

V.

Aus der Medizinischen Klinik in Heidelberg.

Über den Einfluß des Gehirns auf die Wärmeregulation.

Von

R. Isenschmid und L. Krehl.

Unsere Kenntnisse von dem Einfluß des Zentralnervensystems auf den Wärmehaushalt sind trotz einiger genau beobachteter Tatsachen zurzeit noch ganz ungenügende. Die meisten der auf diesem Gebiete aufgestellten Behauptungen haben sich nicht allgemeine Geltung verschaffen können; nirgends sind die Widersprüche der Autoren größer und schwerer untereinander vereinbar als hier. Auf der einen Seite sehen wir Forscher, die an der Annahme bestimmter Wärmezentren unbedingt festhalten, z. B. Aronsohn¹⁾, der im Corpus striatum ein den ganzen Wärmehaushalt beherrschendes Zentrum annimmt, und jedes Fieber als Folge der Reizung dieses Zentrums auffaßt, auf der anderen Seite weist z. B. Tigerstedt²⁾ die Annahme von besonderen Wärmezentren als unnötig und unbewiesen zurück. Er denkt sich, daß die Wärmeregulation lediglich durch Einwirkung des von äußeren und inneren Einflüssen erwärmten oder abgekühlten Blutes auf die gewöhnlichen, bekannten Zentren der Muskeln, die Zentren der Schweißdrüsen, usw. zustande kommt. Auch Luciani tut in seinem Handbuche der Physiologie³⁾ in ähnlicher Weise dar, daß das Nervensystem in seiner Gesamtheit dem Wärmehaushalt vorsteht, ohne daß einem bestimmten Teile ein besonders starker Einfluß zuzuschreiben wäre.

1) Allgemeine Fieberlehre, Berlin 1906, ferner Virchows Archiv, Bd. 169 u. a. a. O.

2) Handbuch der Physiologie des Menschen, herausgeben von Nagel. Bd. 1.

3) Jena 1907, 10. Lieferung.

Einige Tatsachen scheinen uns aber dafür zu sprechen, daß die verschiedenen Teile des Zentralnervensystems doch für den Wärmehaushalt von höchst ungleicher Bedeutung sind. Neuere Arbeiten¹⁾ von Graf Schönborn, Freund und Strasmann aus der Heidelberger Medizinischen Klinik haben uns gelehrt, daß die Einwirkung der Durchtrennung des Rückenmarkes in verschiedener Höhe auf die Körperwärme eine prinzipiell verschiedene ist. Wie Freund und Strasmann zeigten, sind Kaninchen, deren Brustmark durchschnitten ist, in ihrer Regulationsfähigkeit infolge ausgedehnter Vasomotorenlähmung zwar gestört, können aber doch gegenüber mäßigen Schwankungen der Außentemperatur ihre Körperwärme konstant erhalten, und sie antworten auf fiebererregende Prozeduren in normaler Weise mit Steigerung der Körpertemperatur usw., während im untern Halsmark durchschnittenen Tiere jede Schwankung der Außentemperatur mitmachen, „poikilotherm“ sind, auf fiebererregende Agentien nicht fiebern usw. Durch die Autoren ist unzweifelhaft dargetan, daß nicht nur ein quantitativer Unterschied zwischen der höheren oder tieferen Durchschneidung des Rückenmarks besteht, sondern daß das Regulationsvermögen steht und fällt mit dem ersten Dorsalsegment.

Dieses wichtige erste Dorsalsegment empfängt demnach seine für den Wärmehaushalt ausschlaggebenden Fasern und Impulse von oben, also wahrscheinlich vom Gehirn und es liegt die Aufgabe vor uns den zerebralen Ursprüngen dieser Innervationen nachzugehen.

Daß Reizversuche im Gehirn nicht zu eindeutigen Resultaten führen, lehrt die sehr umfangreiche Wärmestichliteratur.

Systematische, umfangreiche Ausschaltungsversuche, also Durchschneidungen und Exstirpationen, sind im Gehirn im Hinblick auf den Wärmehaushalt bisher nicht unternommen worden, wohl aber liegen in nicht allzu geringer Zahl Einzelbeobachtungen vor über den Einfluß der Ausschaltung dieses oder jenes Hirnteiles auf die Wärmeregulation:

„Läßt man einen Hund ohne Großhirn in einem kaltem Raum, so kann seine Bluttemperatur leicht unter die Norm sinken,“ sagt Goltz²⁾; „ferner vermute ich, daß Hunde ohne Großhirn auch viel mehr Wärme durch Leitung und Strahlung verlieren, als normale Tiere, die Haut ist in der Regel auffallend warm.“ Schließlich führt Goltz auch an, daß sein berühmter, 18 Monate am Leben erhaltener, großhirnloser Hund nur durch

1) Graf Schönborn, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 56., 1911. Freund und Strasmann. Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 69. 1912.

2) Pflügers Archiv. Bd. 51. 1892.

ganz enorme Mengen von Futter vor rascher Abmagerung bewahrt werden konnte; — alles Hinweise auf einen Einfluß des Großhirns auf die Wärmeregulation. —

Allerdings fehlten dem Goltzschen Hunde nicht nur die Hemisphären und die Streifenhügel, sondern zum Teil auch die *Thalami optici*, wie es bei dem engen trophischen Zusammenhang ¹⁾, der zwischen der Großhirnrinde und den Sehhügeln besteht und der langen Lebensdauer der Goltzschen Tiere ja nicht anders möglich ist. Auch die Vierhügel waren nicht ganz intakt.

Daß durch Verletzungen der Großhirnhemisphären experimentell auch Wärmestich-Hyperthermie erzielt worden ist, z. B. durch Schreiber ²⁾, braucht hier nur erwähnt zu werden.

Daß Verletzungen der Streifenhügel, speziell des Schwanzkernes, mit recht großer Regelmäßigkeit Temperatursteigerung erzeugen, ist bekannt. Wir gehen auf die meistens den Streifenhügel betreffende ältere Wärmestichliteratur nicht ein und verweisen auf die Zusammenstellung bei Jto ³⁾. Dagegen liegen nur äußerst spärliche Beobachtungen über die Folgen der Ausschaltung der Streifenhügel durch ihre Abtrennung von der übrigen Hirnbasis vor. —

Außer der schon erwähnten Goltzschen Beobachtung sind hier die Untersuchungen von Nikolaides und Dontas ⁴⁾ anzuführen, die zeigen, daß die Wärmepolypnoe, der ja beim Hunde ein sehr erheblicher regulatorischer Effekt bei drohender Überhitzung zukommt, ausbleibt oder sistiert, wenn das Gehirn zwischen den Streifenhügeln und den *Thalami* durchschnitten wird. Die Tiere wurden nicht lange genug am Leben erhalten, als daß ihr sonstiges thermisches Verhalten hätte beurteilt werden können.

Auch die Christianischen ⁵⁾ Kaninchen, deren Großhirn einschließlich der Streifenhügel exstirpiert war, lebten nicht lange genug, um für unsere Fragestellung wertvoll zu sein. Immerhin haben wir die Angabe des Autors festzuhalten, daß die so operierten Kaninchen, wenn sie entfesselt wurden, bei Zimmertemperatur ihre normale Körpertemperatur beibehielten, wogegen „nach der Exstirpation der Sehhügelzentren, wenn die Tiere diesen gefährlichen Eingriff überhaupt überlebten“, sich „ein Abfall von 3—5 Grad C in der ersten Viertelstunde“ nach der Operation einstellte.

R. Dubois ⁶⁾ hat verschiedenen Tieren (Murmeltiere, Kaninchen, Tauben) das ganze Großhirn, inklusive Streifenhügeln abgetragen und dabei keine Störung der Wärmeregulation beobachtet. —

1) von Monakow, Arch. f. Psychiatrie. Bd. 12. 1881 u. a. a. O. Nissl, Sitzungsberichte der Heidelberger Akademie der Wissenschaften. 38. Abhandlung. 1911 u. a. a. O.

2) Arch. f. d. gesamte Physiol. Bd. 8 1874.

3) Zeitschr. f. Biolog. Bd. 38.

4) Arch. f. Anat. u. Physiolog. 1911, physiolog. Abt.

5) Zur Physiologie des Gehirns, Berlin 1885.

6) Comptes rendus de la société de biologie 1894.

Während des Winterschlafes des Großhirnes beraubte Murmeltiere erwärmten sich beim Erwachen in normaler Weise, während Tiere, denen auch das Mittelhirn abgetrennt war, ihre für die sommerliche Jahreszeit normale Körpertemperatur nicht wieder zu erlangen imstande waren. Kaninchen, Tauben und wache Murmeltiere unterkühlten sich nach gleichzeitiger Abtragung des Groß- und Mittelhirnes.

Sawadowski¹⁾ durchtrennte bei Kaninchen und Hunden den Hirnstamm in verschiedener Höhe. Er fand in seinen Versuchen keinen wesentlichen Unterschied, ob er den Schnitt durch die Corpora striata, die Thalami optici oder den Pons Varolii führte. Es trat nämlich bei vollständiger Durchschneidung fast immer ein allmähliches Absinken der Körpertemperatur ein, während bei unvollständiger Durchtrennung in verschiedener Höhe, die Temperatur oft unter Krämpfen, stark anstieg.

Versuche, durch Injektion putrider Stoffe Fieber zu erzeugen, fielen nur bei denjenigen Tieren positiv aus, die vor den Corpora striata durchschnitten waren oder bei denen der vorderste Teil der Streifenhügel entfernt war, während Tiere, die kaudal vom Corpus striatum oder noch weiter hinten durchschnitten waren, auf solche Injektionen nicht fieberten. Ein Hund, dem das Corpus striatum mit sehr wenigen Nebenverletzungen beiderseits entfernt worden war, zeigte raschen Temperaturabfall und starb nach weniger als 24 Stunden.

In etwas größerer Zahl finden sich in der Literatur Untersuchungen über die Folgen der Durchtrennung zwischen Pons und Medulla oblongata.

Ein von Tschetchichin²⁾ in dieser Höhe operiertes Kaninchen zeigte innerhalb 2 Stunden einen Temperaturanstieg auf 42,6 und ging nach 2½ Stunden unter Krämpfen ein, [während Lewitzkis³⁾ in gleicher Höhe durchschnittenen Kaninchen sich in kürzester Zeit abkühlten und nie über 1½ Stunden lebten. Nur wenn Krampfanfälle auftraten, stieg die Temperatur vorübergehend an.

In der Arbeit von Bruck und Günther⁴⁾ (Heidenhains Institut) ist über 7 Versuche von Durchtrennung an der gleichen Stelle berichtet. In zwei Fällen trat nach der Operation Temperatursteigerung ein, noch häufiger wurde dieser Erfolg aber beobachtet, wenn an dieser Stelle das Gehirn nicht durchtrennt, sondern nur durch Einstechen von Nadeln leichter lädiert wurde. Am regelmäßigsten gelang es Schreiber⁵⁾ Temperatursteigerungen nach Durchtrennung zwischen Pons und Medulla oblongata zu erzielen. Er hüllte seine Tiere nach der Operation in Watte ein und machte seine Versuche im Hochsommer bei warmer Witterung, so daß anzunehmen ist, daß die Wärmeabgabe seiner Tiere eine minimale war.

1) Zentralblatt f. d. mediz. Wissenschaft 1888.

2) Arch. f. Anat. u. Physiolog. 1886.

3) Virchows Archiv. Bd. 47. 1869.

4) Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 3. 1870.

5) Ebenda, Bd. 8. 1874.

In den bisher angeführten Versuchen war die Lebensdauer der Tiere zu kurz, als daß bestimmt werden könnte, welche Erscheinungen als Reizwirkungen, als allgemeine Operationsfolgen, Shockwirkungen usw. aufzufassen sind und was als Ausfallserscheinung gedeutet werden darf. Die in den ersten Stunden nach einer Hirnoperation gemachten Temperaturbeobachtungen werden wir kaum je mit Sicherheit auf den Ausfall von Gehirnfunktionen zurückführen können, denn, daß Wärmestichhyperthermie von fast allen Teilen des Gehirnes aus erzielt werden kann, ist längst sicher festgestellt. Wärmestichwirkungen können also die Beobachtungen des Temperaturregulierungsvermögens in der ersten Zeit nach den meisten Hirnoperationen trüben. Und wenn, wie Jacobj¹⁾ neuerdings dertut Auftreten oder Fehlen der Wärmestichhyperthermie in erster Linie davon abhängt, ob auf die Wände der Ventrikel irgendwo ein Reiz ausgeübt wird oder nicht, ist es klar, daß speziell bei Eingriffen, die (wie auch die von uns ausgeführten) die basalen Hirnteile von oben her treffen, also durch die Ventrikel hindurchführen, Wärmestichhyperthermie mehr oder weniger regelmäßig auftreten muß.

Trotz zahlreicher Theorien kann die Frage, worauf die Wärmestichhyperthermie beruht, bisher als ungelöst gelten. Sicher ist aber, daß wir die Auffassung von E. Sachs²⁾, der sie einfach als Resorptions- oder Infektionsfieber hinstellen will, als unrichtig abweisen müssen.

Dagegen sprechen schon mit voller Sicherheit die zeitlichen Verhältnisse, indem wie von Aronsohn zuerst gezeigt und seitdem außerordentlich häufig bestätigt wurde, die Temperatursteigerung bei dem Wärmestich zu bestimmter Zeit nach dem Eingriff eintritt. Ferner stellt sie sich so zeitig ein, daß für die Wirkung ausgedehnter Infektionen gar keine Zeit ist. Sie hat einen typischen Verlauf. Mancherlei intime Vorgänge des Stoffwechsels und Wärmehaushalts sind bei der Stichhyperämie anders als im infektiösen Fieber³⁾. Und schließlich wäre es nach der genannten Sachs'schen Auffassung nicht zu erklären, wiefern die kleinsten Verletzungen durch die Wärmestichnadel häufiger und in weit erheblicherem Maße Temperatursteigerungen hervorrufen, als ausgedehntere Verletzungen des Gehirnes.

1) Therapeutische Monatshefte 1911. p. 291.

2) Journal of experimental medicine Vol. XIV. Nr. 4. 1911.

3) Vergl. Schultze Arch. f. exp. Pathol. 43. S. 193.

Daß Sachs durch elektrische Reizung innerhalb eines Zeitraumes von 30—60 Sekunden keine meßbare Veränderung der Körpertemperatur erzielte, spricht jedenfalls nicht gegen die Bedeutung der so gereizten Hirnteile (Thalamus opticus, Nucleus caudatus und lentiformis) für den Wärmehaushalt, denn man wird schon aus physikalischen Gründen nicht erwarten können, daß selbst unter günstigsten Vorbedingungen der Organismus in einer nach Sekunden sich bemessenden Zeit seine Temperatur deutlich wird ändern können.

Wenn auch Reizversuche uns den Mechanismus der zentralen Wärmeregulation bisher nicht aufgeklärt haben, so haben sie uns doch die in dieser Hinsicht differentesten Gegenden des zentralen Nervensystems kennen gelehrt. Während früher bekanntlich der Streifenkörper, und besonders der Schwanzkern, für den Ort galten, von dem aus am leichtesten und konstantesten Wärmestich-Hyperthermien zu erzielen sind, ist durch neuere Arbeiten¹⁾ dargetan worden, daß man durch Einstich in die Thalami optici ebenso konstant höhere Temperatursteigerungen erzielen kann. So schien es uns nicht aussichtslos bei unseren Ausschaltungsversuchen diese Regionen besonders zu berücksichtigen.

Unsere Versuche versuchen das Verhalten der Körpertemperatur, speziell des Wärmeregulationsvermögens bei Tieren festzustellen, bei denen die vorderen Hauptabschnitte des Gehirns möglichst vollständig ausgeschaltet waren. Bei der einen Reihe von Tieren wurde das ganze Vorderhirn, Hemisphären einschließlich der Streifenhügel, ausgeschaltet durch einen die Thalami optici vorne und seitlich umgrenzenden Schnitt, der die Capsulae internae und sämtliche übrige Verbindungen des Zwischenhirns mit dem Vorderhirn durchtrennt; bei anderen Kaninchen wurde das Großhirn und das Zwischenhirn abgetrennt und durch einen Schnitt, der zwischen den Thalami optici und dem vorderen Vierhügelpaare geführt wurde. Fast immer wurde doppelseitig operiert, in vereinzelt Fällen nur auf der einen Seite durchschnitten. Schließlich entfernten wir bei einigen Tieren möglichst nur die Thalami optici entweder ganz oder partiell.

Unsere spezielle operative Technik, die wir uns zum Teil in Anlehnung an ein Verfahren, das Herr Professor Nissl uns zu zeigen die Güte hatte, ausbildeten, war folgende:

Doppelseitige, temporäre Unterbindung der Carotis communis mittelst eines dicken Catutfadens, der nach Vollendung der Hirnoperation leicht

1) M. Aisenstadt, Arch. f. Physiologie. 1909. S. 475. — E. Steerath, Arch. f. Physiologie. 1910. S. 295.

wieder gelöst werden konnte. Diese Unterbindungen schienen in den meisten Fällen eine deutliche, narkotische Wirkung hervorzurufen. Breite Trepanation des Schädels mittelst eines kleinen Handtrepan und einer feinen Knochenzange von einem sagittal verlaufenden Hautschnitt aus. Das vordere Ende der Trepanationsöffnung fiel wenige Millimeter vor die Coronarnath, das hintere Ende mehrere Millimeter vor die transversal verlaufende Knochenleiste, welche an der Oberfläche des Schädels, ungefähr der Grenze zwischen Groß- und Kleinhirn entsprechend, verläuft. Die Schädelkapsel ließ sich, besonders bei noch nicht ganz ausgewachsenen Tieren, leicht ohne Verletzung der Dura wegnehmen Unterbindung des Sinus sagittalis am vorderen und hinteren Ende der Trepanationsöffnung. Die Öffnung wurde dann nach beiden Seiten mit der schneidenden Zange erweitert bis weit in die laterale Konvexität des Schädels. Nachdem nun die Dura entfernt worden war, wurden die Hemisphären in der Mittellinie mit einem stumpfen, feinen Instrumente etwas auseinander gedrängt und der Balken in der ganzen Ausdehnung der Trepanationsöffnung mit einem feinen Messer durchschnitten. Zwei zu den sagittalen Schnitten senkrecht, also in frontaler Ebene, verlaufende Schnitte umschnitten den freiliegenden Teil der Hemisphären vorne und hinten, so daß nun der so auf drei Seiten umgrenzte Teil einer Hemisphäre von seinem medianen Rande aus nach der Seite sozusagen aufgeklappt werden konnte. Nun lag das Ammonshorn frei, das entweder in gleicher Weise von seiner medianen Seite lateralwärts aufgeklappt, oder aber mittelst scharfen Löffels entfernt wurde, so daß nun der vordere Rand des vorderen Corpus quadrigeminum und vor diesem der ganze Thalamus opticus, vorne durch die weißen Faserzüge der Commissura Fimbriae begrenzt, frei zutage lagen. Diese Teile können nun leicht an beliebiger Stelle durchtrennt werden. Wir benutzten dazu ein möglichst feines, scharfes Messerchen und nur der allerunterste, den basalen Arterien unmittelbar benachbarte Teil der Hirnsubstanz wurde, um die großen Gefäße möglichst zu schonen, stumpf durchtrennt. Nur ausnahmsweise war nach der Freilegung des Thalamus die Blutung so stark, daß die zu durchschneidenden Gebilde nicht klar zu Gesicht kamen. Nachdem auf der einen Seite durchtrennt war, wurde die Prodezur auf der anderen in gleicher Weise vorgenommen, darauf ohne weiteres die Hautwunde geschlossen, die Catgutligaturen der Carotiden entfernt und ein gut gepolsterter Verband angelegt. Die heftigen Krampfanfälle, an denen die frisch operierten Tieren nicht selten litten, setzten das ja in weiter Ausdehnung vom Schädel entblößte Gehirn so oft Insulten aus, daß ein dicker Verband notwendig war.

Nach der Operation wurden die Tiere gewöhnlich in einen Thermostaten gebracht und möglichst ungestört gelassen, da die sensiblen Reize, die mit unseren Manipulationen, wie Temperaturmessungen und Injektionen, verbunden waren, in der ersten Zeit nach der Operation leicht epileptische Anfälle auslösten. Nur nach ausnahmsweise starkem Blutverlust wurde schon am ersten Tage sterile Ringersche Lösung subkutan zugeführt, während später täglich 50—100 cem Ringersche Lösung emgespritzt wurden, um das Wasserbedürfnis dieser Tiere, die ja durchweg spontan nichts zu sich nahmen, zu decken. Nahrung wurde durch die Schlundsonde zugeführt. Um in einem kleinen Volumen flüssiger Substanz möglichst hohen

Nährwert zuzuführen, verfütterten wir anfänglich kondensierte Milch mit wenig Wasser angerührt, mußten aber bei unseren späteren Versuchen, wegen der starken Durchfälle, die diese zuckerhaltige Nahrung fast regelmäßig hervorrief, davon abgehen und wählten mit wenig Tropfen Milch angerührten Eidotter. Auch so vermieden wir die Durchfälle nicht immer, und waren nicht selten gezwungen, Opiumpräparate zu geben, obschon die Wirkung des Opiums auf die Körpertemperatur unsere Beobachtungen in unliebsamer Weise stören konnte. Darauf und auf manche andere Fehlerquellen wird später einzugehen sein.

Daß die normale Körpertemperatur des Kaninchens ungefähr zwischen 38,2 und 39,9 liegt, ist bekannt. Die weitaus meisten Kaninchen (wir haben alle unsere Tiere vor der Operation ein- oder mehrere Male gemessen und auch nicht operierte Tiere tagelang auf ihre Temperatur beobachtet) maßen im Rektum (4—5 cm tief) 39,1 bis 39,5. Die niedrigeren Temperaturen findet man häufig bei hungernden Tieren, die höheren unmittelbar nach starker Muskelaktion und Aufregung, z. B. bei Tieren, die nur nach längerer Jagd zum Versuche eingefangen werden konnten. Innerhalb der angegebenen Grenzen halten normale Kaninchen auch gegenüber einem starken Wechsel der Außentemperatur (8—30 Grad C) ihre normale Körpertemperatur äußerst hartnäckig fest. Bei niedrigeren Temperaturen als 8 Grad C haben wir keine Kaninchen längere Zeit gehalten, haben aber damit sicher noch nicht die untere Grenze der mit normaler Körpertemperatur vereinbaren Außentemperatur erreicht. Dagegen haben wir festgestellt, daß selbst hungernde und durch wiederholtes Eintauchen in kaltes Wasser zu starker Wärmeabgabe genötigte Tiere im Eisschrank bei 9—11 Grad viele Stunden lang ihre normale Körpertemperatur beibehielten. Und wenn, wie es nicht selten vorkam, ein solches Tier unmittelbar nach der Versetzung in niedrigere Außentemperatur um einige Zehntel Grade herunterging, stieg seine Temperatur bei längerem Aufenthalt trotz Niedrigbleibens der Außentemperatur um so viel, oder gar mehr an, als sie anfänglich gesunken war.

Die obere Grenze der mit normaler Körperwärme vereinbarten Lufttemperatur liegt nach den Feststellungen von Freund und Strassmann¹⁾, bei 31 bis 32 Grad, mindestens bei der äußerst geringen Ventilation des von ihnen und von uns benutzten Thermostaten.

Während ein normales Kaninchen also gegenüber großen Schwankungen der Außentemperatur seine Körpertemperatur aufrecht erhält, über eine „Regulationsbreite“ von über 20 Grad C verfügt, besitzt — dies ist das Hauptresultat unserer Untersuchungen — ein Kanin-

1) Arch. f. exper. Path. Bd. 43.

chen, dessen Vorderhirn und Zwischenhirn ausgeschaltet sind, überhaupt kein Wärmeregulationsvermögen. Seine Körpertemperatur bleibt nur bei einer einzigen, ziemlich hohen Außentemperatur auf normaler Höhe. Bei höherer Außentemperatur steigt sie, bei niedrigerer sinkt sie un-aufhaltsam. Die „Regulationsbreite“ eines solchen Tieres ist gleich Null.

Die Einzelheiten müssen wir an Hand unserer Versuchsprotokolle dartin:

Kaninchen Nr. 62. Gewicht 1870 g, Temperatur unmittelbar vor der Operation 39,5 Grad. Operation am 25. Juni 1912 um 4 Uhr nachmittags. Nach doppelseitiger Unterbindung der Carotiden werden die Thalami optici beiderseits in gewöhnlicher Weise freigelegt und beiderseits ca. $1\frac{1}{2}$ mm vor den vorderen Vierhügeln durchgeschnitten; die Carotiden wieder frei gegeben.

Nach dem Losbinden sitzt das Tier. Es wird in den Thermostaten von 27 Grad gebracht. Wir geben das thermische Verhalten des Tieres an diesem und den folgenden Tagen in Form einer Kurve wieder (vgl. Fig. 1). Man sieht, daß die Temperatur des Kaninchens im ganzen den

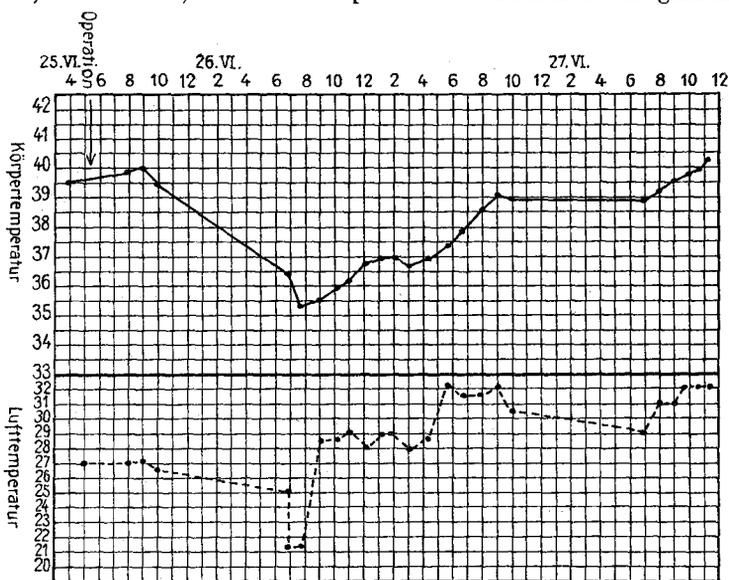


Fig. 1.

Kaninchen Nr. 62 am ersten bis dritten Versuchstage.

Veränderungen der Lufttemperatur ziemlich treu folgt. Wir bitten, sich mit dieser allgemeinen Feststellung nicht zu begnügen, sondern uns in der genaueren Betrachtung der Kurve zu folgen, weil ohne eine eingehende Kenntnis des Verhaltens unserer Tiere unter diesen einfachsten Versuchsbedingungen ein Verständnis unserer anderen, komplizierteren Versuche unmöglich ist.

Wir sehen, daß in den ersten Stunden nach der Operation die Temperatur des Tieres um einige Zehntel steigt, obschon die Temperatur des Thermostaten (27 Grad) für ein so operiertes Tier, wie zu zeigen sein wird, etwas zu niedrig ist. Es handelt sich wahrscheinlich um eine geringe Wärmestichwirkung, wie wir sie bei fast allen unseren Tieren — (bei den kaudal vom Thalamus operierten im allgemeinen im geringeren Grade als bei den vor den Sehhügeln durchschnittenen) — auftreten sehen. In der darauffolgenden Nacht sank die Temperatur des Brutofens auf 25 Grad, das Tier kühlte sich dabei auf 36 Grad ab. Um uns volle Sicherheit darüber zu verschaffen, daß das Tier auch wirklich nicht regulierte, setzten wir es für $\frac{3}{4}$ Stunden einer Temperatur von etwa 21 Grad aus. Es sank prompt um 7 Zehntel Grad, auf 35,3. Hierauf wurde der Thermostat auf ungefähr die Temperatur gebracht, bei der andere, kaudal vom Thalamus durchschnittene Tiere, dauernd ihre normale Temperatur einhalten konnten, d. h. auf 28—29 Grad C. Die Temperatur des Tieres stieg dabei während 6 Stunden auf ca. 37 Grad. Als dann der Anstieg ins Stocken kam, brachten wir den Ofen auf 30—32 Grad (eine Temperatur, bei der ein poikilothermes Tier sich bei längerer Einwirkung überhitzt). Wir ließen die Temperatur des Tieres ansteigen, bis es mit 38,9 Grad eine normale Temperatur erreicht hatte, und ließen dann die Temperatur des Brutofens langsam auf 29—30 Grad sinken, auf die Temperatur, bei der wir nach dem bisherigen Verhalten des Tieres ein Bestehenbleiben der normalen Körpertemperatur erwarten konnten, und in der Tat maß am folgenden Morgen unser Tier wieder 38,9 bei 29 Grad. Bei einer Temperatur von 29—30 Grad ist also die Wärmeabgabe unseres Tieres genau so groß, daß sie seiner Wärmebildung — in nüchternem Zustande — die Wage hält. Wir erhöhten nun die Außentemperatur auf 31 und 32 Grad und sahen im Verlauf von über 4 Stunden, also ziemlich langsam, die Temperatur auf über die Norm, 40,15 Grad, steigen. —

Das Tier wurde dann gefüttert. Um sein Verhalten danach leichter erklären zu können, schalten wir hier das Protokoll eines einzelnen Versuchstages eines anderen Tieres (Nr. 56) ein.

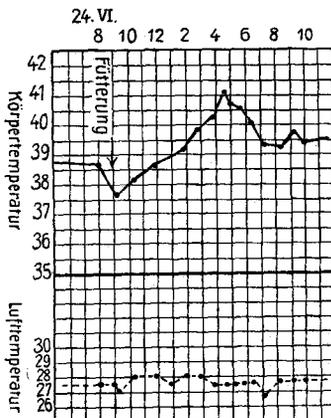


Fig. 2.

Kan. Nr. 56 am sechsten Versuchstag. Zeigt den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Körpertemperatur.

56 ist in genau gleicher Weise operiert wie 62. Die Kurve (Fig. 2) gibt sein Verhalten am sechsten Versuchstage wieder. Wir hielten das Tier während längerer Zeit konstant bei der Außentemperatur von $27\frac{1}{2}$ —28 Grad, bei der wir es in nüchternem Zustande hatten seine normale Körpertemperatur beibehalten sehen und fütterten es. Morgens 8 Uhr 40 Minuten wurden $1\frac{1}{2}$ Eidotter, die mit etwas Kuhmilch (Gesamtvolumen der Nahrung 50 ccm) angerührt waren, mit einem Zusatz von 14 Tropfen Opiumtinktur (um dem Durchfall vorzubeugen), durch die Schlundsonde in den Magen gegossen. Diese Nahrungsmenge entspricht ungefähr 125 Kalorien; auf das Kilogramm Körpergewicht etwa 95 Wärmeeinheiten. Wir sehen auf der Kurve, daß nach einem anfänglichen Abfall, der darauf beruht, daß das Tier während der Fütterung einer niedrigeren Temperatur ausgesetzt war, und in welchem sich außerdem noch die Opiumwirkung¹⁾ ausdrücken mag, die Temperatur 5 Stunden nach der Fütterung rasch zu steigen anfängt. Sie erreicht nach 8 Stunden den Gipfel mit 41,0, worauf ein zuerst rascherer, dann langsamerer Abfall sich einstellt, der 12 Stunden nach der Fütterung noch nicht ganz zur Ausgangstemperatur zurückgeführt hat.

Wir sehen also, daß das Tier mehrere Stunden nach der Nahrungsaufnahme, bei einer Außentemperatur, bei welcher es in nüchternem Zustande sich im Wärmegleichgewicht befunden hatte, eine sehr erhebliche Temperatursteigerung durchmacht.

Dieses Verhalten ist für unsere kaudal von den *Thalami optici* durchschnittenen Tiere typisch. Anscheinend vermag das Tier gegenüber der nach der Nahrungsaufnahme auftretenden Steigerung der Verbrennungen nicht zu regulieren. —

Hätten wir nun die Lufttemperatur, anstatt sie wie bei diesem Versuche konstant zu halten, verändert, müßte die Körpertemperatur eine Kurve beschrieben haben, die nur als Summation zweier Kurven verständlich wäre: erstens der durch die Änderung der Außentemperatur, also der Wärmeabgabe bedingten, und zweitens der als Reaktion auf die letzte Nahrungsaufnahme, also die Veränderung der Wärmebildung entstehenden Kurve. Da wir nun unsere meisten Tiere täglich gefüttert haben, sind die meisten unserer Versuche solche kombinierte Experimente. Es steht zu erwarten, daß 4—12 Stunden nach

1) Wir haben bei einem normalen Kaninchen von 1150 g Gewicht die Temperatur auf eine subkutane Injektion von 0,02 Pantopon innerhalb $2\frac{1}{2}$ Stunden vorübergehend von 39,1 auf 37,2 fallen sehen, während mehrere andere Tiere auf etwas kleinere Dosen nur mit geringen Temperatursenkungen von wenigen Zehnteln reagierten oder überhaupt nicht beeinflußt wurden.

Man vergleiche hierzu auch die Angaben von Gottlieb, nach denen Morphin die Temperatur von Kaninchen, die auf Wärmestich fiebern, herabsetzt und in großen Dosen die Wärmeregulation auch nicht operierter Tiere stört (Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 26. 1889).

der Nahrungsaufnahme ein Versuch, das Tier durch Verbringung in niedrigere Außentemperatur abzukühlen, mißlingen kann, ein Überhitzungsversuch abnorm leicht gelingen wird.

Wir kehren nun zu Tier 62 zurück.

Am dritten Versuchstage wurde dieses Tier um 11 Uhr 20 Minuten mit 1½ Eidotter und ca. 25 ccm Kuhmilch gefüttert und darnach die Außentemperatur auf ca. 30 Grad herabgesetzt, so daß das überhitzte Tier zunächst in seiner Körpertemperatur auf die obere Grenze der Norm sank. Um 3 Uhr 40 Minuten, also zu einer Zeit, da wir die Einwirkung der Nahrungsaufnahme auf den Wärmehaushalt schon erwarten konnten, wurde das Tier in eine Temperatur von 22—23 Grad gebracht. Seine Körpertemperatur sank dabei in fast 2 Stunden nur um 4 Zehntel, während es am Tage zuvor unter ähnlichen Bedingungen, aber im nüchternen Zustande, in 45 Minuten 7 Zehntel verloren hatte.

Der darauffolgende Überhitzungsversuch gelang dagegen besonders leicht. Der Thermostat hatte nicht ganz eine Stunde auf 31 Grad gestanden, und schon erreichte das Tier die hohe Temperatur von 40,1, während es gestern in nüchternem Zustande dazu einer 3½ Stunden dauernden Einwirkung von Temperaturen bis zu 32 Grad bedurft hatte. Nun wurde noch einmal die Einwirkung der niedrigeren Außentemperatur versucht. Rasch sank nun das Tier auf 38,9, in einer weiteren Stunde aber nur um weitere zwei Zehntel, auf 38,7 Grad, so daß anzunehmen war, daß die durch die Nahrungsaufnahme bedingte Erhöhung der Wärmebildung noch nicht ganz abgelaufen war. —

Nachdem das Tier um 10 Uhr 15 Minuten 60 ccm Ringerscher Lösung subkutan bekommen hatte, verbrachte es die Nacht im Thermostaten bei 29,5 Grad. Am nächsten Morgen um 7 Uhr 50 Minuten maß es bei dieser gleichen Außentemperatur 38,4 Grad. Ein Abkühlungsversuch gelang nun, also in nüchternem Zustande, sehr leicht. (In drei Stunden 20 Minuten, bei einer Außentemperatur von 21—23 Grad, Abfall auf 35,7 Grad.) —

Schwerer als erwartet, gelang, nachdem nun das Tier gefüttert war (2 kleine Eidotter und ca. 25 ccm Milch), die Wiedererwärmung. — Erst abends 8 Uhr kam es unter der Einwirkung von Außentemperaturen, die zwischen 28 und 31 Grad wechselten mit 38,0 Grad der Norm nahe. Die Langsamkeit dieses Aufstiegs erklärten wir uns durch Herabsetzung der Wärmebildung infolge des schlechter werdenden Allgemeinzustandes des Tieres, das jetzt auffallende Polyurie (Nylandersche Zuckerprobe negativ) und mäßige Durchfälle aufwies. Nachdem es nun nochmals eine gleiche Mahlzeit wie am Morgen bekommen hatte, wurde es in den mit dem Respirationsapparate der Klinik in Verbindung stehenden Thermostaten gebracht, zwecks Bestimmung des Gasumsatzes.

Nach zwölfstündigem Versuch fand sich, daß das Tier sich auf 35,9 Grad abgekühlt hatte bei 28 Grad Außentemperatur. Diese Lufttemperatur war also für das jetzt durch reichliche Durchfälle heruntergekommene Tier besonders da dieser Thermostat eine erheblich lebhaftere Ventilation besitzt als der bisher benutzte, erheblich zu niedrig.

Das Tier wurde nun in höhere Temperaturen (30—32 Grad) gesetzt, erwärmte sich nur langsam, bis 11 Uhr 40 Minuten auf 37,7 Grad, sank

dann wieder bis 3 Uhr 10 Minuten auf 36,8, so daß wir uns entschlossen, das Tier wegen seines schlechten Allgemeinzustandes zu töten. Es wurde durch die Carotis (zwecks Blutzuckerbestimmung durch die Herren Dr. Freund und Marchand) entblutet.

Die Autopsie ergab außer einer gewissen Trockenheit aller Gewebe und dem reichlichen flüssigen Inhalt des Dickdarms (Durchfälle), an den übrigen Organen nichts abnormes. Am Gehirn war, wie selbstverständlich, der durch Entfernen von Gehirnteilen freigewordene Raum durch Blutgerinnsel ersetzt. Die Thalami waren zum größten Teil durchblutet (vgl. Fig. 3). Der Durchtrennungsschnitt bleibt ca. 1½ mm vor den vorderen

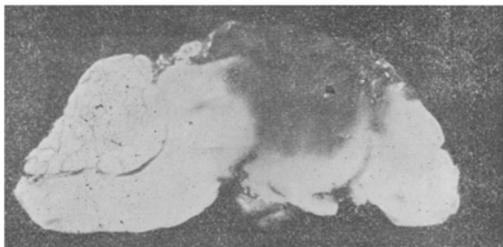


Fig. 3.

Gehirn von Kaninchen 62. Längsschnitt nahe der Medianlinie.

Vierhügeln. Kaudal von dem Schnitt, unmittelbar vor den Vierhügeln, findet sich median ein kleines Extravasat. Der Schnitt dringt bis zur Basis durch und endet in der Mittellinie unmittelbar hinter den Corpora mamillaria. Lateral liegen beiderseits die Durchtrennungsschnitte etwas weiter frontal, so daß die beiden Corpora mamillaria durch sie entzwei geschnitten werden und frontal von den vorderen Vierhügeln noch ca. 1½ mm unveränderter Hirnsubstanz zu sehen ist. An der Gehirnbasis keinerlei nennenswerte Blutung.

Mehrere von den Faktoren, welche wir auf unsere operierten Tiere einwirken ließen, sind auf die Körpertemperatur auch normaler Kaninchen nicht ohne Einfluß. Daß Schwankungen der Außentemperatur eine nur sehr geringe Wirkung haben, ist schon erwähnt, auch daß Opiumpräparate in Dosen, die zur Erzielung erheblicher narkotischer Wirkung bei weitem nicht ausreichen, die Temperatur einzelner normaler Tiere herabsetzen können. Dagegen haben wir noch festzuhalten, daß die Fütterung mit Eidotter und Milch, auch bei nicht operierten Tieren, in einigen Fällen eine Temperatursteigerung von 0,2 bis 1,1 Grad ergab und zwar ebenfalls mit einem Maximum ca. 8 Stunden nach der Fütterung. Nie aber haben wir darauf so beträchtliche Steigerungen erlebt wie bei unseren Tieren ohne Zwischenhirn. Auch nach Injektion von (immer unmittelbar vor Gebrauch durch Kochen sterilisierter) Ringerscher Lösung beobachteten wir bei

einzelnen gesunden Kaninchen Temperaturerhöhungen, z. B. von 0,7 und 0,9 Grad mit einem Maximum 4—5 Stunden nach der Einspritzung von ca. 50 cem pro Kilo Tier.

Auch die „spontanen“, übrigens sehr unregelmäßigen Tagesschwankungen der Kaninchen können als Fehlerquellen in Betracht kommen. Sie können bis zu einem Grad betragen, sind gewöhnlich aber geringer. Öfter haben wir bei gesunden Tieren in den Nachmittagsstunden höhere Temperaturen gemessen als am Vormittag, aber in manchen Fällen auch das Umgekehrte gefunden.

Daß jede erhebliche Störung des Allgemeinzustandes, z. B. jeder schwere operative Eingriff, besonders, wenn er mit lange dauernder Fesselung oder gar mit starkem Blutverlust verbunden ist, herabsetzend auf die Temperatur des Tieres auch dann einwirken kann, wenn die die Wärme regulierenden Zentren und Bahnen nicht vom Eingriff getroffen wurden, ist genugsam bekannt, und wir werden einem Temperaturabfall unmittelbar nach der Operation nicht soviel Bedeutung zumessen als z. B. R. Dubois¹⁾ bei seinem Versuche. Da wir in den ersten Stunden nach der Operation unsere Tiere gewöhnlich nicht gemessen haben, spielt diese unmittelbare Allgemeinwirkung des Eingriffes in unseren Protokollen eine geringe Rolle, dagegen kam (wie wir schon an einem Beispiel gezeigt haben) die die Temperatur herabsetzende Wirkung des gestörten Allgemeinzustandes, der im ganzen herabgesetzten Vitalität, fast regelmäßig in den letzten Lebensstunden oder Tagen unserer Tiere zur Beobachtung, besonders wenn starke Durchfälle bestanden, so daß wir im allgemeinen den letzten Lebensabschnitt unserer, im günstigsten Falle wenig über sechs Tage lebenden Tiere, nicht verwerten konnten.

Da die Beobachtung, wie schon erwähnt, am Tage der Operation und oft am folgenden Tage durch Wärmestichwirkung gestört war, bleiben als für unsere Beobachtung geeignetste Tage der dritte und besonders der vierte und fünfte übrig, bei besonders lange lebenden Tieren auch der sechste. Was wir über das Verhalten der Tiere aussagen werden, bezieht sich, soweit wir die Protokolle nicht ausführlich bringen, meistens auf diese dritten bis fünften Tage. Tiere, die nur zwei oder drei Tage gelebt haben, waren aus den gleichen Gründen oft überhaupt nicht zu verwerten.

Wir führen kurz weitere Versuchsprotokolle an, die uns unter anderem ermöglichen sollen, weitere Fehlerquellen zu erörtern. Zuerst

1) Transformation du chien en animal à sang froid. Comptes rendus de la société de biologie. 1894. pag. 37.

dasjenige von Tier 56, das uns schon dazu gedient hat, die Einwirkung der Nahrungsaufnahme allein auf die Temperatur zu zeigen.

Operation am 19. Juni 1912, 11—12 Uhr vormittags. Körpergewicht vor der Operation 1750 g, Temperatur 39,3 Grad. In genau gleicher Weise wie Tier 62 operiert, Operation ohne Zwischenfall abgelaufen. Atmet nach dem Eingriff langsam und oberflächlich, liegt ausgestreckt auf der Seite. Am Abend trat unter Krämpfen eine leichte Temperatursteigerung ein. Am folgenden Tage machte das Tier einen sehr elenden Eindruck und zeigte dauernd Untertemperaturen.

Am dritten Tage nach der Operation hob sich das Allgemeinbefinden so weit, daß unsere Beobachtungen mehr Wert beanspruchen können. Das Tier atmete jetzt tiefer und rascher, wenn auch noch immer verlangsamt (34—48 mal in der Minute), und während es bis dahin immer ausgestreckt gelegen hatte, saß es jetzt.

Trotz der normaleren Haltung und Atmung maß das Tier morgens 8 Uhr 10 Minuten nur 35,3 Grad bei einer Thermostatentemperatur von 27,5 Grad, ja es sank, obwohl der Thermostat etwas wärmer wurde, bis 9 Uhr 45 Minuten auf 34,4 Grad. Wir versuchten nun durch höhere Außentemperatur und Fütterung das Tier zu erwärmen, was, wie die Kurve 4 zeigt, sehr gut gelang. Herabsetzung der Außentemperatur auf kurze Zeit hatte in den Stunden der höchsten Temperatursteigerung ein zwar deutliches, aber wenig ausgiebiges Heruntergehen der Temperatur des Tieres zur Folge. Als das Tier darnach wieder in den Thermostaten von 28 Grad gebracht wurde, erfolgte wieder ein Anstieg auf weit über normale Werte,

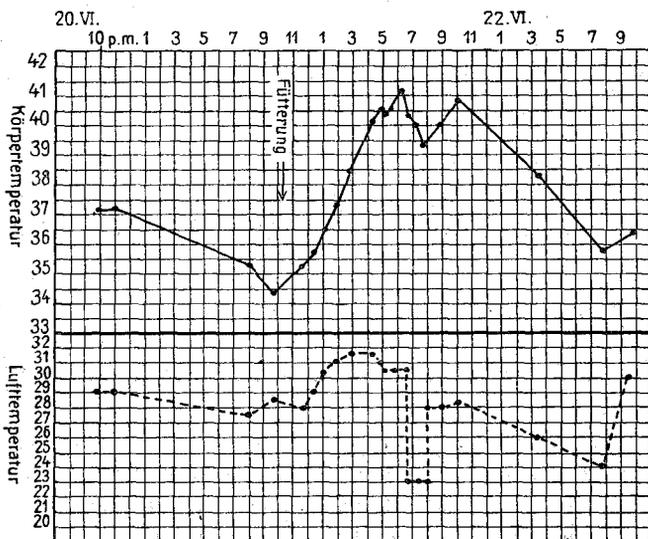


Fig. 4.

Kaninchen 56 am dritten Versuchstage.

während es am Abend vorher, wie auch in der Kurve zu sehen, — in nüchternem Zustande — bei um einen Grad höherer Außentemperatur subnormale Werte aufgewiesen hatte. Der folgende Tag (nicht in der Kurve wiedergegeben) diente zu einem Versuche, durch hypertonische Kochsalzlösung, die bei normalen Tieren intravenös eingespritzt, Fieber erzeugt,¹⁾ die Temperatur zu beeinflussen. Wir brachten das Tier in eine Außentemperatur von 27—28 Grad, bei der es eine Körpertemperatur von 38,7—38,9 Grad dauernd annahm, und spritzten um 5 Uhr 35 Minuten nachmittags 14 ccm 2 1/2 proz. Kochsalzlösung in die Ohrvene. — Es erfolgte, bei gleichbleibender Umgebungstemperatur, ein Abfall auf 37,5 Grad innerhalb einer Stunde und 10 Minuten, worauf die Temperatur des Tieres langsam wieder über 38 Grad stieg.

Am folgenden Tage, dem fünften nach der Operation, maß das Tier morgens nüchtern bei 24 Grad 33,5; durch Fütterung und Steigerung der Thermostattemperatur auf 30,5 stieg die Rektaltemperatur des Tieres (8 Stunden nach der Fütterung) auf 41,2 Grad. Die Kurve dieses Tages gleicht in allem wesentlichen der Fig. 4, nur daß die Ausschläge noch erheblichere sind. Ein Abkühlungsversuch (70 Minuten bei 24—25 Grad C) zur Zeit, als die Kurve ihren Gipfel beschrieb, verursachte einen Abfall um 1,5 Grad auf 39,6, worauf bei 28 Grad ein Wiederanstieg auf 40,2 erfolgte.

Die Kurve des folgenden, sechsten Tages haben wir schon auf Fig. 2 wiedergegeben. Die Nacht vom 6. zum 7. Tage brachte das Tier im Stoffwechselthermostaten zu. Herr Dr. Grafe war so freundlich, die Respiration für uns zu untersuchen. Es litt nun an äußerst heftigen Durchfällen und zeigte trotzdem, im Gegensatz zu den meisten Tieren, dabei keine Untertemperaturen, sondern maß auch jetzt, an seinem Todestage, bei 27—28 Grad 39,6, bei 29 Grad schon 40,0—40,2. Es starb 6 Tage und 4 Stunden nach der Operation.

Bei der Sektion wurde notiert: Trockenheit aller Gewebe; Dickdarm mit reichlichem flüssigen Inhalt; übrige Organe o. B. An der Schädelbasis keine Blutung.

Der Befund an der Operationsstelle war ziemlich genau derselbe wie bei Tier 62, mit dem Unterschiede, daß der Durchtrennungsschnitt in seinem ventralen Ende ca. 1 1/2 mm weiter frontal lag, so daß er hier median etwa der Mitte der Corpora mamillaria entsprach. Die Vierhügel sind ganz frei; frontal von ihnen noch ca. ein Millimeter unveränderter Gehirns substanz.

Außer diesen zwei Tieren, deren Versuchsprotokolle wir eingehender referiert haben, besitzen wir noch vier weitere, die gleichfalls folgenden Bedingungen entsprechen:

1. Vollständige oder so gut wie vollständige Durchtrennung des Zwischenhirnes in seinem hinteren oder mittleren Abschnitte.
2. Das Mittelhirn makroskopisch ohne oder mit nur höchst geringfügigen Veränderungen; alle kaudal davon liegenden Gehirnab-

1) Freund, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 65, 1911; Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie Bd. 13, 1912. (Eigene Beob.)

Nr.	Körpertemper. vor der Operation.	Beobachtungs-dauer nach der Operation.	Außenemper, bei welcher in nüchternem Zustande normale Körpertemper. bestand.	Niedrigste beob. Temper. (præ-temperaturungen sind hier nicht angeführt).	Höchste beobachtete Temperatur		Anatomischer Befund	Bemerkungen
					a) nüchtern	b) unter der Einwirkung der Nahrung		
3	?	3 Tg. 5 Std.	29°C.	29,2 (19,1)	?	40,6 (35)	Schnitt durch den Thalamus schräg, so daß dorsal nur zwei Fünftel ventral reichlich die Hälfte (Infundibulum durchtrennt) ausgeschaltet ist.	
47	39,0	2 Tg. 5 Std. ²⁾	28	35,5 (23)	42,0 (31) (4 1/2 Std. nach der Operation) 39,5 (29) (am nächst. Tage)	41,4 (28)	Zwischenhirn in seiner Mitte vollkommen durchschnitten. Die vorderen drei Viertel durch Blutung beiderseits völlig zerstört. Hinten nur dorso-median kleines Extravasat.	Litt an tonischen krampfartigen Anfällen, besonders am letzten Tage.
50	39,6	5 Tg. 4 1/2 Std.	2. Tg.: 28 4. Tg.: 27,3 5. Tg.: 26	35,3 (21)	39,3 (28)	3. Tg.: 41,2 (29,5) 4. Tg.: 40,0 (27) 5. Tg.: 40,2 (26,5)	Zwischenhirn d. Schnitt und Blutung fast vollkommen zerstört ³⁾ Umden Aqueductus Sylvii unter dem vordern Vierhügelpaar kleiner, blutig imbibierter Bezirk.	Nur am Tage nach der Operation heftige epileptische Anfälle.
56	39,3	6 Tg. 4 Std.	ca. 27,5	33,5 (24)	40,2 (29)	3. Tg.: 41,1 (30,5) 5. Tg.: 41,2 (30,5) 6. Tg.: 41,0 (27,5)	Auf Seite 124 beschrieben	Nur am Tage nach der Operation heftige epileptische Anfälle.
58	39,4	3 Tg. 1 Std.	28	30,6 (24)	41,5 (28) ⁴⁾	40,4 (28)	Vollständige, beiderseit. Durchschneidung dicht vor dem vorderen Vierhügel-paar, ventral unmittelbar hinter den Corpora Mammillaria.	Heft. Krampfanf.; Durchfälle; deshalb metrum. 0,02 Pantopon, darauf regelmäßig Temperaturabfall.
62	39,5	3 Tg. 22 Std.	29	2. Tg.: 35,3 (21) 4. Tg.: 35,7 (21)	40,15 (32)	40,1 (31)	Auf Seite 121 beschrieben	Keine epilept. Anfälle.

schnitte intakt, speziell keine Blutungen an der Basis, welche Pons oder Medulla oblongata geschädigt haben könnten.

3. Genügende Lebensdauer, um das Wärmeregulationsvermögen sicher beurteilen zu können.

Keines von diesen Tieren besaß ein Regulationsvermögen, alle waren sie „poikilotherm“. Daß auch sämtliche Tiere nicht regulierten, bei denen außerdem noch weiter kaudal liegende Hirnteile sich anatomisch als mehr oder weniger geschädigt erwiesen, sei nur nebenbei erwähnt.

Wir können die Protokolle dieser erwähnten vier poikilothermen Tiere nicht ausführlicher wiedergeben, ohne durch Wiederholung des schon bei Tier 62 und 56 dargelegten zu langweilen. — Wir versuchen deshalb, ihre Haupteigenschaften in einer Tabelle zusammenzustellen, in welche wir auch die schon besprochenen Tiere 56 und 62 aufnehmen.

Weitere Bemerkungen zu der Tabelle:

1. Hinter die Körpertemperatur haben wir in Klammer die Lufttemperatur gesetzt, bei der das Tier jene Körpertemperatur aufgewiesen hat. Damit ist aber das Verhalten des Tieres nur sehr unvollkommen charakterisiert, denn es kommt nicht nur auf die Höhe der Lufttemperatur, sondern vor allem auch auf die Zeit an, während das Tier jener Temperatur ausgesetzt war. Diese läßt sich nur durch Kurven einfach ausdrücken (Vergl. auch Anmerkung 4). —

2. Entsprechend unseren früheren Auseinandersetzungen könnte man daran zweifeln, ob diese kurze Lebensdauer genügt, um das Verhalten der Wärmeregulation des Tieres sicher zu beurteilen. Wir fügen deshalb die Kurve (Fig. 5) bei, die uns geeignet scheint, davon zu überzeugen, daß die Körpertemperatur durchaus von der Lufttemperatur abhing. Nur zwei von der Außentemperatur unabhängige kleine Bewegungen nehmen wir in der Kurve des Kaninchens wahr: eine kleine Zacke kurz nach der Operation, die vielleicht auf Wärmestichwirkung beruht, durch die exzessiv hohe Außentemperatur von 31—34 Grad allerdings auch genügend erklärt wäre, — ferner die kleine Zacke am Schluß, die 9—10 Stunden nach der Nahrungsaufnahme auftrat und dadurch ja erklärt ist.

3. Daß dieses Tier an den späteren Tagen bei etwas niedrigerer Außentemperatur normale Körpertemperatur aufweist als am Tage nach der Operation, erinnert an die Beobachtung von Freund und Strasmann¹⁾ daß auch die am Halsmark durchschnittenen, nicht

1) Arch. exp. Pathologie u. Pharmakolog. Bd. 69. 1912.

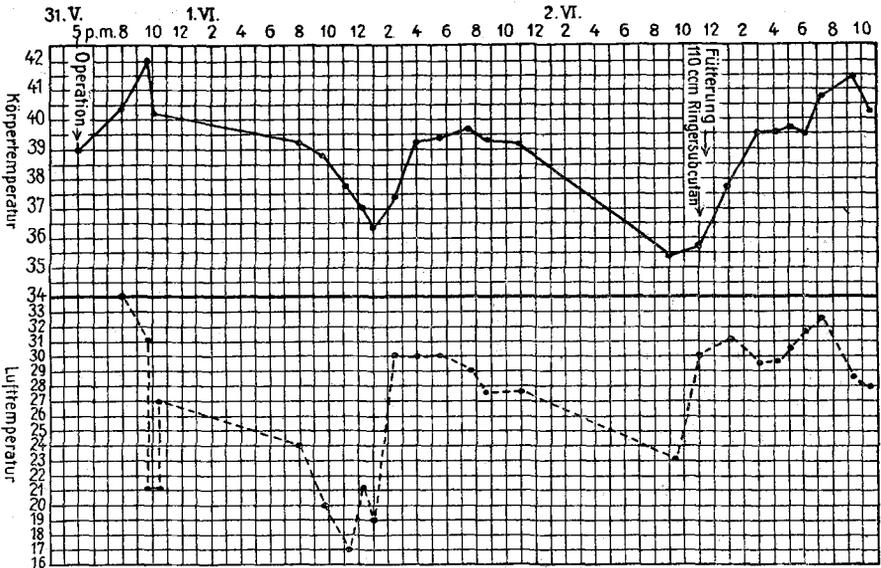


Fig. 5. Kaninchen 47.

regulierenden Kaninchen in späteren Tagen bei etwas niedrigeren Außentemperaturen im Wärmegleichgewicht waren als kurz nach der Operation.

Wir können die Frage, ob unsere Tiere dieses Verhalten regelmäßig zeigten, an Hand unserer Protokolle nicht mit genügender Sicherheit beantworten, da wir nicht häufig genug versuchten, die Tiere nüchtern mehrere Stunden auf normaler Körpertemperatur zu halten. Das Protokoll von Tier 50 ist im übrigen in allen wesentlichen Punkten demjenigen von Tier 56 gleich, so daß eine ausführlichere Wiedergabe lauter Wiederholungen bringen würde. Auf den anatomischen Befund werden wir noch zurückkommen.

4. Die hohe Temperatur, welche dieses Tier in nüchternem Zustande bei einer Außentemperatur annahm, bei der es sonst normal blieb, deutet hier nicht auf „spontanes“ Fieber, sondern ist dadurch bedingt, daß das Tier (wegen übermäßiger Inanspruchnahme unseres Thermostaten) dicht an ein anderes Kaninchen angeschmiegt saß (während wir die Tiere sonst ohne solch nahe Nachbarschaft ließen), so daß seine Wärmeabgabe dadurch geringer gewesen sein muß, als sonst bei 28 Grad. Jenes andere, in gleicher Weise operierte, auch „poikilotherme“ Tier, das in unserer Mitteilung wegen einer Verletzung des Pons sonst nicht verwertet wird, zeigte übrigens gleichzeitig auch Überhitzung, obschon auch seine „normale“ Außentemperatur bei 28 Grad lag.

Da nun feststeht, daß Kaninchen, deren Hirnstamm in der hinteren Hälfte des Zwischenhirns oder kaudal davon durchschnitten

ist, kein Wärmeregulationsvermögen besitzen, erhebt sich die Frage, ob die Ausschaltung des Großhirns vielleicht auch allein genügt, um diesen Funktionsausfall hervorzurufen. Das Resultat unserer sehr zahlreichen, darauf gerichteten Versuche ist, daß nach Ausschaltung des Vorderhirnes (Hemisphären sammt Streifenkörper) allein das Regulationsvermögen intakt bleibt, abgesehen von Wärmestichwirkungen und dem schon besprochenen Einflusse, den jeder schwere Eingriff als solcher ausüben kann.

Als Beleg diene Versuch Nr. 33:

Operiert am 13. April 1912 11—12 Uhr vormittags. Temperatur vor der Operation 39,3. Nach doppelseitiger Unterbindung der Carotiden werden die Thalami optici beiderseits freigelegt und mit einem feinen Messerchen vorne und lateral beiderseits knapp umschnitten. Danach starke Blutung. Nach Schluß der Kopfwunde werden die Carotiden wieder freigegeben. Das Tier ist nach der Operation sehr schwach und vernag nicht zu sitzen. Es wird in den Thermostaten gebracht und mißt eine Stunde nach der Operation bei 25 Grad 36,8. Seine Temperatur steigt bis 6 Uhr auf 40,2, bei 27,5 Grad (Wärmestichwirkung). Wir nahmen das Tier nun aus dem Thermostaten und hielten es über 36 Stunden lang, teils im Zimmer, teils im Freien bei Temperaturen von 10—19 Grad, bei denen ja unsere kaudal vom Thalamus durchschnittenen Tiere sich in kürzester Zeit unterkühlt haben würden. Das Tier hielt sich beständig zwischen 33,5 und 39,7 Grad. Die Temperaturen von 39,4 bis 39,7 Grad wurden 4 bis 9 Stunden nach der Fütterung mit kondensierter Milch und Eidotter gemessen, die, wie wir gesehen haben, auch die Temperatur des nicht operierten Tieres um einige Zehntel bis zu einem Grad heraufreiben kann.

Bei einem Aufenthalt von mehreren Stunden im Freien bei 10 Grad in nüchternem Zustande stieg die Temperatur des Tieres, das vorher, bei 16 Grad 38,6 gemessen hatte, auf 39,0, ein Verhalten, das ohne Regulationsvermögen kaum zu erklären wäre.

Am Tage darauf hielten wir das Tier im Thermostaten zwischen 25 und 27,5 Grad. Es maß dabei immer 33,5—39,5 Grad. Um 7 Uhr abends, also nach einer Lebensdauer von 2 Tagen und 7 Stunden, wurden ihm zwecks Erzeugung von aseptischem Fieber 12 ccm destillierten Wassers in die Ohrvene gespritzt. Es ging infolge davon in wenigen Sekunden unter Krämpfen ein.

Sektionsbefund: Defekt im Gehirn durch Blutgerinnsel ausgefüllt. Der trennende Schnitt dringt median durch die Commissura fimbriata ein, hält sich knapp kaudal von der Commissura anterior und dringt basal bis zum kaudalen Teile des Chiasma nervorum opticorum. Er wendet sich beiderseits in genau gleicher Weise nach seitlich und hinten, die Streifenhügel von den Sehhügeln abtrennend und weiter die Capsula interna zerschneidend, und führt sowohl in deren dorsaleren, in den Thalamus einstrahlenden Abschnitten, als auch in ihren ventralen, in den Hirnschenkelfuß führenden Faserbündeln eine vollständige Trennung des Zusammenhangs herbei. Der Thalamus und die übrigen Teile des Zwischenhirns sind vollständig frei geblieben, speziell auch nicht durch Blutung geschädigt.

Wir haben also eine vollständige Trennung des Vorderhirns vom Hirnstamme erreicht und sehen das Wärmeregulationsvermögen erhalten.

Wir haben gerade diesen Versuch wegen seines unsern Absichten sehr genau entsprechenden anatomischen Befundes aus unsern Protokollen herausgegriffen und uns durch die kurze Lebensdauer des Tieres davon nicht abhalten lassen, denn zur Feststellung des Vorhandenseins eines Wärmeregulationsvermögens genügt eine viel kürzere Zeit als dazu nötig ist, sein vollständiges und endgültiges Fehlen sicher zu konstatieren.

Wir verfügen über ein weiteres Tier, das, was den Verlauf des durchtrennenden Schnittes und die Unversehrtheit des Thalamus betrifft, genau den gleichen anatomischen Befund darbot. (Tier Nr. 12.) Es ging nach ca. 36 Stunden an einem epileptischen Anfall zugrunde.

Die Operation unterschied sich von derjenigen von Tier 33 nur dadurch, daß die Durchschneidung ohne vollständige Freilegung der Thalami optici vorgenommen wurde, nämlich nach Freilegung der Oberfläche nur der Ammonshörner. Es trat so gut wie keine Blutung ein.

Das Tier wurde bei Temperaturen von 18 bis 26 Grad gehalten. Bei 18 Grad maß es am Tage nach der Operation 38,7; bei 19 Grad (wir hielten es am längsten bei dieser Temperatur) maß es zuerst 38,2 und stieg dann langsam bis 39,0; bei 26 Grad maß es 38,6. Es regulierte also zweifellos.

Wir haben außerdem sehr viele Tiere in gleicher Weise operiert und bis über eine Woche am Leben erhalten. Bei den meisten zeigte aber die Autopsie, daß die Abtrennung des Vorderhirns nicht ganz vollständig gelungen war.

Ob aber noch ein Stückchen von den Streifenhügeln im Zusammenhang mit dem Thalamus blieb, oder ob vielleicht auf der einen Seite die Capsula interna nicht ganz vollständig durchtrennt war, immer war das Resultat dasselbe: Das Wärmeregulationsvermögen blieb erhalten, sobald das Zwischenhirn intakt blieb.

Angesichts des fundamentalen Unterschiedes im Wärmehaushalt lag es nahe, zu untersuchen, ob Tiere, welche kein Zwischenhirn besitzen, sich gegenüber fiebererregenden Prozeduren anders verhalten, als Tiere mit funktionierendem Zwischenhirn.

Zur Erzeugung von aseptischem Fieber spritzten wir hypertonische Kochsalzlösung oder destilliertes Wasser, in vereinzelten Fällen auch lackfarbiges Kaninchenblut intravenös ein. Obschon wir Dosen verwandten, die nach den Erfahrungen des Herrn Dr. Freund, dem wir manchen guten Rat verdanken, von nicht operierten Tieren ohne

Schaden vertragen werden, gingen uns sehr viele Tiere, ob sie nun frontal oder kaudal vom Zwischenhirn durchschnitten waren, unmittelbar nach der Einspritzung ein. — Wir verfügen deshalb über so wenige Versuche, daß wir sichere Schlüsse daraus nicht ziehen können, und wir uns begnügen müssen, sie kurz zu registrieren.

Tier 15, Gewicht 1800 g, Vorderhirn nicht ganz vollständig ausgeschaltet. Auf 20 ccm 2,8 proz. Kochsalzlösung Anstieg um 0,7 Grad.

Tier 16, Gewicht 1700 g, Vorderhirn so gut wie vollständig ausgeschaltet. Auf 20 ccm Kochsalzlösung Abfall um 0,9 Grad; am folgenden Tag auf 12 ccm Blutplättchen-Emulsion, für deren Überlassung wir Herrn Dr. Freund Dank schulden, Abfall von 1,8 Grad. (10 ccm der gleichen Emulsion hatten bei einem normalen Kaninchen eine Steigerung von 1,5 Grad zur Folge.)

Tier 17, Gewicht 2000 g, unvollständige Ausschaltung des Vorderhirnes. Auf 20 ccm 3 $\frac{1}{2}$ proz. Kochsalzlösung, Steigerung von 1,0 Grad. Am nächsten Tage auf die gleiche Dosis der gleichen Lösung Steigerung von 0,4 Grad.

Tier 20, Gewicht 1800 g, Vorderhirn vollständig ausgeschaltet: vorderer Abschnitt beider Thalami leicht beschädigt. Temperaturregulierungsvermögen erhalten. Auf 20 ccm 2 $\frac{3}{4}$ proz. Kochsalzlösung keine Reaktion.

Tier 21, Gewicht 1700 g, so gut wie vollständige Ausschaltung des Vorderhirns. Auf 20 ccm 2 $\frac{1}{2}$ proz. Kochsalzlösung Abfall von 1,2 Grad.

Tier 48, Gewicht 2000 g, Großhirn ausgeschaltet, dorsale Hälfte beider Thalami stark lädiert. Regulationsvermögen erhalten. Auf 12,5 ccm Aqua destillata Abfall von 0,8 Grad.

Tier 56, Gewicht 1700 g, kaudal vom Thalamus durchschnitten. Von allen Tieren dieser Liste das einzige, dem das Wärmeregulierungsvermögen fehlte. Auf 14 ccm 2 $\frac{1}{2}$ proz. Kochsalzlösung Abfall von 0,3 Grad.

Ebensowenig ergaben unsere Versuche bei Tieren, die vor oder hinter dem Zwischenhirn durchschnitten waren, einen Unterschied in der Größe des Gaswechsels festzustellen, sicher verwertbare Resultate.

Es fanden sich bei sämtlichen Tieren auffallend hohe Werte, nämlich 0,47 bis 0,68 Liter Kohlensäure und 0,65—0,89 Liter Sauerstoff pro Kilo Tier und Stunde. Ebenso hohe Werte fanden wir aber auch bei unoperierten Tieren, die wie fast alle unsere zu Operationen verwandten Kaninchen unausgewachsen waren und zwischen 1200 und 1800 bis höchstens 2000 g wogen.

Herr Dr. Grafe war so freundlich, auf unsere Bitte die Stoffwechselversuche auszuführen.

Muß das ganze Zwischenhirn erhalten sein, damit das Wärmeregulierungsvermögen bestehen bleibt?

Wir schalteten zunächst in zwei Fällen nur die eine Hälfte des Zwischenhirns aus. Im ersten Falle (Nr. 41) durch eine linksseitige Durchschneidung zwischen Vierhügeln und Thalami. Der Schnitt durchtrennte bis zur Basis und endete am linken Corpus mamillare.

Von der Medianlinie blieb er um nicht ganz einen Millimeter entfernt, so daß die der Medianlinie unmittelbar benachbarten Teile auch links funktionsfähig geblieben sein könnten.

In einem weiteren Versuche (No. 46) wurde der linke Thalamus opticus mit dem scharfen Löffel entfernt. Das Infundibulum und seine nächste Umgebung blieben unverletzt. Das Wärmeregulationsvermögen dieser beiden Tiere war ein völlig ungestörtes. Sie wurden Tage lang bei Temperaturen von 12—30 Grad C gehalten und behielten dabei ihre normale Körpertemperatur.

Eine Zwischenhirnhälfte scheint demnach zu genügen, um die Wärmeregulation aufrecht zu erhalten.

Um den Teil des Zwischenhirnes festzustellen, der für die Wärmeregulation ausschlaggebend ist, zerstörten wir bei mehreren Kaninchen das Diencephalon beiderseits partiell. Einige von diesen Tieren wurden dadurch „poikilotherm“, andere behielten ihr Wärmeregulationsvermögen. Aus der Vergleichung des anatomischen Befundes bei diesen beiden Gruppen von Tieren mußte sich etwas über die engere Lokalisation ermitteln lassen:

Das Wärmeregulationsvermögen blieb erhalten, wenn der vorderste Abschnitt, ca. das vordere Viertel, des Zwischenhirnes beiderseits vollständig bis zur Basis ausgeschaltet war. Ventral entspricht die hintere Grenze dieses für die Wärmeregulation entbehrlichen Teiles des Zwischenhirns etwa dem kaudalen Rande des Chiasma nervorum opticorum. Ferner blieb das Wärmeregulationsvermögen vollständig erhalten bei Tieren, welchen die dorsalen Teile beider Zwischenhirnhälften und deren lateralste Abschnitte fehlten, bei welchen also die Hauptmasse der Thalamuskern ausgealtet war.

Bei den zwei Tieren (No. 48 und 64), die uns zu dieser Behauptung berechtigen, griff die Zerstörung des Thalamus in dessen frontalem Abschnitt tiefer, das heißt weiter ventral als im kaudalen Teil des Zwischenhirns, so daß vom frontalen Drittel des Thalamus etwa die dorsalen drei Fünftel, vom mittleren Abschnitt die gute Hälfte, vom hintersten Abschnitte (ungefähr von der kaudalen Grenze der Ganglia habenulae an) nur das dorsale Drittel extirpiert war. In den lateralen Abschnitten der Thalami ging dagegen die Zerstörung auch hinten beiderseits tiefer.

Wir hätten demnach anzunehmen, daß die für die Wärmeregulation wichtigen Teile in den hinteren zwei Dritteln des Zwischenhirnes ventral und median liegen. Wir besitzen nun ein Tier, das schon erwähnte Kaninchen Nr. 50, dessen Zwischenhirn beiderseits zwischen dem hinteren und mittleren Drittel durchtrennt war, so daß das ventrale Ende des Schnittes zwischen Tuberculum cinereum und Corpora mamillaria zu liegen kam. Der dorsale Teil des Zwischenhirnes war

gänzlich durch Blutung zerstört, von dem ventralen und medianen Abschnitt war der hinterste, kaudal vom Infundibulum liegende Teil unversehrt. Dieses Tier hatte sein Wärmeregulationsvermögen verloren. Und wenn aus diesem einen Versuche ein Schluß gezogen werden darf, müßten wir annehmen, daß von diesem ventralen und medialen Teile des Zwischenhirnes der allerhinterste Abschnitt, der Abschnitt der den Corpora mamillaria benachbart ist, nicht genügt, um die Wärmeregulation aufrecht zu erhalten, sondern daß auch der frontal davon liegende Abschnitt, also das Tuber cinereum (resp. infundibulum) und die unmittelbar daran grenzenden Teile des Zwischenhirnes erhalten sein müssen, ja, daß vielleicht diese letztgenannten Teile die für die Wärmeregulation wichtigsten Abschnitte des zentralen Nervensystems sind.

Wir wagen es um so eher, diese Vermutung auszusprechen, als Karplus und Kreidl¹⁾ durch elektrische Reizung eines zwischen Infundibulum und Großhirnschenkel gelegenen Punktes bei Katzen und Affen regelmäßig Halssympathikuswirkungen erzielten und als Edinger²⁾ im zentralen Höhlengrau dieser gleichen Gegend einen Zentralapparat des Sympathikus vermutet. Daß der Sympathikus für die Wärmeregulation von großer Bedeutung ist, ist durch die Untersuchungen von Graf Schönborn³⁾, Freund⁴⁾ und Freund und Strasmann⁵⁾ zum mindesten höchst wahrscheinlich geworden.

Bevor wir uns auf dem Gebiete der Vermutungen weiter vorwagen, wollen wir an der Hand eines schematischen Querschnittes durch das Diencephalon des Kaninchens zeigen, welche Teile des Zwischenhirns bei unseren partiell extirpierten Tieren verletzt waren, ohne daß das Wärmeregulationsvermögen gestört war.

Der auf Figur 6⁶⁾ gestrichelt gezeichnete Teil des Zwischenhirns fand sich bei Tieren grobanatomisch beiderseits zerstört, deren Wärmeregulationsvermögen wohl erhalten war. Der Sitz dieser Funktion wird also in den übrigbleibenden Teilen zu suchen sein.

Unser Schema stellt einen Schnitt durch das hinterste Ende der Capsula interna dar. Wir befinden uns hier nahe dem frontalen Ende

1) Pflügers Archiv. Bd. 129, 135 und 143.

2) Vorlesungen über den Bau der nervösen Zentralorgane. 1. Bd. Leipzig. 1911.

3) Zeitschr. f. Biologie. Bd. 56, 1911.

4) Archiv f. exper. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 65, 1911.

5) l. c.

6) Der Umriss unserer Figur ist gezeichnet nach Tafel XIII des Winkler und Potterschen Atlas. (An anatomical guide to experimental Researches on the rabbits brain, Amsterdam 1911.)

des nach unseren Versuchen für die Wärmeregulation in Betracht kommenden Bezirkes, hätten also ebenso gut auch einen etwas weiter kaudal liegenden Querschnitt wählen können.

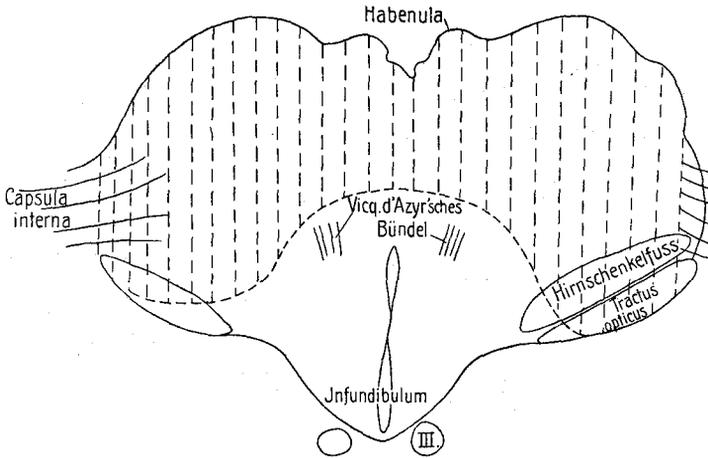


Fig. 6.

Schematischer Querschnitt durch das Zwischenhirn des Kaninchens nahe dem kaudalen Ende der capsula interna (die gestrichelten Partien können ohne Störung des Wärmeregulationsvermögens ausgeschaltet sein).

Falls die Vermutung, daß dem zentralen Höhlengrau des Zwischenhirnes große Bedeutung für die Wärmeregulation zukommt, sich bestätigen sollte, würde es verständlich werden, daß Verletzungen fast aller Teile des Gehirnes Einfluß auf die Körpertemperatur haben können: Alle Verletzungen, die eine Stelle treffen, welche durch die Ventrikel mit dem zentralen Höhlengrau in offener Verbindung stehen, könnten auf dieses eine Reizwirkung ausüben. Jacobj¹⁾ hat, wie schon erwähnt, dargetan, daß das Zustandekommen einer Hyperthermie nach Gehirnverletzung wirklich davon abhängt, ob die Ventrikelwand gereizt wird oder nicht. Wenn auch dieser Forscher zu einer anderen Erklärung gelangt als wir, so wäre doch der größte Teil seiner bisher veröffentlichten Beobachtungen mit unserer Hypothese sehr wohl in Einklang zu bringen.

Zu der näheren anatomischen Umschreibung unseres Zentrums der Wärmeregulation sind weitere Untersuchungen mit feineren Ver-

1) l. c.

letzungen des Zwischenhirnes notwendig, die auch mikroskopisch zu kontrollieren sein würden, besonders müßte die Ausschaltung des Infundibulum und seiner nächsten Umgebung allein versucht werden. Mit einer operativen Technik, ähnlich derjenigen, welche Karplus und Kreidl¹⁾ bei ihren Reizversuchen in dieser Gegend angewandt haben, würde das wahrscheinlich ausführbar sein. Vielleicht würde auch eine Durchschneidung möglichst nur der Bahnen, welche vom zentralen Höhlengrau nach hinten, ziehen (sie verlaufen nach Edinger²⁾, nach dorsal und hinten, zum Teil in das Mittelhirndach, zum Teil in den dorsalen Teil des Haubenwulstes verfolgbar), eine Störung des Wärmeregulationsvermögens ergeben und so die genauere anatomische Lokalisation fördern.

Da wir diese Versuche zur Zeit aus äußeren Gründen nicht ausführen können, schließen wir unsere Mitteilung hier vorläufig ab.

Zusammenfassung.

Kaninchen ohne Vorderhirn und Zwischenhirn besitzen kein Wärmeregulationsvermögen; ihre Körpertemperatur ist nur bei einer bestimmten Höhe der Außentemperatur normal und schwankt mit jeder Veränderung der Temperatur der Umgebung. Nahrungsaufnahme ruft Temperatursteigerung hervor.

Bei Ausschaltung des Vorderhirnes allein bleibt das Wärmeregulationsvermögen erhalten.

Die für die Wärmeregulation wichtigen Teile liegen ventral und median in den mittleren und kaudalen (?) Teilen des Zwischenhirnes.

1) l. c.

2) Vergl. Vorlesungen über den Bau der nervösen Zentralorgane, 1. Bd. Fig. 237. Wir sind Herrn Professor Edinger dankbar für die Demonstration dieser Faserzüge im mikroskopischen Präparate.