

Institut für Experimentelle Chirurgie der Universität München  
(Vorstand: Prof. Dr. *W. Brendel*)  
und Neurochirurgische Universitätsklinik Mainz  
(Direktor: Prof. Dr. *K. Schürmann*)

## **Energetische Störung des Kationentransports als Ursache des intrazellulären Hirnödems\***

Von

**H. J. Reulen, U. Steude, W. Brendel, C. Hilber und S. Prusiner**

Mit 10 Abbildungen

Trotz der großen Bedeutung, die dem zerebralen Ödem in der Klinik zukommt, sind unsere Kenntnisse über den Pathomechanismus der Ödementstehung, verglichen etwa mit dem kardialen, renalen oder hepatischen Ödem, äußerst gering. Lediglich zur Frage der Lokalisation haben die umfangreichen licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen wertvolle Aufschlüsse erbracht.

Demnach ist die Reaktionsweise des Gehirns auf eine Ödemnoxe in der Klinik und im Experiment durch zwei verschiedene, z. T. nebeneinander auftretende, morphologische Veränderungen gekennzeichnet. In der Hirnrinde wird vorwiegend eine intrazelluläre Flüssigkeitseinlagerung, bevorzugt in den perivaskulären Astrozyten, beobachtet. Der extrazelluläre Raum ist in den Anfangsstadien nicht vergrößert (1, 19, 24, 36, 37, 56, 59, 64, 66). Beim Ödem der weißen Substanz steht hingegen neben der Schwellung von Gliazellen vor allem eine Erweiterung der extrazellulären Räume zwischen den Bündeln von parallel verlaufenden Markfasern (1, 19, 24, 36, 37, 56, 59, 66) sowie eine Flüssigkeitsansammlung in den aufgesplitterten Markscheiden (31) im Vordergrund.

In der vorliegenden Arbeit sollte versucht werden, mit physiologischen und biochemischen Methoden Gesetzmäßigkeiten der Ödementwicklung abzuleiten. Anlaß zu diesen Untersuchungen gaben frühere eigene Ergebnisse über Verschiebungen des Natrium-, Kalium- und Wassergehaltes im ödematösen Hirngewebe, die sich nur durch die Annahme

---

\* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

einer intrazellulären Lokalisation der Ödemflüssigkeit deuten ließen (7, 41, 51). Wir stellten uns daher jetzt die Aufgabe zu überprüfen, ob bei dieser Elektrolytumverteilung eine Störung des aktiven Ionentransportes beteiligt sei. Bei Richtigkeit dieser Vermutung müßte sich experimentell durch eine Hemmung der „Na-Pumpe“ ein Hirnödem nachahmen lassen. Zur Hemmung der „Na-Pumpe“ wählten wir die Temperatursenkung sowie Hypoxie.

Da der aktive Kationentransport funktionell eng mit den energetischen Leistungen der Zelle verknüpft ist, lag es nahe, den zellulären Gehalt an energiereichen Phosphaten mitzuverfolgen. Dabei ergab sich, daß durch die Störung des Kationentransports an der Zellmembran der Hirnzelle ein intrazelluläres Ödem der grauen Substanz erzeugt werden kann. Das Ausmaß und die Geschwindigkeit seiner Entwicklung sind abhängig von dem energetischen Potential der Zelle. Die weiße Substanz ist nicht betroffen. Nach diesen Befunden muß der Entwicklung des primär intrazellulären Ödems der grauen Substanz ein eigener Mechanismus zugeschrieben werden.

### Methodik

Zu den Versuchen wurden 46 Bastardhunde beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 7—12 kg verwandt. Zur Füllung des extrakorporalen Systems mußte zusätzlich für jeden Versuch ein Hund exsanguiniert werden. Versuchs- und Spendertiere wurden mit 20—30 mg/kg Körpergewicht Pentobarbital anästhesiert und endotracheal intubiert. Die Blutverträglichkeit zwischen Spender- und Versuchshund wurde mit Kreuzprobe gesichert. Die Gerinnungshemmung erfolgte mit Heparin (3 mg/kg K.G. i. v.) vor Beginn der Perfusion. Das Spenderblut wurde durch Arteriae sectio gewonnen und wegen der anaeroben Glykolyse 80 ml 4% NaHCO<sub>3</sub> pro Liter Blut zugegeben.

Ein weiterer Teil der Versuche wurde an 32 männlichen Albinoratten (Sprague Dawley) mit einem Gewicht von 280 ± 10 g durchgeführt. Die Anästhesie erfolgte mit Äther.

### Versuchsanlage

Die Versuche gliedern sich in 2 Teile: Zunächst sollte versucht werden, Modelle des Hirnödems durch Hemmung des aktiven Ionentransports herzustellen. Zur Störung des Ionentransports wurden

a) Temperatursenkung und b) Hypoxie verwendet. Die Versuche a und b wurden am Hund durchgeführt. Um kontrollierbare Bedingungen (Durchblutungsvolumen, O<sub>2</sub>-Sättigung, Säure-Base-Verhältnisse) zu gewährleisten, wurde hierfür die isolierte Perfusion des Kopfes gewählt.

Weiter sollte durch Variation der extrazellulären Na-Konzentration bzw. Osmolarität Aufschluß über die Gesetzmäßigkeiten der Volumenvermehrung gewonnen werden. Ersteres wurde an Hunden, letzteres an Ratten durchgeführt.

## 1. Versuche an Hunden

a) Perfusionstechnik: Eine schematische Darstellung der Versuchsanordnung zeigt Abb. 1. Das aus den Jugularvenen bzw. der Vena cava superior zurückfließende Blut wird über ein Reservoir (R) zu einem Gitteroxygenator (10 Gitter à  $15 \times 20$  cm) und über eine Okklusivpumpe nach Passage eines Wärmeaustauschers (Typ Brown-Harrison) sowie einer Luftblasenfalle (F) in die beiden Karotiden gefördert. Der Wärmeaustauscher wird von einer Gefrierschutzmischung versorgt, deren Temperatur über ein

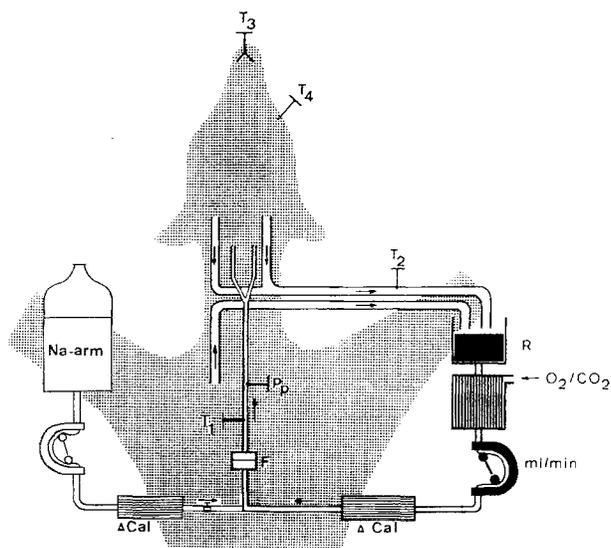


Abb. 1. Schematische Darstellung der Versuchsanordnung. R Reservoir; cal Wärmeaustauscher; F Luftfalle;  $T_1$ — $T_4$  Temperaturfühler;  $P_p$  Perfusionsdruck.

Kühlaggregat stufenlos von  $+ 50$  bis  $- 10^\circ$  C regelbar ist. In den Oxygenator wird ein Gasgemisch von 95%  $O_2$  und 5%  $CO_2$  eingeleitet. Das Füllvolumen des extrakorporalen Systems beträgt 600 ml. Fortlaufend werden Perfusionsdruck mittels strain-gauge, Modell Statham P 23 D, Temperatur (arteriell, venös, Zunge, Gehirn) mit Thermoelementen sowie fronto-okzipitales EEG registriert.

b) Präparation: Beide Karotiden und Jugularvenen werden nach Freilegung kanüliert, wobei das Gehirn über eine Karotis stets versorgt bleibt. (Die gesamte Kanülierungszeit beider Karotiden beträgt im Mittel 30 sec.) Ein venöser Katheter wird bis in den rechten Vorhof eingeführt. Dann werden Aa. und Vv. vertebrales nach Eröffnen des Foramen transversum im 3. oder 4. Halswirbel ligiert. Die tiefe Hals- und Nackenmuskulatur wird durch eine straffe Drahtmanschette abgeklemmt<sup>6</sup>. In Versuchen mit arterieller Drucksenkung wurde letztere Maßnahme nicht regelmäßig durchgeführt, da der Perfusionsdruck stets über dem Systemdruck lag.

c) *Versuchsverlauf*: Nach Perfusionsbeginn wurde der arterielle Ausgangsdruck (110—130 mm Hg) mittels der Pumpenumdrehungszahl eingestellt. Das Perfusionsvolumen betrug dabei 150—180 ml/kg/min. Bei den verschiedenen Versuchsgruppen wurde wie folgt verfahren:

Gruppe 1: *Perfusionskontrollen*. Bei 8 Tieren wurde der Kopf zur Kontrolle der Methode auf perfusionsbedingte Veränderungen 60 min unter Konstanthaltung der Flußrate, der O<sub>2</sub>-Sättigung des Blutes, der Säure-Base-Verhältnisse sowie der Bluttemperatur (37,5°) durchströmt.

Gruppe 2: *Temperatursenkung*. An 8 Tieren wurde die Kopftemperatur durch Kühlung des Wärmeaustauschers bei konstanten Perfusionsvolumina und einer mittleren Kühlgeschwindigkeit von 2,1° C/min gesenkt. Nach Erreichen einer Hirntemperatur unter 5° C wurde diese Temperatur über 60 min eingeregelt und gleichmäßig perfundiert.

Gruppe 3: *Temperatursenkung und Natrium-Entzug*. Bei 5 Hunden wurde nach Auskühlung mit Blut bis 15° C Hirntemperatur übergangslos zuerst 1—2 min mit einem O<sub>2</sub>-gesättigten NaCl/Macrodex-Gemisch (1 : 1), dann aus einem Vorratsbehälter mit einer natriumarmen, O<sub>2</sub>-gesättigten und blutisotonen Lösung weiter gekühlt (li. Teil der Abb. 1). Nach Unterschreiten von 5° Hirntemperatur wurde diese Temperatur bei konstanter Durchströmung 60 min beibehalten. Zusammensetzung der Blutersatzlösung: Mannit 5%, Novocain 0,3%, Glucose 0,1%, KCl 0,04%, NaCl 0,03%<sup>o</sup>. Die Osmolarität der Lösung wurde vor dem Versuch durch Variation der Mannit-Konzentration derjenigen des Blutes des Versuchshundes angeglichen.

Gruppe 4: *Mangeldurchblutung des Gehirns*. Durch Zugabe von Arfonad in das Perfusionssystem wurde der arterielle Mitteldruck bei unverändertem Durchströmungsvolumen auf Werte zwischen 30 und 50 mm Hg gesenkt und durch kontinuierliche Arfonadgabe 60 min möglichst konstant eingestellt.

Am Versuchsende wurden bei fortlaufender Perfusion Schädeldecke und Dura eröffnet und mit einer in flüssiger Luft vorgekühlten Gefrierstopzange eine Probe aus der Hirnrinde und anschließend mittels Scherenschlag eine weitere Probe aus dem Kleinhirnwurm entnommen und sofort in flüssige Luft übergeführt. Dann wurden aus 5 topographisch verschiedenen Arealen (Rinde, Nucleus caudatus, Medulla oblongata, Capsula interna, Kleinhirn) sowie aus dem Musculus frontalis Gewebeproben zur Bestimmung des Wasser-, Kalium- und Natriumgehaltes entnommen. Zusätzlich Probenentnahmen zur Chloridbestimmung erfolgten aus Großhirn, Medulla und Kleinhirn. Während des Versuches wurde in 10minütigen Abständen Blut zur Kontrolle der Serumelektrolyte, der O<sub>2</sub>-Sättigung (art. und ven.), des pH, pCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (Astrup) und des Hämatokrit gesammelt.

## 2. Versuche an Ratten

In Intubations-Äthernarkose wurden 10 Tiere unter Kontrolle des EKG und der Kolontemperatur (CT) in einem Kältegemisch (—4° C) innerhalb von 60 min auf 0—1° C ausgekühlt. Dabei trat im Mittel bei 7,6° C das Sistieren der Herztätigkeit und damit des Kreislaufes ein. Das Beatmungsvolumen wurde mit abnehmender Körpertemperatur reduziert, nach Kreislaufstillstand die künstliche Beatmung unterbrochen. Nach Erreichen einer Kolontemperatur von 0—1° C wurden die Tiere für 3 Stunden in ein Eiswasserbad von 0 ± 1° C gebracht (Methode s.<sup>61</sup>), anschließend nach Kontrolle der CT aus den Karotiden eine Blutprobe aufgefangen und

das Gehirn zur Bestimmung des Wasser-, Natrium- und Kaliumgehaltes aus dem Schädel gelöst.

Bei 8 Tieren wurde während der Auskühlung eine Harnstofflösung (28%) in einer Dosierung von 1,5 g/kg K.G. langsam in die Schwanzvene verabreicht und wie oben verfahren.

### Bestimmungsmethoden

1. *Wasser- und Elektrolytgehalt*: Der Wassergehalt der Gewebeproben wurde durch 48stündiges Trocknen bis zur Gewichtskonstanz bestimmt. Die Analyse des Na- und K-Gehaltes wurde beim Hundehirn wegen seines hohen Lipidgehaltes nach einem von *Burck* angegebenen Verfahren, beim Rattenhirn sowie beim *M. frontalis* nach einer früher beschriebenen Methode<sup>51</sup> flammenphotometrisch durchgeführt. Die Analyse des Chloridgehaltes erfolgte nach *Scribner*.

2. *Metabolitgehalte*: Das gefrorene Hirngewebe wurde in vorgekühlten Porzellanmörsern unter flüssiger Luft pulverisiert, in kalter Perchlorsäure enteivweiß, homogenisiert und zentrifugiert. Ein aliquoter Teil des Überstandes wurde mit Methylenrot als Indikator versetzt und mit Kaliumcarbonat (pH 6,9—7,2) neutralisiert. Phosphokreatin, ATP, ADP, AMP, Lactat und Pyruvat wurden im enzymatischen UV-Test, Phosphat im Farbttest analysiert. Einzelheiten der Methodik können einer früheren Arbeit entnommen werden<sup>52, 53</sup>.

### Ergebnisse

#### I. Der Elektrolyt- und Metabolitgehalt des Gehirns

##### 1. Der normale H<sub>2</sub>O-, Na- und K-Gehalt des Hirngewebes

Tab. 1 enthält die Normalwerte des Wasser-, Natrium- und Kaliumgehaltes für 5 topographisch verschiedene Hirnregionen des Hundehirns. Wiedergegeben sind die Ergebnisse von 11 Bestimmungen an Sommertieren und 5 Bestimmungen an Wintertieren. Hirnrinde und graue Kerne (Nucleus caudatus) werden im Folgenden als *graue Substanz* zusammengefaßt, desgleichen Medulla und Capsula interna als *weiße Substanz*. Diese Summenwerte stellen keine repräsentativen Werte für die graue und weiße Substanz dar, sondern sind fiktive Summen der ausgewählten Hirnregionen. Die relativ großen Streuungen sind einmal durch das inhomogene Versuchsmaterial (Rasse, Alter, Geschlecht) und zum anderen durch Unterschiede zwischen Sommer- und Wintertieren bedingt. Im Sommer liegt sowohl der mittlere Natrium- als auch der mittlere Kaliumgehalt der untersuchten Areale unter den entsprechenden Winterwerten. Der Wassergehalt verhält sich uneinheitlich. Bei den Versuchen konnten diese jahreszeitlichen Schwankungen nicht berücksichtigt werden, die Ergebnisse werden deshalb mit dem Mittelwert aus Sommer- und Wintertieren verglichen.

### Das Problem des EZR im Gehirn:

Eine direkte Analyse der Ionenverteilung zwischen Extra- und Intrazellulärraum sowie deren Volumenrelation konnte nicht durchgeführt werden. Die Gründe hierfür liegen in der Schwierigkeit, im Gehirn den EZR mit extrazellulären Indikatoren wie Inulin, Sucrose usw. zu erfassen. Nach Verabreichung dieser Substanzen stellt sich zwischen Plasma und Interstitium des Gehirns ein Konzentrationsgefälle ein, da sie aus dem Plasma über das Gehirn in den Liquor permeieren<sup>58</sup> und z. T. am Plexus chorioideus aktiv ins Blut zurücktransportiert werden<sup>48, 58</sup>. Der auf der Basis der Plasmakonzentration errechnete Verteilungsraum ist deshalb zu niedrig. Alle bisher durchgeführten Bestimmungen, deren Werte sich zwischen 2 und 5% bewegen (Lit. s.<sup>8</sup>), unterliegen diesem Fehler\*. Die klassische Bestimmung des EZR über den Chloridraum, welcher z. B. im Muskel dem mit subtilen Methoden bestimmten Wert sehr nahe kommt, ist ebenfalls nicht möglich. Die Voraussetzung dieser Methode, daß alles Chlorid sich außerhalb der Zellen befinde, wird im Gehirn nicht erfüllt, da die Gliazellen beträchtliche Mengen an Natrium und Chlorid enthalten<sup>33</sup>.

Alle Veränderungen des intrazellulären oder/und des interstitiellen Volumens können aus diesen Gründen nur indirekt abgeleitet werden. Da sich im Gehirn zwei verschiedene Zellkompartimente vorfinden, Neuronen und Gliazellen, sind Veränderungen, die nur eines dieser Kompartimente betreffen, natürlich dort ausgeprägter als uns die Bestimmung des Gewebegesamtgehaltes vermittelt.

### 2. Der normale Metabolitgehalt des Hirngewebes

Alle Werte sind in Tab. 4 enthalten. Die Normalwerte für die Hirnrinde stimmen mit den Ergebnissen der Literatur weitgehend überein<sup>38, 54, 63</sup>. Die orientierend angeführten „Normalwerte“ für das Kleinhirn zeigen einen deutlichen hypoxischen Einfluß. Für dieses Verhalten ist die relativ lange Zeitspanne zwischen Entnahme der Gewebsprobe und ihrer Kältefixierung verantwortlich, bedingt durch die Entnahme der Proben mittels Scherenschlag sowie des schwierigen Zuganges zum Kleinhirn.

## II. Der Elektrolyt- und Metabolitgehalt des perfundierten Gehirns

### 1. Der Wasser-, Na-, Cl- und K-Gehalt nach einstündiger Perfusion

Der Wassergehalt bleibt mit Ausnahme der Medulla und des Kleinhirns im Bereich der Norm, während der Na-Gehalt in allen Arealen unter den Normalwert abgesunken und der Kaliumgehalt, ausschließlich Medulla, gegenüber dem Normalwert erhöht ist. Perfusionsbedingt

\* Inzwischen konnte von Reulen und Mitarb. dieser methodische Fehler umgangen werden, indem der extrazelluläre Indikator sowohl auf dem Blutwege als auch auf dem Liquorwege über eine kombinierte ventrikulo-subarachnoido-zisternale Perfusion an das Gehirn herangeführt wurde. Mit dieser Methode wurde ein EZR zwischen 9 und 14% in verschiedenen Arealen des Hundehirns ermittelt<sup>23</sup>.

Tab. 1. Wasser-, Natrium- und Kaliumgehalt in 5 topographisch verschiedenen Arealen des Handehirns im Sommer, Winter und nach Iständiger Perfusion des Kopfes

		Sommertiere			Wintertiere		Mittelwerte		Perfusions- kontrollen
		Sommertiere	Wintertiere	Sommer + Winter	Sommer	Winter			
Rinde	H <sub>2</sub> O (% F.G.)	81,54 ± 0,17 (10)	81,50 ± 0,18 (5)	81,52 ± 0,25 (15)	81,49 ± 0,19 (8)				
	Na (mval/kg T.G.)	229,65 ± 6,97 (6)	253,54 ± 3,91 (5)	241,60 ± 2,14 (11)	215,07 ± 5,30 (8)				
	K (mval/kg T.G.)	431,12 ± 7,26 (6)	511,00 ± 6,09 (5)	471,06 ± 3,04 (11)	482,37 ± 8,88 (8)				
Gr. Kerne	H <sub>2</sub> O (% F.G.)	81,15 ± 0,24 (11)	81,23 ± 0,24 (4)	81,19 ± 0,29 (15)	80,97 ± 0,10 (7)				
	Na (mval/kg T.G.)	208,60 ± 5,23 (6)	235,80 ± 3,97 (4)	222,20 ± 5,97 (10)	194,51 ± 3,47 (7)				
	K (mval/kg T.G.)	402,60 ± 8,71 (5)	472,00 ± 10,47 (4)	437,30 ± 4,57 (9)	457,66 ± 5,39 (7)				
Medulla	H <sub>2</sub> O (% F.G.)	71,20 ± 0,44 (10)	72,28 ± 0,33 (4)	71,74 ± 1,06 (14)	70,80 ± 0,51 (6)				
	Na (mval/kg T.G.)	144,70 ± 0,97 (6)	176,30 ± 3,77 (5)	160,50 ± 2,18 (11)	143,61 ± 3,59 (7)				
	K (mval/kg T.G.)	226,50 ± 9,63 (6)	299,00 ± 13,16 (5)	262,50 ± 10,64 (11)	256,00 ± 10,41 (7)				
Caps. int.	H <sub>2</sub> O (% F.G.)	68,89 ± 0,38 (11)	68,89 ± 0,65 (5)	68,98 ± 0,31 (16)	68,88 ± 0,35 (7)				
	Na (mval/kg T.G.)	139,86 ± 3,78 (6)	158,20 ± 2,28 (5)	149,03 ± 0,92 (11)	139,43 ± 5,84 (8)				
	K (mval/kg T.G.)	193,30 ± 5,69 (6)	249,00 ± 12,72 (5)	221,20 ± 7,65 (11)	229,12 ± 12,01 (8)				
Kl. Hirn	H <sub>2</sub> O (% F.G.)	77,47 ± 0,73 (7)	77,41 ± 0,57 (5)	77,44 ± 0,50 (12)	77,79 ± 0,61 (8)				
	Na (mval/kg T.G.)	180,06 ± 11,70 (6)	199,20 ± 5,17 (5)	189,63 ± 5,87 (11)	165,92 ± 4,89 (8)				
	K (mval/kg T.G.)	320,00 ± 14,80 (6)	389,00 ± 18,22 (5)	354,00 ± 12,04 (11)	380,62 ± 17,55 (8)				

$\bar{x} \pm s\bar{x}$  (in Klammern Anzahl der Einzelwerte), T.G. = Trockengewicht, F.G. = Feuchtgewicht.

Tab. 2. Wasser-, Na- und K-Gehalt in verschiedenen topographischen Arealen des Hundehirns nach Perfusion des Hundekopfes, nach Auskühlung auf 3,7° C sowie nach extrazellulärem Na-Entzug während der Auskühlung

	Perfusions- kontrollen			Hypothermie		Hypothermie Na-Entzug	
					s		s
Rinde	H <sub>2</sub> O	81,49 ± 0,19 (8)	82,74 ± 0,12 (10)		3	82,30 ± 0,30 (4)	1
	Na	215,07 ± 5,30 (8)	283,41 ± 7,86 (9)		3	222,40 ± 12,29 (4)	0
	Cl	209,29 (4)	263,60 (4)			202,90 (2)	
Gr. Kerne	K	482,37 ± 8,88 (8)	440,40 ± 10,67 (10)		2	447,50 ± 6,34 (4)	0—1
	H <sub>2</sub> O	80,97 ± 0,09 (7)	81,32 ± 0,09 (8)		3	80,68 ± 0,26 (4)	0
	Na	194,51 ± 3,47 (7)	221,75 ± 4,92 (8)		3	180,70 ± 9,16 (5)	0
Medulla	K	457,66 ± 5,39 (6)	432,37 ± 10,54 (8)		0	415,80 ± 11,22 (5)	2
	H <sub>2</sub> O	70,80 ± 0,51 (6)	71,36 ± 0,45 (9)		0	70,58 ± 0,35 (5)	0
	Na	143,61 ± 3,59 (8)	164,19 ± 4,57 (10)		2	128,67 ± 5,27 (5)	0
Capsula int.	Cl	126,85 (3)	145,17 (4)			110,55 (2)	
	K	256,00 ± 10,41 (8)	244,10 ± 11,93 (10)		0	257,30 ± 6,10 (5)	0
	H <sub>2</sub> O	68,88 ± 0,35 (7)	68,98 ± 0,46 (7)		0	68,89 ± 0,89 (4)	0
Kleinhirn	Na	139,43 ± 5,84 (8)	140,80 ± 4,07 (8)		0	125,62 ± 6,30 (5)	0
	K	229,12 ± 12,01 (8)	218,14 ± 5,75 (7)		0	230,90 ± 3,82 (5)	0
	H <sub>2</sub> O	77,79 ± 0,61 (8)	78,86 ± 0,45 (10)		0—1		
Muskel	Na	165,92 ± 4,89 (8)	231,86 ± 9,51 (10)		3		
	Cl	158,47 (3)	215,45 (4)				
	K	380,62 ± 17,55 (8)	351,00 ± 9,91 (10)		0		
	H <sub>2</sub> O	76,94 ± 0,28 (6)	77,24 ± 0,39 (5)		0	77,16 ± 0,77 (4)	0
	Na	127,23 ± 7,50 (6)	148,85 ± 12,78 (5)		0	46,94 ± 7,97 (4)	3
	K	316,50 ± 20,28 (6)	315,50 ± 13,92 (4)		0	332,75 ± 24,05 (4)	0

$\bar{x} \pm s\bar{x}$ . In Klammern Anzahl der Einzelwerte. Wassergehalt in ml/100 g Feuchtgewicht; Na-, Cl- und K-Gehalt in mval/kg Trockengewicht. Die Zwischenspalten enthalten das Ergebnis der Signifikanzprüfung. Signifikanzberechnungen: 0 =  $p > 0,05$ ; 1 =  $p < 0,02$ ; 2 =  $p < 0,01$ ; 3 =  $p < 0,001$ . t-Test nach Student.

scheint somit ein Natriumverlust und eine geringe Kaliumzunahme aufzutreten (Tab. 1).

## 2. Der Metabolitgehalt nach einstündiger Perfusion

Entscheidend für die Güte der Perfusion ist die Stabilität des Metabolitstatus. Während der Perfusion nimmt in der Rinde das Kreatin-

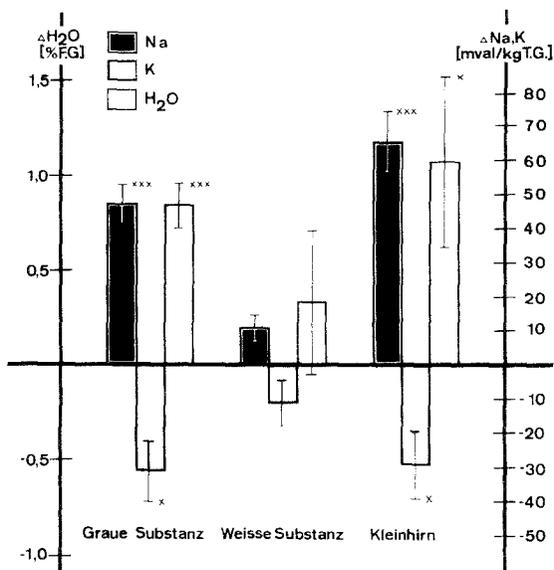


Abb. 2. Relative Abweichungen des Wasser-, Na- und K-Gehaltes vom Kontrollwert in grauer und weißer Substanz des Großhirns sowie im Kleinhirn nach einstündiger Auskühlung des Gehirns unter 5° C. Das Ergebnis der Signifikanzprüfung gegenüber den „Perfusionskontrollen“ (t — Test nach Student) ist neben den einzelnen Säulen wiedergegeben: x = p < 0,02; xx = p < 0,01; xxx = p < 0,001.

phosphat um 6% ab. Gleichzeitig steigt der Lactatgehalt von 2,1 auf 2,5  $\mu\text{Mol/g}$  F.G. an. ATP sowie der ATP/ADP-Quotient bleiben konstant (Tab. 4).

## III. Das Hirnödem in tiefer Hypothermie

### 1. Die Veränderungen des H<sub>2</sub>O-, Na-, Cl- und K-Gehaltes im Hirngewebe

Die Ergebnisse sind in Tab. 2 und Abb. 2 enthalten. Die Auskühlung und 60minütige Temperatursenkung des Kopfes unter 5° C führt in der grauen Substanz (Cortex und Nucleus caudatus) zu wesentlich ausgeprägteren Alterationen als in der weißen Substanz (Abb. 2).

Die Zunahme des Wasser- und Natriumgehaltes ist in der grauen Substanz mit  $p < 0,001$  signifikant, nicht dagegen die Abnahme des Kaliums ( $p < 0,02$ ). Alle Veränderungen der weißen Substanz bewegen sich außerhalb der Signifikanzgrenze von  $p < 0,02$ .

Bei der Betrachtung der einzelnen Areale fällt auf, daß sich der größte Zuwachs an Natrium und Wasser in der Rinde mit 1,25% und 68,34 mval/kg T.G. findet, dann folgen Kleinhirn mit 1,07% und 65,94 mval, Medulla mit 0,56% und 20,58 mval, graue Kerne mit

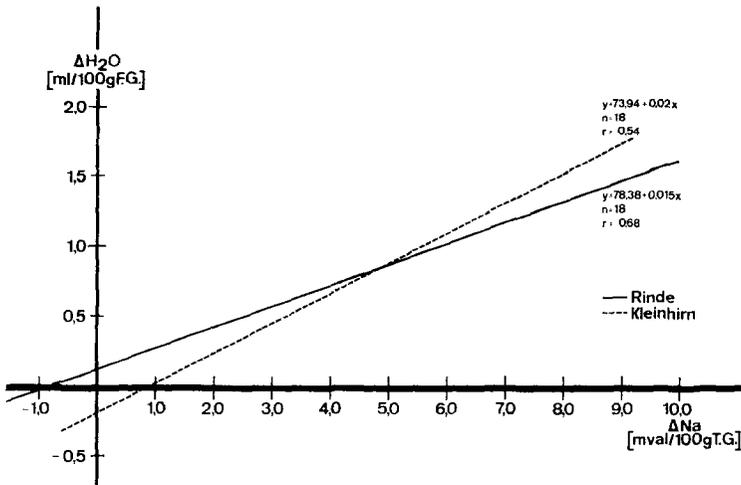


Abb. 3. Abhängigkeit der Wassereinlagerung im Hirngewebe von der  $\text{Na}^+$ -Vermehrung nach einstündiger Temperatursenkung unter  $5^\circ \text{C}$ . Eingezeichnet sind die Regressionsgeraden für Rinde und Kleinhirn.

0,35% und 27,24 mval und schließlich Capsula interna mit 0,10% und 1,37 mval/kg T.G. Dieselbe Reihenfolge zeigt umgekehrt die Verminderung des Kaliumgehaltes. Zum Vergleich sei das Verhalten eines quergestreiften Muskels (*M. frontalis*) während der Auskühlung aufgeführt, bei welchem der  $\text{H}_2\text{O}$ -Gehalt um 0,28% und der Natriumgehalt um 21,62 mval/kg T.G. zugenommen hat. Der Kaliumgehalt bleibt unverändert (Tab. 2).

### 2. Die Beziehung zwischen Natrium und Wasser

In allen Versuchen fand sich eine enge Beziehung zwischen Natrium- und Wassergehalt, die deswegen hervorgehoben wird, weil sich aus ihr wesentliche Folgerungen über den Mechanismus der Ödementstehung ergeben. Mit ansteigendem Natriumgehalt nimmt der Wassergehalt des ödematösen Gewebes zu (Abb. 3), wobei Rinde und Kleinhirn ähn-

liche Regressionsgeraden aufweisen (Rinde:  $y = 78,38 + 0,015 x$ ,  $r = 0,78$ ; Kleinhirn:  $y = 73,94 + 0,022 x$ ,  $r = 0,64$ ).

Weiter fällt auf, daß in allen Arealen der Grisea der Natrium-Zuwachs den Kaliumverlust überwiegt, so daß eine Zunahme der Gesamtbasis resultiert. Ein reiner Abtausch beider Kationen ist damit ausgeschlossen. Zwischen der Vermehrung des  $\text{Na}^+$ - und  $\text{Cl}^-$ -Gehaltes

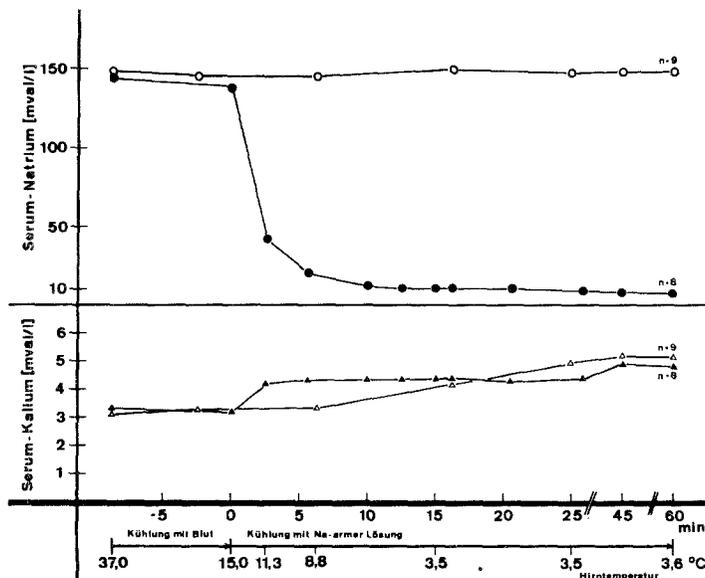


Abb. 4. Wirkung des extrazellulären Natrium-Entzuges auf die  $\text{Na}^+$ - und  $\text{K}^+$ -Konzentration im jugular-venösen Serum. Offene Symbole = Kontrollwerte nach Kühlung und einstündiger Temperatursenkung. Geschlossene Symbole = Werte nach  $\text{Na}^+$ -Entzug. Unter der Zeitachse ist der Temperaturverlauf im Gehirn aufgetragen.

im ödematösen Gewebe besteht eine positive Regression (Rinde:  $[\text{Na}] = 88,88 + 0,60 [\text{Cl}]$ ,  $r = 0,82$ ; Kleinhirn:  $[\text{Na}] = 61,52 + 0,61 [\text{Cl}]$ ,  $r = 0,94$ ).

Nach dem hohen Korrelations-Koeffizienten dürfte zwischen beiden Parametern eine funktionelle Koppelung vorliegen, von welcher die Wasserbewegung abhängig ist. Nach diesen Befunden wird temperaturbedingt ein Natrium-Netto-Einstrom ins Gewebe ausgelöst, der mit einer gleichsinnigen Wasserbewegung verbunden ist.

a) Die Beziehung zwischen Natrium und Wasser bei extrazellulärem  $\text{Na}^+$ -Entzug

Serumänderungen: In Abb. 4 ist zur Kontrolle das Verhalten der  $\text{Na}^+$ - und  $\text{K}^+$ -Konzentration im Serum des Jugularvenenblutes während der

einstündigen Temperatursenkung dargestellt. Unmittelbar nach Austausch des Blutes gegen die natriumarme Lösung bei 15° C Hirntemperatur fällt die Natriumkonzentration im Jugularisblut rasch ab, hat bereits nach 3 min einen Wert um 40 mval/l erreicht und unterschreitet im Mittel nach 5 min 20 mval/l. Die Kaliumkonzentration steigt innerhalb 5 min im Mittel von etwa 3,2 mval/l auf 4,4 mval/l, der Konzentration der Ersatzlösung an und bleibt dann bis zum Versuchsende konstant.

Ein regelmäßig wiederkehrender Befund war das Sistieren der EEG-Tätigkeit nach einer Reihe schneller Entladungen etwa 90—180 sec nach Beginn der Durchströmung mit der natriumarmen Lösung.

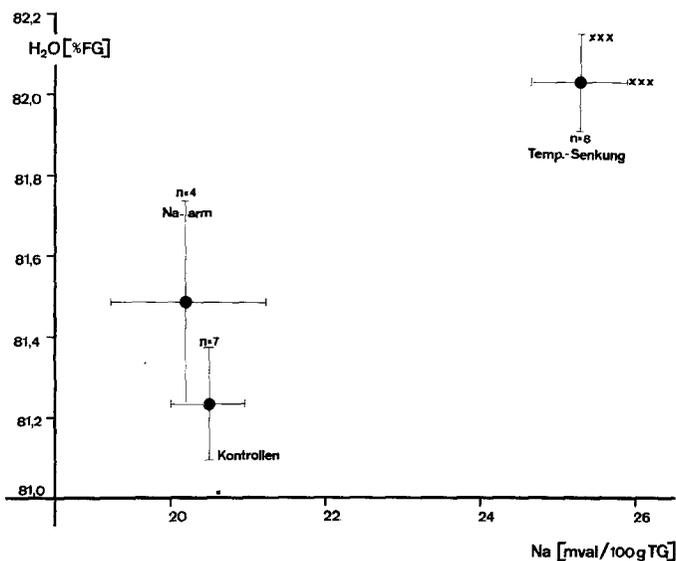


Abb. 5. Natrium- und Wassergehalt der grauen Substanz der Kontrolltiere, nach einstündiger Temperatursenkung unter 5° C sowie nach Entzug des extrazellulären Na<sup>+</sup> während der Temperatursenkung. Als graue Substanz wird der Summenwert von Rinde und N. caudatus bezeichnet. Angaben über Signifikanzprüfung gegenüber „Perfusionskontrollen“ siehe Abb. 2.

*Veränderungen im Hirngewebe:* Die Entwicklung des Hirnödems in der grauen Substanz, d. h. die Einlagerung des Natriums und Wassers, bleibt nach der Durchströmung mit der natriumarmen, sauerstoffgesättigten und isotonen Lösung aus (Abb. 5). Der Natriumgehalt der grauen Substanz ist mit  $201,5 \pm 10,5$  gegenüber dem Kontrollwert von  $204,8 \pm 4,5$  mval/kg T.G., wie auch der Wassergehalt, nicht verändert, während der Kaliumgehalt wie bei der Kühlung mit Blut abgesunken ist. Dieses Verhalten trifft auch für die weiße Substanz zu (Tab. 2). Die Betrachtung der einzelnen Areale zeigt, daß zwar in der Hirnrinde der Natrium- und auch der Wassergehalt verringert

wird, beide jedoch über dem Kontrollwert bleiben. Während sich aber die geringe Natriumerhöhung im Bereich der Standardabweichung bewegt, ist die Wasservermehrung mit  $p < 0,02$  mäßig signifikant. Nur ein kleiner Teil der Wasseraufnahme (0,13% F.G.) läßt sich daher über den vermehrten Natriumgehalt erklären, der Rest von 0,68 ml/100 g F.G. wird ohne Begleitkation im Gewebe festgehalten. (Wegen methodischer Schwierigkeiten konnte das Kleinhirn nicht analysiert werden.)

Im Gegensatz zum Hirngewebe wird der Natriumgehalt des Muskels drastisch von  $127,23 \pm 7,50$  auf  $46,94 \pm 7,94$  verringert, wobei die relativ kleine Streuung auf das gleichmäßige Verhalten der Einzelwerte hinweist. Der Wassergehalt dagegen bleibt unverändert gegenüber den Perfusionskontrollen.

*b) Die Beziehung zwischen Natrium und Wasser bei Erhöhung der extrazellulären Osmolarität*

Zu diesen Versuchen mußten Ratten verwendet werden, da der Harnstoff beim Hund zu schnell in die Hirnzelle permeiert<sup>46</sup>. Auf eine Auftrennung in einzelne Areale mußte aus diesem Grunde verzichtet werden.

Die langsame Verabreichung des Harnstoffes über 10—15 min in einer Dosierung von 1,5 g/kg K.G. in die Schwanzvene führt zu einem Anstieg der Serumosmolarität im Mittel um 20—35 mosmol innerhalb 30 min<sup>50</sup>. Sie sinkt, da bei den Ratten in tiefer Hypothermie die renale Ausscheidung unterbunden ist, in den folgenden 180 min nur gering ab.

*Veränderungen im Hirngewebe:* Die Ergebnisse sind in Tab. 3 zusammengefaßt. Wie bei Hunden führt eine Temperatursenkung unter 5° C auch bei der Ratte zu einer statistisch si-

Tab. 3. Wasser- und Elektrolytgehalt im Rattenhirn nach 3stündiger Auskühlung auf 0° C CT sowie nach vorheriger Verabreichung von Harnstoff

	A		B		C	
	Kontrolltiere (37° C CT)	3 Std. bei 0° C CT	3 Std. bei 0° C CT	AB	3 Std. bei 0° C CT + Harnstoff	BC
H <sub>2</sub> O	78,50 ± 0,08 (14)	79,45 ± 0,13 (10)	3	3	78,52 ± 0,22 (8)	2
Na	238,43 ± 2,36 (14)	256,18 ± 2,73 (10)	3	3	264,63 ± 4,42 (6)	0
K	484,40 ± 4,50 (14)	468,20 ± 3,86 (10)	2	2	463,00 ± 4,86 (7)	0

$\bar{x} \pm S\bar{x}$ . Wassergehalt in ml/100 g Feuchtgewicht, Na bzw. K als mval/kg Trockengewicht. CT = Colontemperatur. Die Zwischenspalten enthalten das Ergebnis der Signifikanzprüfung der einzelnen Gruppen.

gnifikanten Natrium- und Wassereinlagerung im Hirngewebe bei gleichzeitigem Kaliumverlust (Abb. 6), wobei zwischen der Zunahme an  $\text{Na}^+$  und  $\text{H}_2\text{O}$  die bekannte lineare Regression ( $y = 69,87 + 0,037 x$ ,  $r = 0,65$ ) vorliegt.

Nach der zusätzlichen Verabreichung des Harnstoffes wird die Natrium/Wasser-Beziehung in typischer Weise abgewandelt. Der graphischen Darstellung 6 ist zu entnehmen, daß der Zuwachs an

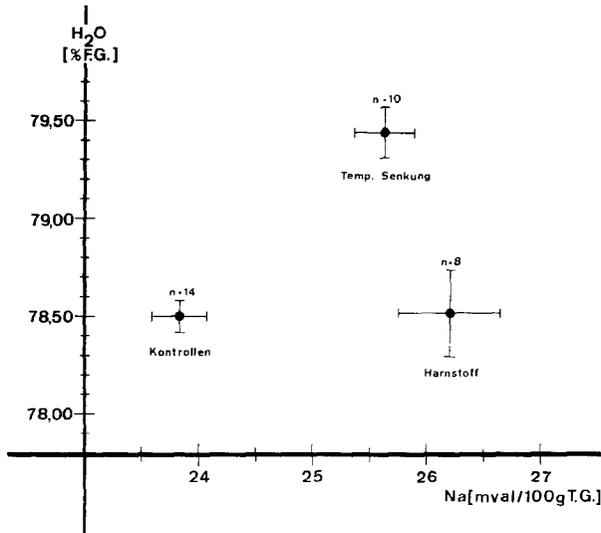


Abb. 6. Natrium- und Wassergehalt des Gehirns bei Kontrolltieren, nach Temperatursenkung auf  $0-1^\circ\text{C}$  sowie nach Erhöhung der extrazellulären Osmolarität durch Harnstoff.

Natrium um  $26,2 \text{ mval/kg T.G.}$  ( $p < 0,001$ ) ohne Begleitflüssigkeit erfolgt. Der Kaliumverlust bleibt bestehen. Daraus läßt sich ableiten, daß Natrium die „führende Größe“ bei der Fixierung der Ödemflüssigkeit ist, während das Wasser dem Natrium nur aus osmotischen Gründen nachfolgt.

### 3. Die Veränderungen des Metabolitstatus

Nach 60minütiger Temperatursenkung des Hundehirns unter  $5^\circ\text{C}$  zeigt sich in Rinde und Kleinhirn die Tendenz einer geringen Erhöhung von ATP sowie eine Abnahme von ADP und AMP gegenüber den Perfusionsskontrollen, ein Befund, der von *Mendler* bei Auskühlung von Ratten mit einer Herzlungenmaschine auf  $2-4^\circ\text{C}$  ebenfalls erhoben wurde (Tab. 4). Der ATP/ADP-Quotient ist in der Rinde von 2,3 auf 3,8, im Kleinhirn von 4,1 auf 4,4 angestiegen. Das CrP der Rinde ist

Tab. 4. *Metabolitgehalte des Hundehirns bei Normaltieren, nach isolierter normothermer Perfusion des Kopfes, nach Auskühlung auf 3,7° C sowie nach extrazellulärem Na-Entzug während Auskühlung*

<i>Hirnrinde</i>	CrP	ATP	ADP	AMP	Lactat	Pyruvat	P anorg.
Normalwerte	2,04 (5) 1,80—2,25	1,73 (5) 1,62—1,81	0,71 (5) 0,57—0,81	0,92 (4) 0,42—0,78	2,11 (4) 1,62—2,47	0,15 (5) 0,10—0,22	6,27 (4) 4,81—6,61
Kontrollperfusion	1,91 (3) 1,73—2,08	1,74 (4) 1,60—1,94	0,75 (4) 0,58—0,91	0,64 (4) 0,38—0,84	2,55 (4) 1,80—3,53	0,15 (4) 0,11—0,20	6,60 (3) 6,57—6,66
Auskühlung (3,7° C)	1,81 (4) 1,43—2,39	1,99 (4) 1,82—2,25	0,52 (4) 0,42—0,60	0,46 (4) 0,31—0,66	4,46 (4) 2,31—6,09	0,10 (4) 0,08—0,13	8,19 (3) 5,13—10,67
Na-Entzug (3,7° C)	2,32 (2) 2,21—2,44	2,12 (4) 1,66—2,75	0,56 (4) 0,39—0,78	0,58 (4) 0,46—0,77	4,01 (3) 3,18—4,64	0,14 (4) 0,08—0,24	8,06 (4) 6,36—9,67
<i>Kleinhirn</i>							
Normalwerte	1,53 (2) 1,31—1,75	1,49 (2) 1,48—1,50	0,82 (2) 0,76—0,88	1,10 (2) 0,99—1,20	2,98 (2) 2,10—3,87	0,19 (2) 0,18—0,20	
Kontrollperfusion	2,25 (2) 2,15—2,35	2,11 (2) 2,07—2,15	0,52 (1) 0,47 (4)	0,74 (1) 0,61 (3)	2,90 (2) 2,22—3,58	0,18 (2) 0,13—0,24	8,04 (2) 7,97—8,09
Auskühlung (3,7° C)	2,39 (4) 1,50—2,87	2,09 (4) 1,84—2,25	0,34—0,63 0,76 (4)	0,37—0,95 0,70 (4)	4,35 (4) 1,86—6,45	0,15 (4) 0,13—0,21	
Na-Entzug (3,7° C)	2,69 (2) 2,69 × 2	2,27 (3) 1,65—2,80	0,44—0,96	0,66—0,76	4,58 (3) 3,58—6,61	0,14 (3) 0,10—0,20	7,75 (3) 7,31—8,17

Alle Angaben in  $\mu$  Mol/g Feuchtgewicht. Angegeben sind Mittelwerte sowie tiefste und höchste Einzelwerte.

im Mittel von 1,91 auf 1,81  $\mu\text{Mol}$  abgesunken, wobei aber ein sehr tiefer Wert von 1,43  $\mu\text{Mol/g}$  F. G. eingeschlossen ist. Der günstige Metabolitstatus könnte durch eine echte Zunahme energiereicher Phosphatverbindungen bedingt sein; es ist aber auch möglich, daß bei tiefen Temperaturen der Einfluß der Entnahme geringer ist, worauf auch schon *Thorn* hingewiesen hat. Der Gehalt an anorganischem Phosphat ist in der Rinde um 1,59  $\mu\text{Mol/g}$  F.G. und an Milchsäure um 1,91  $\mu\text{Mol/g}$  Gewebe vermehrt. Aus den Daten läßt sich schließen, daß die Auskühlung das Gleichgewicht zwischen Energieverbrauch und Synthese nicht wesentlich ändert. Nach Auskühlung mit der natriumarmen Blutersatzlösung waren als überraschender Befund sowohl im Kleinhirn als auch in der Hirnrinde die stationären Gehalte an Creatinphosphat und ATP deutlich über den Normwert erhöht. Der Lactat Spiegel in der Zelle ist wie bei der Blutkühlung mäßig angestiegen (Tab. 4). Bei Durchströmung mit der Blutersatzlösung ist demnach der physikalisch gelöste  $\text{O}_2$  von etwa 2,4 Vol. % ausreichend, um den  $\text{O}_2$ -Bedarf der Zelle zu decken.

#### IV. Das Hirnödem nach Mangeldurchblutung des Hirns

##### 1. Die Veränderungen des Wasser-, Na-, Cl- und K-Gehaltes im Hirngewebe

Alle Ergebnisse sind in Tab. 5 und Abb. 7 wiedergegeben. Senkung des arteriellen Mitteldruckes durch Ganglienblockade auf 40 bis 50 mm Hg und 30—40 mm Hg führt in der grauen Substanz (Cortex, Basalganglien) und im Kleinhirn zu einem zunehmenden Nettoeinstrom an Wasser, Natrium und Chlorid. Der Kaliumgehalt sinkt druckabhängig ab. Die weiße Substanz (Capsula interna, Medulla) bleibt selbst bei Senkung des Pm art. auf 30—40 mm Hg von der Schwellung verschont (Abb. 7).

Aus der Wasseraufnahme errechnet sich die Volumenvermehrung der grauen Kerngebiete als Kriterium für die Schädelinnendrucksteigerung beim Ödem\*. Sie beträgt bei Pm 40—50 im Kleinhirn etwa 16%, dann folgen Cortex und Basalganglien mit etwa 5%. Bei Pm 30—40 beträgt der Volumenzuwachs im Kleinhirn 16% ( $p < 0,001$ ), in den Basalganglien etwa 13% ( $p < 0,001$ ) und in der Hirnrinde etwa 10% ( $p < 0,001$ ).

Der Na-Nettoeinstrom weist in beiden Druckbereichen dieselbe Reihenfolge auf, wobei in den Einzelarealen ebenfalls die Druckabhängig-

\* Die Volumenzunahme des Gehirns wurde wie folgt ermittelt<sup>16</sup>:

$$\frac{P - P_1}{P_1 - p} \times 100 = \% \text{ Schwellung, wobei } P \text{ das initiale Trockengewicht, } P_1 \text{ das Trockengewicht des ödematösen Gehirns und } p \text{ das vermutliche Trockengewicht der aufgenommenen Flüssigkeit darstellt.}$$

Tab. 5. Wasser-, Na-, Cl- und K-Gehalt in verschiedenen Arealen des Hundehirns nach 60 min Perfusion des Kopfes sowie nach inkompletter Ischämie

	Perfusions- kontrollen	Inkomplette Ischämie (40—50 mm Hg)	s	Inkomplette Ischämie (30—40 mm Hg)	s
Rinde	H <sub>2</sub> O	81,49 ± 0,19 (8)	1	82,38 ± 0,36 (4)	3
	Na	215,07 ± 5,30 (8)	0	236,44 ± 13,81 (4)	2
	Cl	209,29 (4)	0	226,10 (3)	0—1
Gr. Kerne	K	482,37 ± 8,88 (8)	0	472,00 ± 8,50 (4)	3
	H <sub>2</sub> O	80,97 ± 0,09 (7)	1	81,88 ± 0,41 (4)	2
	Na	194,51 ± 3,47 (7)	0	226,75 ± 19,27 (4)	3
Medulla	K	457,66 ± 5,39 (6)	1	418,44 ± 18,43 (4)	0
	H <sub>2</sub> O	70,80 ± 0,51 (6)	0	71,27 ± 0,78 (4)	0
	Na	143,61 ± 3,59 (8)	0	143,44 ± 2,57 (4)	0
Capsula int.	Cl	126,85 (3)	0	129,41 (2)	0
	K	256,00 ± 10,41 (8)	0	255,50 ± 13,30 (4)	0
	H <sub>2</sub> O	68,88 ± 0,35 (7)	0	69,02 ± 0,78 (3)	0
Kleinhirn	Na	139,43 ± 5,84 (8)	0	130,08 ± 1,74 (3)	0
	K	229,12 ± 12,01 (8)	2	234,31 ± 9,72 (4)	3
	H <sub>2</sub> O	77,79 ± 0,61 (8)	2	80,88 ± 1,00 (4)	3
Muskel	Na	165,92 ± 4,89 (8)	2	233,44 ± 25,42 (4)	3
	Cl	158,47 (3)	0	212,20 (4)	0
	K	380,62 ± 17,55 (8)	0	368,44 ± 9,78 (4)	0
	H <sub>2</sub> O	76,94 ± 0,28 (6)	0	77,11 ± 0,77 (4)	0
	Na	127,23 ± 7,50 (6)	0	129,53 ± 9,65 (4)	0
	K	316,50 ± 20,28 (6)	0	338,62 ± 21,25 (4)	0

$\bar{x} \pm S\bar{x}$ . In Klammern Anzahl der Einzelwerte. Wassergehalt in ml/100 g Feuchtgewicht; Na-, Cl- und K-Gehalt in mval/kg Trockengewicht. Die Zwischenspalten enthalten das Ergebnis der Signifikanzprüfung. Stat. Angaben s. Tab. 1 und 5.

keit der Veränderungen auffällt. Alle Abweichungen der weißen Substanz bewegen sich innerhalb der Streuung der Normalwerte. Im Vergleich zum Hirngewebe bleiben die Gehalte im Musculus frontalis unbeeinflusst.

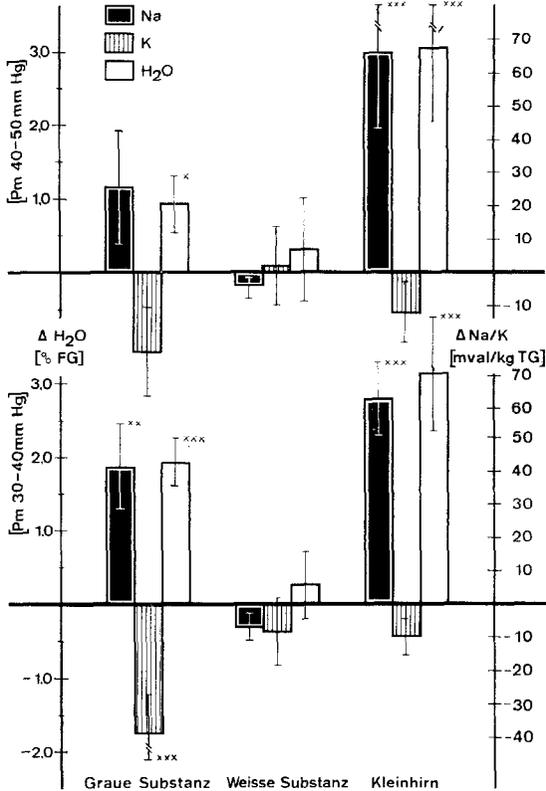


Abb. 7. Relative Abweichungen des Wasser-, Na- und K-Gehaltes vom Kontrollwert in grauer und weißer Substanz des Großhirns sowie im Kleinhirn nach einstündiger Senkung des arteriellen Mitteldruckes. Oben: Pm 40—50 mm Hg; Unten: Pm 30—40 mm Hg. Angaben über Signifikanzprüfung gegenüber „Perfusionskontrollen“ siehe Abb. 2.

## 2. Die Beziehung zwischen Natrium und Wasser

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der Temperatursenkung findet sich eine lineare Regression zwischen der Aufnahme von Wasser und Natrium während der Drucksenkung. Abb. 8 zeigt die Wassereinlagerung in Kleinhirn, Rinde und grauen Kernen nach 1 Stunde Drucksenkung in Abhängigkeit vom Na<sup>+</sup>-Einstrom. Die Steigungen der Geraden unterscheiden sich nicht wesentlich (Rinde:  $y = 74,88 +$

+ 0,031 x, r = 0,80; Kleinhirn:  $y = 71,99 + 0,039 x$ , r = 0,96; graue Kerne:  $y = 75,27 + 0,031 x$ , r = 0,75).

In Rinde und Kleinhirn überwiegt der Na<sup>+</sup>-Zuwachs den K<sup>+</sup>-Verlust, so daß sich auch bei diesen Versuchen eine Zunahme an Gesamtbase entwickelt. Zwischen der Einlagerung von Natrium und Chlorid besteht eine enge Abhängigkeit mit folgenden Regressionsgleichungen: Rinde:  $[\text{Na}] = 78,78 + 0,64 [\text{Cl}]$ , r = 0,98; Kleinhirn:  $[\text{Na}] = 78,05 + 0,57 [\text{Cl}]$ , r = 0,82.

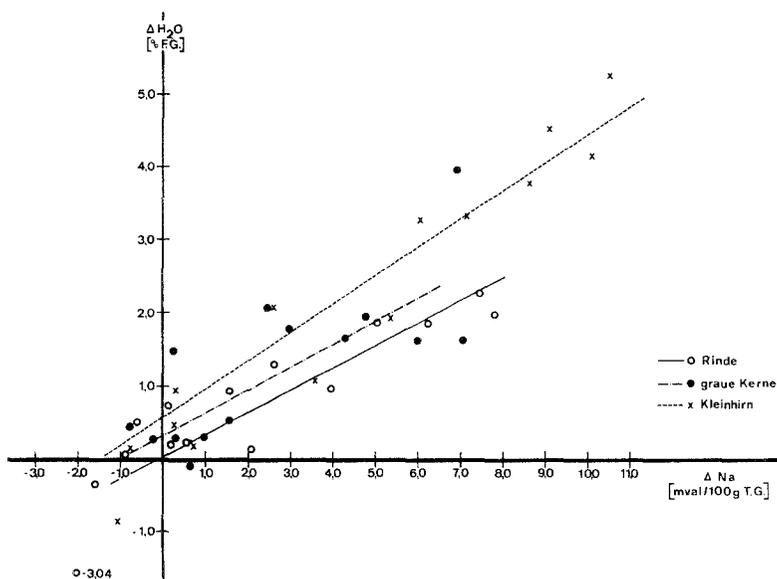


Abb. 8. Abhängigkeit der Wassereinlagerung von der Na<sup>+</sup>-Vermehrung im Hirngewebe nach inkompletter Ischämie des Gehirns. Eingezeichnet sind die Regressionsgeraden für Rinde, graue Kerne und Kleinhirn.

### 3. Die Veränderungen des Metabolitgehaltes

Nach einstündiger Arfonad-Drucksenkung unter 50 mm Hg Pm art. treten in Hirnrinde und Kleinhirn deutliche Zeichen eines O<sub>2</sub>-Mangels auf. Man erkennt zunächst den mit abnehmendem Druck zunehmend reduzierten Gewebsspiegel an Kreatinphosphat und ATP (Tab. 6). Die Abnahme beträgt im Mittel für CrP 70% bzw. 88% und für ATP 50% und 67%. Interessant ist das Verhalten von Kreatinphosphat, welches noch nach einer Stunde inkompletter Ischämie im Gewebe vorhanden ist, während es bei akuter Ischämie innerhalb der ersten 1,5–3 min vollständig verbraucht wird<sup>38, 63</sup>. Die relativ

Tab. 6. *Metabolitgehalte des Hirnhorns bei Normaltieren, nach isolierter Perfusion des Kopfes sowie nach incompletter Ischämie*

<i>Hirnrinde</i>	CrP	ATP	ADP	AMP	Lactat	Pyruvat	P anorg.
Normalwerte	2,04 (5)	1,73 (5)	0,71 (5)	0,62 (4)	2,11 (4)	0,15 (5)	6,27 (4)
Kontroll-Perfusion	1,80—2,25	1,62—1,81	0,57—0,81	0,42—0,78	1,62—2,47	0,10—0,22	4,81—6,61
(100—130 mm Hg)	1,91 (3)	1,74 (4)	0,75 (4)	0,64 (4)	2,55 (4)	0,15 (4)	6,60 (3)
Inkomplette Ischämie	1,73—2,08	1,60—1,94	0,58—0,91	0,38—0,84	1,80—3,53	0,11—0,20	6,57—6,66
(40—50 mm Hg)	0,57 (4)	0,85 (4)	0,87 (4)	1,43 (4)	12,53 (4)	0,16 (4)	11,70 (2)
Inkomplette Ischämie	0,30—0,81	0,30—1,21	0,62—1,10	1,18—1,88	5,48—23,75	0,08—0,26	8,77—14,63
(30—40 mm Hg)	0,22 (5)	0,47 (5)	0,72 (5)	1,46 (5)	18,10 (5)	0,17 (5)	17,37 (4)
	0—0,31	0—0,98	0,56—1,02	1,15—1,79	14,05—22,79	0,11—0,28	12,35—23,01
<i>Kleinhirn</i>							
„Normalwerte“	1,53 (2)	1,49 (2)	0,82 (2)	1,10 (2)	2,98 (2)	0,19 (2)	
Kontroll-Perfusion	1,31—1,75	1,48—1,50	0,76—0,88	0,99—1,20	2,10—3,87	0,18—0,20	
(100—130 mm Hg)	2,25 (1)	2,11 (2)	0,52 (2)	0,74 (1)	2,90 (2)	0,18 (2)	8,04 (2)
Inkomplette Ischämie	0,48 (4)	2,07—2,15	0,90 (4)	1,63 (4)	2,22—3,58	0,13—0,24	7,97—8,09
(40—50 mm Hg)	0—0,67	0—1,09	0,62—1,10	1,48—1,70	6,00—17,09	0,17 (4)	12,51 (1)
Inkomplette Ischämie	0,15 (5)	0,55 (5)	0,82 (5)	1,80 (5)	18,59 (5)	0,09—0,37	16,98 (3)
(30—40 mm Hg)	0—0,51	0—0,89	0,46—1,15	1,41—2,49	12,16—22,33	0,07—0,29	14,81—18,61

Alle Angabe in  $\mu$  Mol/g Feuchtgewicht. Angegeben sind Mittelwerte sowie tiefste und höchste Einzelwerte.

hohen ATP-Spiegel nach einer Stunde zeigen noch eine fortlaufende Energiegewinnung an. Offenbar wird aber bei der tieferen Drucksenkung unter 40 mm Hg jetzt auch das Diphosphat zur Energiegewinnung herangezogen, denn es sinkt gegenüber der höheren Druckstufe wieder ab. Die Summe der Adeninnukleotide ist gegenüber dem Kontrollwert von  $3,13 \mu\text{Mol/g F.G.}$  bei der Drucksenkung auf 40–50 mm Hg mit  $3,15 \mu\text{Mol}$  nicht verändert, während bei Drucksenkung auf 30–40 mm

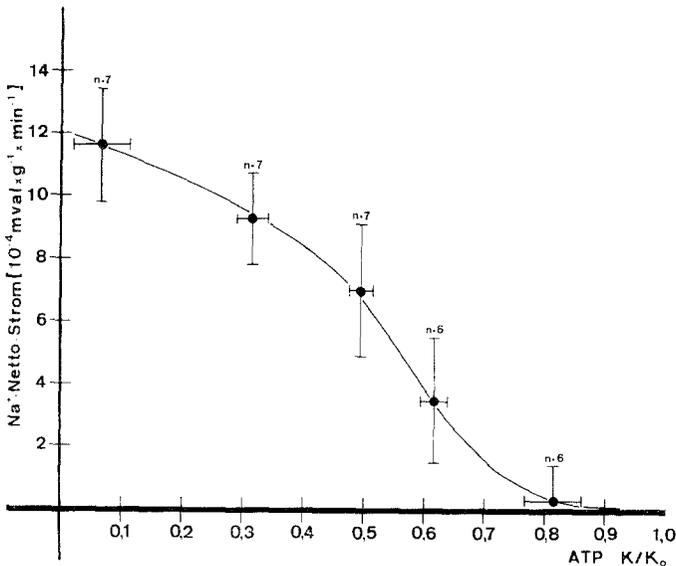


Abb. 9. Mittlerer  $\text{Na}^+$ -Netto-Einstrom in die Cortex bzw. Kleinhirn über 1 Stunde als Funktion des End-ATP-Gehaltes der Cortex bzw. des Kleinhirns nach 1 Stunde Drucksenkung. Abszisse:  $K/K_o$ .  $K_o$  Mittlerer ATP-Gehalt der Kontrollen;  $K$  ATP-Gehalt nach verschieden starker Drucksenkung.

Hg eine Verminderung auf  $2,65 \mu\text{Mol}$  auftritt, die auf einen Abbau über das AMP hinaus hinweist. Entsprechend dem Abbau des ATP zu niedrigen Energieformen steigt der Gehalt des anorganischen Phosphats im Gewebe fortlaufend an.

Aus Tab. 6 geht hervor, daß der Lactatgehalt des Gewebes bzw. der Lact/Pyruv-Quotient mit sinkendem Druck ansteigt. Die Glycolyserate muß demnach in Abhängigkeit von dem Druck erhöht sein. Das Red/Ox-Potential des Lactat/Pyruvat-Systems steigt in der Hirnrinde bei einem Pm art. von 30–40 mm Hg von etwa 17 auf 104 und im Kleinhirn von 15 auf 97 an.

Tab. 7. *Metabolit- und Elektrolytgehalt im Hirngewebe des Hundes nach arterieller Blutdrucksenkung*

Art. Mitteldruck	CrP	ATP	Lactat	H <sub>2</sub> O	Na	K
Hirnrinde						
70—60 mm Hg	1,23 (4) 0,81—1,77	1,54 (4) 1,40—1,85	4,95 (4) 2,85—7,07	81,00 ± 0,71 (4)	206,35 ± 11,32 (4)	477,10 ± 25,09 (4)
60—50 mm Hg	0,52 (2) 0,23—0,81	0,83 (2) 0,61—1,05	11,72 (2) 11,05—12,38	81,43 (2) 81,13—81,72	210,63 (2) 198,75—222,5	463,00 (2) 457,00—469,00
Kleinhirn						
70—60 mm Hg	0,73 (4) 0,69—0,93	1,41 (4) 1,0—1,62	5,63 (4) 4,07—7,0	78,46 ± 0,64 (4)	170,98 ± 9,42 (4)	379,0 ± 15,34 (4)

Alle Angaben über Metabolitgehalte in  $\mu$  Mol/g Feuchtgewicht. Angegeben sind Mittelwerte sowie höchster und tiefster Einzelwert. Alle Angaben über Wassergehalt in ml/100 g Feuchtgewicht, über Natrium- und Kaliumgehalt in mval/kg Trocken-  
gewicht. Angegeben sind  $\bar{x} \pm S\bar{x}$ . Normalwerte und Perfusionskontrollen s. Tab. 1 und 6.

#### 4. Die Beziehung zwischen Metabolit- und Natriumgehalt

Von Bedeutung für den Zusammenhang zwischen energetischem Potential der Zelle und der Elektrolytverteilung ist die Abhängigkeit des Netto-Einstromes an  $\text{Na}^+$  vom ATP-Gehalt des Gewebes. Das ist in Abb. 9 am Beispiel der Hirnrinde und des Kleinhirns dargestellt. Aufgetragen ist das Verhältnis des Endgehaltes an ATP nach einer Stunde Drucksenkung zum Normalgehalt gegen den aus Tab. 5 errechneten  $\text{Na}^+$ -Netto-Einstrom pro Zeiteinheit.

Berücksichtigt wurden in Abb. 9 außer den je 9 Werten nach Drucksenkung auf 40—50 bzw. 30—40 mm Hg aus Rinde und Kleinhirn 10 weitere Werte nach Drucksenkung auf 50—60 bzw. 60—70 mm Hg (Tab. 7). Zur Berechnung der Kurve wurde, beginnend von links, jeweils ein Wert zur nächsten Gruppe hinzugezählt.

Es ergibt sich ein S-förmiger Kurvenverlauf. Interessant ist, daß der Nettostrom erst unterhalb eines gewissen ATP-Zerfalls eintritt, dann in dem Bereich des um die Hälfte reduzierten ATP-Gehaltes seine größte Zunahme erreicht und in dem oberen Bereich wieder abflacht.

### Diskussion

#### I. Hemmung des aktiven Transportes als Ursache des Ödems der grauen Substanz

Die vorliegenden Experimente wurden mit der Fragestellung durchgeführt, ob sich durch gezielte Hemmung des aktiven Ionentransportes ein Hirnödem erzeugen läßt. Die Ergebnisse beweisen, daß sich in tiefer Hypothermie und nach einer längeren partiellen Ischämie vorwiegend in der grauen Substanz Flüssigkeit und Natrium anreichern und der Kaliumgehalt abfällt. Die Ergebnisse nach Hypothermie wurden inzwischen von *Mendler* an extrakorporal auf 4° C ausgekühlten Ratten bestätigt. Mit zwei weiteren Inhibitoren des aktiven Transportes — 2,4-Dinitrophenol und 6-Aminonikotinamid — war es uns bereits früher gelungen, ein Hirnödem auszulösen<sup>2, 52</sup>. Die Untersuchungen wurden jedoch an Ratten durchgeführt und eine getrennte Analyse von grauer und weißer Substanz war nicht möglich. Die Veränderungen des Wasser- und Elektrolytgehaltes sind denen vergleichbar, die bei vorwiegend licht- und elektronenmikroskopisch ausgerichteten Untersuchungen im ödematösen Gewebe in der Umgebung von Tumoren<sup>1, 24</sup>, lokalen Gewebstraumen<sup>14, 46, 47</sup>, Entzündungen<sup>32</sup> oder nach Triäthylzinn-Intoxikation<sup>31, 49</sup> beschrieben worden sind. Nachdem somit durch vier verschiedene Methoden, deren Angriffspunkt am Ionentransport der Zellen im Gegensatz zu letzteren Untersuchungen bekannt ist, gleich-

artige zerebrale Ödeme entstehen, war es möglich, gewisse Schlußfolgerungen über den Pathomechanismus der Ödembildung in der grauen Substanz abzuleiten.

### 1. Zum Mechanismus der Ödembildung in der grauen Substanz

#### a) Wirkung der Temperatursenkung

Eine Hypoxie bzw. Ischämie scheidet als Ursache der Elektrolytveränderungen sicher bei den Versuchen mit Hunden aus, bei denen mit der extracorporalen Perfusion über den gesamten Temperaturbereich ein künstlicher Kreislauf mit optimaler  $O_2$ -Sättigung des Blutes und, wie die Konstanz der energiereichen Phosphate in Cortex und Kleinhirn anzeigt, eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Hirngewebes aufrechterhalten wird. Die Elektrolytveränderungen müssen demnach als rein temperaturbedingt betrachtet werden.

Zur Beantwortung der Frage nach der Temperaturwirkung muß auf Untersuchungen an Gewebsschnitten zurückgegriffen werden, wo der Temperatureinfluß auf die Ionenströme direkt analysiert werden kann. Dort konnte der positive Nettofluß für Wasser und Natrium bzw. negative Nettofluß für Kalium neben anderen Organen an Gehirnschnitten<sup>34, 60</sup> ebenfalls registriert werden. Die Nettoströme für Natrium und Kalium werden allgemein durch eine relativ stärkere Temperaturempfindlichkeit der aktiven Ionenströme gegenüber den passiven Strömen erklärt<sup>12, 28</sup>. *Burg* und *Orloff* finden z. B. den  $K^+$ -Influx bei  $0^\circ C$  mit 1,8 gegenüber  $41,2 \text{ mval/kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$  bei  $25^\circ C$  verlangsamt. Die von *Hodgkin* und *Keynes* errechneten Temperaturkoeffizienten lassen den Temperatureinfluß deutlich erkennen. Demnach besitzt der aktive  $K^+$ -Influx ein  $Q_{10}$  von 3,3 gegenüber 1,1 für den passiven  $K^+$ -Efflux. Ähnlich verhalten sich die Werte für  $Na^{28}$ .

Eine Limitierung der aktiven Ionenflüsse durch eine kältebedingte Verlangsamung ihrer energieliefernden Prozesse, wie sie mehrfach als Ursache diskutiert worden ist, können wir bei den unveränderten hohen Konzentrationen an Kreatinphosphat und ATP in Übereinstimmung mit *Fleckenstein* und Mitarb. ausschließen. Deshalb kann nur das Enzymsystem, welches den Transport von  $Na^+$  und  $K^+$  durch die Membran vermittelt, verantwortlich sein. Hier kann der Befund von *Gruener* und *Avi-Dor* Bedeutung gewinnen, die eine Diskontinuität bei der temperaturbedingten Abnahme der Aktivität der  $(Na,K)$ -Membran-ATPase bei  $20$  und  $6^\circ C$  mit einer jeweils erheblichen Zunahme der Aktivierungsenergie der Enzymaktivität finden.

Die Kälte verlangsamt demnach direkt die aktiven Natrium- und Kaliumströme, und wegen der nur wenig verlangsamten passiven Ströme sammelt sich  $Na^+$  in der Zelle an und  $K^+$  geht verloren. Die treibende

Kraft für diesen Natriumeinstrom ist das Konzentrationsgefälle zwischen extra- und intrazellulärem Natrium. Das wird gestützt durch den Befund, wonach der Natriumeinstrom nach Perfusion mit einer natriumarmen Lösung unterbleibt.

Für die unterschiedliche „Kältevulnerabilität“ der grauen und weißen Substanz kann weder eine lokale Mangel durchblutung durch Umverteilung der Stromvolumina innerhalb des Gehirns zuungunsten des Cortex und des Kleinhirns bzw. eine Störung der Mikrozirkulation noch eine unterschiedlich starke Auskühlung verantwortlich gemacht werden. Ersteres läßt sich auf Grund der normalen Gewebsgehalte an CrP und ATP, letzteres auf Grund der gleichmäßigen Endtemperaturen der einzelnen Areale ausschließen. Der Unterschied ist vermutlich durch die höhere Stoffwechselrate der grauen Gebiete bzw. der höheren Umsetzungsrate der „Natriumpumpe“ als den Gebieten der elektrischen Aktivität zu erklären.

Im Gegensatz zu den Versuchen an Hunden wird bei der Auskühlung von Ratten im Eiswasserbad unterhalb 12—5° C wegen des Sistierens der Herz- und Kreislauffähigkeit die Temperaturwirkung sicher von einer Ischämie überlagert<sup>7, 51</sup>. Entsprechend konnten *Reulen* und Mitarb. eine starke Verringerung der stationären Gewebsgehalte an Creatinphosphat und ATP bei gleichzeitig erhöhter Anaerobiose in diesem Temperaturbereich beobachten<sup>51</sup>.

#### *b) Wirkung einer Hypoxie (partiellen Ischämie)*

In der Klinik wird der akute oder chronische Sauerstoffmangel als auslösende Ursache eines Hirnödems seit langem diskutiert<sup>15, 18, 27, 68</sup>. Nach den vorliegenden Untersuchungen führt die inkomplette Ischämie zu einer Flüssigkeits- und Natriumeinlagerung vornehmlich in Cortex und Cerebellum, welche eine Volumenzunahme der Rinde um 10% und des Kleinhirns um 16% bedingt und damit die mehrfach beobachtete Schädelinnendrucksteigerung nach einem O<sub>2</sub>-Mangel<sup>15, 18, 27</sup> durchaus zu erklären vermag.

Demnach muß ein Netto-Einstrom von Natrium ins Gewebe bzw. ein Netto-Ausstrom von Kalium stattfinden, was von *Bakay* und *Bendixen* bestätigt wird, die nach Hypoxie eine beschleunigte Aufnahme von Na<sup>24</sup> aus dem Blut ins Hirngewebe finden. Die direkte Bestimmung der extrazellulären Ionenkonzentration mittels Na<sup>+</sup>- und K<sup>+</sup>-empfindlicher Elektroden in Hypoxie, wonach die Kaliumkonzentration anstieg bzw. Natrium abfiel, erlaubt diesen Na<sup>+</sup>-Einstrom in die Zelle zu lokalisieren<sup>42</sup>. Auch hier darf als Erklärung des Netto-Einstromes eine reduzierte Transportgeschwindigkeit der aktiven Ionenflüsse angenommen werden, wie dies in Versuchen an Nervenfasern<sup>13, 28</sup> für die anoxischen Verhältnisse nachgewiesen werden konnte.

Im Gegensatz zur Kälte beruht aber die verringerte aktive Transportrate auf einer ungenügenden Energiebereitstellung, wie die deutlich abgesunkenen Werte für ATP zeigen. Daß eine Störung der energieliefernden Prozesse tatsächlich einen  $\text{Na}^+$ -Einstrom ins Gewebe mit einem Hirnödem auszulösen vermag, haben wir früher durch Entkoppelung der Atmungskette von der oxidativen Phosphorylierung durch 2,4-Dinitrophenol nachgewiesen<sup>52</sup>. Interessant ist, daß der  $\text{Na}^+$ -Einstrom sowohl nach Hypoxie (Abb. 8) als auch nach 2,4-DNP<sup>52</sup> erst bei einem ATP-Abfall von 20—25% einsetzt. Ursächlich könnte sowohl das unterschiedliche Verhalten zweier Zellpopulationen als auch ein räumlich ungleichmäßiger ATP-Abfall in der Zelle mit einem Mangel an freier Energie an den für den aktiven Transport verantwortlichen Zellstrukturen diskutiert werden.

Wie bei der Kälte tritt auch bei  $\text{O}_2$ -Mangel die Einlagerung von Flüssigkeit und Natrium bevorzugt in der grauen Substanz auf. Das wird ebenfalls in einer nach Abschluß dieser Untersuchungen erschienenen Publikation von *Bakay* und *Lee* beschrieben und weiter gestützt durch einen früheren Befund von *Bakay* und *Bendixen*, wonach bei Hypoxie i. v. verabreichtes  $\text{Na}^{24}$  und  $\text{P}^{32}$  am stärksten in Groß- und Kleinhirnrinde und den Basalganglien akkumulierte, während die Aktivität in der weißen Substanz unverändert war. Bei Kombination der Hypoxie mit einer Hypercapnie sollen die Veränderungen in der grauen Substanz verstärkt werden und daneben noch in der weißen Substanz ein extrazelluläres Ödem auftreten<sup>4</sup>.

Die bevorzugte Schwellung der grauen Substanz ist sicher nicht durch eine hämodynamisch bedingte Minderdurchblutung dieser Areale bei der Arfonad-Drucksenkung zu erklären, denn dieses Phänomen konnte in histologischen Bildern nach einer Hypoxie<sup>4</sup> als auch nach Ischämie<sup>26</sup> ebenfalls beobachtet werden. Die Abhängigkeit des Netto-Einstromes von ATP-Zerfall weist vielmehr auf den Stoffwechsel hin. Da der  $\text{O}_2$ -Verbrauch der Rinde, des Cerebellums und der Basalganglien höher ist als in der weißen Substanz, ist in der Grisea am ehesten ein Abfall der energiereichen Phosphate zu erwarten.

*Zusammenfassend* kann durch einen Eingriff in den aktiven Ionentransport ein Hirnödem erzeugt werden, welches vorwiegend die graue Substanz betrifft. Durch Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen aktivem Austransport und passivem Einstrom von Natrium zugunsten des letzteren sammelt sich Natrium in der Zelle an, umgekehrt geht Kalium verloren. Die Verlangsamung der „Natriumpumpe“ wird durch Kälte vermutlich direkt, durch Hypoxie, 2,4-DNP und 6-Aminonikotinamid durch Störung des vorgeschalteten Energiestoffwechsels verursacht. Diese Aussage wird gestützt durch neuere Befunde mit Ouabain, einer Substanz, welche die Aktivität der  $\text{Na}/\text{K}$ -Transport-

ATPasen vermindert. Nach lokaler Injektion ins Hirngewebe entwickelt sich in der unmittelbaren Umgebung das Bild eines Hirnödems<sup>5,39</sup>. Nach Zugabe von Ouabain zum inkubierten Froschhirn wurde eine Vermehrung des Wasser- und Natriumgehaltes und eine Abnahme des Kaliumgehaltes und in den entsprechenden elektronenmikroskopischen Bildern eine Schwellung der Gliazellen beobachtet<sup>67</sup>.

## 2. Zur Lokalisation des Ödems

Im Vorangehenden haben wir mehrfach erwähnt, daß die beschriebenen Elektrolytveränderungen der grauen Substanz mit großer Wahrscheinlichkeit den Intrazellulärraum betreffen. Das wird auch durch die Versuchsanlage selbst — Hemmung des aktiven Transportes — garantiert. Trotzdem soll versucht werden, diese Aussage zu beweisen. Da die direkte Analyse des interstitiellen Volumens ausschied, war mit den Versuchsdaten nur eine indirekte Beweisführung möglich. An Hand eines typischen Beispielen, nämlich der Veränderungen in der Hirnrinde nach Drucksenkung auf 30—40 mm Hg (Tab. 5), soll dies durchgeführt werden.

Würden die Veränderungen ausschließlich im EZR stattfinden, so wäre auf Grund einer Zunahme des Wassergehaltes um 515 ml/kg T.G. bei einer Serumkalium-Konzentration von 5 mval/l ein Anstieg des Kaliumgehaltes in der Rinde um 2,5 mval/kg T.G. zu erwarten. Da in Wirklichkeit aber eine Abnahme um 33,0 mval stattfindet, muß der Kaliumverlust aus dem Intrazellulärraum stammen.

Aus dem Verhältnis des Zuwachses von Wasser und Natrium lassen sich ebenfalls gewisse Schlüsse ableiten: Wenn der gesamte Natriumzuwachs von 48,2 mval ausschließlich auf das Interstitium entfallen würde, könnten auf Grund der Na-Konzentration des EZR lediglich 322 der 515 ml dort lokalisiert sein. Aber auch eine Zunahme des EZR um 322 ml ist noch zu hoch, da sonst die restliche Ödemflüssigkeit ohne Begleitnatrium in den Zellraum einwandern müßte. Setzt man also voraus, daß das Kalium aus dem Zellraum verlorengelht, so muß es durch das Einwandern einer anderen Base kompensiert werden. Da nur Natrium in Frage kommt, müßten 33,0 mval/kg T.G. zur Deckung des Kaliumverlustes herangezogen werden. Es bleiben letztlich nur mehr 15,2 mval Natrium und bei Berechnung der entsprechenden Flüssigkeitsmenge maximal 100—105 der 515 ml für eine Vergrößerung des Extrazellulärraumes übrig.

Weitere beweiskräftige Argumente für ein intrazelluläres Ödem liefern die Versuche mit Natrium-Entzug. Ein extrazelluläres Ödem würde auch bei der Durchströmung mit der natriumarmen, osmotisch äquilibrierten Lösung auftreten. Das trifft für das „Gesamthirn“ jedoch nicht zu.

Zusammenfassend entfallen nach den eigenen Befunden mindestens 80—85% der Ödemeinlagerung auf den Zellraum der Hirnrinde. Der tatsächliche Wert ist vermutlich noch höher, läßt sich jedoch mit der angewandten Ausschlußmethode nicht belegen. Schließlich sind die Ergebnisse von Meyer und Mitarb., die mit extrazellulär liegenden Elektroden im Gehirn nach Stickstoffatmung eine Zunahme des Kaliums und eine Abnahme der Natrium-Konzentration finden, nicht anders als durch eine primäre Änderung des Zellgehaltes dieser Kationen zu erklären. Van Harreveld beobachtete bei Asphyxie eine Schwellung der apikalen Dentriten, wobei sich mit einer histochemischen Fixierung eine deutliche Vermehrung von Natrium und Chlorid in den geschwollenen Fortsätzen nachweisen ließ. An Cortexschnitten, bei denen simultan der Inulinraum bestimmt wurde, ließ sich in vitro die Vermehrung des Natriums und Wassers wie auch der Verlust an Kalium nach O<sub>2</sub>-Mangel in den Nicht-Inulin-Raum, also den ICR lokalisieren<sup>30, 46</sup>.

Zur Frage der Lokalisation kann für die hier untersuchten Modellödeme weiter auf elektronenmikroskopische Untersuchungen hingewiesen werden, denen zufolge sowohl nach Auskühlung von Hunden unter 5°C<sup>43</sup>, nach Hypoxie<sup>4, 22</sup> wie auch nach Dinitrophenol<sup>29</sup> als konstantes Zeichen eine Schwellung der Gliazellen, am frühesten der perivaskulären Astrozytenfortsätze imponiert. Der extrazelluläre Raum ist in der Cortex nicht oder mit diesen Methoden nicht faßbar erweitert.

Dieser Befund einer Schwellung der Gliazellen ohne Beteiligung des Interstitiums deckt sich mit den Ergebnissen, welche in der Hirnrinde ebenfalls bei anderen experimentellen Ödemformen wie auch beim menschlichen Ödem beschrieben worden sind<sup>24, 27, 36, 37, 56, 59, 64</sup>. Es soll betont werden, daß beim Ödem der weißen Substanz im Gegensatz dazu eine Verbreiterung der extrazellulären Räume<sup>1, 19, 24, 27, 36, 37, 56, 59, 64</sup> bzw. eine Flüssigkeitseinlagerung in die aufgesplitterten Markscheiden<sup>31</sup> im Vordergrund steht. Für die Pathogenese des extrazellulären Ödems müssen sicher andere Ursachen angenommen werden.

Wenn wir die elektronenoptischen Befunde als richtig voraussetzen, so werden von dieser Ionen- und Flüssigkeitsumverteilung hauptsächlich die Gliazellen und weniger die Nervenzellen erfaßt. Die Deutung der Frage, warum nach Inhibition der „Natrium-Pumpe“ bzw. nach einem osmotischen Disäquilibrium die Gliazellen am frühesten schwellen, berührt ein sehr allgemeines Problem. Im Falle der auf dem Blutweg antransportierten Hemmstoffe 2,4-DNP und Ouabain sowie der Temperatursenkung über das extracorporal gekühlte Blut ließe sich die Cytoplasmaschwellung der perivaskulären Gliazellen durch ihre Funktion bei der Aufrechterhaltung der Bluthirnschranke erklären. Das trifft jedoch nicht für das Ödem nach Hypoxie zu. Bei letzterem wäre sogar zu erwarten, daß die in der venösen Peripherie des Kroghschen Gewebs-

zylinders liegenden Nervenzellen mit ihrem gegenüber der Glia höheren Stoffwechsel als erste von dem O<sub>2</sub>-Mangel geschädigt werden<sup>20, 63</sup>. Eine befriedigende Deutung dieser Diskrepanz, etwa durch ein Zurückgreifen des Neurons auf die Energievorräte der Gliazelle bei O<sub>2</sub>-Mangel, wird erst möglich, wenn die elementaren funktionellen Beziehungen zwischen Neuron und umgebender Gliahülle geklärt sind. Das hypotherme Ödem ohne gleichzeitige Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels erlaubt, diese Frage weiter einzuengen. Demnach müßte die „Natrium-Pumpe“ der Gliazellen selbst empfindlicher sein, worauf auch *Davson* hinweist. Da wegen ihres gegenüber den Neuronen niedrigeren Membranwiderstandes die Permeabilität für verschiedene Kationen höher ist<sup>25</sup>, wäre vereinfacht vorstellbar, daß die Transportgeschwindigkeit der Natrium-Pumpe der Gliazellen größer ist als die der Nervenzellen und daher ihre Kapazität sich unter verschiedener Belastung früher erschöpft.

### 3. Theorie des intrazellulären kortikalen Ödems auf Grund des Donnan-gleichgewichtes

Die in allen Versuchen wiederkehrende gleichzeitige Natrium- und Wassereinlagerung wirft die Frage auf, ob beide Vorgänge beim Ödem nur zufällig zusammentreffen oder ob sie funktionell voneinander abhängen.

Die Zelle befindet sich im stationären Zustand gegenüber ihrer Umgebung durch ein Donnan-System im Gleichgewicht<sup>10, 35, 44</sup>, wobei vereinfacht im Zellinnern ein nicht diffusibles Kolloid-anion und in der Umgebung ein hochkonzentriertes, von der Zellmembran am Eintritt gehindertes Kation (Na<sup>+</sup>) sich osmotisch ausbalancieren und das Zellvolumen stabilisieren. Die extrazelluläre Position des Na<sup>+</sup>-Ions ist von der energetischen Leistung der Zelle abhängig, d. h. die „Na-Pumpe“ entfernt ständig Ionen aus der Zelle und hält einen Konzentrationsunterschied aufrecht. Werden die aktiven Vorgänge gehemmt, so diffundiert Natrium entlang dem Konzentrationsgradienten zusammen mit einem Anion in die Zelle, Kalium umgekehrt nach außen. Nach dieser passiven Rückverteilung der Ionen stellt sich ein neues Donnangleichgewicht mit einer Zunahme der Gesamtbasis in der Zelle ein. Die Differenz des osmotischen Druckes wird durch Einstrom von Wasser ausgeglichen. Diese theoretische Überlegung konnte an Schnitten vielfach bestätigt werden<sup>10, 35, 44</sup>.

Im Folgenden soll dargelegt werden, daß sich auch die beobachteten extra-/intrazellulären Ionenverschiebungen beim kortikalen Ödem auf diese Weise interpretieren lassen. Als Beispiel dienen die Veränderungen in der Hirnrinde nach einstündiger Temperatursenkung (Tab. 2). Dabei wurden folgende Abweichungen von den Normalwerten gefunden:

H <sub>2</sub> O	+ 390 ml/kg T.G.	
Na <sup>+</sup>	+ 68,3	} mval/kg T.G.
Cl <sup>-</sup>	+ 53,7	
K <sup>+</sup>	— 42,0	

Daraus ergibt sich, daß — wie in allen Arealen der grauen Substanz — der zelluläre Anstieg des  $\text{Na}^+$  den Verlust von  $\text{K}^+$  übertrifft, so daß sich eine Zunahme der Binnenkonzentration der Gesamtbasis einstellt. Ein äquimolarer Abtausch von  $\text{Na}^+$  gegen  $\text{K}^+$  ist demnach ausgeschlossen. Vielmehr scheint zusammen mit  $\text{Na}^+$  eine gleiche Menge  $\text{Cl}^-$  als Anion in die Zelle zu permeieren, was eine Erklärung für die enge Abhängigkeit der beiden Größen abgeben könnte. Der Überschuß an  $\text{Na}^+$  von rund 15 mval findet vermutlich im Nettoaustausch gegen  $\text{K}^+$  statt. Der Rest von etwa 37 mval  $\text{K}^+$  würde den Zellraum mit einem uns unbekanntem permeablen Anion verlassen. Zu einer ähnlichen Überlegung gelangten auch *Burck* sowie *Leaf* bei Versuchen an inkubierten Schnitten und letzterer ermittelte mathematisch den Anstieg des intrazellulären osmotischen Druckes gegenüber dem stationären Zustand. In den eigenen Versuchen war eine solche mathematische Überprüfung ausgeschlossen. Die Richtigkeit der Vorstellung bzw. die Übertragbarkeit der in-vitro-Befunde wurde aber durch den Entzug des extrazellulären Natriums kontrolliert. Unter diesen Bedingungen müßte die Natriumeinlagerung und nach obiger Vorstellung auch die Wassereinlagerung im Gewebe ausbleiben.

Tatsächlich kann am „Gesamthirn“ die Entwicklung des Hirnödems verhindert werden (Abb. 5). Das trifft auch für alle untersuchten Einzelareale mit Ausnahme der Hirnrinde zu. Dort ist trotz der fast fehlenden Einlagerung von Natrium der Wassergehalt mäßig angestiegen. Der scheinbare Widerspruch löst sich aber sofort auf, wenn wir eine einschränkende Korrektur der bisherigen Vorstellung der Wassereinlagerung als eines allein natriumabhängigen Vorganges einführen: Eine Anzahl von  $\text{K}^+$ -Ionen verläßt die Zelle nicht im Austausch gegen Natrium, sondern in Begleitung eines Anions. Wenn dies, wie auch *Leaf* vermutete, ein polyvalentes Anion ist — das Hauptanion der Zelle ist mehrwertiges Phosphat —, so resultiert daraus eine zusätzliche Vermehrung osmotisch aktiver Teilchen in der Zelle. Tatsächlich findet sich auch bei natrium-ärmer Durchströmung in der Hirnrinde neben dem Kaliumverlust eine Vermehrung von Phosphatanionen und — wegen der hypotherm verzögerten Permeation — eine Anhäufung von Lactat. Demnach stellt Natrium zwar die wesentliche Rolle bei der Wasseraufnahme dar, für die quantitative Ausprägung des Ödems sind aber noch andere Faktoren mitbestimmend. Diese veränderliche Größe stellt die Anstiegssteilheit der Natrium/Wasser-Regressionsgeraden  $y = ax + b$  dar. Ein Vergleich der Anstiegssteilheiten nach Kälte und Ischämie zeigt auch, daß  $a$  bei letzterer, bei der eine Stoffwechselstörung mit Anhäufung von Zwischenmetaboliten vorliegt, doppelt so hoch ist wie nach Kälte. Bei einer Gegenüberstellung der Anstiegssteilheiten von verschiedenen intrazellulären Ödemen hat *Mendler* kürzlich gezeigt, daß sich die größten

Steigungen jeweils bei Ödemen mit Störungen des Energiestoffwechsels finden.

Der zweite Teil der These, die Wassereinlagerung in die Hirnzelle sei die nachgeordnete osmotische Gleichgewichtseinstellung der neuen Donnanverteilung, läßt sich durch den Versuch mit Erhöhung der extrazellulären Osmolarität beweisen. Wird während der Auskühlung die extrazelluläre Osmolarität durch Harnstoff erhöht, so entwickelt sich zwar noch die Vermehrung des Natriums und der Verlust des Kaliums, es unterbleibt aber die Einlagerung des Wassers. Erst bei Normalisierung der Serumosmolarität nach 5—7 Stunden kommt es dann zur entsprechenden Vermehrung des Wassergehaltes. Gleiche Elektrolytverschiebungen ohne Wasserabtausch bei extrazellulär hypertonen Bedingungen wurden auch an Leberschnitten beschrieben<sup>10</sup>.

## II. Zusammenhang zwischen Energiehaushalt und Ödem- bildung

Nach den in Kapitel 1 und 3 besprochenen Befunden ergaben sich für das hypoxische und das DNP-Ödem enge Beziehungen zwischen der Zellschwellung und dem zellulären Energiestoffwechsel (Abb. 9). Damit verlagert sich das Schwergewicht der Betrachtung von den Störungen des Membrantransportes auf die Störungen der energieliefernden Prozesse der Zelle. Bei der klinischen Bedeutung des hypoxischen Ödems muß das näher erläutert werden. Es erhebt sich nämlich die Frage, warum nach akuter, tödlicher Anoxämie bzw. Ischämie (Atemstillstand, Herzstillstand) nie ein zerebrales Ödem beobachtet wird, wenn eine so enge Beziehung zwischen dem Na<sup>+</sup>-Einstrom und dem zellulären ATP-Gehalt besteht. Offenbar reicht bei akuter zerebraler Ischämie wegen der Zeitabhängigkeit des Na<sup>+</sup>-Netto-Einstromes die zur Verfügung stehende Zeitspanne bis zur Überschreitung der sog. Wiederbelebenszeit — maximal 8—10 min<sup>61</sup> — nicht für die Entwicklung eines Ödems aus. Demnach kann ein hypoxisches, d. h. durch Mangel an freier Energie bedingtes Hirnödem nur auftreten, wenn die Energiegewinnung der Zelle über längere Zeit reduziert ist, der Strukturumsatz jedoch gewährleistet bleibt. In Anlehnung an ein Schema von *Thauer* und *Brendel* soll dieser Zusammenhang veranschaulicht werden (Abb. 10). Nach den Vorstellungen von *Opitz* und *Schneider* hängen erhaltene, gestörte und gelähmte Funktionen des Gehirns sowie die Erhaltung der Zellstruktur in gesetzmäßiger Weise vom Energieniveau der Hirnzelle ab, welches in Abb. 10 durch den ATP-Gehalt symbolisiert wird.

Bei akuter Ischämie fällt der ATP-Gehalt der Hirnzelle innerhalb 8—10 min auf etwa ein Fünftel des Normalwertes ab<sup>38, 63</sup> und unterschreitet damit einen Wert, der für die Wiederbelebarkeit bzw. die Struktur-erhaltung des Gehirns vorausgesetzt werden muß. (Die Werte

stellen Mittelwerte aus eigenen Versuchen an Hunden dar; nicht publiziert.) In gleicher Weise lassen sich in grober Approximation ATP-Konzentrationen ermitteln, die noch eine normale Hirnfunktion erlauben bzw. den Bereich einer ATP-Konzentration, innerhalb der eine Störung und schließlich ein völliges Erlöschen der Hirnfunktion eintritt (s. gestrichelte Linien in Abb. 10 und Einteilung der Abszisse in freies Intervall, Lähmungszeit und Wiederbelebungszeit).

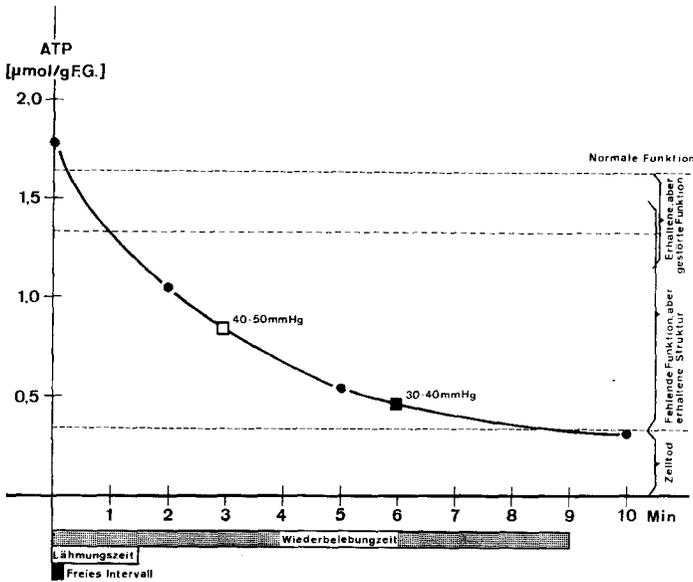


Abb. 10. Halbschematische Darstellung des Zusammenhanges zwischen Energieniveau, freiem Intervall, Lähmungszeit und Wiederbelebungszeit bei kompletter Ischämie. Eingezeichnet sind identische ATP-Gehalte nach 2 Stunden Drucksenkung auf 30—40 ■ bzw. 40—50 □ mm Hg. Erläuterungen siehe Text.

Nach den einleitenden Überlegungen ist die Ausbildung eines hypoxischen Ödems dann zu erwarten, wenn das Energieniveau bzw. der ATP-Gehalt der Hirnzellen zwar noch über dem Strukturumsatz liegt, aber bereits um 20—25% (s. Abb. 9), d. h. an die Grenze des Funktionsumsatzes gesenkt ist. Dann sind die Voraussetzungen für eine Natriumretention und ihre Folgeerscheinungen gegeben.

Daß solche — zunächst rein theoretische — Vorstellungen berechtigt sind, ergibt sich aus den Befunden, die nach isolierter einstündiger Gehirnperfusion mit einem art. Druck von 40—50 mm Hg bzw. 30 bis 40 mm Hg erhoben wurden. Neben den Charakteristika der Zellschwellung wurden in der Hirnrinde ATP-Konzentrationen von 0,85 bzw. 0,47 µM/g F.G. gefunden. Trägt man diese Werte in das Schema der

Abb. 10 ein, so liegen beide in einem Bereich, der noch zur Erhaltung der Struktur, aber nicht mehr der Funktion des Gehirns ausreicht.

Daraus ergibt sich die Frage, ob im Hirn solche Zustände eines reduzierten Energieniveaus über längere Zeit bestehen können, d. h. ob sich auf erniedrigtem Niveau ein neues Gleichgewicht zwischen Bildung und Verbrauch der energiereichen Phosphate einstellt. Dafür finden sich folgende Hinweise: Beim länger bestehenden zerebralen Ödem des Menschen fanden wir in der Cortex einen um 33% bzw. 50% reduzierten Gehalt an ATP und CP<sup>53</sup>. Auch die von *Gänshirt* bei Patienten mit Hirnödemen beobachtete Reduzierung des zerebralen O<sub>2</sub>-Verbrauches auf 1,5—2,5 ml O<sub>2</sub>/100 g/min (Normal 3,4 ± 0,5 ml/100 g/min) weist auf eine chronische Einschränkung des zerebralen Energieumsatzes hin.

Aus dem Schema läßt sich noch ein weiterer Schluß ableiten: Als Resultat einer erzwungenen Umsatzsenkung bei Ischämie schränkt das Gehirn seinen Tätigkeitsumfang, d. h. die Bewußtseinslage und die elektrische Aktivität ein<sup>45</sup>. Aus den eigenen Befunden läßt sich wegen des Bestehens eines Restkreislaufs eine genaue Bestimmung des Energieumsatzes nicht durchführen. Die abgesunkenen Konzentrationen der Energieüberträger ATP und CrP weisen aber auf einen reduzierten Umsatz hin. Bei Unterschreiten eines arteriellen Mitteldruckes von etwa 35—40 mm Hg erlischt in den eigenen Versuchen das EEG, das entspricht einem CrP-Abfall von etwa 78% und einem ATP-Abfall um etwa 60%. Auch *Schmahl* und Mitarb. zeigten neuerdings, daß bei Katzen nach Beatmung mit O<sub>2</sub>-Mangelgemischen das Verschwinden elektrischer Rindenpotentiale verknüpft ist mit einer Abnahme des CrP um 75% und des ATP um etwa 40% in der Hirnrinde. Damit scheint die Folgerung berechtigt, daß beim hypoxischen Hirnödem entgegen früheren Vorstellungen die Störungen der Funktion nicht mit der Zunahme des Hirnvolumens korreliert sind, solange die Reserveräume noch nicht erschöpft sind, sondern in erster Linie der reduzierte Energieumsatz dafür verantwortlich ist.

### Zusammenfassung

#### *Energetische Störung des Kationentransports als Ursache des intrazellulären Hirnödems*

In Versuchen an 46 Hunden und 32 Ratten wurde die Frage untersucht, ob eine Störung des aktiven Ionentransportes an der Zellmembran der Hirnzelle an der Entwicklung des zerebralen Ödems beteiligt ist. Der aktive Ionentransport wurde künstlich durch Temperatursenkung bzw. Hypoxie gehemmt. Temperatursenkung und Hypoxie wurden beim Hund mit der Methode der isolierten Kopferfusion mit Hilfe eines extrakorporalen Kreislaufes, Temperatursenkung bei der Ratte mit Hilfe der Oberflächenkühlung durchgeführt.

Beide Methoden führen zu einem Ödem der grauen Substanz (Cortex und Nucleus caudatus) mit einer Zunahme des Wasser-, Natrium- und Chloridgehaltes. Die weiße Substanz ist nicht betroffen. Es läßt sich ableiten, daß dieses Ödem vorwiegend intrazellulär lokalisiert ist. Zwischen der Wasser- und Natriumeinlagerung im Gewebe besteht eine enge Beziehung. Bei Erhöhung der extrazellulären Osmolarität während der Auskühlung mittels Harnstoffs läßt sich die Zunahme des Wassergehaltes, nicht aber des Natriumgehaltes, bei Entzug des extrazellulären Natriums während der Auskühlung läßt sich hingegen Wasser- und Natriumeinlagerung verhindern. Daraus kann gefolgert werden, daß Natrium die führende Größe für die Entwicklung der Zellschwellung darstellt. Nach Störung der „Natrium-Pumpe“ erfolgt demnach eine intrazelluläre Natriumansammlung, der auf osmotischem Wege Flüssigkeit in die Zelle nachfolgt.

Die gleichzeitige Bestimmung der Metabolite des Energiestoffwechsels in der Hirnrinde zeigt nach Hypoxie einen Abfall an Creatinphosphat und ATP und einen Anstieg des Lactat/Pyruvat-Quotienten. Der Natriumeinstrom in die Rinde weist eine Abhängigkeit vom ATP-Gehalt auf und setzt erst unterhalb eines ATP-Zerfalls von 25% ein. Es wird gefolgert, daß ein Mangel an freier, für den aktiven Transport verfügbarer Energie für den Natriumeinstrom und die Entwicklung des hypoxischen Rindenödems verantwortlich ist. Die Zusammenhänge zwischen Energiehaushalt, den verschiedenen Stadien des zerebralen Funktionsausfalles und der Entwicklung eines Ödems werden diskutiert.

Für ausgezeichnete technische Assistenz danken wir Frä. M. Funk und Frä. B. K. Alzner.

### Summary

#### *Energetic Disturbance of Cation Transport as a Cause of the Intracellular Brain Oedema*

In experiments on 46 dogs and 32 rats the question was posed as to whether a disturbance of active ion transport across the membrane of the brain cells is related to the development of brain oedema. The active ion transport was artificially inhibited by cooling and by hypoxia. Cooling and hypoxia were induced in the dog by means of isolated perfusion of the head under extracorporeal circulation, and in the rat by means of surface cooling.

Both methods lead to an oedema of the grey matter (cortex and caudate nucleus) with an increase in water, sodium and chloride content. The white matter was not affected. We concluded that this oedema is primarily intracellular. A close relationship exists between the water and sodium accumulation in the tissue. The increase in water content, but not the increase in sodium content can be prevented by increasing the extracellular osmolarity with urea during the cooling. By means of removal of the extracellular sodium during the cooling, on the other hand, it is possible to prevent accumulation of sodium and water. From these data it can be concluded that sodium is the driving force for the development of cell

swelling. Thus, following a disturbance of the "sodium-pump" there is an intracellular sodium accumulation, which draws fluid into the cell by osmotic means.

The simultaneous determination of the metabolites of energy metabolism in the cerebral cortex showed, after hypoxia, a reduction of creatin phosphate and of ATP and a rise of the Lactate/Pyruvate quotient. The sodium influx into the cortex exhibits a dependence on the ATP content and commences after an ATP-decay of 25%. It follows that lack of free energy for active transport is responsible for the sodium influx and the development of the hypoxic cortical oedema. The relationships between the energy metabolism, the different states of cerebral dysfunction and the development of oedema are discussed.

### Literatur

1. *Aleu, F. P., F. L. Edelman, R. Katzman, and C. C. Scheinberg*, Ultrastructural and biochemical analysis in cerebral edema associated with experimental mouse gliomas. *J. Neuropath. exper. Neurol.* 23 (1964), 253—263.
2. *Baethmann, A., H. J. Reulen und W. Brendel*, Die Wirkung des Antimetaboliten 6-Aminonicotinamid auf Wasser- und Elektrolytgehalt des Rattengehirns und ihre Hemmung durch Nikotinsäure. *Z. ges. exp. Med.* 146 (1968), 226—240.
3. *Bakay, L., and H. H. Bendixen*, Central nervous system vulnerability in hypoxic states: Isotope uptake studies. In: Selective vulnerability of the CNS in hypoxaemia. Oxford, 1963.
4. — and *J. C. Lee*, The effect of acute hypoxia and hypercapnia on the ultrastructure of the CNS. *Brain* 91 (1968), 697—706.
5. *Bignani, A., and G. Palladini*, Subacute spongiform encephalopathy. Proc. V. Int. Congress Neurol., Zürich 1965.
6. *Brendel, W.*, Die Bedeutung der Hirntemperatur für die Kältegegenregulation. *Pflügers Archiv ges. Physiol.* 270 (1960), 607—627.
7. — *Ch. Mueller, H. J. Reulen und K. Meßmer*, Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie. II. Beziehungen zur klinischen und biologischen Überlebenszeit. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 288 (1966), 220—239.
8. — und *H. J. Reulen*, Die experimentelle Erforschung des Hirnödems. In: Hydrodynamik, Säure-Basen- und Elektrolythaushalt im Liquor und Nervensystem. Frankfurt: Thieme. 1967.
9. *Bretschneider, H. C.*, Überlebenszeit und Wiederbelebenszeit des Herzens bei Normo- und Hypothermie. *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.* 30 (1964), 11—34.
10. *Burck, H. C.*, Die Beziehungen zwischen intracellulärem osmotischem Druck und cellulärem Wasserwechsel. *Klin. Wschr.* 40 (1962), 54.
11. — Veraschungsschnellmethode zur flammenphotometrischen Bestimmung von Gewebs-Natrium und -Kalium. *Klin. Wschr.* 39 (1961), 751.
12. *Burg, M. B., and J. Orloff*, Active cation transport by kidney tubules at 0° C. *Amer. J. Physiol.* 207 (1964), 983—989.
13. *Caldwell, F. C.*, The Phosphorus metabolism of squid axons and its relationship to active transport of sodium. *J. Physiol. (Lond.)* 152 (1960), 545—560.
14. *Clasen, R. A.*, The chemistry of isolated edema fluid in experimental cerebral injury. In: Brain Edema. Eds. *I. Klatzo and F. Seitelberger*. Wien—New York: Springer. 1967.

15. *Edström, R.*, and *H. E. Essex*, Swelling of the brain induced by anoxia. *Neurology* 6 (1956), 118—124.
16. *Elliott, K. A. C.*, and *H. Jasper*, Measurement of experimentally induced brain swelling and shrinkage. *Amer. J. Physiol.* 157 (1949), 122—129.
17. *Fleckenstein, A.*, und *J. Janke*, Der Austausch von radioaktivem P<sup>32</sup> markiertem Orthophosphat mit dem P<sub>α</sub>, P<sub>β</sub>, P<sub>γ</sub> von ATP und Creatinphosphat bei Muskelruhe, Temperaturvariation und elektrischer Reizung. *Pflügers Archiv ges. Physiol.* 265 (1957), 237—263.
18. *Gänshirt, H.*, Die Sauerstoffversorgung des Gehirns und ihre Störung bei der Liquordrucksteigerung und beim Hirnödem. Berlin-Stuttgart-Heidelberg. 1957.
19. *Gonatas, N. K.*, *H. M. Zimmermann*, and *S. Levine*, Ultrastructure of inflammation with edema in the rat brain. *Amer. J. Path.* 42 (1963), 455—469.
20. *Grote, J.*, Die Sauerstoffspannung im Hirngewebe. In: *Hydrodynamik, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt in Liquor und Nervensystem.* Stuttgart: Thieme. 1967.
21. *Gruener, N.*, and *Y. Avi-Dor*, Temperature dependence of activation and inhibition of rat-brain adenosine triphosphatase activated by sodium and potassium ions. *Biochem. J.* 100 (1966), 762—767.
22. *Hager, H.*, Electron microscopical observations on the early changes in neurons caused by hypoxidosis and on the ultrastructural aspects of neuronal necrosis in the cerebral cortex of mammals. In: *Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia.* Oxford, 1963.
23. *Hase, U.*, *H. J. Reulen*, *M. Samii*, *Fenske* und *K. Schürmann*, Die Bestimmung des extracellulären Raumes in verschiedenen Arealen des Hundehirns mit Natrium-S<sup>35</sup>-Thiosulfat. *Pflügers Arch.* 307 (1969), 114.
24. *Herzog, I.*, *W. A. Levy*, and *I. S. Scheinberg*, Biochemical and morphological studies of cerebral edema associated with intracerebral tumors in rabbits. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 24 (1965), 244—255.
25. *Hild, W.*, and *J. Tasaki*, Morphological and physiological properties of neurons and glial cells in tissue culture. *J. Neurophysiol.* 25 (1962), 277—304.
26. *Hills, C. P.*, and *R. G. Spector*, Anoxia and cerebral water content in the adult rat. *Nature (Lond.)* 199 (1963), 393.
27. *Hoff, H.*, and *K. Jellinger*, Brain edema as a neurological problem. In: *Brain Edema.* Eds. *I. Klatzo* and *F. Seitelberger*. Wien—New York: Springer. 1967.
28. *Hodgkin, A. C.*, and *R. D. Keynes*, Active transport of cations in giant axons from sepiä and loligo. *J. Physiol. (Lond.)* 128 (1955), 28—60.
29. *Ishii, S.*, Brain swelling: Studies of structural, physiological and biochemical alterations. In: *Head Injury.* Philadelphia and Toronto: I. B. Lippincott Comp. 1966.
30. *Joanny, P.*, and *H. H. Hillmann*, Substrates and the potassium and sodium levels of guinea pig: Cerebral cortex slices in vitro: Effects of application of electrical pulses, of inhibitors and of anoxia. *J. Neurochem.* 10 (1963), 655—664.
31. *Katzman, R.*, *R. Aleu*, and *C. Wilson*, Further observations on triethyl edema. *Arch. Neurol.* 9 (1963), 178—187.
32. — *N. Gonatas*, and *S. Levine*, Electrolytes and fluids in experimental focal leukoencephalopathy. *Arch. Neurol.* 10 (1964), 58—65.
33. *Koch, A.*, *J. B. Rank*, and *B. L. Newman*, Ionic content of neuroglia. *Exper. Neurology* 6 (1962), 186—200.

34. Leaf, A., On the mechanism of fluid exchange of tissues in vitro. *Biochem. J.* 62 (1956), 241—248.
35. — Maintenance of concentration gradients and regulation of cell volume. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 72 (1959), 396—404.
36. Lee, J. C., and L. Bakay, Ultrastructural changes in the edematous CNS. II. Cold induced edema. *Arch. Neurol. (Chicag.)* 14 (1966), 36—49.
37. Levine, S., H. M. Zimmerman, E. J. Wenk, and N. K. Gonatas, Experimental leukoencephalopathies due to implantation of foreign substances. *Amer. J. Path.* 42 (1963), 97—117.
38. Lowry, O. H., I. V. Passouneau, I. X. Hasselberger, and D. W. Schulz, Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolytic pathway in brain. *J. Biol. Chem.* 239 (1964), 18—30.
39. Mehrrain, G., persönliche Mitteilung.
40. Mendler, N., Elektrolyt- und Metabolitveränderungen im Gehirn der Ratte nach Kühlung auf 4—2° C mit einer Herzlungenmaschine. *Zschr. ges. exp. Med.* 146 (1968), 206—225.
41. Meßmer, K., W. Brendel, H. J. Reulen und K. Nordmann, Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie. III. Beziehungen zur biol. Überlebenszeit bei künstl. Kreislauf. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 288 (1966), 240—261.
42. Meyer, J. S., F. Gotoh, G. Tazaki, K. Hamguchi, S. Ishikawa, F. Nonahat, and L. Symons, Regional cerebral blood flow and metabolism in vivo. Effects of anoxia, hypoglycaemia, ischemia, acidosis, alkalosis and alterations of blood pCO<sub>2</sub>. *Arch. Neurol. (Chicag.)* 7 (1962), 560—581.
43. Müller, D. R., M. A. S. Hallaba, and A. T. Steegman, Effect of profound hypothermia with circulatory arrest in dogs. Special reference of changes in cerebro-vascular permeability. *Ann. Surg.* 161 (1965), 272—285.
44. Netter, H., Wasser- und Elektrolythaushalt. In: *Lehrbuch der Physiologie des Menschen*. München, 1960.
45. Opitz, E., und M. Schneider, Über die Sauerstoffversorgung des Gehirns und den Mechanismus von Mangelwirkungen. *Ergebn. Physiol.* 46 (1950), 126—261.
46. Pappius, H. M., The distribution of water in brain tissue swollen in vitro and in vivo. In: *Biology of Neuroglia*. Amsterdam-London-New York, 1965.
47. Plum, F., J. B. Posner, and E. C. Alvord, Edema and necrosis in experimental cerebral infarction. *Arch. Neurol. (Chicago)* 9 (1963), 563—570.
48. Pollay, M., Cerebrospinal fluid transport and the thiocyanate space of the brain. *Amer. J. Physiol.* 210 (1966), 275—279.
49. Reed, D. J., D. M. Woodbury, and R. L. Holtzer, Brain edema, electrolyte and extracellular space. *Arch. Neurol.* 10 (1964), 604—616.
50. Reulen, H. J., Vor- und Nachteile der osmotischen Behandlung des Hirnödems. *Zbl. Neurochir.* 26 (1965), 232—249.
51. — P. Aigner, W. Brendel und K. Meßmer, Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie. I. Die Wirkung akuter Auskühlung bis 0° C und Wiedererwärmung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 288 (1966), 197—219.
52. — und A. Baethmann, Das Dinitrophenol-Ödem. Ein Modell zur Pathophysiologie des Hirnödems. *Klin. Wschr.* 45 (1967), 149—154.
53. — F. Medzhradsky, R. Enzenbach, F. Marguth, and W. Brendel, Electrolytes, fluids and energy metabolism in human cerebral edema. *Arch. Neurol.* 21 (1969), 517—525.

54. *Schmahl, F. W., E. Betz, E. Dettinger und H. J. Hohorst*, Energiestoffwechsel der Großhirnrinde und EEG bei Sauerstoffmangel. *Pflügers Archiv ges. Physiol.* 292 (1966), 46—59.
55. *Schoolar, J. C., Ch. F. Barlow, and J. Roth*, The penetration of C<sup>14</sup> urea into CSF and various areas of the cat brain. *J. Neuropath. exper. Neurol.* 19 (1961), 216—227.
56. *Schröder, J. M., und W. Wechsler*, Ödem und Nekrose in der grauen und weißen Substanz beim exper. Hirntrauma. (Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen.) *Acta neuropathol. (Berl.)* 5 (1965), 82—111.
57. *Stern, W. E., M. L. Abbott, and B. W. Cheseboro*, Osmotic gradients in experimental cerebral edema. *J. Neurosurg.* 24 (1966), 57—60.
58. *Streicher, E., D. P. Rall, and J. R. Gaskins*, Distribution of thiocyanate between plasma and cerebrospinal fluid. *Amer. J. Physiol.* 206 (1964), 251—259.
59. *Struck, G., und W. Umbach*, Vergleichende elektronenoptische Untersuchungen an der menschlichen Hirnrinde vor und nach Ödemtherapie. *Virchows Arch. Path. Anat.* 337 (1964), 317—327.
60. *Terner, C., L. V. Eggleston, and H. A. Krebs*, The role of glutamic acid in the transport of K<sup>+</sup> in brain and retina. *Biochem. J.* 47 (1950), 139 to 149.
61. *Thauer, R., und W. Brendel*, Hypothermie. In: *Progr. Surg. (Basel)* 2 (1962), 73—271.
62. *Thews, G.*, Implications to physiology and pathology of oxygen diffusion at the capillary level. In: *Selective Vulnerability of the brain in Hypoxaemia*. Oxford, 1963.
63. *Thorn, W., H. School, G. Pfleiderer und B. Mueldener*, Stoffwechselforgänge im Gehirn bei normaler und herabgesetzter Körpertemperatur unter ischämischer und anoxischer Belastung. *J. Neurochem.* 2 (1958), 150—165.
64. *Ule, G., und F. W. Kolkmann*, Zur Ultrastruktur des perifokalen und histotoxischen Hirnödems bei der Ratte. *Acta neuropathol. (Berl.)* 1 (1962), 519—526.
65. *Van Harreveld, A., and I. P. Schadé*, On distribution and movement of water and electrolytes in the cerebral cortex. In: *Structure and function of the cerebral cortex*. Amsterdam, 1960.
66. *Wechsler, W., E. Riverson, J. M. Schröder, P. Kleihues, J. F. Palmeiro, and K. A. Hossmann*, Electron microscopic observations on different models of acute experimental brain edema. In: *Brain Edema*. Eds. J. Klatzo and F. Seitelberger. Wien—New York: Springer. 1967.
67. *Zadumaisky, J. A., E. Wald, and E. D. P. de Robertis*, Osmotic behavior and glial changes in isolated frog brains. In: *Biology of neuroglia*. Amsterdam-London-New York, 1965.
68. *Zülch, K. J.*, Hirnschwellung und Hirnödem. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 170 (1953), 179—208.

Anschrift der Verfasser: PD. Dr. H. J. Reulen, Neurochirurgische Universitätsklinik, D-65 Mainz, Langenbeckstraße 1, Prof. Dr. W. Brendel, Dr. U. Steude, Dr. C. Hilber, Institut für Experimentelle Chirurgie, D-8 München, Nußbaumstraße 26, Dr. S. Prusiner, National Institute of Health Bldg 3, Rm 216, Bethesda, MD 20014, USA.