Tierexperimentelle Studien über Amylnitrit-Krämpfe unter besonderer Berücksichtigung der Frage nach ihrer Lokalisation und ihrer Beziehung zur inneren Sekretion.

Von

Dr. Johannes Fischer,

und

Dr. Heinrich Fischer,

Assistent an der psychiatrischen Klinik
in Rostock-Gehlsheim.

Assistent an der Kgl. psychiatr. u. Nerven-
klinik in Greifswald (Dir.: Prof. Schröder).

(Eingegangen am 16. November 1913.)

Zum ersten Male gelang es im Jahre 1857 Kußmaul und Tenner an Tier ein dem epileptischen Anfall sehr ähnliches Bild hervorzurufen. Die Untersucher erzeugten bei Kaninchen Krämpfe durch hochgradige Hirnanämie, indem sie die beiden Carotiden und Vertebrales unterbanden. Als Ursprungsstätte dieser Krämpfe nahmen sie den Hirnstamm an, schrieben aber außerdem dem Kleinhirn einen Einfluß zu. Später entdeckten Hitzig und Fritsch¹⁾ die Möglichkeit, durch Reizung der Hirnrinde epileptische Krämpfe auszulösen. Inwieweit diese Krämpfe in der Rinde, inwieweit in subcorticalen Zentren lokalisiert seien, darüber haben seitdem eine Reihe von Autoren experimentelle Untersuchungen angestellt. Ziehen verlegte die klonische Komponente des Anfalles in die Rinde, die tonische aber in subcorticale Zentren. Die Diskussion darüber ist noch nicht abgeschlossen. Für die rein corticale Entstehung des Anfalles treten besonders ein Unverricht, Luce, Lewandowsky, für die „gemischte Theorie“ außer Ziehen Binswanger, Fuchs, Rothmann u. a.

Brown-Séguard¹⁾ gelang es zuerst (durch Verletzungen am zentralen und peripheren Nervensystem), Meerschweinchen epileptisch zu machen, so daß sie längere Zeit hindurch spontane epileptische Anfälle bekamen. Denselben Erfolg erzielte Westphal durch Verhämmern des Kopfes.

Trotz aller dieser Experimente, die von anderen Autoren teils mit analogem, teils mit abweichendem Ergebnis nachgeprüft wurden, ist die Pathogenese des epileptischen Anfalles ziemlich dunkel geblieben. Wir sind dabei auf Theorien angewiesen. Die Drucktheorie hat durch Kochers therapeutische Vorschläge praktische Bedeutung gewonnen. Kocher kam auf Grund der Beobachtung, daß nach Schädelverletzung

¹⁾ Zit. nach Lewandowsky.

gen niemals Epilepsie auftrat, wenn sich ein Ventil gebildet hatte, zu der Ansicht, daß vermehrte intrakranielle Drucksteigerung beim Zustandekommen des epileptischen Anfalles eine große Rolle spiele und machte deshalb den Vorschlag, die traumatische Epilepsie durch Dauer-ventilbildung zu behandeln. Für Kochers Theorie sprachen auch Untersuchungen von Ito, der bei epileptisch gemachten Meerschweinchen dauernde Liquordruckerhöhung feststellen konnte. Redlich und Pötzl fanden bei manchen Fällen von Epilepsie dauernde Erhöhung des Liquordruckes. Nawratzki und Arndt u. a. kamen dagegen auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Ansicht, daß die Steigerung des Hirndruckes nicht Ursache, sondern Begleiterscheinung und Folge des Ausfalles sei. Bier versuchte Kochers Anschauungen durch Versuche zu widerlegen. Er erzeugte bei Epileptikern durch Anlegen einer Staubinde um den Hals erhöhten Hirndruck — der durch Lumbalpunktion konstatiert wurde — und weiter durch plötzliches Anziehen und Nachlassen der Binde Druckschwankungen, ohne daß dadurch ein Anfall ausgelöst wurde. Im großen und ganzen haben Kochers Anschauungen nicht allzuviel Anklang gefunden, trotzdem über günstige Erfahrungen mit druckentlastenden Operationen (Ventilbildung, Balkenstich) berichtet ist.

Auch durch toxische Substanzen sind epileptoide Krämpfe bei Tieren experimentell erzeugt. Die Zahl der Gifte, bei deren Einwirkung Krämpfe auftreten, ist außerordentlich groß. Der menschlichen Epilepsie ähnliche Krämpfe hat Magnan¹⁾ durch Injektion von Absinthessenz und Fuchs durch Cocain bei Tieren hervorrufen können; letzteres konnte Redlich auf Grund eigener Experimente bestätigen. Sauerbruch benutzte Cocain als krampfauslösendes Mittel bei Untersuchungen über die Bedingungen, unter denen es zu traumatischer Epilepsie kommt.

Wir haben Experimente angestellt über Krämpfe, die bei Amylnitritwirkung auftreten. Vor Mitteilung unserer Versuche schicken wir einiges über das Amylnitrit voraus.

Das Amylnitrit (Salpetrigsäureamylester) wurde 1844 von Balard entdeckt und seitdem wegen seiner gefäßerweiternden Eigenschaft bei Angina pectoris, Hemikranie, Tetanus, Eklampsie, Epilepsie und anderen Krankheiten, als deren Ursache Gefäßkrampf oder übermäßige Gefäßspannung angenommen wurde, therapeutisch verwendet. Pick gibt in seiner Monographie eine Übersicht über die ältere diesbezügliche Literatur.

Beim Menschen beobachtet man nach Einatmen von Amylnitrit flammende Rötung des Gesichtes und in abnehmendem Maße der oberen Körperhälfte. Gleichzeitig tritt Gefühl von Hitze und Völle im Kopfe

¹⁾ Zit. nach Lewandowsky.

und von Klopfen der Arterien ein. Der Puls wird frequenter und etwas voller, auch die Atmung gewöhnlich tiefer und häufiger. Die Pupillen werden weiter. Es stellt sich ein Gefühl von allgemeiner Erschlaffung und Schwere ein, weiter Schwindel und Benommenheit. Die Gefäße des Augenhintergrundes erweitern sich. Auch Lachlust, größere Redseligkeit, Aufgeregtheit wurden beobachtet. Auf die Willenstätigkeit und auf die Dauer einfacher psychischer Vorgänge wirkt es abändernd ein. In großen Dosen tritt Herzlähmung, Krämpfe, Temperaturabfall, Tod durch fortschreitende Muskellähmung auf. Erben hat Fälle von Vergiftung beim Menschen zusammengestellt. Mosso machte Versuche mit Amylnitritinhalation bei einem Patienten mit größerem Schädeldefekt. Er fand mittels graphischer Apparate eine Volumzunahme des Hirns von ca. 3 ccm eintreten. Dabei beobachtete er Eingenommensein des Kopfes und Beängstigung, deren Auftreten er mit den frequenteren und verstärkten Kontraktionen des Herzens erklärt. Ebenfalls eine Volumzunahme stellte Berger fest. Er fand auf der Höhe der Amylnitritwirkung Abnahme der Pulsationshöhe.

Außerdem wurde durch Tierexperiment festgestellt, daß nach Amylnitriteinatmung eine Blutdrucksenkung eintritt (Brunton, Pick u. a.); die mit der Dauer der Einatmung zunimmt und nach Zufuhr von frischer Luft bald zurückgeht (Jacobj). Schüller sah zuerst am trepanierten Kaninchen Erweiterung der Piagefäße eintreten, sah dabei die Arterien deutlich pulsieren, in einem Falle auch Venenpulsationen. Das Gehirn preßte sich in das Trepanloch ein, so daß die vorher strotzenden Gefäße enger erscheinen konnten. Schramm bestätigte diese Angaben, erwähnt aber nichts von Venenpulsation. Tippel machte an zwei trepanierten Kaninchen Beobachtungen. Außer den schon von Schüller gemachten Angaben über Volumzunahme des Gehirns und Erweiterung der Piagefäße berichtet er noch von einer starken Sekretion der Hirnflüssigkeit. Gärtner und Wagner¹⁾ beschreiben Dilatation der Hirngefäße, Hürthle bestätigt ihre Angaben. Nach Jacobj kommt es nach kleinen, vom Blut aus wirkenden Gaben zunächst zu einer Lähmung bloß der Gefäße des Gehirns, der Haut des Kopfes und des oberen bzw. vorderen Teiles des Körpers, bei größeren Gaben zu einer Erschlaffung der Hautgefäße im weiteren Umfang; und bei noch weiterer Steigerung der Dosen endlich tritt eine Erschlaffung auch der übrigen Gefäße, vor allem der Gefäße der Bauchhöhle ein. Nach sehr großen Dosen beobachtete er regelmäßig starken Temperaturabfall, den er auf eine allgemeine Erschlaffung der Gefäße und ev. auf sich geltend machende Methämoglobinbildung zurückführt, welche letztere zur Schädigung der Oxydation und dadurch zur Einschränkung

¹⁾ Zit. nach Hirschfeld.

der Wärmeproduktion führe. Aldridge¹⁾ sah zuerst eine Erweiterung der Retinalarterien nach Amylnitriteinatmung, Pick und Schramm konnten dies nicht feststellen. Deutschmann, Rieger und v. Forster²⁾ fanden bei Versuchen an Menschen und verschiedenen Tieren eine deutliche Erweiterung der Gefäße am Augenhintergrund. Hoffmann machte zuerst darauf aufmerksam, daß nach subcutaner Injektion von größeren Mengen Amylnitrit Polyurie und nach 2 bis 5 Stunden Zucker im Urin auftritt, der nach 12—30 Stunden verschwindet. Zu erwähnen ist noch, daß bei fortschreitender Vergiftung sich tiefgreifende Veränderungen des Blutes durch Methämoglobinbildung entwickeln.

Über den Angriffspunkt des Amylnitrits bei seiner Einwirkung gingen von jeher die Meinungen auseinander. Während Brunton³⁾, Schüller, Pick, Schramm u. a. eine periphere Wirkung unmittelbar auf die Gefäßwand annahmen, sprachen Bernheim, Filehne u. a. die Ansicht aus, daß es sich bei der Wirkung um Lähmung des vasomotorischen Zentrums handle. Jacobj macht die Gefäßerschaffung z. T. von der Lähmung der den Gefäßtonus beherrschenden zentralen nervösen Apparate, z. T. von direkter Lähmung der Gefäßwand abhängig. Die Steigerung der Pulsfrequenz wird mit Filehne von den meisten Autoren durch Verminderung des Vagustonus erklärt. Das Sinken des Blutdruckes wird fast allgemein auf Vasomotorenlähmung zurückgeführt. Fröhlich und Löwi wiesen nach, daß die Nitrite dauernd oder vorübergehend die Erregbarkeit lediglich autonomer, nicht sympathischer Nerven vernichten, und zwar nur derjenigen, deren Funktion „Hemmung“ ist. Die Gehirnerscheinungen wurden zuerst von Schramm teilweise von der eintretenden Gehirnhyperämie hergeleitet, teilweise von direktem Einfluß des chemisch veränderten Blutes auf die Gehirnsubstanz. Rieger und Tippel stellten bei ihren experimentellen Untersuchungen über die Willenstätigkeit auch Versuche über die Beeinflussung der Willenstätigkeit durch Einatmen von Amylnitrit an. Tippel nimmt nach den von ihm zuvor am Kaninchen angestellten Experimenten keine direkte, unmittelbar chemische Einwirkung des Amylnitrits auf die Hirnsubstanz an. Als Begründung führt er an: „Eine solche Wirkung wäre nicht direkt sichtbar, sondern aus ihren Folgen zu erschließen. Vom Amylnitrit wissen wir dagegen nur, daß es einen ganz spezifischen Einfluß auf die Weite gewisser arterieller Gefäßbezirke ausübt. Diese Wirkung ist eine direkt sichtbare.“ Seine Begründung ist kaum als stichhaltig anzuerkennen. Die Möglichkeit, daß die Erweiterung gewisser Gefäß-

¹⁾ Zit. nach Schramm.

²⁾ Zit. nach Rieger u. Tippel.

³⁾ Zit. nach Pick.

bezirke eine zentral bedingte, also doch erst die Folge einer unmittelbar chemischen Einwirkung des Amylnitrits sein könnte, zieht er danach gar nicht in Frage. Er glaubt vielmehr im Amylnitrit ein Mittel zu haben, durch das er Versuchsbedingungen herstellen könne, in denen „das Hirn einer sichtbaren materiellen Veränderung unterworfen“ sei.

Im übrigen ist die Frage, ob die Einwirkung des Amylnitrits auf das Hirn eine direkte sei, wie z. B. bei Chloroform, Äther, Alkohol, oder eine indirekte infolge der Einwirkung auf die Gefäße (also eine mechanische), auch von pharmakologischer Seite noch nicht entschieden.

Über echte Krämpfe beim Menschen durch Amylnitritvergiftung ist nichts berichtet. Schramm erwähnt, daß konvulsivisches Zittern in der gesamten Körpermuskulatur beobachtet wurde. Erben erwähnt bei zur Genesung gekommenen Fällen von Vergiftung „choreaartige Krämpfe“.

Häufiger wurden bei Tierexperimenten Krämpfe beobachtet. Brunton¹⁾ erzählt von heftigen Krämpfen in allen Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten, die nach Vergiftung der Tiere mit Curare ausblieben. Wood¹⁾ sah nach subcutaner Injektion Krämpfe stets nur bei Tauben und selten bei Kaninchen wie bei Hunden und Katzen. Filehne erwähnt allgemeine Krämpfe bei Kaninchen, Schramm Zittern in der gesamten Körpermuskulatur, Pick Krämpfe, die im Bereich der Gesichtsmuskulatur begannen und auf das Atemzentrum übergingen. Krauss sah wiederholt Zittern, das allmählich stärker wurde und in klonisch-tonische Krämpfe überging, wobei das Tier umfiel und auf der Seite liegen blieb. Von einem Kaninchen (Versuch IV) berichtet er, daß es immer wieder auf die rechte Seite fiel und noch nach 5 Tagen den Kopf dauernd nach rechts abgebogen hielt. Rieger und v. Forster²⁾ machten Versuche an Kaninchen, bei denen nach ca. zehnminutenlanger und darüber fortgesetzter Inhalation unter heftigen Krämpfen Exitus eintrat. Dagegen beobachtete Tippel, daß beim trepanierten Tiere später als beim unverletzten, erst nach 25 Minuten fortgesetzter Inhalation sich Krämpfe zeigten. Bei unveränderter Überfüllung der Piagefäße traten heftige epileptische Anfälle ein, Krämpfe im Ohr, im Schwanz und in sämtlichen Extremitäten. Ferner berichtet er von maximaler Pupillenerweiterung und Temperaturanstieg im Rectum bis auf 39,8° C. Nach 1/2 stündiger Inhalation wurde ausgesetzt und das Tier noch mehrere Monate am Leben erhalten. Nach seiner Angabe waren die Krämpfe auch nicht so heftig wie beim nicht-trepanierten Tiere und endeten nicht tödlich, während alte Tiere mit intakter Schädelkapsel nach lange fortgesetzter Inhalation unter hef-

¹⁾ Zit. nach Pick.

²⁾ Zit. nach Rieger u. Tippel.

tigen Krämpfen verendeten. Diese Angaben können wir nach unseren Versuchen nicht bestätigen. Die Krämpfe betrachtet Toppel in Analogie mit den Tenner-Kußmaulschen Verblutungskrämpfen als ein Symptom der entstehenden Hirnanämie. Er erklärt sich den nach seiner Angabe bestehenden Unterschied in der Wirkung beim trepanierten und nicht trepanierten Tiere folgendermaßen: Durch die vermehrte Blutfülle wird die Hirnflüssigkeit mehr verdrängt, doch erreicht die Verdrängbarkeit bald ihre Grenzen. Dazu kommt als raumbeschränkendes Moment infolge der Hyperämie vermehrte Transsudation von Hirnflüssigkeit in Betracht. Die Folge ist Hirnödem und Anämie anstatt der anfänglichen Hyperämie, da die weitere Blutzufuhr natürlich behindert ist. Beim trepanierten Tiere wird dem Hirn durch die gemachte Öffnung in der starren Schädelkapsel eine größere Ausdehnungsfähigkeit ermöglicht und damit die Blutzufuhr weniger behindert. Dadurch erklärt sich der spätere Eintritt und gelindere Verlauf der Krämpfe nach Trepanation. Nach Toppel entspricht also der weniger hochgradigen Anämie ein späteres Eintreten sowie gelinderer und weniger gefährlicher Verlauf der Krämpfe. Dieser Ansicht können wir nicht beitreten.

Wir kommen nur zur Mitteilung unserer eigenen Versuche an Kaninchen.

Wir benutzten aus der Apotheke bezogenes frisches Amylnitrit, das in Stöpselflasche aufbewahrt wurde. Zum Einatmen bedienten wir uns einer kleinen Drahtmaske, die wir mit Billroth-Batist überzogen. Über der Öffnung der Maske wurde der Batist durch eine Schnur zusammengehalten, durch deren Anziehen oder Nachlassen die Öffnung der Schnauze des Tieres angepaßt werden konnte. Auf der Kuppe der Maske wurde ein ca. 2-Markstück großes Loch in den Batist geschnitten. Dieses Loch wurde von innen mit einem Stückchen Gaze bedeckt, auf welches das Amylnitrit getropft wurde. Je nach der Größe des Kaninchens wurden 8–12 Tropfen gegeben. Beim Einatmen wurden die Tiere auf den Rücken gelegt und mit den Händen an Hinterbeinen und Kopf gehalten; sie wurden dabei möglichst locker fixiert, besonders beim Einsetzen der Zuckungen.

Die folgende Beschreibung der Krämpfe gründet sich auf Beobachtungen an 15 gesunden Kaninchen. Gleich nach dem Aufsetzen der Maske halten die Tiere häufig den Atem an und müssen manchmal erst durch künstliche Atmung zu regelmäßigem Atmen gebracht werden.

In der Regel tritt nach 1 Minute (vom Beginn des Einatmens gerechnet) bei männlichen Tieren eine deutlich sichtbare Erektion ein, die häufig die ganze Zeit des Einatmens über anhält. Nach $1\frac{1}{2}$ –3 Min. (meist nach 2 Min.) zeigt sich leichter Tonus, unterbrochen von kleinschlägigen klonischen Zuckungen, zuerst in den Vorderbeinen, 1–2 Min., später in den Hinterbeinen, allmählich auch in den Muskeln von Rumpf,

Hals und Kopf. Diese tonisch-klonischen Erscheinungen sind unterbrochen von Ruhepausen und zeitweiligen Abwehrbewegungen. Das Tier ist dabei nicht benommen; läßt man es los, richtet es sich sofort auf. Bei passiven Bewegungen der Extremitäten hat man deutliches Widerstandsgefühl. Durch plötzliche Berührungen werden Zuckungen ausgelöst oder vorhandene verstärkt, die Erektion wird deutlicher. Allmählich nehmen die Zuckungen an Ausschlag zu. Meist wird in diesem Stadium Kotentleerung beobachtet. Nach 8—10 Minuten dauerndem Einatmen (bei jüngeren, ca. 4½ Monat alten Tieren schon nach 6 bis 8 Minuten) treten große klonische Krämpfe im ganzen Körper ein, die durch einen kurz dauernden Tonus und manchmal — aber nicht ständig — durch einen inspiratorischen Schrei eingeleitet werden. Setzt man jetzt die Amylnitritmaske ab und legt das Tier auf den Boden, so kann man die Krämpfe gut beobachten. Man sieht außerordentlich starke Zuckungen in den Extremitäten, in Schwanz-, Rumpf-, Hals-, Kopfmuskulatur. Die Zuckungen sind deutlich wahrzunehmen in der Schnauze, in den Ohren, in den Augenlidern. Die Augen werden verdreht, man hört starkes Zähneknirschen; zeitweise tritt Opisthotonus ein. Die Pupillen, die vor dem Einsetzen der großen Krämpfe weiter sind als normal, aber noch reagieren, sind jetzt maximal erweitert und lichtstarr. Die Erektion besteht noch, geht aber während der großen Krämpfe allmählich zurück. Zweimal wurde kurz vor dem Ausbruch der großen Krämpfe eine Ejaculation beobachtet, nach der die Erektion nachließ. Zuweilen tritt während des Anfalles Urinabgang ein. Das Tier liegt auf der Seite. Die Krämpfe dauern einige Minuten an, in wechselnder Stärke, und sind manchmal von momentanen Pausen unterbrochen. (Einmal kam es vor, daß das Tier gegen Ende der Krämpfe infolge der Zuckungen aus dem Liegen auf die Beine kam. In demselben Moment schoß es davon, rannte an Gegenstände an, lief an der Wand hoch, so daß es hintenüber fiel; dann blieb es auf der Seite liegen und hatte noch Zuckungen.) Nach einigen Minuten klingen die großen Krämpfe ab, die Zuckungen werden vereinzelter und hören schließlich ganz auf. Das Tier liegt einige Zeit still, wie benommen. In diesem Zustand tritt nicht selten profuse Urinentleerung ein. Bald kommt das Tier wieder zu sich, versucht sich aufzurichten und macht ca. 10 Minuten nach dem Anfall schon Gehversuche, taumelt aber noch dabei. [Wiederholt wurde dabei die Beobachtung gemacht, daß die Tiere immer wieder nach der rechten Seite fielen und zuerst stets nach rechts liefen (cf. Krauss)]. Die Pupillen reagieren jetzt wieder, sind etwas enger geworden, aber immer noch weiter als normal; auch wird leichter Nyctagmus rotatorius beobachtet. Der Augenhintergrund ist sehr stark hyperämisch, man sieht ein engmaschiges Netz von stark gefüllten Gefäßen, aus dem sich einzelne weiße Flecken und Streifen abheben.

Auch Pulsationen sind wahrzunehmen. Spätestens $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Anfall hat sich das Tier völlig erholt.

Die Atmung ist beim Einatmen zunächst unregelmäßig und beschleunigt, beim Einsetzen der Krämpfe dagegen verlangsamt und vertieft, in den Krampfpausen frequenter. Der Herzschlag wird nach anfänglicher Beschleunigung allmählich langsamer und kräftiger; während der großen Krämpfe ist er stark verlangsamt, in den Krampfpausen etwas frequenter. Die Temperatur steigt bis zum Ausbruch des großen Anfalles $0,8-1,2^{\circ}\text{C}$ an, fällt danach bald wieder zur Norm ab. Im Urin ist kurz nach einmaligem Einatmen keine reduzierende Substanz nachzuweisen, dagegen findet sich solche bei Tieren, die wiederholt an mehreren Tagen nacheinander eingeatmet haben. Ob nach einmaligem Einatmen nach Verlauf einiger Stunden der Urin reduzierende Substanz enthält (wie dies nach subcutaner Injektion von Amylnitrit von Hoffmann nachgewiesen wurde), muß weiteren Untersuchungen überlassen bleiben.

Setzt man nach Eintreten der großen Krämpfe die Amylnitritmaske nicht ab, sondern läßt weiter einatmen, so tritt nach ca. 2 Min. unter Nachlassen der Krämpfe Narkose ein. Die Atmung wird stark dyspnoisch und verlangsamt, die Atemzüge erfolgen nur noch vereinzelt unter Öffnen der Schnauze. Die sichtbaren Schleimhäute sind cyano-tisch. Der Herzschlag ist immer noch verlangsamt, voll und kräftig. Nimmt man jetzt die Maske fort und läßt das Tier frische Luft atmen, wird die Atmung schnell besser, und bald treten die Krämpfe als großer Anfall wieder ein, um dann etwas langsamer abzuklingen. Trotzdem hat sich das Tier $\frac{1}{2}$ Stunde später gut erholt.

Läßt man das Tier in der Narkose weiter einatmen, so wird die Atmung immer schlechter, und unter hochgradigster Dyspnöe erfolgt der Exitus; dabei können einzelne Konvulsionen auftreten. Der Herzschlag ist bis zuletzt langsam und kräftig und dauert nach dem Atemstillstand noch einige Zeit an.

Hört man mit dem Einatmen auf, bevor die großen Krämpfe eintreten (wir taten dies in einem Falle bei einem großen älteren Tier nach 7 Min.), und setzt das Tier auf den Boden, so bleibt es aufrecht sitzen. Es macht keinen benommenen Eindruck, macht bei plötzlichem Niedersetzen deutliche Reflexbewegungen. Einige Minuten lang hat es starke Zuckungen vorwiegend in der Gesichtsmuskulatur (Schnauze, Augenlider), den Ohren, weniger in der Nackenmuskulatur, ab und zu auch in den Extremitäten, mal in den vorderen, mal in den hinteren. Nach kurzer Zeit hat sich das Tier erholt.

Bei wiederholtem Einatmen mehrere Tage hintereinander zeigt sich keine merkbare Gewöhnung an das Mittel insofern, daß die Krämpfe früher oder später auftreten. Ein Tier z. B. ließen wir 5 Tage lang je

einmal einatmen: die Krämpfe traten wohl mal an einem Tage etwas früher ein, als an anderen, jedoch war der Unterschied nicht erheblich und nicht konstant. Vielleicht war der Verlauf der Krämpfe beim dritten und vierten Male etwas langsamer. Trotzdem war das Tier nach $\frac{1}{2}$ Stunde erholt. Bei dem fünften Einatmen ging das Tier leider ein infolge zu langen Einatmens.

Anders dagegen ist es, wenn man die Tiere innerhalb kurzer Zeit (z. B. 1 Std.) wiederholt einatmen läßt. Dann treten die Krämpfe bedeutend früher ein, die Tiere werden schwer geschädigt und gehen leichter ein.

Bei jüngeren Tieren treten die Krämpfe stets früher ein als bei ausgewachsenen; die Erholung geht etwas langsamer vonstatten.

Im Anschluß an den nach der Einatmung eingetretenen Exitus wurde in allen Fällen sofort die Sektion gemacht, und es wurde stets im wesentlichen derselbe Befund erhoben. Wir führen das Wesentliche der Sektionsprotokolle an:

Die sichtbaren Schleimhäute am Kopfe sind livide verfärbt. Die Kopfhaut ist auf dem Durchschnitt blutreich. Die Diplöe des Schädels imponiert als dunkelroter Strich zwischen der Tabula externa und interna. Die venösen Sinus sind reichlich gefüllt, die Piagefäße wenig injiziert. Bei Eröffnung des Schädels liegt das Gehirn der Knochen- schale prall an. Die Hirnsubstanz ist anämisch, bietet makroskopisch sonst nichts Besonderes. Die Orbitalvenen sind stark gefüllt, desgleichen besteht pralle Füllung der Venen am Kopf und Hals, in geringerem Grade der Venae anonymae. Auch die Vena cava sup. ist vielleicht etwas stärker gefüllt als normal. Die arteriellen Gefäße in diesem Gebiete, besonders die Carotiden, enthalten auffallend wenig Blut. Der kleine Kreislauf ist überfüllt. Man sieht einige kleine subpleurale Blutungen. Lungen im übrigen o. B. Die linke Herzkammer ist gut kontrahiert, in der rechten findet sich etwas flüssiges Blut..

Die Venen der Bauchhöhle sind weniger als normal gefüllt. Das für die obere Körperhälfte beschriebene Mißverhältnis in der Füllung der arteriellen und venösen Gefäße besteht hier nicht. Die Genitalgefäße zeigen keine stärkere Füllung als die übrigen Gefäße im kleinen Becken. Die Leber hat an ihrer Oberfläche einzelne dunkelblaurote Flecken. Die übrigen Bauchorgane sind o. B.

Eingelegt werden: Großhirn, Kleinhirn, Hypophyse, Augen, Schilddrüse, Epithelkörperchen, Thymus, Leber, Pankreas, Niere, Nebennieren, Hoden resp. Ovarien.

Mikroskopische Untersuchungen: Gehirn und Augenhintergrund wurden gefärbt mit Hämalaun-Eosin, mit Hämalaun-v. Gieson, nach Nissl, nach Pappenheim - Unna.

Der Plexus chorioideus ist stets sehr blutreich. Das Gehirn

ist ohne auffällige Besonderheiten und — mit Ausnahme einzelner Pialvenen — anämisch. Am Augenhintergrund findet sich mikroskopisch nichts Besonderes.

Die übrigen Organe wurden gefärbt: mit Hämalaun-Eosin, Hämalaun-v. Gieson und nach Pappenheim - Unna.

Die Hypophyse ist blutreich, sonst o. B., in einem Falle finden sich zwei bis drei kleine capillare Blutungen. Die Epithelkörperchen sind blutreich, aber nicht in allen Fällen. Die Thymus ist blutreich, im übrigen ohne Besonderheiten, ebenso die Schilddrüse. Die Leber zeigt bis auf die dunkler gefärbten Stellen, denen strotzend gefüllte Capillaren entsprechen, normalen Befund. Pankreas, Nieren und Geschlechtsdrüsen bieten nichts Abnormes. Die Nebennieren lassen deutlichen Mangel an Chromierbarkeit erkennen.

Während wir auf die übrigen Befunde später zurückkommen, wollen wir an diesen Nebennierenbefund gleich einige Bemerkungen anknüpfen. Deutliche Abnahme ev. Verschwinden der Chromierbarkeit der Markzellen stellten zuerst experimentell Schur und Wiesel¹⁾ fest nach sehr starker Muskelarbeit und länger dauernden Narkosen. Bestätigend äußern sich Hornowski¹⁾, Borberg¹⁾, widersprechend Kahn¹⁾, Donzelli¹⁾, Schwarzwald¹⁾. Auch durch andere Ursachen kann sich der Adrenalinegehalt des Markes erschöpfen, auf die wir hier nicht eingehen wollen. Carl wies nach, daß die Chromophilie der Nebennieren des Frosches durch Strychninkrämpfe aufgehoben wird. Er zitiert in seiner Arbeit den bekannten Fall von Schmorl. Es handelt sich um einen jungen Mann, der nach einer anstrengenden Radrennfahrt plötzlich verstarb; als einziger pathologischer Befund wurde Unchromierbarkeit der Marksubstanz der Nebennieren erhoben. Rössle sah „in 3 Fällen von Tod im epileptischen Anfall und nach solchem große fette Nebennieren mit auffällig wenig Mark“, dgl. in einem Falle von kindlicher Eklampsie „allgemein hypoplastische Nebennieren bei besonderer Markarmut“. Die Chromreaktion konnte aus äußeren Gründen nicht ausgeführt werden.

Jedenfalls ist nach den obigen Angaben wohl als sicher anzunehmen, daß die Chromierbarkeit der Markzellen durch Muskelarbeit, wie sie bei Krämpfen geleistet wird, vermindert werden kann. Und unsere Befunde, die wir mit den Krämpfen in ursächlichen Zusammenhang bringen, sind geeignet, die bisherigen Angaben darüber zu bestätigen.

Es war weiter interessant, zu untersuchen, ob eine gewisse Ähnlichkeit der Wirkung des Amylnitrit vom Blute aus besteht mit der Wirkung, die es entfaltet, wenn man es direkt auf die Hirnrinde oder in den Liquor bringt.

Zur Klärung dieser Frage wurde der Versuch gemacht, ob das

¹⁾ Zit. nach Biedl.

Amylnitrit Krämpfe auslöst, wenn es auf die Pia oder auf die Hirnsubstanz geträufelt wird, oder wenn es vom Seitenventrikel aus auf die Hirnsubstanz wirken kann. Wir teilen das Versuchsprotokoll soweit als nötig mit.

Nr. 14. Scheckiges Kaninchen. ♀. ca. 1½ J. alt, groß, kräftig, mehrmals belegt.

3. VIII. Einatmen von 10 Tropfen Amylnitrit. Das Tier reagiert in der gewöhnlichen Weise mit Krämpfen.

4. VIII. Anlegen von Trepanationsöffnungen über beiden Hemisphären von ca. 1-Pf.-Stück-Größe. Da eine ziemlich starke Knochenblutung entsteht, wird die Wunde zunächst verschlossen.

7. VIII. Eröffnung der Wunde, deren Ränder schon ziemlich fest verklebt sind. Es entleert sich etwas trüb seröse Flüssigkeit. Die Kopfschwarte ist mit der Dura verklebt. Die Dura wird abgetragen. Die Pia ist mit einzelnen Granulationen bedeckt. Das Hirn quillt ziemlich stark vor, rechts mehr als links; es pulsiert deutlich.

Auf die Pia wird beiderseits je 1 Tropfen Amylnitrit aufgeträufelt, und das Tier auf den Boden gesetzt. Nach kurzer Zeit zeigt es vorübergehend geringe motorische Unruhe, läuft mehr umher als vorher. Sonst zeigt sich keinerlei Wirkung.

Nachdem das Tier wieder völlig ruhig ist, wird die Pia beiderseits mit einer Lanzette angeritzt und je 2 Tropfen A. auf die Hirnsubstanz geträufelt. Es tritt stärkere motorische Unruhe ein, das Tier macht einen erregten Eindruck; es läuft ständig umher, und zwar stets nach rechts, ähnlich der Reitbahnbewegung. Nach ca. 10 Minuten beruhigt es sich.

¼ Stunde später wird links mit einer Sonde der Balken eröffnet. Man sieht dabei etwas Liquor abfließen, die Vorwölbung des Hirns flacht sich ein wenig ab. An der Sonde entlang werden 3 Tropfen A. in den linken Ventrikel eingeträufelt. Das Tier wird auf den Boden gesetzt. Zunächst bleibt es still sitzen. Die Atmung wird etwas unregelmäßig und beschleunigt, der Herzschlag bleibt gut, ist vielleicht etwas beschleunigt. Bald stellt sich wieder motorische Unruhe ein, das Tier läuft ständig umher, und zwar wieder nach rechts. Der Lauf wird schneller, das Tier fängt an, an Gegenstände anzurennen; es rennt mit dem Kopf in vollem Lauf gegen die Wand, bleibt dann einen Augenblick sitzen, rennt nach rechts weiter, bis es wiederum irgendwo anrennt. Nach 20 Min. wird es ruhiger, läuft langsamer, rennt nicht mehr an, läuft nicht mehr nur nach rechts. Einige Minuten später ist es ganz ruhig, sitzt beim Futter und frißt.

Nach Verlauf einer Stunde wird auch rechts der Balken durchstoßen und an der Sonde entlang beiderseits je 4 Tropfen A. in die Ventrikel eingeträufelt. Es tritt ganz dieselbe Wirkung ein wie nach dem ersten Einträufeln. Auch diesmal wird das Tier nach ca. 20 Minuten ruhiger und hat sich bald danach erholt, läuft gleich zum Futter, scheint Durst zu haben.

Nach weiterem Verlauf von ¾ Stunden werden noch einmal beiderseits je 5 Tropfen A. in die Ventrikel eingeträufelt mit ganz demselben Erfolg. Die motorische Unruhe läßt wieder nach ca. 20 Minuten nach, aber das Tier erholt sich danach bedeutend langsamer. Es sitzt beim Futter, macht Kaubewegungen, frißt aber nicht recht. Es macht einen leicht benommenen Eindruck, reagiert jedoch auf Anfassen mit lebhaften Abwehrbewegungen.

In diesem Zustande wird dem Tiere die Maske mit 12 Tropfen A. aufgesetzt; schon nach 6 Minuten treten große Krämpfe ein. Trotzdem jetzt die Maske abgenommen wird, wird die Atmung schlechter und der Exitus tritt ein.

Bei der Sektion ergab sich nichts Besonderes. Zu bemerken ist, daß der charakteristische Befund der Blutverteilung etwas weniger ausgesprochen war. Die Leber sah mehr braun aus. Mikroskopisch war der Plexus chorioideus sehr blutreich, in der Hirnsubstanz an den Applikationsstellen des A. kleine Nekrosen. Die Thymus war blutreich, die Hypophyse weniger blutreich als in den anderen Fällen. Augenhintergrund o. B. Beim Träufeln auf die Hirnrinde und in die Seitenventrikel wurden also keine Krämpfe hervorgerufen.

Mit Rücksicht auf die eingangs erwähnte „Drucktheorie“ des epileptischen Anfalles und in Hinsicht auf die Angaben Tipples, daß bei trepanierten Kaninchen die Krämpfe nach Amylnitriteinatmung später eintraten und leichter verliefen als bei nicht trepanierten, haben wir Experimente darüber angestellt, ob die Amylnitritkrämpfe durch druckentlastende Operationen zu beeinflussen sind. Wir haben zu diesem Zwecke bei einem Kaninchen eine Trepanationsöffnung von 10-Pf.-Stück-Größe und bei drei Kaninchen 2 Trepanationsöffnungen von je 1-Pf.-Stück-Größe über den Großhirnhemisphären angelegt. Natürlich muß dabei jede Erschütterung möglichst vermieden werden. Am Tage vor der Operation haben wir die Tiere einatmen lassen, um festzustellen, nach welcher Zeit bei ihnen die großen Krämpfe eintraten. Es zeigte sich nun, daß nach der Operation die Krämpfe genau so auftraten wie vorher, bei dem einseitig Trepanierten war dabei kein Unterschied zwischen den beiden Körperhälften zu erkennen. Auch in der Zeit, nach der die Krämpfe ausbrachen, war keine wesentliche Differenz festzustellen. Nur bei einem der doppelseitig Trepanierten begannen die großen Krämpfe 5 Minuten später als vor der Operation.

Bei diesen Versuchen war in Übereinstimmung mit den eingangs erwähnten Angaben anderer Autoren gut zu beobachten, daß bald nach Beginn des Einatmens sich die Pialgefäße stärker füllten; auch Venenpulsationen konnten wir sehen (vgl. Schüller). Das Hirn quoll aus dem Trepanloch hervor, und zwar allmählich so stark, daß die vorher deutlich sichtbaren Hirnpulsationen verschwanden. Nach einigen Minuten ließ die starke Schwellung nach, die Hirnpulsationen kamen wieder. Beim Auftreten von stärkeren Zuckungen wölbte sich das Hirn immer wieder stärker vor, besonders stark beim Ausbruch der großen Krämpfe, sank aber vor Ende derselben wieder ein.

Zweimal haben wir im Anschluß an die Trepanation den Balkenstich ausgeführt, einmal einseitig und einmal doppelseitig, ohne daß bei dem nachfolgenden Einatmen der Ausbruch der Krämpfe in bemerkenswerter Weise hinausgeschoben worden oder der Verlauf derselben wesentlich leichter gewesen wäre.

Nach diesen Versuchen können wir die Angaben Tipples nicht bestätigen. Das Eintreten und der Verlauf der Krämpfe wur-

den bei sonst gleichen Versuchsbedingungen weder durch Trepanation noch durch Balkenstich wesentlich beeinflußt.

Nachdem wir nun gesehen hatten, daß die Amylnitritkrämpfe weder durch direkte Einwirkung auf die Hirnsubstanz noch durch Steigerung des Hirndruckes entstehen, machten wir weiter folgende Versuche zur Klärung der Frage nach ihrer Lokalisation:

Bei einem kräftigen, ausgewachsenen, männlichen Kaninchen, das am Tage vorher auf 12 Tropfen A. in der gewöhnlichen Weise reagiert hatte, wurde das Rückenmark in Höhe des mittleren Dorsalmarkes durchschnitten. Gleich darauf ließen wir das Tier 12 Tropfen A. einatmen. Die Krämpfe traten wie vorher auf in den oberen Extremitäten, in den Hals- und Kopfmuskeln, nicht dagegen in der unteren Körperhälfte. Auch die Erektion blieb aus. Nach Aufhören der Krämpfe ließen wir das Tier noch einmal einatmen, bis unter den beschriebenen Erscheinungen der Exitus eintrat. Der Exitus erfolgte unter einzelnen Konvulsionen, die — wenn auch in geringerem Grade — auch in den Hinterbeinen sichtbar waren.

Bei einem älteren weiblichen Kaninchen in schlechtem Ernährungszustande wurde das Cervicalmark in Höhe des fünften Halswirbels durchschnitten. Danach atmete es 12 Tropfen A. ein und kam nach 5 Min. zum Exitus, ohne Zuckungen in den Extremitäten bekommen zu haben. Konvulsionen wurden bei diesem Tiere nicht beobachtet.

Bei zwei Tieren wurde (zweizeitig) die Rinde der rechten motorischen Region abgetragen. Die Tiere zeigten nach der Abtragung Schwäche und Unsicherheit in den linken Extremitäten, sie torkelten beim Laufen. Nun ließen wir die Tiere A. einatmen und stellten fest, daß die Krämpfe in derselben Weise auftraten wie vor der Operation; kein Unterschied zwischen rechts und links war zu beobachten. Nach den Krämpfen waren die Tiere etwas länger benommen, erholten sich aber doch nach Verlauf einer halben Stunde. Bei den ersten Versuchen, sich aufzurichten, rutschten die linken Extremitäten aus, so daß die Tiere auf die linke Seite fielen. Die Wunde wurde vernäht. Am Tage darauf war die Unsicherheit der linken Extremitäten weniger deutlich.

Bei einem Kaninchen wurde beiderseits die Rinde der motorischen Region abgetragen, und auch bei diesem Tiere traten bei dem gleich danach erfolgten Einatmen Krämpfe auf. Leider ging es im Anschluß an die Krämpfe ein, so daß sein Verhalten beim Laufen nicht beobachtet werden konnte.

Durch mikroskopische Untersuchung wurde später festgestellt, daß sämtliche Rindenabtragungen vollständig und sehr ausgiebig, bis in die weiße Substanz hinein, ausgeführt waren.

Auf Grund dieser Versuche können wir feststellen, daß die Amylnitritkrämpfe beim Kaninchen weder im Rückenmark

noch in der Rinde der motorischen Region lokalisiert sind, und zwar in letzterer weder die tonische noch die klonische Komponente.

Das Protokoll über das eine Kaninchen mit einseitiger Rindenabtragung wollen wir aus besonderen Gründen teilweise kurz anführen.

Nr. 12. Gelbes Kaninchen, ♂, $4\frac{1}{2}$ Monate alt, in gutem Ernährungszustande.

8. VIII. Einatmen von 10 Tropfen A. Große Krämpfe nach 6 Minuten.

10. VIII. Trepanation rechts von 10-Pfg.-Stück-Größe. Einatmen von 10 Tropfen A. Große Krämpfe nach 7 Minuten. Erholt sich etwas langsamer. Naht der Wunde.

12. VIII. Öffnung der verklebten Wundränder. Erweiterung des Trepanloches. Abtragen der Rinde. Danach Unsicherheit in den linken Extremitäten, Einatmen von 10 Tropfen A. Krämpfe wie am 8. VIII. Tier erholt sich ganz gut. Torkelt beim Laufen nach links. Naht der Wunde.

13. VIII. Unsicherheit in linken Extremitäten hat nachgelassen. Einatmen von 10 Tropfen A. Große Krämpfe nach 5 Minuten, rechts wie links. Erholt sich gut, aber langsamer. Nach den Krämpfen die Unsicherheit der linken Extremitäten deutlicher als vorher.

15. VIII. Temperatur $39,4^{\circ}$ C. Einatmen von 10 Tropfen A. Schon nach 3 Minuten große Krämpfe. Temperatur steigt bis $39,6^{\circ}$. Maske abgesetzt. Tier sitzt auf dem Boden, hat noch einzelne Zuckungen, Atmung wird schlechter, Herzschlag langsamer. Nachdem es 7 Minuten frische Luft geatmet hat, bekommt es noch mal einen großen Anfall mit Urinabgang. Nach diesem Anfall sind die Pupillen different, rechts > links, reagieren nicht deutlich auf Licht. Die Temperatur ist 15 Minuten später auf $37,2^{\circ}$ C, nach weiteren 15 Minuten auf $37,0^{\circ}$ C gesunken. Die Unsicherheit links tritt nicht mehr deutlich hervor.

16. VIII. Temperatur $40,3$. Pupillen gleich, reagieren. Einatmen von 10 Tropfen A. Nach $1\frac{1}{2}$ Minute leichte Erektion und Zuckungen. Nach 2 Minuten Maske abgesetzt, bevor die großen Krämpfe ausbrechen. Temperatur steigt nicht weiter. Pupillen gleich, reagieren träger. Nach 15 Minuten Temperatur $37,8^{\circ}$. Tier erholt sich.

An diesem Tier ist bemerkenswert, daß am 13. und 15. VIII. die großen Krämpfe früher eintraten als vorher, und daß am 15. VIII. 7 Minuten nach dem Absetzen der Maske noch ein Anfall kam. Wir halten es nicht für unwahrscheinlich, daß die gesetzte Hirnschädigung eine erhöhte Disposition für die Krämpfe nach sich gezogen hat. Auf die Pupillendifferenz am 15. VIII. wollen wir nur hinweisen, enthalten uns vorläufig eines Erklärungsversuches. Deutlich tritt der starke Temperaturabfall nach dem Einatmen hervor; wir kommen später darauf zurück.

Schließlich haben wir noch Experimente angestellt, um uns die Frage zu beantworten, ob sich Tiere mit experimentellen Störungen im polyglandulären Apparat bei den Amylnitritkrämpfen anders verhalten als normale Tiere. Diese Frage lag ja sehr nahe bei den bekannten Beziehungen von Drüsen mit innerer Sekretion zu Krämpfen beim Menschen, wie sie bei Tetanie, Eklampsie, bei Krämpfen im Verlauf von Idiotie, bei genuiner Epilepsie u. a. bestehen. Wir erinnern an dieser Stelle an die Beziehungen der Epilepsie zu den Generationsdrüsen, an

die Fälle von Epilepsie bei Basedowscher Krankheit, bei Tetanie, bei Erkrankungen der Hypophyse. Ferner erinnern wir an die positiven Organbefunde bei Epilepsiefällen (Ohlmacher, Claus u. v. d. Stricht, Claude u. Schmiergeld, Volland)¹⁾. Wir werden sehen, daß auch die Amylnitritkrämpfe in Beziehung stehen zur inneren Sekretion. Leider konnten wir bei diesen Versuchen aus äußeren Gründen nicht alle Möglichkeiten erschöpfen, die uns wichtig erschienen. Vor allem hätten wir gerne Tiere einatmen lassen, denen die Hypophysis exstirpiert war. Aber leider läßt sich die Exstirpation bei Kaninchen kaum ausführen, und Hunde, bei denen die Exstirpation leichter ist, vertragen wiederum das Amylnitrit zu schlecht, als daß man sie wiederholt einatmen lassen könnte. Auch wäre es wichtig, nach ein- oder doppelseitiger Nebennierenexstirpation und nach Thymusexstirpation zu prüfen.

Wir haben das Verhalten bei Amylnitritinhalation beobachtet 1. bei einem graviden Tier; 2. bei zwei kastrierten (einem männlichen und einem weiblichen); 3. bei zwei thyreoidektomierten, bei denen ein kleiner Rest der Schilddrüse zurückgeblieben war, und 4. bei einem bis auf einen kleinen Rest thyreoidektomierten, bei dem außerdem ein äußeres Epithelkörperchen entfernt war; die inneren Epithelkörper werden bekanntlich bei der Thyreoidektomie mit herausgenommen. Auf den ersten Blick könnte es befremdlich erscheinen, daß wir ein gravid Tier unter dieser Rubrik mit anführen. Die Schwangerschaft ist ja ein physiologischer Vorgang. Andererseits aber ist die innere Sekretion in der Schwangerschaft sicher eine andere als außerhalb der Schwangerschaft. Das beweisen die „Schwangerschaftsveränderungen“ verschiedener endokriner Drüsen. Es findet in der Schwangerschaft eine, wahrscheinlich von den Ovarien ausgehende Verschiebung im Synergismus der inneren Sekretion statt, die von den in Korrelation stehenden Drüsen ausgeglichen werden muß, damit das Gleichgewicht aufrechterhalten werden kann. Daraus erhellt, daß in der Schwangerschaft schon verhältnismäßig geringe endogene oder exogene Ursachen selbst bei sonst guter Konstitution zu Störungen des Gleichgewichts führen können. Bei der großen Abhängigkeit des normalen Ablaufes der psychischen Funktionen von der inneren Sekretion werden sich solche geringste Schwankungen des Gleichgewichts zuallererst auf psychischem Gebiete bemerkbar machen, wie das ja auch in der Tat im Verlauf der Schwangerschaft häufig der Fall ist. Aus diesen Überlegungen heraus halten wir die Anführung des graviden Tieres an dieser Stelle für berechtigt und gehen nun dazu über, einen kurzen Auszug der Protokolle mitzuteilen.

1. Nr. 17. Graubraunes Kaninchen, ♀, groß, kräftig, im 2. Jahre.

Vor ca. 14 Tagen belegt. Temperatur 38,9. Einatmen von 12 Tropfen A. Schon nach 5 Minuten große Krämpfe. Temperatur steigt bis 39,45° C. Die Maske

¹⁾ Zit. nach Redlich.

wird fortgenommen, das Tier auf den Boden gesetzt. Es bekommt noch einmal einen kurzen Tonus und dann Zuckungen im ganzen Körper (Schnauze, Ohren, Extremitäten, Schwanz), auch Urinabgang. Die Pupillen sind sehr weit und reagieren nicht auf Licht. Dieser Zustand dauert 15 Minuten an. Das Tier erholt sich langsamer als nicht gravide. Die Temperatur ist nach $\frac{1}{2}$ Stunde auf 38,85 abgefallen. Bei den ersten Laufversuchen fällt das Tier nach rechts.

Das gravide Tier reagierte also anders als die nicht graviden, insofern als die Krämpfe früher eintraten, länger andauerten und die Erholung langsamer erfolgte. Im übrigen hat das Tier den Eingriff gut überstanden, hat die Jungen (7 an der Zahl) ausgetragen und lebt jetzt noch.

2. Nr. 18. Dunkelgraues Kaninchen, ♂, großes, älteres Tier. Kastriert vor 4 Monaten.

Einatmen von 10 Tropfen A. Nach $1\frac{1}{2}$ Minute Erektion, die bald zurückgeht. Nach 5 Minuten große Krämpfe wie die normalen Tiere. Danach stark benommen, ca. $\frac{1}{2}$ Stunde lang. Erholt sich schwer. Macht nach ca. 40 Minuten die ersten Versuche, sich aufzurichten, dabei rutschen die Vorderbeine seitwärts aus, als wenn sie schlaff gelähmt wären. Erst nach längerer Zeit hat sich das Tier soweit erholt, daß es umherläuft. Die Schlaffheit der Vorderbeine verliert sich allmählich.

Am Tage darauf Einatmen von 8 Tropfen A. Trotz der geringeren Menge A. ist der Verlauf derselbe wie das erstmal. Die Erektion war wieder nur ganz kurzdauernd.

Nr. 19. Dunkelgraues Kaninchen, ♀, großes, älteres Tier. Kastriert vor 4 Monaten.

Einatmen von 10 Tropfen A. Große Krämpfe nach 6 Minuten. Hinterher stark benommen. In diesem Zustand wird das Tier trepaniert, so daß über das Verhalten der Vorderbeine nach dem Erwachen nichts auszusagen ist.

Bei beiden kastrierten Tieren traten die großen Krämpfe früher ein als bei normalen, dauerten nicht länger, aber hinterher waren die Tiere stark benommen, erholten sich viel langsamer, waren durch das A. sichtlich schwerer geschädigt.

Zu erwähnen ist, daß bei dem Tiere Nr. 18 reduzierende Substanz im Urin gefunden wurde, von dem anderen Tiere ging der Urin verloren und konnte nicht untersucht werden.

Bei der Sektion zeigten beide Tiere außer dem bei den normalen Tieren beschriebenen typischen Befunde starke Fettentwicklung und kleines Genitale. Die Hypophyse war vergrößert, die Schilddrüse vielleicht auch etwas. Die Thymus war etwa so groß wie sonst bei 4 Monate alten Tieren, die Nebennieren waren schätzungsweise doppelt so groß wie bei normalen Tieren derselben Größe.

Die Organe des Tieres Nr. 19 wurden mikroskopisch untersucht. Groß- und Kleinhirn boten nichts Besonderes. Der Plexus chorioideus war blutreich und enthielt ziemlich reichlich Bindegewebe. Die Hypophyse war vergrößert, sehr blutreich, zeigte einige kleine Blutungen im Vorderlappen und Vermehrung der eosinophilen Zellen. Die Schilddrüse enthielt wenig Kolloid und war vielleicht etwas vergrößert.

Die Epithelkörperchen waren ohne Befund. Die Thymus erwies sich als nur wenig involviert, zeigte nur geringe Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, aber keine so scharfe Trennung von Rinde und Mark, wie es beim Tier der Fall ist, das noch nicht das Alter der beginnenden Involution erreicht hat, also beim 4 Monate alten Tiere. Die einzelligen Hassalschen Körperchen waren vielleicht etwas vermehrt. Im Pankreas sah man große Langerhanssche Inseln, aber nicht sehr auffällig. Die Vergrößerung der Nebennieren beschränkte sich im wesentlichen auf die Rinde. Besonders beteiligt war die Zona fasciculata. Auch in der Marksubstanz fanden sich kleine Herde von Rindensubstanz. Die Chromierbarkeit war gering. Milz und Leber waren ohne besonderen Befund.

Während unsere Befunde an den übrigen endokrinen Drüsen den sehr zahlreich erhobenen und veröffentlichten Befunden entsprechen, ist unseres Wissens über Untersuchungen des Plexus chorioideus bei kastrierten Tieren noch nichts bekanntgegeben. Es wäre wünschenswert, darauf zu achten, ob die Bindegewebsvermehrung im Plexus chorioideus sich ständig bei kastrierten Tieren entwickelt.

3. Nr. 20. Gelbes Kaninchen, ♀, 5 Monate alt, in gutem Ernährungszustand. Bis auf einen kleinen Rest thyreoidektomiert vor 2 Monaten. Temperatur 38,4° C.

Einatmen von 10 Tropfen A. Abwehrbewegungen — nach 1½ Minuten die ersten Zuckungen — nach 2 Minuten Temperatur 39,1° C — nach 4 Minuten Beginn der großen Krämpfe. Maske wird abgenommen, das Tier auf den Boden gelegt. Die Krämpfe dauern ca. 1 Minute. Dann richtet das Tier sich auf und versucht zu laufen, hat dabei aber noch Zuckungen, besonders in Schnauze, Kopf, Ohren. Das Laufen erfolgt ruckweise durch krampfhaftes Zuckungen vorwiegend in den Hinterbeinen, so daß manchmal die Vorderbeine umknicken. Es läuft nach rechts, hält auch den Kopf etwas nach rechts geneigt. Die rechten Extremitäten sind augenscheinlich schwächer als die linken, der Rumpf zeigt Neigung, nach rechts zu fallen. Die Pupillen sind mittelweit, reagieren auf Lichteinfall. Nachdem das Tier 4 Minuten so verbracht hat, tritt ein großer Anfall ein: Momentaner Tonus, inspiratorischer Schrei, kurzer Atemstillstand, die Augen nach innen verdreht, dann starke klenische Krämpfe. Die Pupillen sind maximal erweitert und lichtstarr. Nach dem Anfall versucht sich das Tier aufzurichten, die Vorderbeine sind wie gelähmt, rutschen seitwärts aus, auf den Hinterbeinen kann es noch sitzen, nach einiger Zeit werden auch diese schwächer, so daß das Tier auf die Seite fällt und sich nicht mehr aufrichten kann. Es liegt auf der rechten Seite und hat noch fortgesetzt einzelne Zuckungen im ganzen Körper, auch im Orbicularis oculi und den Bulbi. Nachdem es ca. 20 Minuten so gelegen hat, werden die Vorderbeine gebrauchsfähiger, so daß es mit dem Vorderkörper aufrecht sitzen kann, während das Hinterteil noch schlaff auf der rechten Seite liegt; es hat dabei immer noch einzelne Zuckungen. Nach weiteren 10 Minuten ist das Tier fähig, sich völlig aufzurichten, die Zuckungen verschwinden mehr und mehr. Die Pupillen sind enger und reagieren wieder. Die Temperatur ist auf 36,5° C gefallen.

Bei diesem Tiere traten also die großen Krämpfe ziemlich früh ein, dauerten aber nicht so lange wie bei normalen, dagegen trat 4 Minuten nach den Krämpfen ohne erneutes Einatmen von A. ein Anfall auf, der manche Ähnlichkeiten mit dem epileptischen Anfall hatte. Danach war das Tier nicht benommen, hatte aber noch längere Zeit einzelne Zuckungen und vorübergehende Lähmung erst der Vorder- und dann der Hinterbeine.

Nr. 21. Gelbes Kaninchen, ♀, 5 Monate alt, in gutem Ernährungszustande. Vor 2 Monaten unter Zurücklassen eines kleinen Restes thyreoidektomiert. Temperatur 37,3° C.

Einatmen von 9 Tropfen A. Nach 1 Minute Erektion — nach 1½ Minuten die ersten Zuckungen — nach 3½ Minuten die Maske fortgenommen. Das Tier wird auf den Boden gesetzt und sitzt still mit krampfhaft von sich gestreckten Beinen, ohne Zuckungen zu haben. Nach Verlauf von 2 Minuten treten Zuckungen in Gesicht und Ohren auf. Eine Minute später versucht es, die Beine anzuziehen und sich aufzusetzen, fällt aber nach rechts zurück. Jetzt zeigen sich auch Zuckungen in den Extremitäten. Die Pupillen sind mittelweit und reagieren. Nach weiteren 2 Minuten tritt ein kurz dauernder Tonus ein, danach werden die Zuckungen stärker. Nach weiteren 2 Minuten (also 7 Minuten nach Abnehmen der Maske) bekommt das Tier einen schweren Krampfanfall mit starkem Zähneknirschen. Die Pupillen sind jetzt sehr weit und lichtstarr. Der Herzschlag ist stark verlangsamt und kräftig. Die Augen sind einwärts gerollt. Nach 2 Minuten läßt der Krampf nach. Das Tier hat noch Zuckungen; wenn man es aufsetzt, kollert es nach rechts und bleibt auf der Seite liegen. (Profuse Urinentleerung.) Dieser Zustand dauert noch 7 Minuten, dann richtet das Tier sich auf. Die Pupillen reagieren wieder. Es sitzt still, hat noch Zuckungen. 4 Minuten später (also 20 Minuten nach Abnahme der Maske) lassen die Zuckungen soweit nach, daß es zu laufen versucht; es läuft unsicher, wie ataktisch. Allmählich erholt es sich. Die Temperatur ist unter 35° C.

Da bei dem Tier Nr. 20, nachdem es 4 Minuten frische Luft geatmet hatte, noch ein Anfall eintrat, hörten wir bei Nr. 21 schon nach 3½ Minuten mit Einatmen auf, also bevor die großen Krämpfe begannen. Auch bei diesem Tiere zeigte sich noch ein Krampfanfall, nachdem es einige Zeit frische Luft geatmet hatte, aber erst nach 7 Minuten, also 3 Minuten später als bei dem ersten. Dies hängt wohl mit der geringen Dosis des eingeatmeten A. zusammen. Wie das erste hatte auch dieses Tier noch längere Zeit Zuckungen.

Charakteristisch für die thyreoidektomierten Tiere ist demnach früheres Eintreten der großen Krämpfe, danach keine erhebliche Benommenheit, statt dessen aber längere Zeit einzelne Zuckungen im ganzen Körper, und besonders nochmaliges Auftreten eines Krampfanfalles nach Zufuhr frischer Luft.

Übrigens haben beide Tiere das Experiment ohne dauernden Schaden überstanden und sind 5 Wochen später beim Versuch einer Thymektomie ad exitum gekommen.

4. Nr. 22. Weißes Kaninchen, ♂, großes, kräftiges, älteres Tier. Bis auf kleinen Rest thyreoidektomiert vor 9 Monaten. Vor 1 Monat das linke äußere

Epithelkörperchen entfernt. Temperatur $38,9^{\circ}\text{C}$. Das Tier war sehr schwer zu fangen, ist überhaupt sehr schreckhaft und macht — wenn man so sagen darf — einen nervösen Eindruck. Einatmen von 12 Tropfen Amylnitrit. Das Tier hält lange den Atem an und muß erst durch künstliche Atmung zu regelmäßigem Atmen gebracht werden, was nach 3 Minuten gelingt. Nach 4 Minuten (also 1 Minute nach regelmäßigem Atmen) Erektion und Beginn der ersten Zuckungen. Nach 10 (7) Minuten große Krämpfe. Maske wird abgesetzt. Der Anfall dauert ca. 1 Minute und verläuft ähnlich wie der 2. Anfall des Tieres Nr. 20. Die Pupillen sind maximal erweitert und lichtstarr. Die Temperatur steigt kurz vor dem Anfall bis $39,0^{\circ}\text{C}$. Nach dem Anfall liegt das Tier wie tot, die Atmung erfolgt vereinzelt, stoßweise, der Herzschlag ist stark verlangsamt. Allmählich wird die Atmung gleichmäßig, der Herzschlag frequenter. Das Tier bleibt schlaff und unbeweglich liegen, wie man es hinlegt, reagiert nicht auf Anfassen. 9 Minuten später macht es noch keine Reflexbewegung beim Niedersetzen. Nach 20 Minuten mißt die Temperatur $37,0^{\circ}\text{C}$. Die Pupillen sind enger, reagieren träge und wenig ausgiebig. Nach 30 Minuten zeigt sich eine Andeutung von Reflex beim plötzlichen Niedersetzen; das Tier liegt noch benommen, mit geschlossenen Augen. Nach 1 Stunde reagieren die Pupillen noch immer träge. Auf Anstoßen hebt es den Kopf, läßt ihn jedoch bald wieder sinken und schläft ein. Noch mehrere Stunden hat es geschlafen, dann aber war es gut erholt und ist heute noch am Leben.

Bei diesem Tiere trat der Anfall etwas früher (7 Minuten nach regelmäßigem Einatmen) ein als bei normalen, dauerte kürzere Zeit (1 Minute), hatte einige Ähnlichkeit mit einem epileptischen Anfall und war gefolgt von länger dauernder Benommenheit und mehrstündigem Schlaf. Nach dem Anfall traten keine Zuckungen mehr auf.

Fassen wir die sich ergebenden Beziehungen der Amylnitritkrämpfe zu innersekretorischen Störungen noch einmal ganz kurz zusammen, so können wir sagen, daß bei diesen sämtlichen Tieren die großen Krämpfe früher eintraten als bei normalen, daß die Schädigung eine stärkere war, die Erholung langsamer erfolgte. Bei dem graviden Tiere dauerten die Krämpfe länger, bei den kastrierten nicht, bei beiden zeigte sich die schwerere Schädigung durch stärkere Benommenheit. Bei den Thyreoid-ektomierten trat nach Einatmen von frischer Luft eine Wiederholung des Anfalles ein, die schwerere Schädigung zeigte sich durch längere Zeit anhaltende choreaähnliche Zuckungen nach den Anfällen. Bei dem thyreoidectomierten Tiere, bei dem außerdem ein Epithelkörperchen entfernt war, dauerte der Anfall nur 1 Minute, die schwerere Schädigung zeigte sich durch längere tiefe Benommenheit und mehrstündigen Schlaf. Bei dem letzten Tiere ähnelte der Verlauf am meisten dem epileptischen Anfall.

Alle bisher mitgeteilten Experimente wurden an Kaninchen ausgeführt. Da Kaninchen ziemlich epileptoide Tiere sind, und z. B. die zuerst bei ihnen ausgelösten Tenner-Kußmaulschen Krämpfe bei Hunden nicht auftraten, so ließen wir auch Hunde Amylnitrit einatmen. Wir

nahmen dazu 3 ausgewachsene große Hunde. Besonders große Tiere wählten wir deshalb, weil wir die nachherige Hypophysenexstirpation in Aussicht genommen hatten. Das hat aber einen Nachteil. Anscheinend kommt es für die Auslösung der Krämpfe darauf an, daß dem Tier eine gewisse Menge A. durch Inhalation in kurzer Zeit beigebracht wird. Nun atmet ja aber ein Kaninchen von 5 Tropfen A. mit jedem Atemzuge im Verhältnis mehr Amylnitrit ein, als z. B. ein 10 mal so schwerer Hund von 50 Tropfen. So traten die Krämpfe bei den Hunden trotz entsprechend größerer Dosen erst nach längerem Einatmen ein¹⁾. Erektion war bei einem Tier etwas angedeutet, bei den anderen nicht festzustellen. Bei zwei Tieren erfolgte noch vor Auftreten der ersten Zuckungen Erbrechen, Urin- und Kotentleerung. Einer der beiden kam bald darauf unter Erstickungserscheinungen ad exitum. Bei der Sektion zeigte sich, daß sich ein größeres Knochenstück in den Kehlkopfingang geklemmt hatte. Das dritte Tier ließen wir 12 Stunden lang vorher hungern, bei ihm traten Würgebewegungen ein. Wie bei den Kaninchen zeigten sich zuerst einzelne Zuckungen in den Vorderbeinen, dann in den Hinterbeinen, die stärker wurden, bis nach ca. $\frac{1}{2}$ Stunde die großen Krämpfe (in einem Falle mit inspiratorischem Schrei) einsetzten. Die Atmung war verlangsamt und tief; der Herzschlag war verlangsamt und kräftig, zeigte eine Andeutung vom Typus des Pulsus respiratorius. Einen Hund ließen wir nach den großen Krämpfen weiter einatmen. Es trat Narkose ein, die Atmung wurde immer langsamer, zuletzt stoßweise, bis sie ganz stillstand. Der Herzschlag war bis zuletzt langsam und kräftig, überdauerte den Atemstillstand ca. $1\frac{1}{2}$ Minuten. Dem dritten Hund nahmen wir nach den großen Krämpfen den Maulkorb ab. Er kam nach kurzer Zeit wieder zu sich und versuchte, sich auf Anruf aufzurichten. Alle Versuche willkürlicher Bewegungen wurden unterbrochen durch Zuckungen, die sich im ganzen Körper noch bemerkbar machten, so daß er beim Versuch, sich aufzurichten, wieder auf die Seite fiel. Erst nach ca. 20 Minuten gelang ihm dies. Er lief nun immer nach rechts im Kreise (Reitbahnbewegung), torkelte dabei an Gegenstände. Nach 10—12 Runden hörte er auf damit und torkelte jetzt hin und her. Nun wurde er nach draußen geführt, in der frischen Luft erholte er sich schneller, der Gang war besser, aber wie ataktisch. Im Stall brach er unter Konvulsionen tot zusammen.

Die Sektionen ergaben im wesentlichen denselben typischen Befund wie bei den Kaninchen.

Im ganzen hatten wir den Eindruck, daß Hunde das Experiment schlechter vertragen als Kaninchen und schwerer durch das Einatmen

¹⁾ Zum Einatmen bedienten wir uns eines mit Billroth-Batist überzogenen Maulkorbes, auf dessen Kuppe ein Luftloch gelassen war. Dies Loch wurde mit Gaze bedeckt und auf diese Gaze das A. getropft.

geschädigt werden. Für unsere Experimente, die wiederholtes Einatmen erforderten, waren sie deshalb nicht zu gebrauchen.

Wir wollen noch kurz eingehen auf das Verhalten der Körpertemperatur bei den Kaninchen. Bei den normalen Tieren stieg die Temperatur zunächst bis zu $1,2^{\circ}\text{C}$ an und fiel nach ca. $\frac{1}{2}$ Stunde zur Norm oder unwesentlich darunter. Bei dem operierten Tier Nr. 12 war die Temperatur am 15. und 16. VIII. erhöht ($39,4^{\circ}$ bzw. $40,3^{\circ}\text{C}$), stieg beim Einatmen wenig oder gar nicht an ($39,6^{\circ}$ bzw. $40,3^{\circ}\text{C}$), fiel aber nach den Krämpfen ganz erheblich ab ($37,0^{\circ}$ bzw. $37,8^{\circ}\text{C}$), um $2,6^{\circ}$ bzw. $2,5^{\circ}\text{C}$. Dies Tier verhielt sich also ebenso wie die durch Wärmestich hyperthermisierten Tiere von Jacobj und Krauss. Krauss sowohl wie Jacobj beobachteten, daß kleine Gaben von Amylnitrit, welche bei normalen Tieren so gut wie wirkungslos waren (in Beziehung auf den Temperaturabfall), bei den hyperthermisierten Tieren eine bemerkenswerte Temperaturniedrigung bedingten. Wir müssen danach annehmen, daß nicht nur nach dem Wärmestich diese Amylnitritwirkung sich zeigt, sondern auch nach irgendwelchen anderen Gehirnschädigungen, und ebenso bei Störungen der inneren Sekretion, wie aus dem Verhalten der Tiere Nr. 20 bis 22 hervorgeht. Während das gravide Tier sich in bezug auf die Temperatur wie die normalen verhielt, hatten die beiden thyreoidektomierten Tiere subnormale Temperatur, die wenig anstieg und dann erheblich abfiel ($2,45^{\circ}$ bzw. $> 2,45^{\circ}\text{C}$). Das thyreoidektomierte Tier, bei dem ein äußeres Epithelkörperchen entfernt war, hatte einen Temperaturabfall von $2,0^{\circ}\text{C}$. Interessant ist, daß sich in diesem Falle ebenso wie hyperthermisierte Tiere auch die (durch Thyreoidektomie) hypothermisierten Tiere verhalten.

Fassen wir das Ergebnis noch einmal kurz zusammen: Durch Amylnitritinhalation werden bei Kaninchen (und auch bei Hunden) Krämpfe hervorgerufen. Diese Krämpfe werden nicht beeinflusst durch druckentlastende Operationen (Trepanation, Balkenstich) und sind nicht lokalisiert in den motorischen Zentren der Hirnrinde noch in denen des Rückenmarks. Der Verlauf der Krämpfe wird wesentlich modifiziert durch Störung der inneren Sekretion. Bei einem Tiere, dem die Schilddrüse mit den beiden inneren und außerdem ein äußeres Epithelkörperchen entfernt waren, haben die Krämpfe ziemliche Ähnlichkeit mit einem epileptischen Anfall. Bei der mikroskopischen Untersuchung findet sich regelmäßig Hyperämie des Plexus chorioideus, der Hypophyse, der Thymus und Schilddrüse und geringe Chromierbarkeit der chromaffinen Zellen der Nebennieren; manchmal, nicht immer, Hyperämie der Epithelkörperchen.

Es fragt sich nun: Wie kommen diese Krämpfe zustande? Die Möglichkeit, daß sie durch Hyperämie entstehen, müssen wir nach den Sektionsbefunden ablehnen. Ebensowenig können wir der Auffas-

sung Tippels beitreten, der sich die Krämpfe in Analogie mit den Tenner-Kußmaulischen Verblutungskrämpfen durch Hirnanämie entstanden denkt. Von einer derartig hochgradigen Anämie, wie sie bei gleichzeitigem Verschluß der beiden Carotiden und Vertebrales eintritt, kann nach den Befunden keine Rede sein. Auch erfolgte vor Eintritt der Krämpfe kein ohnmachtartiges Zusammenbrechen der Tiere, sondern es traten im Gegenteil die Zuckungen vor Eintritt der Bewußtlosigkeit auf und dauerten auch noch an, wenn das Tier nach eingetretener Benommenheit sich wiedererholte. Die Krämpfe begannen nicht mit einem Tonus der Nackenmuskulatur; Opisthotonus trat vielmehr erst ein, nachdem schon tonisch-klonische Zuckungen in den Extremitäten beobachtet waren. Auch sind unseres Wissens bei den Verblutungskrämpfen keine Erektionen gesehen. Weiter läßt sich die lange Dauer, das An- und Abschwellen der Krämpfe mit momentanen Ruhepausen schwer mit einer solchen Auffassung vereinigen. Auch spricht dagegen, daß Verblutungskrämpfe beim Hunde nicht zu erzielen waren. Lewandowsky berichtet, daß es ihm nicht einmal bei Hunden, die sich im Status epilepticus befanden, gelang, durch Verblutung einen epileptischen Anfall auszulösen. Dagegen wurden durch Amylnitritinhalation Krämpfe beim Hunde erzielt. Ebenso unhaltbar ist die Auffassung, als seien die Krämpfe ein Symptom der akut einsetzenden, außergewöhnlichen Drucksteigerung, da durch Druckentlastung sich keine Abänderung im Eintritt und Verlauf der Krämpfe erzeugen ließ. Wir müssen die Hyperämie und Drucksteigerung nicht als ursächliche Momente auffassen, sondern als den Krämpfen nebengeordnete Symptome der Amylnitritwirkung. Übrigens haben nach unserer Ansicht die eingangs angeführten Erklärungen der Amylnitritwirkung auf die Gefäße sicher die eine Schwäche, daß sie nicht verständlich machen, weshalb diese gefäß-erweiternde Wirkung nur in einem bestimmten Bezirk auftritt, in anderen aber nicht. Seitdem Weber gezeigt hat, daß an den Blutverschiebungen der Hirngefäße auch die äußeren Kopfgefäße teilnehmen, und weiter gezeigt hat, daß die Gefäße des Gehirns ihr eigenes Zentrum besitzen, das sich zentralwärts von der Medulla befinden muß, liegt die Möglichkeit nicht so fern, daß die Gefäßwirkungen des Amylnitrits durch Einwirkung auf dieses Zentrum zustande kommen. Andere Zentren für Organe des sympathischen Systems sind ja von Karplus und Kreidl im Hypothalamus und am Infundibulum gefunden. Auch die Erektion bei Amylnitritinhalation muß wohl durch ein cerebrales Zentrum zustande kommen, da sie nach Rückenmarksdurchschneidung ausblieb; ein solches Zentrum, das ja vielfach angenommen wird, würde wahrscheinlich im Mittelhirn liegen. (Steinach.) Erwähnenswert ist, daß Jacoby bei seinen Untersuchungen über die Wirkung der Nitrite auf die Temperatur des Kaninchens, bei denen er Amylnitrit verwandte,

zu der Annahme geführt wurde, daß es sich bei den sogenannten wärme-regulierenden Zentren in erster Linie um nervöse Apparate des Gehirns handle, „die in Beziehung zum sympathischen Nervensystem stehen, und dabei gleichzeitig wohl auch in einer gewissen Beziehung zu den Ventrikeln, vor allem dem III Ventrikel und dem Infundibulum stehen dürften“. Diese Angaben, die allerdings z. T. problematischer Natur sind, weisen also beim Suchen nach dem Angriffspunkt des Amylnitrits auf die Gegend des Hypothalamus hin. Dafür spricht auch das Auftreten von reduzierender Substanz im Urin bei einigen Kaninchen, wenn wir bedenken, daß Aschner die Zuckerausscheidung bei Manipulationen an der Hypophyse auf Reizung des benachbarten Zuckerzentrums im Tuber cinereum zurückführt. v. Cyon beschreibt Krämpfe nach elektrischer Reizung der Hypophyse, die mit den Amylnitritkrämpfen manche Ähnlichkeit haben. Er macht besonders aufmerksam, daß im Verlauf dieser Krämpfe bei männlichen Kaninchen Erektionen auftraten. Auch durchdringende Schreie, Bewegungen des Augapfels und Veränderungen der Pupillenweite führt er an. Die anfangs verlangsamten und verstärkten Herzschläge, vom Charakter von Aktionspulsen, wurden beschleunigt und der Pulsschlag verkleinert. Er fand die Venen überfüllt. Durch direkte Messungen der Blutmengen konnte er feststellen, daß während der Reizung die Blutmenge in der Vena jugularis um $\frac{1}{3}$ und in der Vena thyreoidea um fast das Doppelte vermehrt war. Nach Livon¹⁾ ist nun die Hypophyse selbst unerregbar, und die bei ihrer Reizung auftretenden Veränderungen sind auf Stromschleifen in den benachbarten Hirnteilen zu beziehen. Aschner führte den Nachweis, daß es sich bei diesen Krämpfen nicht um Wirkung der Hypophysenreizung, sondern um die Folge der Reizung der Regio hypothalamica handelte. Ferner ist zu erwähnen, daß bei Hypophysistumoren häufig ähnliche epileptiforme Krämpfe auftreten und daß typische und atypische epileptische Anfälle nicht selten bei Fällen von Dystrophia adiposogenitalis vorkommen, die mit Veränderungen der Hypophyse oder mit Schädigungen an der Hirnbasis in Zusammenhang gebracht werden. Nach diesem allem drängt sich uns die Vermutung auf, daß an der Hirnbasis, wahrscheinlich im Hypothalamus, ein Krampfzentrum existiert. Dieses Krampfzentrum wird durch das Amylnitrit gereizt, und so kommt es zu den beschriebenen Krämpfen. Jedenfalls lassen sich so durch die Annahme, daß der Angriffspunkt des Amylnitrits im Hypothalamus liegt, alle wesentlichen Amylnitritwirkungen (Gefäßwirkung, Temperaturwirkung, Erektionen, Glykosurie, Krämpfe) erklären.

Wir wollen uns eines direkten Vergleichs der Amylnitritkrämpfe mit den epileptischen Krämpfen beim Menschen enthalten. Nach den bis-

¹⁾ Zit. nach Biedl.

herigen Erfahrungen besteht ein zu großer Unterschied zwischen Tier und Mensch gerade auf dem Gebiete der Krämpfe. Aber darauf wollen wir noch einmal ausdrücklich hinweisen, daß sich diese Krämpfe durch Störung der inneren Sekretion erheblich beeinflussen lassen. Auch die Epilepsie zeigt mancherlei Beziehungen zur inneren Sekretion. Redlich z. B. sagt in seinem Referat: „Jedenfalls läßt sich nach dem Angeführten sagen, daß die Drüsen mit innerer Sekretion bei der Epilepsie, mindestens bei der Auslösung epileptischer Anfälle eine nicht unwichtige Rolle spielen.“ Wir möchten auf Grund unserer Beobachtungen annehmen, daß es eine — eventuell vererbare — epileptische Konstitution gibt, die in einer bestimmten Verschiebung im Gleichgewicht der inneren Sekretion besteht. Unter epileptischer Konstitution verstehen wir eine infolge bestimmter, teils physiologischer (z. B. Pubertät), teils pathologischer (z. B. Erkrankung einer Drüse, eine exogene Intoxikation) Reize sich manifestierende Krankheitsbereitschaft, der eine in ganz bestimmter Richtung abgeänderte Korrelation im polyglandulären System mit verminderter Reaktionsbreite diesen Reizen gegenüber entspricht. Gemäß dem entscheidenden Einfluß, den die Tätigkeit der Blutdrüsen auf Entwicklung und Funktion des Zentralnervensystems, und zwar, wie durch Experiment und Klinik hinreichend bekannt, in gesetzmäßiger Weise ausübt, entspricht dieser pathologischen Korrelation im Blutdrüsen-system ein bestimmter Funktionszustand des Zentralnervensystems, der sich in dem, was wir klinisch als Symptome der Epilepsie kennen, äußert.

Literaturverzeichnis.

- Aschner, Archiv f. d. ges. Physiol. **146**, H. 1—3.
 Bernheim, Archiv f. d. ges. Physiol. 1873, S. 254.
 Biedl, Innere Sekretion II. Aufl. 1912/13.
 Bier, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **7**, 333. 1901.
 Binswanger, Die Epilepsie 1913.
 Carl, W., Deutsche med. Wochenschr. 1911, S. 1827.
 v. Cyon, Die Gefäßdrüsen. Berlin 1910.
 Erben, Vergiftungen, klin. Teil, II. Hälfte. Handbuch der Sachverständigen-tätigkeit **7**, Teil I.
 Filehne, Archiv f. d. ges. Physiol. **9**. 1874.
 Fuchs, Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 17.
 Hirschfeld, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Referate und Ergebnisse **4**, 193.
 Hoffmann, Reicherts Arch. 1873, S. 746.
 Jacoby, C., Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **72**, H. 2.
 Ito, Zeitschr. f. orthop. Chir. **52**. 1899.
 Karplus und Kreidl, Archiv f. d. ges. Physiol. **135**, 401. 1910.
 Kocher, Deutsche Zeitschr. f. Chir. **36**f 55.
 Krauss, E., Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **72**, H. 2.
 Kußmaul und Tenner, Ursprung und Wesen der fallsuchtartigen Zuckungen. Frankfurt 1857.

- Lewandowski, Die Funktionen des Zentralnervensystems. Jena 1907.
Luce, Zeitschr. f. Nervenheilk. **14**. 1899.
Mosso, Kreislauf des Blutes im menschlichen Gehirn. Leipzig 1881.
Nawratzki und Arndt, Neurol. Centralbl. 1899, S. 662.
Pick, Über das Amylnitrit und seine therapeutische Anwendung. Diss. Bonn 1874.
— Deutsches Archiv f. klin. Med. **17**, 127. 1876.
Redlich, Die klin. Stellung der sogen. genuinen Epilepsie. Referat. Ges. d. Nervenärzte Hamburg 1912.
Rieger und Toppel, Experimentelle Untersuchungen über die Willenstätigkeit. Jena 1885.
Rössle, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1380.
Rothmann, Neurol. Centralbl. 1912, S. 1287.
Sauerbruch, Centralbl. f. Chir. 1913, Beih. 33.
Schramm, Archiv f. Psych. 1875, S. 317.
Schüller, Berliner klin. Wochenschr. 1874, S. 295.
Steinach, Zentralbl. f. Physiol. **24**, Nr. 13.
Unverricht, Archiv f. Psych. **14**.
— Über die Epilepsie. Sammlg. klin. Vorträge. 1897.
Weber, E., Archiv f. Anat. u. Physiol. 1908.