(Aus dem physiologischen Institut der k. k. Universität Lemberg.)

Über Erregbarkeit der Grosshirnrinde und Auslösbarkeit von Rindenepilepsie unter Einfluss von Schlafmitteln wie nach Verabreichung grösserer Bromgaben¹⁾.

Von

Prof. Dr. **G. Bikeles** und Dr. **L. Zbyszewski**.

Zweck dieser Untersuchungen war die Eruierung des Verhaltens der Erregbarkeitsschwelle wie der Summationsfähigkeit behufs Erzeugung von Jackson'scher Epilepsie beim Hunde unter Einwirkung sei es verschiedener Schlafmittel, sei es grösserer Bromgaben. Von Schlafmitteln kamen zur Anwendung: Chloralhydrat, Amylenhydrat, Dormiol, Natriumveronal, Luminalbatrium, Adalin und Bromural, im ganzen bei 30 Versuchstieren.

Brom gebrauchten wir ausschliesslich als Natriumsalz, und zwar, sei es per os, sei es als Injektion in die Vena cruralis. Brom als einmalige Gabe wurde bei 14 Versuchstieren verabreicht; bei drei derselben wurde zuvor durch 6—9 Tage kochsalzfreie Nahrung gegeben. Ausserdem wurde bei drei anderen Tieren Bromnatrium durch eine Reihe von Tagen (von 5—9) bei gleichzeitiger Kochsalzentziehung verabreicht.

Das Versuchsverfahren war im allgemeinen folgendes: Zunächst wurde beim Hunde die psychomotorische Region der Hirnrinde auf der einen Seite blossgelegt und die Erregbarkeitsschwelle für die hintere und vordere Extremität, eventuell auch für den Orbicularis oculi festgestellt. Dann wurde die Region für die hintere Extremität (in einer Minderheit der Fälle die Region für den Augenschliesser und nur ganz ausnahmsweise die Gegend der vorderen Extremität) sukzessive nach entsprechenden Pausen mit anwachsenden Stromstärken durch eine jeweilige konstante Anzahl von Sekunden (gewöhnlich 30) bis zum Erscheinen eines Anfalls von Rindenepilepsie gereizt. Es sei hier gleich bemerkt, dass in allen Versuchen, in

1) Vorgelegt der Akademie der Wissenschaft. Krakau, am 8. Juni 1914. Erscheint in polnischer Sprache.

denen nicht ausdrücklich die Erzeugung des Anfalles als Folge der Reizung einer anderen Region namhaft gemacht wird, die Reizung in der Gegend der hinteren Extremität statthatte.

Nach der auf diese Weise erfolgten Feststellung der Erregbarkeitsschwelle und der Reaktionsweise des betreffenden Tieres in Form eines Anfalles wurde dem Hunde, sei es eines der erwähnten Schlafmittel und dann in der Regel per os, mittels Sonde, sei es Natriumbromat bald per os, bald per venam verabreicht. In allen Fällen einer Verabreichung per os wurde eine entsprechende Menge von (bei gewissen Hypnotika warmer) Flüssigkeit eingeführt. Nach Ablauf einer entsprechenden Zeit wurde nun abermals das Verhalten der Grosshirnrinde bezüglich Erregbarkeit und Auslösbarkeit von Rindenepilepsie studiert.

Die auf diese Weise erhaltenen Ergebnisse veranschaulichen die einzelnen beigefügten Tabellen.

(Siehe die Tabellen I—IX auf S. 237—247.)

Daraus ersieht man vor allem, dass eine Herabsetzung der Erregbarkeitsschwelle und die Aufhebung der Fähigkeit zur Erzeugung von Jackson'scher Epilepsie nicht immer einander ganz entsprechen. Die Erregbarkeitsschwelle wurde in unseren Versuchen recht auffallend herabgesetzt unter der Einwirkung von Amylenhydrat und Dormiol, durch Amylenhydrat eigentlich noch mehr als durch Dormiol.

So sinkt für die hintere Extremität unter Einwirkung von 7 ccm Amylenhydrat bei drei Versuchstieren die Erregbarkeitsschwelle einmal von 180 auf 135 mm R.-A., beim zweiten Hund von 170 auf 125 mm R.-A., beim dritten Hund von 140 auf 90 mm R.-A. Auch nach 6 ccm Amylenhydrat wird die Erregbarkeitsschwelle für die hintere Extremität von 150 auf 120 mm R.-A. herabgesetzt (und selbst nach Verabreichung von nur 4 ccm desselben Schlafmittels fällt die Erregbarkeitsschwelle von 170 auf 150 mm R.-A.). Nach Verabreichung von 8 ccm Dormiol sinkt die Erregbarkeitsschwelle für die hintere Extremität von 175 auf 120 mm R.-A.; nach Verabreichung von 4 ccm Dormiol bei drei Versuchstieren erniedrigte sich im allgemeinen ebenfalls sichtlich die Erregbarkeitsschwelle, wenn auch nicht so auffallend wie bei Amylenhydrat.

Hingegen vermissten wir in unseren Versuchen nach Verabreichung von Veronal und Luminal (selbst in sehr beträchtlichen Dosen) eine unzweifelhafte Herabsetzung der zuvor konstatierten Erregbarkeitsschwelle (vgl. Tab. IV und V).

Tabelle I.

Ver- such	Erregbarkeitsschwelle	Anfall	Chloralhydrat	Erregbarkeitsschwelle nach Chloralhydrat	Anfall nach Chloralhydrat
I	—	—	2 g (Gewicht: 7500 g)	Hint. Extr. 155 mm R.-A.	Bei 100 mm R.-A. keine Nachwirkung
II	Hint. Extr. 155 mm R.-A. Vord. Extr. 150 mm R.-A.	Bei 135 und 130 mm R.-A. halbseitiger Anfall	1,5 g (Gewicht: 7000 g)	1 Stde. später: Hint. Extr. 160 mm R.-A. Vord. Extr. 150 mm R.-A. [nach dem Anfälle: Hint. Extr. 170 mm R.-A.]	Bei 125 und 100 mm R.-A. keine Spur von einem An- fall. Bei 90 mm R.-A. halbsei- tiger Anfall von der Dauer von 15 Sek.
III	Hint. Extr. 165 mm R.-A. Vord. Extr. 175 (anfangs 150—140) mm R.-A.	Bei 150 mm R.-A. starker, allgemeiner Anfall von der Dauer von 3 Min. und 20 Sek.	+ nachträglich 0,5 g 1,5 g (Gewicht: 5200 g)	37 Min. später: Hint. Extr. 160 mm R.-A. Vord. Extr. 170 mm R.-A. ca. 30 Min. später: Hint. Extr. 150 mm R.-A. Vord. Extr. 150 mm R.-A.	Bei 90 und 80 mm R.-A. keine Nachwirkung Keine Spur von einem An- fall sogar bei 70 mm R.-A.
IV	Hint. Extr. 150 mm R.-A. Vord. Extr. 185 mm R.-A.	Bei 110 mm R.-A. Anfall (halbseitig)	1 g per Rectum (Gewicht: 4300 g)	16 Min. später: Hint. Extr. 135 mm R.-A. Vord. Extr. 145 mm R.-A.	Bei 80 und 70 mm R.-A. keine Nachwirkung

Tabelle II.

Ver- such	Erregbarkeitsschwelle	Anfall	Amylenhydrat	Erregbarkeitsschwelle nach Amylenhydrat	Anfall nach Amylenhydrat
I	Hint. Extr. 180 mm R.-A. (nicht immer) Vord. Extr. 195—190 (200 Spur) mm R.-A.	Bei 175 mm R.-A. starker Anfall	7 ccm (Gewicht: 6500 g)	1 Std. 10 Min. später: Hint. Extr. 135 mm R.-A. Vord. Extr. 145 (150 Spur) mm R.-A.	Bei 130, 110, 90 und 70 mm R.-A. keine Nach- wirkung
II	Hint. Extr. 180—170(nach- her 150) mm R.-A. Vord. Extr. 180 (200 Spur) mm R.-A.	Bei 120 mm R.-A. allge- meiner Anfall von der Dauer von ca. 1 Min. 45 Sek.	7 ccm (Gewicht: 5400 g)	45 Min. später: Hint. Extr. 125 mm R.-A. Vord. Extr. 150 mm R.-A.	Bei 100, 80 und 60 mm R.-A. keine Nachwirkung
III	Hint. Extr. 140 (150—145 Spur) mm R.-A. Vord. Extr. 160 (165 nicht immer) mm R.-A.	Bei 130 mm R.-A. halb- seitiger Anfall, dauernd ungefähr 3 Min.	7 ccm (Gewicht: 8500 g)	35 Min. später: Hint. Extr. 90 mm R.-A. Vord. Extr. 105 mm R.-A.	Bei 50 mm R.-A. keine Spur von einem Anfall
IV	Hint. Extr. 155—150 mm R.-A. Vord. Extr. 150—145 mm R.-A.	Bei 130 mm R.-A. halb- seitiger Anfall	6 ccm (Gewicht: 7200 g)	40 Min. später: Hint. Extr. 120 mm R.-A. Vord. Extr. 125—110 mm R.-A.	Bei 100 mm R.-A. keine Nachwirkung Bei 80 mm R.-A. einige(wen- nige) klonische Zuckungen der hinteren Extr.
V	Hint. Extr. 150 mm R.-A.	Bei 130 mm R.-A. tonische Erscheinungen	5 ccm (Gewicht: 5500 g)	55 Min. später: Hint. Extr. 145 (155—150 schwach) mm R.-A. Vord. Extr. 155(?) mm R.-A.	Bei 100, 80 und 65 mm R.-A. keine Nachwirkung
VI	Hint. Extr. ca. 170 mm R.-A. Vord. Extr. 180—170 mm R.-A.	Bei 150 mm R.-A. (allge- meiner) Anfall von der Dauer von 2 Min.	4 ccm	56 Min. später: Hint. Extr. 150—145 mm R.-A. Vord. Extr. 150 mm R.-A.	Bei 130 und 120 mm R.-A. Anfall (an kontralate- ralen Extremitäten)

Tabelle III.

Ver- such	Erregbarkeitsschwelle	Anfall.	Dormiol	Erregbarkeitsschwelle nach Dormiol	Anfall nach Dormiol
I	Hint. Extr. 175 mm R.-A.	Bei 145 mm R.-A. deutlicher, halbseitiger Anfall	8 ccm (Gewicht: 14500 g)	30 Min. später: Hint. Extr. 120 mm R.-A. Vord. Extr. 90 mm R.-A.	Bei 60 und 40 mm R.-A. keine Nachwirkung
II	Hint. Extr. 150 mm R.-A. Vord. Extr. 160 (165) mm R.-A.	Bei diesem Hunde besteht eine ganz aussergewöhnliche Neigung zu allgemeinen epileptischen Anfällen. Dieselben erfolgen bereits bei blosser Berührung der Hirnrinde	4 ccm (Gewicht: 8500 g)	25 Min. später: Hint. Extr. 125—120 mm R.-A. 35 Min. später: Vord. Extr. 150 mm R.-A.	1 Stde. später: Bei 100 und 80 mm R.-A. keine Nachwirkung Bei 60 mm R.-A. eine zweier- oder dreimal sich wiederholende klon. Zuckung der kontralateralen Extremitäten
III	Hint. Extr. 145 mm R.-A. Vord. Extr. 165—160 mm R.-A.	Bei 130 mm R.-A. ausgesprochener (halbseitiger) Anfall von der Dauer von etwa 4 Min.	4 ccm (Gewicht: 4500 g)	45 Min. später: Hint. Extr. 125 mm R.-A. Vord. Extr. 145 (nur manchmal bis 166) mm R.-A.	Bei 100, 80 und 60 mm R.-A. keine Nachwirkung
IV	Hint. Extr. 145 mm R.-A. Vord. Extr. 150 mm R.-A.	Bei 130 mm R.-A. starker Anfall von der Dauer von ca. 1 Min. 30 Sek.	4 g (Capsul. gelatin.) (Gewicht: 9000 g)	1 Stde. 20 Min. später: Hint. Extr. 100 (110—105 mm R.-A., unregelmässig) Vord. Extr. 130 mm R.-A.	Bei 90 und 75 mm R.-A. keine Spur von einem Anfall
V	Hint. Extr. 135 mm R.-A. Vord. Extr. 150 (160—155 unregelmässig) mm R.-A.	Bei 120 mm R.-A. halbseitiger Anfall	2 g (Capsul. gelatin.) (Gewicht: 4000 g)	1 Stde. 15 Min. später: Hint. Extr. 140 (150 Spur) mm R.-A. Vord. Extr. 150 (160 Spur) mm R.-A.	Bei 120, 100, 80 und 60 mm R.-A. keine Spur von einem Anfall
VI	Hint. Extr. 120 mm R.-A. Vord. Extr. 115 mm R.-A.	Bei 120 mm R.-A. Anfall	2 g (Capsul. gelatin.) (Gewicht: 8700 g)	35 Min. später: Vord. Extr. 115 mm R.-A. 1 Stde. 25 Min. später: Hint. Extr. 100 (105) mm R.-A.	Nach Eintreten von Schlaf waren selbst bei 80 mm R.-A. keine Nachwirkungen

Tabelle IV.

Ver- such	Erregbarkeitsschwelle	Anfall	Veronal (NaVer)	Erregbarkeitsschwelle nach Veronal	Anfall nach Veronal
I	Hint. Extr. 140 mm R.-A. Vord. Extr. 140 (145 Spur) mm R.-A.	Bei 125 (und 130) mm R.-A. halbseitiger Anfall	3 g (Gewicht: 14 000 g)	55 Min. später: Hint. Extr. 135 (140 Spur) mm R.-A. Vord. Extr. 130 (140 Spur) mm R.-A.	Bei 105, 80 und 60 mm R.-A. keine Nachwirkung
II	Hint. Extr. 150—145 mm R.-A. Vord. Extr. 155—150 mm R.-A.	Bei 120 mm R.-A. starker halbseitiger Anfall, dauernd etwa 1 Min. 45 Sek.	1,5 g (Gewicht: 6200 g)	55 Min. später: Hint. Extr. 140 (150—145 Spur) mm R.-A. Vord. Extr. 150—145 mm R.-A. 1 Std. 35 Min. später: Hint. Extr. 145 mm R.-A. Vord. Extr. 150—145 mm R.-A.	Bei 120, 100, 80 und 70 mm R.-A. keine Nach- wirkung
III	Hint. Extr. 135—130 (140) mm R.-A. Vord. Extr. 160 (170) mm R.-A. Orbic. oc. 140—135 mm R.-A.	Tonische Erscheinungen überwiegen. Bei 110 mm R.-A. leichte klonische Zuckungen an der kon- tralateralen hinteren Ex- tremität	0,7 g (Gewicht: 4000 g)	45 Min. später: Hint. Extr. 125 (130) mm R.-A. Vord. Extr. 135—130 mm R.-A.	Bei 120 und 110 mm R.-A. weder tonische noch kio- nische Erscheinungen; dann auch bei 100, 90, 80, 60 mm R.-A. eben- falls ohne Nachwirkung
IV	Hint. Extr. 140 mm R.-A.	Bei 120 mm R.-A. Anfall halbseitig	0,75 g (nicht auf einmal) (Gewicht: 5500 g)	Hint. Extr. 150 mm R.-A. Vord. Extr. 135 mm R.-A.	Bei 120, 110, 100 und 90 mm R.-A. keine Nachwirkung, auch bei 70 mm R.-A. keine Nachwirkung (ein- mal erfolgten bei 70 mm R.-A. Bewegungen un- gewöhnlicher Art)
V	Hint. Extr. 135 mm R.-A. Vord. Extr. 140 mm R.-A.	(Bei 120 mm R.-A. Anfall)	0,3 g (Gewicht: 6200 g) + nachträglich 0,2 g	20 Min. später: Beide Extr. 140—135 mm R.-A. Hint. Extr. 115 mm R.-A. Vord. Extr. 120 mm R.-A.	(Bei 95 mm R.-A. Anfall) Bei 95 und 70 mm R.-A. kein Anfall

Tabelle V.

Vers.	Erregbarkeitsschwelle	Anfall	Adalin	Erregbarkeitsschwelle nach Adalin	Anfall nach Adalin	Bemerkungen
I	Hint. Extr. 200 (210?) mm R.-A. Vord. Extr. 240-230 mm R.-A.	Bei 190 mm R.-A. Anfall von der Dauer von etwa 4 Min.	2 g (Gew.: 6500 g)	1 Stde. 5 Min. später: Hint. Extr. 195-190 mm R.-A. Vord. Extr. 225 mm R.-A.	Bei 180, 150, 120 und 100 mm R.-A. keine Nachwirkung	Schläft
II	Hint. Extr. 260 mm R.-A. Vord. Extr. 245 (250) mm R.-A.	Bei 220 mm R.-A. halbseitiger Anfall von der Dauer von 30 Sek. Bei 210 mm R.-A. allgemeiner Anfall	1 g (Gew.: 4900 g)	35 Min. später: Hint. Extr. 230 (240?) mm R.-A. Vord. Extr. 240 mm R.-A.	Bei 200, 180, 170, 160 und 150 mm R.-A. keine Spur von einem Anfall; nachher bei 120, sogar 100 mm R.-A. keine Spur von einem Anfall	Kein Schlaf

Vers.	Erregbarkeitsschwelle	Anfall	Luminal	Erregbarkeitsschwelle nach Luminal	Anfall nach Luminal	Bemerkungen
I	Hint. Extr. 190 (220, 210) mm R.-A. Vord. Extr. 225-220 mm R.-A. Orbic. oc. 190-185 (200 schwach) mm R.-A.	Anfall (zuerst halbseitig, dann beiderseitig) schon bei 190-185 mm R.-A. (von Orbic. oc.)	1 g (Gew.: 5700 g)	55 Min. später: Hint. Extr. 195 mm R.-A. Vord. Extr. 190 mm R.-A.	Bei 140, 120, 100, sogar bei 70 mm R.-A. keine Spur von einem Anfall	
II	Hint. Extr. 150 mm R.-A. Vord. Extr. 160 (170) mm R.-A.	Bei 130 mm R.-A. deutlicher, allgemeiner Anfall	1 g (Gew.: 6000 g)	24 Min. später: Hint. Extr. 150 mm R.-A. deutlich Hint. Extr. 160 mm R.-A. zweifelhaft Vord. Extr. 170 (175) mm R.-A. 1 Stde. 18 Min. später: Hint. Extr. 130-125 mm R.-A. Vord. Extr. 130 (135 Spur) mm R.-A.	Anfangs (nach 24-30 Min.) bei 130 mm R.-A. halbseitiger (leichter) Anfall; später (nach 1 Stde. 30 Min.) bei 115, 100 und 65 mm R.-A. keine Nachwirkung	

Tabelle VI.

Versuch	Erregbarkeitsschwelle	Anfall	Bromural	Erregbarkeitsschwelle nach Bromural	Anfall nach Bromural	Bemerkungen
I	Hint. Extr. 235 (240 Spur) mm R.-A. Vord. Extr. 235 mm R.-A. Orbic. oc. 210 (220 Spur) mm R.-A.	Bei 200 mm R.-A. Anfall, betreffend nur kontralaterale hint. Extremität. Bei 190 mm R.-A. Anfall, betreffend beide kontralaterale Extremitäten	0,6 g (Gewicht 6500 g)	55 Min. später: Hint. Extr. 215 mm R.-A. Vord. Extr. 215–210 mm R.-A. Orbic. oc. 200 (210 Spur) mm R.-A.	Bei 190 mm R.-A. keine Nachwirkung Bei 180, 170 und 160 mm R.-A. leichte Zuckungen an den Extrem., nur einige Male sich wiederholend Bei 150 mm R.-A. ebenfalls leichte Zuckungen, jedoch von einer Dauer von etwa 20 Sek. Bei 140 mm R.-A. Anfall	(Letzte Reizg. 1½ Stdn. nach Verabreichung von Bromural
II	Hint. Extr. 205 mm R.-A. Vord. Extr. 215 (220 Spur) mm R.-A.	Bei 190 mm R.-A. Anfall (zuerst halbseitig, dann allgemein) von 3,5 Min. Dauer	0,6 g (Gewicht 4500 g)	30 Min. später: Hint. Extr. 205 mm R.-A. Vord. Extr. 215 mm R.-A. Orbic. oc. 200 (205 Spur) mm R.-A.	Bei 180, 170 u. 160 mm R.-A. keine Spur v. ein. Anfall Bei 150 und 140 mm R.-A. leichte Zuckungen (an Gesichtsmuskulatur) von paarmaliger Wiederholg.	Letzte Reizung 1 Stde. 5 Min. nach Verabreichung von Bromural
III	—	—	0,6 g (Gewicht 5000 g)	Hint. Extr. 190 mm R.-A. Vord. Extr. 210 (200) mm R.-A. Orbic. oc. 190–180 mm R.-A.	Bei 190–180 mm R.-A. leichte Zuckungen od. Bewegungen (der vord. kontralater. Extremität) von paarmal. Wiederholung; diesch. hören alsbald auf	Letzte Reizung 1 Stde. nach Verabreichung von Bromural
IV	Vord. Extr. 230 mm R.-A. [Hint. Extrem. 180 mm R.-A.] Orbic. oc. 190 (200) mm R.-A.	Bei 200 mm R.-A. Anfall (halbseitig) von der Dauer von 2 Min.	0,6 g (Gewicht 6200 g)	Vord. Extr. 250 mm R.-A. Hint. Extr. 190 (200?) mm R.-A. Orbic. oc. 220 (230 Spur) mm R.-A. (nach der nachfolgend. Reizung behufs Anfalls)	Bei 180 und 160 mm R.-A. nur ein momentaner Extensionstonus der kontralateralen Extremitäten	Letzte Reizung 1 Stde. nach Verabreichung von Bromural (ausnahmsweise wurde diesmal behufs Erzeugung eines Anfalls die Gegend für die vord. Extr. gereizt)

Keine Schlafwirkung von Bromural

Tabelle VI (Fortsetzung).

Verg.	Erregbarkeitsschwelle	Anfall	Bromural	Erregbarkeitsschwelle nach Bromural	Anfall nach Bromural	Bemerkungen
V	Hint. Extr. 240 (250) mm R.-A. Vord. Extr. 230 mm R.-A. Orbic. oc. 230 mm R.-A.	(Bei 200 mm R.-A. leichter Anfall an kontralateralen Extr.) Bei 190 mm R.-A. deutlicher, halbseitiger Anfall von der Dauer von 1½ Min.	1 g (Gewicht 9500 g)	50 Min. später: Hint. Extr. 230 mm R.-A. Vord. Extr. 210 mm R.-A. Orbic. oc. 205 mm R.-A.	a) Bei 190, 180, 170, 160 mm R.-A. nur momentaner Extensionstonus der kontralateralen Extremitäten b) (Bei Reizung von d. Gegenseite des Orbic. oc.) Bei 150 und 140 mm R.-A. keine Nachwirkung	Keine Schlafwirkung von Bromural Letzte Reizung 1 Stde. 15 Sek. nach Verabreichung von Bromural

Tabelle VII.

Ver-such	Erregbarkeitsschwelle	Anfall	Natrium bromatum	Erregbarkeitsschwelle nach Natrium bromatum	Anfall nach Natrium bromatum
I	Hint. Extr. 150 mm R.-A. Vord. Extr. 160 (bis 175) mm R.-A.	Bei 100 mm R.-A. halbseitiger Anfall von der Dauer von 1 Min. 10 Sek. (Bei 120 mm R.-A. einmal Zuckungen)	3 g per os (Gewicht: 7800 g)	48 Min. später: Hint. Extr. 155—150 mm R.-A. Vord. Extr. 190—180 mm R.-A. [Nach dem Anfall: Hint. Extr. 150 mm R.-A. Vord. Extr. 180—170 (190) mm R.-A.]	Bei 100 mm R.-A. halbseitiger Anfall
II	Hint. Extr. 155 mm R.-A. Vord. Extr. 140 mm R.-A.	(Bei 155 mm R.-A. Anfall ?)	4 g (in zwei Port.) per os (Gewicht: 7600 g)	38 Min. später: Beide Extr. 165—160 mm R.-A.	Bei 160 mm R.-A. Anfall (halbseitig, betref. kontralaterale Extremitäten)

Tabelle VII (Fortsetzung).

Ver- such	Erregbarkeitsschwelle	Anfall	Natrium bromatum	Erregbarkeitsschwelle nach Natrium bromatum	Anfall nach Natrium bromatum
III	Hint. Extr. 160 mm R.-A. Vord. Extr. 160 mm R.-A.	Bei 120 mm R.-A. tonische Erscheinungen; während einer kurzen Weile zeig- ten sich klonische Zuk- kungen, jedoch bei Über- wiegen tonischer Erschei- nungen	5 g per os (Gewicht: 6400 g)	35 Min. später: Hint. Extr. 150—145 mm R.-A. Vord. Extr. 160—150 mm R.-A. [Nach dem Anfall: Hint. Extr. 145 mm R.-A. Vord. Extr. 175—170 mm R.-A.]	Bei 120 mm R.-A. halbsei- tiger Anfall (klonisch)
IV	Hint. Extr. 150 mm R.-A. Vord. Extr. 140 (145) mm R.-A.	Bei 140 mm R.-A. halb- seitiger Anfall	5 g per os (Gewicht: 8000 g)	1 Stde. 10 Min. später: Hint. Extr. 150 mm R.-A. Vord. Extr. 170 mm R.-A.	Bei 150 mm R.-A. halb- seitiger Anfall, dauernd 1 Min. 10 Sek.
V	Hint. Extr. 160 (bis 180) mm R.-A. Vord. Extr. 160 (bis 170) mm R.-A. Orbic. oc. 150 mm R.-A.	Bei 140 mm R.-A. halb- seitiger Anfall von der Dauer von 2 Min. 10 Sek.	5 g per os (Gewicht: 9200 g)	1 Stde. 10 Min. später: Hint. Extr. 155—150 mm R.-A. Vord. Extr. 175 mm R.-A. [Nach dem Anfall: Hint. Extr. 135 mm R.-A. Vord. Extr. 180 mm R.-A.]	Erst bei 80 mm R.-A. ein (leichter) halbseitiger An- fall
VI	Hint. Extr. 210 mm R.-A. Vord. Extr. 235 mm R.-A. Orbic. oc. 240 (260 Spur) mm R.-A.	Bei 190 mm R.-A. ein mäßi- ger Anfall; bei 180 mm R.-A. länger dauernder halbseitiger Anfall. Bei 160 mm R.-A. Anfall mit Beteiligung des Facialis	7 g per os (Gewicht: 5700 g)	1 Stde. 35 Min. später: Hint. Extr. 200 mm R.-A.	Bei 170 mm R.-A. leichter Anfall Bei 160 mm R.-A. ausge- sprochener halbseitiger Anfall Bei 150 mm R.-A. Anfall mit Beteiligung des Facialis

Tabelle VII (Fortsetzung).

Ver- such	Erregbarkeitsschwelle	Anfall	Natrium bromatum	Erregbarkeitsschwelle nach Natrium bromatum	Anfall nach Natrium bromatum
VII	Hint. Extr. 230 mm R.-A. Vord. Extr. 230 mm R.-A. Orbic. oc. 230 mm R.-A.	Bei 225 mm R.-A. Anfall	7 g per os (Gewicht: 7500 g)	1 Stde. 5 Min. später: Hint. Extr. 215–210 mm R.-A.	Bei 190 und 180 mm R.-A. halbseitiger Anfall
VIII	Hint. Extr. 225 mm R.-A. Vord. Extr. 225 (230) mm R.-A. Orbic. oc. 210 (220 Spur) mm R.-A.	Bei 210 mm R.-A. leichte klon. Zuckungen (hier- auf starke tonische Er- scheinungen) Bei 200 mm R.-A. deutlicher halbseitiger Anfall	5 g in die Vena cruralis (Gewicht: 8700 g)	1 Stde. 20 Min. später: Hint. Extr. 235–230 mm R.-A. Vord. Extr. 240 mm R.-A. Orbic. oc. 210 (230–220 schwach) mm R.-A.	(Bei 200 mm R.-A. minimale klonische Zuckungen) Bei 190 mm R.-A. halb- seitiger Anfall von der Dauer von etwa 2 Min.; im Facialis-Gebiet noch durch weitere 40 Sek.
IX	Orbic oc. 230 mm R.-A. Hint. Extr. 245–240 (250 Spur) mm R.-A.	Bei 210 mm R.-A. Anfall (von der Gegend des Orbicularis oculi)	5 g in die Vena cruralis (Gewicht: 4100 g)	1 Stde. 30 Min. später: Orbic. oc. 230 mm R.-A. Hint. Extr. 235 mm R.-A.	Bei 210 mm R.-A. ein halb- seitiger Anfall (Bei diesem R.-A. erfolgt ein Anfall sowohl bei Reizung der Gegend des Orbic. oc. als auch der Gegend der hint. Extr.)
X	Hint. Extr. 250 mm R.-A.	Bei 230 mm R.-A. deut- licher halbseitiger Anfall (die Gegend der hinteren Extremität. wurde gereizt)	5 g in die Vena cruralis (Gewicht: 9000 g)	1 Stde. 15 Sek. später: Orbic. oc. 250–240 mm R.-A. (An der zweiten Hemisphäre)	Bei 230 mm R.-A. ausge- sprochener halbseitiger Anfall (gereizt wurde dies- mal die Gegend des Orbic. oc.)
XI	Hint. Extr. 240 (260–250 Spur) mm R.-A. Vord. Extr. 230 (230 Spur) mm R.-A. Orbic. oc. 220 mm R.-A.	Bei 220 mm R.-A. ein leicht- er, bei 210 mm R.-A. ein ausgeprägter halbseitiger Anfall	5 g in die Vena cruralis (Gewicht: 5000 g)	43 Min. später: Hint. Extr. 235 mm R.-A. Vord. Extr. 240 mm R.-A.	Bei 180 mm R.-A. deutlicher, halbseitiger Anfall

Tabelle VIII.

Ver- such	Erregbarkeitsschwelle	Anfall	Brom (NaBr)	Erregbarkeits- schwelle nach Brom	Anfall nach Brom	Bemerkungen
I	Hint. Extr. 210 (220) mm R.-A. Vord. Extr. 230 (235) mm R.-A. Orbic. oc. 220—215 mm R.-A.	Bei 180 mm R.-A. Anfall, betref- fend kontralaterale Extremitäten. Bei 170 mm R.-A. deutlicher An- fall, halbseitig	5 g in die <i>Vena cruralis</i> (Gewicht: 6000 g)	45 Min. später: Hint. Extr. 210 mm R.-A. Vord. Extr. 220 mm R.-A.	Bei 150 und 140 mm R.-A. ein kurz dauernder Anfall von klonischen Zuckungen an den kontralateralen Extremitäten	6 Tage kochsalzfreie Nahrung
II	Hint. Extr. 205 (220) mm R.-A. Vord. Extr. 220 mm R.-A. Orbic. oc. 230—210 mm R.-A.	Bei 205 mm R.-A. Anfall, halb- seitig	5 g in die <i>Vena cruralis</i> (Gewicht: 7400 g)	40 Min. später: Hint. Extr. 250 mm R.-A. Vord. Extr. 225 mm R.-A. Orbic. oc. 220—210 mm R.-A.	Bei 205 mm R.-A. ein ausgesprochener halbseitiger Anfall	9 Tage kochsalzfreie Nahrung
III	Hint. Extr. 210 mm R.-A. Vord. Extr. 225—220 (230) mm R.-A. Orbic. oc. 240 (250) mm R.-A.	Bei 200 mm R.-A. ein schwacher, bei 190 mm R.-A. ein star- ker, halbseiti- ger Anfall	5 g in die <i>Vena cruralis</i> (Gewicht: 6500 g)	40 Min. später: Hint. Extr. 220 mm R.-A. Vord. Extr. 220 mm R.-A. Orbic. oc. 245—240 mm R.-A.	Bei 180 mm R.-A. ein ausgesprochener halbseitiger Anfall	8 Tage kochsalzfreie Nahrung

Tabelle IX.

Natrium bromatum und kochsalzfreie Nahrung durch mehrere Tage.

Vers.	Erregbarkeitsschwelle	Anfall	Natrium bromatum
I	Hint. Extr. 190 mm R.-A. Vord. Extr. 180 mm R.-A. Orbic. oculi 185-180 mm R.-A.	Bei 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120 und 100 mm R.-A. kein Anfall (nur ein Strecktonus der hinteren Extremität, eventuell verspätet)	Gesamtgabe: Natr. br. 27 g. 3 g täglich durch 9 Tage Kochsalzfreie Nahrung durch 9 Tage (Gewicht: 9000 g)
II	Hint. Extr. 210 mm R.-A. Vord. Extr. 210 mm R.-A.	a) Fehlen jeder Spur eines klonischen Anfalles nach Reizung bei 200, 190, 180, 170, 160, 150 und 140 mm R.-A. (dagegen kommt zum Vorschein eine tonische Verkrümmung des Rumpfes nach derselben Seite und ein Strecktonus der kontralateralen hinteren Extremität). b) Bei 130 mm R.-A. ein leichter halbseitiger, klonischer Anfall von der Dauer von 42-43 Sek.	Gesamtgabe: Natr. br. 21 g. 3 g täglich durch 7 Tage Kochsalzfreie Nahrung durch 8 Tage. (Gewicht: 9200 g)
III	Hint. Extr. 215 mm R.-A. Vord. Extr. 220-210 mm R.-A. Orb. oculi 225 mm R.-A.	Bei 205, 190, 180, 170, 160, 150 und 130 mm R.-A. kein Anfall von klonischen Zuckungen (nur bei 140 mm R.-A. einmal klonische Zuckungen der vorderen kontralateralen Extremität, die aber bald aufhörten). (Bei 180-130 mm R.-A. tonische Erscheinungen an der hinteren kontralateralen Extremität, mehr oder weniger deutlich.)	Gesamtgabe: Natr. br. 15 g. 3 g täglich durch 5 Tage Kochsalzfreie Nahrung durch 6 Tage (Gewicht: 6700 g)

Beachtenswert ist ein analoges Verhalten der Erregbarkeitsschwelle für die peripheren Nerven unter Einwirkung derselben Schlafmittel. In einer Reihe unserer Versuche legten wir nämlich den Nervus ischiadicus der einen Seite bloss (auf Seite der gereizten Hirnrinde) und bestimmten den Rollenabstand, bei dem eben deutliche klonische Zuckungen der Extremität bei Reizung des Ischiadicus zum Vorschein kamen; geraume Zeit nach Verabreichung des entsprechenden Schlafmittels wurde abermals der Ischiadicus gereizt und der Rollenabstand bei erfolgter Zuckung der Extremität notiert.

Es zeigte sich nun, dass bei allen drei Hunden, die je 7 ccm Amylenhydrat erhielten, die Erregbarkeitsschwelle für den Ischiadicus sich ausnahmslos deutlich erniedrigte (von 315—310 mm auf 275 mm R.-A., von 300—290 mm auf 260—**250** mm R.-A., von 270 mm auf 230—**220** mm R.-A.). Nach Verabreichung von 8 ccm Dormiol sinkt die Erregbarkeitsschwelle für den Nervus ischiadicus von 315 mm auf 280 mm R.-A.; nach 4 ccm Dormiol sinkt die Erregbarkeitsschwelle des Ischiadicus einmal von 370 mm auf 330 mm R.-A.; beim anderen Hund bleibt sie unverändert. Bei Verabreichung von Veronal erfolgt hingegen (1,5 g und 3 g) gar keine Erniedrigung der Erregbarkeitsschwelle für den Ischiadicus.

Während die Erregbarkeitsschwelle der psychomotorischen Region nur bei gewissen, d. i. den lipoidlösenden Schlafmitteln recht deutlich ausgesprochen ist, heben die Summationsfähigkeit behufs Erzeugung Jackson'scher Epilepsie auch Veronal, Luminal, sogar Adalin und Bromural auf.

Man könnte von vornherein zur Annahme geneigt sein, dass die Unauslösbarkeit von Rindenepilepsie bei Tieren, die unter dem Einfluss von Schlafmitteln sich befinden, eine der schlafferzeugenden Eigenschaft, also der allgemeinen Herabsetzung der Grosshirnrindenfunktion parallele Erscheinung sei. Bei einer derartigen Annahme würde nun die Aufhebung der Auslösbarkeit von Rindenepilepsie nach Verabreichung erwähnter Schlafmittel nur beim Eintreten einer Schlafwirkung zu erwarten sein. Dies trifft aber keinesfalls zu. Schon die bei manchen Versuchstieren verabreichte Gabe von Veronal war bezüglich Schlafwirkung eine verhältnismässig geringe. Noch auffallender ist das Verhalten in unseren Versuchen mit Bromural; bei fünf Versuchstieren, bei denen wir Bromural verabreichten (0,6 und einmal 1 g), zeigte sich keine Spur von Schlaf, und die Tiere blieben bis zum Schluss des Versuches wach; nichtsdestoweniger aber hörte die Auslösbarkeit von Rindenepilepsie entweder gänzlich auf, oder es wurde dieselbe bedeutend herabgesetzt¹⁾. (Ähnlich wie bei Bromural war das Verhalten nach Verabreichung von 1 g Adalin.)

Man ersieht daraus, dass Schlafwirkung und Unauslösbarkeit von Rindenepilepsie ganz und gar nicht parallel einhergehen, und

1) In einer Reihe späterer Versuche, betreffend Reizwirkung und Lokalisation an der Grosshirnrinde, wandten wir öfters bei Hunden, die eine grosse Neigung zur Rindenepilepsie zeigten, Bromural 0,6 mit sichtbarem Erfolg an.

dass vielmehr die Summationsfähigkeit der Grosshirnrinde, die zur Erzeugung von Rindenepilepsie nötig ist, schon bei kleineren Gaben, die noch keinen Schlaf erzeugen, herabgesetzt wird. Damit gewinnt die klinische Verwendung von Luminal bei Behandlung der Epilepsie, die in neuester Zeit viele Anhänger gefunden hat, eine theoretische Grundlage.

Ganz anders als nach Schlafmitteln ist das Verhalten nach einmaliger Verabreichung von Brom. Unsere Versuche mit Natrium bromatum lassen sich folgendermaassen gruppieren:

A. bei bisheriger kochsalzhaltiger Nahrung einmalige Bromabgabe, und zwar: a) per os bei sieben Versuchstieren, b) als Injektion in die Vena cruralis bei vier Versuchstieren;

B. bei kochsalzfreier Nahrung (in der Dauer von 6—9 Tagen): a) einmalige Bromgabe als Einspritzung in die Vena cruralis bei drei Versuchstieren, b) per os durch eine Reihe von Tagen bei drei Versuchstieren.

In den Fällen nun von einmaliger Bromdarreichung, gleichviel ob per os oder per venam cruralem, bei zuvor kochsalzhaltiger Nahrung bleibt die Auslösbarkeit von Rindenepilepsie im ganzen genommen nicht wesentlich verändert. Man könnte uns bei einigen (Tab. VII) dieser Versuche bei Darreichung per os die Kürze der Zeit — durch unvorhergesehene Zeitknappheit beim Versuch verursacht — für die abermalige Untersuchung der Erregbarkeitsschwelle bemängeln. Allein selbst in diesen Fällen fanden die Untersuchungen behufs Auslösbarkeit der Rindenepilepsie erst später statt und dauerten auch, indem wir von den schwächsten zu wirksamen stärkeren Strömen gradatim und in Pausen fortschritten, ziemlich lange. Ausserdem wurde in der weit überwiegenden Anzahl der Versuche die abermalige Prüfung der Erregbarkeitsschwelle — wie aus der Tabelle ersichtlich — viel später vorgenommen.

In den Versuchen mit Einspritzung von Natriumbromat in die Vene nach vorausgegangener kochsalzfreier Nahrung ist die Wirkung bezüglich Auslösbarkeit von Jackson'scher Epilepsie ebenfalls keine überzeugende; eine deutlichere Herabdrückung in der Auslösbarkeit eines Anfalles ist eigentlich nur in einem Falle (auf 3) vorhanden, also ein recht zweifelhaftes Ergebnis.

Kann man auch nicht das Ergebnis von einer Wirksamkeit oder Unwirksamkeit einer Substanz bei einer gewissen Dosis direkt vom Hund auf den Menschen übertragen, so ist doch immer der Kontrast

zwischen dem Verhalten nach Natriumbromat einerseits und Bromural andererseits sehr auffallend.

Bromural, in den relativ kleinen Dosen von 0,6 g per os gereicht, setzt die Auslösbarkeit der Rindenepilepsie sehr bedeutend herab, resp. hebt dieselbe ganz auf; Natriumbromat dagegen in Gaben von 5 g, direkt in die Blutbahn gebracht, bleibt ohne Wirkung. Wir meinen daher, dass eine einmalige Darreichung von Natriumbromat, wenigstens in der von Ärzten gewöhnlich verordneten Dosis von 2—3 g, auch beim Menschen kaum als wirkliches Sedativum gelten kann.

Natriumbromat in mässiger Gabe zeigte sich in unseren Versuchen nur dann von Einfluss auf die Grosshirnrinde, wenn diese Gabe — selbst per os — durch mehrere Tage (von 5—9) verabreicht worden war (Tab. IX). Während wir bei den übrigen Versuchen mit ganz winzigen Ausnahmen die Erregbarkeit der Hirnrinde und Auslösbarkeit von Jackson'scher Epilepsie vor Anwendung der entsprechenden Substanz und nach Darreichung derselben abermals prüften, haben wir in der letzten Gruppe unserer Versuche die vorhergehende Untersuchung unterlassen. Nichtsdestoweniger überzeugt das übereinstimmende Resultat bezüglich der Nichtauslösbarkeit resp. der bedeutenden Herabsetzung der Auslösbarkeit von Rindenepilepsie nach mehrtägiger Wiederholung mässiger Gaben von Natriumbromat, dass das Fehlen von klonischen Zuckungen als Nachwirkung wirklich die Folge des in dieser Weise dargereichten Natriumbromats ist.

Fragt man, weshalb mässige Gaben von Natriumbromat, durch eine Reihe von Tagen dargereicht, sich wirksamer zeigen, so wäre man von vornherein geneigt, in der grösseren verabreichten Gesamtmenge eine befriedigende Erklärung zu finden. Infolge von Retention von Brom bei tagelanger Darreichung erfolgt jedenfalls eine grössere Anhäufung desselben im Organismus. Wir sind aber der Meinung, dass ausser der Retention von Brom auch noch die Ausscheidung von Chlor [vgl. die Arbeiten von Wyss¹⁾] eine grosse Rolle spielt. Dafür spricht das Verhalten in einem nachträglich ausgeführten Versuch. Bei einem Hunde von 5,5 kg Gewicht injizierten wir in die Vena cruralis eine Lösung von 20 % Natriumbromat, zunächst in der Menge von 10 g Natrii bromati. Nach entsprechender Pause (etwa 25 Minuten) erhielten wir nach Reizung, 30 Sekunden lang,

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 55 S. 263 und Bd. 59.

beim Rollenabstand 200 mm einen heftigen, sehr lange dauernden ($4\frac{1}{2}$ Minuten) allgemeinen epileptischen Anfall, der nach Aufhören sich noch einmal mit ebensolcher Intensität wiederholte. Nachher wurden demselben Hunde noch 5 g Natriumbromat als 20 %ige Lösung in die Vena cruralis eingespritzt. Nach einer Pause von über $\frac{1}{2}$ Stunde wurde die Hirnrinde abermals gereizt, und es resultierte bei 170 mm R.-A. ein deutlicher, den Facialis ebenfalls betreffender, halbseitiger epileptischer Anfall, der 1 Minute dauerte.

Trotzt also einer direkt in die Blutbahn eingeführten Gabe von 15 g Natriumbromat ist die Auslösbarkeit von Rindenepilepsie noch ausgesprochener vorhanden als in den Fällen, in denen wir Natriumbromat durch eine Reihe von Tagen per os einführten. In letzteren Fällen betrug die Gesamtmenge durch 5 resp. 7 Tage 15 und 21 g Bromnatrium; die zurückgehaltene Menge war jedenfalls kleiner. Dabei war das Körpergewicht der Versuchstiere beträchtlich bedeutender als in dem nachträglich ausgeführten Versuch.

Dies weist also darauf hin, dass für die Beeinträchtigung der Funktion der Nervenzelle neben der Anhäufung von Brom im Blute auch die Verminderung des Chlorgehaltes¹⁾ in Betracht kommt.

Zusammenfassung.

1. Herabdrückung oder Aufhebung der Auslösbarkeit von Rindenepilepsie geht nicht immer parallel mit einer Veränderung der Erregbarkeitsschwelle einher.

2. Die Unauslösbarkeit von Rindenepilepsie infolge der Verabreichung von Hypnotika ist nicht notwendig der Ausdruck einer Aufhebung der Rindenfunktion überhaupt oder proportional der Schlafwirkung, sondern zeigt sich bereits bei zur Schlafwirkung nicht ausreichender Dosis im vollständig wachen Zustand des Tieres.

3. Brom in relativ noch mässiger Dosis als einmalige Gabe, sogar als Einspritzung in die Vene, bleibt ohne Erfolg auf Erregbarkeit wie auf die Auslösbarkeit von Rindenepilepsie.

4. Mässige Bromgaben zeigen sich wirksam bei Verabreichung derselben durch eine Reihe von Tagen.

1) Vgl. Wyss, l. c., dann Laudenheim, Neurol. Zentralbl. 1910 S. 461, und Ulrich, Neurol. Zentralbl. 1910 S. 74.