

Aus dem Institut für normale und pathologische Physiologie der Universität Köln  
und dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg

## **Funktionelle und histologische Veränderungen des Kaninchengehirns nach kompletter Gehirnschämie\***

Von

**H. HIRSCH** und **H. A. MÜLLER**

Mit 3 Textabbildungen

*(Eingegangen am 4. April 1962)*

Wir haben in früheren Untersuchungen (HIRSCH u. a.) gezeigt, daß die Wiederbelebungszeit des Gehirns bei 37° 8—10 min beträgt und nicht 3—5 min, wie vorher allgemein angenommen wurde. Unter Wiederbelebungszeit wird hier in Anlehnung an GERARD diejenige Zeit eines O<sub>2</sub>-Mangels verstanden, nach der eine Wiederbelebung gerade noch möglich ist. Wir verstehen hier also unter Wiederbelebungszeit nicht, wie es in der Klinik oft der Fall ist, die ungleich längere Zeit vom Beginn des O<sub>2</sub>-Mangels bis zur erfolgten Wiederbelebung z. B. nach Herzstillstand.

Wir haben in den früheren Untersuchungen als O<sub>2</sub>-Mangel eine komplette Gehirnschämie gewählt, da so ein besser definierter O<sub>2</sub>-Mangel des Gehirns gesetzt werden kann als in einer Asphyxie oder Anoxie des Gesamtorganismus; bei letzteren Arten des O<sub>2</sub>-Mangels wird die Stärke des O<sub>2</sub>-Mangels des Gehirns beeinflußt durch die Auswirkungen des O<sub>2</sub>-Mangels auf Atmung und Kreislauf.

Wir konnten die ermittelten Zeiten jedoch nur auf eine inkomplette Wiederbelebung beziehen, da lediglich eine neurologische Funktionsprüfung durchgeführt werden konnte. Wir haben deswegen jetzt neurologisch funktionelle und histologische Untersuchungen kombiniert. Auf diese Weise können Aussagen über die komplette Wiederbelebungszeit des Gehirns gemacht werden.

Die Zeit für eine komplette Wiederbelebung ist scharf von der Zeit für eine inkomplette und eine befristete Wiederbelebung abzugrenzen. Die Zeit für eine komplette Wiederbelebung ist diejenige Zeit einer Ischämie, Anoxie oder Asphyxie, nach der alle Funktionen ohne bleibende Störungen wiederkehren. Ist die Wiederbelebung also komplett, so dürfen keine bleibenden Störungen neurologischer oder psychischer Art vorliegen. Es dürfen ferner keine irreversiblen morphologischen Veränderungen des Gehirns zustande gekommen sein. Ist die Wiederbelebung dagegen nur inkomplett, so liegen Schädigungen in nicht lebenswichtigen

---

\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Gebieten vor, die verschieden stark sein können. Bei sehr geringen morphologischen Schädigungen sind nicht einmal psychische Veränderungen nachweisbar. Bei erheblichen histologischen Schädigungen dagegen sind neben psychischen Veränderungen auch neurologische vorhanden; es kehren zwar die lebenswichtigen Funktionen wieder, einige nicht lebenswichtige Funktionen sind jedoch auf Dauer erloschen. Bei der zeitlich befristeten Wiederbelebung schließlich kehrt ein Teil der lebenswichtigen Funktionen nur vorübergehend wieder, um danach irreversibel zu erlöschen.

### Methode

Die Versuche wurden an 37 Kaninchen durchgeführt. Die kompletten Gehirnischämien wurden mit einer 6 cm breiten Blutdruckmanschette gesetzt, die um den Hals des Tieres gewickelt war und über eine Gasflasche im Bruchteil einer Sekunde auf 500–600 mm Hg aufgeblasen wurde. Die Tiere waren vor der Ischämie mit einem Kunststoffschlauch intubiert. In diesen Schlauch war eine inkompressible Stahlspirale eingesetzt, so daß während der Gehirnischämie die Trachea nicht verschlossen war. Während und nach der Gehirnischämie wurden die Tiere bis zur Wiederkehr der Spontanatmung künstlich beatmet. Die angegebenen Temperaturen wurden rectal gemessen. Sie entsprechen mit einer Streubreite von  $\pm 0,15^\circ$  Gehirntemperaturen. Dies wurde dadurch erreicht, daß die Tiere sich vor und während der Ischämie in einem Glaskasten befanden, dessen Raumtemperatur  $1-2^\circ$  unter der Rectaltemperatur lag. Ausgedehnte Vorversuche hatten gezeigt, daß mit dieser Anordnung die genannte geringe Differenz zwischen Rectal- und Gehirntemperatur erreicht werden konnte. Während der Dauer der kompletten Gehirnischämie wurde die Temperatur im Glaskasten nicht verändert, so daß die angegebenen Temperaturen für das Gehirn vor und während der Gehirnischämie gelten. Die Tiere waren mit Evipan (40 mg/kg i.v.) narkotisiert. In den Hypothermieversuchen wurde die Erniedrigung der Körpertemperatur durch Eintauchen der narkotisierten Tiere in entspanntes Eiswasser erreicht.

Diejenigen Tiere, die nicht innerhalb 24 Std nach der kompletten Gehirnischämie starben, wurden zur Durchführung der histologischen Untersuchung am 4. bis 128. Tag nach der kompletten Gehirnischämie durch Dekapitation getötet. Vor dem Einbetten in Paraffin wurden die in 4%igem Formalin fixierten Gehirne durch Frontalschnitte zerlegt, die durch die vordere Commissur, den Thalamus, das proximale Ende der Vierhügelplatte, durch den Lobulus medianus und die Lingula des Kleinhirns sowie durch den caudalen Anteil der Medulla führten. Die  $5 \mu$  dicken Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin, Kresylviolett nach der Feulgen-Lichtgrün-Methode sowie nach van Gieson und nach Heidenhain-Woelcke gefärbt. Als Ischämiefolgen wurden lediglich ischämische und homogenisierende Ganglienzellveränderungen sowie eindeutige Ganglienzellausfälle gewertet. Die sog. schwere Zellerkrankung trat in dem Material kaum in Erscheinung. Unberücksichtigt blieben bei der Beurteilung Nervenzellveränderungen, die nicht als zweifelfrei irreversibel angesehen werden können, womit zugleich eine Fehlbeurteilung artefizieller Zellveränderungen ausgeschlossen wurde. Die Bestimmung der einzelnen Hirnareale wurde anhand des Atlas von WINKLER u. POTTER vorgenommen.

### Ergebnisse

#### a) Physiologische Befunde

Die Ergebnisse aller Versuche sind, in 4 Gruppen geordnet, in Abb. 1 und 2 eingetragen. In der ersten Gruppe sind diejenigen Tiere zusammen-

gefaßt, die die Gehirnschämie ohne erkennbare Veränderungen überstanden haben. Bei den Tieren der zweiten Gruppe bestanden vorübergehende neurologische Veränderungen in Form von schlaffen oder spastischen Lähmungen. Die Tiere der dritten Gruppe hatten irreversible

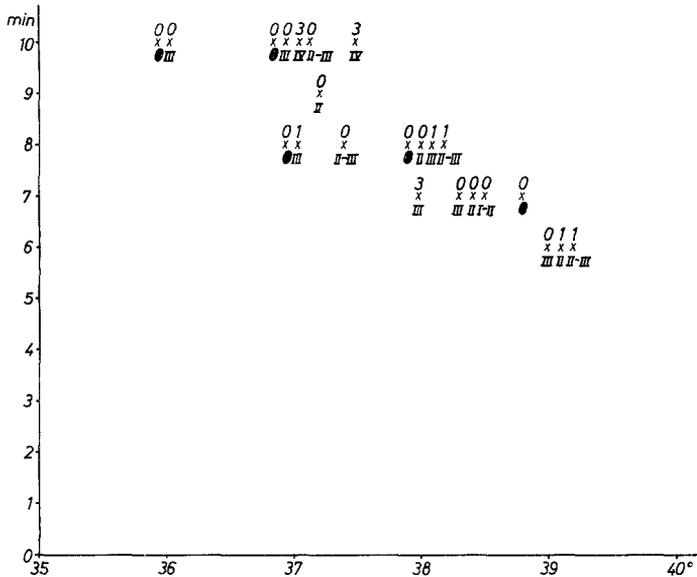


Abb.1. Funktionelle und morphologische Veränderungen nach kompletter Gehirnschämie bei 36—39°. Die kompletten Gehirnschämien sind durch Kreuze (×) bezeichnet. Die arabischen Zahlen über den Kreuzen bezeichnen funktionelle Veränderungen, die römischen Zahlen unter den Kreuzen morphologische Veränderungen. 0 keine neurologischen Veränderungen. 1 leichte vorübergehende neurologische Veränderungen, 2 schwere bleibende neurologische Veränderungen, 3 Tiere, die innerhalb 24 Std nach der Gehirnschämie starben. • keine morphologischen Veränderungen, I geringgradige morphologische Schäden, II mittelgradige morphologische Schäden, III hochgradige morphologische Schäden, IV ungewöhnlich schwere morphologische Schäden

neurologische Veränderungen, die sich in Lähmungen, Unsicherheit beim Laufen oder Tremor des Kopfes äußerten. Die Tiere der vierten Gruppe waren so stark geschädigt, daß sie innerhalb von 24 Std nach der kompletten Gehirnschämie starben.

Eine Wiederbelebung ohne erkennbare neurologische Veränderungen konnte bei 3 von 4 Tieren bei einer Gehirntemperatur von 37° nach einer kompletten Gehirnschämie von 10 min erreicht werden. Bei 38° Gehirntemperatur betrug die Ischämie des Gehirns, nach der eine Wiederbelebung ohne erkennbare neurologische Veränderungen erreicht wurde, maximal 8 min, bei 39° nur noch 6 min. Mit Temperaturerniedrigung stieg die Zeit kontinuierlich an; sie betrug bei etwa 33° 20 min und erreichte bei 25° 40 min.

b) *Histologische Befunde*

Insgesamt 19 der 37 Gehirne waren frei von Ganglienzellnekrosen oder Ganglienzellausfällen, während die übrigen 18 Tiere unterschiedlich ausgedehnte und unterschiedlich intensive ischämische Hirnschäden aufwiesen. Entsprechend dem 4—19 Tage messenden Zeitraum, der zwischen dem Versuchsende und der Tötung dieser 18 Kaninchen verstrichen war,

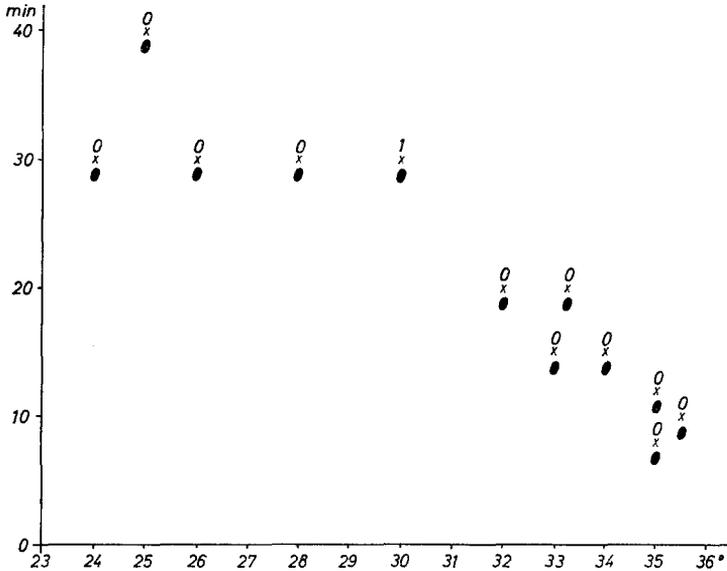


Abb. 2. Funktionelle und morphologische Veränderungen nach kompletter Gehirnischämie bei 24—36°. Zahlen und Symbole wie in Abb. 1

hatten die Befunde an den hier näher berücksichtigten, weil erfahrungsgemäß besonders empfindlichen Grisea (Großhirnrinde, Ammonshorn und Kleinhirnrinde) ein wechselndes morphologisches Gepräge. Ihr Spektrum umfaßte Ganglienzellnekrosen mit wechselnd lebhaften, begleitenden Gliareaktionen; kleine, den ehemaligen Zellterritorien entsprechende Höhlenbildungen, in denen häufig nur noch winzige, im wesentlichen aus pyknotischen oder karyorhektischen Kernanteilen bestehende Zellreste erkennbar waren sowie schließlich vollständige Ganglienzellausfälle, die in der Großhirnrinde regelmäßig durch das Auftreten progressiv veränderter Astrocyten verdeutlicht wurden. Entsprechend ihrer Schwere wurden diese Ischämiefolgen an den genannten Hirnteilen in vier Gruppen gegliedert, die durch Übergänge miteinander verbunden waren und schematisch mit den Symbolen + bis ++++ bewertet wurden (s. Tabelle). Ihre Kennzeichen ergeben sich aus der folgenden Übersicht,

bei der mit der Schilderung der Veränderungen am Kleinhirn begonnen wird, da hier wegen der übersichtlicheren Strukturen die Schädigungsgrade am deutlichsten zu demonstrieren sind (Abb.3).

Tabelle

Funktionelle und morphologische Befunde nach kompletten Gehirnschämien bei 36—39°

Temp. °C	Ischämie min	Funktion	Morphologie			
			Großhirn	Ammonshorn	Kleinhirn	Schädigungssymbol
36,0	10	0	+++	+ / ++	0	III
36,0	10	0	0	0	0	•
37,0	8	1	++	+++	+++	III
37,0	8	0	0	0	0	•
37,0	10	3	+++	+++	+++	IV
37,0	10	0	+ + / + + +	+ + / + + +	++	II—III
37,0	10	0	+++	+ + / + + +	+++	III
37,0	10	0	0	0	0	•
37,2	9	0	++	0	+	II
37,4	8	0	+ + / + + +	+ + / + + +	+ + / + + +	II—III
37,5	10	3	++++	++++	++++	IV
37,9	8	0	0	0	0	•
38,0	7	3	+++	+ + / + + +	+++	III
38,0	8	0	0	+ / + +	++	II
38,1	8	1	+	0	+++	III
38,1	8	1	++	0	+ + / + + +	II—III
38,3	7	0	+++	++	+++	III
38,4	7	0	+	0	++	II
38,5	7	0	+	0	+ / + +	I—II
38,8	7	0	0	0	0	•
39,0	6	0	+	0	+++	III
39,1	6	1	+ + / + + +	0	++	II—III
39,1	6	0	++	0	++	II

- 0—3: funktionelle Veränderungen
  - 0 ohne neurologische Veränderungen
  - 1 leichte vorübergehende neurologische Veränderungen
  - 2 schwere, bleibende neurologische Veränderungen
  - 3 innerhalb 24 Std nach der Gehirnschämie gestorben
- 0—++++: morphologische Veränderungen eines Hirnteils
  - 0 kein Schaden
  - +
  - ++ mittlerer Schaden
  - +++ starker Schaden
  - ++++ extremer Schaden
- IV: Schädigungsgrade des Gesamtgehirns
  - kein Schaden
  - I geringer Schaden
  - II mittlerer Schaden
  - III starker Schaden
  - IV extremer Schaden

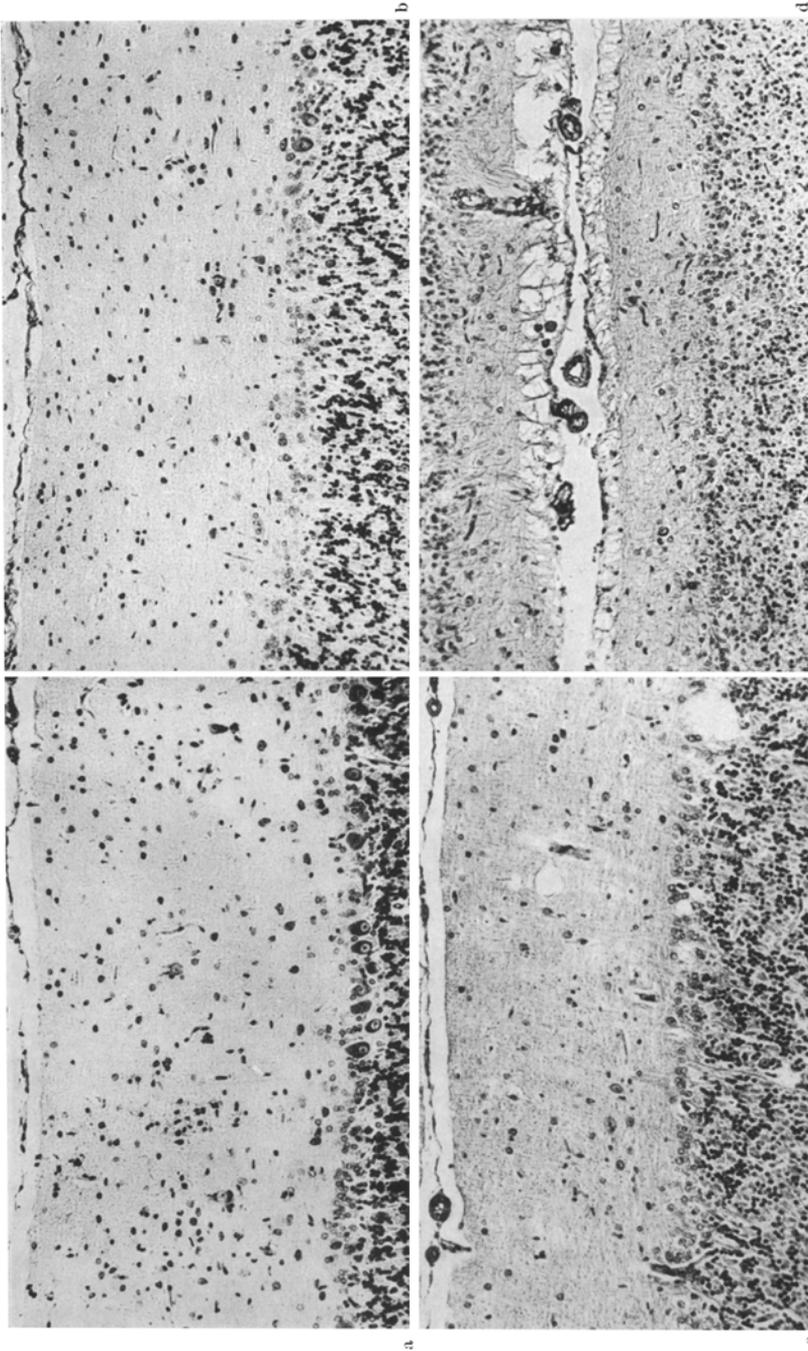


Abb. 3 a—d. Kleinhirnrinde. a Geringer Schaden: Kleiner, etwa vier Purkinje-Zellen umfassender Ausfall mit begleitender strauchwerkartiger Gliavermehrung in der Molekularschicht; b Mittlerer Schaden: Ausgedehntere geschlossene Ausfälle von Purkinje-Zellen; c Schwerer Schaden: Vollständiger Schwund der Purkinje-Zellen. Höhlenbildungen an Stellen ehemaliger Zellterritorien in der Lamina ganglionaris und molecularis; d Extremer Schaden: Zusätzlich hochgradige Verschmälerung der Molekularschicht und stellenweise starke Lichtung der Körnerschicht; a und b Kresylviolett, c und d van Gieson, 125fach

## Kleinhirn

+ : Geringer Schaden. In der Lingula sowie in den angrenzenden Partien des Lobulus medianus vereinzelte, disseminiert gelegene homogenisierte bzw. ischämisch veränderte Purkinje-Zellen oder kleine, etwa zwei bis vier Purkinje-Zellen umfassende Zellausfälle mit reaktiver Vermehrung und Schwellung der Bergmannschen Glia, gelegentlich mit Gliastrauchwerken in der Molekularschicht (Abb. 3 a).

++ : Mittlerer Schaden. In der Lingula ausgedehntere, geschlossene Purkinje-Zellausfälle. Zusätzlich im Lobulus medianus gruppenförmige Untergänge von Purkinje-Zellen mit Gliazellvermehrungen auch in der Molekularschicht sowie lebhafter gliöser Umklammerung der hier gelegenen Ganglienzellen (Abb. 3 b).

+++ : Starker Schaden. Hochgradiger, zum Teil vollständiger Schwund der Purkinje-Zellen im Wurm neben unterschiedlich ausgedehnten, gelegentlich nur größeren gruppenförmigen Ausfällen dieser Zellelemente in den Hemisphären. Die an den Wurm angrenzenden Partien der Hemisphären stets schwerer geschädigt als die peripher gelegenen. Lebhaftes Wuchern der Glia im Bereich der Lamina ganglionaris und auch in der Molekularschicht mit Ausbildung typischer Strauchwerke. Pyknosen und gelegentlich auch kleine Lichtungen in der Körnerschicht (Abb. 3 c).

++++ : Extremer Schaden. Zusätzlich hochgradige Verschmälerung der Molekularschicht sowie erhebliche Lichtung und stellenweise weitgehender Schwund selbst der Körnerschicht (Abb. 3 d).

Grundsätzlich erwiesen sich die Lingula sowie der Lobulus medianus des Wurmes als weitaus empfindlichste Regionen. Regelmäßig ließ sich ein Gradient der Schädigungsintensität von den ventrikelnahen Läppchen der Lingula über den Lobulus medianus zu den peripheren Anteilen des Wurms und den hier angrenzenden Partien der Hemisphären erkennen.

## Großhirnrinde

+ : Geringer Schaden. Einige bis mehrere ischämisch veränderte Ganglienzellen bzw. durch das Auftreten progressiver Astrocyten verdeutlichte Nervenzellausfälle in der III. Schicht einzelner oder verschiedener Rindenareale.

++ : Mittlerer Schaden. Mehrere bis recht zahlreiche, teils disseminiert, teils gruppenförmig gehäuft liegende nekrotische Ganglienzellen bzw. kleine herdförmige Lichtungen in der III., mitunter gleichzeitig auch in der II. und IV. Schicht verschiedener Areale oder eine ausgedehntere Schadensstelle mit zahlreichen Ganglienzellnekrosen und ebenfalls lebhafter gliöser Reaktion in mehreren Schichten einer Rindenregion neben

kleineren, herd- oder streifenförmigen, durch Gliawucherungen hervortretenden Zellausfällen vornehmlich in der III. Schicht anderer Areale.

+++ : Starker Schaden. Überaus zahlreiche nekrotische Ganglienzellen in der II.—V., nicht selten in der VI. Schicht, die sich häufig auf verschiedenen Frontalschnitten in mehreren Arealen gleichzeitig verfolgen lassen. Zugleich hochgradige Wucherungen progressiv veränderter Astrocyten mit zahlreichen, zum Teil abnormen Mitosen und amitotischen Kernteilungsfiguren sowie lebhafter Gliavermehrung auch in der Lamina molecularis.

++++ : Extremer Schaden. Zusätzlich Erweichungsherd im Bereich des Corpus callosum und der Strata sagittalia, zwischen den Areae limbica post. et paracentralis einerseits und dem Ammonshorn andererseits gelegen.

In der Häufigkeit wie in der Intensität der Schädigung führte die Area postcentralis vor sämtlichen anderen Rindenbezirken. Unter den restlichen Arealen waren besonders die Area temporalis, aber auch die Areae praecentralis, insularis und parietalis mehrmals und zum Teil hochgradig geschädigt.

#### Ammonshorn

+ : Geringer Schaden. Einzelne kleine herdförmige Ganglienzellausfälle bzw. disseminierte Einzelzellnekrosen oder ein vereinzelter größerer umschriebener Nekroseherd in der Lamina pyramidalis. Große Anteile des Ammonshorns unversehrt.

++ : Mittlerer Schaden. Fleckförmige, verstreut liegende Lichtungen der Lamina pyramidalis oder in einem größeren Bereich hochgradige diffuse Auflockerung dieses Zellbandes durch untergehende bzw. ausgefallene Ganglienzellen bei reaktiven Gliawucherungen.

+++ : Starker Schaden. Ausgedehnte, zum Teil das ganze Band der Lamina pyramidalis einnehmende Ganglienzellnekrosen. Lebhaftige Wucherung progressiv veränderter Astrocyten mit zahlreichen Mitosen aller Stadien.

++++ : Extremer Schaden. Zusätzlich herdförmige Nekrosen oder Ausfälle auch im Zellband der sonst nie betroffenen Fascia dentata.

Die in Höhe etwa des Ganglion geniculatum lat. unter dem Corpus callosum gelegenen Anteile des Ammonshorns waren häufiger von Schäden betroffen als die caudal gelegenen Partien, während die oralen Anteile des Ammonshorns keine Ausfälle oder Nekrosen von Ganglienzellen erkennen ließen.

In den basalen Ganglien und in den Kerngebieten des Metencephalon wurden nur bei sonst starken Schäden der hier besonders berücksichtigten Grisea Zellausfälle und Zelluntergänge verzeichnet, die mit Ausnahme eines ausgedehnteren Schadens im Putamen eines Tieres höchstens mäßige Ausmaße erreichten.

*c) Vergleich der physiologischen und histologischen Befunde*

Der Vergleich der physiologischen Daten mit den histologischen zeigt, daß bei einer Reihe von Tieren, bei denen keine neurologischen Veränderungen gefunden wurden, doch histologische Schädigungen des Gehirns geringen bis starken Grades vorliegen. So kam eine komplette Wiederbelebung, d. h. eine Wiederbelebung ohne morphologische Veränderungen nur bei 1 von 3 Tieren zustande, die eine komplette Gehirnschämie von 10 min Dauer bei 37° ohne neurologisch nachweisbare Veränderungen überstanden hatten. Von 2 Tieren, die bei 36° eine Gehirnschämie von 10 min ohne neurologisch nachweisbare Veränderungen überstanden hatten, hatte eins starke histologisch nachgewiesene Schädigungen, und von 2 Tieren, die bei 38° eine komplette Gehirnschämie von 8 min Dauer ohne neurologisch nachweisbare Veränderungen überstanden hatten, hatte ebenfalls eins mittlere morphologische Schädigungen. Insgesamt fanden sich bei 11 Tieren, die neurologisch unauffällig waren, histologisch Schäden. Nur bei 16 Tieren war die Wiederbelebung komplett.

Auffällig ist ferner, daß 2 Tiere, die nach der kompletten Ischämie für 2 Tage eine ausgeprägte spastische Lähmung der Hinterläufe aufwiesen, nach 3 weiteren Tagen keine Lähmung mehr erkennen ließen und sich völlig unauffällig verhielten. Ihre Gehirne zeigten jedoch starke histologische Veränderungen. Zwei Tiere, deren Gehirne extreme Schädigungen zeigten, hatten eine Spastik der Hinterläufe, die auch am 5. Tage nach der Gehirnschämie, als die Tiere getötet wurden, noch bestand.

**Diskussion***a) Physiologische Befunde*

Die in dieser Versuchsserie ermittelten Daten bestätigen bereits früher durchgeführte Versuche (HIRSCH, BOLTE, SCHAUDIG u. TÖNNIS), über die in dieser Zeitschrift berichtet wurde: es fand sich auch jetzt wieder ein ungefähr linearer Anstieg der Wiederbelebenszeit bei Temperatursenkung von 39 auf 20°. Eine Wiederbelebung ohne erkennbare neurologische Schädigungen konnte bei einer Gehirntemperatur von 37° nach einer kompletten Gehirnschämie von 8–10 min erreicht werden, bei 39° nach einer Gehirnschämie von 6 min und bei etwa 25° nach einer solchen von 40 min.

Die zunächst überraschend große Streuung in der Länge der Wiederbelebenszeit wird leicht verständlich, wenn man die verschiedenen Faktoren berücksichtigt, die die Länge der Wiederbelebenszeit beeinflussen können. Diese Faktoren können unterschiedlich stark ausgeprägt sein und einzeln oder kombiniert vorliegen. Wesentlichen Einfluß auf die Länge der Wiederbelebenszeit des Gehirns haben die Höhe des arteriellen Druckes, der Hämoglobingehalt, die Lungenatmung und im Gehirn ein

Sludging des Blutes, Stasen mit Gefäßwandveränderungen und nicht zuletzt ein Ödem. Die Wiederbelebenszeit des Gehirns wird am längsten sein, wenn das Gehirn nach der kompletten Ischämie baldmöglichst mit einem für den Ablauf der Erholungsvorgänge ausreichenden überkritischen Druck durchströmt werden kann. Die Wiederbelebenszeit des Gehirns wird ferner lang sein, wenn der Hb-Gehalt und die Lungenatmung so sind, daß das arterielle Blut einen möglichst hohen O<sub>2</sub>-Gehalt hat. Bei der Methode der Unterbrechung der Gehirndurchblutung ist ferner an die Möglichkeit zu denken, daß eine Aggregation von Thrombocyten, Leukocyten und schließlich auch Erythrocyten ausgelöst wird, so daß nach Wiederfreigabe des Blutstromes die Durchblutung einzelner kleinster Gefäße für längere Zeit erheblich, unter Umständen bis zum Stillstand, herabgesetzt sein kann (Sludging). Befinden sich die Durchblutungsinderungen und Durchblutungsstops verschiedener Gefäße in nicht lebenswichtigen Stellen des Gehirns, so kann dadurch die Wiederbelebung inkomplett werden. Befinden sich die lokalen Gefäßverlegungen dagegen an Stellen mit lebenswichtigen Zentren, so kann die Wiederbelebung nur befristet sein oder sie kommt überhaupt nicht zustande. Die Wiederbelebenszeit des Gehirns wird schließlich verkürzt durch ein Ödem, das infolge der Gehirnischämie entstehen kann.

Die Wiederbelebenszeit des Gehirns ist scharf zu trennen von der Wiederbelebenszeit des Gesamtorganismus nach Kreislaufstillstand. Letztere ist kürzer und wird begrenzt durch die Asphyxie des Herzens, das — selbst geschädigt — die zur Erholung notwendige Blutdruckhöhe nicht aufbringen kann. Nach einem Stillstand des Kreislaufs im Gesamtorganismus können nur dann die Wiederbelebenszeiten des Gehirns erreicht werden, wenn das Herz während des Kreislaufstillstandes weitmöglich durchströmt wird (READ u. a.; SHUMWAY u. a.; RIBERI u. a.; MARSCHALL u. a.) oder wenn dafür gesorgt wird, daß nach dem Ende des Kreislaufstillstandes in der Erholungsphase baldmöglichst überkritische Blutdruckwerte erreicht werden (GLEICHMANN u. a.).

#### *b) Histologische Befunde*

Übereinstimmend mit der beim Zirkulationsstop üblichen Vulnerabilitätsordnung waren Groß- und Kleinhirnrinde sowie das Ammonshorn bevorzugt von Ischämiefolgen betroffen, während die basalen Ganglien und die Kerngebiete im Metencephalon nur bei schweren Schäden in den vorgenannten Hirnanteilen unregelmäßige und meist begrenzte Ganglienzellausfälle aufwiesen. Innerhalb dieser Empfindlichkeitsskala waren die drei hier besonders berücksichtigten Grisea allerdings anders abgestuft, als das nach den Angaben der Literatur (BÜCHNER; SCHOLZ c; ROTTER) sonst üblich ist. Aus einer vergleichenden Betrachtung der morphologischen Befunde (Tabelle) geht nämlich hervor, daß die Pur-

kinje-Zellen des Kleinhirns gegenüber der Ischämie empfindlicher waren als die bevorzugt betroffenen Ganglienzellen der III. Schicht der Großhirnrinde, eine Tatsache, die auch bei Hypoxieexperimenten gelegentlich schon festgestellt worden ist (ALTMANN u. SCHUBOTHE) und die nicht allein auf die leichtere Erkennbarkeit von Zellausfällen in dieser Region zurückgeführt werden kann. Des weiteren wird ersichtlich, daß das Ammonshorn gar nicht oder nur wenig geschädigt war, wenn die Großhirnrinde bereits deutliche Läsionen aufwies (vgl. GRENEL). Nur bei stärkeren Schädigungsgraden der Großhirnrinde war eine übereinstimmende Empfindlichkeit beider Grisea zu erkennen, wie sie in der Regel angegeben wird. Eine Erklärung für dieses abweichende Schädigungsmuster könnte in der Besonderheit der Versuchsanordnung liegen, da durch die Beatmung der Tiere während der Ischämie eine Asphyxie verhindert und somit eine Herzinsuffizienz in der Erholungsphase hintangehalten werden konnte (HIRSCH u. a.). Die in der Groß- und Kleinhirnrinde bevorzugt betroffenen Partien, nämlich die *Areae postcentralis* und *temporalis* bzw. die *Lingula* und der *Lobulus medianus*, sind zum Teil wiederholt auch von anderen Autoren als besonders empfindlich beschrieben worden (z. B. WEINBERGER u. a.; ALTMANN u. SCHUBOTHE; v. GAVALLÉR).

Die Lokalisation der Zelluntergänge und Zellverluste ließ in jedem der drei ausgewählten Hirnteile Beziehungen zu topistischen Einheiten erkennen, die besonders deutlich bei geringeren Schädigungsgraden hervortraten. Innerhalb solcher topistischer Einheiten waren jedoch mitunter einzelne Elemente zugrunde gegangen, andere noch vollständig erhalten. Das gleiche ergibt sich auch aus der Beobachtung, daß in schwer geschädigten Partien immer wieder einzelne weitgehend unversehrte Ganglienzellen anzutreffen sind. Die Wiederbelebungszeit der einzelnen Nervenzellen ist also sehr unterschiedlich; einzelne Zellen derselben topistischen Einheit werden während der Ischämie sehr früh irreversibel geschädigt, andere dagegen verhältnismäßig spät, wobei die Hauptzahl der Zellen eine Mittelstellung einnimmt. Es scheint so zu sein, daß die Wiederbelebungszeiten aller Nervenzellen einer topistischen Einheit der Kurve einer Gaußschen Normalverteilung ähneln. Diese Glockenkurve ist möglicherweise asymmetrisch ausgebildet, nämlich stärker ausgezogen nach den langen Wiederbelebungszeiten. Diese Verteilung könnte ihre Ursache haben einmal in einer unterschiedlichen Lage der Einzelzelle zum Capillarsystem oder zum anderen in unterschiedlichen Stoffwechselbedingungen, indem die einen Zellen während der Ischämie rasch gelähmt sind, die anderen dagegen von anderer Seite sogar zu besonders starker Tätigkeit angeregt werden.

Mit zunehmender Schwere des morphologischen Befundes wird dieses Bild dadurch kompliziert, daß herdförmige Betonungen der topistisch

gebundenen Allgemeinschädigung augenfällig werden. Laminäre Zelluntergänge in der III. Schicht der Großhirnrinde etwa ließen Übergänge zu fokalen „elektiven Parenchymnekrosen“ erkennen, die meist auch auf benachbarte Schichten übergriffen. Ohne die Annahme begrenzter Kreislaufstörungen ist dann nicht mehr auszukommen. Das gleiche gilt, *mutatis mutandis*, auch für das Kleinhirn, wo bei stärkeren Schädigungsgraden nicht nur die besonders empfindlichen Purkinje-Zellen betroffen waren, sondern sich auch begrenzte Ausfälle von Körnerzellen finden ließen. Selbst der durch einen Verlust fast aller Purkinje-Zellen des Wurms hervorgerufene Eindruck eines holotopistischen Ausfalls erwies sich als nur vorgetäuscht. Denn es ließ sich ein Schädigungsgradient von den ventrikelnahen Partien zu den Hemisphären hin erkennen und zwar derart, daß einzelne Purkinje-Zellen, an anderen Stellen aber auch Körnerzellen in die Ausfälle mit einbezogen waren. Bisher wurde ein solcher Befund auf großräumige vasomotorische Reaktionen bezogen (SCHOLZ b, c). Doch erscheint uns diese Deutung in Anbetracht der geringen Beeinflussung der Gehirngefäße durch vasomotorische Nerven unwahrscheinlich. Wir denken eher an Durchblutungs-minderungen oder gar Durchblutungsstops in bestimmten Gefäßgebieten, die durch Sludging des Blutes hervorgerufen werden und die auch bei einer Wiederdurchströmung des Gehirns nach einer allgemeinen Ischämie erst so spät wieder aufgehoben werden, daß es zu zusätzlichen lokalen Hypoxydosen des Gewebes und einem dem Gefäßverlauf entsprechenden Schädigungsmuster kommt.

Gleichartige pathogenetische Mechanismen sind unseres Erachtens schließlich auch für die herdförmigen Ausfälle in der Fascia dentata des Ammonshornes verantwortlich zu machen. Des weiteren unterstreicht der Erweichungsherd im Marklager eines massiv geschädigten Gehirns die Bedeutung, die lokalen Gefäßverlegungen für Form und Ausdehnung der morphologischen Befunde zugebilligt werden muß. Das infolge einer erhöhten Gefäßpermeabilität auftretende Ödem hatte hier eine umschriebene Zerstörung markhaltiger Strukturen zur Folge, die aufgrund der hohen Quellbarkeit des Myelins bei solchen Zuständen besonders anfällig sind (SCHOLZ a). Zugleich weist dieser Befund auf die grundsätzliche Bedeutung des nach langer Ischämie und Anoxie meist vorhandenen, mehr oder weniger ausgedehnten Hirnödems hin, das auch im vorliegenden Material offenbar für den frühzeitigen Tod eines Tieres verantwortlich zu machen ist (vgl. ALTMANN u. SCHUBOTHE) und das schon wegen der damit verbundenen Volumenzunahme des Gehirns auch in der menschlichen Klinik und Pathologie eine oft entscheidende Rolle spielt.

#### *c) Vergleich der physiologischen und histologischen Befunde*

Ein Vergleich der physiologischen und histologischen Befunde zeigt, daß die Gehirne vieler Tiere, bei denen keine neurologischen Verände-

rungen nachweisbar waren, doch zum Teil erhebliche histologische Schäden erlitten haben. So ist eine komplette Wiederbelebung nach einer 8—10 min langen kompletten Gehirnschämie nur unter besonders günstigen Bedingungen zu erreichen; die ermittelten langen kompletten Wiederbelebungszeiten sind also als Extremwerte aufzufassen.

Diese langen kompletten Wiederbelebungszeiten können nicht ohne weiteres für klinische Fragestellungen übernommen werden, da hier aus Sicherheitsgründen immer nur eine kürzere Zeit einer kompletten Gehirnschämie zulässig ist. Die ermittelten Wiederbelebungszeiten sind ferner nicht einfach auf klinische Fragestellungen zu übertragen, weil in unseren Versuchen die Gehirne nie eine Vorschädigung erlitten hatten.

Die strengen Bedingungen des Experimentes wirken sich jedoch auch ungünstig auf die Länge der gefundenen Wiederbelebungszeiten aus: da die Gehirntemperatur auch während der Dauer der kompletten Ischämie nicht absank, wird die Wiederbelebungszeit kürzer sein als unter üblichen Bedingungen in der Klinik, in denen die Gehirntemperatur bei Ende der Gehirnschämie um einige Grad abgesunken ist. Auf die überaus wesentliche Bedeutung auch nur geringer Temperaturveränderungen von 1—2° auf die Wiederbelebungszeit im Normothermiebereich, die auch aus Abb. 1 deutlich ersichtlich ist, sei besonders hingewiesen.

#### Zusammenfassung

Bei Kaninchen wurde in physiologischen Untersuchungen, die sich auf neurologische Veränderungen erstreckten, und in histologischen Untersuchungen der Gehirne dieser Tiere diejenige Zeit einer kompletten Gehirnschämie bestimmt, nach der eine komplette Wiederbelebung gerade noch möglich ist. Eine komplette Wiederbelebung, d. h. eine Wiederbelebung ohne Schädigung oder Veränderung, konnte nur durch die histologische Untersuchung des Gehirns festgestellt werden, da bei vielen Tieren ohne erkennbare neurologische Veränderungen doch morphologische Schädigungen des Gehirns gefunden werden konnten.

Eine komplette Wiederbelebung konnte unter günstigsten Bedingungen nach einer 8—10 min langen kompletten Gehirnschämie, die bei 37° Gehirntemperatur gesetzt wurde, erreicht werden. Mit Temperaturänderung änderte sich die Zeit; sie stieg von 39—25°, wo sie 40 min betrug, kontinuierlich an.

Bei inkompletter oder nur zeitlich befristeter Wiederbelebung ergab sich eine topistische Gliederung des Schädigungsmusters im Gehirn. Innerhalb einer topistischen Einheit zeigte sich eine erhebliche Streuung in der Wiederbelebungszeit der einzelnen Nervenzellen. Es fanden sich ferner vom Gefäßverlauf abhängige Schädigungen, die auf zusätzliche Faktoren wie Sludge und anschließende persistierende Stase zurückgeführt werden.

### Summary

Variable periods of complete brain ischemia were produced in rabbits and the degree and character of recovery of neurological function, and the degree of histological changes in the brain were determined. A complete recovery from ischemia could only be established by histological studies since histological changes were often present in animals that had recovered normal neurological function.

Under good general circumstances complete recovery could occur after a complete ischemia for 8 to 10 minutes in a brain with a temperature of 37°C. When the brain temperature was 25°C complete recovery was observed after a complete ischemia of 40 minutes. The duration of complete ischemia tolerated by the animal increased continuously with decreasing temperatures between temperatures from 39° to 25°C.

After incomplete recovery of neurological function or after recovery for only a short period of time histological changes were observed in topistic areas of the brain. In these areas the individual cells behaved differently; some being badly damaged or destroyed while others appeared not to be disturbed. In addition, areas of damage were observed which appeared to be related anatomically to blood vessels, suggesting that they were due to sludging of blood or persistent focal stases which had followed or persisted after the experimental period of total ischemia.

### Literatur

- ALTMANN, H.-W., u. H. SCHUBOTHE: Funktionelle und organische Schädigungen des ZNS der Katze im Unterdruckversuch. *Beitr. path. Anat.* **107**, 3—116 (1942).
- BÜCHNER, F.: Die Pathologie der cellulären und geweblichen Oxydationen. In: *Hdb. Allg. Path.* IV/2, S. 569—668. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- GAVALLÉR, B. v.: Funktionelle und organische Schädigungen des ZNS des Kaninchens nach wiederholter Entblutungsanaemie. *Beitr. path. Anat.* **109**, 367—408 (1944).
- GERHARD, R. W.: Anoxia and Neural Metabolism. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chic.) **40**, 985—996 (1938).
- GLEICHMANN, U., V. SCHLOSSER u. R. SCHNEIDER: Versuche zur Verlängerung der Wiederbeleungszeit nach Asphyxie am Kaninchen. *Thoraxchirurgie* **7**, 17—25 (1959).
- GRENNELL, R. G.: Central nervous system resistance. I. The effects of temporary arrest of cerebral circulation for periods of two to ten minutes. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **5**, 131—154 (1946).
- HIRSCH, H., A. BOLTE, A. SCHAUDIG u. D. TÖNNIS: Über die Wiederbelebung des Gehirns bei Hypothermie. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **265**, 328—336 (1957).
- HIRSCH, H., K. H. EULER u. M. SCHNEIDER: Über die Erholung und Wiederbelebung des Gehirns nach Ischämie bei Normothermie. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **265**, 281—313 (1957).
- MARSHAL, S. B., J. OWENS and H. SWAN: Temporary Circulatory Occlusion to the Brain of the Hypothermic Dog. *Arch. Surg.* **72**, 98—106 (1956).
- READ, R. C., LILLEHEI and R. L. VARCO: Cardiac resuscitation and neurologic tolerance to anoxia. *Circulat. Res.* **4**, 45—48 (1956).

- RIBERI, A., P. GRICE, R. R. RODRIGUEZ, H. KAJIKURI and H. B. SCHUMACKER jr.: Prolongation of safe period of venous inflow occlusion in hypothermic state by coronary and carotid artery perfusion with oxygenated blood. *J. Thorac. Surg.* **32**, 399—409 (1956).
- ROTTER, W.: Über die postischämische Insuffizienz überlebender Zellen und Organe, ihre Erholungszeit und die Wiederbelebungszeit nach Kreislaufunterbrechung. *Thoraxchirurgie* **6**, 107—124 (1958).
- SCHOLZ, W.: a) Histologische und topische Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse im menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel, Ödem und plasmatischen Infiltrationen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **181**, 612—655 (1949). — b) Die nicht zur Erweichung führenden unvollständigen Gewebsnekrosen. (Elektive Parenchymnekrose). In: *Hdb. Spez. Path. Anat.* XIII/1, S. 1284 bis 1325, Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957. — c) An nervöse Systeme gebundene (topistische) Kreislaufschäden. In: *Hdb. Spez. Path. Anat.* XIII/1, S. 1326—1383. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- SHUMWAY, N. E., M. L. GLIEDMAN and F. J. LEWIS: Coronary perfusion for longer periods of cardiac occlusion under hypothermia. *J. Thorac. Surg.* **30**, 598—606 (1955).
- WEINBERGER, L. M., M. H. GIBBON and J. H. GIBBON: Temporary arrest to the circulation to the central nervous system. II. Pathologic effects. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **43**, 961—986 (1940).
- WINKLER, C., and A. POTTER: *An anatomical guide to experimental researches on the rabbit's brain.* Amsterdam: W. Versluys 1911.

Dozent Dr. Dr. H. HIRSCH,

Institut für normale und pathologische Physiologie der Universität,  
5 Köln, Robert Koch-Straße 39

Dr. H. A. MÜLLER,

Pathologisches Institut der Universität, 87 Würzburg, Luitpold-Krankenhaus