

Aus dem Institut für normale und pathologische Physiologie der Universität Köln.

Die Erholungslatenz des Warmblütergehirns bei Ischämie und die Bedeutung eines Restkreislaufs*.

Von

H. HIRSCH, D. KOCH, W. KRENKEL und M. SCHNEIDER.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. März 1955.)

Der Normalumsatz des Gehirns ist ein *Tätigkeitsumsatz*. Wird die Sauerstoffzufuhr des Gehirns auf die Höhe seines *Grundumsatzes* gesenkt, so tritt Lähmung ein, die zunächst noch reversibel ist; durch das eintretende Versagen von Kreislauf und Atmung sinkt jedoch rasch die Sauerstoffzufuhr weiter ab und unterschreitet schließlich diejenige Höhe, die für die Erhaltung des Lebens notwendig ist (*Erhaltungsumsatz*); es treten irreversible Schäden ein, und der Gesamtorganismus geht zugrunde. Wir haben uns zur Aufgabe gestellt, die Größe dieses Erhaltungsumsatzes zu bestimmen, weil wir daraus Anhaltspunkte für diejenige Blut- bzw. O₂-Menge erhalten können, die ein nicht lebenswichtiges Gehirngebiet benötigt, wenn es durch Ischämie zwar gelähmt, aber nicht irreversibel geschädigt werden soll, so daß es nach beliebig langer Zeit der Lähmung wieder funktionstüchtig werden kann. Gleichzeitig wird so für das Gehirn die Grenze zwischen reversiblen Wirkungen und irreversiblen Schäden bei Sauerstoffmangel, also die Grenze zwischen Leben und Zelltod festgelegt. Eine Bestimmung des Erhaltungsumsatzes ist am Ganztier wegen der eintretenden kompletten Ischämie durch die Lähmung des ZNS nicht möglich. Wir wählten deshalb die Methode des völlig isolierten, von einem Spender durch eine Carotis-Anastomose durchströmten Katzenkopfes. Mit Hilfe der gleichzeitigen Ableitung des Elektrocorticogramms wurde diejenige Zeit bestimmt, in der bei Durchblutungs-drosselung verschiedenen Grades die elektrischen Spontanschwankungen der Großhirnrinde verschwinden (*Überlebenszeit*), und diejenige Zeit, in der sie nach einer Drosselung verschiedener Dauer und bei Wiederherstellung normaler Versorgungsbedingungen wieder auftreten (*Erholungslatenz*). In früheren Untersuchungen aus dem Institut hat sich gezeigt, daß diese Erholungslatenz gut korreliert ist zur *Wiederbelebungszeit* und damit zu derjenigen Zeit der Ischämie, nach der gerade noch eine völlige Wiederherstellung möglich ist und irreversible Schäden nicht eingetreten

* Wir danken dem Herrn Bundeskanzler und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für apparative Unterstützung.

sind⁴. Durch gleichzeitige Bestimmung von Durchblutung und arteriovenöser O_2 -Differenz während der Drosselung verschiedenen Ausmaßes wurde die O_2 -Aufnahme bestimmt. Wir berichten zunächst hauptsächlich über das Verhalten von Überlebenszeit und Erholungslatenz des Gehirns bei Durchblutungs-drosselungen verschiedenen Grades und verschiedener Dauer und werden in einer folgenden Mitteilung ausführlich auf die O_2 -Aufnahme des Gehirns unter diesen Bedingungen eingehen.

Methode.

Die Methode des isolierten Katzenkopfes wurde in gleicher Weise gehandhabt, wie sie in früheren Mitteilungen aus dem Institut ausführlich dargestellt wurde^{1,2,3,5}. Der völlig isolierte Kopf wird von einem Spendertier über eine Carotisanastomose durchblutet; das aus dem Halsstumpf abtropfende Blut wird dem Spendertier wieder in die Vena femoralis transfundiert. Der Blutfluß durch die Carotisanastomose kann mittels einer Drossel eingeschränkt werden. Die Drossel ist so konstruiert, daß man ähnlich wie bei einer Mikrometerschraube jede beliebige Feineinstellung vornehmen und den blutgefüllten Anastomosenschlauch komprimieren kann (Abb. 1).

Von dem isolierten Kopf wurden mit silbernen Knochenschrauben oder HESSschen Nadelelektroden die elektrischen Spontanpotentiale der Hirnrinde abgeleitet. Die Registrierung erfolgte mit dem SCHWARZERSchen Elektrencephalographen, anfänglich mit einem älteren, zuletzt mit dem neuesten Modell.

Das aus dem Halsstumpf des isolierten Kopfes abtropfende venöse Blut wurde aufgefangen und der Ausfluß pro Minute gemessen. In einem Teil der Versuche wurde Durchblutung und O_2 -Aufnahme des Gehirns nach der Methode von KETY bestimmt (siehe folgende Mitteilung).

Ergebnisse.

a) *Verhalten der Erholungslatenz nach Durchblutungs-drosselung.* Wird die Carotisanastomose verschlossen, so verschwinden die elektrischen Spontan-schwankungen nach durchschnittlich 15—25 sec², im Einzelfall der Abb. 2 nach 20 sec (Überlebenszeit für diese Funktion). Wird nach 60 sec die Normaldurchblutung wieder in Gang gesetzt, treten die ersten eben feststellbaren Spontan-schwankungen nach durchschnittlich 30 sec, in Abb. 2 nach 20 sec wieder auf (Erholungslatenz). Die Zeit bis zur vollständigen Erholung der geprüften Funktion (Erholungszeit) ist

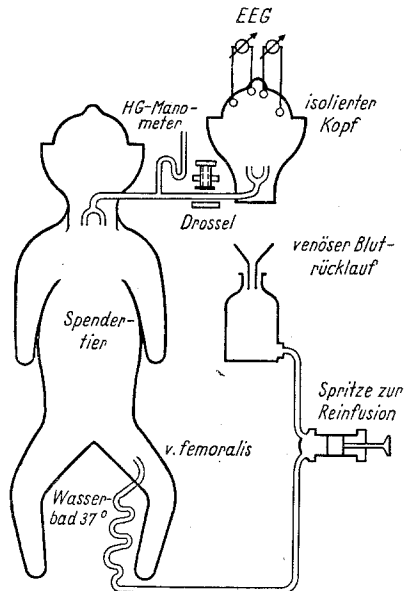


Abb. 1. Schema der Versuchsanordnung.

wesentlich länger. In diesem Fall sind aus dem Gesamtkopf während der Ischämie noch $3,3 \text{ cm}^3$ Blut abgetropft. In Abb. 2 wird der Versuch nun so fortgesetzt, daß die Drossel an der Anastomose nicht völlig ver-

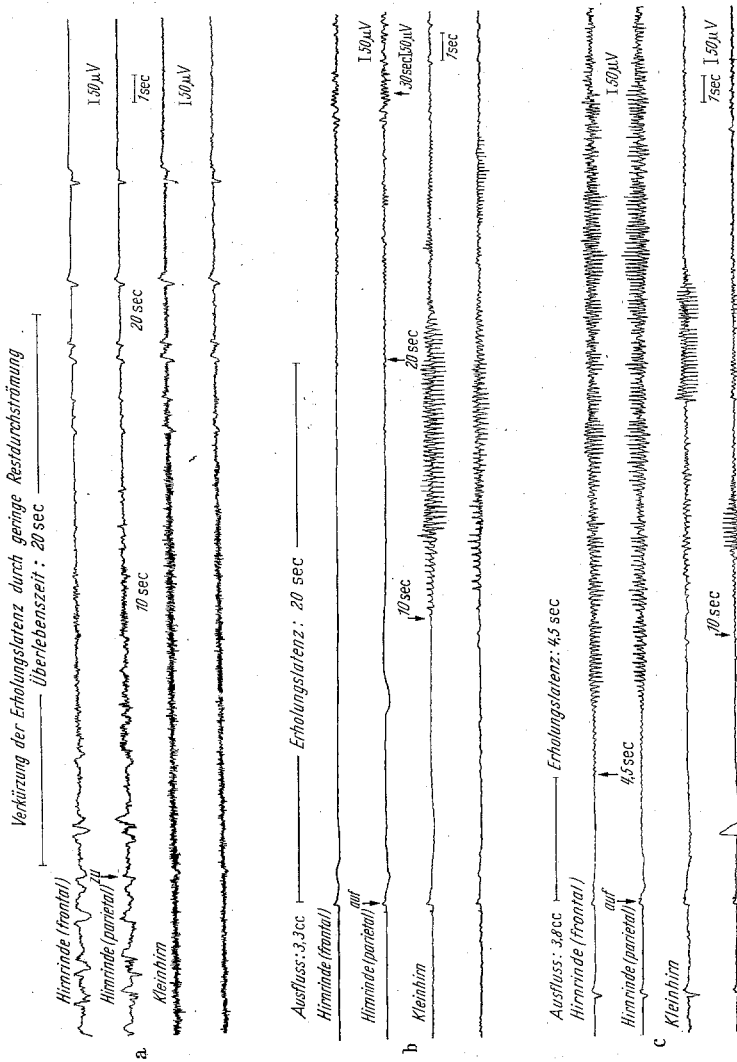


Abb. 2. Ischämie und Durchblutungsrosselung von 60 sec Dauer. a) Bei „zu“ wurde die Carotisanastomose geschlossen. b) Nach 60 sec wurde bei „auf“ die Anastomose geöffnet. Während dieser 60 sec sind von dem isolierten Kopf $3,3 \text{ cm}^3$ Blut abgetropft. c) Nach einer Durchblutungsrosselung von 60 sec Dauer wurde bei „auf“ wieder voll durchströmt. Während dieser Drosselung sind $3,8 \text{ cm}^3$ Blut abgetropft, also nur $0,5 \text{ cm}^3$ mehr als in b. Die Erholungslatenz verkürzte sich von 20 auf 4,5 sec.

geschlossen wird, sondern während der Ischämie von 60 sec $0,5 \text{ cm}^3$ Blut mehr, also insgesamt $3,8 \text{ cm}^3$, abfließen. Diese geringe Erhöhung der restierenden Durchströmung führt zu einer markanten Erniedrigung der Erholungslatenz von 20 auf 4,5 sec.

In Abb. 3 sind sämtliche Werte der Erholungslatenz von 2 weiteren Versuchen nach stufenweiser Durchblutungsrosselung von je 60 sec Dauer eingetragen. Es ist zu ersehen, daß bis zu einer Drosselung des Ausflusses auf 4—5 cm³ pro Minute, das sind 12,5% der Normaldurchströmung, die Erholungslatenz 0 ist, d. h. daß nach Ablauf von 60 sec die Spontanschwankungen der Rinde nicht völlig verschwunden sind. Sie sind zwar durchaus verändert, aber noch immer nachweisbar. Wird jedoch diese Grenze der Durchströmung unterschritten, dann steigt die Erholungslatenz sehr steil an.

Bei vollständiger Abklemmung der Anastomose fließen noch 2—3 cm³ pro Minute ab (Kreise); sollten die Spontanpotentiale bei einer Drosselung von 60 sec gerade noch erhalten bleiben, so mußte die Drossel so eingestellt sein, daß zusätzlich durchschnittlich 1,5 cm³ Blut pro Minute mehr aus dem Katzenkopf abfloß als bei völliger Abklemmung; das entspricht rund 0,5 cm³ für ein Gehirn von 29 g oder 1,7 cm³ pro 100 g Gehirn (siehe folgende Mitteilung).

Diese Feststellungen wurden weiter ergänzt durch Versuche mit längerer Drosselungsdauer. Abb. 4 gibt ein Beispiel aus dieser Serie.

Hier betrug die Drosselungsdauer 10 min. Es ist zu ersehen, daß in dieser Zeit bei einer Durchströmung von 4 cm³/min = 12,3% der Norm die abzuleitenden Potentiale gerade eben noch nicht völlig verschwinden, wohl aber bei einer solchen von 3,8 cm³/min = 11,7% der Norm, während sie bei einer solchen von 7% der Norm schon nach 8 min verschwinden mit einer Erholungslatenz von 135 sec nach einer 10minütigen Drosselung.

In Abb. 5 ist zunächst für eine Versuchsserie die Erholungslatenz zur Drosselungsdauer bei Drosselungen verschiedenen Grades in Beziehung gesetzt. Bei kompletter Ischämie nimmt die Erholungslatenz in den ersten 3 min linear zu, in Bestätigung der älteren Befunde von SUGAR u. GERARD⁷ und der neueren von GÄNSHIRT u. Mitarb.^{3, 4} aus unserem Institut mit gleicher Methodik. Dauert jedoch die völlige Abklemmung der Anastomose über 3 min, dann steigt die Erholungslatenz rapide an. Wird nun die Durchblutung nicht völlig unterbrochen, sondern nur stark auf einen geringen Restkreislauf gedrosselt, dann flacht sich der Anstieg der Erholungslatenz mit der Drosselungsdauer rasch ab. Beträgt die Rest-

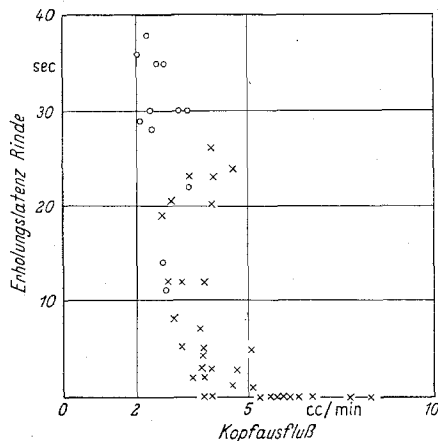


Abb. 3. Erholungslatenz der Spontanpotentiale der Hirnrinde nach 60 sec dauernder Ischämie (o) bzw. Durchblutungsrosselung (x) und der dazu gehörige Kopfausfluß. Werte aus 2 Versuchen.

durchströmung noch rund 7% der Norm, dann ist die Wiederbelebungszeit schon stark erhöht, beträgt sie noch rund 12%, dann bleibt ein Rest an elektrischen Spontanschwan- kungen dauernd erhalten, die Erholungs-

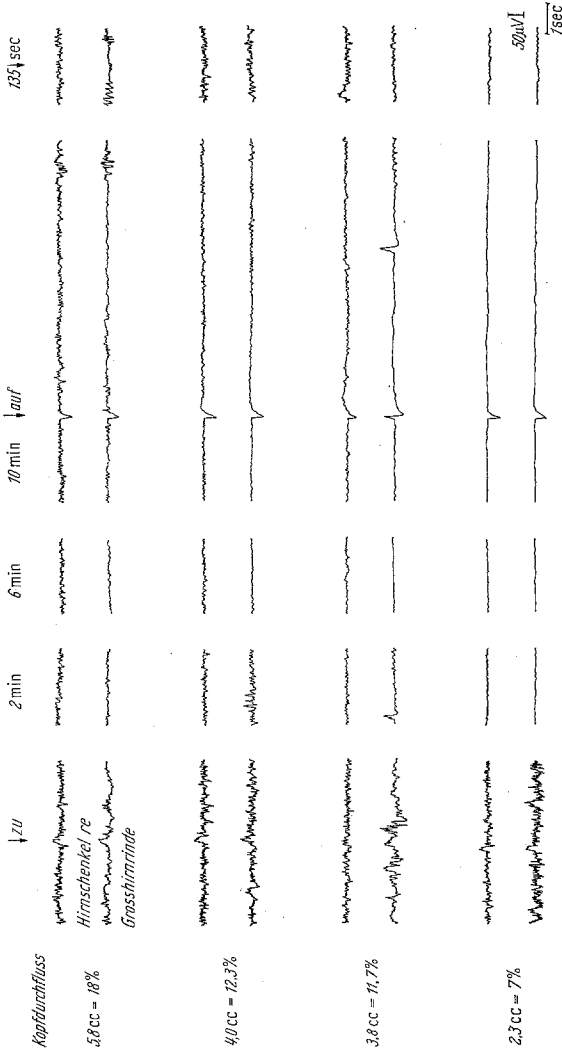


Abb. 4. Durchblutungsrossellungen verschiedenen Grades von 10 min Dauer. Werte und Kurven von einem Versuch. 1. Reihe: Kopfdurchfluß von 5,8 cm³/min, der einer Durchblutung von 18% gegenüber der Norm entspricht. 2. Reihe: Kopfdurchfluß 4 cm³/min = 12,3% der Norm; die Potentiale verschwinden gerade noch nicht. 3. Reihe: Kopfdurchfluß 3,8 cm³/min = 11,7% der normalen Durchblutung; Überlebenszeit der Hirnrinde etwa 8 min; Erholungslatenz 7 sec. 4. Reihe: Kopfdurchströmung 2,3 cm³/min = 7% des normalen Durchflusses; Erholungslatenz der Hirnrinde 135 sec.

latenz dieser Funktion ist 0, die Wiederbelebungszeit theoretisch unendlich lang.

Während diese Darstellungsweise vor allem für klinische Verhältnisse von Interesse ist, weil sie abschätzen läßt, in welcher Größenordnung die Wiederbelebungszeit bei verschiedenen starken Verminderungen der Ge-

hirndurchblutung liegt, ist es für unsere Fragestellung übersichtlicher, die gleichen Befunde etwas anders darzustellen, nämlich die Erholungslatenz nach verschiedener Drosselungsdauer zu dem dabei vorliegenden Durchfluß in Beziehung zu setzen (Abb. 6). Es wird jeweils diejenige Blutmenge, die bei völliger Abklemmung der Carotisanastomose

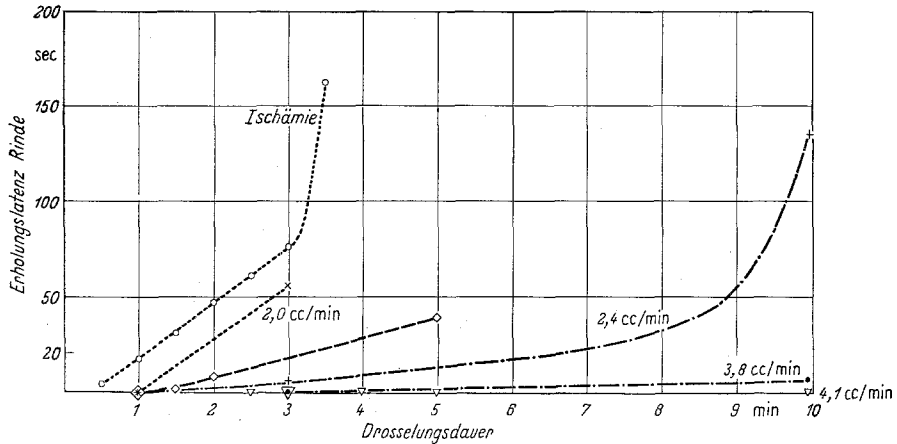


Abb. 5. Erholungslatenz der Spontanpotentiale der Hirnrinde bei verschieden langer Ischämie- bzw. Drosselungsdauer. Die neben den Kurven stehenden Zahlen bezeichnen die Durchflußmengen. Von den Durchflußmengen ist die Blutmenge, die während einer totalen Abklemmung der Anastomose aus dem Halsstumpf abfließt, abgezogen.

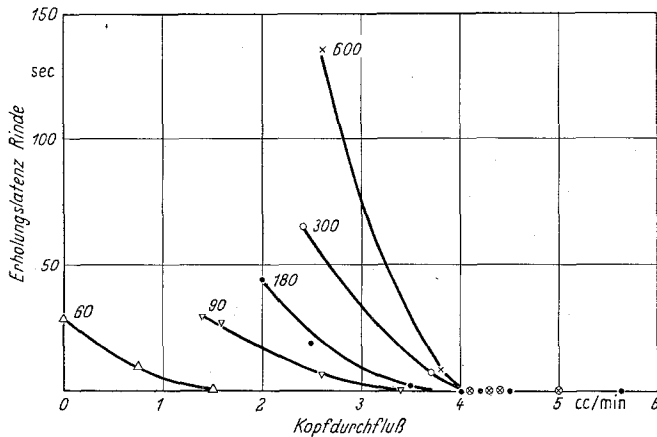


Abb. 6. Erholungslatenz der Spontanpotentiale der Hirnrinde bei verschieden starkem Kopfdurchfluß. Bei den Durchflußmengen, die während des Versuchs gemessen wurden, ist jeweils die Blutmenge, die während einer totalen Abklemmung der Anastomose aus dem Halsstumpf abfließt, abgezogen. Die neben den Kurven stehenden Zahlen bezeichnen die Dauer der Durchblutungs-drosselung. Bei den Werten für die 60 sec lange Drosselung handelt es sich um Mittelwerte aus insgesamt 47 Einzeldrosselungen; die Werte für die 90, 180, 300 und 600 sec lange Drosselung sind Einzelwerte.

noch aus dem Kopf abtropft, abgezogen, um vergleichbare Verhältnisse zu erhalten.

Wird bei einer Drosselung von 60 sec Dauer die Drossel soweit geschlossen, daß nur etwa $1,5 \text{ cm}^3$ Blut in den Kopf fließen, so verschwinden die hirnelektrischen Spontanschwankungen gerade noch nicht. Bei einer Drosselungsdauer von 90 sec ist dagegen schon ein Durchfluß von fast $3,5 \text{ cm}^3/\text{min}$ erforderlich, damit die Hirmpotentiale noch eben erhalten

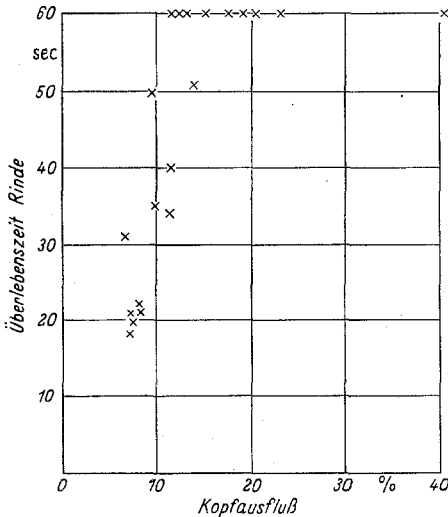


Abb. 7. Überlebenszeit der Spontanpotentiale der Hirnrinde bei Durchblutungs-drosselungen und Ischämien von 60 sec Dauer mit zugehörigem Kopfausfluß.

bleiben. Eine Drosselung von 180 sec Dauer benötigt bereits einen Durchfluß von etwa $4 \text{ cm}^3/\text{min}$. Eine weitere Verlängerung der Drosselungszeit auf 300 und 600 sec zeigt, daß die Blutmenge pro Minute, die den Kopf durchfließen muß, damit die Hirnpotentiale gerade eben noch erhalten bleiben, für diese Zeiten fast gleich ist. Eine Verlängerung der Drosselungszeit über 10 min hinaus würde keine weitere Vergrößerung der Durchblutung erfordern. Wenn auch die Versuchszeit in unseren Versuchen durch den Spender auf einige Stunden begrenzt ist, so kann nach Abb. 6 doch vermutet werden,

daß sich bei längeren Drosselungen über 10 min hinaus keine anderen Befunde ergeben würden. Bei einer Reduktion der Durchblutung auf längere Zeit reicht also ein Kopfdurchfluß von etwa $4 \text{ cm}^3/\text{min}$ aus, damit hirnelektrische Spontanschwankungen gerade noch ableitbar sind. Diese Blutmenge entspricht bei einem durchschnittlichen Hirngewicht von 27 g (Mittelwert von 18 isolierten Katzengehirnen) einem Durchfluß von $4,9 \text{ cm}^3 \text{ Blut}/100 \text{ g Hirn}/\text{min}$. Wir haben bei dieser Berechnung angenommen, daß von dem Gesamtblut, das durch den Katzenkopf fließt, 33,3% auf das Gehirn entfallen. In der folgenden Mitteilung wird gezeigt, daß dieser Prozentsatz gut übereinstimmt mit der nach der Methode von KETY und SCHMIDT bestimmten Hirndurchblutung, die wir ebenfalls für unsere Untersuchungen am isolierten Katzenkopf verwandt haben.

Eine Durchblutung von $4,9 \text{ cm}^3/100 \text{ g Hirn}/\text{min}$ entspricht einem Durchfluß von rund 12% des normalen Ruhedurchflusses, der für 100 g

Hirn/min durchschnittlich 40 cm^3 beträgt. In einem Versuch konnte die Durchblutung, bei der gerade noch einige Potentiale ableitbar waren sogar auf fast 10 % eingeschränkt werden. Die Berücksichtigung aller Werte gibt einen Durchschnittswert von 12,5% bei einer Streuung von 10—18%.

b) *Verhalten der Überlebenszeit der Großhirnrinde bei Durchblutungs-drosselungen.* In Abb. 7 wird die Dauer der Überlebenszeit bei Durchblutungs-drosselungen verschiedenen Ausmaßes dargestellt. Die Restdurchblutung wird in % der Norm angegeben, da durch Schwankungen des CO_2 -Drucks im durchströmenden Blut die Absolutdurchströmung in den verschiedenen Versuchsstadien variierte. Bis zu einer Senkung des Ausflusses auf rund 12% der Norm bleiben, wie oben dargestellt, die elektrischen Spontanschwankungen der Rinde während der Drosselungszeit von 60 sec noch eben erhalten. Wird diese Grenze unterschritten, dann fällt die Überlebenszeit der Rinde sehr steil ab, bis die Überlebenszeit von 20 sec bei kompletter Ischämie erreicht ist.

Besprechung der Ergebnisse.

Es konnte gezeigt werden, daß bei einer Drosselung der Gehirndurchblutung auf rund 12% der Norm die zentralnervöse Funktion zwar fast völlig gelähmt, aber jederzeit wiederbelebbar ist. Diese Feststellung wurde möglich durch die Verwendung des von einem Spendertier durch eine Carotisanastomose durchströmten völlig isolierten Kopfes. Am Ganztier tritt bei so starken Graden der Durchblutungs-minderung durch Versagen von Kreislauf und Atmung rasch sekundär eine komplette Ischämie ein. Unsere Ergebnisse können also für den Gesamtorganismus nur in den Fällen verallgemeinert werden, wo ein bestimmter, wenn auch sehr niedriger Blutdruck über die Beobachtungszeit erhalten bleibt. Insofern scheinen uns die gewonnenen Zahlenwerte (besonders Abb. 5) von Bedeutung für die Verhältnisse bei einer extremen künstlichen Hypotension unter der Operation. Es kann daraus abgelesen werden, mit welchen Wiederbelebungszeiten jeweils noch bei den niedrigen Durchströmungen gerechnet werden kann. Ganz allgemein kann gesagt werden, daß eine geringe Restdurchströmung die bei kompletter Ischämie so kurze Wiederbelebungszeit ganz erheblich verlängert.

Wenn in der Literatur von einzelnen Fällen berichtet wurde, in welchen nach einem Herzstillstand von bis zu 10 min noch eine völlige Wiederbelebung ohne irreversible Schäden möglich war, dann ist anzunehmen, daß in diesen Fällen kein kompletter Kreislaufstillstand eingetreten war, sondern ein wenn auch sehr geringer Restkreislauf erhalten blieb.

Unsere Ergebnisse dürfen aber wohl verallgemeinert werden für die Festlegung der Bedingungen einer Wiederbelebung von nicht lebenswichtigen Großhirngebieten. Hier zeigt sich, daß auch nach sehr langen (theoretisch unendlich langen) Zeiten der Durchblutungsverminderung noch eine völlige Wiederbelebung möglich ist, sofern eine bestimmte Grenze nicht unterschritten wird. Unter unseren experimentellen Bedingungen liegt dieser Bereich bei einer Durchblutung von rund 12% der Norm. Eine Zahlenangabe für die O_2 -Aufnahme des Gehirns in diesem Bereich und damit für den Erhaltungsumsatz des Gehirns wird in der folgenden Mitteilung erfolgen.

Bei einer Senkung der Durchblutung nicht lebenswichtiger Gehirngebiete (z. B. durch Thrombose oder Embolie) unter die Norm wird zwar von einem bestimmten Bereich an die Funktion dieser Gebiete gestört und fällt schließlich aus; es ist ein Stadium der reversiblen Lähmung erreicht; irreversible Schäden treten jedoch noch nicht ein, solange der Kollateralkreislauf ausreicht, um ein Absinken der Durchströmung unter denjenigen Bereich zu verhindern, bei dem der Erhaltungsumsatz nicht mehr gedeckt werden kann. So ist es wohl zu erklären, daß bei Kreislaufstörungen des Auges (z. B. bei Glaukom) ein zuvor erblindetes Auge noch nach Monaten wieder volle Sehkraft erlangen kann, wenn nur ein geringer Restkreislauf noch erhalten blieb, ferner, daß nach cerebralen Insulten unter Umständen noch nach langer Zeit eine gewisse Restitution von Funktionen möglich ist, so daß es nicht notwendig ist, diese Restitution allein auf eine Plastizität der Gehirnfunktionen zu beziehen.

Wir sind uns klar darüber, daß bei einer Prüfung anderer Funktionen als der elektrischen Spontanschwankungen etwas andere Zeiten für die Erholungslatenz dieser Funktionen bei Durchblutungsrosselungen gefunden würden. Die Übereinstimmung der so bestimmten Wiederbelebenszeit mit der direkten Bestimmung dieser Zeit scheint uns jedoch ein Hinweis zu sein, daß unser Verfahren gerechtfertigt ist und allgemein anwendbare Schlußfolgerungen erlaubt. Die Untersuchung des Verhaltens der Aktionspotentiale unter den gleichen Bedingungen befindet sich im Gang.

Zusammenfassung.

Mit der Methode des isolierten Katzenkopfes wurde die Erholungslatenz der hirnelektrischen Spontanpotentiale bei Ischämien verschiedenen Grades und verschiedener Dauer bestimmt. Bei Ischämien langer Dauer verschwanden die Potentiale bis zu einer Einschränkung der Durchblutung auf rund 12% der Norm noch nicht. Bei dieser Restdurchströmung ist die Funktion zwar fast völlig gelähmt, doch ist die Wiederbelebenszeit theoretisch unendlich lang. Bei weiterer Erniedrigung der

Restdurchströmung steigt jedoch die Erholungslatenz nach Aufhebung der Ischämie steil an, die Wiederbelebungszeit wird rasch verkürzt.

Die Bedeutung einer geringen Restdurchströmung für die Wiederbelebung nach Ischämie wird diskutiert.

Literatur.

¹ GÄNSHIRT, H., L. DRANSFELD u. W. ZYLKA: Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **189**, 109 (1952). — ² GÄNSHIRT, H., H. HIRSCH, W. KRENKEL, M. SCHNEIDER u. W. ZYLKA: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **222**, 431 (1954). — ³ GÄNSHIRT, H., G. SEVERIN u. W. ZYLKA: Pflügers Arch. **256**, 219 (1952). — ⁴ GÄNSHIRT, H., u. W. ZYLKA: Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **189**, 23 (1952). — ⁵ GÄNSHIRT, H., u. W. ZYLKA: Pflügers Arch. **256**, 181 (1952). — ⁶ OPITZ, E., u. M. SCHNEIDER: Erg. Physiol. **46**, 126 (1950). — ⁷ SUGAR, O., u. R. W. GERARD: J. of Neurophysiol. **1**, 558 (1938).

Dr. H. HIRSCH, Physiologisches Institut der Universität Köln am Rhein.