

Aus dem Institut für normale und pathologische Physiologie  
der Universität Köln

## Über die Erholung und Wiederbelebung des Gehirns nach Ischämie bei Normothermie\* \*\*

Von

H. HIRSCH, K. H. EULER und M. SCHNEIDER

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 25. Juli 1957)

Es besteht zwar Einigkeit darüber, daß die Vulnerabilität des Gehirns besonders groß, seine Wiederbelebungszeit sehr kurz ist, aber es finden sich um mehrere 100% schwankende Angaben über die tatsächliche Dauer dieser Zeit. Es ist anzunehmen, daß diese Differenzen allein auf Unterschiede im methodischen Vorgehen zurückzuführen sind. Es wurde deshalb versucht, die verschiedenen zu berücksichtigenden Faktoren zu analysieren und auf Grund dieser Analyse eine Untersuchungsmethode zu schaffen, die klare und reproduzierbare Werte liefert. Als solche Faktoren stellten sich vor allem heraus: 1. Ungenügende Blutdruckhöhe in der Erholungsphase nach Gehirnischämie, so daß die Erholung verzögert oder sogar schließlich durch Lähmung der Zentren unterbrochen wird. 2. Restkreislauf während der Ischämie, sodaß diese nicht ganz komplett ist; ein häufiges Vorkommnis bei der starken Anastomisierung der zum Gehirn führenden Gefäße. 3. Änderungen der Temperatur, die, wie in den folgenden Mitteilungen in extenso dargestellt werden wird, von eminenter Bedeutung für die Wiederbelebungszeit ist.

Da diese Faktoren bisher nicht regelmäßig und meist nicht ausreichend berücksichtigt worden sind, werden wir erst in der Besprechung unserer Ergebnisse auf die bisher verwandten Methoden und die mit ihnen erzielten Ergebnisse im einzelnen eingehen.

Um in den eigenen Versuchen jeweils eine komplette Ischämie bei konstanter Temperatur und eine sicher ausreichende Blutdruckhöhe in der Erholung nach Ischämie zu erreichen, wurde zur Bestimmung von Überlebenszeit, Erholungslatenz und Erholungszeit die von J. F. und C. F. HEYMANS ausgearbeitete und in unserem Institut schon von GÄNSHIRT u. Mitarb. (1, 3, 4) benutzte Methode der Durchströmung

\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

\*\* Kurz referiert wurden die Befunde bereits in Therapiewoche 6, 217 (1956); Regensburger Jhb. ärztl. Fortbildung 4, 1 (1956); Résumés des Rapports 98, 1956 u. Résumés des Communications 426, 1956 v. 20. Internat. Physiologenkongreß.

eines isolierten Tierkopfes von einem Spender durch eine Carotis-anastomose mit gewissen Modifikationen verwandt. Als Kriterien der Funktion wurden das Elektrocorticogramm und die Aktionspotentiale der Area striata bei Flickerbelichtung des Auges benutzt. Die Wiederbelebungszeit wurde am Kaninchen bestimmt, bei dem durch eine Halsmanschette nach dem Verfahren von OPITZ (4) bei konstanter Temperatur für unterschiedliche Zeiten Gehirnschämien gesetzt wurden. Veränderungen in Motorik, Sensibilität und Freßlust galten als Kriterien für eine nur unvollständige Wiederbelebung.

Alle Funktionen des Nervengewebes kommen eine bestimmte Zeit nach dem Beginn einer Ischämie zum Erliegen. Für die einzelnen Funktionen ist diese Zeit unterschiedlich. Sie wird als *Überlebenszeit* (survival time) bezeichnet in Anlehnung an SUGAR u. GERARD. Identisch mit der Überlebenszeit ist die Lähmungszeit (OPITZ) oder Funktionszeit (BLASIUS). Wird nach einer Ischämie die Durchströmung des Gehirns wieder freigegeben, so können die geprüften Funktionen nach einer Latenz wieder zurückkehren. Die Zeit vom Ende der Ischämie bis zum ersten Wiederbeginnen der zentralnervösen Funktion wird als *Erholungslatenz* bezeichnet (OPITZ). Der von SUGAR u. GERARD ursprünglich hierfür geprägte Terminus recovery time = *Erholungszeit* wird jetzt benutzt für die Zeit vom Wiedereingangkommen der Durchblutung bis zur völligen Restitution der geprüften Funktion. Nach dem Erlöschen einer Funktion kehrt diese zuerst nur wenig und in veränderter Form wieder (Erholungslatenz), um sich dann nach und nach ad integrum zu restituieren (Erholungszeit). Sind nach einer Ischämie noch nicht alle Erholungsvorgänge abgelaufen, so liegt ein Erholungsrückstand vor. Diejenige Zeit einer Ischämie, nach der eine Wiederbelebungszeit eben noch möglich ist, wird als *Wiederbelebungszeit* (revival time) bezeichnet (GERARD). Mit Ablauf der Wiederbelebungszeit gehen reversible Lähmungserscheinungen in irreparable Schädigungen über. Es werden 3 Arten der Wiederbelebungszeit unterschieden: 1. Die komplette Wiederbelebungszeit bezeichnet die Wiederkehr aller Funktionen ohne bleibende Störungen. 2. Bei der zeitlich befristeten Wiederbelebungszeit kehren Funktionen zwar zurück, erlöschen jedoch dann irreversibel. 3. Bei der inkompletten Wiederbelebungszeit handelt es sich um eine Wiederbelebungszeit mit Defekt; es kehren nicht alle — wenn auch lebenswichtige — Funktionen wieder; die Erholungszeit bestimmter nicht lebenswichtiger Funktionen ist unendlich geworden.

### Methode

1. Ein vom Rumpf vollständig isolierter *Katzenkopf* wurde von einem Spender tier aus durchströmt (Abb. 1). Ischämien wurden durch Abklemmen des Anastomoseschlauchs gesetzt.

Bei einer kleinen bis mittelgroßen Katze, die nicht unter 4 Monate alt war, nicht unter 0,9 kg und nicht über 1,5 kg wog, wurde in Narkose (100 mg/kg Evipran) die

Schädelkonvexität freipräpariert, das Periost abgeschabt, und für die spätere Ableitung der Hirnpotentiale von Rinde und corpus geniculatum laterale wurden silberne Knochenschrauben und Nadelelektroden gesetzt. Die Vertebralarterien wurden freipräpariert und angeschlossen und die oberflächlichen Jugularvenen unterbunden. Nach Tracheotomie wurden durch die laterale Halsmuskulatur unter Schonung von Carotis und innerer Jugularvene Ligaturen gelegt. In die beiden Carotiden wurde eine y-förmige Glaskanüle kopfwärts eingebunden.

Einer zweiten Katze wurden in Narkose (100 mg/kg Evipan i. m. oder 1 g/kg Urethan s. c.) eine Femoralarterie und eine oberflächliche Jugularvene freigelegt.

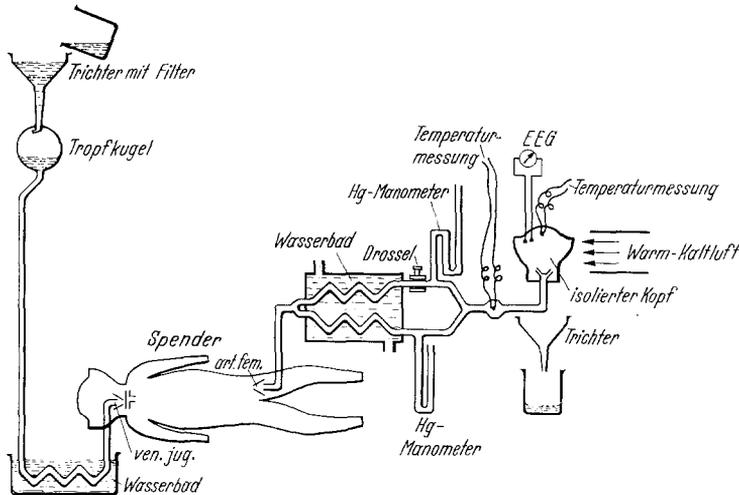


Abb. 1. Schema der Anastomosenmethode (isolierter Katzenkopf)

In die Femoralarterie und in die Jugularvene wurden rumpfwärts Glaskanülen eingebunden. Nach Tracheotomie wurde die Venenkanüle über einen Schlauch, der durch ein Wasserbad führte, mit einer Tropfkugel verbunden. Die arterielle Kanüle wurde mit einem Schlauch verbunden, der an eine in einem Wasserbad befindliche Glasspirale angeschlossen war.

Nachdem die Glasspirale an ihrem anderen Ende über einen durch eine Klemme verschlossenen Schlauch mit der y-förmigen Carotiskanüle der ersten Katze verbunden war, wurden die Vertebralarterien unterbunden und die Klemme geöffnet. Hierdurch wurde der Kopf der ersten Katze über die angelegte *Carotis-Femoralis-Anastomose* von der zweiten Katze durchströmt. In demselben Augenblick wurde durch einen Schlag mit einer kräftigen Schere der Kopf der ersten Katze vom Rumpf getrennt. Das aus dem Halsstumpf des abgeschnittenen Kopfes abtropfende venöse Blut wurde aufgefangen und dem zweiten Tier, das jetzt die Funktion eines Spenders hatte, mit einem Transfusionsgerät oder Bechergläsern durch die auf der venösen Seite aufgebaute Tropfkugel reinfundiert, nachdem es durch Nylogewebe filtriert worden war.

Ein auf der Anastomosenstrecke eingebautes Quecksilbermanometer gestattete die Ablesung des unmittelbar vor dem Einfluß in die Carotidenstümpfe des abgeschnittenen Kopfes bestehenden Blutdrucks.

Das Blut wurde durch Vetren ungerinnbar gemacht.

Der Totraum wurde gegenüber der früher von GÄNSHIRT (1, 3, 4) ausgearbeiteten etwas anderen Versuchsanordnung so klein gehalten, daß zur Auffüllung des Kreislaufsystems auf Fremdblut verzichtet werden konnte und das Blut einer dritten Katze genügte. Mit dieser Anordnung wurden die sonst beim Spender infolge artfremden Blutes leicht auftretenden Komplikationen wie Lungenödem, Verschlechterung der Atmung, Abfall des arteriellen Druckes, die zum Teil von einer Hämolyse des Blutes begleitet waren, verhindert. Dadurch wurden in der Erholungsphase nach Ischämie für das Gehirn weit bessere Verhältnisse geschaffen, die sich in einer Verkürzung von Erholungslatenz und Erholungszeit auswirkten.

Durch den Zusatz von Penicillin zum Blut oder Injektion von Penicillin bei Verabfolgung der Narkose konnten die Versuchsergebnisse nicht verbessert werden.

Wenn während des Versuches, wie es gelegentlich der Fall war, die Atmung des Spendertieres schlecht wurde und damit die arterielle Sättigung abnahm, konnte mit einer Atempumpe künstlich beatmet werden.

In dem Wasserbad auf der Schlauchstrecke zwischen v. jugularis und Tropfkugel wurde das Blut vor der Reinfusion wieder auf 37° erwärmt. Durch das Wasserbad mit der Glasspirale auf der Anastomosenstrecke zwischen Spendertier und isoliertem Kopf sollte ebenfalls eine Abkühlung des Blutes vermieden werden. Auf der Anastomosenstrecke war ein in einem Glasstäbchen eingeschmolzener NTC-Halbleiterwiderstand (Philips), mit dem über eine Brückenschaltung die Temperatur gemessen werden konnte, eingebaut. So wurde die Temperatur des arteriellen Blutes kurz vor dem Einfließen in den isolierten Kopf dauernd kontrolliert. Eine feine Sonde von etwa 0,8—1 mm Durchmesser und 50 mm Länge mit einem zweiten NTC-Halbleiterwiderstand an der Spitze war in den Interhemisphärenspalt etwa 1 cm tief unter die Schädeloberfläche vorgeschoben worden. Auf diese Weise konnte für die ganze Dauer des Versuches die Hirntemperatur gemessen werden. Durch das Wasserbad auf der Anastomosenstrecke und ein in der Nähe des isolierten Kopfes aufgebautes Warm- und Kaltluftgebläse konnte jede beliebige Gehirntemperatur zwischen 40 und 10° C eingestellt und über beliebig lange Zeit aufrechterhalten werden. Es wurde darauf geachtet, daß bei den Versuchen unter Normo- und den auch in einer nachfolgenden Mitteilung beschriebenen unter Hyperthermie die Bluttemperatur in dem Wasser auf der Anastomosenstrecke nie über 38° betrug.

Da bei längeren Ischämiezeiten infolge des Blutstopps nicht laufend neue Wärme ins Gehirn transportiert wird, kann die Gehirntemperatur abfallen. Durch Verwendung des Warmluftgebläses schwankte die Gehirntemperatur auch während einer 10 min langen Ischämie um nicht mehr als 0,1°.

2. Die Versuche am Ganztier wurden am *Kaninchen* ausgeführt. Die Ischämie wurde mit einer um den Hals gelegten Blutdruckmanschette gesetzt.

Die Tiere wurden auf einem Tierbrett mit Kopfhalter so aufgespannt, daß der Hals möglichst stark gestreckt war. Straff um den Hals wurde eine 6 cm breite und 36 cm lange *Blutdruckmanschette* gewickelt. Der zu der Manschette führende Schlauch wurde abgeklemmt und an eine Gasflasche angeschlossen. Nachdem ein Druck von 1—1,5 atü hergestellt worden war, wurde die Schlauchklemme schlagartig geöffnet und die Manschette dadurch bis zu dem genannten Druck aufgeblasen. Die Ischämie konnte dann durch Trennung der Verbindung zwischen Gasflasche und Manschette beendet werden.

Die Manschette wurde immer erst unmittelbar vor dem Ischämieversuch angewickelt, um eine Stauung venösen Hirnblutes zu vermeiden. Aus demselben Grund wurde sie auch gleich nach Ende der Ischämie abgewickelt.

Vor Anlegen der Manschette wurden die Tiere mit einem weichen PVC-Schlauch, in den ein starrer Kupferdraht geschoben war, intubiert. Die *Intubation* ist wegen der anatomischen Verhältnisse anfangs nicht leicht zu erzielen und gelegentlich

treten Schleimhautblutungen auf. Nach der Intubation wurde der Kupferdraht sofort entfernt. Durch die Intubation ist es möglich, unmittelbar nach Ischämieende die Tiere mit einer Atempumpe ausreichend zu beatmen. Sollten die Tiere auch während der Ischämie beatmet werden, so wurde kurz vor Ischämiebeginn eine inkompressible Stahlspirale in den PVC-Schlauch geschoben, die sofort nach Ischämieende wieder entfernt wurde. Wenn in der Erholungsphase nach der Ischämie die Spontanatmung wieder einsetzte und die Tiere kräftig gegen die Pumpe atmeten, wurde die künstliche Atmung beendet.

Besondere Sorgfalt wurde auf die Prüfung der *Dichtigkeit der Manschette* gelegt.

Werden die Kaninchen während der Dauer der Hirnischämie nicht beatmet, so ist die Ischämie bei etwa 10—15% der Tiere nicht komplett. Dies wurde durch Injektionsversuche mit Farbstoffen (Methylenblau, Trypanblau) festgestellt. Diese Tiere weisen bei gleicher oder kaum verlängerter Überlebenszeit eine auffällig verkürzte Erholungslatenz auf. Es wurde deshalb in allen Versuchen zu Beginn eine Testischämie von 1 min durchgeführt; alle Tiere mit dieser verkürzten Erholungslatenz wurden von den weiteren Versuchen ausgeschlossen. Es fiel uns auf, daß dies besonders bei sehr schweren und alten Kaninchen der Fall ist und wir vermuten, daß knöcherne Spangen oder Kanäle um die a. vertebralis die Ursache sind.

Werden die Tiere jedoch während der Hirnischämie künstlich beatmet, dann kann auch bei Tieren, bei welchen ohne Beatmung eine sicher komplette Ischämie erreicht wurde, in einem größeren Prozentsatz an einzelnen kleinen Stellen ein geringer Farbstoffdurchtritt festgestellt werden. Er betrifft dann fast nur basale Abschnitte (Myelencephalon, Metencephalon, Mesencephalon), und auch hiervon nur einzelne kleine Teile. Im Gegensatz zu dem oben genannten Restkreislauf, bei dessen Auftreten die Tiere ausgeschaltet wurden, war hier jedoch die durchgetretene Blutmenge äußerst gering, so gering, daß sie sich auf die Resultate nicht auszuwirken vermochte. Vor allem war die Erholungslatenz der spontanen Rindenpotentiale nicht verkürzt. Auf weitere Hinweise kommen wir S. 294 zurück.

In einem Teil der Versuche wurde die Schädelkonvexität freipräpariert, das Periost abgeschabt und in den Knochen silberne Schrauben gebohrt, mit denen die Hirnpotentiale abgeleitet wurden. In einem anderen Teil der Versuche wurden nur zwei Löcher von etwa 5 mm Durchmesser in die Kopfhaut geschnitten; nachdem das darunter befindliche Periost mit einer Kauterschlinge beseitigt worden war, wurden silberne Schrauben zur Ableitung des Elektroencephalogramms in den Schädelknochen geschraubt. In einem dritten Teil unserer Versuche wurden die Potentiale mit auf die geschorene Kopfhaut gedrückten, federnden Pilzelektroden abgegriffen. Die Pilze waren mit Stoffschühchen versehen, die in 10%iger NaCl-Lösung getränkt waren. Bei den Tieren dieser letzten Versuchsreihe, in der die Wiederbelebenszeit bestimmt wurde, war mit Ausnahme der Intubation jeder operative Eingriff vermieden. Während in Vorversuchen ohne Intubation keine *Narkose* erforderlich war, mußten bei den übrigen Versuchen alle Tiere narkotisiert sein, da sich sonst die Intubation nur schlecht durchführen ließ. Wir verwendeten Evipan i.v. (100 mg/kg) oder Baytinal (40 mg/kg) oder den von LABORIT beschriebenen Cocktail lytique (12 mg/kg Megaphen, 12 mg/kg Atosil und Dolantin) in 3 Portionen mit je 10—15 min Abstand. Zwischen der 2. und 3. Gabe der lytischen Mischung wurden 20 mg/kg Evipan i.v. verabfolgt.

Die Messung der Hirntemperatur erfolgte mit einer Sonde, in deren Spitze der oben bereits beschriebene NTC-Halbleiterwiderstand eingebaut war. Zwischen Rectal- und Hirntemperatur bestehen Differenzen, die von der Art der Schädelpräparation und dem Unterschied zwischen Körper- und Raumtemperatur abhängen. Je weiter der Schädel freipräpariert wurde, je größer wurde bei normaler Raumtemperatur die Differenz zwischen Rectal- und Hirntemperatur. Mit weit-

gehend freigelegter Schädelkonvexität und einer Raumtemperatur von 20° konnte so bei einer Rectaltemperatur von 37° die Hirntemperatur bis auf 33° abgesunken sein. Die Temperatur wurde etwa 0,5 cm tief unter der Schädeloberfläche gemessen. Für die verschiedenen Hirntiefen fand sich die von LUDWIGS beschriebene unterschiedliche Temperaturhöhe. Wurde die Raumtemperatur erhöht, so war die Differenz zwischen Rectal- und Hirntemperatur niedriger. Wir waren deswegen bemüht, bei Versuchen mit normaler und subnormaler Körpertemperatur unter weitgehendster Schonung des Fells Löcher von nur 5 mm Durchmesser in die Kopfhaut zu setzen und die Raumtemperatur der Körpertemperatur mehr anzugleichen. Dies geschah durch ein Warmluftgebläse. In einem Teil der Versuche wurden die Tiere für die Dauer der Ischämie und Erholungslatenz in einen großen Glaskasten gesetzt, dessen Raumtemperatur fast auf Körpertemperatur eingestellt war. In den Versuchen zur Bestimmung der Wiederbelebenszeit wurde die Hirntemperatur nicht gemessen, um die dadurch bedingte Hirnschädigung zu vermeiden; diese Versuche wurden in einem durch Warmluft heizbaren Glaskasten durchgeführt, dessen Raumtemperatur fast die Rectaltemperatur erreichte. Bei diesen in warmer Umgebungstemperatur durchgeführten Ischämien atmeten die Tiere, auch wenn sie nicht künstlich beatmet wurden, über den Intubationsschlauch immer normale, nicht erwärmte Zimmerluft.

Die Tiere, bei denen die Potentiale mit Pilzelektroden abgeleitet und Ischämien bis zu 60 min Dauer gesetzt wurden, bekamen nach dem Versuch besondere Pflege. Schwankungen der Umgebungstemperatur und zu kalte Raumtemperatur wurden vermieden. Für 6—8 Tage wurde Penicillin gespritzt, um eine durch die Intubation und das lange Liegen des Intubationsschlauches leicht mögliche Infektion zu vermeiden. Falls die Tiere die Nahrung verweigerten, wurden ihnen Ringer-Lösung s.c. und Traubenzuckerlösung (10%) i.v. verabreicht. In einigen Fällen wurde zusätzlich durch einen Magenschlauch Ringer-Lösung und Traubenzucker gegeben.

## Ergebnisse

### I. Überlebenszeit

Kurz nach Beginn einer kompletten Ischämie verändern sich die Potentiale, wobei gelegentlich eine Latenz bis zu 10 sec beobachtet werden kann. Die Änderungen betreffen zuerst nur die Amplitude oder aber Frequenz und Amplitude gleichzeitig. Die Länge der Zeit nach Ischämiebeginn, in der das Potentialbild noch unverändert ist, scheint nach unseren Ergebnissen von der Narkosetiefe wesentlich beeinflusst zu sein; jedoch auch andere Faktoren, wie der arterielle O<sub>2</sub>-Gehalt und die Zahl und Länge vorangegangener Ischämien sind von Bedeutung.

Die Überlebenszeit der spontanen Rindenpotentiale beträgt etwa 20—25 sec. Diese Werte fanden sich in Versuchen am Ganztier wie auch in Versuchen am isolierten Katzenkopf. Bei den Ganztierversuchen war es für die Bestimmung der Überlebenszeit gleichgültig, ob das Tier während der Ischämiezeit beatmet wurde oder nicht.

Für die Bestimmung der Zeiten von Spontanpotentialen wurde die Empfindlichkeit der Verstärkereinrichtung so gewählt, daß 5 mm der Originalkurve 50  $\mu$ V entsprachen. Bei dieser Empfindlichkeit war ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren am leichtesten zu ziehen.

Eine maximale Verstärkung der Spontanpotentiale ergab, daß oft noch bis zu  $1\frac{1}{2}$  min nach Beginn einer kompletten perakuten Ischämie Potentiale abzuleiten waren. Die zu dieser Zeit dann noch vorhandenen Potentiale hatten eine sehr kleine Amplitude von weniger als  $3\ \mu\text{V}$ , womit der apparative Störpegel erreicht ist.

Die Überlebenszeit von Aktionspotentialen läßt sich leichter bestimmen, da auch bei einer maximalen Verstärkung die Form der Aktionspotentiale gut von der anderer Potentiale unterschieden werden kann. Der Amplitudenabfall von Aktionspotentialen nach Flickerreizen während einer 1 min langen Ischämie ist aus Abb. 2 zu ersehen. Bei rhythmischer Belichtung des Auges konnten wir bis zu 3 min nach Ischämiebeginn Aktionspotentiale von area striata und corpus geniculatum laterale ableiten.

## II. Erholungslatenz

Die Erholungslatenzen der Spontanpotentiale der Hirnrinde wurden nach kompletten Ischämien von 1—10 min Dauer bestimmt.

Die Erholungslatenz beträgt nach einer 1 min langen kompletten Ischämie 20 bis 40 sec. Dieser Wert fand sich bei den Versuchen am isolierten Präparat (völlig vom Rumpf getrennter Katzenkopf) wie auch am Ganztier (Kaninchen); es war dabei gleichgültig, ob das Ganztier während der Ischämiezeit beatmet wurde oder nicht.

In den Versuchen am isolierten Katzenkopf und in denjenigen Kaninchenversuchen, in denen das Tier während der Ischämiezeit beatmet wurde, wurden Ischämien bis zu 10 min Dauer durchgeführt. Die Werte von diesen beiden Versuchsreihen sind in Abb. 3 eingetragen. Es ist zu erkennen, daß die Erholungslatenz erst langsamer, dann steiler ansteigt, und zwar so steil, daß bei Ischämien über 10 min rasch unendlich lange Erholungslatenzen zu erwarten sind, d. h. eine Erholung und Wiederbelebung überhaupt nicht mehr möglich ist. Über die Beziehung zwischen Ischämiezeit und Erholungslatenz kann keine mathematische Aussage gemacht werden, da die Streuung für lange Ischämiezeiten zu groß ist und zu wenig Einzelwerte vorliegen. Die bisherigen Meßwerte lassen jedoch erkennen, daß die Erholungslatenzen

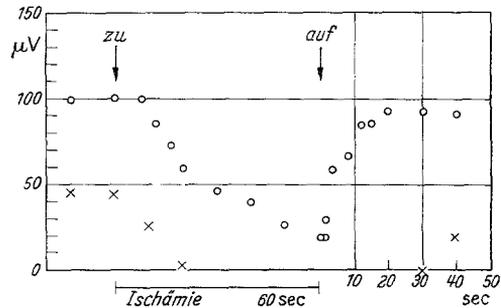


Abb. 2. Durchschnittliche Amplitude der Spontanpotentiale der Hirnrinde (x) und Amplitude der Aktionspotentiale (o, von Spitze zu Spitze gemessen) der area striata bei Belichtung des Auges vor, während und nach einer 1 min langen kompletten Ischämie am isolierten Katzenkopf. Überlebenszeit der Spontanpotentiale 20 sec; Erholungslatenz 30 sec. Die Aktionspotentiale verschwanden während der Ischämie nicht

für die Spontanpotentiale der Hirnrinde für das während der Ischämie beatmete Ganztier und das isolierte Präparat etwa gleich lang sind.

Das Verhalten von Überlebenszeit, Erholungslatenz und Blutdruck aus einem solchen Kaninchenversuch mit 10 min langer Ischämie ist in Abb. 4 dargestellt. Neben der Überlebenszeit und Erholungslatenz ist auch die durchschnittliche Amplitude der Spontan- und Aktionspotentiale der area striata auf Lichtreizung der Retina eingetragen. Der Blut-

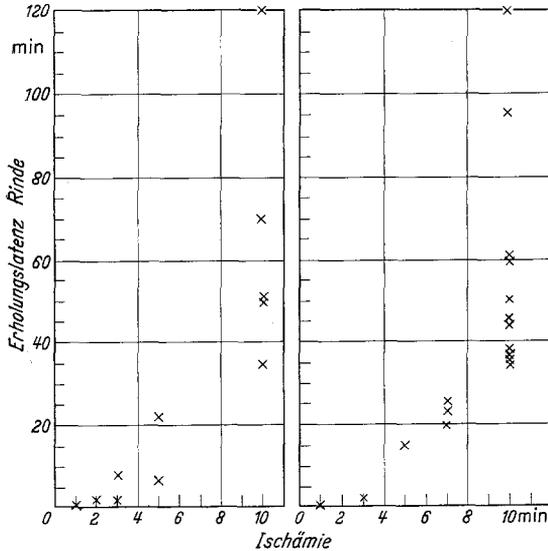


Abb. 3. Erholungslatenz der Spontanpotentiale der Hirnrinde als Funktion der Dauer kompletter perakuter Ischämien. Links: Werte aus Versuchen am isolierten Katzenkopf. Rechts: Werte aus Versuchen an Kaninchen, die während der Ischämie beatmet wurden. Bei jedem Tier bzw. isolierten Kopf wurde nur eine Ischämie gesetzt

druck stieg zunächst an, fiel dann bald wieder ab, behielt jedoch für die Dauer der Ischämie eine gewisse Höhe. In dem dargestellten Versuch hielt er sich auf 50 mm Hg. Die Berücksichtigung aller 8 Versuche, in denen der Blutdruck gemessen wurde, ergab, daß am Ende einer 10 min langen Ischämie ein Blutdruck zwischen 50 und 100 mm Hg vorlag. In dem dargestellten Versuch waren schon 14 min nach Ischämie die ersten Aktionspotentiale auf Flickerreiz ableitbar. Erst 45 min nach Ischämieende erschienen die ersten Spontanpotentiale, wenn die übliche Ver-

stärkung und Empfindlichkeit des Registriergerätes gewählt wurde ( $50 \mu\text{V}$  für 5 mm der Originalkurve).

Wurde das Ganztier für die Dauer der Ischämiezeit nicht künstlich beatmet, so waren nur Ischämien bis zu einer Dauer von 4–5 min möglich. Allerdings mußte auch dann nach Ende der Ischämie sofort beatmet werden. Die gefundenen Erholungslatenzen für die Spontanpotentiale der Hirnrinde entsprechen etwa denen, die an Tieren mit künstlicher Beatmung während und nach der Ischämie ermittelt wurden. Spontanatmung trat bei nur manueller Unterstützung der Atmung nach Beendigung der Ischämie meist nicht wieder ein. Deswegen war vor der Ischämie intubiert worden. Der Blutdruck, der wie in den Versuchen mit künstlicher Beatmung während der Ischämie bald nach Beginn der

Ischämie vorübergehend angestiegen und dann abgefallen war, sank nach 3—4 min auf 0 mm Hg ab und stieg bei einer Ischämiedauer von 5 min oder länger nach Ischämieende nicht wieder an. Die Herzfrequenz war während der Ischämie abgefallen und am Ende der Ischämiezeit sehr verlangsamt. Das Elektrokardiogramm zeigte eine Verlängerung von PQ mit erheblich erhöhtem ST; die T-Zacke war mit fortschreitender Ischämiedauer immer höher und der QRS-Komplex immer kleiner geworden. In den Versuchen, in denen während der Ischämie beatmet wurde, waren die elektrokardiographischen Veränderungen ungleich geringer.

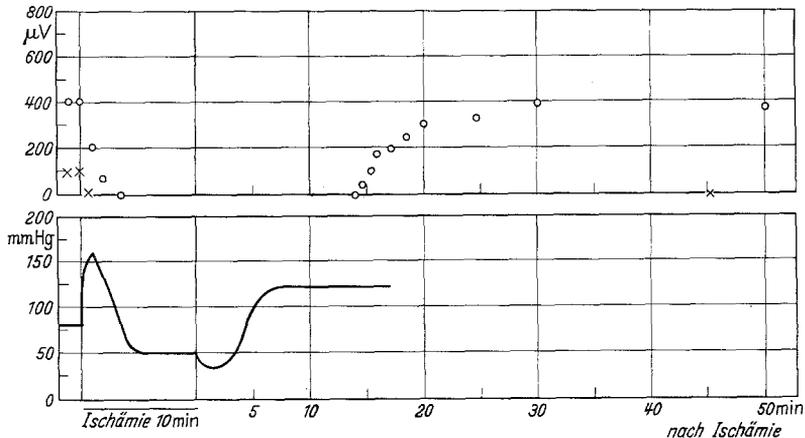


Abb. 4. Amplitude der Spontan- ( $\times$ ) und Aktionspotentiale ( $\circ$ , von Spitze zu Spitze gemessen) der area striata auf Flickerreizserien vor, während und nach 10 min langer Ischämie am Kaninchen mit der Manschettenmethode. Bei der Angabe der Amplitude der Spontanpotentiale handelt es sich um die Durchschnittsamplitude. Erholungslatenz der Spontanpotentiale 45 min, der Aktionspotentiale 14 min; Überlebenszeit der Spontanpotentiale 20 sec, der Aktionspotentiale 3,5 min. Der mittlere arterielle Blutdruck (untere Kurve) wurde fortlaufend von einem Quecksilbermanometer abgelesen

### III. Erholungszeit

Für hirnelektrische Spontanschwankungen ist die Erholungszeit erreicht, wenn die Potentiale sich hinsichtlich Frequenz und Amplitude wieder normalisiert haben, d. h. wenn wieder dieselben Frequenz und Amplituden bestehen, die vor der Ischämie vorhanden waren.

Für die Bestimmung der Erholungszeit wurden die Manschettenmethode beim Kaninchen und die Methode des isolierten Katzenkopfes gewählt. Wie bei den Untersuchungen zur Erholungslatenz nach 1 min langen kompletten Ischämien war es gleichgültig, ob das Kaninchen während der Ischämie künstlich beatmet wurde oder nicht; mit und ohne Beatmung wurden für 1 min lange komplette Ischämien dieselben Erholungszeiten gefunden.

In Abb. 5 ist das Bild der spontanen Rindenpotentiale vor und zu verschiedenen Zeiten nach einer 1 min langen kompletten Ischämie

wiedergegeben. Vor der Ischämie besteht das Potentialbild vorzugsweise aus  $\alpha$ - und  $\vartheta$ -Wellen verschiedener Frequenz mit einer Amplitude von etwa  $100 \mu\text{V}$ . In diese Wellenfolge sind vereinzelte  $\beta$ -Wellen ( $10\text{--}20 \mu\text{V}$ ) sowie  $\delta$ -Gruppen mit einer Amplitude von etwa  $150 \mu\text{V}$  eingestreut. 3 min nach der 1 min langen kompletten Ischämie zeigt das Potentialbild einen relativ stabilen  $\vartheta$ -Rhythmus mit etwa 6 sec-Wellen und einer Amplitude von etwa  $50 \mu\text{V}$ . 5—15 min nach der Ischämie besteht ein Gemisch aus

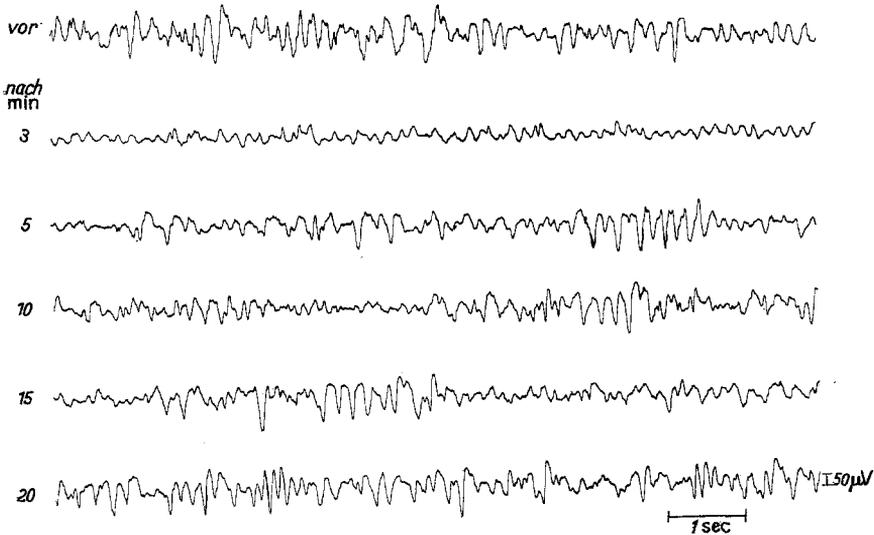


Abb. 5. Spontanpotentiale der Hirnrinde vor und 3, 5, 10, 15 und 20 min nach einer Ischämie von 1 min Dauer bei  $39^\circ$ . Kurvenstücke aus einem Manschettenversuch am Kaninchen

$\alpha$ - und  $\vartheta$ -Wellen mit kurzen  $\delta$ -Gruppen; die Amplitude der  $\vartheta$ - und  $\alpha$ -Wellen beträgt etwa  $70 \mu\text{V}$ . 20 min nach der Ischämie ist das Ausgangsbild wieder erreicht. Die Erholungszeit, d. h. die völlige Normalisierung des Potentialbildes war also nach etwa 20 min erreicht. Die Berücksichtigung aller Werte ergibt, daß bei einer Temperatur von  $37^\circ$  die Erholungslatenz etwa 15 min beträgt. Bei einer Temperatur von  $38^\circ$  war die Erholungszeit etwas länger. Für  $39^\circ$  wurde eine Erholungszeit von etwa 20 min festgestellt.

Es sind hier 3 verschiedene Temperaturen aufgeführt, weil die normale Temperatur von Kaninchen und Katze etwa  $39^\circ$  rectal beträgt (TABULAE BIOLOGICAE, 1, 1925). Die Temperaturangaben unserer Versuche zur Bestimmung der Erholungszeit beziehen sich bei der Katze und beim Kaninchen auf Gehirntemperaturen.

Bei einer Temperatur von  $37^\circ$  besteht also zwischen der Dauer von Erholungslatenz und Erholungszeit nach einer 1 min langen kompletten Ischämie ein Verhältnis von etwa 1 : 30.

Wurde 10 min nach Ende der Ischämie, also vor Ablauf der Erholungszeit, eine zweite 1 min lange Ischämie gesetzt, so war die Erholungslatenz der zweiten Ischämie normal, obschon das Ausgangspotentialbild, das vor der ersten Ischämie bestand, vor Beginn der zweiten Ischämie noch nicht wieder erreicht war. Wurde die zweite Ischämie kurze Zeit nach Ende der ersten gesetzt, so war die Erholungslatenz für die zweite Ischämie verlängert.

In einem Versuch am isolierten Katzenkopf wurden fortlaufend 1 min lange Ischämien in Abständen von einer Minute ausgeführt. Die Erholungslatenz nach der ersten kompletten Ischämie betrug 25 sec, die der folgenden 25, 31, 38 und zuletzt 63 sec.

Bei Versuchen am isolierten Katzenkopf zeigte sich, daß sich etwa 1 Std nach Versuchsbeginn das Potentialbild veränderte, auch wenn überhaupt keine Ischämie gesetzt worden war. Die Bestimmung der Erholungszeit wurde deswegen bei normaler Temperatur vorwiegend am Ganztier durchgeführt.

Vor dem Erreichen der Erholungszeit, wenn die Erholungsvorgänge noch ablaufen, können sich im Elektrocorticogramm bestimmte Spindelbildungen zeigen, die im Ausgangsbild in dieser Form sicher nicht vorhanden sind. Sie traten vorwiegend nach langdauernden Ischämien auf und nach Ischämien, die bei einer reduzierten Ausgangsdurchblutung gesetzt wurden. In Abb. 6 sind die Spontanpotentiale verschiedener Hirngebiete wiedergegeben, wie sie 3 Std nach einer 10 min langen Ischämie bestanden. In dem niedrigamplitudigen Potentialbild zeigen sich etwa 1 sec lange Gruppen mit etwa 10/sec Wellen (Spindeln), deren Amplitude aus der der übrigen Spontanpotentiale heraus steil ansteigt und nach Erreichen eines Gipfels bald wieder abfällt. Es ist bemerkenswert, daß Spindelgruppen einerseits synchron über allen Ableitpunkten und andererseits nur von einigen Gehirnabschnitten gleichzeitig abgeleitet werden konnten.

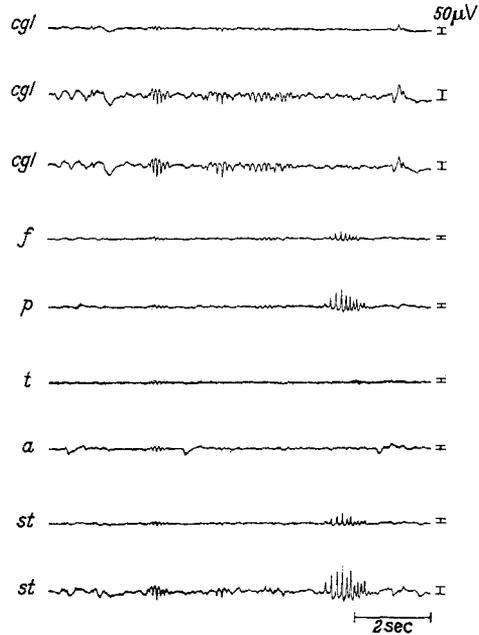


Abb. 6. Spontanpotentiale verschiedener Gehirnabschnitte 3 Std nach einer 10 min langen kompletten Ischämie bei 36,5°. Werte aus einem Versuch am isolierten Katzenkopf. *cgl* corpus geniculatum laterale, *f* frontale Rinde, *p* parietale Rinde, *t* temporale Rinde, *a* akustisches Rindenfeld, *st* area striata. Empfindlichkeit 50  $\mu$ V

## IV. Wiederbelebungszeit

Die Wiederbelebungszeit wurde am Kaninchen bestimmt. Alle Tiere wurden nach der Ischämie über einen Tubus beatmet bis Spontanatmung wiedergekehrt war. Während der Ischämie wurde ein Teil der Tiere beatmet, der andere nicht.

Tabelle 1. *Hirnschämien mit Beatmung während der Ischämiedauer*

Temp.	Nr.	Ischämie- dauer min	Bemerkungen
37°	1	7	keine Veränderungen
	2	8	linke Vorderpfote schlaff
	3	8	keine Veränderungen
	4	8	keine Veränderungen
	5	8	keine Veränderungen
	6	10	keine Veränderungen
	7	10	keine Veränderungen
	8	10	keine Veränderungen
	19	10	keine Veränderungen, am 8. Tag gestorben
	10	10	rechter Vorderlauf Tonuserhöhung, beide Hinterläufe spastisch. Am 12. Tag getötet
	11	10	beide Hinterläufe spastisch, am 12. Tag gestorben
38°	12	7	für 2 Tage etwas antriebsarm, sonst keine Veränderungen
	13	7	keine Veränderungen
	14	8	keine Veränderungen
	15	8	linker Vorderlauf und linker Hinterlauf Tonusminderung für 4 Tage
	16	8	keine Freßlust für 2 Tage, sonst keine Veränderungen
	17	10	Tier liegt auf der Seite; Kopf kann nicht gehoben werden; unkoordinierte Laufbewegungen; Tonus- erhöhung in allen Extremitäten; 36 Std später gestorben
	18	10	dto; 48 Std später gestorben

Bei den während der Ischämie beatmeten Tieren wurden bei einer Gehirntemperatur von 37 und 38° Ischämien von 7, 8 und 10 min Dauer gesetzt. Es sind hier zwei verschiedene Temperaturen aufgeführt, weil, wie schon in Abschnitt c erwähnt, die normale Rectaltemperatur beim Kaninchen etwa 39°C beträgt (TABULAE BIOLOGICAE, 1, 1925) und die Bestimmung der Wiederbelebungszeit die Bedeutung der Temperatur klar erkennen läßt. In der folgenden Mitteilung wird der Einfluß der Temperatur auf den Ablauf der Erholungsvorgänge ausführlicher besprochen. Die Ergebnisse zur Bestimmung der Wiederbelebungszeit sind in Tab. 1 zusammengestellt. Aus ihr ist zu entnehmen, daß bei 37° eine 10 min lange Ischämie von 4 der 6 Tiere ohne erkennbare Schädigung

vertragen wurde. Nach einer 8 min langen Ischämie bei  $37^{\circ}$  war nur bei einem der 4 Tiere eine schlaaffe Lähmung der Vorderpfote zu erkennen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß diese Lähmung durch das Festbinden des Tieres entstanden ist. Bei  $38^{\circ}$  dagegen wurde eine 10 min lange Ischämie mit schwersten Schädigungen nur befristet überstanden. Die Veränderungen der Motorik sind aus der Tab. 1 zu entnehmen. Die Tiere fraßen nicht. Ihr Körper wurde oft zusammengezogen und danach deutlich



Abb. 7. Kaninchen mit Tonuserhöhung aller und Strecktonus der hinteren Extremitäten 24 Std nach 10 min langer Ischämie bei  $38^{\circ}$

gestreckt; der dann auftretende Strecktonus erinnerte an die aus klinischer Literatur bekannte Enthirnungsstarre (Abb. 7). Nach einer 8 min langen Ischämie bei  $38^{\circ}$  C waren nur vorübergehende leichte Veränderungen festzustellen.

Über histologische Untersuchung der Gehirne von Tieren der Tab. 1 soll später berichtet werden.

Bei den während der Ischämie nicht beatmeten Tieren wurden bei einer Temperatur von  $37$  und  $38^{\circ}$  Ischämien von 3, 4, 5 und 6 min gesetzt. Die Ergebnisse sind in Tab. 2 zusammengefaßt. Die Tiere überlebten bei  $37^{\circ}$  höchstens 5 min Ischämiedauer, bei  $38^{\circ}$  höchstens 4 min.

### Besprechung der Ergebnisse

Als wichtigstes Ergebnis stellt sich heraus, daß am isolierten, völlig vom Rumpf getrennten Katzenkopf nach einer kompletten perakuten Hirnischämie von 10 min Dauer bei  $37^{\circ}$  Gehirntemperatur hirnelektrische Spontanpotentiale der Rinde und Aktionspotentiale auf Flickerreiz, abgeleitet von der optischen Rinde, wiederkehren, daß also für diese

Funktionen meßbare Erholungslatenzen vorliegen. Dieser Befund konnte bisher nicht in dieser Eindeutigkeit erhoben werden. Er führte zu der Auffassung, daß die Wiederbelebungszeit des Gehirns länger ist als die des Gesamtorganismus. Dies ließ sich mit der Manschettenmethode am Kaninchen bestätigen, wo bei reiner Gehirnschämie und künstlicher Beatmung während und nach Ischämie bei 37° eine Wiederbelebungszeit von fast 10 min gefunden wurde. Bei zusätzlicher Herzasphyxie durch

Tabelle 2. *Hirnschämien ohne Beatmung während der Ischämiedauer*

Temp.	Nr.	Ischämie- dauer min	Bemerkungen
37°	19	3	keine Veränderungen
	20	4	keine Veränderungen
	21	4	keine Veränderungen
	22	5	keine Veränderungen
	23	5	keine Veränderungen
	24	5	keine Veränderungen
	25	5	keine Veränderungen
	26	5	1 Std nach Ischämie gestorben
38°	27	6	1¼ Std nach Ischämie gestorben
	28	6	1½ Std nach Ischämie gestorben
	29	3	keine Veränderungen
	30	4	keine Veränderungen
	31	4	keine Veränderungen
	32	4	keine Veränderungen
	33	4	3 Std nach Ischämie gestorben
	34	5	½ Std nach Ischämie gestorben
	35	5	1 Std nach Ischämie gestorben
	36	5	1½ Std nach Ischämie gestorben

gleichzeitige Unterbrechung der Atmung mit der Gehirnschämie betrug die Wiederbelebungszeit dagegen nur 5 min. Der Blutdruck sank bei fehlender Beatmung während der Ischämiedauer nach 3—4 min auf fast 0 mm Hg ab (vgl. auch die Untersuchungen von SCHOLL u. THORN), und die für die Erholung notwendige Blutdruckhöhe konnte überhaupt nicht oder nur vorübergehend von dem durch Asphyxie geschädigten Herzen aufgebracht werden.

Für die Bestimmung der Wiederbelebungszeit stand im Gegensatz zu den Untersuchungen über die Länge der Erholungslatenz keine Methode zur Verfügung, die in jedem Fall eine sicher komplette Ischämie garantiert. Bei den Kaninchenversuchen ohne Beatmung während der Hirnschämie ist gelegentlich eine komplette Ischämie nicht zu erzielen. Dies kann jedoch an einer Verkürzung der Erholungslatenz nach einer Test-

ischämie erkannt und das Versuchstier ausgeschaltet werden. Schwieriger ist die Beurteilung bei künstlicher Beatmung während der Ischämie, da hier, wie die Farbstoffversuche zeigten, im Laufe der Zeit in einem gewissen Prozentsatz minimale Farbstoffmengen in kleine basale Gehirnbezirke übertreten können. Dieser minimale Restkreislauf kann jedoch unsere Resultate nicht wesentlich beeinflußt haben, da vor allem die Erholungslatenz dadurch nicht verlängert wurde; diese hat sich sonst als feiner Indicator für das Bestehenbleiben eines Restkreislaufs erwiesen. Weiter fanden sich sowohl bei Normothermie wie bei Hypothermie dieselben Erholungslatenzen mit der Manschettenmethode wie mit der Methode des völlig isolierten Katzenkopfes.

Es ist unwahrscheinlich, daß artspezifische Differenzen zwischen Katze und Kaninchen in der Erholungslatenz zufällig durch eine bei der Manschettenmethode bestehende minimale Restdurchblutung aufgehoben werden. Eher wäre es dann schon möglich, daß die Blutdruckerniedrigung nach Ischämieende, die beim Kaninchenversuch stärker ist und manchmal länger anhält als im Katzenkopfversuch, eine Verlängerung der Erholungslatenz und Verkürzung der Wiederbelebungszeit bedingt, die zufällig durch die beim Kaninchenversuch gegebene minimale Restdurchblutung, welche die Erholungslatenz verkürzt und die Wiederbelebungszeit verlängern würde, ausgeglichen wird.

Im folgenden sollen die einzelnen, mit den beiden Methoden gefundenen Daten mit denjenigen der Literatur verglichen werden. Abweichungen von unseren Daten können mühelos darauf zurückgeführt werden, daß einer oder mehrere der folgenden Faktoren nicht ausgeschlossen war: 1. Bestehenbleiben eines Restkreislaufes. 2. Temperatursenkung des Gehirns während der Ischämie, die die Erholungslatenz und Erholungszeit verkürzt, die Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit verlängert. 3. Ungenügender Blutdruck in der Erholungsphase durch Herzinsuffizienz, wodurch umgekehrt die Erholungszeit verlängert und die Wiederbelebungszeit verkürzt wird.

### *I. Überlebenszeit*

Für die Spontanpotentiale der Hirnrinde werden von SUGAR u. GERARD und VAN HARREVELD (2) Überlebenszeiten von 10—15 sec angegeben. Diese Zeiten sind kürzer als die unsrigen. Unsere längeren Zeiten werden darauf beruhen, daß wir mit einem höheren Verstärkungsgrad arbeiten konnten und das Verschwinden der Wellen niedrigerer Amplitude mitrechneten. CREUTZFELDT, KASAMATSU u. VAZ-FERREIRA fanden in Anoxieversuchen für Spontanpotentiale und Entladungen einzelner Neurone etwas längere Zeiten.

Unsere Werte für die Überlebenszeit von Aktionspotentialen nach Lichtreiz stimmen mit denen von POPP überein und entsprechen etwa denen von NOELL u. CHINN aus Anoxieexperimenten.

Tabelle 3

*Überlebenszeiten verschiedener nervöser Gewebe und Funktionen nach Ischämie*

Gehirn, Rinde Spontanpotentiale	Katze	14—15 sec	SUGAR u. GERARD GÄNSHIRT, HIRSCH, KREN- KEL, SCHNEIDER u. ZYLKA, HIRSCH, EULER u. SCHNEIDER TEN CATE u. HORSTEN (3, 4) VAN HARREVELD (2) THORN u. a. HIRSCH, EULER u. SCHNEIDER
	Katze	20 sec	
	Katze	15—20 sec	
	Katze	10—15 sec	
	Kaninchen	20—25 sec	
Gehirn, Aktionspotentiale optisches System	Kaninchen	3—5 min	POPP HIRSCH, EULER u. SCHNEIDER HIRSCH, EULER u. SCHNEIDER
	Kaninchen	3 min	
	Katze	3 min	
Retina	Kaninchen	3—5 min	POPP
Cornealreflex	Katze	40 sec	WEINBERGER, GIBBON u. GIBBON OPTIZ u. LORENZEN OPTIZ u. THORN DRECKHAHN (2) HEYMANS u. a. (5) DENNIS u. KABAT
	Kaninchen	35 sec	
	Kaninchen	30 sec	
	Kaninchen	10—60 sec	
	Hund	60—90 sec	
	Hund	20—40 sec	
Pupillarreflex	Katze	35 sec	WEINBERGER, GIBBON u. GIBBON HEYMANS u. a. (5)
	Hund	60—90 sec	
spinale Reflexe	Kaninchen	20—30 sec	BLASIUS VAN HARREVELD (1)
	Katze	30—40 sec	
Atmung	Kaninchen	90 sec	OPTIZ u. SAATHOFF GILDEA u. COBB SUGAR u. GERARD HEYMANS u. a. (5) DENNIS u. KABAT ANDREASEN u. WATSON OPTIZ u. SAATHOFF KALLE, MILOSLAVICH
	Katze	60—120 sec	
	Katze	30—40 sec	
	Hund	90—120 sec	
	Hund	40—90 sec	
	Hund	—120 sec	
	Meer- schweinchen	90 sec	
	Mensch	1—10 min	
Kreislauf- regulationszentren	Hund	4—5 min	HEYMANS u. a. (4)
Vasomotorenzentrum	Hund	4—5 min	HEYMANS u. a. (4)
Sympathische Fasern (Mydriasis)	Hund	45 min	HEYMANS (2)
Vagusfasern		30 min	BAYLESS

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Receptor,	Kälte	Katze	30 sec bis einige min	HENSEL
	Schmerz	Katze	40 min	ZOTTERMANN
Nerv		Hund	30 min	GERARD (1)
		Kaninchen	30 min	WRIGHT
		Katze	30 min	WRIGHT
		Frosch	3—4 Std	WRIGHT

Die Berücksichtigung der Überlebenszeiten aller bisher geprüfter nervöser Funktionen und Gewebe ergibt, daß nach Beginn einer kompletten Ischämie am ehesten die Spontanpotentiale der Hirnrinde erlöschen. In Tab. 3 sind die Werte für die Hirnpotentiale und Reflexe eingetragen; Daten vom peripheren Nerv des Warm- und Kaltblüters wurden ergänzend hinzugefügt. Aus der Tabelle sind die großen Unterschiede in der Länge der Überlebenszeiten ersichtlich. Die längsten Überlebenszeiten wurden am Kaltblüter mit 3—4 Std bestimmt. Die für die einzelnen Funktionen bestehenden Unterschiede in der Länge der von verschiedenen Autoren angegebenen Überlebenszeit sind auf unterschiedliche Methoden zurückzuführen. So wird bei den Reflexen am bedeutungsvollsten für die Länge der gefundenen Zeit die verschieden starke mechanische oder elektrische Reizung (DRENCKHAHN, 2) sein.

Die Streuung der Werte für die Überlebenszeit einer bestimmten Funktion ist nicht so groß wie die der Erholungs- und Wiederbelebungzeit, weil hier die unterschiedlichen Verhältnisse der Erholung noch keine Rolle spielen. Wenn einige Werte aus dem Rahmen fallen, so wird es sich um das Erhaltenbleiben eines Restkreislaufes oder einer Temperatursenkung unter dem Versuch gehandelt haben. So ist anzunehmen, daß bei den Versuchen von HEYMANS (4, 5) mit Bestimmung der Überlebenszeit der Atem- und Kreislaufregulationszentren die angegebenen Werte durch das Erhaltenbleiben der A. spinalis in der hier benutzten Versuchsanordnung überhöht sind. Ebenso sind die von KALLE und MILOSLAVICH gegebenen Werte für die Überlebenszeit der Atmung beim Menschen sicher zu hoch; es handelt sich hier um Beobachtungen bei Strangulation, wobei ebenfalls eine gewisse Zeit noch ein Restkreislauf durch die A. spinalis erhalten bleibt; außerdem wurde das Ende der Schnappatmung und nicht das Ende der Normalatmung als Überlebenszeit der Atmung bestimmt.

## II. Erholungslatenz

Bei Konstanthaltung aller Faktoren, die auf die Länge der Überlebenszeit und den Ablauf der Erholungsvorgänge nach Ischämie von Einfluß sein können, hängt die Länge der Erholungslatenz nur von der

Ischämiedauer ab. Ein Vergleich der Erholungslatenzen aus Untersuchungen anderer Autoren mit den von uns bestimmten Werten ist nur in einem bedingten und begrenzten Ausmaß möglich, da die Ischämiezeiten von allen Untersuchern verschieden lang gewählt wurden.

SUGAR u. GERARD fanden zwischen Ischämiedauer und Erholungslatenz der Spontanpotentiale eine lineare Beziehung; die für die Beurteilung verwendeten Ischämiezeiten lagen jedoch nur zwischen 25 und 85 sec. BLASIUS stellte für Ischämiedauer und Erholungslatenz des Patellarschnenreflexes eine exponentielle Beziehung auf. In früheren Untersuchungen aus unserem Institut (GÄNSHIRT et al. 3) ergab sich für die Untersuchungen am Ganztier eine exponentielle Beziehung zwischen Ischämiedauer und Erholungslatenz der spontanen Rindenpotentiale. Für Versuche am isolierten Kopf dagegen schien bis zu einer Ischämiedauer von 3 min eine lineare Beziehung zu bestehen; nach 3 min trat ein steiler Anstieg der Kurve ein. Es wurde danach vermutet, daß dieser steile Anstieg von außen hereingetragen wurde (z. B. durch Unzulänglichkeit der Versuchsanordnung). Unsere jetzigen Versuche mit Ischämiedauern bis zu 10 min ergaben, daß die Erholungslatenz stärker als linear proportional zur Ischämiedauer anwächst. Auf eine genaue Formulierung wird verzichtet, da zu wenig Meßpunkte vorliegen und die Zusammenhänge zwischen Ischämiedauer und Erholungslatenz zu komplex sind, als daß eine mathematische Darstellung sinnvoll wäre. In den Versuchen am isolierten Kopf wie in denen am Ganztier scheint dieselbe Beziehung zwischen Ischämiedauer und Erholungslatenz zu bestehen.

SUGAR u. GERARD untersuchten die hirnelektrischen Spontanpotentiale der Rinde bei Ischämien bis zu 4 min Dauer. Die Autoren fanden dabei Erholungslatenzen von nur 33 sec. Diese kurze Erholungslatenz ist nur möglich, wenn während der Ischämie eine Restdurchblutung aufrechterhalten blieb. Die Autoren waren sich dieser Tatsache durchaus bewußt; sie hatten in ihren Versuchen die Spinalarterie nicht unterbunden.

Wir haben in unseren Untersuchungen bei normaler Temperatur nur Ischämien bis zu 10 min Dauer durchgeführt. Lediglich in einem Anastomosenversuch wurde eine Ischämie von 12 min gesetzt; 4 Std nach Ende der Ischämie waren noch keine Potentiale wiedererschienen. Die Versuche von VAN HARREVELD, der ungleich längere Ischämien setzte, verdienen deswegen besonderes Interesse. Eine Erholungslatenz von 30 min nach einer 15 min langen Ischämie, die durch Erhöhung des Liquordrucks erzeugt wurde, läßt auch für die Versuche von VAN HARREVELD das Bestehen eines Restkreislaufs vermuten. Hierfür spricht auch der Befund, daß der Autor anstelle der üblichen Überlebenszeit von 10—15 sec das dauernde Vorhandensein kleiner hochfrequenter Potentiale in einigen Versuchen feststellte. Auch erniedrigte Temperaturen mögen für die relativ kurzen Erholungslatenzen mit verantwortlich sein.

VAN HARREVELD setzte Hirnischämien durch Erhöhung des intracraniellen Druckes. Durch eine in den occipitalen Schädelknochen gebohrte Nadel wurde in die fossa cerebellaris Ringer-Lösung unter einem den Blutdruck übersteigenden Druck gepreßt. Nach Ischämien von 10 min Dauer betrug die Erholungslatenz 30—35 min; gleichzeitig mit den ersten Spontanpotentialen der Hirnrinde zeigten sich bursts (sich über 1—2 sec erstreckende Gruppen von 7—12 Schwingungen pro Sekunde) und Spindeln (bis 20 sec dauernde Gruppen von 12—16 Schwingungen pro Sekunde). Spindeln konnten synchron über allen Rindenpunkten abgeleitet werden. Nach einer 25 oder 30 min langen Ischämie waren nur Spindeln abzuleiten; sie hatten eine Erholungslatenz von  $1\frac{1}{2}$ —7 Std. Für die bursts wurde ein corticaler, für die Spindeln ein subcorticaler Ursprung vermutet. Auch wir fanden nach kurzen

Ischämien die sich über  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  min erstreckenden synchronen Potentiale. Außerdem fanden wir kurze Potentialgruppen (S. 291 und Abb. 6), die den bursts von VAN HARREVELD sehr ähneln. Sie waren in unseren Versuchen sowohl gleichzeitig wie auch nicht gleichzeitig über den einzelnen Hirnabschnitten abgreifbar, könnten also sehr wohl im Gegensatz zu der Auffassung von VAN HARREVELD in subcorticalen Strukturen entstanden sein.

VAN HARREVELD u. STAMM fanden in anderen Versuchen, in denen nur durch Druck auf das Großhirn eine Hirnischämie gesetzt wurde und Kleinhirn, Hirnstamm und Medulla oblongata von der Ischämie ausgenommen wurden, daß noch nach einer Ischämie von 25—50 min spontane Hirnpotentiale mit einer Erholungslatenz von 3 Tagen ableitbar waren. Histologische Veränderungen waren auch nach den 25 min langen Ischämien zu finden.

In diesen Versuchen wurde die Tentoriumebene der Katze durch eine eingeschobene Metallplatte bis zur Basis verlängert, und durch ein großes Loch von 1,8 cm Durchmesser auf einer Schädelseite wurde mit einem in dieses Loch passenden Metallstab ein Druck von 180 mm Hg auf das Großhirn ausgeübt. Durch die das knöcherne Tentorium verlängernde Metallplatte wurde der Hirndruck nur auf das Großhirn ausgeübt.

Die Autoren nennen selbst einen Abfall der Gehirntemperatur und das Bestehen eines Restkreislaufs als Ursache für ihre Ergebnisse, weisen darüber hinaus jedoch darauf hin, daß bei ihren Versuchen die caudalen Hirngebiete und medullären Kreislauf- und Atmungszentren keiner Ischämie unterworfen wurden und daß sich ihre Ergebnisse nur so verstehen lassen. Die Bedeutung normaler Kreislaufverhältnisse für die Erholung des Gehirns, das durch Ischämie geschädigt war, ist also auch durch diese Untersuchungen klar ersichtlich. Durch die bei der Methode erforderliche Trepanation des Schädels mit Eröffnung der Dura konnte das nach langen Ischämiezeiten auftretende beträchtliche Hirnödem die Blutgefäße nicht verschließen, da die Hirnsubstanz ausweichen konnte. So kam eine ausreichende Durchblutung des lange Zeit ischämisch gewesenen Großhirnteils zustande.

### III. Erholungszeit

Die Möglichkeit, Erholungsrückstände nachzuweisen, gestattet die Bestimmung der Erholungszeit. Nach Ablauf der Erholungszeit hat sich die geprüfte Funktion, die während der Ischämie erloschen war und nach der Ischämie mit Erreichen der Erholungslatenz erstmals wieder nachweisbar war, voll restituiert.

Die Bestimmung der Erholungszeit für hirnelektrische Spontanpotentiale war nur möglich, wenn für die ganze Dauer des Versuches die Faktoren, die neben der Ischämie das Potentialbild beeinflussen können, konstant bleiben. Temperaturänderungen um nur einige zehntel Grad, Verschiebungen in  $p_{CO_2}$  oder  $p_{O_2}$  und Änderungen der Narkosetiefe können das Potentialbild erheblich verändern.

Die von uns gefundene Erholungszeit von etwa 15 min für Spontanpotentiale der Hirnrinde nach einer Ischämie von 1 min paßt gut zu den Ergebnissen stoffwechselchemischer Untersuchungen. THORN u. HEITMANN fanden, daß das  $p_H$  der Großhirnrinde 15 min nach Ende einer 1 min langen kompletten Ischämie wieder seinen Ausgangswert erreicht hat. Auch der Milchsäuregehalt war nach dieser Zeit zur Norm zurück-

gekehrt (THORN, PFLEIDERER, FROWEIN u. ROSS). Längere Erholungszeiten für andere Metaboliten oder andere elektrische Phänomene sind nicht bekannt. Die Erholungszeit für optische Aktionspotentiale nach einer 1 min langen kompletten Ischämie ist nicht einmal 1 min lang. Dieser sehr kurzen Erholungslatenz steht eine sehr lange für die normale Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke gegenüber. OSSWALD konnte in Versuchen mit Injektion von Yatren zeigen, daß nach akutem kurzfristigem O<sub>2</sub>-Mangel (akute Höhenanoxie bis zum Auftreten von Krämpfen) die Durchlässigkeit der Schranke vermehrt war und eine normale Schrankenfunktion erst nach mehr als 24 Std wieder erreicht wurde.

Erfährt das Gehirn vor Ablauf der Erholungszeit für hirnelektrische Spontanpotentiale eine zweite Ischämie, so ist jetzt eine ungleich längere Zeit erforderlich, bis daß das Potentialbild, das vor der ersten Ischämie vorhanden war, wieder erreicht ist. Es hat von der ersten Ischämie her ein Erholungsrückstand vorgelegen. Die Erholungslatenz dieser zweiten Ischämie ist jedoch noch so kurz wie die der ersten. Wird die zweite Ischämie dem Gehirn dagegen sehr bald nach Ablauf der ersten zugefügt, so wird auch die Erholungslatenz für diese zweite Ischämie verlängert.

Ein Erholungsrückstand des Gehirns kann sich also offenbar — wenn er nach den Spontanpotentialen beurteilt wird — auf verschiedene Weise zeigen. Ist er relativ gering, so ist das Ausgangsbild der Potentiale noch nicht erreicht; für eine zweite folgende Ischämie ist jedoch die Erholungslatenz nicht länger als für die voraufgegangene. Ist der Erholungsrückstand dagegen noch relativ groß, so wird bei noch nicht wieder erreichtem Ausgangsbild der Potentiale die Erholungslatenz einer zweiten folgenden Ischämie verlängert sein. Ein geringer Rückstand zeigt sich also nur im Bild der Spontanpotentiale, ein größerer dagegen außerdem noch in der Verlängerung der Erholungslatenz für eine folgende Ischämie.

Erholungsrückstände, die sich nur im Bild der Spontanpotentiale, nicht aber in einer Verlängerung der Erholungslatenz für eine zweite Ischämie zeigen, treten besonders deutlich zutage nach langdauernden Ischämien. Sind nach einer 10 min langen Ischämie erst 3 Std vergangen (s. S. 291), so ist sicher die Erholungszeit noch nicht erreicht. Die Erholungsrückstände zeigen sich in einem stark veränderten Potentialablauf. Eine jetzt zusätzlich gesetzte Hirnischämie von 1 min Dauer hatte eine normale Erholungslatenz. Dieser Befund läßt sich folgendermaßen deuten: Ganglienzellen, welche die durch Ischämie hervorgerufene Lähmung bereits überstanden haben, antworten mit normaler Überlebenszeit und Erholungslatenz. Andere Zellen, die noch einen Erholungsrückstand aufweisen, stellen nach einer neuen Ischämie ihre Tätigkeit viel früher ein und kehren mit einer viel späteren Latenz zur Funktion zurück. Ihr Verhalten kann sich wegen der Tätigkeit der erstgenannten Zellgruppe nicht in einer Verkürzung der Überlebenszeit und Verlänge-

rung der Erholungslatenz des Gewebsabschnittes äußern, dessen Zeiten durch die widerstandsfähigsten Anteile bestimmt werden.

Bei den Untersuchungen am isolierten Kopf veränderte sich das Potentialbild im Laufe des Versuches; trägere Wellen traten mehr hervor. Obschon die Erholungslatenzen normal waren, wurden dann kürzere Erholungszeiten gefunden. Auch dieser Befund könnte durch den Ausfall von Zellen erklärt werden, die sehr empfindlich gegen Sauerstoffmangel sind.

Beim Menschen zeigt sich das Bestehen von Erholungsrückständen in der Störung von Funktionen, die sich noch nicht wieder repariert haben. Bei dem von FORSTER, FORSTER u. MAIER beschriebenen Fall können möglicherweise Erholungsrückstände nach völliger Restitution aller Funktionen vorgelegen haben.

Die Autoren beschreiben einen Herzstillstand von 15 min, der unter der Operation nach Einreißen eines Hauptastes der Pulmonalarterie eingetreten sei. Die aufgetretenen schweren neurologischen Störungen hätten sich im Verlauf von 6 Wochen völlig zurückgebildet. Nach einem geringen Zweitschaden, den eine kurze Narkose darstellte, seien die gleichen neurologischen Ausfälle verstärkt in Erscheinung getreten und hätten sich erst nach mehreren Wochen zurückgebildet. Eine vollständige Kreislaufunterbrechung von 15 min, nach der eine Restitution aller geschädigten Funktionen eintritt, ist unter Berücksichtigung klinischer und experimenteller Erfahrungen allerdings etwas unverständlich. Der Befund läßt sich nur erklären, wenn bei der manuellen Kompression der Pulmonalarterie durch den nicht verletzten Hauptast eine Restdurchblutung aufrechterhalten wurde und/oder eine Temperaturniedrigung bestand. Das Wiederauftreten neurologischer Störungen nach einem leichten Zweitschaden läßt vermuten, daß noch Erholungsrückstände vorgelegen haben. Mit Plastizität kann die Rückbildung der neurologischen Störungen nach der Ischämie nicht erklärt werden, da die Restitution schon nach 6 Wochen erreicht war. Bei dem Auftreten des Zweitschadens kann es sich ferner nicht um eine alleinige Aktivierung latenter neurologischer Schäden durch das Narcoticum handeln, da solche Aktivierungen nur für die Zeit der Einwirkung des Narcoticums bestehen. Bei der Annahme, daß Erholungsrückstände vorlagen, muß gefolgert werden, daß die neurologischen Veränderungen nicht ein zweites Mal aufgetreten wären, wenn die Narkose zu einer viel späteren Zeit erfolgt wäre.

#### *IV. Wiederbelebungszeit*

Die mit unseren drei Methoden gewonnenen Ergebnisse ermöglichen leichter eine kritische Sichtung der großen Zahl experimenteller und klinischer Untersuchungen zum Problem der Wiederbelebungszeit nach Ischämie. Unsere Ganztierversuche ergaben bei Beatmung in dem größeren Teil der Versuche eine völlige Erholung der Tiere ohne erkennbare Schädigungen nach einer Ischämiedauer von fast 10 min bei 37°. Bei 38° waren vollständige Erholungen nur nach Ischämiedauern von 8 min möglich. Ohne Beatmung konnte nach Ischämien von 5 min Dauer bei 38° schon keine Erholung mehr erzielt werden. Die Wiederbelebungszeit des Gehirns ist mithin unter unseren experimentellen Bedingungen etwa doppelt so lang wie die des Gesamtorganismus.

Auf eine wesentliche Schwierigkeit muß hier aufmerksam gemacht werden: Wenn wir feststellten, daß bei der Mehrzahl der Versuchstiere nach einer Ischämie des Gehirns von 10 min bei 37° eine völlige Erholung ohne erkennbare Schädigungen eingetreten sei, so darf daraus noch nicht geschlossen werden, daß eine komplette Wiederbelebung stattgefunden habe. Aus den Untersuchungen von GILDEA u. COBB, WEINBERGER, GIBBON u. GIBBON und TEN CATE, BOELES u. KLOPPER ist bekannt, daß z. B. eine Abnahme der geistigen Fähigkeiten schon nach einer Ischämiedauer auftrat, die noch nicht zu einer Einschränkung motorischer Leistungen geführt hatte. Die geringe Differenzierung der Kaninchen macht unsere Versuchstiere für Untersuchungen über Verhaltensweisen und Intelligenz ungeeignet. Es könnten aber sehr wohl Zellveränderungen in besonders empfindlichen Strukturen vorgelegen haben, obschon die Tiere nach dem Versuch eine unveränderte Motorik und Sensibilität aufwiesen und in der Nahrungszufuhr keine Veränderungen zeigten. Hier wird erst eine sorgfältige histologische Kontrolle unseres Materials, die durch ALTMANN durchgeführt wird, genauere Auskunft geben können. Von einer kompletten Wiederbelebung kann nur gesprochen werden, wenn keinerlei Zellenveränderungen nachweisbar bleiben. Sobald irreversible Ganglienzellenveränderungen nachweisbar werden, muß die Wiederbelebung unserer Tiere als inkomplett bezeichnet werden, auch wenn mit den funktionellen Untersuchungsmethoden Störungen oder Abänderungen nicht festgestellt werden können. Vorläufig ist somit nur die Angabe erlaubt, daß bei 37° und unter ungeschmälernten Erholungsbedingungen die Wiederbelebungszeit der beim Tier klinisch prüfbar Funktionen fast 10 min beträgt.

**1. Wiederbelebungszeit des Gesamtorganismus.** In Tab. 4 sind die mit unterschiedlichen Methoden festgestellten Zeiten für eine komplette (k) und eine inkomplette Wiederbelebung (i) wiedergegeben. In der 1. Rubrik finden sich die mit der Manschettenmethode gefundenen Werte.

Die Übereinstimmung unserer Werte mit denjenigen von KABAT u. DENNIS erscheint recht gut, wenn man berücksichtigt, daß diese Autoren in einer Voroperation 2 Tage vor dem Versuch den processus spinosus und die laminae des 2. Halswirbels entfernten, um bei ihrem Versuchstier (Hund) eine Kompression der Spinalarterie zu erzielen, wodurch es leicht auch zu einer Kompression der Medulla spinalis und damit zu einer Erschwerung der Erholung nach Ischämie kam. Eine solche Belastung des Versuchstiers durch Druck auf die Medulla entfiel bei unserem Versuchstier. Auffällig ist die kurze Zeit für die komplette Wiederbelebung, die GRENELL in seinen histologischen Untersuchungen mit der Methodik von KABAT u. DENNIS fand. Es ist möglich, daß bei seinem Vorgehen die Erholungsphase noch stärker beeinträchtigt war, es ist aber auch denkbar, daß die Veränderungen, die er in der Großhirnrinde fand, zum Teil nicht irreversibler Natur waren und sich bei längerem Überlebenlassen der Tiere vor der histologischen Untersuchung nicht mehr hätten nachweisen lassen. MARSHALL, OWENS u. SWAN wiederholten dieselben Versuche; in ihren Untersuchungen ist mit einer Temperaturerniedrigung zu

rechnen, da die Werte bei einer Rektal-Temperatur von 35—37° ermittelt wurden. In den Versuchen von PONTIUS, BLOODWELL, COOLEY u. DE BAKE am Hund hat ein Restkreislauf bestanden; er war größer bei Benutzung der Halsmanschette mit Abklemmung der Basilararterie als bei zusätzlicher Abklemmung der Carotiden und Vertebralarterien. Dementsprechend starben nach einer Ischämie von 30 min Dauer aus der zweiten Serie von 9 Hunden 6, während aus der ersten Serie von 6 Hunden nur 1 Tier starb.

In der 2. Rubrik sind diejenigen Untersuchungen zusammengestellt, bei welchen die Hirnischämie durch Abklemmung der großen, zum Kopf führenden Arterien ausgelöst werden. Dadurch kann nur eine inkomplette Ischämie ausgelöst werden. Entsprechend finden sich hier relativ lange Wiederbelebungszeiten.

In den Untersuchungen von PIKE et al. kommt noch eine Temperatursenkung dazu; in ihren Versuchsprotokollen ist vermerkt, daß die Temperatur der Tiere bis auf 30° abgesunken war, ohne daß dieser Tatsache besondere Beachtung geschenkt wurde. Auffällig ist auch in dieser Serie die kurze Ischämiezeit, nach der schon die ersten histologisch nachweisbaren Veränderungen mitgeteilt werden (2 min GILDEA u. COBB); auf der anderen Seite fanden GOMEZ u. PIKE in den Versuchen von PIKE et al. erst nach einer Ischämie von 8 min histologische Veränderungen in Form focaler Nekrosen. In den Versuchen von GILDEA u. COBB wurden diffuse Schädigungen, vornehmlich jedoch in der III. und V. Rindenschicht gefunden, die frühestens 24 Std nach dem Versuch nachweisbar werden. MARSHALL, OWENS u. SWAN klemmten die A. brachiocephalica und subclavia nach vorheriger Unterbindung der ersten fünf Intercoastalararterien und der Mamillararterien ab. Auch hier liegt ein Restkreislauf vor.

In der 3. Rubrik sind diejenigen Versuche zusammengestellt, in welchen die Ischämie durch Abklemmung von Aorta und/oder Pulmonalis hervorgerufen wurde. Hier kommt es nun zu einer meist erheblichen Asphyxie des Herzens, damit zu einer Herzinsuffizienz, die sich in der Erholung so auswirkt, daß der während der Ischämie abgesunkene Blutdruck entweder von vornherein nur ungenügend ansteigt oder nach vorübergehendem Anstieg wieder absinkt.

Die Bedeutung der Herzasphyxie für die Wiederbelebung wurde schon von LÄWEN u. STEVERS erkannt. Wurden die Tiere während der Abklemmung von Aorta und Pulmonalis beatmet, wobei die geringe in den Pulmonalvenen zwischen Lunge und linkem Vorhof bewegte Blutmenge noch teilweise arterialisiert wird, so wurde eine Verlängerung der Wiederbelebungszeit von 2 $\frac{1}{2}$  auf 3 $\frac{1}{2}$ —4 min, bei Beatmung mit reinem Sauerstoff sogar auf 5 $\frac{1}{2}$  min erzielt. TEN CATE u. Mitarb. haben deshalb die Aortenabklemmung unter weitmöglicher Schonung der Coronargefäße durchgeführt. Die dabei erreichte, für diese Versuchsbedingung auffällig lange Wiederbelebungszeit muß auf die Temperatursenkung unter der Ischämie zurückgeführt werden. Diese Temperaturniedrigung wird auch in den Ergebnissen der anderen Untersucher dieser Reihe eine Rolle gespielt haben.

In den Versuchen von READ, LILLEHEI u. VARCO wurde beim Hund nach Unterbindung der V. azygos die obere und untere Hohlvene abgeklemmt. Eine 6 min lange Ischämie wurde trotz Anwendung von Herzmassage nur von 25% der Versuchstiere ohne Schädigung überlebt. Wurde kurz vor Ende der Ischämie Adrenalin in den rechten Vorhof injiziert, so überlebten alle Tiere sogar eine 10 min lange Ischämie ohne Zeichen einer cerebralen Schädigung. Durch das Adrenalin wurde — obschon

Tabelle 4. *k* = komplette Wiederbelebung, *i* = inkomplette Wiederbelebung

	<i>k</i>		<i>i</i>						
	min	sec	min	sec					
KABAT u. DENNIS			6—8		Hund	Halsmanschette nach Voroperation	beatmet	Schädigung der Medulla oblongata möglich	
GRENELL	2				Hund	Halsmanschette nach Voroperation	beatmet	Schädigung der Medulla oblongata möglich	
MARSHALL, OWENS u. SWAN	4—6		6		Hund	Halsmanschette nach Voroperation	beatmet	Schädigung der Medulla oblongata möglich Temperatur- erniedrigung?	
HIRSCH, EULER u. SCHNEIDER			4—5		Kaninchen	Halsmanschette	nicht beatmet		
			10		Kaninchen	Halsmanschette	beatmet		
PONTIUS u. a.			30		Hund	Halsmanschette mit Abklem- mung der Basilararterie		Restkreislauf	
PONTIUS u. a.			30		Hund	Halsmanschette mit Abklem- mung der Basilararterie, Caro- tiden und Vertebralarterien		Restkreislauf	
GILDEA u. COBB	2		20		Katze	Abklemmung der Carotiden und Vertebralarterien (Aa. innomi- natae u. subclavia sinistra)	beatmet	Restkreislauf	
PIKE, GUTHRIE u. STEWART; GOMEZ u. PIKE	8		15		Katze Hund	dto.	beatmet	Restkreislauf, Temperatur- erniedrigung	
MOTT	10				Affe	dto.	beatmet	Restkreislauf	

Tabelle 4 (Fortsetzung)

	>10	14—15	Hund	Abklemmung v. A. brachiocephalica u. subclavia (nach Unterbindung der Aa. intercostales 1—5 u. A. mamillaris)	Restkreislauf, Temperaturerniedrigung?	
MARSHALL, OWENS u. SWAN			Hund			
LÄWEN u. STEVERS		2	Kaninchen	Aorten- und Pulmonalisabklemmung	beatmet	Temperaturerniedrigung
		3 5	Kaninchen	Aorten- und Pulmonalisabklemmung		Temperaturerniedrigung
CARREL		2 3	Hund	Abklemmung von Aorta, Pulmonalarterie, Pulmonalvene u. oberer u. unterer Hohlvene		Temperaturerniedrigung
WEINBERGER, GIBBON u. GIBBON	3	6—7	Katze	Pulmonalisabklemmung		
GÄNSHIRT, SEVERIN u. ZYLKA		3	Katze	Abklemmung von Aorta und Pulmonalis	beatmet	
TEN CATE u. HORSTEN		8—10	Katze	Aortenabklemmung	weitmöglichste Schockung der Coronardurchblutung	Temperaturerniedrigung?
TEN CATE, BOELES u. KLOPPER		6—8	Katze	Aortenabklemmung	weitmöglichste Schockung der Coronardurchblutung	(Prüfung bedingter Reaktionen)
COHEN u. a.		5	Hund	Abklemmung von oberer u. unterer Hohlvene u. V. azygos		
ANDREASEN u. WATSON		5	Hund	Abklemmung von oberer u. unterer Hohlvene u. V. azygos		
ANDREASEN u. WATSON		35	Hund	Abklemmung von oberer u. unterer Hohlvene	Azygosfaktor	Restkreislauf

Tabelle 4 (Fortsetzung)

	k		i		Hund	Abklemmung von oberer u. unterer Hohlvene u. V. azygos	schnelle Erholung der Herzfunktion durch Adrenalin-gabe in rechtem Vorhof vor Ende der Ischämie ohne Adrenalin	
	min	sec	min	sec				
READ, LILLEHEI u. VARCO			10		Hund	Abklemmung von oberer u. unterer Hohlvene u. V. azygos	schnelle Erholung der Herzfunktion durch Adrenalin-gabe in rechtem Vorhof vor Ende der Ischämie ohne Adrenalin	
READ, LILLEHEI u. VARCO			> 6		Hund	Abklemmung von oberer u. unterer Hohlvene u. V. azygos	Freihaltung von V. azygos, Coronararterien und Lungen-gefäßen	Temperatur-erniedrigung?
MARSHALL, OWENS u. SWAN	> 8	< 4	10		Hund	Abklemmung von oberer u. unterer Hohlvene u. Aorta	Kreislaufunterstützung durch Adrenalin, Massage u. elektrischer Reizung des Herzens	
LAM, GREGGEGAN u. LEFORE			10—12		Hund	Abklemmung von oberer u. unterer Hohlvene u. V. azygos		
CRILE u. DOLLEY			6		Hund	Herzstillstand durch Chloroform		Restkreislauf bei Kammerflimmern
BATELLI			15		Hund	Herzstillstand durch elektrische Reizung		Restkreislauf bei Kammerflimmern
HEYMANS u. BOUCKABET			5		Hund	Herzstillstand durch Entbluten		Ischämie nicht perakut
WINKELBAUER			5—6		Hund	Herzstillstand durch Entbluten		Ischämie nicht perakut
MAJMEJAC, PLANE u. BOGAERT			6	30	Hund	Herzstillstand durch Entbluten		Ischämie nicht perakut

die Flimmerbereitschaft des Herzens zunahm — die Blutversorgung des Organismus in der Erholungsphase verbessert.

LAM, GEOGHEGAN u. LEPORE konnten in ihren Versuchen am Hund die Wiederbelebungszeit nach Abklemmen der Hohlvenen und V. azygos durch Kreislaufunterstützung nach der Ischämie mittels Adrenalingabe, Massage und elektrischer Reizung des Herzens sogar auf 10—12 min verlängern.

In den Untersuchungen von COHEN, HAMMERSTROM, SPELLMANN, VARCO u. LILLEHEI wurden nach Abklemmen von Hohlvenen und V. azygos beim Hund Ischämiezeiten von 4—5 min ohne klinisch erkennbare Schäden überstanden; nach 7 min langer Ischämie war die Wiederbelebung nur befristet.

ANDREASEN u. WATSON klemmten beim Hund die obere und untere Hohlvene und die V. azygos ab und fanden ebenfalls eine Wiederbelebungszeit von 5 min. Sie zeigten in einer zweiten Versuchsserie, von welcher Bedeutung für die Verlängerung der Wiederbelebungszeit ein Restkreislauf ist; in dieser Serie waren zwar obere und untere Hohlvene abgeklemmt, die V. azygos war jedoch offen geblieben („Azygos-Faktor“).

Die von MARSHALL, OWENS u. SWAN beim Hund gefundenen Zeiten für komplette und inkomplette Wiederbelebung sind unter Umständen überhöht, da eine Temperaturerniedrigung wahrscheinlich ist. Die Autoren gaben als Normothermie in ihren Untersuchungen eine Temperatur von 35—37° an. Hirnischämien ohne Herzschiädigung konnten nach Abklemmung von oberer und unterer Hohlvene und Aorta erzielt werden bei Freihaltung von V. azygos, Lungengefäßen und Coronararterien. Durch diese Anordnung konnte die Zeit für eine inkomplette Wiederbelebung des Gehirns auf 10 min erhöht werden; die Ischämien waren komplett.

Die Untersuchungen von WEINBERGER, GIBBON u. GIBBON sind besonders bedeutungsvoll durch die sorgfältige Beobachtung der Versuchstiere nach dem Versuch und die histologischen Kontrollen. Die Autoren haben die mit den genannten Zellveränderungen einhergehenden Veränderungen im Verhalten und die neurologischen Störungen genau beschrieben. Nach einer Ischämie von 3 min 10 sec zeigten sich dauernde Verhaltensänderungen. Nach einer 7 $\frac{3}{4}$  min langen Ischämie war eine 9 Tage dauernde Parese der Hinterläufe vorhanden; eine Beeinträchtigung des Sehvermögens blieb dauernd (das Tier wurde nach 6 Wochen getötet) bestehen. Nach 8 min langer Ischämie waren die motorischen Störungen erheblich und die Wiederbelebung war nur zeitlich befristet. Schon nach einer Ischämie von 3 min 25 sec fanden sich Zellnekrosen in der motorischen und Sehrinde, von 7 $\frac{1}{2}$  min Verflüssigung der Nekrosen. Nächst den Rindenzellen waren die Purkinjezellen am ehesten durch die Ischämie betroffen.

Eine kritische Betrachtung der in der dritten Rubrik aufgeführten Daten zeigt, daß die längsten Wiederbelebungszeiten nach komplettem Kreislaufstillstand dann erzielt werden, wenn die Coronardurchblutung weitmöglichst aufrecht erhalten (LÄWEN u. SIEVERS; TEN CATE u. Mitarb.) oder für eine schnelle Erholung der Kreislaufverhältnisse mit Blutdrucksteigerung nach Ischämieende gesorgt wurde (READ, LILLEHEI u. VARCO; LAM, GEOGHEGAN u. LEPORE). Die so erzielten Wiederbelebungszeiten erreichen die nach reiner Hirnischämie.

Die von ADAMS u. ESCUDERO angegebenen Daten über die Abklemmung von Aorta und/oder Pulmonalarterie oder beider Hohlvenen einschließlich V. azygos wurden nicht in die Tabelle aufgenommen, da es sich nur um akute Versuche handelt, die keine Aussage über die Art der Wiederbelebung gestatten.

In der letzten Rubrik sind schließlich diejenigen Versuche aufgeführt, in welchen ein Herzstillstand durch elektrische Reizung oder durch Chloroform oder durch Entbluten hervorgerufen wurde. So wichtig diese Ergebnisse durch die Nachahmung der klinischen Situation für die Klinik sind, so ist doch hier die Situation zu komplex, als daß die Ergebnisse in unserem Zusammenhang voll ausgewertet werden könnten: die Ischämie setzt nicht perakut ein, im Falle des Herzflimmerns ist sie mehr oder weniger inkomplett und die Erholungsphase ist durch Herzinsuffizienz schwer beeinträchtigt.

*Zusammenfassend* möchten wir nach dem Vergleich unserer Befunde mit denen anderer Autoren die Auffassung vertreten, daß die reine Wiederbelebungszeit des Gehirns meist länger ist als die des Gesamtorganismus. Während eine reine Hirnischämie von fast 10 min in unseren Versuchen meist noch eben ohne klinisch erkennbare Schäden vertragen wurde, wird nach Angaben der Literatur ein kompletter Kreislaufstillstand von über 5 min, wenn keine besonderen Maßnahmen ergriffen werden, durch Herzinsuffizienz nicht überlebt. Das Herz ist dann den an es gestellten Anforderungen nicht mehr gewachsen und eine Erholung kommt überhaupt nicht zustande oder aber eine beginnende Erholung erlischt bald, da die für die Erholung notwendige Blutdruckhöhe nicht aufgebracht werden kann. Die Herzinsuffizienz ist demnach der limitierende Faktor für die Wiederbelebungszeit des Organismus und nicht die Wiederbelebungszeit des Gehirns. Anstelle eines allgemeinen Kreislaufstillstandes lag in unseren Versuchen eine Asphyxie des Herzens infolge Trachealverschluß für die Dauer der Hirnischämie vor. Die Wiederbelebungszeit betrug in unseren Versuchen mit Herzasphyxie infolge Trachealverschluß (bei gleichzeitiger Hirnischämie) wie in den aus der Literatur bekannten Versuchen mit kompletten Kreislaufstillständen, die in ähnlicher Weise wie ein Trachealverschluß zur Herzasphyxie führen, nur 5 min. Wird dagegen dafür gesorgt, daß baldmöglichst nach Ende des Kreislaufstillstandes eine überkritische Blutdruckhöhe erreicht und/oder die Coronardurchblutung während des Kreislaufstillstandes möglichst wenig eingeschränkt wird, so kann hierdurch die Wiederbelebungszeit nach Kreislaufstillstand verlängert werden und sich im günstigsten Fall der Wiederbelebungszeit nach reiner Hirnischämie nähern.

Auf die umfangreiche klinische Literatur soll in diesem Zusammenhang nur kurz eingegangen werden.

Die Arbeiten von STEPHENSON, REID u. HINTON; EHRENFHAF, EASTWOOD u. MORRIS; COLE; BERGNER; DALE; SAGESSER; RUZICKA u. NICHOLSON, MARION u. GARDS; BJÖRK u. a. haben gezeigt, daß bei Normothermie die Zeit für eine komplette Wiederbelebung nach Herz- und Kreislaufstillständen mit 3 bis maximal 5 min angesetzt werden muß. Einzelne Autoren nennen noch kürzere Zeiten (so z. B.

NYSTRÖM: 2 min). Bei bestehender Cyanose wird die Wiederbelebungszeit noch kürzer sein (COOLEY).

Mitgeteilte Daten über komplette Wiederbelebung nach Herzstillständen bis zu 40 min Dauer (TOUROFF u. ADELMANN; FOX; LAMPSON, SCHAEFFER u. LINCOLN; BECK, PRITCHARD u. FELL; ADAMS u. HAND; WOLFF; u. a.) dürfen nicht mit der

Tabelle 5. Wiederbelebungszeiten verschiedener Strukturen bzw. Funktionen

Cortex, Spontanpotentiale	10 min 30 min	TEN CATE u. HORSTEN (4) VAN HARREVELD u. STAMM (3)	Temperaturerniedrigung? Restkreislauf
Corticale Zentren	1—5 min	HEYMANS u. a. (3, 4)	
Retina	15—75 min	POPP	(bis 15 min komplette, bis 75 min befristete Erholung)
Cornealreflex	5—10 min (8 min) 20—25 min 20—25 min	HEYMANS u. a. (4, 5) BATELLI DE CYON	Restkreislauf Restkreislauf
Pupillarreflex	5—10 min	HEYMANS (4, 5)	
Kreislaufregulationszentrum	15—30 min 20—30 min 20—30 min	HEYMANS u. a. (4) BATELLI PIKE, GUTHRIE u. STEWART	Restkreislauf Restkreislauf Restkreislauf
Vasomotorenzentrum	15—30 min 30 min	HEYMANS u. a. (4) DE CYON	Restkreislauf Restkreislauf
Atmungszentrum	15—30 min 47 min 20—30 min 20—30 min 5—20 min	HEYMANS u. a. (3, 4) SOUZEDE BATELLI PIKE, GUTHRIE u. STEWART DE CYON	Restkreislauf Restkreislauf Restkreislauf Restkreislauf Restkreislauf
sympath. Fasern (Mydriasis)	2 Std	HEYMANS (2)	
Motorik der Hinterläufe b. Kaninchen	15 min 15 min 15 min	TUREEN, COLSON HOCHBERG u. HYDEN REXED	Restkreislauf Restkreislauf Restkreislauf
Froschnerv (20°C)	15 Std	GERARD (2)	

oben genannten Wiederbelebungszeit von 3—5 min verwechselt werden; hier hat nur ein Herzstillstand, nicht jedoch ein Kreislaufstillstand von so langer Dauer vorgelegen. Herzflimmern oder Herzmassage haben trotz Herzstillstandes eine wenn auch verminderte Durchblutung gewährleistet.

In der Klinik handelt es sich in der überwiegenden Mehrzahl um solche Fälle, in denen die Erholungsphase durch die vorangegangene Herzasphyxie beeinträchtigt

ist. Die reine Wiederbelebungszeit des Gehirns kann jedoch eine Rolle spielen bei Operationen im Gebiet der Neurochirurgie, wo es zu kompletten oder inkompletten fast reinen Gehirnschämien bei künstlicher Beatmung kommen kann. Unsere experimentellen Daten über die reine Wiederbelebungszeit des Gehirns bei kompletter Ischämie vermögen vielleicht für den Hirnchirurgen einen Anhalt zu geben, mit welchen Zeiten er unter seinen operativen Bedingungen rechnen kann. Bei Aufrechterhalten der Coronardurchblutung während der Ischämie und überkritischer Blutdruckhöhe in der Erholungsphase wird der Herzchirurg die Wiederbelebungszeiten des Neurochirurgen erreichen können.

**2. Wiederbelebungszeit einzelner Funktionen.** Durch die histologischen Untersuchungen von GILDEA u. COBB, WEINBERGER et al. und ALTMANN u. SCHUBOTHE hat sich ergeben, daß die Wiederbelebungszeit verschiedener Gehirngebiete unterschiedlich ist. GÄNSHIRT et al. (1) haben darauf hingewiesen, daß die Überlebenszeit der elektrischen Spontanpotentiale verschiedener Rinden- und Thalamusgebiete nur geringe Unterschiede aufweist, während im Mittelhirn, Pons und besonders in der Medulla oblongata wesentlich längere Überlebenszeiten meßbar sind; man wird aus diesen Daten auch auf Unterschiede in der Wiederbelebungszeit schließen dürfen.

Unglücklicherweise können nun fast alle Untersuchungen, die sich mit einer experimentellen Festlegung der Wiederbelebungszeiten für verschiedene Funktionen oder Strukturen befaßten, einer methodischen Kritik nicht standhalten (Tab. 5). Fast immer hat noch ein Restkreislauf vorgelegen. Dabei ist stets an die Möglichkeit zu denken, daß bei Vorliegen eines Restkreislaufes die tieferen Gebiete noch relativ besser versorgt sein können als die höheren. Auf der anderen Seite zeigen die methodisch besten Untersuchungen, nämlich diejenigen von HEYMANS (4, 5) für den Pupillar- und den Cornealreflex, daß die Wiederbelebungszeiten für diese beiden Reflexe nicht länger sind als diejenigen, die wir für die hirnelektrischen Spontanpotentiale festgestellt haben, nämlich bis zu 10 min. [In den weiteren Untersuchungen von HEYMANS (3, 4) über die Wiederbelebungszeit der Atem- und Kreislaufzentren bestand noch ein Restkreislauf durch die A. spinalis, so daß diese wesentlich längeren Zeiten nicht mit den obigen verglichen werden dürfen.] Es wird notwendig sein, die Wiederbelebungszeit dieser Reflexe mit neuer Methode zu überprüfen.

### Zusammenfassung

Komplette perakute Hirnschämien von 1—10 min Dauer wurden am völlig isolierten, von einem Spender durchströmten Katzenkopf gesetzt. Als Kriterium der Funktion diente die Ableitung des Elektrocorticogramms und der Aktionspotentiale der Area striata bei Flickerbelichtung.

Die *Überlebenszeit* des Spontanpotentials der Hirnrinde beträgt bei 37° etwa 20 sec, die der optischen Aktionspotentiale auf Lichtreiz 3 min.

Die *Erholungslatenz*, d. h. die Zeit zwischen Ende der Ischämie und erstem Wiederauftreten der Potentiale beträgt nach einer kompletten Ischämie von 1 min bei den Spontanpotentialen etwa 30 sec. Die Erholungslatenz der Spontanpotentiale steigt mit zunehmender Ischämiedauer zunächst flacher, dann steiler an, beträgt nach einer Ischämie von 10 min für die Spontanpotentiale zwischen 35 und 120 min und steigt in diesem Bereich so steil an, daß sie schon bei geringer weiterer Zunahme der Ischämiedauer unendlich wird, d. h. daß eine Erholung überhaupt nicht mehr eintritt.

Die *Erholungszeit*, d. h. die Zeit bis zur völligen Normalisierung der geprüften Funktion, ist nach einer Ischämiedauer von 1 min für die Spontanpotentiale 30mal länger als die Erholungslatenz. Bei längerer Ischämiedauer ist dies Verhältnis wegen methodischer Schwierigkeiten noch nicht zu bestimmen.

*Erholungsrückstände* zeigen sich in einer Abänderung des Potentialbildes und/oder in einer Verlängerung der Erholungslatenz nach erneuter Ischämie.

Gleich lange Erholungslatenzen ergeben mit der Manschettenmethode beim Kaninchen gesetzte Hirnischämien. Werden die Tiere während der Ischämie nicht beatmet, so kommt nach Ischämiedauern von länger als 5 min keine Erholung mehr zustande. Bei künstlicher Beatmung während der Ischämiedauer bis zu maximal 10 min werden Erholungslatenzen der hirnelektrischen Spontanpotentiale gemessen, die den am isolierten, völlig vom Rumpf getrennten Katzenkopf ermittelten entsprechen.

Auf Grund der Befunde über die Länge der *Wiederbelebungszeit* wird festgestellt, daß die Wiederbelebungszeit des Gehirns länger ist als die des Gesamtorganismus. Sie beträgt in unseren Versuchen für die geprüften Funktionen bei 37° bis zu fast 10 min und ist etwa doppelt so lang als die Wiederbelebungszeit des Gehirns bei zusätzlicher Asphyxie durch Trachealverschluß. Die Asphyxie führt am Herz zu einer Insuffizienz, die sich in der Erholung bemerkbar macht. Die Herzinsuffizienz ist demnach der limitierende Faktor für die Wiederbelebungszeit des Organismus und nicht die Wiederbelebungszeit des Gehirns. Eine kritische Durchsicht der Angaben der Literatur ergibt, daß durch Verringerung der Herzasphyxie während der Ischämie und durch Kreislaufunterstützung nach der Ischämie die Wiederbelebungszeit des Gesamtorganismus nach Kreislaufstillstand verlängert wird und sich so der reinen Wiederbelebungszeit des Gehirns nähern kann.

An Hand der Ergebnisse und tabellarischer Zusammenstellungen der Zeitangaben in der Literatur werden die Faktoren analysiert, die zu den großen Schwankungen und Widersprüchen in den Literaturangaben geführt haben. Als diese Faktoren werden festgestellt: 1. Nicht ausreichende Höhe von Blutdruck und damit Gehirndurchblutung in der

Erholungsphase, meist durch Herzinsuffizienz. 2. Nicht komplette Ischämie bei Bestehenbleiben eines Restkreislaufs, besonders häufig durch Nichtberücksichtigung der A. spinalis. 3. Erniedrigung der Gehirntemperatur während der Ischämie.

Es wird darauf hingewiesen, daß in unseren Versuchen vermutlich eine nicht ganz komplette Wiederbelebung vorliegt, da nach den Angaben der Literatur die histologische Nachweisbarkeit einzelner Zellausfälle wahrscheinlich ist. Die Zeit der Ischämie, nach der noch eine komplette Wiederbelebung erreichbar ist, wird deshalb kürzer sein.

### Literatur

- ADAMS, W. E., and L. ESCUDERO: (1) Surg. Gyn. and Obst. **70**, 744 (1940). — ADAMS, H. D., and L. V. HAND: (2) J. Amer. Med. Assoc. **118**, 133 (1942). — ALTMANN, H. W., u. H. SCHUBOTHE: Z. path. Anat. **107**, 3 (1942). — ANDREASEN, A. T., and F. WATSON: Brit. J. Surg. **39**, 548 (1951). — BATELLI, F.: J. de Physiol. **2**, 443 (1900). — BAYLESS, F.: C. r. Soc. Biol. (Paris) **124**, 272 (1937). — BECK, C. S., W. H. PRITCHARD and H. S. FEIL: J. Amer. Med. Assoc. **135**, 985 (1947). — BERGNER, R. P.: Anesthesiology **16**, 177 (1955). — BJÖRK, V. O.: J. Thorac. Surg. **24**, 611 (1952). — BLASTUS, W.: (1) Z. Biol. **103**, 209 (1950); (2) **104**, 121 (1951). — CARREL, A.: Ann. Surg. **60**, 1 (1914). — COHEN, M., R. N. HAMMERSTROM, M. W. SPELLMANN, R. L. VARCO and C. W. LILLEHEI: Surg. Forum **38**, 171 (1952). — COLE, F.: Arch. of Surg. **64**, 175 (1952). — COLSON, E.: Archives de Biol. **10**, 431 (1890). — COOLEY, D. A.: Ann. Surg. **132**, 930 (1950). — CREUTZFELDT, O., A. KASAMATSU u. A. VAZ-FERREIRA: Pflügers Arch. **263**, 647 (1957). — CRILE, G., and D. H. DOLLEY: J. of Exper. Med. **10**, 782 (1908). — DE CYON, E.: C. r. Soc. Biol. (Paris) **52**, 372 (1900). — DALE, W. A.: Ann. Surg. **135**, 376 (1952). — DENNIS, C., and H. KABAT: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **40**, 559 (1939). — DRENCKHAHN, F. O.: (1) Pflügers Arch. **253**, 366 (1951); (2) **257**, 436 (1953). — EHRENHAFT, J. L., D. W. EASTWOOD and L. E. MORRIS: J. Thorac. Surg. **22**, 592 (1951). — FORSTER, E., S. FORSTER et A. MAIER: Semaine Hôp. **1952**, 1547. — FOX, J. C.: J. of Neurosurg. **6**, 361 (1949). — GÄNSHIRT, H., L. DRANSFELD u. W. ZYLKA: (1) Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **189**, 109 (1952). — GÄNSHIRT, H., H. HIRSCH, W. KRENKEL, M. SCHNEIDER u. W. ZYLKA: (2) Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **222**, 431 (1954). — GÄNSHIRT, H., G. SEVERIN u. W. ZYLKA: (3) Pflügers Arch. **256**, 219 (1952). — GÄNSHIRT, H., u. W. ZYLKA: (4) Pflügers Arch. **256**, 181 (1952). — GERARD, R. W.: (1) Amer. J. of Physiol. **92**, 498 (1930). — (2) Research Nerv. Ment. Dis. **18**, 316 (1938). — GILDEA, E. F., and S. COBB: Arch. of Neur. **23**, 876 (1930). — GOMEZ, L., and F. H. PIKE: J. of Exper. Med. **11**, 257 (1909). — GRENELL, R. G.: J. of Neuropath. **5**, 131 (1946). — VAN HARREVELD, A.: (1) Amer. J. Physiol. **141**, 97 (1944). — (2) J. of Neurophysiol. **5**, 361 (1947). — VAN HARREVELD, A., and J. S. STAMM: (3) Amer. J. Physiol. **178**, 117 (1954). — HENSEL, H.: (1) Pflügers Arch. **257**, 371 (1953). — (2) Physiologic. Rev. **30**, 375 (1950). — HEYMANS, C., et J. J. BOUCKAERT: (3) C. r. Soc. Biol. (Paris) **119**, 324 (1935). — HEYMANS, C., J. J. BOUCKAERT, J. JOURDAN, St. J. G. NOWAK and S. FARBER: (4) Arch. of Neur. **38**, 304 (1937). — HEYMANS, C., F. JOURDAN et St. J. G. NOWAK: (5) C. r. Soc. Biol. (Paris) **117**, 470 (1934). — HEYMANS, J. F.: (6) Arch. internat. Pharmacodynamic. therap. **25**, 1 (1919). — HEYMANS, J. F., u. C. HEYMANS: (7) Handb. biol. Arbeitsmeth. Abt. II, **2**, 1075 (1926). — HEYMANS, J. F., et C. HEYMANS: (8) Soc. scientif. Bruxelles **46**, 294 (1926). — HOCHBERG, I., u. H. HYDEN: Acta physiol. scand. (Stockh.) **17**, 60 (1949). — KABAT, H., and

- C. DENNIS: (1) Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **38**, 864 (1938). — KABAT, H., C. DENNIS and A. B. BAKER: (2) Amer. J. Physiol. **132**, 737 (1941). — KALLE, E.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **22**, 192 (1933). — LÄWEN, A., u. R. SIEVERS: (1) Dtsch. Z. Chir. **94**, 580 (1908); (2) **105**, 174 (1910). — LAM, C. R., T. GEOGHEGAN u. A. LEPORE: J. Thoracic. Surg. **30**, 620 (1950). — LAMPSON, R. ST., W. C. SCHAEFFER and J. LINCOLN: J. Amer. Med. Assoc. **137**, 1575 (1948). — LUDWIGS, N.: Pflügers Arch. **259**, 35 (1954). — MARION, P., and S. GARD: Anesth. et Analg. **12**, 42 (1955). — MARSHALL, S. B., J. OWENS and H. SWAN: Arch. Surg. **72**, 98 (1956). — MILOSLAVICH, E.: Vjschr. gericht. Med. NF III, **58**, 162 (1919). — MOTT, F. W.: Lancet **1**, 1847 (1900). — NOELL, W., and H. J. CHINN: Amer. J. Physiol. **161**, 573 (1949). — NYSTRÖM, G.: (1) Verh. Dtsch. Ges. Chir. 1928 und 1929. — (2) Ann. Surg. **92**, 498 (1930). — OPITZ, E.: (1) Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. **19**, 26 (1953). — OPITZ, E., u. N. C. LORENZEN: (2) Pflügers Arch. **253**, 412 (1951). — OPITZ, E., u. J. SAATHOFF: (3) Pflügers Arch. **255**, 485 (1952). — OPITZ, E., u. W. THORN: (4) Pflügers Arch. **251**, 369 (1949). — OSSWALD, H.: Ber. Physiol. **154**, 264 (1952). — PIKE, F. H., C. C. GUTHRIE and G. N. STEWART: J. of Exper. Med. **10**, 490 (1908). — PONTIUS, R. G., R. D. BLOODWELL, A. COOLEY and M. E. DE BAKY: Surg. Forum **5**, 224 (1954). — POPP, C.: Graefes Arch. **156**, 395 (1955). — READ, R. C., C. LILLEHEI and R. L. VARCO: Circ. Research **4**, 45 (1956). — REXED, B.: Acta psychiatr. (Copenh.) **15**, 365 (1940). — RUZICKA, E. R., and M. J. NICHOLSON: J. Amer. Med. Assoc. **135**, 622 (1947). — SAEGESSER, F.: Helvet. chir. Acta **21**, 26 (1954). — SAUZEDA, A.: La resistance des centres nerveux à l'anémie prolongée. Lyon: Thésis 1942. — SCHOLL, H., u. W. THORN: erscheint in Pflügers Arch. — SCHUMWAY, N. E., M. L. GLIEDMAN and F. J. LEWIS: J. Thorac. Surg. **30**, 598 (1955). — STEPHENSON, H. E., L. C. REID and J. W. HINTON: Ann. Surg. **137**, 731 (1953). — SUGAR, O., and R. W. GERARD: J. of Neuropsychiol. **1**, 558 (1938). — TABULAE BIOLOGICAE **1**, 1925, Junk, Bln. — TEN CATE, J.: (1) J. of Physiol. **45**, 69 (1953). — TEN CATE, J., J. TH. F. BOELES et P. J. KLOPPER: (2) Arch. internat. Physiol. **63**, 51 (1955). — TEN CATE, J., et G. P. M. HORSTEN: (3) Arch. internat. Physiol. **60**, 441 (1952); (4) **62**, 6 (1954). — THORN, W., u. R. HEITMANN: (1) Pflügers Arch. **258**, 501 (1954). — THORN, W., G. PFLIEDERER, R. A. FROWEN u. I. ROSS: (2) Pflügers Arch. **261**, 334 (1955). — TOUROFF, A. S. W., and M. H. ADELMANN: J. Amer. Med. Assoc. **139**, 844 (1949). — TUREEN, L. L.: Arch. of Neur. **35**, 789 (1936). — WEINBERGER, L. M., M. H. GIBBON and J. H. GIBBON: (1) Arch. of Neur. **43**, 615 (1940). — (2) **43**, 961 (1940). — WINKELBAUER, A.: Dtsch. Z. Chir. **245**, 1 (1935). — WOLFF, W. J.: J. Amer. Med. Assoc. **144**, 738 (1950). — WRIGHT, E. B.: Amer. J. Physiol. **147**, 78 (1946). — ZOTTMANN, Y.: Acta med. scand. (Stockh.) **80**, 185 (1933).

Dozent Dr. Dr. H. HIRSCH,

Institut für normale u. pathologische Physiologie der Univ. Köln, Zülpicher Str. 47