindlichsten Districte derselben, als welche die *Area des Facialis* und die der vorderen Extremitäten anzusehen sind. Auch untersuchte ich, ob die Anwendung eines mässigen elektrischen Stromes einen epileptischen Anfall aus-

löse. Durch diese physiologische Vorprüfung waren die nöthigen Vergleichsdata für das pharmakologische Experiment gewonnen. Nach der Vereinigung der Wunde durch Naht und der Genesung des Thieres, die gewöhnlich rasch zu Stande kam, begann die Darreichung des Bromkaliums, welches zu diesem Behufe der Nahrung beigemischt wurde. Damit wurde 2—3 Wochen lang fortgefahren. Die Gabe betrug gewöhnlich 1—4 Grm. täglich bei Hunden von 4—6 Kgrm. Gewicht. Gesunde und kräftige Hunde ertragen solche Gaben mehrere Tage hindurch ohne irgend functionelle Störungen oder überhaupt eine Beeinträchtigung ihrer Gesundheit zu zeigen. Sie wurden unter dieser Behandlung viel gefrässiger, liessen aber auch nach der Einnahme des Bromkaliums oft einige Unsicherheit der Bewegungen erkennen. Einige Hunde, namentlich die geschwächten und heruntergekommenen, vertrugen das Bromkalium nicht so gut, sondern magerten, obgleich sie immer fressgierig blieben, ab, ihre Bewegungen wurden schwach, schleppend, uncoordinirt, die Empfindlichkeit abgestumpft, und es trat oft Schläfrigkeit ein. — Ich habe vorzüglich die Fälle berücksichtigt, wo das Arzneimittel gut vertragen wurde. Mit der Darreichung dieses Stoffes fuhr ich bis zu den ersten Anzeichen der Sättigung des Organismus mit demselben fort oder brach damit kurz vor dem Auftreten solcher Zeichen ab; und ich glaube, dass man sich danach auch beim Menschen bei der therapeutischen Darreichung des Bromkaliums richten muss. Es wird auch in der That heutzutage bei der Behandlung der Epilepsie immer mehr der Gebrauch hoher Dosen dieses Arzneimittels (10 bis 18 und gar bis 30 Grm. täglich) anempfohlen. Zu bemerken ist hierbei, dass das Bromkalium, wie auch bereits von Krosz¹⁾ hervorgehoben worden ist, besser vertragen wird, wenn man es zugleich mit den Speisen einnehmen lässt. Sicherlich verfehlt ist der Rath Clarke's und Amory's²⁾, es bei leerem Magen zu verabfolgen. Natürlich aber brachte es bei unseren Versuchen die Beimischung des Arzneimittels zu den Nahrungsmitteln mit sich, dass kleine Mengen vom ersteren verloren gingen.

Nachdem die Thiere eine gewisse Menge Bromkalium erhalten hatten, wurde die psychomotorische Zone auf der unversehrten Seite (d. h. auf der, welche nicht trepanirt worden war) blossgelegt und

1) Ueber die physiologische Wirkung des Bromkalium. Dieses Archiv. Bd. VI. S. 1—48.

2) The physiological and therapeutical action of the bromide of potassium and bromide of ammonium. Boston 1872. — Siehe franz. Uebers. in der Gazette hebdom. de Méd. Serie 2. IX. p. 40, 41, 43, 44.

wieder der Empfindlichkeitsgrad des grossen Gehirns geprüft. Ich bestimmte, wie starke Ströme jetzt erforderlich waren, um verschiedene Bewegungen hervorzubringen, und versuchte, ob es möglich war, durch starke Ströme einen epileptischen Anfall, wie er vor der Darreichung des Bromkaliums erzeugt worden war, hervorzurufen.

Man könnte einwenden, dass in Folge der ersten Blosslegung und elektrischen Reizung einer Hemisphäre des grossen Gehirns die Erregbarkeit der anderen Hemisphäre durch entzündliche Vorgänge alterirt sein konnte. Doch wurde dieser Verdacht durch vorgängige vergleichende Versuche gänzlich ausgeschlossen, in allen solchen Fällen wenigstens, wo der operative Eingriff keine schweren krankhaften Störungen nach sich gezogen hatte. Zum Belege dafür dienen auch die Ergebnisse der weiter unten zu schildernden Versuche über das Atropin.

Die Resultate meiner Versuche waren übereinstimmend und überzeugend.

Versuch I. Erwachsene kräftige Hündin von 5100 Grm. Gewicht. Es wird der vordere Theil der linken Hirnhemisphäre blossgelegt. Die Blutung bei der Operation ist sehr gering. Der oben beschriebene elektrische Strom ist bereit. Erst bei der gegenseitigen Annäherung der Spiralen auf 130 Mm. ruft die Reizung der Facialisarea (vordere Portion der 2. äusseren Windung oder des sog. Gyrus suprasylvicus des Hundehirns) und der Area der vorderen Extremitäten (äussere Portion des Gyrus sigmoideus) Bewegungen der rechten Gesichtshälfte und resp. der rechten vorderen Extremität hervor. Nähert man die Spiralen einander auf 110 Mm., so erzeugt man partielle Epilepsie, d. h. Krämpfe des Gesichts und des Vorderbeins. Bei 100 Mm. tritt ein heftiger und anhaltender epileptischer Anfall ein.

4. und 5. November. Es werden täglich 3 Grm. Bromkalium mit dem Futter verabfolgt.

25. November. — Seit dem 5. dieses Monats erhält das Thier täglich 5 Grm. Bromkalium.

Der Gang ist seit einigen Tagen etwas unsicher, atactisch geworden. Das Thier ist schläfrig, besonders gleich nach der Einnahme des Bromkalium. Es ist fatter geworden, frisst viel; seine Muskelkraft ist beträchtlich, so dass es sich nur mit grosser Mühe überwinden lässt.

Es wird das grosse Gehirn auf der rechten Seite blossgelegt. Dasselbe ist gesund aber ziemlich bloss. Hirnsubstanz bei der Operation gar nicht verletzt; keine Blutung.

Bei einem Spiralenabstande von 130 Mm. ruft die Reizung des Facialis- und Vorderbeingebiets bei wiederholten Versuchen keine Bewegung hervor; desgleichen bei 120 Mm.; bei 110 Mm. Verschluss der linksseitigen Augenlider; bei 100 Mm. Gesichtskrämpfe, keine Wirkung auf Reizung des Vorderbeingebiets; bei 90 Mm. und Application der Elektroden an das Facialisgebiet starke aber vorübergehende Krämpfe, auf

das Gesicht beschränkt; bei Reizung des Vordergliedgebiets Krämpfe der linken vorderen Extremität, welche gehoben und dem Maule genähert wird. Auch bei anhaltender successiver Reizung beider Gebiete hat man nur beschränkte und vorübergehende Krämpfe des Gesichts und der vorderen Extremität. — Bei 80 Mm. dieselben Wirkungen; bei 70 Mm. (starker Strom) auf Reizung des Facialis- und Vorderbeingebiets linksseitige Krämpfe, aber immer auf das Gesicht und das Vorderbein beschränkt, und es geschieht nie, dass die Reizung eines Gebiets Krämpfe hervorruft in Theilen, welche von den benachbarten erregbaren Gebieten abhängen.

13. December. — Seit dem Tage der letzten Operation wird kein Bromkalium mehr gegeben und das Thier gut gefüttert. Dasselbe befindet sich vollkommen wohl.

Als heute an der linksseitigen Trepanationsstelle die neugebildete Membran entfernt wurde, erschien die Hirnsubstanz wohl erhalten, aber etwas ödematös. Als ich in dieselbe bei 80 Mm. Spiralenabstand die Elektroden einsenkte, brach ein heftiger und vollständiger epileptischer Anfall aus.

Versuch II. Kleine Hündin, kräftig, wohlgenährt, von 3750 Grm. Körpergewicht.

Das grosse Gehirn wird auf der rechten Seite in breiter Ausdehnung blossgelegt. Die Hirnsubstanz erscheint reichlich vascularisirt. Es wird in der gewohnten Weise zur elektrischen Reizung der Hirnrinde geschritten. Beim Spiralenabstande von 140 Mm. keine Wirkung auf directe Reizung der verschiedenen erregbaren Punkte. Bei 130 Mm. Bewegungen der linken Gesichtshälfte auf Reizung der Vorderportion der 2. äusseren Windung; doch ist die Wirkung nicht constant. Bei 125 Mm. Bewegungen des Gesichts und des Vorderbeins; bei 120 Mm. Krämpfe des Gesichts und des Vorderbeins (partielle Epilepsie); bei 110 Mm. bricht auf abwechselnde Application der Elektroden auf das Facialis- und Vorderbeingebiet nach einigen Secunden ein sehr heftiger, anhaltender und vollständiger epileptischer Anfall aus, der mit heftigen Krämpfen des Vorderbeins anfängt. Während des Anfalls und nach demselben erscheint das Gehirn ausserordentlich hyperämisch. Nach einigen Secunden ruft bei 115 Mm. Spiralenabstand die Application der Elektroden an das Vorderbeingebiet einen erneuten, sehr heftigen epileptischen Anfall hervor.

21. December. Seit dem 28. November hat das Thier bis heute täglich 3 Grm. Bromkalium mit dem Futter erhalten. Es befindet sich ganz wohl; keine Störung der Bewegungen, keine Schläfrigkeit noch andere Erscheinungen von Bromismus. Stärkere Gefrässigkeit.

Es wird die linke Hemisphäre des Grosshirns in ihrem vorderen Theile blossgelegt und erscheint ebenso reichlich vascularisirt, wie vor der Darreichung des Bromkalium.

Die unter sonst gleichen Bedingungen wie bei dem Vorversuche unternommene elektrische Reizung ergibt bei einem Spiralenabstande von 140 Mm. und Application der Elektroden an das Facialisgebiet sehr ausgesprochene Bewegungen des Gesichts; bei 120 Mm. Bewegungen des Vorderbeins; bei 110 Mm. und Application der Stromleiter an die Ge-

biete des Facialis und des Vorderbeins entwickelt sich langsam ein heftiger und anhaltender epileptischer Anfall. — Wir liessen jetzt das Thier ausruhen und versuchten einen abermaligen Anfall hervorzurufen, vermochten es aber nicht einmal bei einem Spiralenabstande von 90 Mm.; überhaupt erwies sich die Erregbarkeit gegen das Frühere ausserordentlich herabgesetzt.

3. Januar. Die Darreichung des Bromkalium war zu einer Dosis von 5 Grm. täglich fortgesetzt worden. Das Thier ist gesund und munter; nur unmittelbar nach der Einnahme des Bromkalium ist eine Unsicherheit des Ganges bemerklich. Die letzte Gabe ist vor 2 Stunden dargereicht worden. Es gelingt ganz gut die Blosslegung der Hirnsubstanz links, an der vorhin operirten Stelle. Das Hirn erscheint unversehrt und ebenso blutreich wie vorher. Nur bei 70 Mm. Spiralenabstand lässt sich ein kleiner epileptischer Anfall hervorrufen.

Versuch III. ♀ Windhund von 5000 Grm. Gewicht. Trepanirung des Schädels rechts über der Regio cruciata.

Die elektrische Reizung der Grosshirnoberfläche liefert bei 130 Mm. Spiralenabstand ein schwankendes Ergebniss. Auf Reizung des Facialis- und Vorderbeingebiets stellen sich bald Bewegungen des Gesichts und des Vorderglieds der linken Körperhälfte ein, bald nicht; bei 120 Mm. zeigen sich alle Gebiete erregbar; bei 105 Mm. bricht auf Reizung der vorgenannten Hirngebiete ein heftiger epileptischer Anfall aus.

Um 1 h. 40 m. werden 3 Grm. Bromkalium, in wenig Wasser gelöst, per os einverleibt. Zwanzig Minuten nachher wird zur elektrischen Reizung des Gehirns geschritten und stellen sich bei 105 Mm. Spiralenabstand nur einige leichte Krämpfe ein. Auch bei 100 Mm. kommt es zu keinem epileptischen Anfall. Erst bei 95 Mm. erfolgt, nachdem die Reizung einige Secunden gedauert hat, ein vollkommener epileptischer Anfall.

17. December. Beginn der täglichen Darreichung von 3 Grm. Bromkalium mit dem Futter.

4. Januar. Die Darreichung des Bromkalium wird bis heute fortgesetzt und wurde die letzte Gabe vor 2 Stunden gereicht. — Das Thier blieb stets sehr gefräßig, magerte etwas ab, ist nie schläfrig, zeigt aber einige Unsicherheit im Gange.

Das grosse Gehirn wird auf der linken Seite blossgelegt. Es erscheint, wie früher, ziemlich blutreich. Erst bei 100 Mm. Spiralenabstand erhält man constant auf Reizung der betreffenden Hirnstellen Hebung der rechten vorderen und hinteren Extremität und Verschluss der rechtsseitigen Augenlider; bei 120 Mm. zu wiederholten Malen ein negatives Ergebniss; bei 110 Mm. einmal Hebung des rechten Vorderbeins; bei 80 Mm. Krämpfe im Gesicht und Vorderbein, die sich trotz länger fortgesetzter Reizung nicht verallgemeinern; bei 70 Mm. bricht nach einige Secunden dauernder Reizung der Facialis- und der Vorderbein-area ein kurzer epileptischer Anfall aus. Nachdem einige Minuten verstrichen, wird abermals die Reizung bei 120 Mm. versucht und ruft auch dieses Mal keine Bewegungen hervor.

Versuch IV. 30. März. Gesunder und kräftiger, aber magerer Hund. Blosslegung der Regio cruciata rechterseits.

Der gewohnte Strom bringt bei 130 Mm. keine Wirkung bei Reizung des Vorderbeingebiets hervor, wohl aber bei Application der Elektroden an das Facialisgebiet. Bei 100 Mm. nach einige Secunden dauernder Reizung des Vorderbeingebiets heftiger und vollkommener epileptischer Anfall.

5. April. Der Hund wiegt 4900 Grm. — Es beginnt die tägliche Darreichung von je 2 Grm. Bromkalium.

19. d. M. Seit dem 15. April war die Darreichung des Bromkalium ausgesetzt worden. Jetzt wird sie in gleicher Gabe wieder aufgenommen.

23. d. M. Die Gabe des Bromkalium bleibt fortan auf 1 Grm. täglich herabgesetzt.

30. d. M. Bis gestern hat die tägliche Beimischung von 1 Grm. Bromkalium zu dem Futter fortgedauert. Der Hund befindet sich ganz wohl und zeigt keine Unsicherheit der Bewegungen noch andere auf die Wirkung des Bromkaliums deutende Erscheinungen. Körpergewicht 5450.

Blosslegung des grossen Gehirns linkerseits ohne Blutung. Die Durchschneidung der Dura mater ist wenig schmerzhaft. Die Hirnsubstanz erscheint sehr blass, blutarm.

Anwendung des gewohnten Stromes. Bei 130 Mm. Spiralenabstand einige Bewegungen des Gesichts (Augenlider) auf Reizung des Facialisgebiets; bei 120 Mm. leichte Bewegungen des Gesichts und Vorderbeins; bei 100 Mm. dieselben Bewegungen, aber lebhaft; bei 90 Mm. desgleichen; bei 90 Mm. Krämpfe im Gesicht und Vorderbein, die auf Entfernung der Elektroden sofort aufhören; bei 80 Mm. desgleichen.

Versuch V. 6. April. Schwarze Hündin, kräftig. 4500 Grm. schwer.

Der Schädel wird rechterseits über der Regio cruciata trepanirt. Die ausgesägte Knochenscheibe sinkt bei der Ablösung ein, und bewirkt dieses Trauma einige leichte krampfartige Zuckungen des Gesichts. Die Hirnsubstanz ist stark injicirt, der arterielle Kreislauf sehr hyperämisch.

Bei 120 Mm. Spiralenabstand Bewegungen des Vorderbeins und des Gesichts auf elektrische Reizung des Gyrus sigmoideus und der vorderen Portion der 2. äusseren Windung; bei 130 Mm. gleiche Wirkung; nach wiederholter Reizung bei diesem Spiralenabstande bricht ein sehr heftiger und vollständiger epileptischer Anfall aus.

12. d. M. Beginn der täglichen Darreichung von je 2 Grm. Bromkalium.

23. d. M. Ataxie der Bewegungen; das Thier fällt leicht um, stösst an die Gegenstände; seine Intelligenz und Empfindlichkeit sind herabgesetzt; es frisst mit Gier. Körpergewicht 4850 Grm.

Heute wurde die letzte Gabe Bromkalium (2 Grm.) gereicht und darauf die Blosslegung des grossen Gehirns linkerseits bewerkstelligt. Die Hirnsubstanz erscheint ziemlich blass, die Arteriolen winzig und spärlich.

Auf gewohnte elektrische Reizung bei 130 Mm. Spiralenabstand keine Wirkung; bei 120 Mm. lebhaftere Bewegungen der Extremitäten (namentlich des Vorderbeins) und des Gesichts auf Reizung des Gyrus sigmoideus

und des Facialisgebiets; bei 100 Mm. desgleichen; bei 90 Mm. desgleichen; bei 80 Mm. auch nach länger fortgesetzter Reizung nur krampfhaftige Zuckungen der rechtsseitigen Extremitäten und des Gesichts, die nach Entfernung der Elektroden sofort aufhören und keineswegs mit Verlust des Bewusstseins verbunden sind; bei 70 Mm. desgleichen.

Die detaillirte Schilderung noch anderer Versuche scheint uns überflüssig.

Wir dürfen auf Grund der obigen Beobachtungen mit aller Sicherheit behaupten, dass *das Bromkalium die elektrische Erregbarkeit des grossen Gehirns in hohem Maasse herabzusetzen fähig ist. Die Wirkung ist um so augenscheinlicher, je länger die Darreichung dieses Stoffes fortgesetzt worden, namentlich wenn das Thier bereits Zeichen von Saturation mit demselben darzubieten anfängt.*

Das Bromkalium hebt die Möglichkeit auf, durch die elektrische Reizung der Hirnrinde epileptische Anfälle hervorzurufen.

Ganz besonders wird die Neigung zur Ausbreitung der Entladung vom gereizten Punkte auf alle Nervencentra und mithin zur Entstehung eines epileptischen Anfalls durch den Gebrauch des Bromkalium aufgehoben, welches offenbar abnorm starke Widerstände für die Fortleitung der Erregungen durch die nervösen Elemente schafft. Nach Aussetzung des Mittels kehrt allmählich die Erregbarkeit des Gehirns ungefähr auf ihr ursprüngliches Maass zurück. Dieses geschieht um so langsamer und schwerer, je länger die Darreichung des Mittels gedauert hat.

Auch eine einzige Gabe Bromkalium setzt die Erregbarkeit herab (s. Versuch III).

Verengerung der Hirngefässe und ein erheblicher Grad von Hirnanämie war nach Darreichung von Bromkalium bei vielen sonst wohlgenährten und einen Zuwachs an Körpergewicht aufweisenden Hunden zu betrachten. Semmola schreibt überhaupt dem Bromkalium eine hyperkinetische Wirkung auf die Blutgefässe zu. Lewitzky¹⁾ fand bei Kaninchen nach Darreichung von Bromkalium Verengerung der Blutgefässe, besonders in der Pia und in der Netzhaut. Bei meinen Versuchen erwies sich diese Einwirkung auf die Gefässe nicht constant; dieselbe gibt gewiss nicht den eigentlichen Grund der Aenderungen, welche die Erregbarkeit erfährt, ab, wiewohl sich nicht in Abrede stellen lässt, dass sie in den Fällen, wo sie überhaupt Platz greift, einigen Antheil an dem Zustandekommen jener Aenderungen haben mag.

1) Ueber die Wirkung des Bromkalium auf das Nervensystem. Virch. Arch. Bd. 45. 1868.

II. Atropin.¹⁾

Das Atropin wirkt mächtig auf das grosse Gehirn ein. Die durch diesen Stoff hervorgerufenen Hirnerscheinungen sind bekannt und wohl beschrieben. Bezold²⁾ nimmt an, dass dieselben in der Lähmung gewisser nervöser Hemmungscentren begründet seien, wodurch alle Controle des Willens und des Bewusstseins aufgehoben werde. Wie geistreich diese Hypothese auch erscheinen mag, so entbehrt sie nicht nur aller directen Begründung in der Erfahrung, sondern wird sogar, wie Rossbach bemerkt, durch mancherlei dagegen sprechende Thatsachen unwahrscheinlich gemacht. Während nämlich das Atropin in der That den intracardialen nervösen Hemmungsapparat lähmt, hat Bezold selbst entdeckt, dass das extracardiale Hemmungscentrum, welches aus den Ursprüngen des Vagus besteht, bei Kaninchen und Hunden durch Atropin erregt wird.

Nur directe Versuche können über die Aenderungen, welche die Functionen des Gehirns durch die Wirkung des Atropins erfahren, sicheren Anschluss verschaffen. Die Entdeckung der elektrischen Erregbarkeit des Gehirns schien mir einen Weg zur Beantwortung dieser Frage zu eröffnen.

Nach einer langen und mühsamen Reihe von Versuchen hoffe ich zu anschaulichen und maassgebenden Resultaten gelangt zu sein. Bei derartigen Versuchen sind es nicht die zu überwindenden Schwierigkeiten, sondern die zu vermeidenden mannigfachen Fehlerquellen, die dem Gelingen im Wege stehen. Das von mir befolgte Verfahren ist der Hauptsache nach bereits in der Einleitung beschrieben worden.

Bei der ersten Reihe meiner Versuche habe ich mich der Affen (*Cercopithecus*) bedient, in der Voraussetzung, dass diese Thiere, da sie dem Menschen sehr nahe stehen, ganz vorzüglich auf die Wirkung des Atropins empfindlich sein dürften. Infolge des Umstandes, dass das Atropin noch nie bei Affen angewendet worden war, mussten einige Vorversuche angestellt werden, durch welche ich ermittelte, dass bei diesen Thieren die tödtliche Dosis des Atropins bei subcutaner Einverleibung 25 Ctgrm. beträgt, während die Gabe von 10 Ctgrm. noch gut vertragen wird. Schon wenige Milligramme bewirken schnell die Erweiterung der Pupille. Anzeichen von Wahn-

1) Diese Untersuchungen über das Atropin wurden dem im September 1880 in Genua versammelten Medicinischen Congressse mitgetheilt.

2) Albert von Bezold und F. Bloebaum, Ueber die physiologischen Wirkungen des schwefelsauren Atropins. Leipzig 1867.

vorstellungen und Wuth vermochte ich nicht wahrzunehmen. Der Affe, der auf die subcutane Injection von 25 Ctgrm. schwefelsauren Atropins (in 6 C.-Ctm. Wasser gelöst) erlag, bot anfänglich Beschleunigung des Athems und Erweiterung der Pupille dar. Das Thier war lebhaft und intelligent. Nach 20 Minuten begann eine Abnahme der Lebhaftigkeit, das Thier konnte sich schwer auf den Beinen halten, die Lähmung nahm immer mehr überhand, die Intelligenz erlosch gänzlich. Endlich wurde die Lähmung so hochgradig, dass ausser den schwachen, seltenen und mühsamen Athemzügen gar keine Bewegung mehr bemerkbar war. Auch der Lidschlag war aufgehoben. In diesem Zustande verblieb das Thier etwa 6 Stunden, bis der Tod eintrat. Die Herzschläge waren stets selten und schwach.

Versuch I. 8. März 1880. Bei einem schönen und kräftigen Affen wird ohne vorgängige Narkose der Schädel auf der linken Seite derart eröffnet, dass die vordere und hintere Centralwindung (Gyrus prae- et post-rolandicus) in ihrem ganzen Verlaufe nebst den hinteren Enden der Stirnwindungen zu Tage liegen.

Unter Anwendung des gewohnten Inductionsapparats wird zur elektrischen Reizung des Grosshirns geschritten. Bei 150 Mm. Spiralenabstand und Application der Elektroden an die Uebergangsstelle vom oberen zum mittleren Drittel der vorderen Centralwindung (*a*) wird auf der entgegengesetzten Körperseite Hebung und Abduction der vorderen Extremität nebst Streckung der Hand, und auf Reizung der unteren Portion der genannten Windung (*b*) eine sehr leichte Bewegung der Augenlider (ebenfalls auf der rechten Seite) beobachtet. Bei 140 Mm. auf Reizung bei *a* — sehr lebhafte Bewegungen der rechten vorderen Extremität, der Lider (Verschluss) und des Gesichts. Bei demselben Spiralenabstande und Reizung der Verbindungsstelle der vorderen Centralwindung mit der ersten Hirnwindung (*c*) — kräftiges Zusammenballen der Faust und Drehung des Kopfes nach rechts. Bei 130 Mm. und Reizung des oberen Theiles der vorderen Centralwindung — Bewegungen der rechten hinteren Extremität.

Subcutane Injection von 1 Mgrm. neutralen schwefelsauren Atropins. Nach Ablauf von 6 Minuten wird abermals die Reizung des Gehirns vorgenommen. Bei 153 Mm. und Application der Elektroden in *c* — kräftiges Zusammenballen der rechten Faust und Drehung des Kopfes nach rechts; bei der Reizung in *a* — Streckung der Hand und Hebung des Armes. Bei demselben Spiralenabstande keine Bewegung des Gesichts. 18 Minuten nach der Injection bei 160 Mm. Spiralenabstand und Reizung in *a* — Bewegungen der rechten vorderen Extremität; bei 153 Mm. und Reizung in *a* und in *c* — sehr lebhafte Bewegungen der rechten vorderen Extremität (sammt der Hand) und Drehung des Kopfes nach rechts. Abweichend von dem früheren Verhalten geräth jetzt das Thier jedesmal in Aufregung, wenn die genannten Punkte gereizt werden. Ueberdies erweist sich jetzt die Strecke zwischen *a* und *c* erregbar, während sie es früher nicht war. Bei 150 Mm. — Bewegungen des Gesichts und der hinteren Extremität auf Reizung der betreffenden Hirnstellen. — Die Pupillen sind erweitert, der Blutkreislauf im Gehirn reichlich und reg.

Versuch II. Bei einem anderen Affen, ähnlich dem vorhergehenden, wird fast die ganze linke Hirnhälfte ohne vorgängige Anästhesie blossgelegt. Die Prüfung der Erregbarkeit des grossen Gehirns wird bei einem Spiralenabstande von 200 Mm. begonnen und unter allmählicher Annäherung der Spiralen fortgesetzt. Erst bei 150 Mm. wird eine Wirkung bemerkt, und zwar stellen sich bei diesem Spiralenabstande recht scharf ausgeprägte und mannigfache Bewegungen der rechtsseitigen Extremitäten auf Reizung der oberen Portion der vorderen Centralwindung, sowie Gesichts- und Kaubewegungen auf Reizung der unteren Portion der nämlichen Windung ein.

Unmittelbar darauf werden 5 Mgrm. neutrales schwefelsaures Atropin subcutan eingespritzt. Nach 6 Minuten sind die Pupillen erweitert. Bei wieder vorgenommener Reizung des Gehirns treten die meisten der erwähnten Bewegungen schon bei einem Spiralenabstande von 170 Mm. auf.

Inhalation von Aether. Die Reizbarkeit nimmt ab, so dass die obigen Wirkungen erst bei einem Spiralenabstande von 120 Mm. erhalten werden.

Versuch III. Bei einem jungen Affen wird ein grosser Theil der linken Hirnhemisphäre blossgelegt. Die Minimalgrenze der wirksamen Stromintensitäten liegt bei 150 Mm. Spiralenabstand. Bei Anwendung desselben werden auf Reizung der vorderen Centralwindung mannigfache Bewegungen der Hand und des Arms, des Gesichts und der Kaumuskel wahrgenommen.

Subcutane Injection von 5 Ctrm. neutralen schwefelsauren Atropins. Nach Ablauf von 14 Minuten werden bei einem Spiralenabstande von 160 Mm. auf Reizung der vorderen Centralwindung höchst ausgesprochene Bewegungen der Extremitäten und des Gesichts, deutlicher als sie je früher vorkamen, beobachtet. Dieselben nehmen zuweilen einen krampfhaften Charakter an und greifen auf die andere Körperhälfte über. Einige Stellen, die früher nicht erregbar waren, reagiren jetzt auf den elektrischen Reiz; so erfolgen jetzt Bewegungen der entgegengesetzten Hand (Flexionen) auf die Reizung einer breiten Strecke der hinteren Centralwindung, wo letztere an dasjenige Stück der vorderen Centralwindung, dessen Reizung ebenfalls Bewegungen der vorderen Extremität auslöst, angrenzt. Ebenso erhält man mannigfache Schliess- und Oeffnungsbewegungen der Augenlider auf Reizung einer breiten Strecke der Scheitelschläfenwindungen (Sehregion nach Ferrier), Bewegungen, die vorher, wenigstens bei Annäherung der Spiralen bis auf 110 Mm., nicht gesehen worden waren. Diese Steigerung der Erregbarkeit des grossen Gehirns ist um so bemerkenswerther, als das Thier sehr geschwächt ist.

Versuch IV. Bei einem ziemlich gracilen und zarten Affen wird das grosse Gehirn linkerseits in der Gegend der Roland'schen Furche blossgelegt. Darauf wird zur Reizung der Hirnrinde geschritten. Die Spiralen müssen bis auf 130 Mm. genähert werden, um eine Reaction zu erhalten, nämlich Bewegungen der vorderen Extremität und des Gesichts auf Reizung der bekannten Stellen der vorderen Centralwindung.

Sodann werden 4 Ctrm. neutralen schwefelsauren Atropins, in 2 C.-Ctm. Wasser gelöst, subcutan eingespritzt. Nach Ablauf von 6 Minuten wird das grosse Gehirn wieder gereizt. Jetzt werden schon bei 140 Mm.

Spiralenabstand die Bewegungen hervorgerufen, welche früher erst bei 130 Mm. auftraten. Es wurde auch der Gyrus angularis des Parietallappens und andere Theile des grossen Gehirns, doch ohne constante Resultate, gereizt. Inzwischen ist die Hirnsubstanz, die vorher stark injicirt war, blass und blutarm geworden.

Ich übergehe zwei andere an Affen angestellte Versuche, die ein gleiches Ergebniss lieferten wie die eben geschilderten, und gehe zu den viel zahlreicheren Versuchen an Hunden über, wovon ich jedoch ebenfalls nur einige beschreiben will.

Versuch V. Kräftiger Hund von 7900 Grm. Körpergewicht. Der Schädel wird rechterseits über der Regio cruciata trepanirt. Die elektrische Reizung bei 120 Mm. Spiralenabstand und Application der Elektroden an die Area des Facialis und an die der Extremitäten ruft Bewegungen der betreffenden Körperteile hervor. Doch selbst bei 90 Mm. Spiralenabstand gelingt es nicht durch die Reizung verschiedener Hirntheile einen epileptischen Anfall, sondern nur leichte und sofort aufhörende Krämpfe hervorzubringen.

12 h. 23 m. Nachmittags. Subcutane Injection von 6 Ctgrm. Atropinsulfat. Einige Minuten nach der Einspritzung wurde eine mässige Erweiterung der Arteriolen und Capillaren bemerklich, worauf eine immer zunehmende Verengung der Gefässe folgte, so dass sie fast gänzlich verschwanden, und zwar die Arterien und Capillaren in höherem Grade als die Venen. Das Gehirn sank dabei merklich ein.

12 h. 34 m. Nachmittags. Die besagte Verengung der Hirngefässe hat schon begonnen. Bei 130 Mm. Spiralenabstand erhält man auf Reizung der bekannten erregbaren Zonen Bewegungen der Extremitäten und des Gesichts. Bei 110 Mm. stellt sich auf Reizung des Facialisgebiets ein heftiger epileptischer Anfall ein. Während desselben wird nicht die geringste Erweiterung der Hirngefässe bemerkt.

Versuch VI. Erwachsene Hündin von 4000 Grm. Gewicht, gesund und kräftig. — Blosslegung der Kreuzfurchengegend links. Die Hirnsubstanz erscheint sehr vascularisirt. Auf Application des Inductionstromes bei 130 Mm. Spiralenabstand keine Wirkung. Bei 120 Mm. Bewegungen der vorderen Extremität und des Gesichts, keine Bewegungen der hinteren Extremität. Bei 100 Mm. kein allgemeiner epileptischer Anfall noch partielle epileptische Krämpfe, wiewohl die Reizung recht lange fortgesetzt wird. — Desgleichen bei 90 Mm.

Subcutane Injection von 2 Ctgrm. neutralen schwefelsauren Atropins. Nach 20 Minuten wird die elektrische Reizung wieder vorgenommen, und zwar werden bei 100 Mm. Spiralenabstand die Elektroden an das motorische Gebiet der vorderen Extremität applicirt, was sofort den Ausbruch eines ausserordentlich heftigen und anhaltenden epileptischen Anfalles mit Vorwalten krampfhafter Contractionen in der rechten Körperhälfte hervorbringt.

Nachdem die Hündin etwas ausgeruht, wird der Strom abermals, und zwar bei 120 Mm. Spiralenabstand an das motorische Centrum der

vorderen Extremität applicirt, und es bricht wieder ein äusserst heftiger epileptischer Anfall aus. — Bei 135 Mm. Spiralenabstand lebhaft Krämpfe.

Versuch VII. Bei einer kleinen Hündin von 2150 Grm. Gewicht wird der Schädel rechterseits trepanirt und ein bedeutender Theil des Grosshirns blossgelegt.

Bei 140 Mm. Spiralenabstand keine Bewegung. Bei 130 Mm. Bewegungen des Gesichts, besonders der Augenlider, auf Reizung einer erheblichen Strecke der zweiten äusseren Windung (*Gyrus supersylvicus*). Bei 120 Mm. Krämpfe des Gesichts, und auf Reizung der Hirnsubstanz, welche den *Sulcus cruciatus* umgibt und begrenzt, Bewegungen der linken Extremität. Einige Secunden nach beendeter Reizung der genannten Stellen bei dem letzterwähnten Spiralenabstande bricht ein heftiger epileptischer Anfall aus, der mit krampfhaften Zuckungen der rechtsseitigen Augenlider anfängt.

12 h. 37 m. Nachmittags. Subcutane Injection von 1 Mgrm. neutralen schwefelsauren Atropins.

12 h. 45 m. Nachmittags. Pupillen erweitert. Athem- und Pulsfrequenz vermehrt. Aufregung.

12 h. 48 m. Nachmittags. Bei 140 Mm. keine Bewegung, bei 130 Mm. Bewegungen des Gesichts und der Extremitäten; bei 120 Mm. Ausbruch eines heftigen Anfalls nach Application der Elektroden an die Area des *Facialis*.

12 h. 55 m. Nachmittags. Bei 110 Mm. Spiralenabstand bricht auf Application der Elektroden an die Area des *Facialis* ein schwerer epileptischer Anfall aus.

1 h. Nachmittags. Es tritt spontan ein epileptischer Anfall ein, der sich noch später wiederholt. — Die Hündin wird auf den Hof gebracht; es zeigt sich, dass ihre intellectuellen Functionen erloschen sind.

Versuch VIII. Ein Hund von 3100 Grm. Körpergewicht. — Der Schädel wird rechterseits über der *Regio cruciata* trepanirt. — Auf elektrische Reizung bei 140 Mm. Spiralenabstand keine Wirkung; bei 130 Mm. Bewegungen der linken vorderen Extremität; bei 125 Mm. Bewegungen des Gesichts und der Extremitäten.

Subcutane Injection von 2 Ctgrm. schwefelsauren Atropins. Nach 15 Minuten wird abermals zur Reizung des Gehirns geschritten. Bei 140 Mm. Bewegungen des Gesichts und der vorderen Extremität; bei 110 Mm. ein epileptischer Anfall.

Wir glauben hiermit erwiesen zu haben, dass *das Atropin die Erregbarkeit des grossen Gehirns erhöht und auf dasselbe zugleich erregend wirkt*, während nur sehr hohe und tödtliche Gaben einen lähmenden Einfluss ausüben. — Die erhöhte Erregbarkeit und die wirkliche Erregung des grossen Gehirns erklären uns die Heftigkeit der Bewegungen, die Wuthausbrüche, das Delirium, die Hallucinationen und Illusionen als wohlbekannt, der Atropinvergiftung eigene Erscheinungen. Gleich intensive Reize bringen nach Anwendung toxischer Atropindosen im Vergleich zum normalen Verhalten un-

gemein intensivere Wirkungen hervor. Sehr bemerkenswerth ist es, dass bei Hunden, bei denen es sonst unmöglich war, durch starke Ströme einen epileptischen Anfall hervorzurufen, solches nach Atropinvergiftung schon durch sehr schwache Ströme erreicht werden konnte. Strecken der Hirnrinde, die früher gar nicht erregbar waren, wurden es nach der Einverleibung des Atropins. Die deutlichsten Wirkungen erhält man bei Hunden, wenn man eine Gabe von etwa 1 Ctrgm. Atropin auf 1 Kgrm. Körpergewicht anwendet und 15—20 Minuten nach der Injection zur elektrischen Reizung des Gehirns schreitet.

Der verschiedene Grad der Erregbarkeit des grossen Gehirns und der Nervencentra überhaupt erklärt uns die ungleich starke Wirkung des Atropins bei verschiedenen Thieren. Ein sehr analoger Grundsatz wurde 1857 von Lussana¹⁾ ausgesprochen, indem er sich in Betreff des verschiedenen Wirkungsgrades des Atropins in der Thierreihe folgendermaassen ausdrückte: „Wenn es physiologisch richtig ist, dass je complicirter und vollkommener ein Organ, desto ausgezeichnete sich dasselbe auch in pharmakologischer Hinsicht in den Aeusserungen seiner specifischen functionellen Empfindlichkeit verhalte, so muss sich auch die Empfindlichkeit der einzelnen Organe auf die elective Wirkung eines bestimmten Arzneikörpers oder Giftes proportional danach gestalten.“ — Einen sehr handgreiflichen Beleg für unseren Satz liefert die verschiedene Wirkung des Atropins beim Schafe und beim Hunde. Beim Schafe ist das Gehirn entwickelter als beim Hunde, bei letzterem aber die Erregbarkeit des Gehirns viel ausgezeichnete. Nun habe ich bei einem Schafe von 12 Kgrm. Körpergewicht bis 10 Ctrgm. Atropin injicirt, und zeigte sich darauf das Thier zwar etwas betäubt und minder lebhaft, hatte aber offenbar sein intellectuelles Vermögen nicht eingebüsst, da es die Umgebung, die Gegenstände u. s. w. erkannte. Bei Hunden dagegen bewirken schon kleine Atropingaben Störungen der Intelligenz. Jedoch können auch bei letztgenannten Thieren, je nach dem schwankenden Grade der Erregbarkeit, die zur Erzeugung solcher Hirnerscheinungen erforderlichen Dosen sehr verschieden ausfallen.

Bei den Vögeln ist das Gehirn nicht erregbar, und wir finden demgemäss, dass bei ihnen das Atropin auch in sehr hohen Dosen keine intellectuellen Störungen hervorbringt.

Zu betonen ist aber hierbei, dass die verschiedene Wirkung des Atropins, beim Hunde z. B. einerseits und beim Kaninchen andererseits, nicht etwa auf absolute Toleranz des letzteren gegen Atropin

1) Dell' azione e delle virtu terapeutiche dell' atropina e della belladonna. Annali universali di Medicina. vol. 140, 141, 159, 161.

hinausläuft; denn die letale Dosis ist beim Kaninchen fast dieselbe wie beim Hunde. Aber im Gegensatze zu diesem zeigt das Kaninchen auf Gaben von wenigen Centigramm keine intellectuellen Störungen.

Die Wirkungen des Atropins, besonders die cerebralen sind bei jüngeren Thieren schwächer und wachsen mit zunehmendem Alter.

Dieser Schluss wurde aus einer Reihe von Versuchen an jungen Hunden gezogen. Bei einem 30—50 tägigen Hunde bewirken 1—2 Ctgrm. Atropin keine Alteration der Intelligenz, sondern nur ein leichtes Unwohlsein und etwas Aufregung. — Fuller und Furguharson (British med. Journal. A. 874) haben bereits die wichtige Thatsache hervorgehoben, dass die Belladonnatinctur bei Kindern von 15 Monaten bis 5 Jahren ganz gut vertragen wird, von denen ein Drittel bei Erwachsenen schon manche Vergiftungserscheinungen hervorbringt. Sie haben auch bemerkt, dass bei Kindern die Vergiftungserscheinungen um so später auftreten, je zarter das Alter.

Die Erklärung für diese Verschiedenheiten liegt in dem verschiedenen Erregbarkeits- und Entwicklungsgrade des Nervensystems beim Kinde und beim Erwachsenen.

So fand Soltmann¹⁾, dass bei Hunden vor dem 10. Lebenstage die elektrische Reizung der Hirnrinde keine Wirkung hervorbringt, eine Thatsache, die von Tarchanoff²⁾ bestätigt und näher beleuchtet worden ist. Albertoni⁵⁾ vervollständigte diese Angaben durch die Beobachtung, dass von dem besagten Termine an die Erregbarkeit der Grosshirnrinde rasch wächst. Doch immerhin ist bei unerwachsenen Hunden ein stärkerer elektrischer Strom erforderlich als beim erwachsenen Thiere dieser Species, um verschiedene Bewegungen, resp. epileptische Anfälle hervorzurufen. Die elektrische Erregbarkeit der motorischen Nerven ist ebenfalls bei Neugeborenen geringer als bei Erwachsenen und wächst bis zur 5. Woche (Soltmann³⁾). Später zeigte Soltmann⁴⁾, dass der nervöse Hemmungsapparat des Herzens bei neugeborenen Hunden gar nicht oder nur unvollkommen entwickelt ist, indem die elektrische Reizung des Vagus keinen Stillstand des Herzens, sondern höchstens nur eine

1) Experimentelle Studien über die Functionen des Grosshirns der Neugeborenen. Jahrb. f. Kinderh. Bd. IX. 1875.

2) Etude sur les centres psychomoteurs des animaux nouveau-nés et sur leur développement, dans différentes conditions. Revue men. 1878. IV. 10 u 11.

3) Ueber einige physiologische Eigenthümlichkeiten der Muskeln und Nerven des Neugeborenen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. XII. H. 1, 2.

4) Ueber das Hemmungsnervensystem der Neugeborenen. Jahrb. f. Kinderh. Bd. XI. H. 1. 1877.

5) Contributo alla fisiologia del feto e del neonato. „Lo Sperimentale.“ giugno 1880.

Frequenzabnahme der Herzcontractionen hervorbringt. v. Anrep¹⁾ kam zu gleichen Ergebnissen bei Katzen, bei denen der Hemmungsapparat sich erst 7—14 Tage nach der Geburt thätig erweist.

Bis vor Kurzem, und zwar bis zur Einführung des Bromkaliumgebrauchs, wurde das Atropin vielfach als Antiepilepticum gebraucht. Nachdem bereits Stoll, Hufeland und viele Andere die Belladonna als Mittel gegen die Fallsucht empfohlen, trat in neuerer Zeit an Stelle der Tollkirsche ihr wirksames Alkaloid, das Atropin, dessen Wirksamkeit von Skoda, Trousseau und besonders von vielen italienischen Aerzten (Pignana, Lussana, Namias, Semmola u. A.) angepriesen wurde. Es blieb unentschieden, unter welchen Umständen es nützen könne und angezeigt sei. Dagegen wird fast einstimmig angegeben, dass das Atropin eine mehr weniger anhaltende Besserung, nicht aber eine radicale Heilung herbeizuführen vermag. Von der Theorie ausgehend, wonach eine durch Reizung des Sympathicus erzeugte Hirnanämie eine wichtige Rolle bei dem Zustandekommen des epileptischen Anfalles spielen soll, glaubte man, das Atropin nütze bei der Epilepsie dadurch, dass es den Sympathicus lähme: eine völlig willkürliche Annahme.

Ich hoffe über dieses dunkle Gebiet einiges Licht verbreiten zu können. Man sah bei einigen der obigen Versuche, dass bei Thieren, die sich unter der Einwirkung des Atropins befanden, die elektrische Reizung des Grosshirns einen epileptischen Anfall hervorrief. *Eine erhebliche Zahl übereinstimmender Versuche berechtigt mich aufs Bestimmteste zu behaupten, dass eine einzige, kleine oder grosse Atropingabe nicht im Stande ist, den Ausbruch der epileptischen Anfälle, die durch die elektrische Reizung des Grosshirns veranlasst werden können, zu verhindern oder auch nur zu erschweren und zu verzögern.* Freilich genügt diese Thatsache an sich noch keineswegs, die Frage über die therapeutische Anwendung des Atropins bei Epilepsie, auch wenn letztere cerebralen Ursprunges ist, zu lösen. Denn die Wirkung wird in solchen Fällen nicht durch eine einzige, kleine oder grosse Gabe, sondern durch mehrere und wiederholte Gaben der Arznei erstrebt. Es muss daher die Frage von diesem Gesichtspunkte betrachtet werden.

Versuch IX. Kleine Hündin von 3325 Grm. Körpergewicht.

3. Mai 1880. Subcutane Injection von 0,001 Grm. neutralen schwefelsauren Atropins.

4—20. Mai. Es wird täglich $\frac{1}{2}$ Mgrm. Atropini sulfurici eingespritzt.

1) Ueber die Entwicklung der hemmenden Functionen bei Neugeborenen Archiv f. d. ges. Phys. Bd. XXI. S. 78. 1879.

20. d. M. Blosslegung der Regio cruciata linkerseits. Subcutane Injection von 1 Mgrm. Atropin. sulfuric. Nach wenigen Minuten wird die sehr geringe Pulsfrequenz grösser und erholt sich das etwas niedergeschlagene Thier vollkommen.

Bei der elektrischen Reizung der Grosshirnrinde werden wir sofort eine lebhaftere, das gewöhnliche Maass bedeutend übersteigende Erregbarkeit derselben gewahrt. Bei 180 Mm. Spiralenabstand werden auf Reizung der betreffenden motorischen Punkte leise aber deutliche Bewegungen der rechten vorderen Extremität und Schliessung der rechtsseitigen Augenlider wahrgenommen. Bei 160 Mm. werden diese Bewegungen schon sehr lebhaft. Bei 120 Mm. partielle Epilepsie, nämlich krampfartige Contractionen des Gesichts und der vorderen Extremität auf der rechten Seite und leichte Trübung des Bewusstseins. Bei 100 Mm. tritt nach einige Secunden dauernder Reizung des Facialisgebiets ein heftiger und vollständiger epileptischer Anfall ein. — Die Wirkung des Atropins ist sehr deutlich, indem die Pupillen erweitert und unbeweglich sind.

2. Juni. Seit der obigen Operation wurde kein Atropin mehr eingespritzt; die Hündin befindet sich ganz gut, die Wunde ist per primam intentionem verheilt. — Diesmal wird das Grosshirn auf der rechten Seite blossgelegt und mit demselben Strome, für dessen gleiche Intensität möglichst gesorgt wird, zur elektrischen Reizung geschritten.

Bei 180 Mm. Spiralenabstand bringt die elektrische Reizung der Districte des Facialis und der vorderen Extremität keine Wirkung hervor; bei 120 Mm. krampfartige Contractionen der vorderen Extremität und des Gesichts; desgleichen bei 110 Mm.; bei 100 Mm. erfolgt ein heftiger, anhaltender und vollständiger epileptischer Anfall.

Versuch X. Weisse Hündin von 5000 Grm. Körpergewicht.

26. Mai 1880. Subcutane Injection von 0,01 Grm. neutralen schwefelsauren Atropins.

11. Juni 1880. Bis gestern wurde mit der täglichen Einspritzung von je 1 Ctgrm. neutralen schwefelsauren Atropins fortgefahren. Die Pupillen sind erweitert, der allgemeine Zustand befriedigend. Der Schädel wird rechterseits trepanirt und eine breite Strecke des Grosshirns in der Regio cruciata blossgelegt. Die Hirnsubstanz ist ziemlich vascularisirt.

Auf Reizung des Facialisgebiets bei 140 Mm. Spiralenabstand Verschluss der Lider; bei 130 Mm. auf Reizung des äussersten Endes des Gyrus posteruciatas Bewegungen der linken vorderen Extremität; bei 100 Mm. bewirkt die einige Secunden dauernde Reizung der beiden obigen Hirnstellen den allmählichen Ausbruch eines heftigen, vollständigen, lange anhaltenden epileptischen Anfalls. Während desselben wird die Hirnsubstanz roth.

30. d. M. Atropin wurde nicht mehr injicirt. Blosslegung des Grosshirns auf der rechten Seite. Auf Reizung der betreffenden Hirnstelle treten die ersten Bewegungen der linken vorderen Extremität bei 130 Mm. Spiralenabstand ein; bei 120 Mm. lebhaftere Bewegungen der Extremitäten und des Gesichts; bei 110 Mm. partielle Epilepsie; bei 100 Mm. heftiger, vollständiger, lange anhaltender epileptischer Anfall.

Versuch XI. Kleiner Hund (Zwitterpinscher) von 2200 Grm. Gewicht.
14. Juni 1880. Täglich subcutane Injection von 1 Ctgrm. schwefelsauren Atropins.

28. d. M. Mit der täglichen Injection von je 1 Ctgrm. Atropin wurde bis gestern fortgeföhren. Die Pupillen sind sehr stark erweitert, der allgemeine Zustand gut. Das Thier hat immer gefressen und bietet keine Anzeichen von Blutverarmung dar.

Blosslegung der Regio cruciata linkerseits. Die Hirngeföhse erscheinen gehörig injicirt, die grossen sogar reichlich, während die capillare Injection etwas dürftig ist.

Bei 120 Mm. Spiralenabstand Bewegungen der linksseitigen Extremitäten und des Gesichts auf Reizung der betreffenden psychomotorischen Punkte; am lebhaftesten sind die Bewegungen der vorderen Extremität. Bei 100 Mm. nach einige Secunden fortgesetzter abwechselnder Reizung des Vorderbein- und Facialisgebiets Ausbruch eines heftigen und vollständigen epileptischen Anfalls. Die krampfhaften Contractionen betrafen vorwiegend die rechte Körperhälfte.

Versuch XII. Kräftige gesunde Hündin von 4900 Grm. Körpergewicht.

Der Schädel wird über der rechtsseitigen Regio cruciata trepanirt. Die Hirnsubstanz erscheint nicht sehr roth, doch der arterielle Kreislauf reichlich.

Bei der Vornahme der Reizungsversuche wird mit einem Spiralenabstande von 120 Mm. begonnen, wobei sich sehr ausgesprochene Bewegungen des Gesichts und der linken vorderen Extremität auf Reizung der resp. Hirnpunkte einstellen. Bei 105 Mm. bricht nach einigen Secunden anhaltender Reizung des Facialis- und Vorderbeingebiets ein vollständiger und heftiger epileptischer Anfall aus.

24—27. März. Tägliche subcutane Injection von je 3 Ctgrm. Atropin in der Form des neutralen schwefelsauren Salzes.

28—31. März. Desgleichen von je 4 Ctgrm.

1. April. Subcutane Injection von 5 Ctgrm. Atropin.

2. d. M. Um 12 h. 30 m. Nachmittags werden 6 Ctgrm. Atropin subcutan eingespritzt und darauf der Schädel linkerseits trepanirt. Die blossgelegte Hirnsubstanz erscheint ziemlich blass.

1 h. 15 m. Nachmittags. Die Hirnsubstanz ist sehr blutarm geworden; sichtbar sind darin nur noch die grossen Venen. Bei 120 Mm. Spiralenabstand keine Wirkung; bei 110 Mm. krampfhaftes Zuckungen des Gesichts und des rechten Ohrs; nach einige Secunden fortgesetzter Reizung der Facialisarea bricht ein vollständiger und heftiger Anfall aus, der mit Krämpfen der rechten Gesichtshälfte und rechten vorderen Extremität beginnt; bei 105 Mm. Gesichtskrämpfe und abermaliger epileptischer Anfall; während desselben fehlt die sonst gewöhnlich zu beobachtende Röthung der Hirnsubstanz.

Bei diesem Thiere wurde sowohl während der Durchschneidung der harten Hirnhaut als beim Einstechen einer Nadel in verschiedene Körpertheile jedes Anzeichen von Schmerz vermisst.

3. d. M. Pupillen sehr stark erweitert. — Analgesie.

Versuch XIII. Kräftige Hündin, 4450 Grm. schwer.

Blosslegung der Regio cruciata rechterseits. — Auf elektrische Reizung bei 130 Mm. Spiralenabstand keine Wirkung; bei 120 Mm. Bewegungen der vorderen Extremität und des Gesichts; bei 100 Mm. vollständiger epileptischer Anfall.

16. Mai. Wunde verheilt, Wohlbefinden ungetrübt. — Subcutane Injection von 1 Mgrm. Atropin (Sulfat).

17. Mai. Gleiche Gabe Atropin.

18—19. d. M. 2 Mgrm. Atropin täglich.

20. d. M. 4 Mgrm. Atropin.

21—23. d. M. Täglich 5 Mgrm.

24. d. M. 8 Mgrm.

25. d. M. 10 Mgrm. — Den 26. Mai — keine Einspritzung. —

Den 27. Mai — 10 Mgrm. — Den 28. Mai — 5 Mgrm. — Den 29. — keine Einspritzung. — Den 30. Mai — Pupillen erweitert; Einspritzung von 3 Mgrm. Atropin. — Den 31. gleiche Gabe.

1. Juni. Körpergewicht 4400. Vollkommenes Wohlbefinden. Pupillen mässig erweitert. Injection von 3 Mgrm. schwefelsauren Atropins. — Darauf wird linkerseits der Schädel trepanirt und die Regio cruciata blossgelegt. Hirnsubstanz ziemlich blass. — Bei 120 Mm. Spiralenabstand Bewegungen der vorderen Extremität und des Gesichts; bei 110 Mm. krampfhaftes Zuckungen des Gesichts und der rechten vorderen Extremität (partielle Epilepsie); bei 100 Mm. vollständiger epileptischer Anfall nach einige Secunden fortgesetzter Reizung des Facialis- und Vorderbeingebiets. Während des Anfalls wird das Gehirn nicht hyperämisch. — Es misslingt der Versuch, bei derselben Intensität des Stromes einen abermaligen Anfall hervorzurufen.

Aus diesen und anderen Versuchen müssen wir schliessen, *dass der fortgesetzte Gebrauch von Atropin die Möglichkeit weder aufhebt noch einschränkt, durch elektrische Reizung des grossen Gehirns epileptische Anfälle hervorzurufen, weshalb dieses Mittel ohne Nutzen sein dürfte bei einer Epilepsie, die in einem Spannungszustande (stato tensivo), in einer vom Grosshirn ausgehenden und sich über das ganze Nervensystem verbreitenden Entladung (scarica) begründet wäre.* Auf diesen die therapeutische Verwendung des Atropins bei Epilepsie betreffenden Punkt werden wir noch weiter unten zurückkommen.

Bei meinen Versuchen über das grosse Gehirn habe ich stets den Zustand der Blutgefässe mit berücksichtigt. Das Ergebniss meiner Beobachtungen lautet dahin, dass kleine Atropingaben keinen sichtlichen Einfluss auf den Blutkreislauf im grossen Gehirn ausüben, indem zwar derselbe in einzelnen Fällen unmittelbar nach der Injection des Arzneistoffs lebhafter wird, diese Wirkung aber lediglich auf der gesteigerten Frequenz der Herzschläge beruht. — Etwas höhere Gaben bewirken eine Verengerung der Blutgefässe. Diese Wirkung ist nicht constant oder doch wenigstens nicht bei allen

Hunden recht ausgesprochen. Am deutlichsten tritt sie bei einer Dosis von 1 Ctgrm. Atropin auf 1 Kgrm. Thier, und zwar 15—20 Minuten nach geschehener Injection, hervor. Dieselbe Gabe bewirkt Erweiterung der peripherischen Gefässe des Körpers, die Ohren und die Haut erscheinen geröthet, warm, reichlich vascularisirt, die Temperatur der Pfoten erhöht, die Zunge roth, während das Grosshirn seine feinere capilläre Injection sehr vermindert und seine kleineren Arterien verengert sind. Die eintretende Erweiterung der äusseren Körpergefässe kann uns nach Atropingebrauch als Anzeichen gelten, dass die Grosshirngefässe eine entgegengesetzte Veränderung erlitten haben. Auch die Gefässe des verlängerten Markes (die durch Abtragen der Membrana obturatoria posterior zugänglich gemacht werden können) sind verengert.

Ausdrücklich muss ich betonen, dass die obige Atropingabe, deren subcutane Injection eine Verengung der Grosshirngefässe und Erweiterung der Hautgefässe veranlasst, zugleich den Blutdruck steigert.

Die durch das Atropin hervorgebrachte Verengung der Grosshirngefässe hört auf, wenn man die bei Hunden verschmolzenen Stämme des Vagus und Sympathicus, oder bei Kaninchen den Sympathicus allein durchschneidet; es erweitern sich alsdann die Gefässe und zwar stärker als es sonst bei Hunden nach Durchschneidung des Sympathicus der Fall zu sein pflegt. Ein paar einschlägige Versuche will ich hier aufführen.

Bei einem kleinen Hunde von etwa 3 Kgrm. Körpergewicht wird das grosse Gehirn linkerseits blossgelegt und der Zustand der Gefässe aufmerksam beobachtet. Darauf werden 3 Ctgrm. schwefelsauren Atropins subcutan injicirt. Nach etwa 10 Minuten fangen die feineren Arteriolen sich zu verengern an, während die Venen fast gar keine Veränderung darbieten. Die feine capilläre Injection fährt fort abzunehmen, auch die Venen werden nun viel enger, das Gehirn sinkt ein und füllt nicht mehr vollständig den Schädel aus; die Pupillen sind stark erweitert, die Zunge roth, keine Dyspnoe.

Der Vago-Sympathicus wird linkerseits in der Höhe des Larynx blossgelegt und durchschnitten. Fast unmittelbar darauf erweitern sich die vorhin verengerten Hirngefässe sehr deutlich, das Gehirn röthet sich, schwillt an und füllt die Schädelhöhle strotzend aus.

Ein kleiner Hund (Pinscher) von 2900 Grm. Körpergewicht. — Der Schädel wird rechterseits trepanirt und die Regio cruciata blossgelegt. Der arterielle und der venöse Kreislauf sind gut entwickelt.

Subcutane Injection von 4 Ctgrm. schwefelsauren Atropins. Nach 10 Minuten ist der Blutkreislauf in den blossliegenden Hirntheilen vermindert, die Hirnsubstanz etwas blasser geworden, das Thier etwas un-

ruhig. Nach 20 Minuten ist die Verminderung des Kreislaufs im Gehirn sehr auffällig, die Capillaren fast verschwunden. Das Thier ist aufgeregt, die Pfoten warm.

Durchschneidung des Vago-Sympathicus rechterseits. Sofort nimmt die Hirnsubstanz eine recht lebhaft rothe Färbung an, die Arteriolen werden dicker, die Gefässinjection viel stärker als vor der Einspritzung von Atropin, das vorher collabirte Gehirn wird wieder prall.

Ich habe den Grund der Erweiterung der Hautgefäße, die sich beim Menschen in Fällen von Atropinvergiftung in so hohem Grade kund gibt, zu ermitteln versucht. Der Charakter dieser Röthung flösste mir die Vermuthung ein, dass es sich um active Gefässerweiterung handeln möge. Die Versuche bestätigen diesen Verdacht.

Schiff hat dargethan, dass der Halssympathicus gefässerweiternde oder hypotonische Fasern führt.¹⁾ Bekannt ist sein schlagender Versuch, welcher darin besteht, dass bei einem Kaninchen der Sympathicus auf der einen Seite durchschnitten und das Thier einer hohen Temperatur ausgesetzt wird, indem man es in einen erwärmten Ofen bringt. Untersucht man das Thier nach einigen Minuten, so findet man, dass das Ohr der verletzten Seite eine stärkere Erweiterung der Gefäße aufweist und wärmer ist als auf der Seite, wo die Innervation durch den Sympathicus fehlt. Wie Schiff hervorhebt und auch allgemein anerkannt wird, lässt dieser Versuch keine andere Deutung zu, als dass der Halstheil des Sympathicus gefässerweiternde Fasern führen müsse. — Die schönen Versuche von Goltz²⁾ haben seitdem dargethan, dass alle Theile der Haut reichlich mit gefässerweiternden Nerven versehen sind.

Wenn man nun bei einem Hunde, bei welchem einige Tage vorher der Halstheil des Sympathicus auf der einen Seite durchschnitten wurde, Atropin einspritzt, so erscheint die Gefässerweiterung am Ohre der unverletzten Seite viel erheblicher als auf der Seite, wo die Innervation durch den Sympathicus fehlt. Danach muss offenbar das Atropin erregend auf die gefässerweiternden Nerven wirken.

Versuch XX. Bei einer Hündin, bei welcher vor 12 Tagen der Vago-Sympathicus auf der linken Seite durchschnitten wurde, und die danach die bekannten charakteristischen Erscheinungen darbot, werden 4 Ctgrm. schwefelsauren Atropins subcutan injicirt. Fast unmittelbar darauf stellt sich Erweiterung der Pupillen und der Gefäße ein; *während aber das rechte Ohr ausserordentlich geröthet erscheint, ist das linke blass* und fühlt sich ersteres viel wärmer an als letzteres. Derselbe Unterschied wurde wahrgenommen, wenn das Thier der Sonne ausgesetzt wurde.

1) Leçons sur la phys. de la Digestion. XI. Leçons.

2) Ueber die gefässerweiternden Nerven. Pflüger's Archiv. Bd. IX u. XI.

Versuch XXI. Ein Hund von 3 Kgrm. Körpergewicht. Vor 11 Tagen wurde der Vago-Sympathicus auf der linken Seite durchschnitten. Subcutane Injection von 6 Ctgrm. schwefelsauren Atropins.

Das rechte Ohr wird warm, roth, das linke bleibt von gewöhnlicher Farbe und von viel niederer Temperatur als das andere.

Die eben beschriebenen Versuche fallen besonders prägnant bei solchen Thieren aus, wo die Gefässercheinungen schon wenige Tage nach der Durchschneidung des Halssympathicus sehr zurücktreten. Bei Hunden, welche täglich eine hohe Dose Atropin erhielten, sahen wir zuweilen die Gefässerweiterung in den Ohren mehrere Tage hindurch anhalten.

Die bisherigen Angaben der Autoren über die Wirkung des Atropins auf die Gefässe widersprachen sich diametral, indem die Einen von einer gefässerweiternden, die Anderen von einer gefässerengernden Wirkung dieses Stoffes sprachen. Die Ersteren stützten sich auf die wohlbekannte lebhaftere Röthung der Haut bei Belladonnavergiftung, die Anderen auf die durch das Atropin herbeigeführte Steigerung des allgemeinen Blutdruckes. Wir haben bereits gezeigt, dass das Atropin in gewissen Gaben gleichzeitig eine gefässerengernde Wirkung in manchen Körperregionen und eine gefässerweiternde in anderen entfaltet. Es erregt folglich ebenso die gefässerengernden als die gefässerweiternden Centra.

Nun beweisen aber mehrfache physiologische Erfahrungen, dass die Erregung der vasomotorischen Centra keineswegs gleiche Wirkungen in allen Gefässen des Körpers hervorbringt. Es besteht zwischen den verschiedenen Gefässterritorien eine gegenseitige Unabhängigkeit und auch ein Antagonismus. So können durch die Reizung sensibler Nerven reflectorisch die Haut- und Muskelgefässe erweitert werden, während sich gleichzeitig die inneren Gefässe verengern.

Heidenhain¹⁾ hat dargethan, dass die directen sowohl als die reflectorischen Erregungen des verlängerten Markes eine Erhöhung des Blutdrucks in den grossen Gefässen und eine Herabsetzung der Bluttemperatur im Innern des Körpers nebst gleichzeitiger Erhöhung der Hauttemperatur bewirken. Seitdem Goltz (a. a. O.) gezeigt hat, dass die Nerven der Extremitäten neben gefässerengernden auch gefässerweiternde Fasern führen, hat Ostroumoff²⁾ dargethan, dass die Steigerung der Hautwärme in Folge der Reizung eines sensiblen Nerven von der Erregung der gefässerweiternden Hautnerven abhängt. Schon früher hatte Owsiannikow gezeigt, dass bei Hunden die

1) Pflüger's Archiv. 15. Bd. III u. IV.

2) Versuche über die Hemmungsnerven der Hautgefässe. Pflüger's Arch. Bd. 12.

Reizung des centralen Stumpfes des Ischiadicus reflectorisch die in der Chorda tympani enthaltenen Hemmungsfasern für die Submaxillardrüsengefäße erregt.

Aus den Versuchen von Ostroumoff (a. a. O.) und von A. Fränkel¹⁾ entnehmen wir, dass das Nicotin und die Kohlensäure sich ähnlich gegen die Blutgefäße verhalten wie das Atropin. Ostroumoff gibt an, dass, wenn man bei einem Hunde nach Durchschneidung des Ischiadicus auf der einen Körperseite in die Jugularvene mässige Dosen von Nicotin einspritzt (etwa 1—2 C.-Ctm. einer Lösung von 2 Tropfen Nicotin in 100 C.-Ctm. Wasser), man während der Periode der durch diese Injection (wegen Verengerung der Abdominalgefäße) herbeigeführten erheblichen Steigerung des Blutdrucks wohl die Temperatur des gesunden Beins, nicht aber die des gelähmten steigen sieht.

Es war bekannt, dass die Kohlensäure die vasomotorischen Centra erregt und, indem sie daher eine Verengerung der Gefäße bewirkt, zur Steigerung des Blutdrucks Veranlassung gibt. Nun zeigte aber Fränkel, dass die Kohlensäure die Hautgefäße erweitert, indem sie die gefässerweiternden Centra erregt. Nachdem er bei einem Hunde einige Tage vorher den Ischiadicus durchschnitten hatte, liess er ihn ein Gemisch von O und CO₂ einathmen. Es ergab sich (wiewohl nicht ganz constant), dass die Temperatur des unversehrten Beins viel bedeutender anstieg als die des gelähmten.

Wir gelangen also zum Schlusse, dass das Atropin die Centra der Gefässnerven erregt, denn seine Wirkungen (Verengerung und Erweiterung der Gefäße) hören auf, wenn die von den Centren entspringenden Nerven durchschnitten werden. Und diese Wirkungen sind denen ähnlich, die durch anderweitig bewirkte Erregung der vasomotorischen Centra hervorgerufen werden.

III. Cinchonidin.

Ueber das Cinchonidin sind vor mehreren Jahren von Bernatzick, Cullen u. A. klinische und experimentelle Studien angestellt worden, worauf dieser Stoff fast gänzlich in Vergessenheit gerieth. Doch darf man behaupten, dass er eigentlich nie ausser Gebrauch kam, nicht zwar, weil ihn etwa die Aerzte als solchen officiell verordnet hätten, sondern nur insofern, als er im Handel sehr oft dem Chinin beigemischt war.

1) Zur Lehre von der Wärmeregulation. Du Bois-Reymond's Archiv. 1879. III. u. IV. H. S. 382.

In den letzten Jahren aber zog das Cinchonidin abermals die Aufmerksamkeit der Pharmakologen auf sich und wurde dasselbe namentlich in Italien durch Zuthun des leider durch den Tod der Wissenschaft entrissenen Coletti allgemeiner bekannt.

Laborde sowie später Dupuy und nachher Coletti¹⁾ fanden im Jahr 1877, dass das Cinchonidin in tödtlichen oder nahezu tödtlichen Gaben epileptiforme Anfälle hervorruft. Bei Kaninchen aber beobachtete Coletti nur Krämpfe, die den Charakter epileptischer Anfälle nicht annahmen. Chirone und Curci²⁾ wiederholten im vorigen Jahre die Versuche darüber an mehreren Thierarten und bestätigten die von den genannten Autoren gewonnenen Resultate. Sie sahen nämlich, dass hohe Gaben Cinchonidin bei Hunden und Katzen epileptiforme Anfälle und wahre künstliche Fallsucht erzeugten.

Poncet warf dagegen ein, dass er lange Zeit hindurch in Afrika schwefelsaures Cinchonidin, selbst in starken Gaben, therapeutisch angewandt, dabei aber nie Krämpfe oder sonstige Vergiftungserscheinungen beobachtet habe. Offenbar stehen indessen diese Beobachtungen von Poncet in keinem wirklichen Widerspruche zu den erwähnten experimentellen Studien, da die Erfahrung lehrt, dass die den Thieren beizubringenden Cinchonidingaben, wenn dadurch Krämpfe hervorgerufen werden sollen, sehr gross, absolut oder beinahe letal und jedenfalls im Verhältniss zum Körpergewicht viel höher sein müssen als die Dosen, deren sich Poncet zu therapeutischen Zwecken bediente.

Die Versuche, die ich im Jahr 1878 im Verein mit meinem verewigten Freunde Prof. Palmerini im Siena'schen Irrenhause anstellte, lassen keinen Zweifel darüber, dass das Cinchonidin auch beim Menschen eine epileptogene Wirkung ausübt.

Wir verabfolgten das schwefelsaure Cinchonidin in mässigen Dosen ($\frac{1}{2}$ —1 Grm.) Kranken, die wegen veralteter und hartnäckiger idiopathischer (essentieller) Epilepsie im Krankenhause untergebracht waren. Dieselben waren seit längerer Zeit keiner Behandlung mehr unterworfen worden. Wir verglichen die Zahl der Anfälle, die bei ihnen im gewöhnlichen Zustande vorkamen, mit der Frequenz derselben während des Cinchonidingebrauchs. Die Ergebnisse stellen wir tabellarisch zusammen (s. S. 274 u. 275).

Es erhellt aus dieser Tabelle unzweideutig, dass bei unseren

1) Di alcuni succedanei della chinina, e particolarmente della cinchonidina. Gazz. Med. Veneta. Anno 1877. No. 34, 35, 36.

2) Ricerche sperimentali sull' azione biologica della cinchonidina. Giorn. Intern. delle Scienze Med. 1880. Fasc. 4. p. 422 etc.

		An den einzelnen Monatstagen:																															
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	
Pistolesi, Angela.	Jan.																																
	Febr.											6			16										1	6			1				
	März				1			1																									
Scala, Penelope.	Jan.																																
	Febr.										2	1																					
	März		9	7	1			1	1				10		6	8		1													4	3	
Guerini, Enzilia.	Jan.																																
	Febr.																																
	März				1			1	1		1	1		1	1	2	2		1	1	1		1		3	1		1	3	1	1	1	2
	April	1	1	2	1		1	1		1	1	2			1	1	1		3	1	1	1		1	2		2		2	1	1	3	
Cavallini, Gismonda.	Febr.																																
	März																																
Fancalò, Girolamo.	Febr.																																
	März						1																										
Ceccarini, Maria.	Febr.																																
	März	1	1	1	1		1		1	1	1																		1	1			
Sciavilli, Alessandro.	Febr.																																
	März	4	4	4	4	6	1	6		1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	2	4	3	3	2	3	3			
Bacocchi, Ginseppe.	Febr.																																
	März	1	1	2	1	1		1		1	2	2	6								1		1	1	1						1		
	April	1	1	2	3		1	1		1	2	1	2			1	1	2	2	3	2	3	3	3	3	2	1	2	2	2	2	1	1
Milanesi, Pietro.	Febr.																																
	März																																
Lestocchi, Tito.	April																																
	Mai				1			1		1	1	2	1				1										1	1	1	1		2	
Pistolesi, Oreste.	April																																
	Mai												2	2				1	1	1			2	1		1		1	1				

optischen Anfälle.

Im Ganzen.	Ohne Cinchonidin (vor und nach dessen Anwendung) und während des Gebrauchs desselben.	Tägliche Gabe von schwefelsaurem Cinchonidin.
32	In 58 Tagen ohne Cinchonidin 8 Anfälle. In 31 Tagen bei Gebrauch von Cinchonidin 24 Anfälle.	Vom 9. bis zum 16. Febr. . . . 50 Ctgrm. Vom 17. Febr. b. zum 11. März 80 "
64	In 58 Tagen ohne Cinchonidin 36 Anfälle. In 31 Tagen bei Gebrauch von Cinchonidin 28 Anfälle.	Vom 9. bis zum 16. Febr. . . . 50 Ctgrm. Vom 17. Febr. b. zum 11. März 80 "
72	In 66 Tagen ohne Cinchonidin 31 Anfälle. In 54 Tagen bei Gebrauch von Cinchonidin 41 Anfälle.	Vom 9. bis zum 16. Febr. . . . 50 Ctgrm. Vom 17. Febr. b. zum 3. April 80 "
—	Im Laufe von 2 Monaten kein Anfall.	Vom 27. Febr. b. zum 11. März 80 Ctgrm.
1	In 47 Tagen ohne Cinchonidin kein Anfall. In 13 Tagen bei Gebrauch von Cinchonidin 1 Anfall.	Vom 27. Febr. b. zum 11. März 80 Ctgrm.
10	In 47 Tagen ohne Cinchonidin kein Anfall. In 13 Tagen bei Gebrauch von Cinchonidin 10 Anfälle.	Vom 27. Febr. b. zum 11. März 80 Ctgrm.
71	In 31 Tagen ohne Cinchonidin 3 Anfälle. In 27 Tagen bei Gebrauch von Cinchonidin 67 Anfälle.	Vom 9. bis zum 19. Febr. . . . 50 Ctgrm. Vom 20. Febr. b. zum 3. März . 80 " Vom 4. bis zum 8. März 1 Grm.
73	In 18 Tagen ohne Cinchonidin kein Anfall. In 22 Tagen nach längerem Gebrauche von Cinchonidin 24 Anfälle. In 59 Tagen bei Gebrauch von Cinchonidin 49 Anfälle.	Vom 19. bis zum 22. Febr. . . 50 Ctgrm. Vom 23. Febr. b. zum 13. März 80 " Vom 14. bis zum 18. März . . 1 Grm. Vom 28. März bis zum 5. April 80 Ctgrm. Vom 6. bis zum 18. April . . . 1 Grm.
—	Im Laufe von 2 Monaten kein Anfall.	Vom 25. bis zum 27. Febr. . . 50 Ctgrm. Vom 28. Febr. bis zum 3. März 80 "
24	In 13 Tagen ohne Cinchonidin kein Anfall. In 51 Tagen bei Gebrauch von Cinchonidin 24 Anfälle.	Vom 29. März b. zum 25. April 80 Ctgrm. Vom 26. April bis zum 18. Mai 1 Grm.
13	In 14 Tagen ohne Cinchonidin kein Anfall. In 47 Tagen bei Gebrauch von Cinchonidin 13 Anfälle.	Vom 2. bis zum 25. April . . . 80 Ctgrm. Vom 26. April bis zum 18. Mai 1 Grm.

Kranken die epileptischen Anfälle während des Gebrauchs von Cinchonidin häufiger wurden. — Brown-Séguard hob 1872 hervor, dass das Chinin bei Epileptikern im Allgemeinen nachtheilig wirke.¹⁾ Und Laborde fand, dass auch das Chinidin in toxischen Gaben epileptiforme Anfälle hervorruft.

Wir können demnach im Allgemeinen festhalten, dass die China- rinde und deren wirksame Bestandtheile den Epileptikern schaden und bei denselben contraindicirt sind.

Das Cinchonidin wirkt hauptsächlich auf das centrale Nervensystem. Wirkt es aber auf die gesammte Cerebrospinalaxe oder nur auf einige Theile derselben? — Diese Frage haben bereits Chirone und Curci (a. a. O.) zu lösen gesucht. Sie trugen bei Tauben eine Grosshirnhemisphäre oder das ganze Grosshirn ab, injicirten eine Stunde oder höchstens 24 Stunden nachher subcutan 20 Ctgrm. schwefelsauren Cinchonidins. Da sie alsdann statt der Krämpfe, die bei gesunden Thieren auf solche Injection folgen, nur Zittern und leichte Zuckungen auftreten sahen, so schlossen sie daraus, dass das Cinchonidin auf die psychomotorischen Centra der Grosshirnrinde wirke. Ferner durchschnitten sie bei Hunden das Rückenmark in der Höhe des hintersten Brustwirbels und sahen dann auf Darreichung von Cinchonidin keine Krämpfe im gelähmten hinteren Theile des Körpers auftreten, wohl aber im übrigen Körper.

Ich fasse hier in der Kürze die gegen diese Versuche Chirone's und Curci's zu erhebenden Einwürfe zusammen. Eine Kritik derselben ist mir für die weitere Entwicklung meines Themas unerlässlich.

a) Wie Ferrier dargethan und von Niemand bestritten wird, sind bei der Taube die Grosshirnhemisphären, selbst für den elektrischen Reiz, unerregbar. Wie sollen also die von Chirone und Curci an Tauben angestellten Versuche dazu dienen, die Wirkung des Cinchonidins auf die erregbare Rindenzone darzuthun?

b) Es ist wiederholt angegeben und bestätigt worden, dass die Vögel in Folge der Abtragung des Grosshirns zwar die sogenannte willkürliche Herrschaft über die Bewegungen verlieren, dabei aber vollkommen die Fähigkeit behalten, jedwede Bewegung auszuführen und keine Zeichen von Lähmung oder Parese darbieten. Ja, das Auftreten von Erscheinungen letztgenannter Art oder von Contracturen und Contorsionen bei Vögeln nach dem Abtragen des Gross-

1) Brown-Séguard, Leçons sur les nerfs vase-moteurs, sur l'épilepsie etc. Paris 1872. p. 197.

hirns gilt als ein Anzeichen, dass die Operation misslungen und die Hirnstiele verletzt worden seien.

Nun aber verzeichnen Chirone und Curci bei allen ihren Versuchen allgemeine Parese nach Abtragen des ganzen Grosshirns oder Parese der entgegengesetzten Körperhälfte nach Exstirpation nur einer Hemisphäre und oft auch Contorsionen.

Offenbar können Versuche, die unter so unglücklichen Verhältnissen ausgeführt worden sind, zu keinem Schlusse berechtigen.

c) Curci und Chirone haben bei ihren Versuchen das Cinchonidin 1, 2 oder höchstens 24 Stunden nach der Operation eingespritzt, ohne die Dosis im Vergleich zu den bei gesunden Thieren wirksamen Mengen zu erhöhen. Es handelte sich aber immer um Thiere, die durch die copiöse Blutung geschwächt waren und bei welchen daher die Erregbarkeit des Nervensystems sehr herabgesetzt sein musste. Der Rath von Lussana, Schiff und Goltz, nach Operationen an den Centralorganen des Nervensystems das Verstreichen der Folgewirkungen des traumatischen Eingriffes als solchen abzuwarten, gilt ebenso sehr für den Pharmakologen wie für den Physiologen.

Nach alledem wird es leicht begreiflich werden, weshalb ich bei meinen Versuchen hinsichtlich der Frage, auf welche Theile des Nervensystems das Cinchonidin seine Wirkung entfalte, zu ganz anderen Resultaten gelangt bin als Chirone und Curci.

Versuch I. Den 13. April 1880. Ein kräftiger Affe, bei welchem einen Monat vorher die linke Grosshirnhemisphäre zum Theil blossgelegt, die vordere Centralwindung elektrisch gereizt und theilweise zerstört worden war. Heute bahnte ich mir den Weg durch die bereits auf der linken Seite vorhandene Schädellücke und suchte mittelst eines Löffelchens den linken Thalamus opticus nebst dem zugehörigen Hirnstiele zu zerstören, um eine bleibende Lähmung der entgegengesetzten Körperhälfte zu erzeugen.

Den 13. Juni dess. Jahres. Der Affe befindet sich ganz wohl, läuft und klettert herum, bedient sich aber dabei ausschliesslich der linksseitigen Extremitäten. Er greift nach keinem Gegenstande mit der rechten Hand, der rechte Arm bleibt gewöhnlich hängen, kann aber wohl gehoben werden. Beim Gehen stützt das Thier zwar auch die rechtsseitigen Extremitäten auf den Boden, doch sind ihm dieselben nur wenig behülflich.

Um 1 h. 25 m. Nachmittags wird 1 Grm. schwefelsaures Cinchonidin unter Zusatz einiger Tropfen Schwefelsäure in 6 C.-Ctgrm. Wasser gelöst, subcutan eingespritzt.

Um 1 h. 45 m. Nachmittags wird einige Verstimmung bemerklich, sodann ausgesprochenes Zittern auf der gelähmten Seite, kaum erkennbar auf der anderen. Nach weiteren 10 Minuten bricht ein heftiger und vollständiger epileptischer Anfall aus mit krampfhaften Zuckungen

aller Extremitäten und des Gesichts, Erweiterung der Pupillen, Bewusstlosigkeit, Ausstossen eines grellen Schreies beim Beginne der Krämpfe. Sodann kommt das Thier vollkommen zu sich. Nach einigen Minuten Ruhe beginnt von Neuem das Zittern, auch jetzt ausgesprochener auf der rechten Körperseite und hernach ein abermaliger epileptischer Anfall von Aufschreien eingeleitet. So folgen hinter einander 5 Anfälle. Später werden die Anfälle immer häufiger und in den Augenblicken der Ruhe bleibt das Thier auf dem Boden ausgestreckt, gelähmt und völlig oder nahezu bewusstlos. Während der Anfälle werden die Hände zu Fäusten geballt und wurde mein Finger von der rechten (gelähmten) Hand des Thieres fest zusammengedrückt. Mehrere Male begannen die Anfälle mit Krämpfen der hemiplegischen Seite.

Autopsie. Die vordere Centralwindung der linken Hemisphäre ist in ihrer mittleren Portion theilweise zerstört und erweicht. Partieller Substanzverlust und Erweichung im oberen Theile der hinteren Centralwindung und in der ganzen Dicke der Hemisphäre, wo der Löffel zur Zerstörung der tiefer liegenden Theile hindurchgeschoben worden war. Gänzlich zerstört ist der Schweif des linken Corpus striatum; zerstört sind auf derselben Seite auch die beiden inneren Drittel des Thalamus opticus, der vordere Höcker des Vierhügels und die beiden inneren Drittel des Hirnstiels. Erhalten sind dagegen der äusserste und hintere Theil des Thalamus opticus und die Verbindungen dieses Theiles mit der Hirnmasse der Hemisphären, sowie derselbe andererseits durch Vermittlung des äusseren Drittels vom Hirnstiele mit dem Mittelhirnstamm und folglich mit dem Rückenmark zusammenhängt.

Versuch III. Bei einer Hündin wurde vor einem Monat die Hirnsubstanz der linken Regio cruciata und vor einigen Tagen auch die rechtsseitige Area des Facialis zerstört.

Es wurden 90 Ctgrm. schwefelsauren Cinchonidins subcutan eingespritzt. — Während der ersten 30 Minuten keine Erscheinung, sodann stellen sich Zeichen erhöhter Reflexerregbarkeit ein. 40 Minuten nach der Einspritzung Krämpfe im Gesicht und hierauf epileptischer Anfall mit klonischen Krämpfen des Gesichts, des Kopfes, der Zunge und des Halses und tonischem Krampfe der Extremitäten. Später folgen mehrere weitere Anfälle, welchen meistens lang anhaltende klonische Krämpfe der hinteren Extremitäten vorangehen; auch sieht man oft die Krämpfe der Extremitäten mit denen des Gesichts und der Zunge abwechseln. — Pupillen erweitert.

Leichenbefund. Links sind beide Centralwindungen, die Area des Facialis und die angrenzende Hirnsubstanz zerstört. Rechts ist die Area des Facialis zerstört, die hintere Centralwindung erhalten, aber die darunter liegende weisse Substanz erweicht und zerfallen.

Versuche an Tauben. Bei einer Taube wurde vor etwa 14 Tagen das Grosshirn abgetragen. Das Thier erkennt weder die Orte noch das Futter, flieht nicht und zeigt keine Angst, stösst aber auch keineswegs an die Gegenstände an. Locomotionsbewegungen vollkommen und normal.

Subcutane Injection von 34 Ctgrm. schwefelsauren Cinchonidins. Nach 10 Minuten Krämpfe der Flügel und Beine, später wiederholte allgemeine

Krämpfe, an welchen die Beine und Flügel activ betheiligt sind. Wenige Minuten nachher stirbt das Thier.

Leichenbefund. Die Hemisphären sind vollständig extirpirt, die Sehhügel und Lobi optici erhalten.

Bei einer anderen Taube wurde ebenfalls vor 2 Wochen die linke Grosshirnhemisphäre abgetragen. — Das Thier ist am rechten Auge blind, befindet sich aber sonst wohl. Keine Lähmung.

Subcutane Injection von 28 Ctgrm. schwefelsauren Cinchonidins. Nach wenigen Minuten vermag sich das Thier nicht mehr auf den Beinen zu halten; es treten wiederholte Krämpfe auf, an denen sich beide Flügel und beide Beine mit gleicher Intensität betheiligen.

Leichenbefund. Es bestätigt sich die genaue Exstirpation der linken Hemisphäre.

Bei einer Taube wird die linke Grosshirnhemisphäre abgetragen. Keine Spur von Parese oder sonstiger Beeinträchtigung der Bewegungen.

Nach einer halben Stunde wurden 30 Ctgrm. schwefelsauren Cinchonidins eingespritzt. Nach einigen Minuten kann sich das Thier nicht auf den Beinen halten und es stellen sich Krämpfe ein, intensiver am rechten Beine als am linken. Die Krämpfe dauern fort und werden immer stärker; dabei sind sie jetzt auf der linken Seite intensiver als auf der rechten geworden (sowohl am Flügel als am Bein), sind aber auch rechterseits sehr deutlich. — Tod nach einer halben Stunde. — Der Leichenbefund bestätigt die genaue Exstirpation der linken Hemisphäre.

Versuch XI. Hund von 4450 Grm. Körpergewicht. Durchschneidung der linken Hälfte des Rückenmarks in der Höhe des 1. Halswirbels. Vollständige Lähmung der linksseitigen Extremitäten mit Neigung zur Contractur; bedeutende Temperaturerhöhung an den betreffenden Pfoten und am linken Ohr; die Bewegungen der rechten Körperhälfte erhalten.

Subcutane Einspritzung von 1 Grm. schwefelsauren Cinchonidins. — Partielle Krämpfe auf beiden Körperseiten, aber kein epileptischer Anfall.

Bei dem ersten Versuche war auf einer Seite der grösste Theil des Hirnstiels und des Sehhügels zerstört und bestand die vollkommenste permanente Hemiplegie, die überhaupt beim Affen möglich ist. Die Krämpfe waren sehr stark auf der hemiplegischen Seite. — Bei den Versuchen an Hunden wurde die Hirnsubstanz der erregbaren Zone in der derselben von Hitzig zugeschriebenen Begrenzung, aber in grosser Tiefe und zugleich mit der umliegenden Hirnsubstanz entfernt. Auch bei diesen Thieren bewirkte das Cinchonidin die heftigsten Krampfanfälle. — Man könnte einwenden, dass mit der Abtragung der Hitzig'schen erregbaren Zone nicht der ganze motorische Theil des Grosshirns entfernt worden war. Die Antwort fällt nicht schwer. Es lassen sich allerdings durch Reizung der Schläfen- und Hinterhauptwindungen Bewegungen

hervorrufen. Aber die Erregung keines ausserhalb der Regio cruciata gelegenen Punktes bewirkt jene wohlbekannten constanten Bewegungen der Extremitäten der anderen Körperhälfte, und ebenso hinterlässt die Abtragung keines ausserhalb jener Gegend liegenden Theiles die ebenso charakteristische Alteration der Bewegungen der besagten Extremitäten.

Bei allen Tauben, bei welchen das Grosshirn, sei es auch nur kurz vor der Vergiftung, abgetragen worden war, bewirkte das Cinchonidin diffuse allgemeine Krämpfe.

Beim XI. Versuche sahen wir nach vorangeschickter halbseitiger Durchschneidung des Rückenmarks nur sehr leichte Krämpfe auf beiden Körperseiten folgen. Diese Thatsache ist ausdrücklich zu betonen, da sie beweist, dass bei dem abnormen Zustande, in welchen die Nervencentra durch eine Verletzung derselben versetzt werden, das Cinchonidin viel weniger als sonst auf dieselben einwirkt; denn wäre dies nicht der Fall, so hätten die Krämpfe wenigstens in der gesunden Körperhälfte von der gewohnten Heftigkeit ausfallen müssen.

Wir folgern aus diesen Versuchen, dass das Cinchonidin auch unabhängig vom Grosshirn Krämpfe hervorzurufen vermag. Damit aber schliessen wir die Möglichkeit nicht aus, dass es unter gewöhnlichen Verhältnissen vielleicht auch auf das Grosshirn einzuwirken im Stande sei. — Bei Hunden wird die Erregbarkeit des Grosshirns durch therapeutische Cinchonidingaben nicht geändert. Die Reflexerregbarkeit zeigt sich im ersten Wirkungsstadium giftiger Cinchonidingaben erhöht, später herabgesetzt und aufgehoben. Dieser Stoff vermag die Beziehungen zwischen den sensiblen und motorischen nervösen Elementen zu unterbrechen, woher der atactische Gang, wie er auch durch Chinin erzeugt wird; auch vermag der Stoff in hohem Grade die motorischen nervösen Elemente zu erregen und daher Krämpfe hervorzubringen.

Die Fähigkeit des Cinchonidins, bei den Thieren durch Erregung der Nervencentra epileptiforme und epileptische Anfälle hervorzurufen, schien mir benutzt werden zu können, um weitere Prüfungen über den Werth antiepileptischer Arzneimittel anzustellen. — Meine Versuche beziehen sich auf die beiden bereits früher geprüften Stoffe, Bromkalium und Atropin. Wir müssen die Bemerkung vorausschicken, dass bei Hunden das Minimum der epileptischen Dosis schwefelsauren Cinchonidins 0,14 Grm. auf 1 Kgrm. Körpergewicht beträgt; die für gewöhnlich epileptigene und tödtliche Dosis ist 0,18—0,20 Grm. auf 1 Kgrm. Körpergewicht.

Versuch XIV. Kleiner Hund von 3 Kgrm. Gewicht.

Vom 6—29. November 1880 bekam das Thier täglich 3 Grm. Bromkalium dem Futter beigemischt.

Am 29. November. Das Thier ist schläfrig geworden und sein Gang unsicher. — Subcutane Injection von 1 Grm. schwefelsauren Cinchonidins, d. h. 0,33 Ctgrm. auf je 1 Kgrm. Körpergewicht. Es kommt zu keinen Krämpfen und das Thier bleibt am Leben.

Den 10. December. Es ist kein Bromkalium mehr gereicht worden. Das Thier befindet sich ganz wohl. — Subcutane Injection von 90 Ctgrm. schwefelsauren Cinchonidins, d. h. 0,30 Ctgrm. per Kilogramm Thier. Nach einer halben Stunde stellen sich Krämpfe des Gesichts und nach etwa 1 Stunde einige epileptische Anfälle ein. — Auch dieses Mal bleibt das Thier am Leben.

Versuch XV. Gesunde kräftige Hündin von 4550 Grm. Körpergewicht.

Den 3. Mai. Seit dem 20. April wurden bis heute täglich 2 Grm. Bromkalium gereicht. Seit einigen Tagen stösst das Thier an die Gegenstände an, fällt leicht um und sieht schlecht. Es geht fortwährend im Hofe auf und nieder.

1 h. 10 m. Nachmittags. Subcutane Injection von 1,12 Grm. Cinchonidinsulfat, also 0,25 Grm. per Kilogramm Thier.

1 h. 38 m. Das Thier fängt an sich schlecht auf den Beinen zu halten und kann nicht gehen.

2 h. 10 m. Nachmittags. Fortwährendes Zittern an allen Gliedern und einige leichte Krämpfe im Gesicht.

2 h. 30 m. Die Hündin liegt ausgestreckt, in hohem Maasse niedergeschlagen, völlig unempfindlich. Zittern und zeitweise leichte Krämpfe. Doch kein epileptischer Anfall. — Tod im Laufe der Nacht.

Wir sehen also, dass bei Hunden, welche bis zum Auftreten der ersten Saturationsanzeichen Bromkalium bekommen hatten, das Cinchonidin keine epileptischen Anfälle und Krämpfe bewirkt, und dass dabei Cinchonidindosen, die unter normalen Bedingungen immer tödtlich wirken, mit dem Fortbestande des Lebens verträglich sein können. — Damit erhält der Nutzen des Bromkalium bei Epilepsien, die auf gesteigertem Spannungszustande der Nervencentra beruhen, eine neue Bestätigung. — Ganz andere Resultate gewannen wir in Betreff des Atropingebrauchs.

Versuch XX. Hündin von 3600 Grm. Körpergewicht. — Dem Thiere wurden 12 Tage hinter einander täglich $\frac{1}{2}$ Mgrm. Atropinsulfat subcutan eingespritzt. Darauf wird Cinchonidin beigebracht. Um 11 h. 18 m. Vormittags subcutane Einspritzung von 1 Grm. schwefelsauren Cinchonidins. Um 11 h. 50 m. Vormittags wiederholte Krämpfe der rechten hinteren Extremität, sodann wiederholte epileptische Anfälle. — Tod am Abend.

Versuch XXII. Kleiner Hund von 3000 Grm. Körpergewicht.

6—9. Mai. Täglich subcutane Injection von $\frac{1}{2}$ Mgrm. schwefelsauren Atropins.

10—17. Mai. Täglich 1 Mgrm. Atropinsulfat.
 18—22. d. M. Täglich 2 Mgrm.
 23—24. d. M. Täglich 4 Mgrm.
 25—28. d. M. Täglich 5 Mgrm. — Die Pupillen sind stark erweitert, die Ohren heiss und roth. — Um 1 h. 20 m. Nachmittags subcutane Injection von 70 Ctrgm. Cinchonidinsulfat (0,23 Ctrgm. per Kilogramm Thier). Nach einigen Minuten Erbrechen, Gang unsicher wie im Zustande des Rausches. Später Gesichtskrämpfe und wiederholte heftige epileptische und epileptiforme Anfälle. — Tod im Laufe der Nacht.

Versuch XXIII. Weisse Hündin von 4000 Grm. Körpergewicht.

24. Mai. Subcutane Injection von 1 Mgrm. Atropinsulfat.

25. d. M. Desgleichen 2 Mgrm.

Vom 27. Mai bis 4. Juni. Täglich 3 Mgrm.

4. Juni. Subcutane Injection von 0,75 Grm. schwefelsauren Cinchonidins, d. h. 0,19 Grm. per Kilogramm Thier. — Nach 30 Minuten ein epileptischer Anfall, gefolgt von mehreren anderen. — Tod im Laufe der Nacht.

Versuch XXIV. Rothhaarige Hündin.

24—30. Mai. Täglich 3 Mgrm. schwefelsauren Atropins auf subcutanem Wege beigebracht.

3—9. Juni. Desgleichen 1 Mgrm.

9. Juni. Körpergewicht 3400. Das Thier befindet sich ganz wohl. Pupillen erweitert. — Subcutane Injection von 0,48 Grm. Cinchonidinsulfat, d. h. 0,14 Grm. per Kilogramm Thier. — Nach 30 Minuten taumelnder Gang wie im Rausche und partielle Krämpfe. Die Unsicherheit der Bewegungen nimmt immer zu, bis sich das Thier nicht mehr auf den Beinen zu halten vermag. Es dauern partielle Krämpfe fort, ohne dass es zu wirklichen epileptischen Anfällen kommt. — Am folgenden Tage ist das Thier hergestellt.

Diese zweite Versuchsreihe bestätigt den oben gezogenen Schluss dass das Atropin bei der auf einem Spannungszustande der Nervencentra beruhenden Epilepsie von keinem Nutzen sei. Ja, es könnte bei derselben sogar als positiv schädlich und daher contraindicirt zu betrachten sein, wenn man bedenkt, dass es die Erregbarkeit des Grosshirns, wie wir oben dargethan, erhöht.

Die von uns zur Erzeugung der Epilepsie benutzte Methode hat den grossen Vorzug, dass wir dabei genau das Wesen und den Ausgangspunkt des krankhaften Processes kennen. Diese Kenntniss ist es eben, die bei der klinischen Beobachtung fehlt, vernachlässigt wird und zuweilen auch wirklich unmöglich ist, weshalb die Therapie der Fallsucht empirisch bleibt oder gar nicht einmal den Namen einer empirischen verdient, geschweige denn sich zum Werthe einer rationellen Behandlung erheben kann.

Wir können daher mit Bestimmtheit behaupten, dass das Atropin durchaus keinen Nutzen bringen wird bei jenen sehr häufigen Fällen

von Epilepsie, wo das Leiden auf einer Entladung beruht, die vom Grosshirn ausgehend sich über das ganze Nervensystem verbreitet (Fälle, hinsichtlich derer wir jedoch unseren Satz weiter unten etwas einschränken werden müssen), oder wo ein primärer Spannungszustand fast aller Nervencentra zu Grunde liegt, wie uns eben ein solcher durch das Cinchonidin erzeugt zu werden scheint. — Die erste von diesen beiden Formen der Fallsucht ist heutzutage leicht zu entscheiden.

Doch wollen wir hiermit keineswegs den Gebrauch des Atropins gegen Epilepsie ganz und gar verbannt wissen, denn diese Krankheit braucht nicht nothwendig auf einer der oben angedeuteten Bedingungen allein zu beruhen. Und wir wollen gerade besprechen, in welcher sonstigen Weise nach unserem Dafürhalten und den physiologischen Erfahrungen zufolge das Atropin bei der Fallsucht wirken könne. Es kann wirken:

A. Dadurch, dass es im Grosshirn zu lebhaft und vorherrschende Vorstellungen oder Bilder verwischt. Wie die Reizung eines sensiblen Nerven die Quelle der Epilepsie sein kann, so kann es auch ein mächtiger und störender psychischer Eindruck. Daher fungirt so oft, besonders im jugendlichen Alter, der Schreck als Ursache der Epilepsie. — „Böses wird mit Bösem vertrieben“, und der tiefe Eindruck, welchen das Atropin in hohen Dosen auf das Gehirn macht, kann die Folgen früherer Störungen, wenn sie nicht zu lange bestanden, ausgleichen. — Zum Belege dafür kann ich aus meiner Praxis einen Fall von Belladonnavegiftung bei einer jungen Person anführen, bei welcher lange Zeit nachher die Erinnerung an die früheren Ereignisse verworren und dunkel blieb.

Man wird einwenden, dass bei der durch Schreck oder anderweitigen heftigen psychischen Eindruck veranlassten Epilepsie gerade jener Zustand übermässiger Spannung bestehe, der eine Contraindication für die Anwendung des Atropins abgibt. Das ist ganz richtig; doch darf in solchen Fällen das Atropin immerhin versucht werden, weil es möglicher Weise die Ursache aufheben und dadurch die Folgen beseitigen kann. Wenn man aber bei rascher und bis zum Auftreten von Vergiftungserscheinungen getriebener Steigerung der Dosis keinen glücklichen Ausgang erzielt, so soll man nicht weiter bei der Anwendung des Atropins beharren.

B. Dadurch, dass es die vasomotorischen Centra erregt und folglich eine Zusammenziehung der Hirn- und Rückenmarksgefässe bewirkt. — Einige Aerzte empfahlen in der That das Atropin, weil sie von dem Gesichtspunkte ausgingen, dass die epileptischen Krämpfe

auf passiver Hyperämie des Gehirns und Rückenmarks beruhen, während sie andererseits mit von Willebrand daran festhielten, dass das Atropin den Tonus der Gefässmuskulatur erhöhe und damit die Blutstauung in den Centraltheilen des Nervensystems beseitigen könne. Dass venöse Stauung wirklich zu epileptiformen Krämpfen Anlass geben kann, das beweisen die Versuche von Landois, L. Hermann und Euber, denen zufolge die Unterbindung der Halsvenen bei Kaninchen und Katzen Koma und Krämpfe hervorbringt.

Durch die gefässerengende Wirkung im Gebiete der Hirngefäße könnte das Atropin auch die auf activen Hirnhyperämien beruhenden Fälle von Epilepsie günstig beeinflussen und aufheben. Dass activ-hyperämische Zustände zu den möglichen Ursachen der Epilepsie gehören, unterliegt keinem Zweifel. Das beweisen sehr schlagend die neulich von Lepine¹⁾ veröffentlichten Beobachtungen über Fälle von Epilepsie bei plethorischen Subjecten, wo sich habituelle Unmässigkeit im Essen und Trinken als Ursache der schweren Neurose nachweisen liess und eine entziehende Behandlung das Uebel zu beseitigen vermochte.

Bei einem dieser Kranken, einem kräftigen Schlächter, wurde die zu tüppige Fleischkost durch Milch und vegetabilische Nahrung ersetzt, bei einem anderen der übermässige Genuss von Brod und anderen Nahrungsstoffen einfach eingeschränkt; zeitweise wurden auch Blutentziehungen vorgenommen, und in Folge dieser Maassregeln wurden die seit Jahren bestehenden Anfälle nicht nur seltener, sondern sie hörten zuletzt gänzlich auf.

Selbstverständlich muss man in Fällen von Epilepsie aus Hirncongestion zunächst die Ursache zu beseitigen suchen und andererseits vor dem Atropin lieber solchen Arzneimitteln den Vorzug geben, die, ohne die Erregbarkeit des Gehirns zu erhöhen, ebenso gut eine Verengerung der Hirngefäße zu bewirken im Stande sind.

C. Durch Herabsetzung der Reflexerregbarkeit der peripheren sensiblen und motorischen Nervenausbreitungen. Etwas hohe Atropingaben können unzweifelhaft die Empfindung herabsetzen, ja gänzlich aufheben. Die bei Hunden so lebhaft hyperalgetische Empfindlichkeit der Dura mater zeigte sich bei unseren Versuchen häufig durch hohe Atropindosen aufgehoben. Auch auf die sensiblen Fasern des Vagus wirkt das Atropin sehr energisch. Bekannt ist auch dessen erfolgreiche Anwendung bei Neuralgien.

1) De l'épilepsie survenant à la suite d'écarts habituels de regime, chez des individus très sanguins et de son traitement. Revue mens. de Med. etc. p. 573. 1877.

Doch auch unter solchen Umständen wird es vielleicht zweckmässiger sein, sich gegen die Epilepsie anderer Mittel zu bedienen.

D. Endlich könnte das Atropin bei der Epilepsie noch vielleicht in einer anderen, bisher nicht näher bestimmbar Weise wirksam sein.

Was lehrt hierüber die klinische Erfahrung?

In fast allen Lehrbüchern der Pharmakologie findet man die Angabe, dass das Atropin gegen Epilepsie angewandt wird.

Diejenigen (wie Nothnagel) die auf Einzelheiten eingehen, fügen hinzu, dass es zuweilen durch den Gebrauch von Atropin gelingt, die Häufigkeit der Anfälle einzuschränken, nur selten dauernde Heilung zu erzielen, und dass es unmöglich sei, die Bedingungen, unter welchen dieses Mittel seine specielle Anzeige finde, näher zu bestimmen.

Wie seltsam das klingen mag, so ist es doch nur zu wahr, dass viele Mittel seit sehr langer Zeit gebraucht werden, ohne dass bisher in Betreff derselben ein für die Kritik verwerthbares, reines klinisches Material vorliege. Die Ursachen davon sind mannigfacher Art, so die üble Sitte, nur die glücklichen Erfolge bekannt zu machen, die unzureichenden geschichtlichen Daten, das ungenaue Studium der krankhaften Bedingungen u. s. w. Bekannt ist übrigens, wie schwer es ist, in klinischen Fällen sämtliche Umstände genau genug zu erwägen, um mit Bestimmtheit schliessen zu dürfen, dass eine gegebene Wirkung eben nur auf Rechnung des verabfolgten Arzneimittels zu setzen sei.

Ich habe die auf die Anwendung der Belladonna bei Epilepsie bezüglichen klinischen Schriften aufmerksam durchmustert.

Ein grosser Theil der Beobachtungen verdient keine Berücksichtigung, so zunächst, wo es sich um Personen handelt, die etwa ein- oder zweimal monatlich von Anfällen heimgesucht waren und nach Anwendung des Atropins seit 1—3 Monaten von denselben verschont blieben. Wissen wir ja doch, dass auch schwere und hartnäckige Epilepsien zeitweise ohne sichtbaren Grund einen selbst Monate langen Stillstand erfahren können. — Ebenso wenig verdienen die Fälle Beachtung, wo die betreffenden Subjecte dem Missbrauche geistiger Getränke oder sonstigen Ausschweifungen ergeben waren; denn da ist an dem Ausbleiben der Anfälle gewiss nicht die Belladonna schuld, sondern die Regelung der Lebensweise während der Behandlung.

Viele Epileptiker erfuhren durch den Gebrauch von Atropin gar keine Besserung, besonders in Fällen von veralteter idiopathischer centraler Epilepsie. Daher haben auch mehrere Kliniker dem Atropin

alles antiepileptische Vermögen abgesprochen. Es fehlen sogar nicht Berichte über Fälle, wo das Atropin die Häufigkeit der Anfälle vermehrte — eine bemerkenswerthe Thatsache, die ganz begreiflich erscheint, wenn man der Ergebnisse unserer Versuche gedenkt.

Wo die klinischen Beobachtungen noch am entschiedensten den Nutzen des Atropins erblicken lassen, das sind die Fälle von Epilepsie in Folge heftiger Gemüthsindrücke, besonders des Schrecks.

Die beiden Münch, die zu den Ersten gehören, welche sich der Belladonna bedienten, fanden dieselbe besonders nützlich bei der durch Schreck entstandenen Fallsucht. Wenn wir die von Debreyne beschriebenen Fälle (deren viele gar nicht maassgebend sind) durchmustern, so finden wir, dass auch hier die Belladonna sich bei solchen Epileptikern nützlich erwies, bei denen sich die Krankheit in Folge eines Schrecks entwickelt hatte. Die Beobachtungen von Lussana, dessen Studien über das Atropin zu den frühesten und besten zu rechnen sind, zeigen noch entschiedener, dass dieses Alkaloid in solchen Fällen von Fallsucht angezeigt sei, wo das Uebel durch das eben genannte ätiologische Moment verursacht wurde.

Ich glaube nach alledem, dass in Fällen erst seit Kurzem bestehender und durch Schreck oder anderweitige heftige Gemüthserschütterung veranlasster Epilepsie das Atropin versucht werden könne und zwar unter rascher Steigerung der Dosis bis zum Auftreten toxischer Erscheinungen. Lussana hebt ausdrücklich hervor, dass in allen Fällen, wo man Atropin anwendet, der Versuch nur dann als maassgebend zu betrachten sei, wenn man bis zu toxischen Gaben gestiegen wäre.

Aus einigen spärlichen klinischen Beobachtungen scheint hervorzugehen, dass das Atropin auch bei Epilepsien peripheren Ursprunges, namentlich solchen, die in Folge von Verletzung sensibler Nerven entstanden waren, Nutzen gebracht habe.

Sonst wird in vielen Fällen das Atropin statt zu nützen nur Schaden stiften und muss daher als contraindicirt betrachtet werden.

So berichtet Dr. G. Brocca¹⁾, der hierüber zahlreiche Beobachtungen im Mailänder Allgemeinen Krankenhause sammelte, dass das Atropin nie im Stande gewesen sei, die Anfälle auch nur für die Dauer eines Monats zu sistiren, *dass es gar in einigen Fällen die Häufigkeit derselben zu steigern schien, indem es den chronischen Verlauf der Epilepsie in einen acuten verwandelte und dadurch den traurigen Ausgang nur beschleunigte.*

1) Dell' epilessia curata coll' atropina per via ipodermica. Archivio italiano per le malattie nervose. 1869.

Schlussergebnisse.

I. Der fortgesetzte Gebrauch von Bromkalium setzt bei Hunden in hohem Maasse die Erregbarkeit des grossen Gehirns herab. Denn die elektrischen Reize, welche sich bei ihnen im normalen Zustande wirksam erwiesen, leisten nach dem Bromkaliumgebrauche gar nichts mehr oder bringen dann nur viel geringere Wirkungen hervor.

Auch eine einzige grosse Dosis Bromkalium kann die Erregbarkeit des grossen Gehirns abstumpfen.

Nach fortgesetzter Darreichung von Bromkalium gelingt es bei Hunden nicht mehr durch elektrische Erregung der Grosshirnrinde (nämlich der erregbaren Zonen für den Facialis und für die Extremitäten) einen epileptischen Anfall hervorzurufen, auch wenn noch viel stärkere Ströme angewendet werden als diejenigen, welche sich im normalen Zustande wirksam zeigten.

Danach schliessen wir, dass das Bromkalium starke Widerstände erzeugt für die Ausbreitung der Entladung vom gereizten Punkte auf das übrige Gehirn.

II. Das Atropin steigert die Erregbarkeit des grossen Gehirns, wie es die unter seiner Anwendung sich einstellende grössere Empfindlichkeit der Grosshirnrinde für den elektrischen Reiz beweist. Diese Wirkung ist besonders augenfällig bei nicht eben sehr hohen, aber doch giftigen Dosen und gibt uns eine Erklärung für die durch das Atropin erzeugbaren Hirnerscheinungen und für die Intermittenz derselben ab.

Die Verschiedenheiten der Erregbarkeit und Entwicklung des grossen Gehirns erklären uns befriedigend folgende interessante That-sachen: a) die geringere Wirkung des Atropins bei Kindern und sehr jungen Hunden; b) der Umstand, dass die durch Atropin erzeugten Hirnerscheinungen beim Hunde viel intensiver sind als beim Schafe, dessen Gehirn zwar entwickelter aber viel weniger erregbar ist; c) die gänzliche Unwirksamkeit dieses Stoffes bei den Tauben, deren grosses Gehirn unerregbar ist.

Die Möglichkeit, die wir unter normalen Bedingungen besitzen, bei den höheren Säugethieren (Affen, Raubthieren) durch elektrische Erregung der Grosshirnrinde epileptische Anfälle hervorzurufen, wird durch fortgesetzten Atropingebrauch weder aufgehoben noch irgend geschwächt.

Kleine Atropingaben können durch Beschleunigung der Herzschläge die Lebhaftigkeit des Blutlaufes im grossen Gehirn um etwas vermehren. Mittelgrosse Dosen bewirken Verengerung der

Hirngefässe und Erweiterung der peripherischen Körpergefässe. Die so hervorgebrachte Verengerung der Hirngefässe hört auf, wenn man den Halstheil des Sympathicus durchschneidet. Nach einseitiger Durchschneidung des Sympathicus in seinem Halstheile erscheint auf der gesunden Körperseite die Erweiterung der Ohrgefässe stärker als auf der anderen. — Das Atropin wirkt durch Erregung sowohl der gefässverengenden als der gefässerweiternden vasomotorischen Centra.

III. Das in therapeutischen Dosen gereichte Cinchonidin vermehrt bei Epileptikern die Häufigkeit der Anfälle. So wie überhaupt alle wirksamen Bestandtheile der Chinarinde ist das genannte Alkaloid bei Epilepsie contraindicirt.

Nach Entfernung des grossen Gehirns oder der psychomotorischen Centra bewirkt das Cinchonidin noch immer allgemeine Krämpfe und epileptische Anfälle. Die Einflüsse, welche die Erregbarkeit der Nervencentra herabsetzen, hindern die krampferregende und epileptogene Wirkung des Cinchonidins. — Dieser Stoff wirkt erregend auf die centralen motorischen Ganglien.

Die fortgesetzte Darreichung des Bromkaliums macht das Auftreten der epileptischen Anfälle unmöglich, welche sonst bei Hunden auf die Darreichung hoher und letaler Gaben von Cinchonidin folgen. Ueberdies wird dadurch die tödtliche Wirkung des Cinchonidins verhindert. Dieser Einfluss des Bromkaliums liefert einen neuen Beleg für das Indicirtsein desselben bei der auf einem Spannungszustande der Nervencentra beruhenden Epilepsie.

Der fortgesetzte Atropingebrauch verhindert weder die epileptogene noch die tödtliche Wirkung des Cinchonidins.

Das Atropin ist nicht nur nutzlos, sondern schädlich bei der auf wirklichem primärem Spannungszustande der Nervencentra beruhenden Epilepsie. Doch darf es versucht werden in frischen Fällen einer in Folge von Schreck entstandenen Epilepsie, und soll man dann bei der Darreichung des Atropins bis zu giftigen Gaben steigen.

Wo die Epilepsie auf Congestionen oder Stauungen im Bereiche der Hirngefässe beruht, da mag das Atropin in der Weise nützen, dass es durch Anregung der contractilen Elemente der Hirngefässwände das Zustandekommen jener hyperämischen Zustände abwendet. In Fällen peripheren Ursprungs mag es aber dadurch nützlich wirken, dass es die Erregbarkeit der peripheren Ausbreitungen sensibler und motorischer Nerven abstumpft.

Genua, Juni 1881.