

Das Vorkommen und die Bedeutung des Cholins in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Epilepsie und organischen Erkrankungen des Nervensystems, nebst weiteren Beiträgen zur Chemie derselben.

Von

Dr. **Julius Donath**, Universitätsdozent,
Oberarzt der Nervenabteilung des St. Stephan-Spitals in Budapest.

Mit drei Abbildungen.

(Der Redaktion zugegangen am 18. September 1903.)

In einer anderwärts erscheinenden größeren Arbeit, welche sich mit der direkten Ursache des Krampfanfalles bei der sog. genuinen oder idiopathischen Epilepsie beschäftigt, habe ich die Ansicht entwickelt, daß es sich bei der Epilepsie um zwei Faktoren handelt, die den Krampfanfall bewirken: die gesteigerte Erregbarkeit der Hirnrinde einerseits und eine auf die Hirnrinde ausgeübte Giftwirkung andererseits. Es ist ja selbstverständlich, daß jeder Reiz — sei er mechanischer, chemischer, entzündlicher oder infektiöser Natur — bei genügender Intensität und Andauer auch an einem früher normalen Gehirn einen epileptischen Krampf hervorrufen können. Bei der genuinen Epilepsie aber, welcher ja oft genug ein aus früheren Zeiten herrührender Entzündungsprozeß zugrunde liegen mag, glaube ich, kann man nicht umhin, anzunehmen, daß die Hirnrinde solcher Individuen leichter erregbar ist, sodaß giftige Stoffe — seien sie von außen eingeführt oder seien es normale giftige Stoffwechselprodukte, auf welche sonst ein gesundes Gehirn nicht reagiert — hier leicht einen Krampfanfall hervorrufen können. Es scheint auch, nach den Untersuchungen verschiedener Forscher, daß das Blut (Krainsky, neuestens Ceni), der Schweiß (Cabitto), vielleicht auch der Harn epileptischer Individuen giftig ist. Auch die, besonders nach gehäuften epileptischen Anfällen entnommene Cerebro-

spinalflüssigkeit wurde von Dide und Saquepée¹⁾ sowie von Pelligrini²⁾ giftig befunden.

Ich habe nun eingehende chemische und mikroskopische Untersuchungen mit der durch die Quincke'sche Lumbalpunktion gewonnenen Cerebrospinalflüssigkeit angestellt und gefunden, daß diese bei Epileptikern in der Regel Cholin enthält, und mich ferner durch Tierexperimente überzeugt, daß die die Konvulsionen erzeugende Substanz vornehmlich Cholin ist.

Von Mott und Halliburton³⁾ wurde dieses Alkaloid sowohl im Blut als in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Erkrankungen des Nervensystems gefunden, welche mit Zerstörung des Nervengewebes einhergehen. Vor allem bei progressiver Paralyse und Tabes, dann bei kombinierter Sklerose, disseminierter Sklerose, alkoholischer Polyneuritis, Beri-Beri und auch nach experimenteller Durchschneidung beider Nn. ischiadici bei Katzen. Sie leiten es von dem beim Zerfall der Markscheide freiwerdenden Lecithin ab, bei dessen Zersetzung Cholin abgespalten wird. Das Cholin wurde von ihnen teils auf chemischem Wege nachgewiesen, in der Weise, daß es aus dem Blute⁴⁾ mittels Alkohol extrahiert und dann dessen Platindoppelsalz dargestellt wurde, welches, wie bekannt, aus warm gesättigtem 15%igen Weingeist⁵⁾ in Oktaederform krystallisiert, teils diente

¹⁾ M. Dide et E. Saquepée, Note préliminaire sur la toxicité du liquide cérébro-rachidien dans l'épilepsie. (Société de neurologie de Paris, Séance du 18 avril 1901.)

²⁾ Pelligrini, La tossicita del liquido cerebrospinale negli epilettici. (Riforma medica 1901, Nr. 55.)

³⁾ Mott and Halliburton, The Chemistry of Nerve-Degeneration. The Lancet 1901, April 13.

⁴⁾ Das Cholin wurde zumeist aus Aderlaßblut gewonnen; seltener diente dazu Cerebrospinalflüssigkeit, welche post mortem, und nur in wenigen Fällen in vivo durch Lumbalpunktion entnommen wurde.

⁵⁾ In kaltem 15%igen Weingeist fand ich das Cholinchlorplatinat gänzlich unlöslich, was aus dem Original nicht ersichtlich ist. Hierbei krystallisiert das sonst wasserfreie Platinsalz mit 1 Mol. Wasser. (E. Jahns, Ber. d. deutsch-chem. Gesellsch., Bd. 23, S. 2973.)

ihnen zur Verifikation des Cholins der physiologische Nachweis, indem der Rückstand des alkoholischen Blutextraktes in physiologische Kochsalzlösung aufgenommen und Katzen, Hunden, Kaninchen in die Vena jugularis externa injiziert, den Blutdruck herabsetzte, und zwar hauptsächlich durch Erweiterung der Visceralgefäße. Auch fanden Mott und Halliburton in der Cerebrospinalflüssigkeit von Paralytikern das Eiweiß auf das Dreifache vermehrt und darunter das unter normalen Verhältnissen sonst nicht vorkommende Nucleoalbumin, welches nach ihnen aus den untergegangenen Nissl-Körperchen stammen soll.

Im folgenden will ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen der Cerebrospinalflüssigkeit hauptsächlich der Epileptiker auf Cholin, sowie die mit Cholin angestellten Tierexperimente mitteilen.

I. Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit auf Cholin bei Epilepsie und einigen anderen Krankheiten.

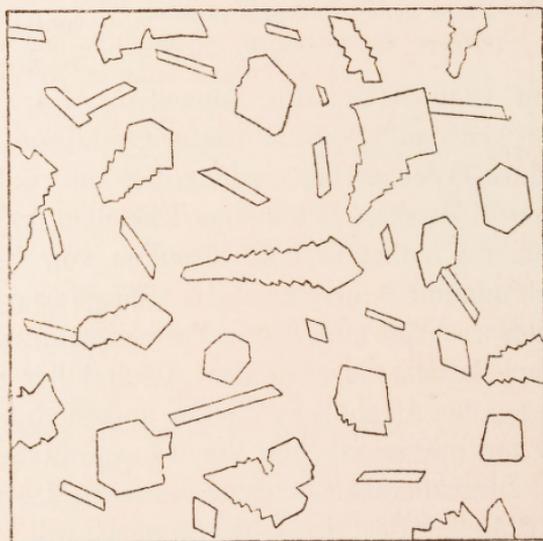
Nach manchen tastenden Versuchen bin ich zu folgender Methode gelangt:

Die den Kranken entnommene Cerebrospinalflüssigkeit wurde in sorgfältig gereinigten sterilisierten Eprouvetten aufgefangen. Die schwach alkalisch reagierende Flüssigkeit wurde mit Salzsäure schwach angesäuert und auf dem Wasserbade zur Trockne eingedampft, wobei unter Schäumen eine leichte Trübung durch ausgeschiedenes Eiweiß entsteht. Der Abdampfrückstand wird stets dunkel (orange gelb bis dunkelbraun), selbst dann, wenn die Flüssigkeit — wie gewöhnlich — krystallklar war und keine Spur von Blut enthalten hat. In letzterem Falle wurde er sogar schwarz. Wahrscheinlich rührt dies von einer leicht oxydablen Substanz her, welche bisher noch nicht mit Sicherheit festgestellt ist. Der Rückstand wird — und davon hängt das tadellose Gelingen der Untersuchung ab — mit **vollständig wasserfreiem** Alkohol erschöpft. In den absoluten Alkohol gehen das neben dem Chlornatrium stets vorhandene Chlorkalium, sowie das — wie ich fand — fast nie fehlende Chlorammonium nicht über,

sondern nur das salzsaure Cholin, frei von jeder Beimengung von Chloralkalien. Versetzt man nun diesen alkoholischen Auszug mit Platinchlorid, das gleichfalls in absolutem Alkohol gelöst ist, dann fällt ausschließlich das Cholinchloroplatinat aus, welches ich noch durch zwei wichtige Eigenschaften identifiziert habe: 1. dessen Leichtlöslichkeit in kaltem Wasser, im Gegensatz zum sehr schwer löslichen Kalium- und Ammoniumplatinchlorid und 2. dessen sehr charakteristische und mikroskopische Krystallformen: sägeförmig gezähnte Krystallgestalten in Form von Lanzenspitzen, Blatt-, Kreuz- oder Rosettenform — letztere drei- oder vierblättrig — mitunter auch strahlen- oder garbenförmig geordnete Nadeln, scharf abgeschnittene Prismen, oder auch sechsseitige rhomische Tafeln. Dieselben sind gelb, oder in sehr dünnen Schichten, wie insbesondere die Nadeln, farblos.

Man stellt sich diese Krystalle dar, indem man einige Tropfen der wässrigen Lösung auf einen Objektträger verdunsten läßt (S. Fig. 1). Auf diese Weise bekommt man nie eine Spur eines Alkaliplatinchlorids zu Gesichte, welches man übrigens an den Oktaeder- und Tetraedergestalten, die zuweilen an den Ecken abgestumpft

Fig. 1.



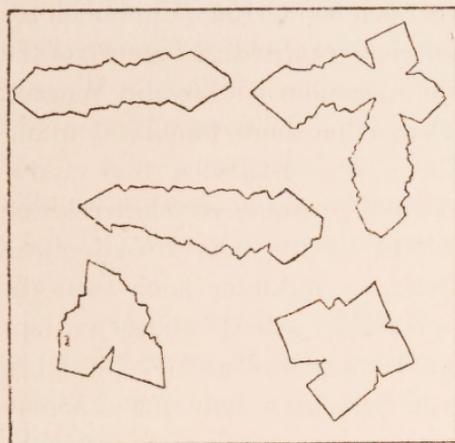
Franz Schm. *Epilepsia genuina*.
(Seibert, Oc. I, Obj. III. 1 : 107.)

sind, leicht erkennen kann. Durch absoluten Alkohol wird also eine vollständige Trennung von den Alkalien erzielt,¹⁾ während dies z. B. bei 99%igem Alkohol nicht mehr gelingt.

¹⁾ Daß durch vollständig wasserfreien Alkohol eine quantitative Trennung des salzsauren Cholins von Kalium- und Ammoniumchlorid erfolgt, so daß die darauffolgenden Fällungen mit alkoholischem Platinchlorid

Diese beiden soeben angeführten Reaktionen finde ich für viel handlicher als die von Mott und Halliburton angegebenen,

Fig. 2.



Franz Schm. *Epilepsia genuina*.
(Seibert, Oc. I, Obj. V. 1 : 305).

nämlich das Auskrystallisieren des Cholinplatinchlorids aus 15^o/_oigem Weingeist in Oktaedern, wobei ich fand, daß neben den unvollkommen ausgebildeten Oktaederformen auch die von mir erwähnten sägeförmig gezähnten Blatt- und Rosettenformen nicht fehlen (S. Fig. 2). Übrigens kann man ja auch durch Auflösen dieses Platinchloridniederschlags in

heißem 15^o/_oigem Weingeist noch diese weitere Reaktion

auf Oktaederkrystalle anstellen. Ein weiteres empfindliches Reagens auf Cholin in wässriger Lösung ist: Phosphorwolframsäure. (Weißer Niederschlag, der aus verdünnten Lösungen unter dem Mikroskop sechsseitige Täfelchen oder Rhomben zeigt). Bedingung dabei ist: Abwesenheit von Chlorkalium und Chlorammonium, mit welchem Phosphorwolframsäure gleichfalls Niederschläge gibt. Dieser Voraussetzung wird entsprochen, wenn nach Auszug mit absolutem Alkohol dieser filtriert und nach Verjagen des Alkohols in Wasser aufgenommen wird. Des umständlichen physiologischen Versuches, mittels intravenöser Injektion Blutdruckherabsetzung zu bewirken, kann man demnach füglich entraten. Bei dieser Gelegenheit will ich erwähnen, daß alle

nur Cholinplatinchlorid ergeben, davon habe ich mich durch 2 Versuche überzeugt:

a) Zu 50 ccm Wasser wurde hinzugefügt 0,16759 g salzsaures Cholin, nebst ein wenig KCl, NaCl und NH₄Cl. Der absolut alkoholische Auszug gab mit Platinchlorid 0,3355 g Cholinplatinchlorid, entsprechend 0,1521 g salzsaurem Cholin. Die mikroskopische Untersuchung ergab ausschließlich Cholinplatinformen, ohne jede Spur von Oktaedergestalten.

b) Ebenso gaben 0,0707 g salzsaures Cholin 0,15349 g Cholinplatinchlorid, entsprechend 0,06955 g salzsaurem Cholin.

meine Versuche, für Cholin nach Art der Pflanzenalkaloide eine charakteristische Farbenreaktion zu finden, gescheitert sind, was in Anbetracht dieses Körpers der Fettreihe mit niedrigem Kohlenstoffgehalt nicht zu verwundern ist.

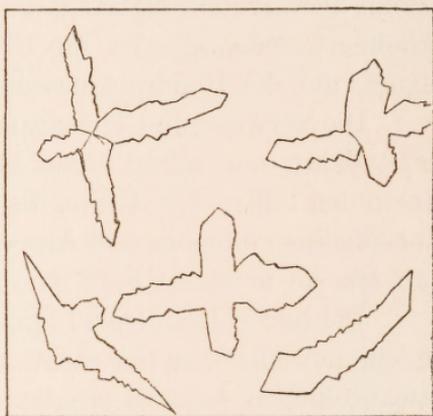
Die Tatsache, daß bei dem geringsten Wassergehalt des Alkohols Chlorkalium und Chlorammonium in Lösung gehen, und der ich zu Anfang meiner Versuche keine Rechnung trug, war die Ursache, daß ich immer neben dem Cholinplatinchlorid auch reichlich Kalium- und Ammoniumplatinchlorid in Lösung bekam, beide letzteren erkenntlich an den Oktaedergestalten.¹⁾

Gleichzeitig wird aber das Cholinchloroplatinat durch den absoluten Alkohol, in dem es vollständig unlöslich ist, quantitativ abgeschieden.

Wenn also Mott und Halliburton²⁾ in einem Falle von

Beri-Beri das Cholin in etwa 20 ccm Aderlaßblut dadurch nachweisen, daß sie dasselbe mit Alkohol mengten, das Filtrat bei 40° C. zur Trockne brachten, den Rückstand in

Fig. 3.



Salzaures Cholinplatinchlorid,
aus reinem, synthetischen Cholin.
(Seibert, Oc. I, Obj. V. 1 : 305).

¹⁾ Ehe ich zu der sicheren Abscheidungsmethode mittels absoluten Alkohols gelangte, versuchte ich statt der Platinfällung das Goldchloridsalz darzustellen. Dieses bot den Vorteil, das Kalium- und Ammoniumchlorid, welche bekanntlich mit Goldchlorid leicht lösliche Doppelsalze bilden, vom Niederschlage fernzuhalten. Doch hat das Cholingoldchlorid den Nachteil, leicht reduziert zu werden, sowie in Alkohol nicht unlöslich zu sein, so daß eine vollständige Abscheidung des Cholins auf diese Weise nicht erfolgt, und kleine Mengen davon werden sich leicht dem Nachweis entziehen. Auch Phosphorwolframsäure, zum qualitativen Nachweis wohl geeignet, empfiehlt sich nicht zur quantitativen Bestimmung wegen der umständlichen Prozeduren, welche zur Isolierung des Cholins aus dieser Verbindung notwendig sind.

²⁾ Mott and Halliburton, Note on the blood of a case of Beri-beri. Brit. med. Journ. 1899, jul. 29.

physiologische Kochsalzlösung aufnahmen und durch Injektion in die Vena jugularis externa bei Katzen ein Sinken des Blutdrucks bewirkten, so kann nach meinen obigen Ausführungen kein Zweifel darüber sein, daß in diesem alkoholischen Blutextrakt neben dem Cholin auch Kalium und vielleicht auch Ammoniumsalze vorhanden waren, und von ersteren wissen wir, daß sie in die Blutbahn gebracht den Blutdruck erst steigern und dann vermindern, also dieselbe Wirkung wie das Cholin hervorrufen, während die Ammoniumsalze den Blutdruck erhöhen. Jedenfalls ist die Gegenwart dieser Alkalisalze geeignet, auf die Blutdruckmessungen störend einzuwirken.¹⁾

Die verwendete Cerebrospinalflüssigkeit war in der Regel krystallklar, nur selten etwas blutig gefärbt. Etwas trübe war sie in den Fällen von Meningitis basilaris tuberculosa, Meningo-Encephalitis gummosa und Abscessus cerebri, sehr stark getrübt sah ich sie in einem Falle von Meningitis ex otitide purulenta.

Die hier gewonnenen Liquormengen betragen 12—85 ccm. In einem Falle konnten nicht mehr als etwa 5—6 ccm eines etwas blutigen Liquors erhalten werden; in selteneren Fällen kommt selbst bei wiederholten Punktionen in verschiedener Höhe der Lumbalwirbelsäule kein Tropfen zum Vorschein, obgleich man bestimmt im Subarachnoidalraum sich befindet, wohl infolge Vorlagerung der Cauda equina, Verwachsungen der Rückenmarkshäute, Spärlichkeit der Flüssigkeit u. dgl.

¹⁾ Nach der neuesten einschlägigen Mitteilung von Mott (A discussion on the pathology of nerve degeneration. 70th. Meeting of the British medical Association, Manchester 1902. Brit. med. Journ. 1902, S. 925), welche nach Beendigung dieser Arbeit erschien, wird diese Fehlerquelle dadurch vermieden, daß das auf Cholin zu prüfende Blut mit dem 6—8fachen Volumen absoluten Alkohols gemengt, filtriert, bei 40° C. eingetrocknet, der Rest noch dreimal nacheinander in absolutem Alkohol aufgenommen, filtriert und eingedampft wird. Die letzte alkoholische Lösung wird mit 10%igem alkoholischen Platinchlorid gefällt und der Niederschlag mit absolutem Alkohol dekantiert. Dieser Niederschlag wird in 15%igem Weingeist gelöst, filtriert und auf dem Uhrglas bei 40° C. eingedunstet. Dann sieht man bei schwacher Vergrößerung die oktaedrischen Cholinplatinchloridkrystalle. 5 ccm normales Menschenblut gibt nur hier und da solche Krystalle, so daß ein solches Resultat praktisch als negativ angesehen werden darf.

Zum qualitativen Cholinnachweis wurden 10—20, zum quantitativen mindestens 30 ccm verwandt.

Die bei 65 Kranken gewonnene Cerebrospinalflüssigkeit wurde in der Regel mittels des Platindoppelsalzes, seltener mittels des Phosphorwolframsäureniederschlags auf Cholin untersucht. Bei den quantitativen Bestimmungen wurde das Cholin als $C_5H_{15}NO_2$ berechnet.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß

in 18 Fällen von genuiner Epilepsie		der Cholinbefund positiv war	15 mal ¹⁾
» 3 » »	Jacksonscher Epilepsie »	» » »	3 » ²⁾
» 1 Falle »	syphilitischer Epilepsie »	» » »	1 »
» 3 Fällen »	Dementia paralytica »	» » »	2 »
» 2 » »	Tabo-paralysis »	» » »	1 »
» 15 » »	Tabes dorsalis »	» » »	10 » ²⁾
» 3 » »	Lues cerebri »	» » »	3 »
» 2 » »	Tumor cerebri »	» » »	2 »
» 2 » »	Abscessus cerebri »	» » »	2 »
» 1 Falle »	Encephalomalacie »	» » »	1 »
» 1 » »	Spina bifida »	» » »	1 »
» 1 » »	Myelitis e compressione »	» » »	1 »
» 1 » »	Coccygodynia »	» » »	0 »
» 2 Fällen »	Hysterie »	» » »	0 »
» 3 » »	Hystero-Epilepsie »	» » »	1 »
» 1 Falle »	Hydroceph. chron. »	» » »	1 »
» 1 » »	Sclerosis cerebrosp. multiplex »	» » »	0 »
» 1 » »	Polyneuritis alcoholica »	» » »	1 »
» 3 Fällen »	Neurasthenie »	» » »	1 »

Bemerkenswert ist, daß bei genuiner, Jacksonscher und syphilitischer Epilepsie der Cholinbefund ebenso positiv war (in zusammen 22 Fällen 19 mal), wie zumeist bei den organischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, bei denen letzteren ein Untergang von Nervengewebe und somit ein vermehrtes Freiwerden von Lecithin und Abspaltung von Cholin angenommen werden muß. Auch dürfte die in der Cerebrospinalflüssigkeit sich anhäufende Cholinmenge proportional der Intensität des nervenzerstörenden Prozesses sein. Wenn sich auch dies aus den 10 quantitativen Cholinbestimmungen, welche ich in der Tabelle anführe, nicht direkt

¹⁾ Darunter wurden 5 Individuen 2—3mal, zusammen 11mal pungiert mit 9mal positivem Befund.

²⁾ Darunter 1mal Lecithin.

ergibt, so mag dies an den geringen absoluten Mengen liegen, welche hier gewogen wurden. Handelte es sich doch im ganzen um 8–15 mg Cholin! Aus diesem Grunde konnte auch zur Identifizierung des Cholins an keine Platinbestimmung gedacht werden. Hier konnten nur das oben angeführte Verhalten gegen Reagentien und das Mikroskop zum Ziele führen.

Bei dieser Gelegenheit will ich besonders den Fall von Encephalomalacie hervorheben, bei welchem Kranken durch einen akut verlaufenden Zerstörungsprozess in den Zentralwindungen und in der Broca-Windung ein schwerer Status epilepticus mit Jacksonischem Typus zustande kam. Der während des tagelang dauernden Status epilepticus zu therapeutischen Zwecken entnommene Liquor zeigt mit Phosphorwolframsäure exquisite Cholinformen.

Auf der anderen Seite war der Cholinbefund in beiden Fällen von einfacher Hysterie negativ, desgleichen in je 3 Fällen von Hystero-Epilepsie und Neurasthenie 2 mal negativ. Auch in dem Falle von Coccygodynie und multipler Sklerose war der Befund negativ.

Allerdings gibt es Ausnahmefälle von Hystero-Epilepsie, die Übergänge darstellen und wo die Unterscheidung von der idiopathischen Epilepsie sehr schwierig, ja unmöglich sein kann. Daß ich gerade das Cholin als diejenige giftige Substanz aussprechen muß, welche vorzugsweise bei der Auslösung des Krampfanfalles beteiligt ist, wird aus meinen Tierversuchen hervorgehen. Dabei zeigt es sich, daß das chemisch reine Cholin bei weitem giftiger ist, als in den Lehrbüchern ganz allgemein angenommen wird, und daß es ganz besonders heftig reizende Wirkungen auf die Hirnrinde entfaltet, in welcher letzterer Richtung bisher von keiner Seite Versuche angestellt worden sind. Und doch haben schon Brieger¹⁾ sowie Cerevello²⁾ die Giftigkeit des Cholins

¹⁾ L. Brieger, Über Ptomaine. Berlin 1885. S. 27–38.

²⁾ V. Cerevello, Sur l'action physiologique de la neurine. Archives italiennes de biologie, 1886.

und Neurins nachgewiesen. Nach Brieger kommt es aber bei Kaninchen nur bei tödtlichen (subkutan injizierten) Dosen von Cholin (0,5 g auf 1 kg Tier) zu starken klonischen Krämpfen, worauf die Tiere bald zugrunde gingen.

II. Anderweitige Bestandteile der Cerebrospinalflüssigkeit.

Gelegentlich meiner Arbeiten mit der Cerebrospinalflüssigkeit stellte ich auch einige qualitative Untersuchungen an, über die ich kurz berichten will.

In der Cerebrospinalflüssigkeit finden sich bekanntlich als anorganische Bestandteile stets Chlornatrium vor, welches weitaus die größte Menge der fixen Bestandteile bildet, sowie Kalium (intensive Flammenreaktion). Ich fand ferner Ammoniak und Phosphorsäure (mittels salpetersauren Ammonmolybdats). Letztere vermutete ich schon als Spaltungsprodukt des Lecithins, ersteres als mögliches Derivat des Cholins. Diese Annahme bezüglich des Ursprungs des Ammoniaks erwies sich wohl als unrichtig, wie ich gleich aufführen werde, doch ist Ammoniak ein ziemlich regelmäßiger Bestandteil. Überall, wo auf Kalium, Ammoniak und Phosphorsäure untersucht wurde, wurden sie auch nachgewiesen; nur in 2 Fällen (Nr. 7 und 8) wurde mittels des Neßlerschen Reagens kein Ammoniak gefunden, was ich um so nachdrücklicher hervorheben will, weil es gerade 2 Epileptiker betrifft. Man kann also nicht annehmen, daß das Ammoniak, welches ich als einen nahezu ständigen Bestandteil der Cerebrospinalflüssigkeit fand, als die den Krampfanfall auslösende Substanz zu betrachten sei. Auch kann das hier vorkommende Ammoniak nicht als ein Spaltungsprodukt des Cholins angesehen werden, da nach meinen Untersuchungen Cholin in verdünnter Lösung, weder beim Kochen mit Wasser, noch mit Kalilauge oder Barythydrat, Ammoniak oder Trimethylamin entwickelt.¹⁾

¹⁾ In einer neueren Arbeit hat E. Zdarek (Ein Beitrag zur Kenntnis der Cerebrospinalflüssigkeit, Diese Zeitschr., Bd. XXXV, Heft 3) in der Cerebrospinalflüssigkeit bei der qualitativen Untersuchung der wasserlöslichen Asche Kohlensäure, Chlor, geringe Menge Schwefelsäure, Spuren

In 2 Fällen (Tabes dorsalis und Jacksonsche Epilepsie) fand ich Lecithin, einen gleichfalls vor mir nicht angegebenen Bestandteil, der aber wahrscheinlich pathologisch ist und auf einen raschen Zerfall von Nervensubstanz hindeuten dürfte.

Ich fand ferner ein bedeutendes Reduktionsvermögen der Cerebrospinalflüssigkeit für kalische Kupferlösung beim Kochen, desgleichen für ammoniakalisches Silbernitrat und kalisches Wismuthsubnitrat. Dagegen gibt Ferridcyankalium + Eisenchlorid damit kein Berlinerblau.

Was die Natur dieser reduzierenden Substanz anlangt, so wird sie von Halliburton für Brenzkatechin, von Nawratzki¹⁾ für Traubenzucker erklärt. Letzterer bestimmte denselben im normalen Liquor des Kalbes zu 0,0461^o/_o, also etwas weniger als im Tierblut (0,1—0,2^o/_o), doch scheint das Vorkommen des Traubenzuckers durchaus nicht konstant zu sein. Bei Hirntumoren wurde von Quincke regelmäßig Zucker gefunden, von Lenhartz²⁾ jedoch nie. Dagegen vermißte ihn Quincke³⁾ bei entzündlichen Prozessen. In der hydrocephalischen Flüssigkeit wurde dieselbe von Covazzini⁴⁾ nachgewiesen und wieder von anderen Untersuchern vermißt. Schaefer⁵⁾ fand fast durchweg ohne Unterschied der Schwachsinsformen, die darauf untersucht wurden, mit der Nylanderprobe positiven Ausfall. Zdarek (l. c.) fand ebenso wie Th. Panzer⁶⁾ 0,1^o/_o rechtsdrehenden Traubenzucker.

von Phosphorsäure, ferner Kalium und Natrium gefunden; die wasserunlösliche Asche enthielt hauptsächlich Kohlensäure und Calcium neben wenig Magnesium, Spuren von Phosphorsäure und Eisen. Das Ammoniak in der ursprünglichen Cerebrospinalflüssigkeit scheint seiner Aufmerksamkeit entgangen zu sein.

¹⁾ Nawratzki, Diese Zeitschr. 1897.

²⁾ Lenhartz, Münchner med. Wochenschr. 1896, 89.

³⁾ Quincke, Berliner klin. Wochenschr. 1895, Nr. 41.

⁴⁾ Covazzini, Zentralblatt f. Physiologie. 1896, Bd. 6.

⁵⁾ Schaefer, Über das Verhalten der Cerebrospinalflüssigkeit bei Dementia paralytica und einigen anderen Formen des Schwachsins. Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie. 59. Bd., 1. Heft, S. 96—97.

⁶⁾ Panzer, Zur Kenntnis der Cerebrospinalflüssigkeit. Wiener klin. Wochenschr. 1899, Nr. 31.

Die Eiweißprobe mit Essigsäure + Ferrocyankalium fand ich stets positiv.¹⁾

Zur Prüfung der Cerebrospinalflüssigkeit auf das dem Cholin chemisch und, wie ich später zeigen werde, auch toxikologisch nahestehende Neurin lag keine Veranlassung vor. Bekanntlich unterscheidet sich das Cholin, d. i. Trimethyloxäthylammoniumoxydhydrat, $\text{CH}_2(\text{OH}), \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3, \text{OH} = \text{C}_5\text{H}_{15}\text{NO}_2$ um das Plus der Elemente von 1 Mol. Wasser vom Neurin, d. i. Trimethylvinylammoniumoxydhydrat $\text{CH}:\text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3, \text{OH} = \text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}$. Diese beiden Basen, welche man früher für identisch gehalten und noch später häufig verwechselt hat, lernte man durch Bayer und Brieger scharf von einander unterscheiden. Die genauen Untersuchungen von Gulewitsch²⁾ ergaben, daß das vollkommen frische Ochsengehirn kein Neurin enthält, dagegen ergibt sowohl der mäßige Auszug des Gehirns als der mit Natriumalkoholat behandelte alkoholische Extrakt desselben ausschließlich Cholin. Dieser Forscher wies auch nach, daß das von Liebreich beim Kochen des von diesem entdeckten Protagens mit Barytwasser nicht Neurin, sondern Cholin ergibt, wie auch das Neurinplatinchlorid beim Umkrystallisieren aus heißem Wasser unverändert bleibt und nicht, wie Liebreich behauptet hat, unter Aufnahme der Elemente von 1 Mol. Wasser in Cholin übergeht. Auch können mit Salzsäure versetzte Lösungen von Cholinchlorid eingedampft, oder verdünnte Cholinlösungen mit Barythydrat gekocht oder mit Natriumalkoholat behandelt werden, ohne daß sich Neurin bilden würde. Auch das nach den Untersuchungen von

¹⁾ Nachdem diese Arbeit schon längst abgeschlossen war, erschienen die interessanten Mitteilungen von Widal, Sicard und Ravant, sowie von G. Guillain und V. Parant (beide in *Revue Neurologique* 1903, Nr. 8), daß bei progressiver Paralyse und überhaupt bei meningitischen Prozessen außer dem normalerweise vorkommenden Globulin (fällbar durch gesättigte MgSO_4 -Lösung) auch Serumalbumin gefunden wird (nach dem Filtrieren durch Erhitzen gerinnbar). Auch ist dann die Gesamtmenge der Eiweißkörper vermehrt.

²⁾ Wl. Gulewitsch, Über Neurin und einige Verbindungen. Diese *Zeitschr.*, Bd. XXVI; Derselbe, Über Leukomatine des Ochsengehirns, *ibidem*, Bd. XXVII.

Brieger erst spät im Laufe der Fäulnis auftretende Neurin, welches dieser Forscher aus dem im ersten Anfang erscheinenden Cholin durch Abspaltung von 1 Mol. Wasser ableitet, konnte keine Analogie zu den Verhältnissen der Cerebrospinalflüssigkeit bieten. In der Tat fand auch Halliburton kein Neurin in derselben. Zu demselben Ergebnis gelangten Sowton und Waller¹⁾ auf physiologischem Wege; denn Neurin hebt das elektromotorische Vermögen der Nerven auf, Cholin dagegen nicht, desgleichen die Cerebrospinalflüssigkeit. Daraus folgern sie, daß diese kein Neurin enthält. — Doch würde ein Nachweis des Neurins im Platinchloridniederschlag keine Schwierigkeit bieten, denn nach der Lösung des Cholinplatinchlorids in wenig Wasser würde das schwerlösliche Neurinplatinchlorid nebst dem Kalium- und Ammoniumplatinchlorid zurückbleiben. Die heißwässrige Lösung dieser Salze, mit Schwefelwasserstoff zersetzt, filtriert, eingeengt, alkalisch gemacht und mit Chloroform geschüttelt, würde das Neurin in das Chloroform übertreten lassen.

III. Untersuchung des Harns und des Blutes auf Cholin.

Zur Entscheidung der Frage, ob Cholin nach intracerebraler oder intravenöser²⁾ Einverleibung in den Harn übergeht, trachtete ich eine Methode auszuarbeiten, welche den Nachweis von Cholin im Harn gestattet. Zu diesem Zweck ist Platinchlorid wegen der großen Mengen, welche zum Fällen benötigt werden, ungeeignet, denn selbst der absolut alkoholische Auszug des Harns verbraucht viel davon, da viele darin lösliche und durch Platinchlorid fällbare Substanzen davon aufgenommen werden. Dagegen kommt man mit Phosphorwolframsäure zum Ziele: Der mit etwas Salzsäure angesäuerte Harn wird zur Trockne eingedampft, mit absolutem Alkohol ausgezogen, filtriert, wieder eingedampft, in Wasser aufgenommen, mit Salzsäure und wässriger 10⁰/₀iger Phosphorwolframsäure gänzlich gefällt, wobei gewöhnlich eine grünlich-violette Färbung entsteht. Dieser Niederschlag wird auf dem Filter mit salzsäurehaltigem Wasser gewaschen, hierauf der Niederschlag in ein hohes Becherglas

¹⁾ Sowton and Waller, Journal of physiology, Supplement.

²⁾ Vgl. die folgenden Versuche.

gespült und mit fein pulverisiertem Barythydrat behandelt. Nach kurzer Zeit wird dieses Gemenge abfiltriert und das Filtrat mit Kohlensäure gesättigt. Hierauf wird wieder filtriert und zur Trockne eingedampft, wieder mit absolutem Alkohol aufgenommen und schließlich mit alkoholischem Platinchlorid gefällt.

Auf diese Weise konnte ich in 100 ccm normalem Menschenharn, zu dem 2 mg salzsaures Cholin hinzugefügt waren, dasselbe unter dem Mikroskop nachweisen. 3—7 cg salzsaures Cholin, welche 4 Hunden teils intracerebral, teils intraveniös injiziert wurden, konnten im Harn nie nachgewiesen werden. Es scheint also, daß das Cholin im Blut verbrannt wird. Auch Mott und Halliburton konnten das Cholin im Harn nicht auffinden.¹⁾

Auch will ich hier anführen, daß ich in 45 ccm normalem Rinderblut gleichfalls kein Cholin fand. Wird also Cholin in einer solchen oder gar noch geringeren Menge Blutes gefunden, so muß dies wohl als pathologisch angesehen werden. Halliburton konnte bei progressiver Paralyse oft in 10 ccm Aderlaßblut das Cholin chemisch nachweisen. Dagegen kann Cholin in größeren Mengen von Ochsenblut nachgewiesen werden, wie dies bei der großen Verbreitung seiner Muttersubstanz, des Lecithins, im Organismus, welches ja nicht nur im Gehirn, in den Nerven, sondern auch im Blut, Sperma usw. vorkommt, vorauszusehen war. Auch ist dieser Nachweis Marino-Zucco und F. Martini²⁾ gelungen; nur bezeichnen diese Verfasser irrtümlich das gefundene Cholin als Neurin, was aus der von ihnen hervorgehobenen Leichtlöslichkeit des Platinsalzes in Wasser hervorgeht.

¹⁾ Nach Fertigstellung dieser Arbeit bekam ich den interessanten Aufsatz von Prof. F. Gumprecht (Cholin in der normalen u. patholog. Spinalflüssigkeit u. die physiol. Funktion derselben, Verhandlungen des Kongresses f. inn. Med., 1900) zu Gesicht. Auch er konnte in 11 Liter normalem Menschenharn kein Cholin nachweisen, nur bei subkutaner Injektion großer Cholinmengen (1 g bei einem Kaninchen von 1,75 Kilo Gewicht) erschien es im Harn. Dieser Autor fand den höchsten Cholin-gehalt in der Spinalflüssigkeit von Meningitiskranken.

²⁾ Atti d. R. Acc. d. Lincei. 1894. I. Sem. 396—399, Ref. Berichte d. deutsch-chem. Gesellsch. 1894. Referate, S. 240.

IV. Die krampferzeugende Wirkung des Cholins und Neurins.

Da meine Versuche, das Cholin nach der Einverleibung bei Tieren im Harn nachzuweisen, ein negatives Resultat ergaben, so lag die Annahme nahe, daß das Cholin im Blute rasch verbrannt werde. Ich versuchte daher, das Cholin und ebenso das Neurin direkt in die Hirnrinde, in manchen Fällen auch subdural zu injizieren und so deren Wirkungen in unabgeschwächter Weise auf das Zentralnervensystem kennen zu lernen. Die Ergebnisse waren wahrhaft überraschend, denn es wurden auf diese Weise die schwersten tonischen und klonischen Krämpfe hervorgerufen, die oft zu Paresen führten. Die Krämpfe waren gewöhnlich allgemeiner Art, doch überwogen sie zuweilen entschieden auf der einen Seite, beispielsweise Streckkrämpfe der kontralateralen Extremitäten, während die derselben Seite Laufbewegungen machen, oder (bei Meerschweinchen) Drehen in derselben Richtung um die Längsachse. Mitunter konnte man eine solche zur Ruhe gekommene Drehbewegung durch einen Anstoß wieder in Gang setzen. Auch die Parese trat nach den Krämpfen gewöhnlich zuerst in den kontralateralen Extremitäten auf, wohl infolge der heftigeren Reizung und rascheren Erschöpfung der betreffenden motorischen Zentren. Bald folgte die Parese aller Extremitäten, wenn sie nicht nach heftigen Muskelkrämpfen gleich als solche auftrat. Doch erneuerten sich oft genug die tonischen und klonischen Krämpfe in den paretischen Extremitäten.

Obgleich ich mit chemisch reinem Cholin und Neurin¹⁾ arbeitete, fand ich bei intracerebraler oder

¹⁾ Beide Präparate von der chemischen Fabrik E. Merck, Darmstadt, bezogen, waren synthetisch dargestellt. Das nach Würtz aus Äthylenchlorhydrin und Trimethylamin dargestellte salzsaure Cholin erwies sich als vollkommen rein.

0,2780 g salzsaures Cholin in 50 ccm Wasser gelöst und mit wenig Salzsäure versetzt, zur Trockene eingedampft, in absolutem Alkohol aufgenommen und mit alkoholischem Platinchlorid gefällt, gaben auf vorher getrocknetem und gewogenem Filter gesammelt: 0,6105 g Cholinplatinchlorid (bei 100° getrocknet). Dieses hinterließ beim Glühen 0,1910 g Pt = 31,29 % (theor. berechnet 31,63 % Pt).

intravenöser Applikation keinen irgendwie nennenswerten Unterschied, selbst quantitativen kaum, in der Wirkungsweise dieser beiden Stoffe. Sowohl das Cholin als das Neurin sind also starke Nervengifte. Dagegen sind beide bei intravenöser Applikation viel weniger wirksam als bei intracerebraler.

Bezüglich der Kontrolle begnügte ich mich nicht bloß mit der Injektion von sog. physiologischer Kochsalzlösung (0,7%), wie es aus den Tierversuchen mit Cholin und Neurin ersichtlich ist, sondern ich stellte eine besondere Reihe von Tierversuchen mit 10%iger Kochsalzlösung an, um nicht nur dieselben Volumen, sondern auch dieselben Konzentrationsverhältnisse wie bei dem Cholin und Neurinchlorid anzuwenden. Das Resultat war dasselbe: Zumeist gar keine Erscheinungen oder höchstens leichte Parese der kontralateralen Extremitäten.

Aus diesem geht die eminent krampferzeugende Wirkung des Cholins sowie des Neurins deutlich hervor. Zusammengehalten mit meinen weiter oben mitgeteilten Untersuchungsergebnissen, daß das Cholin in der Cerebrospinalflüssigkeit Epileptischer einen ebenso positiven Befund bildet wie bei Zerstörungenprozessen des Nervensystems, muß — meines Erachtens — dieser Substanz eine hervorragende Rolle in der Auslösung des epileptischen Krampfanfalles zuerkannt werden, zumal die Hirnrinde Epileptischer von vornherein auf eine niedrigere Reizschwelle eingestellt ist, sei es infolge hyperämischer, chronisch-entzündlicher oder hypoplastischer Prozesse. Wahrscheinlich werden auch die epileptiformen Anfälle bei der progressiven Paralyse vornehmlich durch das Cholin, in Verbindung mit der erhöhten Reizbarkeit der hyperämischen Hirnrinde bewirkt. Wenn also Halliburton erklärt: «The presence of choline in the pathological cerebrospinal fluid and blood will not explain all the symptoms of general paralysis for instance, it will not account for the fits just referred to», so stimme ich mit diesem Forscher bezüglich

des ersten Teils des Passus überein, daß nämlich das Cholin alle Erscheinungen der progressiven Paralyse zu erklären wohl nicht vermag; daß es aber auch die epileptiformen Anfälle der progressiven Paralyse nicht erklären könnte, wie der genannte Autor behauptet, ist gerade durch meine Versuche widerlegt, die in einer — bezüglich des Cholins — bisher nicht eingeschlagenen Richtung unternommen wurden. Wenn nun hier das Cholin bei der Erzeugung des Krampfanfalles in den Vordergrund des Treffens gestellt wird, so soll damit die Möglichkeit nicht in Abrede gestellt werden, daß auch andere Stoffwechselprodukte, wie namentlich das Ammoniak und das Kreatinin, gleichfalls dabei beteiligt sein können.

Trotzdem Brieger¹⁾ schon im Jahre 1885 die Giftigkeit des Cholins nachgewiesen hat, ist noch in späteren Handbüchern die Behauptung zu finden, daß diese Base physiologisch so gut wie unwirksam ist.

Was das Neurin anlangt, so fanden Brieger²⁾ und Cervello³⁾ an Fröschen und Kaninchen ähnliche, nur heftigere Wirkungen, als das Cholin sie zeigt.

Zu Schluß möchte ich noch der Krainskyschen⁴⁾ Karbaminsäuretheorie Erwähnung tun. Dieser Autor hat in einer sehr interessanten und verdienstvollen Arbeit die schon von Haig⁵⁾ gefundene Tatsache bestätigt, daß die ausgeschiedene Harnsäuremenge konstant vor dem epileptischen Anfalle sinkt und nach demselben in dem gleichen Maße steigt. Haig fand dies übrigens auch für Migräneanfälle. Diese Erscheinung ist so beständig, daß es auf Grund der fortlaufenden quantitativen Harnsäurebestimmungen möglich war, den Eintritt des Anfalles

¹⁾ L. Brieger, Über Ptomaine. Berlin 1885. S. 27—28.

²⁾ L. Brieger, l. c.

³⁾ L. c.

⁴⁾ N. Krainsky, Zur Pathologie der Epilepsie. Allgem. Zeitschrift für Psychiatrie, 1897, 4, S. 612.

⁵⁾ Alex. Haig, Further observations on the excretion of uric acid in epilepsy and the effect of diet and drugs on the fits. Brain. 1896. Spring. p. 194.

— sofern die Anfälle nicht sehr häufig oder täglich waren — um 1—2 Tage vorher zu sagen. Diese interessante Tatsache ist in jüngerer Zeit auch von Caro¹⁾ sichergestellt worden, der sie nicht nur für die typischen Anfälle, sondern auch für gehäufte Absenzen beständig fand. Krainsky schreibt diese Abnahme der Harnsäure einem bei Epileptikern sich bildenden abnormen Stoffwechselprodukt, dem karbaminsäuren Ammoniak zu, welches er im Blute von Epileptikern in sehr beträchtlicher und der jeweiligen Stärke der epileptischen Erscheinungen entsprechenden Menge gefunden hat. Nach seiner Annahme soll bei Epileptikern der Harnstoff nicht wie sonst mit Hilfe organischer Säuren in Harnsäure übergehen, sondern nach einer bekannten Umwandlungsformel unter Aufnahme von 1 Mol. Wasser zu karbaminsäurem Ammoniak werden. Selbstverständlich kann weder die Harnsäure, noch die harmlose Karbaminsäure als die krampferzeugende Substanz angesehen werden, sondern höchstens das Ammoniak, eine Möglichkeit, auf welche ich schon oben hingewiesen habe. Erklärt ja selbst Krainsky die von ihm gefundene Wirksamkeit des harnsäurelösenden Lithiumkarbonats bei Epilepsie dadurch, daß karbaminsäures Lithium und kohlen-säures Ammon entstehen, welches letzteres als solches ausgeschieden wird. In ähnlicher Weise soll nach ihm Bromnatrium wirksam sein, welches als Bromammonium abgehen soll.²⁾ Jedoch in Anbetracht dessen, daß gerade die Cerebrospinalflüssigkeit Epileptischer unzweifelhaft das epileptogene Gift enthält, welches, wie Dide und Saquepée gezeigt, nach einer Reihe von Anfällen entnommen und in einer Menge von 0,5 ccm Meerschweinchen injiziert, dieselben oft in wenigen Stunden, ja manchmal in wenigen Minuten unter Konvulsionen zu töten vermag — ist es unwahrscheinlich, daß

¹⁾ Caro, Über die Beziehungen epileptischer Anfälle zur Harnsäureausscheidung. Deutsche med. Wochenschr. 1900, Nr. 19.

²⁾ Merkwürdigerweise sollen aber auf stärkere Gaben von Lithiumkarbonat die Anfälle wieder zunehmen, und zwar nach Krainsky infolge Umkehrung der Zersetzungsformel. Dies soll auch beim Bromnatrium der Fall sein. Übrigens konnte dieser Autor trotz Lithiumkarbonat keine Vermehrung der Harnsäureausscheidung in toto feststellen.

es sich hier um karbaminsaures Ammoniak handelt, und zwar gleich um eine solche Menge, welche Krämpfe bewirken kann.¹⁾ Auch habe ich weiter oben ausgeführt, daß, während ich Ammoniak als ziemlich konstanten Bestandteil in der Cerebrospinalflüssigkeit nachweisen konnte, ich es gerade in 2 Fällen von genuiner Epilepsie vermißt habe.

Es ist ferner nicht zu verstehen, wie es bei der angeblich abnormen Verarbeitung des Harnstoffs dazu kommen soll, daß unmittelbar nach dem Anfall die Harnsäuremenge ebenso stark ansteigt, als sie vor demselben gesunken ist, so daß die Gesamtausscheidung der Harnsäure bei diesen Kranken eine unveränderte ist. Ich halte diese höchst interessante Erscheinung für eine bloße Harnsäureretention, welche unter dem Einfluß einer auraartigen Erregung der Vasomotoren die schwer diffundierende Harnsäure schwerer durch die Nieren durchtreten läßt, daß aber mit dem Aufhören des Anfalles auch diese vasomotorische Störung sich ausgleicht. Damit stimmt auch die weitere Beobachtung Krainskys, daß er eine konstante Beziehung zwischen den Anfällen und der Ausscheidung des Harnstoffs, der Chloride und Sulfate, also der diffusibleren Stoffe, nicht feststellen konnte. Dagegen ist die Angabe dieses Forschers, daß nach den Anfällen die P_2O_5 -Ausscheidung bedeutend steigt, von großer Wichtigkeit und deutet meines Erachtens auf einen gesteigerten Zerfall von Lecithin.

¹⁾ Auch in schweren Fällen von nervöser Urämie ist, wie J. Castaigne (Société de biologie de Paris 3 nov. 1900) nachgewiesen hat, die Cerebrospinalflüssigkeit giftig, welche bei Meerschweinchen, intracerebral injiziert, tödlich endende Konvulsionen hervorrufen kann. Dieses in den Liquor diffundierende Gift stammt selbstverständlich aus anderer Quelle und ist anderer Art als bei der genuinen Epilepsie.
