

(Aus dem Institut für animalische Physiologie
und dem Neurologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.)

Wärmeregulation nach operativer Ausschaltung des „Wärmezentrums“.

Von

Rudolf Thauer und Georg Peters*.

Mit 17 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. September 1937.)

Nachdem im Jahre 1884 von *Aronsohn* und *Sachs*², *Ott*⁵⁶ und *Richet*⁶³ gefunden worden war, daß ein Stich in das Corpus striatum der verschiedensten homoiothermen Säuger eine Hyperthermie hervorruft, die nach wenigen Stunden ihren Höhepunkt erreicht, um dann langsam wieder abzuklingen („Wärmestich“), hat *Ott*⁵⁷ als erster im Jahre 1891 das Tuber cinereum als Sitz des Wärmezentrums angegeben. Er schließt seine Arbeit mit dem Satz: „All these facts show, that the tuber cinereum is the centre of polypnoe and thermotaxis“. Später hat sich dann *Isenschmid*^{36, 38, 39} sehr eingehend mit der Lokalisation des Wärmezentrums beschäftigt und ist — auf Grund von Durchschneidungsversuchen — ebenfalls zu dem Schluß gekommen, daß das Tuber cinereum für die Regulation der Körpertemperatur der Homoiothermen unentbehrlich sei. Abtrennung dieses Hirnteils führte in allen Fällen zu einer so starken Thermolabilität, daß *Isenschmid* und *Krehl*³⁸ sich berechtigt fühlten, die so operierten Tiere als poikilotherm zu bezeichnen.

Mannigfache, zum Teil schon aus dem vorigen Jahrhundert stammende Befunde sprechen für die Annahme von *Ott* und *Isenschmid*: 1. wurden bei beabsichtigten und unbeabsichtigten Verletzungen des Hypothalamus bei Tieren und Menschen und bei Tumoren in dieser Gegend Hyperthermien beobachtet (*Bruman*¹⁰, *Hasama*³¹, *Ingram*³⁵, *Kitayama*⁴⁹, *Alpers*¹, *Frazier*²³, *Gagel*²⁸, *Foerster*^{19, 20}, *Marx*⁵² u. a.); 2. führten Ausschaltungs- bzw. Durchschneidungsversuche bei den verschiedensten Tieren zu demselben Ergebnis wie die Versuche *Isenschmids* (*Morita*⁵⁵, *Citron* und *Leschke*¹², *Keller* und *Hare*^{46, 47, 48}, *Bazett* und Mitarbeiter^{5, 6}, *Frazier*²⁴, *Kayser*⁴⁵, *Rogers*^{65, 66}, *Roaf*⁶⁴, *Yamauchi*⁷⁷); 3. hatten weiter caudal gelegene Abtrennungen des Hypothalamus von der Peripherie, nämlich Halsmarkdurchschneidungen, denselben Effekt wie die Durchtrennung des Hirnstamms an der Grenze von Mittel- und Zwischenhirn (*Cl. Bernard*⁷, *Pflüger*⁵⁸, *Schönborn*⁶⁷, *Freund* und Mitarbeiter^{25, 26, 27}); und 4. führte Erwärmung bzw. Abkühlung des Tuber cinereum (entweder direkt, lokal, oder indirekt durch Erwärmung bzw. Abkühlung der

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Carotiden) zu einer Temperaturreaktion des Gesamttieres, die der Temperaturveränderung im Zentrum entgegengesetzt gerichtet war, d. h. die die drohende Erwärmung bzw. Abkühlung zu verhindern suchte (*Kahn*⁴³, *Barbour*⁴, *Hashimoto*³², *Hasama*³¹, *Duschko* und Mitarbeiter¹⁵, *Kuré*⁵¹, *Kosaka*⁵⁰).

Die durch all diese Versuche erhärtete Lehre von der Unentbehrlichkeit des Hypothalamus für die Konstanthaltung der Körpertemperatur und von der Unfähigkeit aller übrigen Teile des Zentralnervensystems zur Ausübung dieser so wichtigen Regulatortätigkeit ist in den letzten Jahren einer eingehenden Kritik unterzogen worden. 1. Konnte gezeigt werden, daß nicht nur Verletzung und Reizung des Tuber cinereum zu Hyperthermie führt. Wärmestichähnliche und -gleiche Temperatursteigerungen wurden nämlich auch bei Reizung des übrigen Thalamus, des Septum pellucidum, des Striatum und anderer Stellen des Vorderhirns (*Bruman*¹⁰, *Crouch* und *Elliot*¹³, *Hatakosi*³⁰), nach Dezerebrierung (*Glaubach* und *Pick*²⁹), nach Operationen in der hinteren Schädelhöhle (*Ehrlich*¹⁷) und im oberen Halsmarkbereich (*Soltz* und *Jervis*⁶⁸), nach Halsmarkdurchschneidungen, ja nach Verletzung und Ausbohrung des Lendenmarks beobachtet (*Thauer*^{71, 73}); 2. gibt es eine Reihe von Hirnstammdurchschneidungsversuchen, deren Ausfall mit der Annahme eines unersetzbaren Wärmezentrums im Hypothalamus nicht in Einklang zu bringen ist. So hat *Dworkin*¹⁶ nach Querdurchtrennung des Gehirns hinter der Brücke noch Kältezittern beobachtet, haben *Keller* und *Hare*⁴⁷ gefunden, daß „Medullatiere“ eine bessere Wärmeregulation aufwiesen als „Mittelhirntiere“, und haben *Glaubach* und *Pick*²⁹ die Hypothermie nach Zwischenhirnabtrennung dann vermißt, wenn sie ihre Tiere mit Thyroxin vorbehandelten. Sie erklären dies mit einer Anregung untergeordneter Zentren durch das Hormon der Schilddrüse; 3. haben klinische Beobachtungen gelehrt, daß Tumoren mit weitgehender oder gar völliger Zerstörung des Hypothalamus beim Menschen ohne Wärmeregulationsstörung verlaufen können (*Foerster*^{20, 22}, *Wittermann*⁷⁶, *Gagel*²⁸); 4. haben Versuche von *Popoff*⁶¹, *Thauer*^{70, 71}, *Falta*¹⁸ und *v. Issekutz*^{40, 41, 42} und klinische Beobachtungen an unfallverletzten Menschen (*Foerster*^{19, 20, 21}) gezeigt, daß nach Halsmarkdurchtrennung die anfänglich stark gestörte Wärmeregulation relativ bald in hohem Maße wieder hergestellt wird — selbst dann, wenn außer dem Halsmark auch noch der Vagus am Halse oder unterhalb des Zwerchfells durchschnitten wurde (*Popoff*⁶¹, *Thauer*⁷¹, *v. Issekutz*⁴²); und 5. wurde von *Cannon*¹¹, *Bacq*³ und *Pinkston*⁶⁰ festgestellt, daß Exstirpation des ganzen Grenzstranges des Sympathicus die Wärmeregulation nicht aufhebt.

Die Beweiskraft all dieser Versuche für die Ersetzbarkeit des „Wärmezentrums“ und für die Fähigkeit der Peripherie zur Wärmeregulierung hat in jüngster Zeit *v. Issekutz* jun.⁴² auf Grund neuerer Versuche am Hunde in Frage gestellt. Er fand zwar in Übereinstimmung mit früheren

Versuchen, daß einige Tage nach Halsmarkdurchschneidung die Wärmeregulationsfähigkeit in hohem Maße wiederkehrt, ja, daß sie auch dann nicht verloren geht, wenn außerdem die beiden Vagi am Hals durchschnitten wurden. Exstirpierte er aber noch das Ganglion stellatum und das Ganglion cervicale inferius beiderseits, so zeigten die Tiere keinerlei Regulationsvermögen mehr. Er schloß daraus, daß nach Halsmark- und Vagusdurchtrennung die Verbindung zwischen Wärmezentrum und Peripherie auf dem Wege über die vorderen Wurzeln der oberen Halssegmente zustande kommt, in denen *Takahashi*⁶⁹ 3—5 μ dicke Nerven vegetativen Charakters gefunden hat, die via N. vertebralis zu den Halsganglien ziehen sollen. Die Wärmeregulationsfähigkeit nach Halsmark- und Vagusdurchschneidung wäre demnach nur scheinbar eine periphere, in Wirklichkeit jedoch eine zentrale Leistung.

Wenn auch, wie wir später in der Diskussion sehen werden, schon nach den jetzt vorliegenden Befunden wenig Veranlassung besteht, den Einwand von *v. Issekutz* als stichhaltig anzuerkennen, möchten wir doch in folgendem eine Reihe von Versuchen mitteilen, die die Annahme der „peripheren“ Regulationsfähigkeit weitgehend sichern (wobei wir unter peripherer Regulation die nicht vom hypothalamischen Zentrum ausgehende verstehen). Prinzipiell gäbe es zwei Möglichkeiten, die Streitfrage zu entscheiden: Entweder man müßte die Versuche von *v. Issekutz* wiederholen und versuchen, nach seiner Vorschrift operierte Tiere länger als er am Leben zu erhalten, um das Maß ihrer Erholungsfähigkeit sicher zu bestimmen. Wer garantiert, ob nicht auch dann noch irgendwelche unbekanntes Nervenverbindungen — z. B. in den Geflechten um die Gehirngefäße — von ähnlich mikroskopischer Größe wie die sympathischen Verbindungen der oberen Halssegmente gefunden werden?

Die zweite Möglichkeit ist die, die umstrittenen Zentren direkt anzugreifen: entweder die Durchtrennung des Hirnstamms so dicht hinter ihnen vorzunehmen, daß keine Nervenverbindung der Durchschneidung entgehen kann, oder noch besser, den fraglichen Hirnteil, der Sitz des Zentrums sein soll, zu exstirpieren. Wir haben den Weg der direkten Ausschaltung des Hypothalamus beschritten, da er uns der aussichtsreichste und eindeutigste schien, wenn auch die Chance, die Tiere am Leben zu erhalten, nach Hirnstammdurchschneidung noch viel geringer ist als nach Halsmarkdurchtrennung.

Benutzte Abkürzungen. T_a Außentemperatur, T_i Rectaltemperatur, WR Wärmeregulation, WZ Wärmezentrum. Alle Angaben der T_a und T_i im Text, in den Abbildungen und in den Tabellen in Grad Celsius.

Methodik.

Tiermaterial. Zu den Versuchen wurden ausgewachsene Kaninchen von etwa 2—3 kg verwandt. Wir haben nicht finden können, wie es von manchen Autoren behauptet wird, daß Tiere von sehr geringem oder sehr hohem Gewicht brauchbarer für die Gehirnoperationen wären als andere, auch hat sich uns keine Rasse als

besonders widerstandsfähig erwiesen. Das einzige, worauf wir achteten, war, daß die Tiere nicht zu jung waren und daß sie in gutem Ernährungszustand zur Operation kamen.

Vorbehandlung. Um die bei allen Gehirnoperationen auftretenden größeren Blutungen einzuschränken, haben wir unseren Kaninchen 2—3 Tage vor dem Eingriff jegliche Flüssigkeit bzw. flüssigkeitsreiche Nahrung entzogen und sie ausschließlich mit Hafer und Heu ernährt. Der Erfolg war eine schon makroskopisch sichtbare starke Eindickung des Blutes, die die Blutstillung ganz wesentlich erleichterte. Außerdem haben wir prophylaktisch 12 Stunden und etwa 1 Stunde vor der Operation je 5 ccm Clauden* intramuskulär injiziert — ebenfalls mit deutlich gerinnungsförderndem Erfolg.

Operationstechnik. a) *Einzeitige Durchschneidung.* Zur Ausschaltung bzw. Abtrennung des Hypothalamus von den caudaleren Teilen des Hirnstammes haben wir die verschiedensten Methoden versucht: 1. Die Operation von unten, von der Schädelbasis, wie sie zur Exstirpation der Hypophyse bei Hunden üblich ist. Diese Methode mußte deshalb verlassen werden, weil wohl auf diesem Wege eine Hypophysenoperation möglich ist, eine Durchtrennung des Hirnstammes von unten jedoch eine viel zu breite Trepanation erfordert — abgesehen davon, daß in diesem Falle eine Durchtrennung der basalen großen Gefäße nicht zu umgehen ist. 2. Der temporale Weg mit Hochklappen des Schläfenlappens analog dem Verfahren, das *Karplus* und *Kreidl*⁴⁴ für die Katze ausgearbeitet haben. Auch diese Methode führte nicht zum Erfolg, da die Großhirnhemisphären des Kaninchens so weich sind, daß allein das Hochklappen (bzw. bei Rückenlage Herunterklappen) derselben genügt, um sie weitgehend zu zerstören. 3. Der transorbitale Weg: bei Kaninchen sind die anatomischen Verhältnisse so günstig gelagert, daß es unschwer gelingt, von der Augenhöhle her an die Hypophyse heranzukommen — eine Operationsmethode, die wir deshalb für die Hypophysenexstirpation empfehlen möchten. Es ist dazu noch nicht einmal notwendig, das Auge zu enucleieren. Man braucht nur die Lidöffnung etwas nach seitlich zu erweitern, die Konjunktiva zu spalten und den Bulbus hochzuziehen, um so den Weg nach der hinteren, medialen Orbitawand frei zu bekommen, von wo aus die Sella turcica leicht zu erreichen ist. Eine Durchschneidung des Hirnstammes caudal vom Corpus mamillare ist mit dieser Methode wohl möglich, doch nur mit einem besonders gebogenen Messer, das eine sichere Führung nicht zuläßt, und auch dann nur unter Verzicht auf jegliche Sicht, so daß wir auch diesen Weg aufgegeben haben. 4. Die Operation von dorsal, bei der der Hirnstamm durch Exstirpation des hinteren Teiles einer Hemisphäre zugänglich gemacht wird. Dieser Eingriff erscheint zunächst als der ausgedehnteste, jedenfalls in bezug auf Mitverletzung anderer Hirnteile. Wir haben aber sehr bald gesehen, daß Fortnahme einer halben oder auch einer ganzen Hemisphäre die Kaninchen so wenig stört, daß sie unter Umständen schon wenige Stunden nach der Operation wieder zu fressen beginnen, jedenfalls aber schon nach ein paar Tagen für den Laien kaum mehr von normalen zu unterscheiden sind. Wir haben deshalb die teilweise Exstirpation der Hemisphäre in Kauf genommen, dafür aber eine gute Sicht bei der Durchschneidung eingetauscht.

Im einzelnen sind wir bei dieser Methode so vorgegangen: Nach Unterbindung der Carotiden (die wegen ihrer unsicheren Wirkung nicht in allen Fällen ausgeführt, und wenn, nach der Operation wieder gelöst wurde) und Scheeren der Kopfhaut wurde diese durch einen Längsschnitt gespalten und nach seitlich heruntergezogen. Darauf wurde das Periost einer Seite abgeschabt und 3—4 mm lateral von der Sagittalnaht ein Trepanloch angelegt. Von diesem aus wurde der Schädelknochen über der einen Hemisphäre so weit weggenommen, daß einerseits weder der Sinus

* Die Luitpold-Werke in München haben uns entgegenkommenderweise größere Versuchsmengen zur Verfügung gestellt.

longitudinalis noch der Sinus transversus verletzt wurde, andererseits aber der ganze hintere Teil der betreffenden Hemisphäre gut zu übersehen war. Darauf wurde die Dura gespalten und zurückgeklappt, die Hemisphäre von hinten und medial mittels feiner Wattetupfer nach vorn und lateral abgedrängt, bis in der Tiefe der vordere Vierhügel der betreffenden Seite sichtbar wurde. Jetzt wurde mit einem stumpfen Spatel der ganze, dorsal vom vorderen Vierhügel und Thalamus gelegene Hemisphärenanteil, zuweilen auch gleichzeitig der ganze Temporallappen vom Frontalhirn abgestochen. Nach sorgfältigster Blutstillung (wobei wir uns u. a. Clauden-getränkter Tupfer bedienten) wurde mit einem Spatel oder mit der elektrischen Schlinge (Hochfrequenzapparat von Sanitas) in der Furche zwischen vorderem Vierhügel und Thalamus nach unten bis auf die Schädelbasis eingeschnitten, und dann der Schnitt nach rechts und links so erweitert, daß der Hypothalamus beiderseits abgetrennt wurde (Verlauf des Schnittes s. Abb. 1).

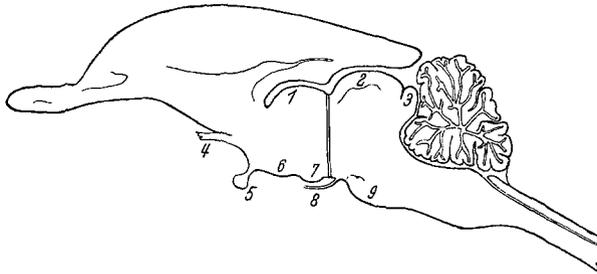


Abb. 1. Schematischer Sagittalschnitt durch ein Kauningegehirn mit Einzeichnung des Verlaufs des Operationsschnittes (doppelte Linie). 1 Thalamus, 2 Vordere Vierhügel, 3 Hintere Vierhügel, 4 N. II, 5 Hypophyse, 6 Tuber cinereum, 7 Corpus mamillare, 8 N. III, 9 Pons.

b) *Zweizeitige Durchschneidung.* In zahlreichen Fällen wurde zweizeitig operiert, d. h. zunächst eine einseitige Hirnstammdurchschneidung vorgenommen, dann, nach Wochen und Monaten, der Schädel auf der anderen Seite trepaniert und hier nach der bereits oben beschriebenen Methode vorgegangen.

c) *Fadenmethode.* Bei unserer letzten Versuchsserie haben wir uns schließlich eines Verfahrens bedient, zu dem uns Herr Prof. *Bethe* angeregt hat, und das sich allen anderen Methoden überlegen erwiesen hat: Das Prinzip besteht darin, daß an der gewünschten Stelle ein Faden unter dem Hirnstamm hindurchgeführt wird, dessen beide Enden außen an der Kopfhaut befestigt werden. Nach einigen Tagen, nachdem der Operationshock abgeklungen ist, wird der Faden etwas angezogen, darauf wieder gewartet usw., bis nach Wochen der ganze Hirnstamm durchtrennt ist. Der Vorteil der Methode besteht 1. darin, daß sie eine vollkommen sichere Durchtrennung des Hirnstamms gewährleistet, 2. daß sie eine etappenweise Durchtrennung ohne mehrfache Eröffnung der Schädelhöhle erlaubt, und 3. daß in den meisten Fällen die Blutungen beim Durchschneiden des Fadens viel geringer sind als bei der Durchtrennung mit Messer, Schlinge oder Spatel.

Bei der vorbereitenden Operation wurde zunächst so vorgegangen, wie bei der Durchschneidung beschrieben, d. h. bis zur Freilegung des Hirnstammes der einen Seite. Dann wurde (s. Schema Abb. 2) mit einem etwa 15 cm langen, 0,8—1 mm starken Bohrer, der vorn an seiner Spitze ein Nadelöhr hatte, die seitliche Wandung der Schädelhöhle auf der Trepanationsseite an der schwachen Stelle zwischen Ohrkanal und Mandibula durchstoßen und — nach leichtem Hochdrängen des Hirnstammes — der Bohrer unter diesem hinter dem Corpus mamillare hindurchgeführt und durch den unteren Pol der gegenüberliegenden Hemisphäre gestochen, bis er gegen den Knochen der anderen Seite widerstieß. Darauf wurde ein

zahnärztliches Handstück, das mittels biegsamer Welle mit einem Elektromotor in Verbindung stand, an das hintere Ende des Bohrers angesetzt und der Schädelknochen etwas weiter rostral als auf der ersten Seite durchbohrt (notwendig, weil sonst der Faden zu weit caudal verlaufen würde). Jetzt wurde ein dickerer Seidenfaden eingefädelt und der Bohrer mit diesem zurückgezogen (Abb. 2, Fadenführung 1—1), darauf mit einem kleinen Häkchen der Faden lateral vom Hirnstamm auf der Trepanationsseite nach oben geführt (Fadenverlauf 1—2) und schließlich Hemisphäre und Knochen nochmals durchbohrt und somit das zweite Ende des Fadens ebenfalls nach außen gebracht (Fadenverlauf 1—3). Danach wurden beide Fadenenden dicht nebeneinander in der Haut vernäht und die Schädelhöhle wieder verschlossen.

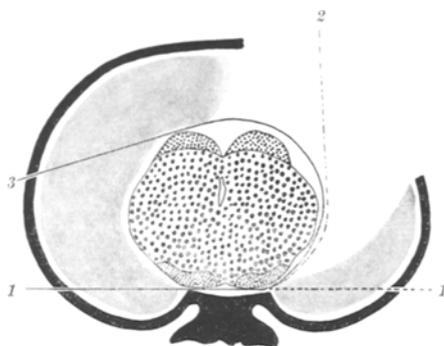


Abb. 2. Schema zur Fadenoperation (nähere Beschreibung s. Text). Frontalschnitt durch den Kopf eines Kaninchens in der Höhe des vorderen Randes der vorderen Vierhügel nach linksseitiger Trepanation und Exstirpation des größten Teiles der gleichseitigen Hemisphäre (schwarz: Knochen, grau: Hemisphäre, dick punktiert: Hirnstamm, dünn punktiert: P. pedunculi; 1—1, 1—2 und 1—3: Fadenverlauf in den einzelnen Operationsphasen).

(Um diese Operationsmethode noch weiter zu verdeutlichen, geben wir die Abbildung des Gehirns eines Kaninchens bei, das nach dieser Methode operiert worden, nach dem ersten Anziehen des Fadens jedoch gestorben war, s. Abb. 3).

d) *Exstirpationsmethode.* Schließlich wurde in mehreren Fällen ein- oder

zweizeitig das ganze Gehirn vor den vorderen Vierhügeln nach der Methode von Morita⁵⁴ exstirpiert (Sektionsergebnis eines solchen Falles s. Abb. 16).

Narkose. Meist wurde Pernocton* (0,5 cem pro kg subcutan oder intravenös) verwandt, das sich uns ebenso wie bei früheren Operationen gut bewährt hat.

Nachbehandlung. Nach der Operation wurden die Tiere häufig noch Stunden (bis zu einem Tag) auf dem heizbaren Operationsbrett aufgespannt gelassen, um jegliche Erschütterung und damit Gefahr der Nachblutung zu verhindern. Oder sie wurden in dem Thermostaten auf eine Zellstoffunterlage gebettet oder in einer Hängematte mit Löchern für die 4 Beine befestigt. Später, nach Besserung des Regulationsvermögens, wurden die Tiere in gepolsterten Käfigen bei Zimmertemperatur untergebracht. Abkühlungsversuche wurden in einem elektrischen Kühlschrank angestellt, der nach unseren Angaben von der Firma Frigidaire angefertigt worden war und der 4 Kammern mit verschiedenen, abgestuften Temperaturen enthält (0, 5, 10, 15°)**. Die Temperaturen wurden stets rectal entweder mit geeichten Quecksilberthermometern oder mit einem Widerstandsthermometer mit Brücken-Kreuzspulgalvanometer gemessen.



Abb. 3. Ventralseite eines Kaninchengehirns, bei dem die vorbereitende Fadenoperation ausgeführt wurde (s. Text). Faden caudal vom Corpus mamillare, rechts die Hemisphäre durchstoßend.

* Die Firma Riedel de Haën hat uns entgegenkommenderweise größere Versuchsmengen zur Verfügung gestellt. — ** Die Anschaffung dieses Apparates wurde uns durch das Kuratorium der Universität Frankfurt ermöglicht.

Die größten Schwierigkeiten bereitete anfänglich die *Ernährung*, da nach der Operation die Gefahr des Eintretens von tödlich endendem Durchfall oder auch vollkommener Darmatonie sehr groß war. Zum Schluß haben wir folgendes Verfahren angewandt: Per Schlundsonde wurden morgens und abends etwa 100-120 ccm einer Mischung verabreicht, die zur Hälfte aus einem mit Milch gekochten Haferbrei, zur anderen Hälfte aus geriebenen Futterrüben bestand. Bei Diarrhöen wurde statt Hafer Haferkakao verwandt und der Rübenzusatz fortgelassen, bei Verstopfung reiner Rübensaft gegeben. So gelang es uns mit einiger Erfahrung sehr bald, die Stuhlqualität in beliebiger Weise zu beeinflussen, vorausgesetzt, daß nicht schwere, zentral bedingte Lähmungen des ganzen Magen-Darmkanals bestanden.

Pathologisch-anatomische Untersuchungen. Die meisten Tiere wurden bis zu ihrem spontan eintretenden Tode beobachtet, nur ein kleiner Teil wurde wegen zunehmendem Marasmus bzw. interkurrenter Krankheiten durch intravenöse Luftinjektion oder Verblutung aus den Carotiden getötet. Sofort nach dem Tode wurde entweder der ganze Schädel von den Carotiden aus mit *Boinscher* Lösung durchströmt oder das Gehirn ohne weitere Vorbereitung weitgehend freigelegt und in 10%igem Formol anfixiert, um kurz danach ganz freipräpariert zu werden. Die Gehirne der Kaninchen, die wichtige Befunde geboten hatten, wurden darauf in Celloidin eingebettet und in Serien geschnitten. Jeder 5. Schnitt (20 μ Dicke) wurde nach *van Gieson* oder mit Thionin gefärbt.

Ergebnisse*.

I. Versuche mit Durchtrennung des Hirnstammes hinter dem Hypothalamus.

a) Halbseitige und subtotale Abtrennung des Hypothalamus.

1. Akute und subakute Versuche.

Um uns zunächst ein Urteil über die Widerstandsfähigkeit der Kaninchen nach cerebralen Eingriffen überhaupt zu verschaffen, haben wir bei einer Reihe von Tieren die Hemisphäre der einen Seite exstirpiert. Wie wir bereits im methodischen Teil erwähnten, vertrugen die Kaninchen diese Operation ausgezeichnet. Schon wenige Stunden danach waren motorische Störungen bei grober Untersuchung nicht mehr festzustellen, ja, mitunter fraßen die Tiere, kaum daß sie aus der Narkose erwacht waren**. Trotz Unversehrtheit des Hirnstammes zeigten solche Kaninchen mitunter am 1. Tage Wärmeregulationsstörungen im Sinne einer Hyperthermie bei Zimmertemperatur — ein Befund, der mit den Beobachtungen am Menschen bei den verschiedensten Eingriffen am Großhirn gut übereinstimmt. Zu seiner Erklärung wird meist eine Zerrung des Hypothalamus oder eine Fernwirkung auf diesen Hirnteil infolge der intrakraniellen Drucksteigerung angenommen. Wir haben uns mit dieser Frage nicht näher beschäftigt, so daß wir keine Deutung zu geben vermögen. — Meist schon am Tage nach der Operation zeigten die Tiere normales Temperaturverhalten: Abkühlungs- und Überhitzungsversuche verliefen wie bei nichtoperierten Kaninchen.

* Die experimentell-physiologischen Untersuchungen wurden von *R. Thauer*, die anatomischen von *G. Peters* durchgeführt.

** Über die neurologischen Befunde bei diesen Tieren und denen mit Hirnstammdurchschneidung werden wir an anderer Stelle ausführlich berichten.

Im Prinzip ähnliche Erscheinungen erhielten wir, wenn wir die Großhirnexstirpation mit einer gleichseitigen Durchschneidung des Hirnstammes zwischen Zwischen- und Mittelhirn kombinierten, nur war die Hyperthermie in diesen Fällen häufiger und vor allem hochgradiger. Sie setzte meist — nach einer vorübergehenden Temperatursenkung infolge der Narkose, des Operationsschocks usw. — nach 1—3 Stunden ein, um nach 4—10 Stunden ihren Höhepunkt zu erreichen. Mehrfach haben wir in dieser Periode Tiere dadurch verloren, daß bei Temperaturen über 40—41° epileptische Krämpfe einsetzten, die Nachblutungen und sonstige Verletzungen verursachten und so den Tod des Tieres herbeiführten. Später haben wir diese Zwischenfälle weitgehend zu vermeiden gelernt, indem wir entweder bei Beginn des Temperaturanstieges die Tiere in den Kühlschrank brachten oder ihnen nochmals Pernocton injizierten (0,2—0,3 ccm 10%ige Lösung pro Kilogramm intravenös). Mit dieser letzten Methode ist es uns mehrfach gelungen, Tiere in einem Dauerschlaf zu halten, bis die Anfalls- und Blutungsgefahr überwunden war. Zuweilen war der Verlauf auch gerade umgekehrt, indem bis zum Auftreten der Anfälle normale Temperaturen bestanden und die Hyperthermie erst im Anschluß an den ersten oder zweiten Krampfanfall einsetzte.

Halbseitige Operationen der geschilderten Art haben wir in 35 Fällen ausgeführt. Nie haben wir — nach Abklingen der Hyperthermie — eine stärkere Thermolabilität als bei normalen Kaninchen beobachtet. Meist brachten wir die Tiere schon am Tage nach der Operation 8—10 Stunden in 0° oder 5°, um ihre Regulationsfähigkeit zu prüfen: Auch bei dieser starken Beanspruchung sank die T_1 nie tiefer als 36—37°, d. h. nie tiefer als bei den Kontrolltieren. Ebenso vertrugen sie Erhöhungen der T_a auf 30° ohne jede wesentliche Steigerung der T_1 .

Subtotale Hirnstammdurchschneidungen. In 2 Fällen hat sich (wie die Sektion ergab) bei beabsichtigter halbseitiger Durchtrennung an der Grenze zwischen Zwischen- und Mittelhirn die Verletzung etwas über die Mittellinie ausgedehnt, so daß der Schnitt auf der Gegenseite basal bis nahe an den Hirnschenkelfuß heranreichte. Beide Kaninchen sind innerhalb des ersten Tages gestorben. Bei dem ersten stieg bei einer T_a von 25° die T_1 innerhalb 2 Stunden von 37,4 am Ende der Operation auf 38,2, d. h. praktisch Normaltemperatur an. Dann setzten epileptiforme Anfälle ein, an denen das Tier etwa 12 Stunden später in Hyperthermie zugrunde ging. Bei dem anderen stieg die T_1 ohne Anfälle bei einer T_a von 19° innerhalb 12 Stunden von 36,7 auf 41,5 — weitere 10 Stunden später wurde das Tier tot im Käfig aufgefunden. Wir haben demnach in diesen Fällen prinzipiell dasselbe Verhalten wie bei den Tieren mit streng halbseitiger Durchschneidung.

2. Chronische Versuche.

Kaninchen mit einseitiger Durchtrennung des Hirnstammes waren nach Abklingen der akuten Erscheinungen selbst dann nicht schwer am Leben zu erhalten, wenn der Schnitt im vorderen Mittelhirnbereich lag. Solche mittelhirnverletzten Tiere mußten zwar meist einige Zeit mit der Schlundsonde gefüttert werden, da sie häufig eine Drehung des

Kopfes um die Wirbelsäulenachse aufwiesen, die mitunter so hochgradig war, daß das der Operationsseite gegenüber liegende Ohr den Boden berührte. Nach einiger Zeit lernten jedoch selbst diese Tiere, die sich bei ihren Bewegungs- und Freßversuchen häufig spiralig überschlugen, sich selbständig zu ernähren, und viele von ihnen sind 1—1½ Jahre alt geworden und dann getötet worden. Keines dieser Kaninchen hat — weder im Überhitzungs- noch im Abkühlungsversuch — Regulationsstörungen gezeigt, und auch die Fieberreaktion auf intravenöse *Pyriker*-Injektion* war in allen Fällen genau so wie bei normalen Tieren.

Abschließend kommen wir demnach zu der Schlußfolgerung, daß *halbseitige Durchschneidung des Hirnstammes in verschiedener Höhe (Corpus mamillare-Gebiet bis vorderer Ponsteil) mit Ausnahme der initialen Hyperthermie weder im akuten noch im chronischen Versuch das Regulationsvermögen in irgendeiner Weise beeinträchtigt.*

b) Totale Abtrennung des Hypothalamus.

1. Akute und subakute Versuche.

Akutes Verhalten. Wenn man bei mehreren Tieren die totale Durchschneidung des Hirnstammes hinter dem Hypothalamus ausgeführt und die Kaninchen in der ersten Zeit nach der Operation beobachtet hat, ist man zunächst erstaunt über die Regellosigkeit des postoperativen Verlaufs.

Ein Blick auf die Abb. 4 und das Studium der Tabellen 1 und 2 zeigen uns besser als viele Worte, wie mannigfaltig die primären Reaktionen sein können. Die 3 Kaninchen, deren postoperative Temperaturkurven auf der Abbildung dargestellt sind, sind alle drei nach der gleichen Methode an praktisch der gleichen Stelle durchschnitten — sie sind auch nach der Operation unter denselben Bedingungen gehalten worden. Und dennoch diese kontrastierenden Reaktionen! — Wir haben unsere Fälle nach allen Richtungen und unter den verschiedensten Gesichtspunkten durchgearbeitet, um eine Gesetzmäßigkeit zu finden, doch mit völlig negativem Erfolg!

Glaubach und *Pick*²⁹ haben geglaubt, einen Unterschied in der Reaktion je nach der Höhe der Durchschneidung zu finden: Vierhügeltiere

* Normalwerte s. *Thauer*⁷¹, *Hundeshagen*³⁴. Größere Versuchsmengen wurden uns auch diesmal wieder von der Firma Rosenberg, Freiburg, bereitwilligst zur Verfügung gestellt.

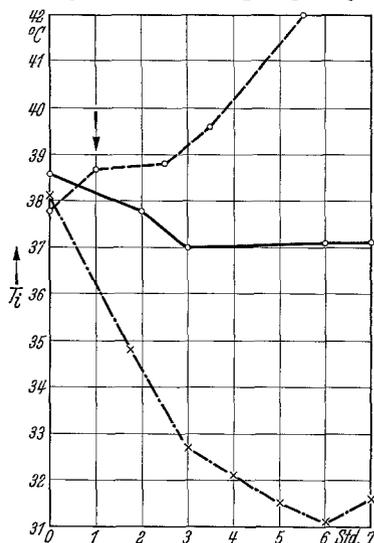


Abb. 4. T_c 3er Kaninchen nach Durchtrennung des Hirnstammes caudal vom Hypothalamus. T_a: 19/20°. ↓: Operation.

sahen sie unter Hypothermie, Kleinhirn-Brückentiere (d. h. decerebrierte Tiere mit Enthirnungsstarre) unter Hyperthermie oder normalen Temperaturen zugrunde gehen. Überblickt man unsere Fälle mit Enthirnungsstarre (Tabelle 1, Kaninchen 24, 70, 136 und Tabelle 2, Kaninchen 65, 125, 126, 128), so findet man Hypo- und Hyperthermie in ungefähr gleichem Prozentsatz — und ebenso lehren die Tabellen, daß Vierhügeltiere primär mit einem Temperatursturz wie mit einer wärmestichartigen

Tabelle 1. Akutes Verhalten von Kaninchen nach Hirnstammdurchschneidung hinter dem Hypothalamus.

Lebensdauer weniger als 24 Stunden.

Nr.	Datum der Operation	Lebensdauer in Stunden	Körperstellung*	Epileptische Anfälle	Sektionsergebnis				Verhalten der Rectaltemperatur				
					Durchschneidungsstelle**				Zeit nach der Operation in Stunden		T _a	Δ T _i	
					d	v	s. A.		von	bis		von	bis
24	21. 12. 34	12	E	+	1	3	3	1	1	6	28/30	36,3	40,6
37	16. 1. 35	8	∅	∅	1	3	3	2/3	0	5	29	39,5	42,8
38	18. 1. 35	> 9	∅	∅	1	2	2	2	0	4	29	39,0	41,0
									4	8	19	41,0	39,0
67	16. 5. 35	> 13, < 24	(N)	∅	1	2	1	4	0	6 1/2	25/26	36,5	40,0
70	23. 5. 35	5	E	∅	3	3	4	4	0	3 1/2	19	38,1	37,5
72	27. 5. 35	8	∅	∅	1	2	1/2	1/2	0	5	23/25	37,5	42,5
73	28. 5. 35	8	∅	∅	2	2	1/2	1/2	0	4 1/2	20	38,7	42,0
									4 1/2	7 1/2	11	42,0	41,6
80	21. 6. 35	3	∅	∅	1	2	4	4	0	3	19	38,2	37,4
82	27. 6. 35	12	N	∅	1	2	3	3	1 1/2	7 1/2	16/17	39,5	36,0
									7 1/2	12 1/2	24	36,0	40,2
85	22. 10. 35	> 12, < 24	N	∅	2	2	4	4	0	10	19	36,6	40,9
136	28. 1. 37	< 24	E	∅	3	3	4	4	0	13	26	36,4	38,6

Steigerung reagieren können. Man vergleiche nur z. B. die beiden Fälle 85 und 89.

Der Ort der Operation liefert demnach keine Erklärung. Auch nicht die seitliche Ausdehnung des Schnittes über den eigentlichen Hypothalamus hinaus, denn sowohl bei Schnitten, die nur bis in die Mitte der Hirnschenkel hineinreichten (eine Ausdehnung, die nach *Isenschmid* vollauf zur Ausschaltung der WR genügen soll) wie auch nach totaler Durchtrennung des Hirnstamms bis in die Hemisphären hinein wurden Hyper- und Hypothermien beobachtet (s. z. B. Fall 73 und 77, 85 und 89).

* E Enthirnungsstarre; N normale Hockstellung; (N) Hockstellung, aber Haltungsanomalien; ∅ Seitenlage ohne Enthirnungsstarre.

** d dorsal: 1 Durchtrennung dicht vor dem vorderen Rand der vorderen Vierhügel; 2 Durchtrennung im vorderen Abschnitt der vorderen Vierhügel; 3 Durchtrennung hinter den Vierhügeln. v ventral: 1 Durchtrennung im Gebiet des Corpus mamillare; 2 Durchtrennung dicht hinter dem Corpus mamillare; 3 Durchtrennung vor dem vorderen Rand der Pons. s. A. seitliche Ausdehnung: r rechts, l links: 1 bis an die Pes pedunculi; 2 bis etwa in die Mitte der Pes pedunculi; 3 bis lateralen Rand der Pes pedunculi; 4 Hirnstamm seitlich bis in die Hemisphären hinein durchtrennt.

Tabelle 2. Akutes und subakutes Verhalten von Kaninchen nach Hirnstammdurchschneidung hinter dem Hypothalamus (1.—4. Tag).

Lebensdauer 1—44 Tage.

Nr.	Datum der Operation	Lebensdauer in Tagen	Körperstellung *	Epileptische Anfälle	Sektionsergebnis				Verhalten der Rectaltemperatur				
					Durchschneidungsstelle *				Zeit nach der Operation in Stunden		T _a	Δ T _i	
					d	v	s. A.		von	bis		von	bis
42	23. 1. 35	3	N	∅	1	1	3	3	5 ^{1/2} 34 ^{1/2} 44 ^{1/2}	34 ^{1/2} 44 ^{1/2} 60 ^{1/2}	19 28 18	40,6 33,0 38,8	33,0 38,8 35,3
65	13. 5. 35	2 ^{1/2}	E	∅	2	3	2	2	1 11 45 45 51 ^{1/2} 51 ^{1/2}	11 45 51 ^{1/2} 55 55 55 ^{1/2}	25/18 18 25 20/18	38,5 41,1 33,0 39,7 39,7 39,8	38,5 41,1 33,0 39,7 39,7 39,8
68	20. 5. 35	5	(N)	∅	2	2	2	4	0 4 ^{1/2} 4 ^{1/2} 42 ^{1/2} 71 ^{1/2}	4 ^{1/2} 16 ^{1/2} 16 ^{1/2} 55 ^{1/2} 84 ^{1/2}	26 19 19 19 19	36,7 38,6 38,6 38,7 39,0	38,6 28,6 33,8 36,5 36,3
76	6. 6. 35	> 1 < 2	N	+	2	1	1	1	0 11	5 44	25 18	38,1 38,4	36,3 39,3
77	13. 6. 35	> 1 < 2	N	+	2	1	2	2	0 11 27	11 27 35 ^{1/2}	20 21 15/16	38,6 36,6 40,8 40,8	36,6 40,8 34,0
78	14. 6. 35	> 1 < 2	(N)	∅	1	2	3	3	0 21 ^{1/2}	21 ^{1/2} 37	22/24 19/21	36,9 40,3	40,3 33,0
89	24. 10. 35	44 +	N	∅	1	2	4	4	-1 8 20 49	5 18 49 64	19 30 19 27,5	38,2 31,8 39,0 32,8	31,1 39,0 32,8 41,5
125**	21. 1. 37	3 ^{1/2}	E	+	2	2/3	2/3	4	45	49	22	39,2	37,8
126**	23. 2. 37	23	E	∅	2	3	4	4	0 2 14 26 31 68	2 4 23 31 39 85	21 25 25 27 26 26	38,3 35,5 34,1 36,2 36,4 39,0 37,4	35,5 34,1 36,2 39,0 37,4 39,2
128**	13. 1. 37	7	E	+	1	2	3	4	9 74 87	10 75 96	20 20 20	37,5 36,4 38,8 38,5	36,4 38,8 38,4 38,4
130**	9. 2. 37	3	∅	∅	∅	2/3	3	3	0 5 18 41	5 17 41 48	11/13 26 19 9/13	39,0 29,3 39,0 38,7	29,3 39,7 38,7 36,1
138**	23. 2. 37	30	N	∅	1	3	4	4	0 26 32 62 79	3 28 36 70 85	> 21 21 21 22/24 22/24	37,4 35,4 39,8 39,2 37,4 38,7	35,4 39,8 39,2 36,1 36,1 38,6

Selbst die Außentemperatur ist häufig nicht entscheidend. Wir sahen (Tabelle 1 und 2) wärmestichartige Effekte bei 19° und 20°, und umgekehrt Temperatursenkungen trotz Aufbewahrung der Tiere im Thermostaten bei 25—26° — und ebenso führten die wegen bereits

* Abkürzungen wie Tabelle 1. — ** Fadenmethode. + Getötet.

eingetretener Hypo- oder Hyperthermie vorgenommenen Änderungen der T_a nicht immer zu dem gewünschten Erfolg, d. h. zu einer Temperaturreaktion im Sinne der T_a .

Nach diesen Erfahrungen halten wir es für unmöglich, auf Grund der ganz akuten Versuche auch nur irgend etwas Gesichertes über die WR der hirnstammdurchschnittenen Tiere auszusagen. Gewiß könnte man denken, daß der normale Effekt der Durchtrennung die Unterkühlbarkeit sei,

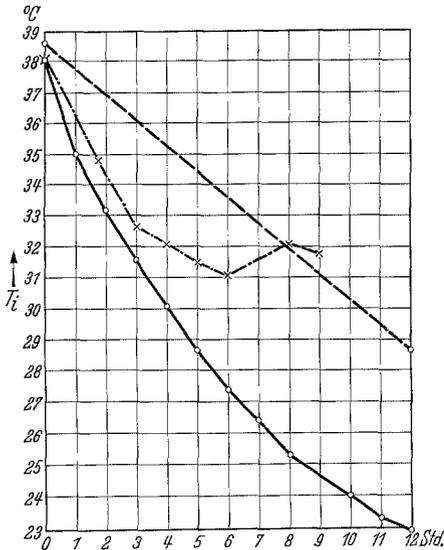


Abb. 5. T_i 2er Kaninchen mit Abtrennung des Hypothalamus (---) und eines durch Luftinjektion getöteten Kaninchens (—) während 12stündigen Aufenthalts in einer T_a von 19° .

während die Hyperthermie durch einen „Reiz“ zustande komme. Man wäre dann aber gezwungen anzunehmen, daß einige Operationen „reizlos“ verlaufen, andere nicht usw. — kurz man wäre in demselben Dilemma, indem man sich in der Physiologie immer befindet, wenn man unbekannte Phänomene mit Reizerscheinungen erklären will.

Nehmen wir aber selbst an, daß die Hypothermie als eigentliches Ausschaltungssymptom zu gelten hat, so berechtigen uns unsere Versuche keineswegs, von einer „Poikilothermie“ zu sprechen, wie dies *Iseenschmid* und viele andere getan haben. Schon in einer früheren Arbeit wurde darauf hingewiesen, daß das Verhalten der halsmarkdurchschnittenen Kanin-

chen direkt nach der Operation gegen einen völligen Verlust der Regulationsfähigkeit nach Abtrennung des Hypothalamus von der Peripherie spricht (*Thauer*⁷¹, S. 111). Für die Mittelhirntiere gilt dasselbe, denn 1. sank die T_i selbst bei den schlechtesten Tieren nicht kontinuierlich ab, wie das z. B. bei einem erwärmten Frosch der Fall ist. Man braucht sich dazu nur die strichpunktierte Kurve der Abb. 5 anzusehen, die deutlich zeigt, wie nach einem anfänglichen Temperatursturz auf $31,1^\circ$ die Gegenregulation einsetzt (die gestrichelte Kurve ist in dieser Richtung nicht zu verwerten, da bei diesem Tier wegen der dazwischen liegenden Nacht nur die Anfangs- und Endtemperatur gemessen wurde); 2. lag selbst bei den Fällen mit der stärksten Hypothermie die T_i noch 10° über der T_a , ein Verhalten, auf das schon bei den Halsmarktieren hingewiesen wurde; und 3. spricht gegen eine Poikilothermie die auf Abb. 5 dargestellte Tatsache, daß die T_i eines durch intravenöse Luftinjektion getöteten Kaninchens bei Zimmertemperatur (19°) viel rascher

absank als die der operierten Tiere, die in bezug auf Unterkühlbarkeit die von uns beobachteten Extreme darstellten. In Wirklichkeit ist der Unterschied noch viel krasser, da das getötete Tier mehr wog als die beiden anderen (2250 gegen 1610 und 2080 g) und demnach schwerer auskühlbar sein mußte, und da außerdem die Abkühlung des toten Kaninchens durch den fehlenden Kreislauf ganz wesentlich verzögert wurde. — Für eine wirkliche Poikilothermie liefern demnach selbst unsere extremsten Fälle im ganz akuten Versuch keinen Beweis.

Subakutes Verhalten. Etwas klarer als in den ersten Stunden und am ersten Tage wurden die Befunde, wenn die Tiere die Nacht nach der Operation überstanden hatten, obwohl auch dann noch die verschiedensten, zum Teil noch unbekanntenen Faktoren den Temperaturverlauf beeinflussten. Ein eindringliches Beispiel dafür, wie anders sich ein Tier im späteren Verlauf verhalten kann, als nach den ersten postoperativen Stunden zu erwarten ist, liefert die Abb. 6, die ohne weitere Erklärung verständlich ist und die noch einmal davor warnen soll, aus dem akuten Versuch zu weitgehende Schlüsse zu ziehen.

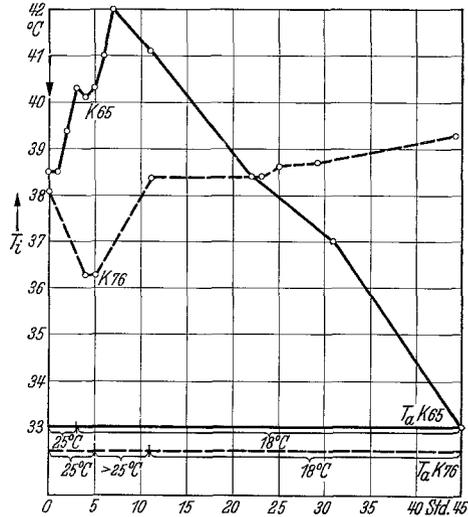


Abb. 6. T_i 2er Kaninchen nach Abtrennung des Hypothalamus in den ersten 2 Tagen nach der Operation (↓).

Man darf nun aber nicht annehmen, daß etwa der rechte Teil der Kurven der Abb. 6 schon ein endgültiges Bild liefert, daß man daraufhin schon die Entscheidung über den Grad der Regulationsfähigkeit fällen dürfte. Dafür nur ein Beispiel:

Im Fall 138 (Tabelle 2) finden wir in den ersten 3 Stunden nach der Operation ein Absinken der T_i bei einer T_a über 21° (das Tier war bei 21° noch leicht zugedeckt), während am nächsten Tage (26.—28. Stunde) 21° ohne Decke genügten, um die T_i von 38,9 auf 39,8° ansteigen zu lassen. Bis dahin wäre es einfach — man brauchte als Erklärung nur eine bereits eingetretene Besserung des Regulationsvermögens anzunehmen. Daß dies jedoch nicht stimmt, lehrt uns das Verhalten zwischen der 62. und 70. Stunde, in welchem Zeitraum trotz nun erhöhter T_a (22—24°) die T_i wieder absank, um erst weitere 9 Stunden später bei derselben T_a endgültig konstant zu bleiben.

Wenn wir die Beobachtungen an zahlreichen Tieren zusammennehmen, so bleibt uns nur eine Erklärungsmöglichkeit, nämlich die, daß nur die letzte Besserung (Konstantbleiben der T_i gegenüber vorhergehendem Absinken bei 22—24°) als wahre Zunahme des Regulationsvermögens zu betrachten ist, während die

normalen Temperaturen bei einer T_a von 21° zwischen der 26. und 28. Stunde, denen später ein Absinken der T_i bei noch höherer T_a folgte, nur durch das Fortbestehen einer akuten hyperthermischen Reaktion zu erklären sind. Zwischen der 36. und 62. Stunde (s. Tabelle) muß diese Reaktion abgeklungen sein, wodurch die scheinbare Verschlechterung des Regulationsvermögens im späteren Versuch (62. bis 70. Stunde) vorgetäuscht wurde.

Zu den Faktoren, die in den ersten Tagen nach der Operation das Verhalten der Tiere so mannigfaltig beeinflussen, daß eine Analyse nur unter großen Schwierigkeiten möglich ist, gehört der Einfluß, den die

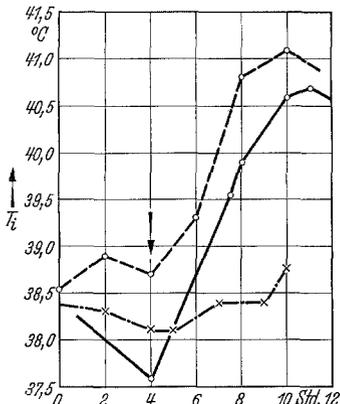


Abb. 7. T_i 2er Kaninchen (—•—) mit Hirnstammdurchschneidung wenige Tage nach der Operation nach Schlundsondenfütterung (\downarrow). —•—: T_i des einen der beiden Kaninchen (—•—) im Nüchternversuch. T_a zu —•—: 20° , T_a zu —•—: 25° .

Ernährung auf die Körpertemperatur ausübt, und der schon von *Izenschmid* und *Krehl*³⁸ beschrieben worden ist. Ähnlich wie bei den Halsmarktieren (*Thauer*⁷¹, S. 118) haben wir in vielen — nicht in allen Fällen 1—2 Stunden nach der Fütterung (Schlundsonde) einen Anstieg der T_i beobachtet, die nach 3—6 Stunden ihr Maximum erreichte, um dann relativ rasch wieder abzusinken. Zunahmen der T_i um $1,5$ — 2° gehörten dabei durchaus nicht zu den Seltenheiten — allerdings nur, wenn ohne Fütterung die T_i bei der entsprechenden T_a konstant geblieben und nicht abgesunken wäre (s. Abb. 7). Tiere, die bei einer bestimmten T_a in nüchternem Zustand eine starke Hypothermie aufwiesen, konnten auch durch Fütterung nicht zur Temperaturkonstanz gebracht werden. Es ist demnach nicht so — wie es von manchen Autoren angenom-

men wird — daß man durch Fütterung allein „kaltblütige Tiere“ in „warmblütige“ verwandeln kann — wenn auch durchaus gefordert werden muß, daß bei den Regulationsversuchen der Nahrungsfaktor berücksichtigt wird. Wir haben deshalb stets bei allen wichtigen Versuchen die Tiere lange vorher nüchtern gehalten (bis zu 24 Stunden), genau so, wie wir alle Belastungs- und Fieberversuche bei normalen prinzipiell in nüchternem Zustand ausführen.

2. Chronische Versuche.

a) Verhalten der Körpertemperatur in Abhängigkeit von der Außentemperatur.

Schon bei der Besprechung der subakuten Versuche haben wir auf Ansätze zur Besserung des Wärmeregulationsvermögens hingewiesen — weitere Belege dafür, daß tatsächlich schon im Verlauf der ersten Tage eine ganz deutliche Erholung eintritt, liefert die Tabelle 2.

Wieviel interessanter aber gestaltet sich das Bild, wenn die Tiere über diese Zeit hinaus am Leben bleiben! Um ein paar typische Verlaufsförmungen herauszugreifen und damit ein Eingehen auf viele Einzelheiten zu vermeiden, bringen wir im folgenden die Krankengeschichten nebst Sektionsprotokollen von 3 Kaninchen, die die völlige Abtrennung des Hypothalamus 5, 44 und 30 Tage überlebt haben.

Kaninchen 68, ♀, 1610 g. 20. 5. 35, 14—15 Uhr 30 Min. Operation in Percoctonnarkose. Temporäre Carotidenunterbindung, Durchschneidung des Hirnstamms von links oben an der Grenze zwischen vorderen Vierhügeln und Thalamus. Nach der Operation T_i 36,7°. Von 15 Uhr 30 Min. bis 20 Uhr im Thermostaten bei

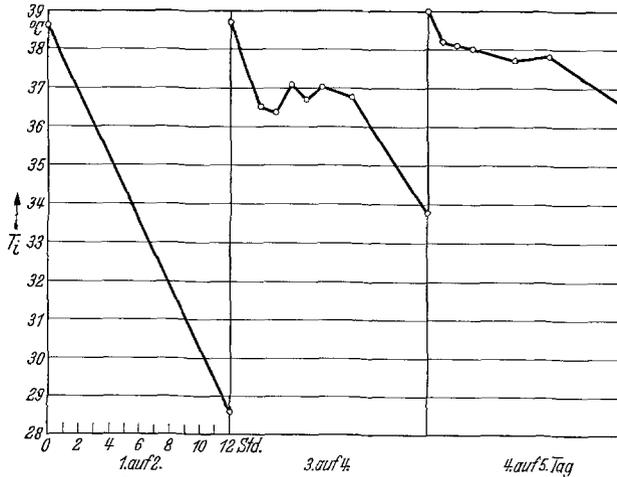


Abb. 8. T_i des Kaninchens 68 in 12- bzw. 13stündigen Abkühlungsversuchen (T_a 19°) in den ersten 5 Tagen nach der Hirnstammdurchschneidung caudal vom Zwischenhirn.

26°, darauf Anstieg der T_i von 36,7 auf 38,6. 20 Uhr: Kaninchen liegt noch ganz schlaff auf der Seite. Wegen befürchteter hyperthermischer Reaktion um 20 Uhr in 19° verbracht. Nach 12 Stunden T_i 28,6. 21. 5. 35 8 Uhr: Immer noch schlaffe Seitenlage, Atmung schlecht. Wieder in T_a von 26—27°. Weiteres Temperaturverhalten s. Tabelle 2 und Abb. 8. Ernährung durch Schlundsonde. 22. 5. 35: Immer noch Seitenlage. 23. 5. 35 8 Uhr, also 3 Tage nach der Operation, setzt sich das Tier auf und bleibt in normaler Hockstellung, nur Kopf etwas nach rechts gesenkt. Atmung jetzt gut. 24. 5. 35 20 Uhr: Bauch stark aufgetrieben und gespannt. T_i 41,1. 21 Uhr 30 Min. T_i 41,2! 25. 5. 35 8 Uhr: Tot aufgefunden.

Sektion. Bauch stark aufgetrieben, große Magenperforation an der Ventralseite des Magens links nahe der großen Krümmung*. Gehirn: Histologische Untersuchung s. Abb. 9. Das Großhirn links bis auf einen kleinen basalen Rest entfernt. Die Hirnstammverletzung (Operationsschnitt) beginnt oben im rostralsten Abschnitt des Corpus quadrigeminum anterior sinister und erreicht die Basis unmittelbar vor der Austrittsstelle der Nn. oculomotorii. Der Schnitt geht durch die caudalste Kuppe des Corpus mamillare hindurch, hier links den Hirnschenkel in ganzer Ausdehnung, rechts bis etwa zur Mitte treffend. Diagnose: Vollständige Abtrennung des Hypothalamus im caudalen Abschnitt des Corpus mamillare.

* Über diesen Befund, der in mehreren Fällen erhoben wurde, wird an anderer Stelle berichtet werden (s. auch Thauer², S. 133).

Kaninchen 89, ♂, 2350 g. 19. 8. 35 12—12 Uhr 30 Min 1. Operation. Freilegung des Hirnstamms links von oben her, Durchtrennung links zwischen Vierhügel und Thalamus bis zur Basis. 26. 8. Abkühlungsversuch: Nach 8 Stunden Aufenthalt in 5° T_i 37,8. — 24. 10. 35, 2080 g. 9—10 Uhr 2. Operation: Freilegung des Hirnstamms rechts, daraufhin Durchschneidung wie links, Schnitt wird etwas

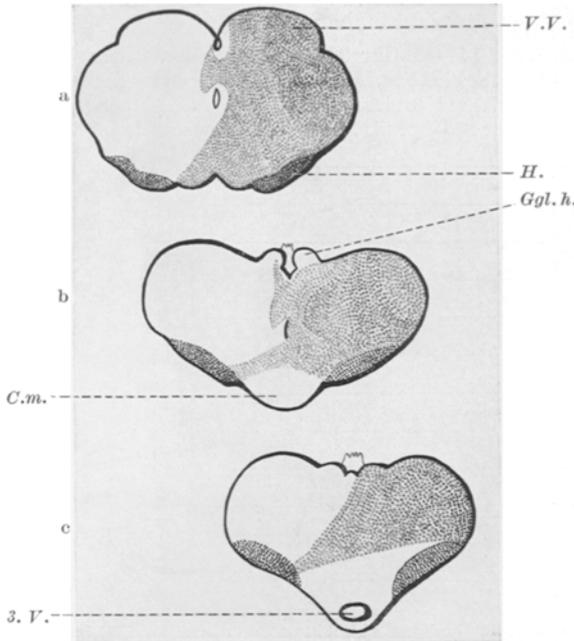


Abb. 9 a—c. Halbschematische Zeichnungen 3er histologischer Schnitte des Hirnstamms von Fall 68 (a am weitesten caudal, c am weitesten rostral). Punktierte Fläche: Zerstörte Partien. Der Schnittverlauf ist aus den 3 Zeichnungen durch Projektion der punktierten Flächen auf eine Ebene zu rekonstruieren. Die basalen, weißen Flächen auf Schnitt b und c liegen vor der Durchschneidungsebene. Die Abbildung zeigt, daß der Schnitt die von *Isenschmid* zur Ausschaltung der WR. geforderte Ausdehnung besitzt. (V.V. Vordere Vierhügel; H. Hirnschenkel; Ggl. h. Ganglion habenulae; C.m. Corpus mamillare; 3. V. 3. Ventrikel.)

(Unter Zugrundelegung des Atlas von *Winkler-Potter*.)

zustandes, dabei auch geringe Abnahme des Regulationsvermögens. 7. 12.: Wegen starken Marasmus getötet.

Sektion. Innere Organe ohne besonderen Befund. Gehirn: Histologische Untersuchung (s. Abb. 12): Großhirnhemisphären zum großen Teil entfernt. Im Gebiet der Austrittsstelle des N. III links der ganze Hirnstamm einschließlich der Hirnschenkel in breiter Zone völlig zerstört. Rechts beginnt die Verletzung basal im hintersten Teil des Corpus mamillare, hier den ganzen Hirnstamm einschließlich des Hirnschenkels durchschneidend, und zieht sich etwas nach rostral und dorsal, wodurch die Wanderung der Verletzung auf den beigegebenen schematischen

über die Mittellinie in das Gebiet der ersten Operation hinein ausgedehnt. Temperaturverlauf nach der 2. Operation siehe Tabelle 2 und Abb. 10. 24. 10.: Ab und zu ein Versuch, sich aufzusetzen. Dabei Körper in Normalstellung, Kopf nach links hinten gewendet. Fällt schon nach wenigen Sekunden wieder nach links um. Legt man das Tier aus der Sitzstellung wieder hin, so bleibt es auf der Seite liegen. 29. 10.: Jetzt mehr Neigung nach rechts umzufallen, sitzt im Thermostaten immer rechts angelehnt. Kopfstellung wieder symmetrisch, doch liegt Kopf mit dem Unterkiefer fest auf dem Boden auf. Keine Spontanbewegungen. Auf Reiz Vorwärtsspringen mit starker Streckung der Extremitäten. 1. 11.: Kaninchen wird zum ersten Male frei sitzend im Stalle vorgefunden. 3. 11.: Auch der Kopf wird jetzt längere Zeit frei in die Höhe gehalten. Das Tier kaut und schluckt zum ersten Male einige Streifen Grünkohl, die ihm weit nach hinten in den Rachen geschoben werden. Pupillenreflexe fehlen beiderseits, totale Blindheit. 14. 11.: Filmaufnahme siehe Abb. 11. Tier wird jetzt regelmäßig durch tiefes Einschieben des Futters in den Rachen ernährt. Ab 30. 11. zunehmende Verschlechterung des Allgemein-

Skizzen der histologischen Schnitte zu verstehen ist. Diagnose: Vollständige Durchtrennung des Hirnstamms an der Grenze zwischen Zwischen- und Mittelhirn.

Kaninchen 138, ♀, 2450 g.
 5. 2. 37 vorbereitende Fadenoperation von links (s. Methodik). Danach keine WR.-Störungen, keine Haltungsanomalien usw. 18. 2.: Faden etwas angezogen. Darauf Pupillenreflex rechts und links —; bei 20° Ta anfänglich Senkung der T_i auf 36,5, dann spontaner Wiederanstieg zur Norm. Fütterung mit Schlundsonde erforderlich. 19. 2.: 9 Uhr bei Ta von 14° T_i 38,1. 20. 2.: Bei Ta von 14° 33,2. 22. 2.: Bei Ta von 20° normale T_i . 23. 2.: 10 Uhr Faden ganz angezogen. Temperaturversuche der ersten 4 Tage siehe Tabelle 2. 23. 2.: 18 Uhr vergebliche Aufrichtungsversuche. 24. 2.: Sitzt manchmal in normaler Haltung, fällt aber häufig nach links um. Keine Starreerscheinungen. 2. 3.: Fällt immer noch sehr häufig um, richtet sich aber sofort wieder auf. Ab 5. 3. gutes Regulationsvermögen bei Zimmertemperatur (19—20°), das bis zum Tode am 30. Tage anhält. Das Tier sitzt jetzt immer aufrecht, nur der Kopf ist etwas nach links geneigt. 25. 3.: Exitus nach Injektion von 1 cem Pyrifur Stärke VII (s. später unter Fieber, S. 504).

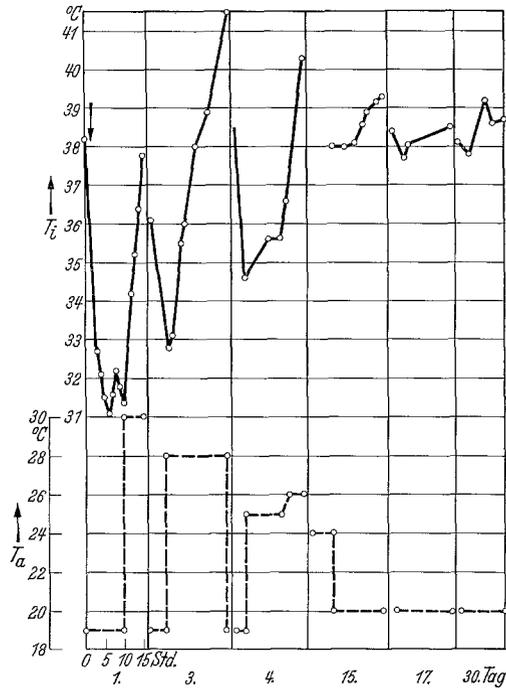


Abb. 10. T_i des Kaninchens 89 bei Herabsetzung der T_a (— —) am 1., 3., 4., 15., 17. und 30. Tag nach der Operation (↓).

Sektion. Innere Organe makroskopisch o. B. Gehirn: Makroskopischer Befund siehe Abb. 13. Histologisch: Vom linken Großhirn fehlen große Teile, während rechts das Großhirn stark abgeplattet und nach links verzogen ist. Durch den Hirnstamm zieht sich eine Verletzung von links hinten unten (etwa caudalster Teil des Corpus mamillare) nach rechts, und zwar ist der rechte Hirnstamm vom Infundibulum ab nach rückwärts bis zum Mittelhirn hin zerstört, während links der vor der Durchschneidungsebene liegende Thalamusabschnitt noch besser erhalten ist. Bis weit in das Mittelhirn hinein ist an der Basis einschließlich der P. pedunculi keine normale Zell- und Faserstruktur zu erkennen. Diagnose:

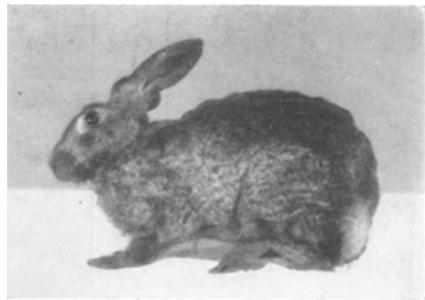
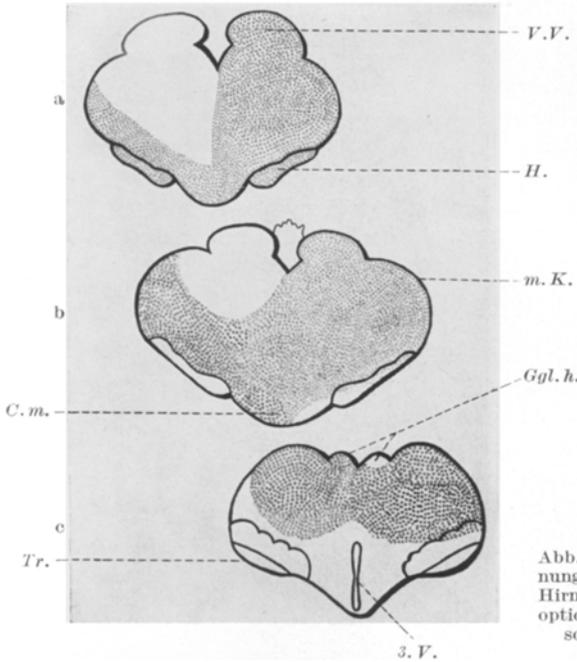


Abb. 11. Kaninchen 89, 22 Tage nach der vollständigen Durchschneidung des Hirnstammes caudal vom Zwischenhirn.

Vollständige Durchtrennung des Hirnstammes im rostralsten Bereich des Mittelhirns und caudalsten Bereich des Zwischenhirns.



Wir haben diese Protokolle etwas ausführlicher mitgeteilt, weil wir zeigen wollten, wie sehr die Besserung des Allgemeinzustandes und der somatischen Leistungen mit der Wiederkehr des Regulationsvermögens Hand in Hand geht. Diese haben wir bei allen Tieren beobachtet, die die ersten 4 Tage überhaupt überlebten (Kaninchen 68, 89, 126, 128 und 138). Mitunter jedoch sahen wir auch schon bei den Kaninchen eine (nicht auf Wärmestich-

Abb. 12 a-c. Halbschematische Zeichnungen 3er histologischer Schnitte des Hirnstammes von Fall 89 (*Tr.* Tractus opticus; *m.K.* medialer Kniehöcker; sonstige Abkürzungen und nähere Beschreibung s. Abb. 9).

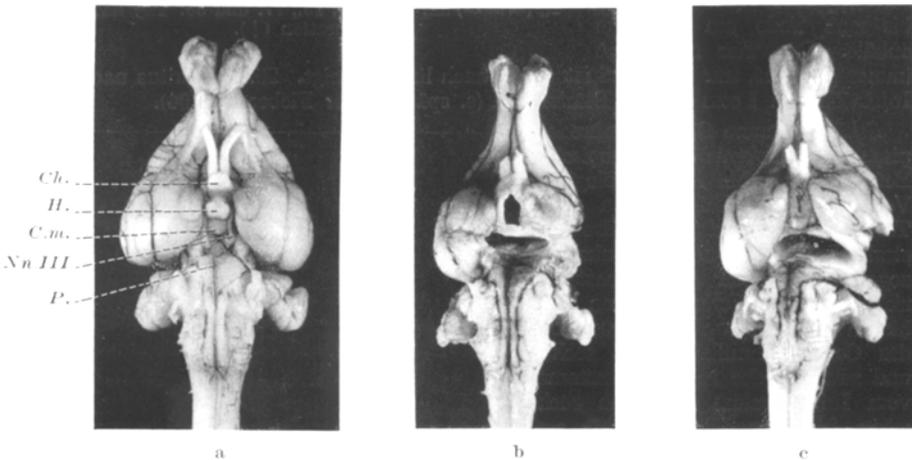


Abb. 13 a-c. Ventralseite des Gehirns a) eines normalen Kaninchens, b) von Fall 126, c) von Fall 138. (*Ch.* Chiasma; *H.* Hypophyse; *C.m.* Corpus mamillare; *Nn. III.* Nervi oculomotorii; *P.* Pons.)

effekt beruhende scheinbare) Besserung eintreten, die innerhalb der ersten 4 Tage starben (Kaninchen 65, 76 und 130).

Vergleicht man das Tempo der Erholung bei den chronischen Fällen, so kommt man zu weitgehend übereinstimmenden Zeiten, ähnlich, wie wir es bei den Halsmarktieren erlebt haben: Etwa vom 3. Tage ab ließ sich bei Abkühlungsversuchen eine verstärkte Gegenregulation feststellen, und von da an nahm die Widerstandsfähigkeit gegen niedere (und auch höhere) Außentemperaturen kontinuierlich zu, bis schließlich zwischen dem 10. und 14. Tage die Tiere so weit erholt waren, daß sie dauernd bei Zimmertemperatur gehalten werden konnten, ohne zu unterkühlen. Und ebenfalls in Übereinstimmung mit den Beobachtungen bei Halsmarkkaninchen haben wir nach Ablauf der ersten 2—3 Wochen bei den noch länger lebenden Tieren keine weitere Zunahme des einmal erreichten Regulationsgrades mehr gesehen. Ob eine solche bei viel längerer Lebensdauer noch möglich gewesen wäre, läßt sich bis jetzt nicht entscheiden.

Die tiefsten Temperaturen, die ohne Störungen der Körpertemperatur ertragen werden konnten, waren 14—15°, die höchsten 28—30°. Ein Tier mit einer solchen Regulationsbreite, mit der Fähigkeit, seine Körpertemperatur 25° über der Außentemperatur zu halten, kann man nicht poikilotherm nennen — eine solche Leistung ist ohne die Annahme undenkbar, daß andere Teile des Organismus für das verloren gegangene „Zentrum“ einspringen können.

Außer in bezug auf das Ausmaß der Regulationsfähigkeit unterschieden sich die operierten Tiere auch dadurch von den normalen, daß ihre Einstellung auf eine veränderte T_a häufig träger erfolgte. Meist trat — bei Erniedrigung der T_a — zunächst eine geringe Senkung der T_i ein, die sich aber nach einiger Zeit wieder spontan ausglich, so daß die T_i am Ende eines mehrstündigen Abkühlungsversuchs höher war als nach der ersten oder zweiten Stunde, trotzdem das Tier weiter nüchtern gehalten und auch sonst nichts an den Außenbedingungen geändert wurde (s. *Thauer*⁷¹, S. 116). Ähnliches war bei Erwärmung zu beobachten.

Ein wichtiger Unterschied gegenüber normalen Tieren bestand auch darin, daß das Maß der Regulationsfähigkeit weitgehend von dem Zustand des Tieres abhing. Gewiß beobachtet man auch bei normalen Kaninchen bei schwerem Durchfall oder ähnlichen Senkungen der T_i auf 30° und noch tiefer — aber im allgemeinen beeinflussen diese krankhaften Störungen die Resistenz normaler Kaninchen nicht so weitgehend, wie dies bei unseren Tieren der Fall war, bei denen man — nach Wiedererlangung der Regulationsfähigkeit — allein auf Grund einer plötzlich auftretenden Hypothermie mit ziemlicher Sicherheit eine schlechte Prognose stellen konnte. Zu betonen ist allerdings, daß sich auch hier keine Gesetze aufstellen lassen, denn es wurde auch beobachtet, daß Tiere mit abgetrenntem Hypothalamus trotz schlechten Befindens zäh ihren einmal erreichten Regulationsgrad festhielten.

Wir haben damit aufgezeigt, worin sich unsere operierten Kaninchen von poikilothermen und worin sie sich von normalen unterschieden. Die

weitere, aber erst sekundäre Frage ist die, ob Tiere ohne Zwischenhirn das Ziel einer konstanten Körpertemperatur auf demselben Wege und mit denselben Mitteln erreichen wie nicht operierte Kaninchen. — Für halsmarkdurchschnittene Hunde und Katzen hat *v. Issekutz*^{41, 42} den Mechanismus aufgeklärt. Trotzdem seine Tiere während des Abkühlungsversuches Temperatursenkungen aufwiesen, zeigten sie wenige Tage nach der Operation eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches, d. h. ein Funktionieren der chemischen WR. Es ist auf Grund dieser Versuche wohl anzunehmen, daß unsere Tiere, die darüber hinaus ihre T_1 konstant hielten, erst recht über die Möglichkeit der Steigerung der Wärmebildung verfügten.

Wieweit bei operierten Kaninchen außer der eigentlichen chemischen WR eine Steigerung der Wärmebildung durch Muskelzittern einem Absinken der T_1 entgegenwirken kann, läßt sich nur schwer beurteilen, da auch normale Kaninchen bei starker Abkühlung nur sehr selten, und wenn, nur sehr schwach zittern.

Dagegen ließ sich einwandfrei beobachten, daß die ihres WZ beraubten Kaninchen zum mindestens noch einen Teil der Mechanismen in Gang setzen konnten, die die Wärmeabgabe steuern. So kontrahierten sich die Ohrgefäße bei Abkühlung, um sich bei Steigerung der T_a zu erweitern, und auch Erhöhung der Atemfrequenz bei drohender Überhitzung haben wir im chronischen Versuch beobachten können, während frisch operierte Tiere eine ausgesprochene Monotonie der Atmung — unabhängig von der T_a — aufwiesen, es sei denn, daß infolge von epileptischen Anfällen oder sonstigen akuten Schädigungen des Atemzentrums die Atemfrequenz prä mortal in die Höhe schnellte.

Wir sehen also, daß nach den bisherigen Beobachtungen keinerlei Grund vorliegt, dem Kaninchen mit abgetrenntem Hypothalamus die Fähigkeit abzuspreehen, die einzelnen Wärmeabgabemechanismen zu betätigen (Schweißsekretion fehlt auch bei normalen Kaninchen, da sie keine Schweißdrüsen besitzen (*Durig*¹⁴).

Abschließend stellen wir demnach fest, daß *nach Durchschneidung des Hirnstammes hinter dem angenommenen WZ die WR nicht verloren geht.*

β) Beobachtungen über Fieberfähigkeit.

Fieber und WR sind so eng miteinander verknüpft, daß man seit jeher das Fieber auf eine Schädigung oder Reizung desjenigen Zentrums zurückführt, das unter normalen Umständen die Konstanthaltung der Körpertemperatur gewährleisten soll. Damit stimmt überein, daß nach Ausschaltung des WZ im akuten Versuch gleichzeitig ein Verlust der WR und der Fieberfähigkeit gefunden wurde.

Bei dieser engen Bindung beider Funktionen aneinander und auf Grund früherer Erfahrungen an Halsmarktieren war zu erwarten, daß auch bei den Mittelhirnkaninchen die Wiederherstellung des Regulations-

vermögens mit einer Wiederkehr der Fieberfähigkeit einherging. Leider ist die Frage nicht ganz so leicht zu entscheiden, denn 1. haben Mittelhirnkaninchen ebenso wie Halsmarktiere häufig schon normalerweise größere tägliche Temperaturschwankungen als nichtoperierte Tiere, so daß die Bewertung von Temperatursteigerungen manchmal sehr schwer ist; 2. ist die Injektion eines Fiebermittels bei den in ihrer ganzen Vitalität reduzierten Tieren ein lebensgefährlicher Eingriff, den wir möglichst weit hinausschoben, da es uns zunächst vor allem darauf ankam, die Tiere, solange es irgend ging, am Leben zu erhalten. So kam es, daß uns mehrere Tiere starben, ohne daß an ihnen ein Fieberversuch angestellt wurde.

Dennoch glauben wir auf Grund von 3 einwandfreien und kritisch ausgewerteten Beobachtungen den sicheren Beweis dafür in Händen zu haben, daß Kaninchen mit Abtrennung des Hypothalamus zu fiebern vermögen.

Kaninchen 68. Wie aus der Krankengeschichte dieses Tiere auf S. 497 hervorgeht, wurde bei ihm am Abend vor dem Tode, mehrere Stunden nach der letzten Schlundsonde, ein stark aufgetriebener und gespannter Bauch festgestellt, und gleichzeitig wurde eine T_1 von $41,2^{\circ}$ gemessen (T_a 21°). Am anderen Morgen war das Tier tot. Bei der Sektion wurde, wie schon berichtet, eine große Perforation des Magens und ausgetretener Mageninhalt in der Bauchhöhle gefunden. Die außergewöhnliche Temperatursteigerung war sicher nicht auf die 6 Stunden vorher verabreichte Schlundsonde zurückzuführen, da an den vorangehenden Tagen dieselbe Fütterung zu keiner Temperaturerhöhung ähnlichen Ausmaßes geführt hatte.

Kaninchen 126 (s. Abb. 14). Dieses Tier, das die Operation 23 Tage überlebte, haben wir bei den chronischen Versuchen bisher nicht eingehend besprochen, da es ein sehr merkwürdiges, schwer zu deutendes Krankheitsbild bot. Es war am 5. 1. 37 nach der Fadenmethode operiert worden, und nach mehrmaligem Anziehen des Fadens am 14., 20. und 28. 1., 15. und 18. 2. war am 23. 2. 37 die Durchtrennung vollendet worden. Nachdem schon bei den ersten Etappen ab und zu vorübergehende Hyper- und Hypothermien aufgetreten waren, wurde nach dem letzten Anziehen des Fadens eine stärkere Unterkühlbarkeit beobachtet, wie aus Tabelle 2 zu ersehen ist. Diese Tabelle zeigt aber auch schon den Beginn der Besserung, die am 4. Tag einsetzte und die, ebenso wie bei den anderen Tieren, allmählich zunahm, bis am 9., 10. Tage der Aufenthalt in Zimmertemperatur möglich wurde. Etwa gleichzeitig setzten eine Reihe krankhafter Erscheinungen ein: Aus der Nase entleerten sich große Mengen eitrigen Sekretes und aus dem Darm gallertig-blutiger Schleim, so daß das Bestehen einer infektiösen Erkrankung angenommen werden mußte. Nimmt man dazu die in Abb. 14 wiedergegebenen Temperaturkurven von 4 Tagen aus dieser Periode, so wird man an der Tatsache der Fieberfähigkeit dieses Tieres nicht mehr zweifeln. — Man könnte einwenden, daß die hohe Temperatur am Ende des 10. Tages auf die vorhergehende Schlundsonde zurückzuführen ist. Ganz richtig — aber wie erklärt man dann die T_1 von $40,4$ und $40,1$ am selben Tage um 16 und 18 Uhr, zu welchem Zeitpunkt das Kaninchen seit 24 Stunden nüchtern war? Und wie die hohe Temperatur am Morgen des 11., 13. und 14. Tages mit Nüchternvorperioden von ebenfalls 15—24 Stunden? Diese Kurve ist auch deshalb interessant, weil sie in jeder Beziehung vor zu schematischen Erklärungen warnt: Man könnte uns z. B. einwenden, das relativ gute Bestehen des Abkühlungsversuches am 11. Tage (nach $12\frac{1}{2}$ Stunden Aufenthalt bei 14° T_1 $39,3!$), vor allem der Wiederanstieg der T_1 zwischen 14 Uhr 30 Min und 17 Uhr sei durch die unterstützende

Wirkung der beiden Schlundsonden um 9 Uhr 30 Min. und 17 Uhr zu erklären. Wie wird aber dann der spontane Wiederanstieg der T_i am 10. Tage (12—16 Uhr) in nüchternem

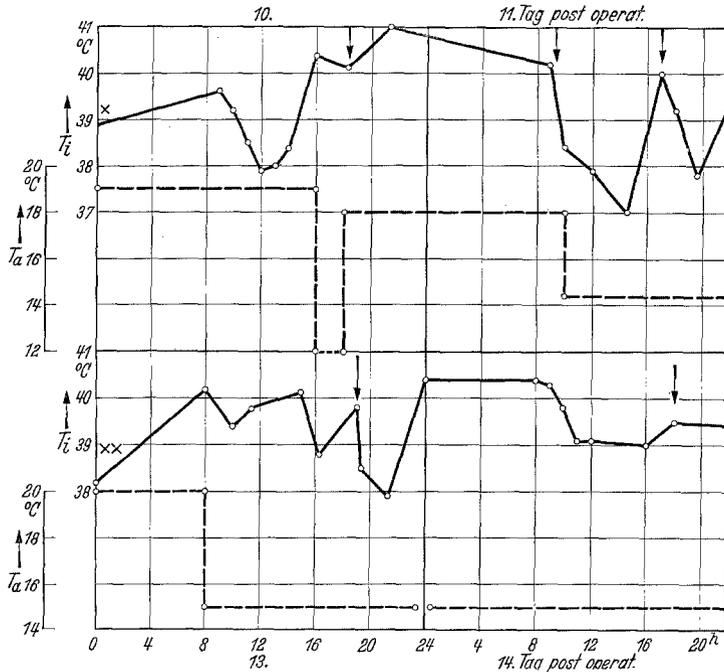


Abb. 14. T_i (—) von Kaninchen 126 bei verschiedener T_a (---) am 10., 11., 13. und 14. Tag nach der völligen Anziehung des Fadens (s. Text). \downarrow Schlundsonde. \times Nüchtern seit 6 Stunden. $\times \times$ Nüchtern seit 5 Stunden.

Zustand und das noch bessere Bestehen des viel längeren Abkühlungsversuches am 13. und 14. Tage mit einer ebenfalls 24stündigen Nüchternperiode verständlich?

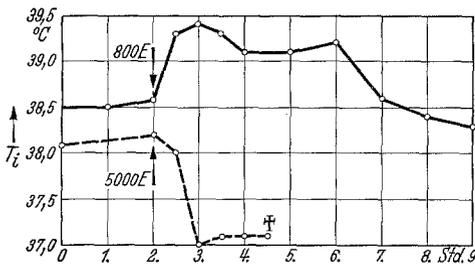


Abb. 15. T_i von Kaninchen 138 nach intravenöser Injektion von 800 Einheiten Pyrifal (—) und (2 Tage später) nach 5000 Einheiten (---). T_a 19°.

Kaninchen 138 (Protokoll s. S. 499). Bei diesem Tier haben wir am 28. und 30. Tage nach vollkommener Anziehung des Fadens Pyrifal intravenös injiziert, und zwar am 1. Tag 800, am 2. 5000 Einheiten (s. Abb. 15). Wir haben schon

* S. Anmerkung S. 489.

Dieses Tier ist auch deshalb interessant, weil es nach der Operation eine Enthirnungsstarre zeigte, die mit geringen Schwankungen bis zum Tode nach 23 Tagen anhält*.

Die Sektion ergab eine vollkommene Vereiterung der Nasennebenhöhlen. Am Darm waren makroskopisch keine Veränderungen mehr nachweisbar. Die histologische Untersuchung des Gehirns ergab eine vollkommene Abtrennung des Vorderhirns vom Mittelhirn mit weitgehender Zerstörung der vorderen Mittelhirnpartien (s. auch Abb. 13).

anfänglich darauf hingewiesen, daß man die erhaltenen Kurven äußerst kritisch bewerten muß; aber trotz allem fühlen wir uns berechtigt, den, wenn auch nur relativ geringen Temperaturanstieg nach der 1. Injektion als Fieber aufzufassen. Dafür spricht 1. die Tatsache, daß dieses Kaninchen in dieser Periode in nüchternem Zustand *ohne* Pyrifer keine Steigerung der T_i über die Morgentemperaturen, im Gegenteil, eine geringe Senkung aufwies, 2. der zeitliche Zusammenhang mit der Injektion, 3. der weitere Verlauf, das Plateau, der lytische Abfall und die Rückkehr zum Ausgangswert nach 5—6 Stunden — alles Erscheinungen, wie wir sie bei normalen Kaninchen kennen — und 4. die Tatsache, daß bei einer wesentlichen Steigerung der Dosis eine negative Reaktion mit Exitus eintrat, denn das Tier war in einem so guten Zustand, daß es ohne die Injektion sicher noch nicht gestorben wäre. Solche negativen Temperaturreaktionen sind bei sehr schweren Infektionen und mangelhafter Abwehrkraft des Organismus, die wir in unserem Falle wohl annehmen dürfen, hinlänglich bekannt.

Wir schließen demnach aus diesen 3 Fällen, daß die Fieberfähigkeit nach Abtrennung des Zwischenhirnes erhalten bleibt.

γ) Sonstige Beobachtungen.

Es ist nur selbstverständlich, daß die Beobachtung so lange überlebender Tiere außer den Erscheinungen der Besserung der Wärmeregulationsfähigkeit manches bot, was bisher unbekannt war oder auf Grund akuter Versuche in anderem Lichte erschien.

So fehlte im chronischen Versuch stets die vielbeschriebene, akut auch von uns beobachtete Glykosurie, die zu mancherlei Schlußfolgerungen Anlaß gegeben hat; so erlebten wir überraschende Befunde bei der histologischen Untersuchung der Gehirne von Tieren, die entweder Enthirnungsstarre oder normale Stehfähigkeit zeigten. Wir werden an anderer Stelle darüber berichten, vor allem auch über die Veränderungen am Magen-Darmkanal, über die eigenartigen Deformationen des Schädels nach einseitigen Operationen und manches andere.

II. Versuche mit Exstirpation des Groß- und Zwischenhirns*.

In der neuesten Auflage von *Meyer-Gottlieb*⁵³ steht: Aus den Versuchen von *Popoff* und *Thauer* „läßt sich keineswegs auf eine, ohne gemeinschaftliche, d. h. zentrale Steuerung mögliche, von peripheren Organen einzeln versorgte WR schließen, denn in allen derartigen Versuchen besteht der ungestörte Einfluß des nach der Operation langsam erhaltenen *zentralen* Thermoregulators auf die wirksamsten Werkzeuge der chemischen Regulation, auf die Hypophyse und Schilddrüse“.

Wer in manchen der jetzt vorliegenden Durchschneidungsfälle sich einmal das histologische Bild des „langsam erhaltenen zentralen Thermoregulators“ angesehen hat, der wird diesem „erhaltenen“ Organ nicht mehr allzu viel zutrauen, das häufig durch Blutungen und Mitverletzungen weitgehend zerstört ist. Trotzdem haben wir, um auch diesem Einwand zu begegnen, versucht, Tieren das ganze Groß- und Zwischenhirn bis zu den vorderen Vierhügeln und dem caudalen Rand des Corpus mamillare zu exstirpieren. Dieser Eingriff ist wegen seiner Größe mit einer noch

* An diesen Versuchen war Herr Med.-Prakt. *Jahn* beteiligt. Seine Mitarbeit, vor allem die nächtliche Wartung der Tiere, hat viel zum Gelingen der Versuche beigetragen.

höheren Mortalität als die Durchschneidung des Gehirns behaftet, so daß wir ihn meist in 2 Etappen ausführten — leider auch dann nicht mit großem Erfolg, denn alle zweizeitig operierten Tiere lebten nur 1—2 Tage. Das beste überhaupt beobachtete Kaninchen war einzeitig operiert worden. Auch dieses starb am 3. Tage nach der Exstirpation.

Tabelle 3. Temperaturverhalten von Kaninchen nach Exstirpation von Groß- und Zwischenhirn bzw. von Groß-, Zwischen- und Mittelhirn.

Nr.	Datum der Operation	Lebensdauer		Körperstellung*	Anfälle	Sektions- ergebnis Exstir- pierte Hirn- teile**	Verhalten der Rectaltemperatur					Bemer- kungen
		Tage	Stun- den				Zeit nach der Operation in Stunden		T _a	Δ T _i		
							von	bis		von	bis	
81	26. 6. 35	< 1	5 ¹ / ₂	∅	+	G, Z	0	4	26	38,5	41,9	Operation zweizeitig Operation zweizeitig Operation zweizeitig Operation zweizeitig Operation zweizeitig Operation zweizeitig Operation zweizeitig Operation zweizeitig Operation zweizeitig Operation zweizeitig
83	13. 11. 35		> 12	∅	∅	G, Z	0	2 ¹ / ₂	20	35,1	31,3	
88	19. 11. 36	2		N	∅	G, Z	2 ¹ / ₂	12	27/29	31,3	38,5	
							4	11	20	38,2	38,2	
103	30. 9. 36		16	∅	∅	G, Z	23	28	17/19	38,8	39,5	
							6	8	19	38,4	37,9	
104	1. 12. 36		14	∅	+	G, Z	1 ¹ / ₂	8 ¹ / ₂	20/21	39,3	37,9	
105	7. 12. 36		15	∅	∅	G, Z	0	3 ¹ / ₂	20/21	38,2	35,8	
107	10. 12. 36	> 1		∅	∅	G, Z	0	5	20	38,2	38,5	
							6	14	20	38,5	38,4	
							22 ¹ / ₂	24 ¹ / ₂	20	37,3	37,6	
113	25. 11. 36	1	2	∅	∅	G, Z	1 ¹ / ₂	4	20	38,5	38,2	
							5	9 ¹ / ₂	20	38,5	38,5	
							10 ¹ / ₂	14 ¹ / ₂	19/20	38,6	38,5	
							20 ¹ / ₂	26 ¹ / ₂	20	38,4	38,9	
120	11. 11. 36		1	∅	∅	G, Z	0	1	20	?	41,3	
121	12. 11. 36	3		N	∅	G, Z	5 ¹ / ₂	8 ¹ / ₄	20	38,8	37,3	
							23	29	20	39,5	39,7	
							29	32	12	39,7	38,6	
							32 ¹ / ₂	42 ¹ / ₂	20	38,6	38,8	
123	18. 12. 36		2	E	∅	G, Z, M	0	1 ¹ / ₂	21	38,5	39,7	
127	7. 1. 37		3 ¹ / ₂	E	∅	G, Z, M	0	2	20	38,4	40,1	

Wenn also auch von chronischen Versuchen nicht die Rede sein kann und alle die Bedenken gelten, die wir bei Bewertung der akuten und subakuten Versuche hervorgehoben haben, so können wir doch auf Grund der Tabelle 3 mit einiger Vorsicht gewisse Schlüsse ziehen. Von den 12 Tieren haben 4 den ersten Tag überlebt (Fall 88, 107, 113 und 121), 8 sind am ersten Tage gestorben. Von diesen gingen die 4 kurzlebigen (Fall 81, 120, 123 und 127), von denen 2 vollkommene Dezerebrierungen nach mißlungenen anderen, sehr blutreichen Operationen waren, an Hyperthermie zugrunde, während die 4 anderen bei Zimmertemperatur eine Senkung der T_i aufwiesen. Die 4 Tiere dagegen, die 24 Stunden

* Abkürzungen wie Tabelle 1. — ** G Großhirn; Z Zwischenhirn; M Mittelhirn.

überlebten, haben ausnahmslos schon relativ kurze Zeit nach der Operation in mehrstündigen Versuchen bei Zimmertemperatur bewiesen, daß sie zum mindesten nicht poikilotherm waren.

Das am längsten lebende dieser Tiere war das Kaninchen 121 (Tabelle 3). In direktem Anschluß an die Exstirpation beider Hemisphären und des Thalamus bis zum vorderen Rand der vorderen Vierhügel setzte eine Temperatursteigerung ein — und schon nach einer halben Stunde hatte die T_i bei einer T_a von 20° $40,2^{\circ}$ erreicht. Überführung in 14° und wiederholte Pernoctoninjektionen bewirkten eine langsame Senkung der T_i auf $38,6^{\circ}$. Um das Tier zu schonen und über den Kollapszustand hinwegzubringen, wurde es daraufhin bis zum anderen Tage auf ein erwärmtes Operationsbrett aufgespannt und die T_i durch Ein- und Ausschalten der Heizeinrichtung konstant zwischen 38 und 39° gehalten. Nur einmal, zwischen der 5. und 8. Stunde, wurde das Kaninchen zur Prüfung seiner Regulationsfähigkeit in 20° gebracht, mit dem Erfolg einer Senkung der T_i von $38,8$ auf $37,3$ (s. Tabelle). Schon nach 24 Stunden (23.—29. Stunde) vermochte dieselbe T_a keine Senkung der T_i mehr hervorzurufen — eine Erniedrigung der T_a auf 12° war notwendig, um innerhalb 3 Stunden einen Abfall der T_i von $39,7$ auf $38,6$ zu bewirken. Über den nächsten 10stündigen Abkühlungsversuch unterrichtet die Tabelle. Sie zeigt uns das Anhalten eines guten Regulationsvermögens.

Von diesem Versuch an bis zum Tode sind die Temperaturen nur schwer zu verwerten, da das Tier in seinem Käfig im Freien stand und die T_a häufig wechselte. Immerhin kann man als positiven Befund buchen, daß in den letzten 12 Stunden vor dem Tode bei einer zwischen 17 und 11° schwankenden T_a die T_i nie unter $38,0^{\circ}$ absank — gewiß ein sehr beachtlicher Grad von Regulationsfähigkeit.

Am 3. Tage mittags trat nach einem kurzen Krampfanfall der Exitus ein, nachdem wenige Stunden vorher das Tier sich spontan aufgesetzt und normale Haltung angenommen hatte.

Die *Sektion* ergab eine Anfüllung der vorderen Schädelhöhle mit einer flüssigen, braunroten Masse. Nach vorsichtiger Ausspülung derselben mit physiologischer Kochsalzlösung bot sich das Bild, das auf der Photographie (Abb. 16) wiedergegeben ist. In der vorderen Schädelhöhle waren nur noch die mit Blutgerinnsel überzogenen vorderen Vierhügel zu erkennen. Rostral davon war die ganze Schädelhöhle leer — auf der Basis waren nur noch die beiden Nn. oculomotorii zu sehen, die noch mit dem Mittelhirn in Verbindung standen. Nach Freipräparieren wurde das Gehirn abermals photographiert (s. Abb. 17). Die nun vorgenommene histologische Untersuchung ergab keinerlei Reste von Hypothalamusgewebe mehr.

Dieser Fall zeigt uns, daß die Regulationsfähigkeit der Tiere mit Exstirpation des Thalamus nicht schlechter ist als die der Kaninchen

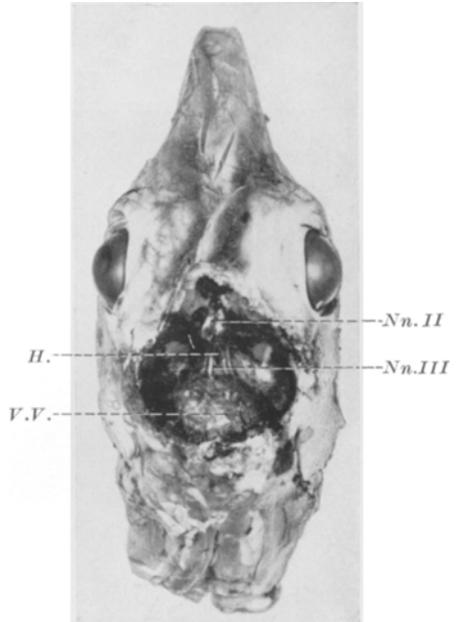


Abb. 16. Sektionspräparat von Kaninchen 121 (H. Hypophyse; V.V. Vordere Vierhügel; Nn. II Nn. optici; Nn. III Nn. oculomotorii).

mit einfacher Durchschneidung in den ersten postoperativen Tagen, ja, daß sie sogar besser sein kann. Wir wollen daran keine theoretischen Erörterungen schließen, die auf Grund dieses Ergebnisses sehr nahe liegen — nur glauben wir schon jetzt die Frage aufwerfen zu dürfen, ob nicht etwa bei der Durchschneidung und Zerstörung von Hirngewebe Stoffe entstehen können, die temperatursenkend wirken und die die Erholung der Tiere nach der Operation verzögern.

Man muß natürlich auch an die Möglichkeit denken, daß hyperthermische Reaktionen im Sinne des Wärmestiches die gute Regulationsfähigkeit vortäuschen (s. S. 495). Diese Erklärung ist nicht ganz von



Abb. 17 a u. b. Gehirn von Kaninchen 121. a Dorsalansicht, b Ventralansicht (P. Pons; sonst Abkürzungen wie Abb. 16).

der Hand zu weisen, wenn sie auch auf Grund der Gleichmäßigkeit der T_i während der Abkühlungsversuche (s. z. B. Fall 113, Tabelle 3) nicht sehr wahrscheinlich ist. Vor allem aber ist eines zu bedenken: Eine hyperthermische Reaktion, die die Wärmebildung eines Tieres so in die Höhe treibt, daß die T_i sich 10 Stunden lang etwa 20° über der T_a hält (Fall 121), ist mit der Annahme eines poikilothermen Zustandes nicht gut vereinbar, auch dann nicht, wenn man annimmt, daß das Ausmaß dieser Wärmeproduktionssteigerung oder Wärmeabgabebehemmung später etwas zurückgeht. Wir haben auch bei unseren Durchschneidungsversuchen immer gesehen, daß länger überlebende Tiere mit anfänglicher Hyperthermie und sekundärer scheinbarer Verschlechterung im späteren Verlauf zum mindesten den Regulationsgrad erreichten, der vor der „Verschlechterung“ bestand.

Die Versuche mit Exstirpation des Groß- und Zwischenhirns ergeben also, daß auch völlige Entfernung des Hypothalamus die WR nicht aufhebt.

Diskussion.

In seiner bereits zitierten Arbeit schreibt *v. Issekutz jun.*, daß die von *Popoff* und *Thauer* gemachte „Annahme einer peripheren Wärme-

regulierung als recht fraglich erscheine“. Ihm ist es vielmehr wahrscheinlich, „daß der an die zentrale Regulierung gewöhnte Organismus überhaupt nicht imstande ist, ohne diese längere Zeit am Leben zu bleiben“. Sein Einwand, der sich vor allem gegen die *Ausdeutung* der Befunde nach Halsmark-, Halssympathicus- und Vagusdurchschneidung richtet, nach welchen Eingriffen auch er eine Wiederherstellung der WR gefunden hat, gründet sich auf Versuche an Hunden, denen außer den erwähnten Durchschneidungen noch das Ganglion stellatum und Ganglion cervicale inferius exstirpiert wurde. Erst die Herausnahme dieser Ganglien soll nach seiner Ansicht die letzte sympathische Verbindung zwischen Zentrum und Peripherie zerstören und damit endgültig die WR aufheben (*v. Issekutz jun.*⁴²).

Als Beweis für seine Ansicht der ausschließlich zentralen Regulation und der Bedeutung der sympathischen Ganglien führt er folgende Beobachtungen an: Bei 3 Hunden, denen das Halsmark und *ein* Vagus durchschnitten, außerdem die Ganglien ein- oder doppelseitig exstirpiert waren, blieb die WR zunächst mehr oder weniger intakt. Die Durchschneidung des *zweiten* Vagus jedoch (bzw. diese Operation und die Exstirpation der Ganglien auf derselben Seite) hob die Regulationsfähigkeit auf, und diese kehrte auch bis zum Tode (nach 3—6 Tagen) nicht wieder. Im Gegensatz dazu blieb die WR bei einem Hund mit Halsmark- und beiderseitiger Vagus- und Halssympathicusdurchschneidung erhalten. Da die ersten 3 Hunde sich von dem letzteren nur dadurch unterschieden, daß bei ihnen auch die Ganglien exstirpiert waren, glaubt sich *v. Issekutz* dazu berechtigt, diese Ganglien für das Bestehenbleiben der Regulationsfähigkeit nach Halsmark-, Halssympathicus- und Vagusdurchschneidung verantwortlich zu machen.

Bei der Durchsicht seiner Versuche fällt auf, daß die Operation, die zum Verlust der WR führte, in jedem der 3 Fälle die Durchschneidung des 2. *Vagus* in sich schloß. Nun wissen wir aber von *v. Issekutz jun.*^{41, 42} selbst, daß mehrfach in seinen früheren Versuchen nach Halsmark- und einseitiger Vagusdurchschneidung die Durchtrennung des 2. *Vagus allein* genügte, um seine Tiere „poikilotherm“ zu machen. Auch wir haben (nach Veröffentlichung der Arbeit über Halsmarkdurchschneidungen) ein Kaninchen beobachtet, bei dem nach der Rückenmarksdurchtrennung die WR nicht verloren ging, nach dann vorgenommener subphrenischer Vagusdurchschneidung das Regulationsvermögen jedoch innerhalb 6 Tagen bis zum Tode des Tieres noch nicht wieder hergestellt war.

Da nun auf Grund von *positiven* Versuchen von *Thauer*⁷¹ und auch von *Issekutz jun.*⁴² — und nur diese sind ja entscheidend — nicht daran zu zweifeln ist, daß das Wärmeregulationsvermögen nach Halsmark- und Vagusdurchtrennung nicht auf die Dauer verloren geht, müssen wir den Schluß ziehen, daß die Wiederherstellung der WR nach Vagusdurchschneidung länger als 6 Tage dauern kann, bzw. daß es Tiere gibt,

bei denen (nach dem auch aus sonstigen Gründen lebensbedrohenden Eingriff) das Nervensystem aus irgendwelchen konstitutionellen oder auch anderen Ursachen die Umstellung nicht mehr oder nicht so schnell zu vollziehen vermag.

Da nun in den von *v. Issekutz*chen Versuchen die WR stets nach der 2. Vagusdurchschneidung zusammenbrach, *v. Issekutz* aber früher mehrfach über den Verlust der WR nach alleiniger Vagusdurchschneidung bei Halsmarktieren berichtete, scheint es uns etwas gewagt, die „Poikilothermie“ in seinen 3 Versuchen auf die mitexstirpierten Ganglien zurückzuführen.

Um dies zu beweisen, müßte *v. Issekutz* als Experimentum crucis bei einem Tier, das nach Halsmark- und Vagusdurchschneidung wieder reguliert, nach dieser Wiederherstellung die Ganglien exstirpieren und zeigen können, daß erst dann die WR endgültig zusammenbricht. Diesen Beweis aber hat *v. Issekutz* nicht geliefert. Solange er ihn nicht führt, ist es uns auf Grund unserer eigenen Erfahrungen wahrscheinlicher, daß die bei seinen Tieren brobachteten Erscheinungen allein auf die Vagusdurchschneidung zurückzuführen sind.

Noch eins: *v. Issekutz* jun. verwarft sich gegen den Vorwurf, „seine Tiere seien nur deshalb endgültig poikilotherm geblieben, weil sie die Durchschneidung der letzten Nervenbahnen bloß 5—6 Tage überlebt hätten“. Er hält den Eingriff der letzten Vagusdurchschneidung für so unbedeutend, daß der 5—6 Tage anhaltende Zustand nicht als post-operativer Shock verbucht werden dürfte.

Gewiß sind wir weit davon entfernt, dem „Shock“ in den peripher von der Durchschneidungsstelle gelegenen Vagusteilen eine große Bedeutung zuzuerkennen. Aber darauf kommt es in diesem Falle nicht an. Wir wissen jedoch, daß die Umstellung des Nervensystems auf die neue Situation nach dem an sich unbedeutenden Eingriff der Vagusdurchschneidung viel schwieriger für den tierischen Organismus ist, als die Umstellung nach der Halsmarkdurchschneidung, soviel schwerer auch diese letzte Operation scheint.

Im übrigen — und das ist der letzte Einwand gegen die *v. Issekutz*sche Ausdeutung — trat nach dem letzten Eingriff in seinen 3 Fällen niemals ein stationärer Zustand ein, sondern dieser verschlechterte sich, wie er selbst schreibt, nach der Operation zusehends bis zum Tode. Das aber heißt, daß — abgesehen von der WR — bei diesen Tieren auch auf anderen Funktionsgebieten nie ein mit dem Leben vereinbarer Gleichgewichtszustand erreicht wurde. Wie wäre sonst die dauernde Verschlechterung zu verstehen? Solange es aber nicht gelingt, diesen progredienten Zerfall aufzuhalten, darf man nichts über die endgültige Leistungsfähigkeit der Teilfunktionen des Organismus aussagen. Wir würden ja auch nie den Nieren eine bedeutende Rolle bei der WR zuschreiben, nur weil nach ihrer Exstirpation im Tierexperiment eine Unterkühlung eintritt,

die so hochgradig ist, daß *Pick*⁵⁹ solche Tiere als poikilotherm bezeichnet. Trotzdem leben auch solche Tiere mehrere Tage! — Bei unseren Halsmarktieren war dies ebenso: Diejenigen, deren Allgemeinzustand sich nach der Operation zusehends verschlechterte, gewannen nie einen ausreichenden Grad von Regulationsvermögen. Sie starben nicht, weil sie nicht ihre Körpertemperatur regulieren konnten, sondern ihre Regulation kam nicht in Gang, weil sie aus irgendeinem anderen Grunde nicht leben konnten.

Auf Grund der angeführten Befunde und Betrachtungen können wir die Beweiskraft der an sich sehr wichtigen *v. Issekutzschen* Versuche gegen die von uns vertretene Ansicht der Ersetzbarkeit des zentralen Regulationsapparates im Hypothalamus nicht anerkennen. Wir können dies noch weniger, wenn wir das Ergebnis unserer hier vorgelegten neuesten Versuche in die Diskussion mit einbeziehen.

Die Befunde des ersten Teiles unserer Arbeit haben uns eindeutig gezeigt, daß die Durchtrennung des Gehirns dicht hinter dem Hypothalamus die WR nicht aufhebt, ja, daß auch die Fieberfähigkeit nach diesem Eingriff erhalten bleibt. Damit ist der Einwand endgültig hinfällig geworden, daß die früher beobachtete Wiederherstellung der WR nach Halsmark- und Vagusdurchschneidung nur der Tatsache zu verdanken sei, daß auch nach diesem Eingriff das WZ noch durch bisher unbekannt gewesene nervöse Verbindungen zwischen oberem Halsmark und peripherem vegetativem System mit diesem in Verbindung stünde.

Auch dem Einwand in der letzten Auflage von *Meyer-Gottlieb*⁵³, daß der isolierte Hypothalamus nach seiner nervösen Trennung von der Peripherie auf dem Wege über die Hypophyse und Schilddrüse, also hormonal, den Wärmehaushalt steuern könne, konnten wir begegnen, indem es uns gelang, bei Tieren mit Exstirpation des ganzen Zwischenhirns schon in den ersten Tagen nach der Operation einen hohen Grad von Regulationsvermögen nachzuweisen (s. auch *Thauer*⁷², *Thauer* und *Peters*⁷⁴).

Wir befinden uns mit unseren Versuchen in Einklang mit *Ranson*⁶², der nach isolierter Verödung der hinteren Teile des lateralen Hypothalamus bei Affen zunächst eine Hypothermie beobachtete, während Tage und Wochen später die Tiere wieder ein leidliches Regulationsvermögen zeigten („regained a fair degree of thermal control“). Wir können uns weiterhin auf die Beobachtungen an Menschen berufen (*Foerster*^{20, 22}, *Wittermann*⁷⁶), bei denen trotz völliger Zerstörung des Hypothalamus Störungen der Thermoregulation fehlten.

*Foerster*²² weist ausdrücklich darauf hin, daß dies vor allem dann zu beobachten sei, „wenn die Ausschaltung der hypothalamischen Lebenszentren gradatim erfolge“. Die allmähliche Zerstörung erklärt den Unterschied zwischen den menschlichen Befunden und den akuten Versuchen am Tier, denn auch unsere neueste Methode der etappenweisen Durchtrennung des Gehirnes mittels eines Fadens bewirkt ja immer noch eine viel raschere Ausschaltung, als dies bei dem langsamen

Tumorwachstum der Fall ist. Es ist durchaus möglich, daß es mit noch protahierteren Methoden auch beim Tier gelänge, eine Zerstörung des Hypothalamus ohne Regulationsstörungen vorzunehmen.

Nachdem somit, wie wir hoffen, gezeigt werden konnte, daß die Widersprüche zwischen unseren Ergebnissen und den Befunden der Literatur nur scheinbare sind, bleibt uns die Diskussion darüber vorbehalten, inwieweit unsere Versuche für oder gegen die Zentrenlehre, für oder gegen die Annahme der Plastizität des Nervensystems (*Bethe*^{8, 9}) zu verwerten sind. Wir hatten an sich die Absicht, dieser Diskussion zunächst noch aus dem Wege zu gehen und nur unsere Befunde mitzuteilen, da es ohne sehr große Erfahrung auf dem Gebiete der Physiologie des Nervensystems nur schwer möglich ist, sich ein Urteil über diese Frage zu bilden. Aber die Aussprache auf dem letzten Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden (*Isenschmid*³⁷) und andere mißverständliche Ausdeutungen unserer Versuche zwingen uns, nicht nur unsere Befunde, sondern auch unsere Deutung schon jetzt zu fixieren.

Wir haben schon mehrfach ausdrücklich betont^{70, 71, 74}, daß unsere älteren und neueren Versuche *nur* dafür sprechen, daß die dem Einfluß des fraglichen Zentrums entzogene „Peripherie“ die Fähigkeit erlangt, selbständig für die Aufrechterhaltung der normalen Körpertemperatur zu sorgen, daß also der Hypothalamus für die WR *nicht unersetzbar* ist. Zu der Frage: Zentrum oder Peripherie? — oder, wie es *Isenschmid* formuliert hat: „Aut Aut?“ haben wir bewußt keinerlei Stellung genommen, denn 1. ist es auf Grund von Ausschaltungsversuchen nicht möglich, etwas über die normale Funktion des ausgeschalteten Teiles auszusagen. Man kann — darin stimmen wir mit *Winterstein* in seinen neuesten Ausführungen zur Frage der Zentrenlehre⁷⁵ überein — auf Grund der Ersetzbarkeit eines Hirnabschnittes nicht darauf schließen, daß dieser Hirnteil physiologischerweise *keine* Zentrenfunktion ausübt — aber man darf umgekehrt aus dem Ausfall einer Funktion nach Exstirpation eines Gehirnteiles nicht ohne weiteres folgern, daß physiologischerweise diese Funktion *nur diesem einen* Teile des Zentralnervensystems möglich und eigentümlich ist; 2. kann man auf Grund der Ersetzbarkeit eines Hirnabschnittes durch einen anderen Teil des Nervensystems nicht mit Sicherheit schließen, daß dieser andere auch normalerweise die fragliche Funktion ausübt, wenn auch bis jetzt speziell bei der WR kein Anlaß vorliegt, die Mitwirkung der „Peripherie“ unter physiologischen Bedingungen zu bestreiten.

Unsere Versuche können also weder die Frage: „Aut Aut?“ (entweder periphere oder zentrale Regulation?) beantworten, noch können sie die Auffassung: „Et Et“ (*Isenschmid*³⁷, *Hoff*³³) belegen. Sie haben ja aber auch — wir betonen das noch einmal ausdrücklich — weder das eine noch das andere tun sollen. Sie wollen nichts weiteres sein, als ein Beweis für die besondere Fähigkeit des Organismus, die darin besteht, sich einer

neuen (z. B. durch Ausschaltung eines Hirnteils geschaffenen) Situation mehr oder weniger vollständig anzupassen — auf unseren speziellen Fall angewandt: Ein Beweis für die Fähigkeit des seines Groß- und Zwischenhirns beraubten Organismus, der ihm als Warmblüter gestellten Aufgabe der Regulation der Körpertemperatur gerecht zu werden.

Zusammenfassung.

Es wird eine neue Methode beschrieben, mit der es gelingt, intrakranielle Durchtrennungen des Gehirnes in Etappen, jedoch ohne mehrfache Eröffnung des Schädels auszuführen. An nach dieser und anderen Methoden operierten Kaninchen wurden folgende Befunde erhoben:

1. Kaninchen konnten nach vollständiger Hirnstammdurchtrennung an der Grenze zwischen Zwischen- und Mittelhirn, d. h. caudal vom Hypothalamus, bis zu $6\frac{1}{2}$ Wochen am Leben erhalten werden („Mittelhirntiere“).

2. Ein Kaninchen mit Enthirnungsstarre infolge Mitverletzung des Mittelhirns überlebte die Hirnstammdurchtrennung 23 Tage. Während dieser Zeit hielt die Enthirnungsstarre mit geringen Schwankungen dauernd an.

3. Vollkommene Abtrennung des Hypothalamus führte akut entweder zu Hyper- oder zu Hypothermie. Diese war jedoch nicht als Poikilothermie aufzufassen.

4. Fütterung führte bei solchen akuten Fällen häufig zu einer Steigerung der Körpertemperatur um $1-2^{\circ}$.

5. Im akuten Versuch war ein prinzipieller Unterschied zwischen Tieren mit und ohne Enthirnungsstarre nicht zu erkennen.

6. Die anfängliche Thermolabilität bildete sich innerhalb weniger Tage weitgehend zurück. Schon nach 10—14 Tagen (manchmal auch früher) konnten die Tiere dauernd bei Zimmertemperatur gehalten werden, doch wurden auch noch tiefere Temperaturen ertragen.

7. Bei zwei Mittelhirntieren wurde spontanes Fieber beobachtet.

8. Bei einem dritten Tier konnte durch intravenöse Pyrifereinjektion Fieber erzeugt werden.

9. Die Wärmeregulationsfähigkeit ging auch nach Exstirpation des Groß- und Zwischenhirns einschließlich des Hypothalamus nicht verloren.

10. Einseitige Durchschneidung des Hirnstammes führte akut meist zu Hyperthermie. Nach Abklingen derselben zeigten die Tiere (die bis zu $1\frac{1}{2}$ Jahren lebten) keinerlei Regulationsstörungen mehr.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Alpers, B. J.*: Arch. of Neur. **35**, 30 (1936). — ² *Aronsohn, E. u. G. Sachs*: Dtsch. med. Wschr. 1884 **I**, 823. — ³ *Bacq, Z. M., L. Brouha et C. Heymans*: Arch. internat. Pharmacodynamie **48**, 429 (1934). — ⁴ *Barbour, H. G.*: Arch. f. exper. Path. **70**, 1 (1912). — ⁵ *Bazett, H. C., B. J. Alpers and W. H. Erb*: Arch. of Neur. **30**, 728 (1933). — ⁶ *Bazett, H. C. and W. G. Penfield*: Brain **45**, 185 (1922). — ⁷ *Bernard,*

- Cl.*: Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux. Paris 1858. —
⁸ *Bethe, A.*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 15, Teil 2, S. 1045 u. 1175. —
⁹ *Bethe, A.*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 18, S. 399. —
¹⁰ *Bruman, F.*: Pflügers Arch. **222**, 142 (1929). —
¹¹ *Canon, W. B., A. Querido, S. W. Britton and E. M. Bright*: Amer. J. Physiol. **79**, 466 (1926/27). —
¹² *Citron, J. u. E. Leschke*: Z. exper. Path. u. Ther. **14**, 379 (1913). —
¹³ *Crouch, R. L. and W. H. Elliot*: Amer. J. Physiol. **115**, 245 (1936). —
¹⁴ *Durig, A.*: Handbuch der Naturwissenschaften, Bd. 10, S. 421. 1915. —
¹⁵ *Duschko, D. M., R. O. Faitelberg, T. P. Gugel-Morosowa u. E. J. Sinelnikow*: Russk. fiziol. Z. **17**, 513 (1934). —
¹⁶ *Dworkin, S.*: Amer. J. Physiol. **93**, 227 (1930). —
¹⁷ *Ehrlich, W.*: Bull. neur. Inst. New York **6**, 33 (1937). —
¹⁸ *Falta, W.*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1937**, 206. —
¹⁹ *Foerster, O.*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1934**, 117. —
²⁰ *Foerster, O.*: Jb. Psychiatr. **52**, 1 (1935). —
²¹ *Foerster, O.*: Handbuch der Neurologie, Bd. 5, S. 1. —
²² *Foerster, O., O. Gagel u. W. Mahoney*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1937**, 165. —
²³ *Frazier, C. H., B. J. Alpers u. F. H. Lewy*: Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1421. —
²⁴ *Frazier, C. H., B. J. Alpers and F. H. Lewy*: Brain **59**, 122 (1936). —
²⁵ *Freund, H.*: Erg. inn. Med. **22**, 77 (1922). —
²⁶ *Freund, H. u. E. Grafe*: Arch. f. exper. Path. **70**, 135 (1912). —
²⁷ *Freund, H. u. R. Strasmann*: Arch. f. exper. Path. **69**, 12 (1912). —
²⁸ *Gagel, O.*: Handbuch der Neurologie, Bd. 5, S. 482. —
²⁹ *Glaubach, S. u. E. P. Pick*: Arch. f. exper. Path. **173**, 571 (1933). —
³⁰ *Hatakosi, H.*: Mitt. med. Ges. Chiba **13**, H. 9; deutsche Zusammenfassung S. 92. —
³¹ *Hasama, B.*: Arch. f. exper. Path. **146**, 129 (1929). —
³² *Hashimoto, M.*: Arch. f. exper. Path. **78**, 394 (1915). —
³³ *Hoff, F.*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1937**, 363. —
³⁴ *Hundeshagen, K.*: Z. Immunforsch. **90**, 287 (1937). —
³⁵ *Ingram, W. R., C. Fisher and R. W. Barries*: Amer. J. Physiol. **109**, 57 (1934). —
³⁶ *Isenschmid, R.*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 17, S. 3. —
³⁷ *Isenschmid, R.*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1937**, 205. —
³⁸ *Isenschmid, R. u. L. Krchl.*: Arch. f. exper. Path. **70**, 109 (1912). —
³⁹ *Isenschmid, R. u. W. Schnitzler*: Arch. f. exper. Path. **76**, 202 (1914). —
⁴⁰ *Issekutz, B. v.*: Wien. klin. Wschr. **1935 II**. —
⁴¹ *Issekutz, B. v., M. Leinzinger u. B. v. Issekutz jun.*: Arch. f. exper. Path. **185**, 673 (1937). —
⁴² *Issekutz, B. v. jun.*: Pflügers Arch. **238**, 787 (1937). —
⁴³ *Kahn*: Arch. f. Physiol., Suppl.-Bd. **1904**, 81. —
⁴⁴ *Karplus, I. P. u. A. Kreidl*: Pflügers Arch. **129**, 138 (1909). —
⁴⁵ *Kayser, C.*: Ann. de Physiol. **5**, 131 (1929). —
⁴⁶ *Keller, A. D.*: Amer. J. med. Sci. **185**, 746 (1933). —
⁴⁷ *Keller, A. D. and W. K. Hare*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 1067 (1932). —
⁴⁸ *Keller, A. D. and W. R. Hare*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 1069 (1932). —
⁴⁹ *Kitayama, K. u. K. Sonobe*: Arb. med. Fakul. Okayama **3**, 521 (1933). —
⁵⁰ *Kosaka, T.*: Jap. J. med. Sci., Trans Biophysics **2**, 2 (1931). —
⁵¹ *Kuré, K., E. Araki u. T. Maéda*: Pflügers Arch. **225**, 372 (1930). —
⁵² *Marx, H.*: Klin. Wschr. **1927 II**, 2036. —
⁵³ *Meyer, H. H. u. R. Gottlieb*: Experimentelle Pharmakologie, S. 860. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1936. —
⁵⁴ *Morita, S.*: Arch. f. exper. Path. **78**, 188 (1915). —
⁵⁵ *Morita, S.*: Jap. med. World **2**, 1 (1922). —
⁵⁶ *Ott, J.*: J. nerv. Dis. **11**, 141 (1884). —
⁵⁷ *Ott, J.*: J. nerv. Dis. **18**, 431 (1891). —
⁵⁸ *Pflüger*: Pflügers Arch. **12**, 282, 333 (1876). —
⁵⁹ *Pick, E. P. u. J. Schütz*: Z. exper. Med. **10**, 257 (1920). —
⁶⁰ *Pinkston, J. O.*: Amer. J. Physiol. **111**, 539 (1935). —
⁶¹ *Popoff, N. F.*: Pflügers Arch. **234**, 137 (1934). —
⁶² *Ranson, S. W. and W. R. Ingram*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 1439 (1935). —
⁶³ *Richet, Ch.*: C. r. Soc. Biol. Paris **8 I**, 189 (1884). —
⁶⁴ *Roaf, H. E.*: Quart. J. exper. Physiol. **5**, 31 (1912). —
⁶⁵ *Rogers, F. T.*: Arch. of Neur. **4**, 148 (1920). —
⁶⁶ *Rogers, F. T. and W. R. Lackey*: Amer. J. Physiol. **66**, 453 (1923). —
⁶⁷ *Schönborn, E. v.*: Z. Biol. **56**, 209 (1911). —
⁶⁸ *Soltz, S. E. and G. A. Jervis*: Bull. neur. Inst. New York **6**, 274 (1937). —
⁶⁹ *Takahashi, W.*: Tohoku J. exper. Med. **12**, 397 (1929). —
⁷⁰ *Thauer, R.*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1935**, 451. —
⁷¹ *Thauer, R.*: Pflügers Arch. **236**, 102 (1935). —
⁷² *Thauer, R.*: Bioklimat. Beibl. **4**, 1 (1937). —
⁷³ *Thauer, R.*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1937**, 207. —
⁷⁴ *Thauer, R. u. G. Peters*: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1937**, 188. —
⁷⁵ *Winterstein, H.*: Handbuch der Neurologie, Bd. 2, S. 69. —
⁷⁶ *Wittermann, E.*: Nervenarzt **9**, 441 (1936). —
⁷⁷ *Yamauchi, M.*: Okayama-Igakkaï-Zasshi (jap.) **40**, 782 (1928).