

Aus dem Hirnforschungsinstitut Berlin-Buch (Prof. H. SPATZ),
Physiologische Abteilung (Prof. A. E. KORNMÜLLER).

Überlebens- und Wiederbelebenszeiten des Gehirns bei Anoxie.

Von

WERNER NOELL.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 9. April 1944.)

Um sich Vorstellungen über die Widerstandsfähigkeit des Gehirns gegenüber einer Beeinträchtigung seiner Sauerstoffversorgung zu machen, ist es notwendig, jene Zeiten zu kennen, die etwas darüber aussagen, 1. wie lange zentralnervöse Elemente bei Anoxie¹ noch funktionsfähig sein können und 2. wie lange eine Anoxie andauern darf, um noch nicht zu *irreversiblen* Funktionsverlust zu führen. Nach einer Definition von GERARD bezeichnen wir die erstgenannte Zeit als „Überlebenszeit“, die letztgenannte als „Wiederbelebenszeit“. Während die Überlebenszeit etwas über die Funktionsfähigkeit bei Anoxie aussagt, kann die Wiederbelebenszeit in gewissem Sinne als Maß für die Aufrechterhaltung der Substanz („Struktur“) unter Anoxie angesehen werden, denn erst mit einer Schädigung der Substanz wird die Möglichkeit zu einer irreversiblen Störung der Funktion gegeben sein.

Aus naheliegenden Gründen ist der Messung dieser Zeiten immer wieder Aufmerksamkeit geschenkt worden. Angaben finden sich bei STENON (1667), ASTLY COOPER (1836), STANNIUS (1852), KUSSMAUL und TENNER (1857), BROWN-SEQUARD (1858), S. MAYER (1878), VERWORN (1900), BATIELLI (1900), HILL (1900), DE BUCK und DE MOOR (1901), STEWARD, GUTHRIE, BURNS und PIKE (1906), CRILE und DOLLY (1906), GOMEZ und PIKE (1909), SOMER und J. F. HEYMANS (1912), GILDEA und COBB (1931), C. HEYMANS, JOURDAN und NOWAK (1934), TUREEN (1936), C. HEYMANS u. a. (1937), SUGAR und GERARD (1938), BECKER (1939), WEINBERGER, GIBBON und GIBBON (1940). Zu einem Teil handelt es sich bei diesen Untersuchungen um Bestimmung der genannten Zeiten am Ganztier durch Abklemmung der Gefäße zum Gehirn bzw. Rückenmark, zum anderen um Experimente mit Isolierung des Kopfes und künstlicher Durchströmung.

¹ Unter Anoxie wird hier in strengem Sinne das Fehlen jeglichen frei verfügbaren Sauerstoffes im Gewebe bzw. die vollständige Hemmung des Sauerstoffverbrauches verstanden, für eine bloße Verminderung der Sauerstoffkonzentration im Gewebe wird der Ausdruck Hypoxie, für eine solche im Blut die Bezeichnung Hypoxämie benutzt.

Die Länge der *Überlebenszeiten* bei Anoxie hat BARCROFT in dem Sinne umschrieben, daß wohl anzunehmen ist, daß eine Anoxie momentan zum Funktionsverlust des Gehirns führt. Anhaltspunkte für diese Zeit werden aus Versuchen mit plötzlicher, totaler Unterbrechung der Gehirndurchblutung gezogen, wobei die Überlebenszeit vom Augenblick der Durchblutungs-drosselung an unmittelbar gemessen wird. Mit dieser Versuchsanordnung fanden SUGAR und GERARD, daß, gemessen an der bioelektrischen Spontantätigkeit, die Überlebensmöglichkeit der einzelnen Hirnabschnitte recht verschieden ist, und zwar angefangen von 10—12 Sek. für das Kleinhirn bzw. 14—15 Sek. für die Großhirnrinde bis zu über 2 Min. für die Medulla oblongata. Aus diesen Befunden mußte geschlossen werden, daß 1. bei Anoxie für eine gewisse Zeit eine Funktionserhaltung möglich ist, für die GERARD „Oxydationsreserven“ (z. B. Glutathion) und anoxydative Energieschaffung, z. B. durch Glykolyse verantwortlich macht, und 2. daß das Ausmaß dieser Energieproduktion zum Zwecke der Funktionsfähigkeit für die einzelne Hirnzelle je nach ihrer Lokalisation sehr unterschiedlich ist. Ein Teil dieser großen Spanne in den Überlebenszeiten verschiedener Hirnabschnitte bei Durchblutungs-drosselung könnte außerdem darauf beruhen, daß größere Unterschiede in der Güte der Capillarisation (Verhältnis von Capillarzahl bzw. -länge zum Sauerstoffverbrauch) der einzelnen Hirnabschnitte bestehen. Bei Prüfung der allgemeinen Sauerstoffmangelwirkung (NOELL und KORNMÜLLER) zeigte es sich dagegen, daß die Hirnrinde noch deutlich erregbar ist, wenn die Funktion medullärer Zentren, gemessen an der Atemtätigkeit und dem Vasomotorentonus, schon erloschen ist. Im Vergleich zu der sich in der klinischen Symptomatologie manifestierenden Sauerstoffmangelwirkung mit dem früheren Verlust höherer zentralnervöser Funktionen und dem späten Stillstand medullärer Tätigkeiten mußte diese Feststellung dazu anregen, nochmals die Überlebenszeit *verschiedener* Hirngebiete bei Unterbrechung der Blutzufuhr zu bestimmen. Es zeigte sich, wie in einem der folgenden Abschnitte ausgeführt werden wird, daß in der Reihenfolge des Ausfalls zentralnervöser Funktionen nicht so sehr eine unterschiedliche Vulnerabilität der einzelnen Hirnzellen gegenüber Anoxie zum Ausdruck kommt, als vielmehr die jeweilige Kompliziertheit des Funktionsaufbaues.

Zur Frage der Wiederbelebenszeiten verdienen in unserem Zusammenhang besonders die Arbeiten von C. HEYMANS mit seinen Schülern hervorgehoben zu werden. Sie fanden bei Durchströmung des isolierten Kopfes mit wesentlich verbesserter Methodik als frühere Untersucher, daß die Möglichkeit zu einer Erholung von Corneal- und Pupillarreflex nicht mehr gegeben war, wenn für mehr als 15—20 Min. die Durchströmung unterbrochen wurde. Die Reflexe blieben dann

für immer unauslösbar. Es sind dies die längsten bislang im akuten Versuch gemessenen Wiederbelebenszeiten nichtmedullärer, zentralnervöser Leistungen. Ausgedehnte histologische Veränderungen, z. B. in der Großhirnrinde, wurden nach experimenteller Unterbrechung der Blutzirkulation zum Gehirn schon für mehr als 6—7 Min. von WEINBERGER u. a. festgestellt. Wie besonders BARCROFT ausführte, ist es jedoch nicht angängig, diese bei Unterbrechung der Durchströmung gemessenen Zeiten zur Anoxie schlechthin in Beziehung zu setzen. Dies ist erst dann möglich, wenn die Wiederbelebenszeiten bei ungestörter Durchblutung bestimmt werden, also dann, wenn sich zur Hemmung der Sauerstoffzufuhr nicht noch ein Mangel an anderen Nährstoffen und insbesondere nicht noch die Unmöglichkeit des Abtransportes von Stoffwechselprodukten addiert. Auch Versuchsergebnisse bei Erniedrigung der Sauerstoffspannung in der Einatemungsluft können ebenso wenig auf eine unmittelbare Hypoxie- oder Anoxiewirkung bezogen werden, da stärkere Grade des Sauerstoffmangels zur Kreislaufunterbrechung infolge Funktionsbeeinträchtigung der medullären Zentren und des Herzens führen.

Mit einer *lokalen Blausäurevergiftung* eines oberflächlich gelegenen zentralnervösen Abschnittes schien uns jedoch eine Versuchsbedingung gegeben zu sein, bei der die Störung der Sauerstoffversorgung nicht mit einer ungünstigen Veränderung der Durchblutung einhergeht¹. Es wurde daher angestrebt, unter dieser Bedingung und bei Prüfung der Erholungsfähigkeit durch bioelektrische Tests den wahren Wiederbelebenszeiten bei Anoxie näherzukommen und abzuleiten, inwieweit sich die gleichzeitige Kreislaufstörung beim allgemeinen Sauerstoffmangel auf die Möglichkeit der Wiederbelebung bzw. auf die Stärke des irreversiblen Schadens bemerkbar macht.

Zur Messung der genannten Zeiten bedienten wir uns der *bioelektrischen Methodik*. Die Funktionsfähigkeit der Hirnrinde oder subcorticaler Abschnitte wurde an Hand der spontanen Potentialschwankungen, der Aktionsströme auf Sinnesreiz und der durch chemischen Reiz (Strychnin) auslösbaren Erscheinungen geprüft. Quantitativ geschen überragen die durch chemischen Reiz hervorgerufenen Potentialschwankungen um ein Vielfaches jene, die spontan oder bei Einwirkung eines Sinnesreizes auf dem zugeordneten Sinnesfeld auftreten. All diese genannten Erscheinungen sind vorwiegend Ausdruck einer Ganglienzellentätigkeit. Näheres über die bioelektrischen Phänomene siehe bei A. E. KORNMÜLLER. Versuchstiere waren Kaninchen (Angora). Die Ableitung von der Hirnrinde erfolgte vorwiegend unipolar durch kleine Schraubchen im Knochen oder durch Wollfadenelektrode vom umschriebenen bloßliegenden Gehirn. Die Erfassung der bioelektrischen Tätigkeit tiefer Hirnabschnitte geschah mit Nadelelektroden nach W. R. HESS. Registrierung mit Tintenschreiber über den Polyneurographen von TÖNNIES.

¹ Über das Wesen der Blausäurevergiftung s. folgende Mitteilung.

Ergebnisse.

1. Überlebenszeiten.

a) *Hirnrinde.* Die Bestimmung der Überlebenszeit eines Hirnschnittes bei Anoxie ist durch die Tatsache außerordentlich erschwert, daß es keine Möglichkeit gibt, schlagartig das Gewebe vom Zustand ausreichender Sauerstoffversorgung in denjenigen einer Anoxie zu bringen, bzw. den Eintritt einer Anoxie unmittelbar zu messen. Jede Einwirkung, die die Sauerstoffzufuhr zum Gewebe völlig aufheben oder die Sauerstoffübertragung völlig hemmen soll, benötigt eine gewisse Zeit, bis das Maximum der erwünschten Wirkung erreicht ist. Wir prüften verschiedene Versuchsanordnungen, und zwar 1. die lokale Blausäurevergiftung der Hirnrinde durch Aufbringung eines Tropfens Blausäure oder eines mit Blausäure getränkten Filtrierblättchens auf die Ableitestelle, 2. die allgemeine Blausäurevergiftung durch intraarterielle oder intravenöse Injektion und 3. die Sperrung der Blutzufuhr zum Kopf durch plötzliche Gefäßdrosselung. In den Versuchen mit Blausäure muß bei Bestimmung der Überlebenszeit die Diffusionsgeschwindigkeit des Giftes berücksichtigt werden, in jenen mit Gefäßdrosselung die Zeit, während der der vorhandene Sauerstoff im Blut oder Gewebe verbraucht wird. Als Test der Funktionsfähigkeit dienten die Aktionsströme auf Sinnesreiz (rhythmische Augenbelichtung und Ableitung von der Area striata). Dabei gingen wir von der Annahme aus, daß sich in den Aktionsströmen der Hirnrinde bei unserer Registriertechnik vorwiegend eine bioelektrische Tätigkeit der Hirnrinde ausdrückt und sich Faserpotentiale der Radiatio optica sowohl in der Ausgangslage wie im Sauerstoffmangel nicht erkennbar manifestieren.

Gemessen wurde, nach welcher langer Zeit vom Beginn der Einwirkung eine Reaktion auf Augenbelichtung völlig verschwunden war. Bei lokaler Blausäurevergiftung wurde durch Destillation gewonnene Blausäure in Konzentration von 8—10 % verwendet. Es waren dies hundertfach stärkere Konzentrationen, als sie zum Eintritt einer Lähmung unbedingt erforderlich sind. Durch Parallelversuche wurde ausgeschlossen, daß die Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration einen Einfluß auf die Überlebenszeit hat. Mit dieser Versuchsanordnung wurden Überlebenszeiten von 4—8 Sek. gemessen. Durch die Störung der Registrierung infolge Applikation der Blausäure auf die Ableitestelle ließ sich nicht erkennen, ob etwa ein freies Intervall vom Zeitpunkt der Blausäuregabe bis zum Eintritt einer Reaktionsminderung bestand. Bei plötzlicher intravenöser Injektion (10 mg/kg) lag ein freies Intervall von etwa 3 Sek. vor, in dem wohl nahezu ausschließlich die Zirkulationszeit zum Ausdruck kommen dürfte. Es trat dann anschließend ein sehr rasch fortschreitender Abfall der Aktionsstromamplitude ein, so daß

nach weiteren 5—10 Sek. keine Zeichen einer Reizbeantwortung mehr zu erkennen waren. Mit Injektion der Blausäure in eine Carotis wurde diese Zeit nicht sicher verkürzt.

Bei totaler Abklemmung der Gehirngefäße (Aa. vertebrales in Höhe des Epistropheus, Aa. car. comm. und Abtragung der am Schädel angreifenden Halsmuskulatur) waren die Aktionsströme der Area striata

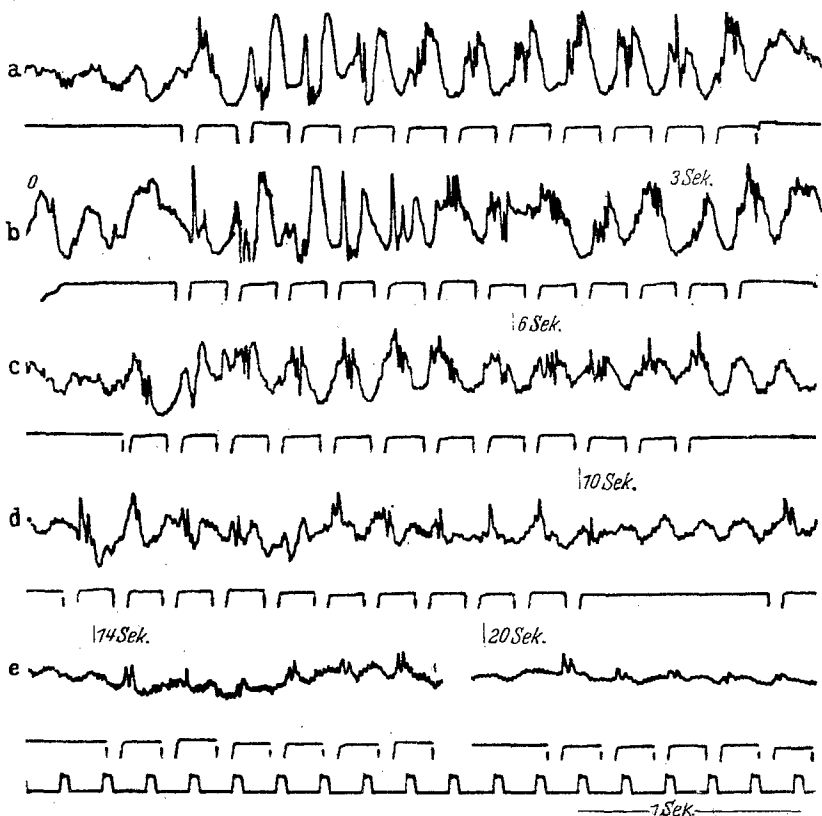


Abb. 1. Aktionsströme auf rhythmische Augenbelichtung a Kontrolle bei Verschuß der Aa. vertebrales (2 Stunden vorher). Kurze Zeit später genau mit Beginn des Streifens b werden beide Carotiden abgeklemmt. c und d schließen unmittelbar an b an. Streifen e beginnt $2\frac{1}{2}$ Sek. nach Streifen d, zwischen der linken und rechten Hälfte des Streifens sind $4\frac{1}{2}$ Sek. an Registrierung weggelassen.

im Durchschnitt erst nach 25—35 Sek. völlig verschwunden. Die Abnahme der Aktionsströme sei an Hand von Abb. 1 veranschaulicht. Streifen a wurde kurz vor der Abklemmung beider Carotiden gewonnen. Die Aa. vertebrales waren 2 Stunden vorher schon verschlossen worden. Man erkennt ein recht vielgestaltiges Bild der Aktionsströme mit raschen und trägen Schwankungen. Zu Beginn des Streifens b werden beide Carotiden abgeklemmt. Im Verlauf dieses Streifens, der einer

Zeit von $3\frac{3}{5}$ Sek. entspricht, ist eine Änderung der Aktionsstromform nicht festzustellen. Der letzte Belichtungseffekt des Flickers auf b ist noch nicht kleiner als der entsprechende auf a. Auf Streifen c, der sich unmittelbar an b anschließt, haben jedoch schon der erste Belichtungserfolg und noch deutlicher die darauffolgenden an Amplitude abgenommen. Es ist also nach einem Zeitintervall von etwa 4 Sek., in dem Änderungen im Aktionsstrom nicht feststellbar waren, plötzlich ein Abfall der Amplitude eingetreten, der sich weiter fortsetzt, bis schließlich auf e nur noch kleine monophasische Abläufe zu beobachten sind, die dann *langsam* weiter abnehmen.

Durch das langsame Verschwinden der schließlich nur noch kleinen Aktionsströme konnten im Durchschnitt noch *nach 25—35 Sek. gerade eben Belichtungseffekte auf der Area striata* beobachtet werden, wenn die Abklemmung vollständig war. Eine nicht vollständige Abklemmung durch Vorhandensein von Anastomosen dokumentiert sich darin, daß ein Atemstillstand erst spät (nach 30 Sek.) oder überhaupt nicht eintrat (s. auch BECKER). Das initiale Zeitintervall ohne Aktionsstromveränderungen war sehr variabel. Durchschnittlich betrug es 4—6 Sek. Wenn erst kurze Zeit vor Abklemmung der Carotiden die Vertebrales verschlossen worden waren, war es kürzer, desgleichen wenn nacheinander beide Carotiden abgeklemmt und vom Zeitpunkt der letzten Abklemmung ab gemessen wurde.

In dem initialen Zeitintervall ohne Aktionsstromänderung dürfte sich wohl zunächst jene Zeit bemerkbar machen, die notwendig ist, um die Sauerstoffspannung im Gewebe so weit sinken zu lassen, daß eine ausreichende Sauerstoffversorgung aller Zellen nicht mehr möglich ist. Wie bekannt, muß die Sauerstoffkonzentration im Blut oder Hirngewebe erst um ein gewisses Maß fallen, bis eine Sauerstoffmangelreaktion ausgelöst wird. Am Kaninchen z. B. tritt mit Atmung eines O_2-N_2 -Gemisches von 9% O_2 nur in seltenen Fällen eine Reaktion an den Aktionsströmen ein. Am Hund wurde eine Dilatation der Gehirngefäße (ausgelöst durch Sauerstoffmangel des Gewebes) erst bei Abfall der venösen Sauerstoffspannung von 36 mm Hg (Normalhöhe) auf 25—19 mm Hg festgestellt (NOELL). Bei Drosselung der Gehirngefäße muß also zunächst ein gewissermaßen überschüssiger Vorrat von Sauerstoff verbraucht werden. Nach rechnerischen Überlegungen¹ dürfte aber in etwa 1 Sek. dieser überschüssige Vorrat in der Capillare abgetragen sein. Zu dieser einen Sekunde kommt noch jene Zeit, die für den Verbrauch des

¹ Angenommen z. B. ein Gewebscyliner von 30μ Radius und einer Höhe von 100μ , der von einer zentral gelegenen Capillare von 3μ Radius versorgt wird, Sauerstoffverbrauch = $5\text{ cm}^3/\text{Min.}/100\text{ g}$ Hirnrindengewebe, für den genannten Gewebscyliner also $2,3 \times 10^{-12}\text{ cm}^3/\text{Sek.}$ Die Capillare enthalte von vornherein venöses Blut mit einer Spannung von 36 mm Hg; Sauerstoffmangelreaktionen

überschüssigen Sauerstoffs im Gewebe selbst eingesetzt werden muß. Sie dürfte auch 1 Sek. nicht überschreiten. Insgesamt wird also in nicht mehr als 2 Sek. nach Drosselung der Gehirngefäße die Sauerstoffkonzentration so tief gesunken sein, daß Teile des Gewebes anoxisch sind. Man wird vielleicht auch berücksichtigen müssen, daß mit der plötzlichen Drosselung der arteriellen Zufuhr nicht im gleichen Augenblick auch der venöse Ausfluß steht, was besonders beachtet werden muß, wenn etwa die Überlebenszeit nach plötzlichem Herzstillstand gemessen würde. Doch läßt sich mit allen diesen Punkten die angegebene Latenz bis zum Beginn der Aktionsstromabnahme nicht völlig erklären. Es bleibt so die Möglichkeit einer kurzfristigen Energieschöpfung zum Zwecke der Funktionserhaltung ohne Zufuhr von Sauerstoff. Auf eine längerdauernde Funktionsfähigkeit für einen Teil der Hirnrindenzellen unter Anoxie könnte hingegen die verhältnismäßig lange Zeit vom Beginn der Aktionsstromabnahme bis zum völligen Verschwinden der Reaktionsfähigkeit hinweisen. Auch unter Einrechnung einer ständig abnehmenden Zahl von sauerstoffverbrauchenden Zellen dürfte der in den Capillaren oder im Gewebe überhaupt vorhandene Sauerstoff nicht ausreichen, um den Eintritt einer Anoxie für solch lange Zeiten zu verhindern. Es könnte aber sein, daß eine Diffusion von Sauerstoff aus den Venolen und Arteriolen in die Capillaren erfolgt, so daß ein geringer Teil von Zellen noch mit Sauerstoff versorgt werden kann und so die bei Gefäßdrosselung bald (innerhalb von 10 Sek.) sehr kleinen Aktionsströme nur allmählich verschwinden. Doch auch diese Möglichkeit scheint uns zu gezwungen, um die ganze Zeit einer noch erhaltenen Reaktionsfähigkeit zu erklären.

Insgesamt glauben wir daher aus diesen Versuchen entnehmen zu dürfen, daß die Überlebenszeit, d. h. die Funktionsfähigkeit bei plötzlicher Anoxie der Hirnrindenzellen, nicht Null ist. Sie dürfte einige wenige Sekunden betragen.

Es sei an dieser Stelle noch auf folgendes hingewiesen. Bei Besprechung der Versuche zur Bestimmung der Wiederbelebenszeiten (s. S. 698) wird gezeigt werden, daß bei langdauernder lokaler Einwirkung von Blausäure in geringen Dosen es möglich ist, die Funktionsfähigkeit der Hirnrinde zu unterbinden, ohne daß es zu irreparablen Schaden kommt. Man muß annehmen, daß in diesen Versuchen die Hemmung der

sollen bei Erniedrigung der Sauerstoffspannung auf 19 mm Hg eintreten. Dieser Spannungsabfall soll durch eine Abnahme der Sauerstoffsättigung von rund 40 % (unter Berücksichtigung der pH-Erniedrigung durch Kohlensäureanreicherung) bedingt sein. Dies entspricht einer Abnahme des Sauerstoffgehalts in der Capillare des Gewebscyinders von $2,4 \times 10^{-12}$ cm³. Für den genannten Spannungsabfall bedarf es also 1 Sek. [Über die angenommenen Zahlen für Gewebscyinderradius und venöse Sauerstoffspannung siehe Pflügers Arch. 247, 553 (1944)].

Zellatmung durch Blausäure nicht so weit ging, daß ein oxydativer Grundstoffwechsel zur Erhaltung der Substanz aufgehoben wurde, ob schon eine Lähmung der Zellfunktion vorlag. In diesen Versuchen kann also eine völlige Aufhebung der Sauerstoffübertragung nicht vorgelegen haben. Deuten wir dieses Ergebnis im Hinblick auf die Überlebenszeiten, so muß geschlossen werden, daß die Überlebenszeit abhängig ist von der Geschwindigkeit, mit der die Anoxie gesetzt wird. Ist diese sehr rasch, dann scheint die Überlebenszeit für Anoxie einige Sekunden betragen zu können. Ist diese langsam, dann ist die Überlebenszeit für Anoxie nicht nur Null, sondern es braucht überhaupt nicht bis zum Extrem der Anoxie zu kommen, damit die Zelltätigkeit erlischt. Es gibt also auch eine Überlebenszeit für Hypoxie.

b) *Die Hirnrinde im Vergleich zu den vorderen Vierhügeln bei rhythmischer Augenbelichtung.* Auf lokalisatorische Unterschiede in den Überlebenszeiten bei Anoxie könnte ganz besonders die Symptomatologie der zentralnervösen Sauerstoffmangelreaktion hinweisen. Sie könnte auch entnommen werden aus Versuchen von SUGAR und GERARD, die den Zeitpunkt des Verschwindens der spontanen Potentialschwankungen nach Abklemmung der Gehirngefäße maßen. Bekanntlich sind die spontanen Potentialschwankungen variabel und auch über dem gleichen Hirngebiet in ihrer Ausprägung wechselnd. Die Größe ihrer Amplitude ist zum Teil von der Zelldichte des abgegriffenen Areals bestimmt. So sind sie in zellarmen subcorticalen Gebieten oft so klein, daß sie sich aus dem Störspiegel des Verstärkers kaum hervorheben und daher leicht durch Pulsation, Muskelaktionsströme und dergleichen vorgetäuscht sein können, was in manchen Abbildungen von SUGAR und GERARD sicher der Fall sein dürfte. Definiertere und auch stetigere Bedingungen dürften jedoch bei den *Aktionsströmen auf adäquaten Sinnesreiz* vorliegen, wenn auch mit diesem Test die Auswahl der zu untersuchenden Gebiete stark eingeschränkt wird und in einem Sauerstoffmangelversuch sich die Impulsstärke durch Beeinflussung der Retina vermindert. Wir wählten zur Messung lokalisatorischer Unterschiede die bioelektrische Reaktion auf Augenbelichtung von der Area striata im Vergleich zunächst mit jener von den *vorderen Vierhügeln*. Geprüft wurde, ob sich bei Drosselung der Gehirngefäße oder bei Atmung eines N_2 — O_2 -Gemisches mit stark verminderter Sauerstoffkonzentration Unterschiede im Verschwinden des letzten Restes an Reaktionsfähigkeit zeigen. GERARD gibt die Überlebenszeit bei Drosselung der Gehirndurchblutung für die Hirnrinde mit 14—15 Sek. an, für das Corpus geniculatum laterale mit 32—37 Sek. als Beispiel für ein subcorticales Gebiet.

Abb. 2 bringt ein Beispiel für die Versuche bei Drosselung der Gehirngefäße. Die obere Kurve stellt jeweils die Aktionsströme der Area

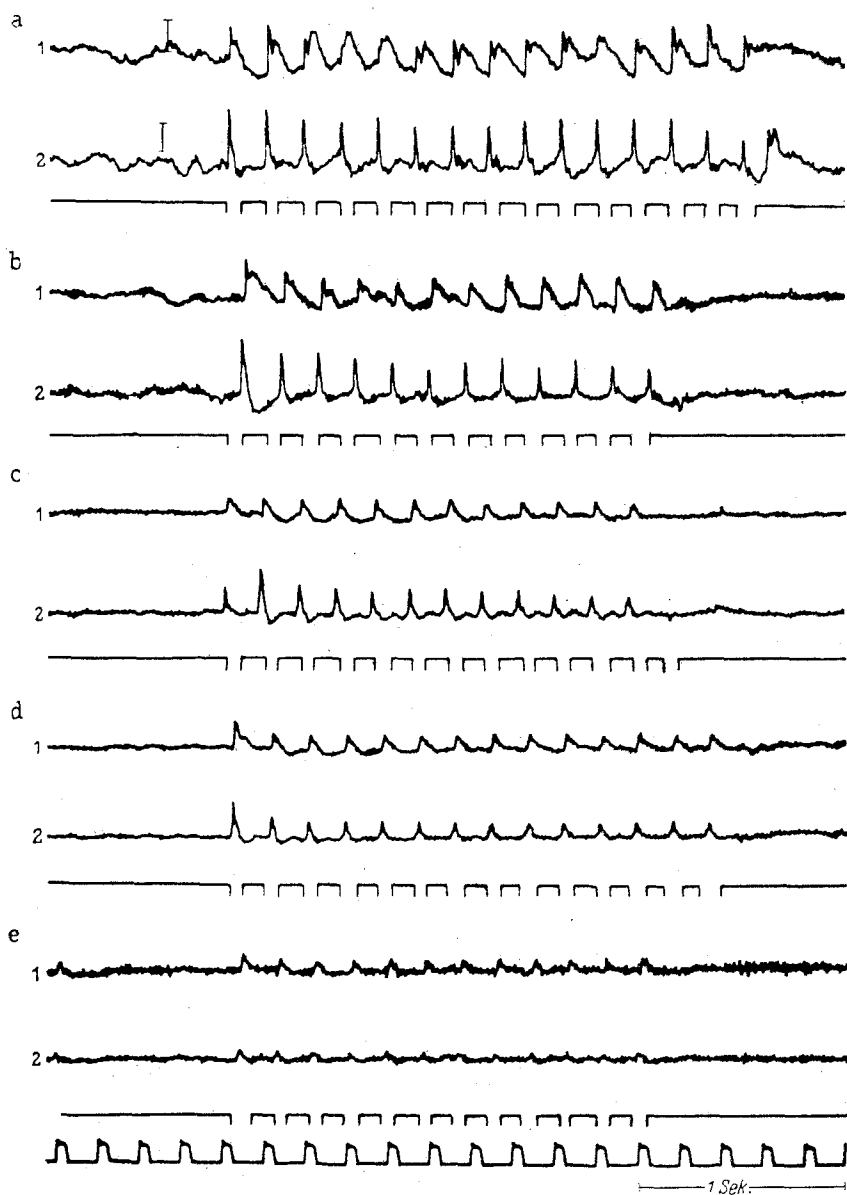


Abb. 2. Aktionsströme auf Augenbelichtung. Kurve 1 Ableitung von der Striata, Kurve 2 Ableitung von den gleichseitigen vorderen Vierhügeln. a Kontrolle; b 6 Sek. nach Abklemmung der Carotiden. (Die Aa. vertebrales waren etwa 1 Stunde vorher schon verschlossen worden); c $2\frac{1}{2}$ Sek. nach Streifen b; d 4 Sek. nach Streifen c; e 14 Sek. nach Streifen d. (Eichung in 0,5 mV.)

striata, die untere die gleichzeitig registrierten der *vorderen Vierhügel* dar. Man erkennt, daß mit der Abklemmung sogar in etwa gleichem Maße sowohl die corticale wie die subcorticale Reaktion an Ausprägung abnimmt, und daß zum *selben Zeitpunkt* (27 Sek. nach Abklemmung der Gefäße), in dem die Aktionsströme der Hirnrinde verschwindend klein sind, auch die der vorderen Vierhügel ebenso klein geworden sind. Aktionspotentiale im Tractus opt. waren dann noch deutlich greifbar. Dieses Ergebnis konnte in allen vorgenommenen Versuchen erhoben werden, wenn nicht die Verstärkungsgrade der einzelnen Ableitungen zu unterschiedlich gewählt worden waren, und insbesondere die durch ihre Lage leichter verletzbare Hirnrinde nicht geschädigt war. Nur gelegentlich ließen sich auf den vorderen Vierhügeln minimale und nicht abzubildende Reste von Belichtungsreaktionen 2—6 Sek. länger erkennen. Es wird aber wohl zu berücksichtigen sein, daß rein statistisch die Area striata immer schlechter gefunden werden muß als die tiefen Hirnabschnitte, da eine Reaktion der Hirnrinde auf Sinnesreiz bei völligem Verlust der Reaktionsfähigkeit vorgeschalteter, bzw. dem Sinnesorgan synaptisch nähergelegener Gebiete nicht gut möglich ist. Der Abfall der Amplituden von Cortex und Subcortex verlief selten parallel. Die Aktionsströme der Area striata zeichnen sich durch wesentlich größere Nachschwankungen im Anschluß an den ersten raschen Ablauf eines Aktionsstromes aus. Diese Nachschwankungen, die zum Teil als Ausdruck einer intracorticalen Erregungsausbreitung von den primär durch die afferenten Impulse getroffenen Elementen anzusehen sind, verschwanden regelmäßig schneller als die steilen Abläufe bzw. wurden in diese Abläufe einbezogen. Es wäre jedoch nicht berechtigt, aus dieser Besonderheit eine größere Vulnerabilität der Striatazellen gegenüber Anoxie annehmen zu wollen. Solche Unterschiede können allein durch die Art der nervösen Verknüpfung gegeben sein und brauchen keineswegs dadurch bedingt zu sein, daß etwa jene Zellen, deren Erregung in der Nachschwankung zum Ausdruck kommt, rascher bei Sperrung der Blutzufuhr ihre Erregbarkeit verlieren als andere.

Wenn bei Drosselung der Gehirndurchblutung die Aktionsströme auf der Area striata und den vorderen Vierhügeln derselben Seite im Verschwinden begriffen waren, dann war es auch nicht mehr möglich, *Corneal- oder Pupillarreflexe* auszulösen (der Cornealreflex verschwand früher als der Pupillarreflex). Auch spontane Atembewegungen hatten aufgehört und eingetretene Krämpfe waren beendet, also auch von tiefen Hirnzentren war keine Tätigkeit mehr zu beobachten. War dies nicht so, dann war meist die Sperrung der Blutzufuhr nicht vollständig und bei operativer Nachkontrolle und weiterem Abbinden von Anastomosen konnte z. B. ein längeres Überdauern der Atmung vermieden werden.

Nicht völlig zum gleichen Ergebnis führten jedoch Versuche mit *Atmung eines N₂—O₂-Gemisches*. Kam es in diesen Fällen sehr rasch

¹ Von den Überlebenszeiten der Retina wird später berichtet.

zu Atemstillstand (innerhalb von wenigen Minuten), dann verschwanden, ebenso wie bei Drosselung der Gehirngefäße, die Aktionsströme der Area striata und der vorderen Vierhügel fast ohne Ausnahme gleichzeitig. Ein Atemstillstand trat sogar regelmäßig früher ein als ein Verlust der Reaktionsfähigkeit in den genannten Gebieten (s. NOELL und KORNMÜLLER und die anschließende Mitteilung). Ähnliches gilt für die in 20—50 Sek. tödliche Blausäurevergiftung. Wurde die Zufuhr des N_2 — O_2 -Gemisches jedoch derart dosiert, daß es erst nach längerdauerndem, aber immer sehr schwerem Sauerstoffmangel von mehreren Minuten Dauer zum endgültigen Verfall kam, dann ließen sich gelegentlich deutliche lokalisatorische Unterschiede erkennen. Es bestand in solchen Fällen eine extrem verlangsamte Atmung etwa 10—30 Sek. länger, als sich eine Reaktionsfähigkeit der Hirnrinde auf Sinnesreiz nachweisen ließ. Gleichzeitig mit der noch vorhandenen Atmung, die bei raschem Verfall immer *vor* dem Verlust der Hirnrindentätigkeit verschwand, waren aber von den vorderen Vierhügeln Belichtungsreaktionen noch zu erhalten. Die Aktionsströme von diesem Gebiet hatten dann bei schon erloschener Hirnrindentätigkeit eine Amplitude, wie sie sich etwa in Abb. 2, Streifen e, zeigte. Sie verschwanden erst im endgültigen Atemstillstand.

Man könnte diese Diskrepanz zu den Versuchen mit dem raschen Verfall vielleicht darauf beziehen, daß bei längerdauerndem Sauerstoffmangel die Hirnrinde gegenüber tiefen Hirnabschnitten kreislaufmäßig schlechter gestellt sein kann. Es könnte bei längerdauerndem Sauerstoffmangel der Blutdruck schon früher, d. h. bei noch nicht extrem erniedrigter Sauerstoffspannung des Blutes, einen paralytischen Wert erreichen als während rasch zunehmender Hypoxämie, wo im Endstadium, kurz vor Atemstillstand, meist eine starke Blutdrucksteigerung vorliegt (Literatur s. bei OPITZ). Unter dieser Annahme würden wir aus unseren Versuchen schließen, daß lokalisatorische Unterschiede in der Überlebenszeit der Hirnzellen gegenüber Anoxie nicht so groß sind, wie allgemein angenommen wird (s. GERARD): In der Reihenfolge des Ausfalls zentralnervöser Leistungen, die das klinische Bild der Sauerstoffmangelwirkung beherrscht, müßte sich dann in erster Linie die Form des Funktionsaufbaues der einzelnen zentralnervösen Tätigkeiten ausdrücken, etwa derart, daß, je „höher“ eine Leistung, sie desto leichter durch den gleichen quantitativen Schaden beeinträchtigt wird.

Es wurde außerdem geprüft, ob bei mildem Sauerstoffmangel durch Atmung eines Stickstoff-Sauerstoffgemisches mit erniedrigter Sauerstoffkonzentration sich Unterschiede im *Beginn einer Reaktion* von Striata und subcorticalen Gebieten feststellen ließen. Es zeigte sich, daß bei Eintritt einer Sauerstoffmangelwirkung auf der Striata, gleichermaßen auch in den vorderen Vierhügeln Änderungen in der Reaktion auf Augenbelichtung eingetreten waren. Abb. 3 gibt ein Beispiel aus einem Versuch mit Atmung von 7% O_2 . Die Streifen a_2 (Striata) und b_2

(vordere Vierhügel) wurden kurz nach Beginn der Gemischlufatmung während desselben Flickerreizes gewonnen. Man erkennt, daß im Vergleich mit der Kontrolle vor dem Versuch (a_1 und b_1) in beiden Hirngebieten sich die Lichtreizbeantwortung geändert hat. (Um die Unterschiede besser erkennbar zu machen, wurde die Abbildung derart angeordnet, daß jeweils die beiden Registrierstreifen von Striata bzw. vorderen Vierhügeln untereinander gesetzt sind.) Es zeigt die Abb. 3 jedoch, daß die Reaktionsrichtung in beiden Hirngebieten nicht die gleiche ist. Die Aktionsströme von der Striata sind im Sauerstoffmangel etwas gesteigert, während die der vorderen Vierhügel abgenommen haben. Auf der Striata manifestiert sich also die früher ausführlich beschriebene „erregbarkeitssteigernde“ Wirkung des Sauerstoffmangels (NOELL und KORNMÜLLER), während

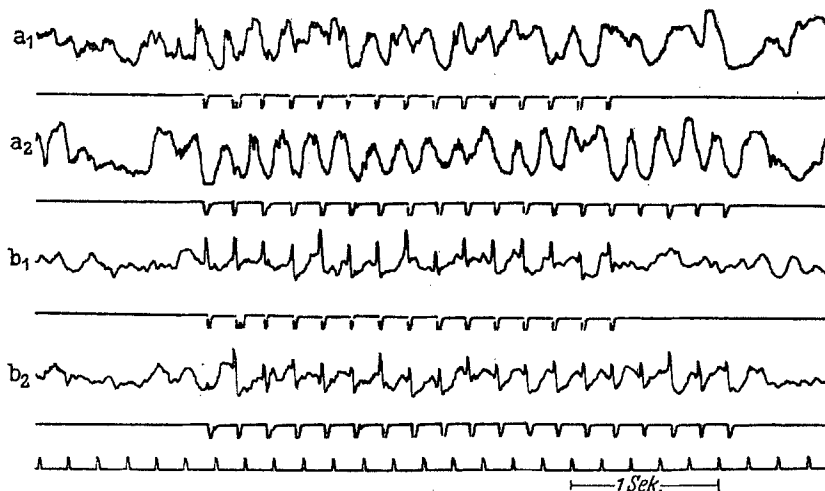


Abb. 3. a Aktionsströme von der Striata. b Von den vorderen Vierhügeln jeweils gleichzeitig im Verlauf desselben Flickerreizes gewonnen. a_1 und b_1 Kontrollregistrierung; a_2 und b_2 im Beginn eines Sauerstoffmangels durch Atmung von 7% O_2 .

an den vorderen Vierhügeln nur eine Abnahme, also gewissermaßen die lähmende Komponente der Sauerstoffmangelwirkung erkennbar ist. Es wird auf diese Besonderheit an anderer Stelle ausführlich eingegangen. Ihre Ursache dürfte durch Unterschiede des nervösen Aufbaues (synaptische Verknüpfung u. dgl.) bedingt sein, die sich ganz besonders an der Aktionsstromform unter physiologischen Bedingungen manifestieren (Striata-Aktionsströme mit den ausgeprägten Nachschwankungen, die in den vorderen Vierhügeln wesentlich zurücktreten). Solche Unterschiede machen es schwer, den Reaktionsbeginn in den verschiedenen Hirngebieten für die Frage der Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoffmangel zu benutzen. Besonderheiten in der Form des nervösen Aufbaues könnten hier zu Täuschungen Anlaß geben.

2. Wiederbelebenszeiten nach lokaler Cyanwasserstoffvergiftung.

Ziel dieser Versuchsreihe war, festzustellen, nach welcher langer Zeit einer Anoxie ohne Durchblutungsstörung noch eine Funktionswiederkehr und in welchem Ausmaße eine solche möglich ist. Zu diesem Zweck wurde die Wiederbelebenszeit bei lokaler Blausäurevergiftung gemessen.

Beobachtet wurde die Funktion der blausäurevergifteten Stelle immer gleichzeitig im Vergleich mit jener eines symmetrischen Punktes auf der anderen Hirnhälfte, die gleichfalls freigelegt wurde und somit den gleichen unkontrollierbaren Einflüssen ausgesetzt war wie die cyanvergiftete Seite. Zur Vergiftung wurde ein 20—25 mm² großes Filtrierblättchen auf die Hirnrinde gelegt, das mit einer Blausäurelösung getränkt war. Bei Blausäurekonzentrationen unter 1,5—2% wurde eine Lösung verwendet, die aus NaCN und HCl (Zugabe von HCl bis zur Entfärbung von Phenolphthalein) jeweils kurz vor dem Versuch hergestellt worden war. Für höhere Konzentrationen wurde durch Destillation gewonnene Blausäure benutzt. Die Anwendung von Natrium- oder Kaliumcyanidlösungen schied für diese Versuchsreihe aus, da auf Grund des stark alkalischen Milieus bei langdauernder Applikation die Hirnoberfläche in typischer Weise verätzt wurde.

Mit dem Auflegen des Filtrierblättchens verschwand im nahen Bereich des vergifteten Gebietes eine bioelektrisch faßbare Tätigkeit je nach der angewandten Konzentration (0,1—10%) in 2 Min. bis 5 Sek. Die Schwellenkonzentration für die vollkommene Lähmung lag bei 0,1—0,2% Blausäurelösung. In weiteren Vorversuchen wurde festgestellt, daß schon mit einer einmaligen Aufbringung eines Filtrierblättchens mit 1%iger Blausäure mindestens für 4 Min. die bioelektrische Rindentätigkeit erloschen war. Es schien daher ausreichend, wenn bei Konzentrationen von 1% oder darüber alle 1—2 Min. ein neues Filtrierblättchen möglichst rasch auf die gleiche Seite gelegt wurde (dauerndes Berieseln der Hirnrinde war nicht möglich, weil dadurch die resorbierende Fläche so vergrößert wurde, daß in kurzer Zeit der Tod des Tieres eintrat). Um einen Anhaltspunkt zu gewinnen, ob auch im ganzen Rindenquerschnitt durch *Diffusion* von der Oberfläche die zur Lähmung notwendige Blausäurekonzentration erreicht wird, wurde folgende Versuchsanordnung gewählt: Ein mit Blausäure (1%) getränktes Filtrierblättchen (4 × 4 mm) wurde auf die Hirnrinde gelegt und sowohl vom Zentrum der vergifteten Stelle wie gleichzeitig von mehreren Punkten in verschiedenen großen Abständen vom Rande des Filtrierblättchens fortlaufend abgeleitet. Ein Beispiel für diese Versuche gibt Abb. 4. Geprüft wurde die Funktionsfähigkeit einer Area striata mit Hilfe der bioelektrischen Reaktion auf rhythmische Augenbelichtung („Aktionsströme“). Streifen 1 der Abb. 4 ist jeweils bei Ableitung vom Zentrum der vergifteten Stelle gewonnen worden, Streifen 2 von einem Punkt, der 1 mm vom Rand des Filtrierblättchens entfernt war (gemessen der engste Abstand zwischen Filtrierblättchen und der Wollfadenelektrode) und Streifen 3 von einem Punkt, der 2½ mm vom Rand des Filtrierblättchens weg lag. Die Abbildung zeigt, daß auf allen Ableitungen die Aktionsströme verschwinden, mit einer meßbaren Latenz

je nach der Entfernung vom Ort des Filtrierblättchens. Rechnet man die Dicke der Hirnrinde mit $1\frac{1}{2}$ mm, dann ist wohl sicher anzunehmen, daß in ihrer Tiefe eine ähnlich starke Blausäurevergiftung erzielt wird, wie in den oberflächlich gelegenen Schichten, wenn man das Zentrum

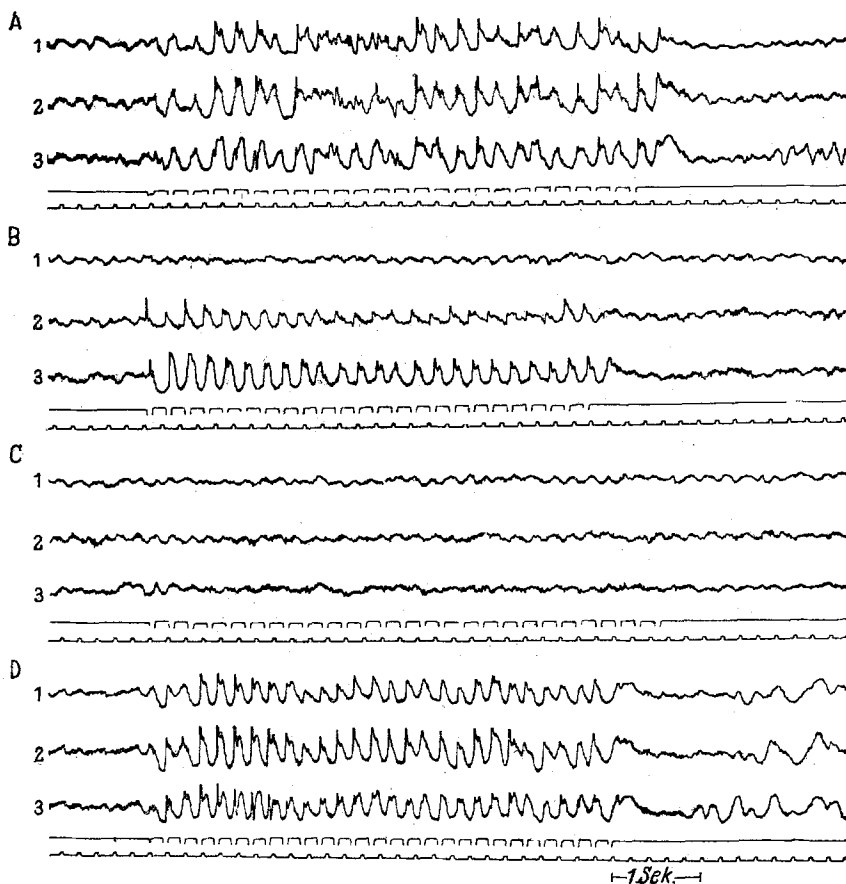


Abb. 4. Gleichzeitige Ableitungen von der Striata eines Kaninchens. Aktionsströme auf rhythmische Augenbelichtung. Reizmarkierung jeweils unter der Kurve. Ableitung 1 vom Zentrum des cyanvergifteten Gebietes (Filtrierblättchen von 4×4 mm, das mit 1 %iger HCN-Lösung getränkt ist). Ableitpunkt 2 liegt 1 mm, Ableitpunkt 3 $2\frac{1}{2}$ mm vom Rande des Filtrierblättchens entfernt. A Kontrolle; B 16 Sek. nach Auflegen des Filtrierblättchens; C 67 Sek. später; D 4 Min. nach Abspülen der Hirnrinde.

des blausäurevergifteten Gebietes betrachtet. Die angewandten Dosen waren meist so groß, daß dort die frühen Stadien der lokalen Blausäurevergiftung, die sich unter anderem in einer vorübergehenden Steigerung der Erregbarkeit zeigen (NOELL und KORNMÜLLER), meist übersprungen wurden und sich sofort schwere Lähmungszeichen einstellten. Als Test diente vorwiegend die Reaktionsfähigkeit auf Sinnesreiz

oder chemischen Reiz (Strychnin). Dabei galt, daß nach dem völligen Verschwinden der Aktionsströme, z. B. auf rhythmische Augenbelichtungen, auch durch *starken chemischen Reiz* keine bioelektrische Reaktionen wieder zu erhalten waren, ähnlich wie im allgemeinen Sauerstoffmangel, wo dann auch Atemstillstand, Kreislaufkollaps und völlige motorische Lähmung eingetreten waren.

Wurde ein solcher Funktionsverlust für einige Minuten durch wiederholte Gaben von Blausäure unterhalten, dann kam es regelmäßig zu einer *völligen Wiederherstellung* der sich in den Spontanschwankungen oder den Aktionsströmen zeigenden Rindentätigkeit (Abb. 5 A). Auch bei einer Dauer der Blausäureapplikation (1—3%) von 15 Min. konnten in einem größeren Ausmaße die Aktionsströme wiederkehren (Abb. 5 B). Sie zeigten dann die vorangegangene Beeinträchtigung der Zellatmung vor allem darin, daß ihre Amplitude gegenüber der Ausgangslage vermindert war.

Abb. 5 C gibt auch noch ein Beispiel für die Wiederkehr der Spontanschwankungen von einem motorischen Feld (*Area praecentralis granularis*). Die Blausäuregabe (1%) war hier auf 28 Min. ausgedehnt worden. Trotzdem erholen sich sowohl die für dieses Feld typischen trägen wie raschen Schwankungen in einem gewissen Maße wieder.

Mit langer Dauer der Blausäurevergiftung konnte die Erholung von Aktionsströmen und Spontanschwankungen ausbleiben. Dabei ist bemerkenswert, daß ein gleitender Übergang von fehlender bis zu nahezu vollständiger Erholung sich an den Aktionsströmen nicht zeigte. Entweder die Aktionsströme kehrten mindestens bis zu dem in Abb. 5 dargestellten Ausmaße wieder oder sie fehlten nahezu vollständig.

In diesen Versuchen, bei welchen die Aktionsströme nicht mehr wiederkehrten, mußte die Funktion der Hirnrinde mit einem unphysiologischen Reiz geprüft werden. Dazu wurde der Reiz der lokalen Strychninisation gewählt.

Eine lokale *Strychningabe* über ein kleines Filtrierblättchen löst am Einwirkungsort rasche und auffallend große Potentialschwankungen aus, die nach KORNMÜLLER als *Krampfströme* bezeichnet werden und sich je nach der Stärke des Reizes entweder einzeln als sog. Krampfstrom~~einzel~~abläufe (KSE.) oder ununterbrochen aneinandergereiht als Krampfstrom~~an~~fälle (KSA.) zeigen. Diese Reaktionen konnten trotz fehlender Erholung von Aktionsströmen und Spontanschwankungen wieder auftreten, was verständlich ist, wenn man berücksichtigt, daß sie durch starken Reiz erzwungen werden. Es ließ sich ausschließen, daß dieses Wiederauftreten von Krampfströmen durch physikalische Streuung aus ungeschädigten Hirnteilen vorgetäuscht wird. An typischen Beispielen sei veranschaulicht, nach welcher Zeit völliger Lähmung durch Blausäure und in welcher Form noch eine Reizbeant-

wortung möglich war. Abb. 6 gibt auf Streifen Aa einen KSA vor Blausäurevergiftung wieder, der durch 1% Strychnin ausgelöst wurde. Im Versuch des Streifens Ab hatte für 24 Min. eine 1,5%ige Blausäure-

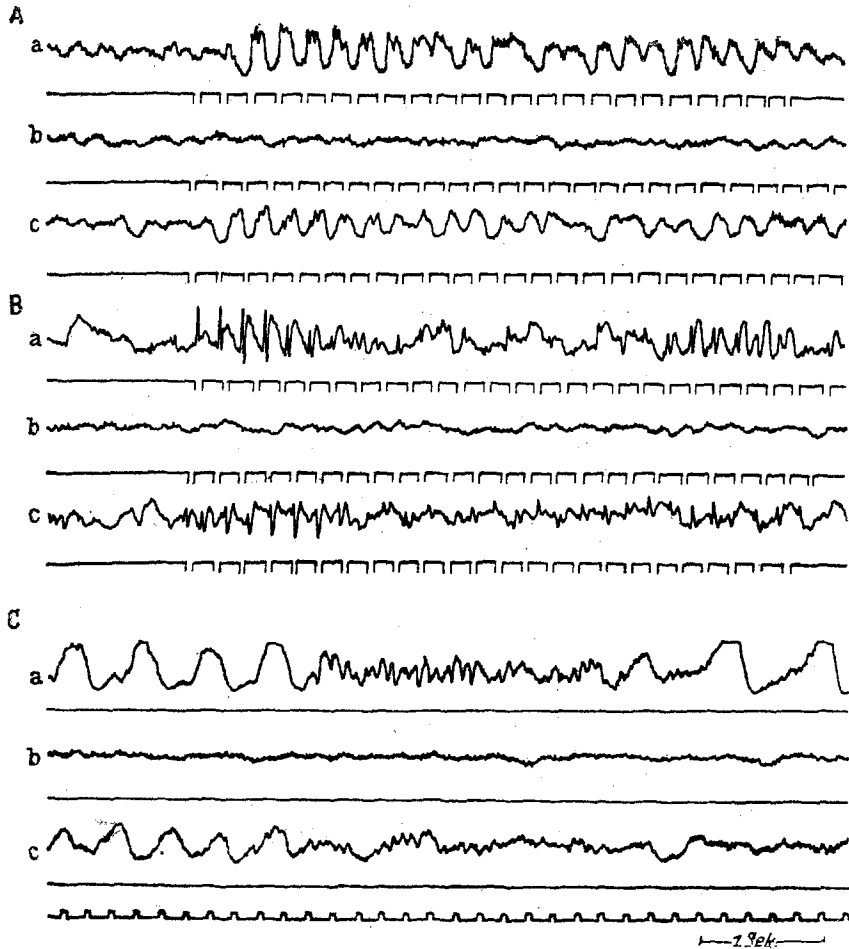


Abb. 5. Beispiele für die Erholungsfähigkeit der Aktionsströme und der Spontanschwan-
kungen nach Blausäurevergiftung. A Ableitung von der Striata. Rhythmische Augen-
belichtungen. a Kontrolle; b während der Einwirkung von 1%iger Blausäurelösung,
die nach 9 Min. abgesetzt wird; c 30 Min. nach Absetzen der Blausäure. B a Kontrolle;
b während einer Blausäureapplikation von 1%, die nach 15 Min. beendet wird; c 16 Min.
nach Absetzen der Blausäure. C Spontanschwan-
kungen von der Area praec. gran. a Kontrolle; b während Blausäureapplikation (1%) für 28 Min.; c 30 Min. nach Abspülen.

lösung auf die Hirnrinde eingewirkt. Der Streifen wurde in der 20. Min. nach Beendigung der Blausäureapplikation registriert. In diesem Falle konnte jedoch erst mit 3%iger Strychninlösung statt mit einer 1%igen vor der Vergiftung ein KSA. ausgelöst werden. Die Reizschwelle zur

Auslösung dieser Reaktion hatte sich also erhöht. Am Bild dieses KSA. fällt auf, daß die den Anfall einleitenden Entladungen träger sind als unter physiologischen Bedingungen (Aa). Auch im Anfall selbst kommen ähnlich rasche Frequenzen wie auf Streifen Aa hier nicht zur Beobachtung. Im ganzen gesehen weicht das Bild des KSA. aber nicht sehr von dem ab, das sonst üblicherweise zu beobachten ist. Auch die Amplitude der Schwankungen ist nur unwesentlich kleiner als die eines KSA. auf der mit Blausäure nicht behandelten Hirnhälfte. In allen diesen Versuchen wurde die Strychninreaktion auch auf der „gesunden“

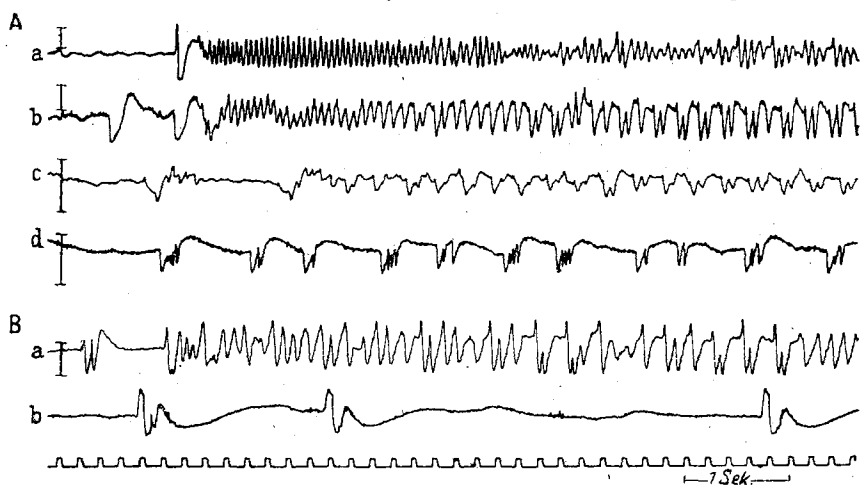


Abb. 6. Beispiele für die Erholungsfähigkeit der Hirnrinde nach langdauernder lokaler Blausäurevergiftung (A) bzw. Abklemmung der Gefäße (B). Ableitungen von der Striata. A: Streifen a und d vom gleichen Tier, die übrigen Streifen von verschiedenen Tieren. a Beispiel für einen Krampfstromanfall nach lokaler Applikation von 1 % Strychnin; b im Bereich des abgeleiteten Punktes hat für 24 Min. eine 1,5 %ige HCN-Lösung eingewirkt, 20 Min. nach Beendigung der Blausäureapplikation wird durch 3 % Strychnin der abgebildete Krampfstromanfall ausgelöst; c 40 Min. lange Blausäureapplikation, der abgebildete Krampfstromanfall wird 30 Min. später durch 3 % Strychnin ausgelöst; d lokale Blausäurevergiftung (1,5 %) für 60 Min. 80 Min. nach Beendigung der Blausäureapplikation wird der abgebildete Streifen registriert, kurz vorher 3 % Strychnin. B: a Abklemmung der Hirngefäße für 9½ Min., 25 Min. später wird der abgebildete Streifen registriert nach 3 % Strychnin; b Abklemmung der Hirngefäße für 16 Min., 54 Min. nach Wiedereröffnung der Gefäße 3 % Strychnin und 10 Min. später Registrierung des abgeleiteten Streifens (Eichwerte jeweils immer 2 mV.)

Gegenseite geprüft. Um Wiederholungen zu vermeiden, und da die in den verschiedenen Versuchen gewonnenen Kurven am ungeschädigten Gehirn sich weitgehend ähneln, wurde in Abb. 6 nur ein Beispiel für das Verhalten vor der Blausäurevergiftung wiedergegeben (Aa).

Auf Streifen Ac ist die Reaktion auf 3%iges Strychnin nach 1,5% iger Blausäureapplikation von 40 Min. Dauer dargestellt. Die gewonnene Kurve ist gegenüber den beiden vorhergehend besprochenen Kurven wesentlich verändert. Die einzelnen KSE. sind stark verbreitert und deformiert. Es ist hier ein Stadium dargestellt, wo sich aus den

Einzelabläufen ein KSA. zu formieren scheint. Im Gegensatz zum üblichen Bild fehlen nahezu aber auch im KSA. selbst die sonst vorhandenen raschen Abläufe. Die trägen Schwankungen sind nur dichter aneinandergerückt. Streifen Ad ist in der Erholungsphase nach 60 Min. langer Blausäurevergiftung (1,5%) gewonnen. Auch hier sind die oben geschilderten Veränderungen deutlich. Kleine rasche Zacken sind nur jeweils in einer großen trägen Schwankung erkennbar. Es kommt nicht mehr zu einer ununterbrochenen Aufeinanderfolge dieser trägen Krampfströme. Auch mit der Erhöhung des Reizes konnte ein KSA-ähnliches Bild nicht mehr erzwungen werden. Es zeigten sich also nach Blausäureapplikation in Dosen von 1,5% für 30–60 Min. Dauer sehr deutliche Abänderungen in der Funktionsfähigkeit des Rindenquerschnittes. Unabhängig davon muß jedoch festgestellt werden, daß auch *nach solch langen Einwirkungszeiten noch eine gewisse Erholung der Rindentätigkeit möglich war.*

Die *Schädigung* des Rindenquerschnittes nach dieser langdauernden Blausäureapplikation zeigt sich nach Abb. 6 A; 1. in einer Erhöhung der Reizschwellen, 2. in einer Verminderung der Amplitude der Krampfströme, auch bei stärkstem Reiz (vgl. Eichwerte), als Ausdruck eines Zellausfalles, 3. in dem Auftreten von *trägen* Abläufen gegenüber den raschen am ungeschädigten Gehirn als Zeichen einer gestörten intracorticalen Erregungsausbreitung und 4. in der verminderten Fähigkeit, eine kontinuierliche Aufeinanderfolge der Krampfstromentladungen zu bilden, worin sich zum Teil eine stärkere Erschöpfbarkeit der noch reaktionsfähigen Zellen ausdrücken dürfte.

Die Zeichen einer stärkeren *Erschöpfbarkeit* bestanden auch, wenn die anderen Abänderungen nur gering waren. Abb. 7 soll dies an einem besonders geeigneten Beispiel veranschaulichen. Die jeweils obere Kurve wurde bei Ableitung von der rechten Area striata gewonnen, auf der für 15 Min. eine 1,5%ige Blausäurelösung eingewirkt hatte, und die Erholung 3 Stunden später durch Strychninreiz geprüft wurde. Die untere Kurve stammt von der gegenüberliegenden nicht cyanvergifteten Striata (symmetrische Punkte). Aus bestimmten Gründen hatte auf diese Hirnseite ein Strychninreiz schon einige Zeit vorher eingewirkt. Auf Streifen A kommt es über beiden Striatae zu einem KSA., der wohl von der „geschädigten“ Seite ausgeht (s. Latenz zwischen der ersten Entladung auf der oberen Kurve und jener auf der unteren Kurve). Zunächst wird der Rhythmus dieses KSA. von der früher cyanvergifteten Seite bestimmt. Bald erschöpft sich diese jedoch und der KSA. wird dann allein, und zwar mit rascherem Rhythmus auf der gesunden Seite fortgesetzt, bis dann die sich wieder erholende, früher cyanvergiftete Seite den Rhythmus mit bestimmt. Während im weiteren Verlauf der Kurve die gesunde Seite nur ganz kurze Phasen einer Erschöpfung erkennen läßt, sind solche auf der geschädigten Seite immer wieder zu sehen. Dabei ist die Amplitudengröße auf beiden Seiten nicht sehr unterschiedlich.

Die im vorstehenden geschilderten Wiederbelebungszeiten beziehen sich auf Blausäurekonzentrationen von 1,5–2%. Die Anwendung gerade dieser Dosen hatte sich aus der Erfahrung ergeben, da mit ihnen

schon meist vor Ablauf 1 Min. die Hirnrinde nicht mehr reaktionsfähig ist, und sie das 10fache der Schwellenkonzentration für den Funktionsverlust betragen. Die mit diesen Dosen bestimmten Wiederbelebungszeiten dürfen jedoch noch nicht zu einer Anoxiewirkung in Beziehung gesetzt werden; denn beobachtet wurde nur die Lähmung der Funktion, nicht aber der Grad der Beeinflussung der Zellatmung. Die Frage, inwieweit durch Blausäure die Zellatmung gehemmt werden

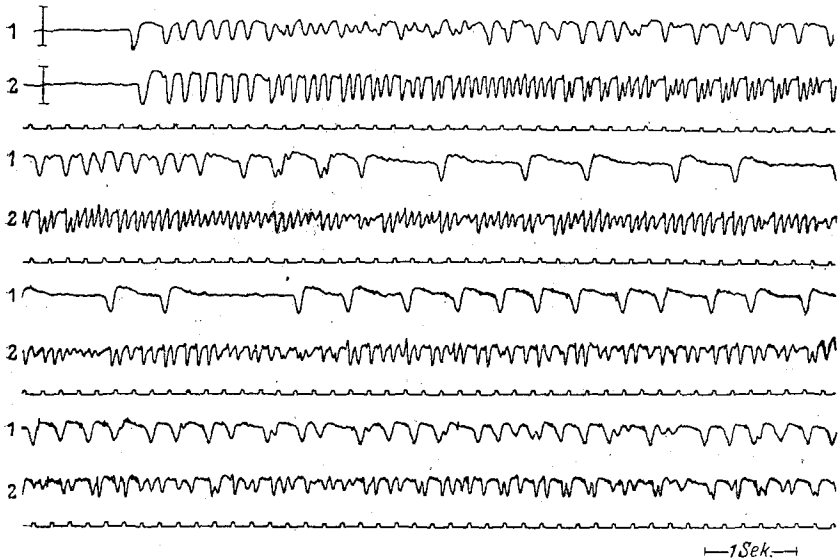


Abb. 7. Fortlaufende, gleichzeitige Ableitung von beiden Striatae (symmetrische Punkte). Obere Kurve (1) Striata rechts. Dort hat vor 2 Stunden für 15 Min. eine 1,5 %ige Blausäurelösung eingewirkt, Ableitung vom Zentrum der vergifteten Stelle. Untere Kurve (2) Striata links. Auf der rechten Striata wird durch 1 % Strychnin ein Krampfstromanfall ausgelöst, der zur anderen Seite irradiiert. Auf der rechten Seite erschöpft sich der Krampfstromanfall rascher als auf der linken Seite. (Eichung in 2 mV.)

kann, ist in letzter Zeit mehrfach Gegenstand von Untersuchungen gewesen (WARBURG, DIXON und ELLIOT, ALT, KISCH, TÖRRES, LEE-MANN und PICHLER u. a.). Es zeigte sich, daß die Größe der in vitro gemessenen „Restatmung“ unter NaCN oder KCN je nach der Gewebsart verschieden, also die Hemmbarkeit durch Blausäure nicht überall die gleiche ist. Für das Gehirngewebe wird jedoch nahezu übereinstimmend von allen Autoren eine sehr weitgehende Hemmung der Atmung angegeben. Die Größe der Restatmung von Gehirn und Retina betrug 0—3 %, und im Vergleich zu der größeren Restatmung anderer Gewebe, z. B. Muskel, kann dieser Atemwert allein schon dadurch bedingt sein, daß die Hemmbarkeit der Atmung von Fasern oder Glia nicht so stark ist wie die der Ganglienzelle. Höhere Werte für die Restatmung (um 10 %) werden nur von LEE-MANN und PICHLER beschrieben,

und zwar dann, wenn bei der Messung mit der WARBURG-Methode Glucose im Überschuß vorhanden war, wodurch jedoch der Abbau von Blausäure beschleunigt werden könnte. (Literatur s. bei FORST.) *Es darf also mit der Möglichkeit einer nahezu vollständigen Atemhemmung der cellulären Bestandteile der Hirnrinde unter Blausäure gerechnet werden.* Eine andere Frage ist jedoch, ob ein Verlust der Funktion erst bei nahezu vollständiger Anoxie bzw. Atemhemmung oder schon bei weniger schweren Graden einer Hypoxie eintritt. DRUCKREY hat besonders darauf hingewiesen, daß ganz allgemein zu trennen ist ein Tätigkeitsstoffwechsel von einem Grundstoffwechsel zur Erhaltung der Substanz.

Um eine Beziehung der gemessenen Wiederbelebungszeiten zur Anoxie zu ermöglichen, haben wir die *Konzentration* der angewandten Blausäure variiert. Es zeigte sich, daß mit geringen HCN-Konzentrationen unter 1 %, die gleichfalls noch, zwar nicht so prompt (z. B. erst nach 2 Min.), eine Lähmung der bioelektrischen Rindentätigkeit bedingen, die Wiederbelebungszeit sich deutlich verlängerte. So wurde in einigen Fällen gefunden, daß *nach 60 Min. langer Blausäureeinwirkung* in geringer Konzentration die Reaktion auf Strychnin (30 Min. später) sich nicht von jener *vor* der Blausäurevergiftung unterschied. Auch in diesen Fällen konnte durch starken chemischen Reiz (Strychnin) während der Blausäureapplikation keine Reaktion erzwungen werden. Es zeigten diese Versuche also, daß die Lähmung selbst kein ausreichender Test für die Schwere der Zellatembeeinflussung ist, und weiter, daß unter günstigen Bedingungen *auch trotz Lähmung der Funktion selbst für überraschend lange Zeiten kein irreparabler Schaden nachgewiesen werden kann.* Es ist anzunehmen, daß in diesen Versuchen die Hemmung der Atmung weniger stark war als bei Konzentration von 1,5—2 %. Trotzdem kommt es zur *vollständigen* Lähmung der Funktion des *ganzen* Rindenquerschnittes. Die Bedeutung dieses Befundes für die Überlebenszeiten bei Anoxie wurde vorstehend schon erörtert (s. S. 693). Dieser Befund macht außerdem verständlich, daß auch bei lange dauerndem Sauerstoffmangel (z. B. am Menschen), der zu starker Minderung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit, aber noch nicht zu Versagen von Atmung und Kreislauf geführt hat, über Nachschäden keine sicheren Angaben gemacht worden sind, obschon man annehmen muß, daß hier ein Funktionsausfall bestimmter zentralnervöser Elemente während Sauerstoffmangel vorgelegen hat. Auch die vergeblichen Bemühungen, im Tierexperiment unter diesen Bedingungen histologische Veränderungen am Gehirn auszulösen, dürften dadurch gleichfalls verständlicher sein (s. ALTMANN und SCHUBOTHE).

Der Prüfung *höherer Blausäurekonzentrationen* (2,5—4 %) war bei mittelgroßen Tieren eine Grenze gesetzt. Im Laufe einer lange dauernden lokalen Blausäureeinwirkung in solchen Dosen konnte es mit der Zeit, z. B. nach 20—30 Min., zu einer Beeinflussung des ganzen Organismus

kommen, kenntlich z. B. an Atemsteigerungen, und schließlich bei schon 3—4% HCN sogar im Auftreten von Krämpfen und Atemlähmung. Es war also eine Allgemeinvergiftung durch Resorption der Blausäure von der Hirnrinde eingetreten. Wir geben diesen Versuchen eine entscheidende Bedeutung und schließen aus ihnen, daß sehr wahrscheinlich mit den angewandten Dosen von 1,5—2% HCN eine *maximale Hemmung* der cyanempfindlichen Hirnrindenatmung im Bereich einer primär vergifteten Stelle bestand, wenn mit nur wenig höheren Dosen schon Allgemeinvergiftungen erzielt werden. Wie gesagt, konnte bei Anwendung dieser Blausäurekonzentrationen (1,5—2%) noch nach Vergiftungen von 40—60 Min. Dauer eine Erholung nicht völlig unmöglich sein. Eine erkennbare Reaktion auf starke Reize ließ sich dann noch erzwingen.

Wurden bei großen Tieren die genannten hohen Blausäurekonzentrationen geprüft und dabei eine Allgemeinvergiftung vermieden (infolge der Größe des Tieres), dann konnten andererseits *die Wiederbelebungszeiten kürzer sein* als oben angegeben. Während im Bereich von 1,5—2,5% Unterschiede in den Wiederbelebungszeiten je nach der Konzentration nicht erfaßt werden konnten, fiel bei Dosen über 3% die Erholungsmöglichkeit der Hirnrinde stark ab, so daß schon bei 4—5% die Wiederbelebungszeiten kürzer waren, als es im nachstehenden für die totale Unterbrechung der Blutzufuhr angegeben wird (kleiner als 20 Min.). Wir glauben nicht, daß mit diesen Befunden die oben gegebenen Aussagen über die langen Wiederbelebungszeiten bei Hemmung der cyanempfindlichen Atmung eingeschränkt werden. Wir möchten vielmehr annehmen, daß mit diesen hohen Dosen, die für oberflächlich gelegene Hirnzellen wesentlich höher liegen, als man sie etwa *in vitro* anwendet, sich noch andere Wirkungen der Blausäurelösung manifestieren, die nicht allein durch einen Angriff am Atemferment erklärt werden können.

Die *Erholung* nach langdauernder, über 30 Min. langer Blausäureeinwirkung zeichnete sich weiterhin dadurch aus, daß sie anscheinend unter unseren Versuchsbedingungen *nicht* für dauernd bestand. Um möglichst den besten Grad der Erholung zu erfassen, wurde oft Stunden nach der Blausäureeinwirkung laufend die Reaktionsfähigkeit der Hirnrinde geprüft. *Das Maximum der Erholung war meist nach 1 bis 2 Stunden erreicht, später jedoch nahm die Reaktionsfähigkeit wieder ab, konnte sogar wieder verschwinden* (nach Blausäurevergiftung von über 30 Min.), während die nicht cyanvergiftete Hirnseite noch weitgehend unverändert war. Wir sind diesem Befund bisher nicht näher nachgegangen, obschon er in Parallele zu Erscheinungen nach Wiederbelebung des Menschen steht, wo berichtet wird, daß nach einem freien Intervall (unter Umständen von Tagen) im Anschluß an eine Wiederbelebung schwere zentralnervöse Störungen (unter Umständen zum Tode führend) erneut auftreten können und sich morphologisch starke Veränderungen

nachweisen lassen (s. Fall von GAMPER und STIEFLER). Auch HEYMANS beschreibt, daß die Erholung von Atem- und Vasomotorenzentrum nach langdauernder Unterbrechung der Gehirndurchblutung im Verlauf von Stunden in einen endgültigen Verlust der Funktion überging. Bei unseren Versuchen läßt sich nicht ausschließen, inwieweit das früher cyanvergiftete Gewebe auf die unvermeidlichen Schädigungen durch die Art der Versuchsanordnung mit größerer Empfindlichkeit reagierte als die gesunde Seite (freigelegtes Gehirn, das zwar gewärmt und laufend mit Ringer gespült wurde, Druck der Wollfadenelektrode, Strychninapplikation usw.).

3. Wiederbelebungszeiten nach Verschuß der arteriellen Gefäße zum Gehirn.

Da alle bisher gewonnenen Vorstellungen über die Widerstandsfähigkeit des zentralnervösen Gewebes gegenüber Anoxie durch Bestimmung der Wiederbelebenszeit bei Abklemmung aller Hirnarterien gewonnen worden sind, war es notwendig, mit den gleichen hirnelektrischen Kriterien auch diese Zeit noch mal zu messen. Es wurden am Kaninchen beide Carotiden und beide Vertebrales (in Höhe des Epistropheus) abgeklemmt, zum Teil nach völliger Abtragung der am Schädel angreifenden Halsmuskulatur. Der Verlust jeglicher Hirntätigkeit trat, wie geschildert, in kurzer Zeit ein. Es wurde dann mit künstlicher Atmung begonnen. Mit der Wiedereröffnung der Hirngefäße wurden durch Herzmassage, Kreislaufmittel (Veritol), Infusion von Blutersatzflüssigkeit, Kompression der Bauchaorta usw. möglichst rasch der Blutdruck in einer Carotis in die Nähe seiner physiologischen Höhe gebracht, so daß auch nach längerer Abklemmung innerhalb weniger Minuten die Hirnrinde sich wieder rötete, meist (infolge reaktiver Hyperämie) stärker als vor Beginn der Abklemmung.

Im Versuch der Abb. 8A wirkte auf eine Area striata 7 Min. lang eine 2%ige HCN-Lösung ein. 60 Min. später (Streifen Ab) sind große Potentialschwankungen wieder zu beobachten, und auch eine gesteigerte Tätigkeit bei rhythmischer Augenbelichtung ist wieder möglich. Im anschließenden Versuchsteil wurden die Hirnarterien für 5 Min. abgeklemmt. Geprüft wurde die vorher nicht cyanisierte Seite. Das Ergebnis dieses Versuches ist auf B der Abb. 8 dargestellt. Selbst lange Zeit nach Wiedereröffnung der Gefäße ist es noch nicht zu einer Erholung gekommen. Bei Sinnesreiz werden nur Potentialschwankungen kleiner Amplitude beobachtet. Während also bei lokaler Cyanvergiftung noch nach 7 Min. eine deutliche, zwar nicht vollständige Erholung der Aktionsströme möglich war, *führt eine etwa gleichlange Abklemmung der Gehirnarterien, also die gleichzeitige Hemmung jeglicher Zu- und Abfuhr von Stoffen, zu einer wesentlich stärkeren Schädigung.*

Ähnliche Feststellungen konnten auch bei Prüfung der Reaktionsfähigkeit durch lokale Strychninisation gemacht werden. Abb. 6 B gibt

dafür 2 Beispiele. Streifen Ba stammt von einem Versuch mit 9 Min. langer Abklemmung der Hirnarterien. Auf 3% Strychnin läßt sich noch ein KSA. auslösen, der an Amplitude und Frequenz dem Normalbild nahesteht (vgl. Aa). Streifen Bb zeigt das Ergebnis nach 16 Min. langer Abklemmung. Auf 3% Strychnin kommt es hier nicht mehr zum KSA. Es finden sich nur träge Einzelentladungen. Eine ebenso geringe Erholung wurde nach Blausäurevergiftungen (1,5—2%) erst mit einer Applikationsdauer von über 30—40 Min. beobachtet. Wurde die

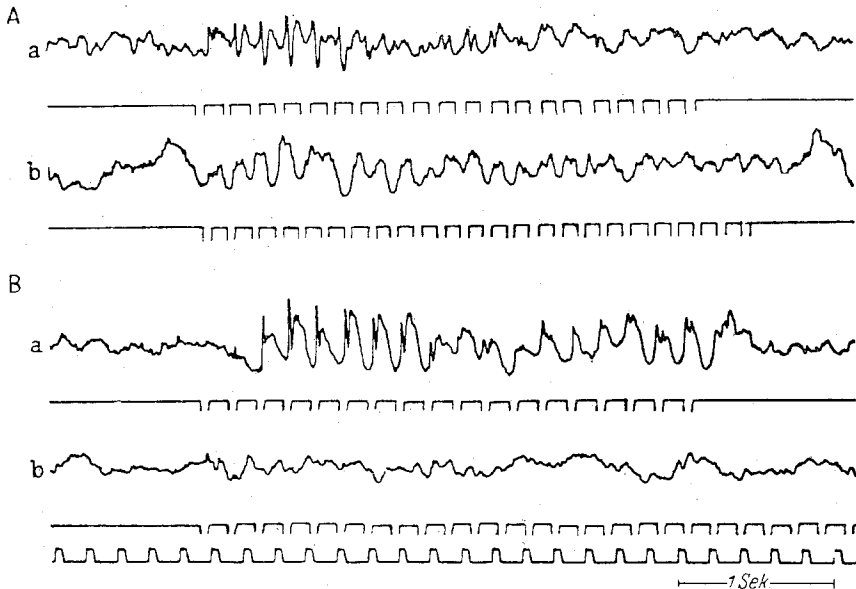


Abb. 8. Aktionsströme auf Augenbelichtung auf der Striata. A: a Kontrolle, anschließend wird für 7 Min. die Hirnrinde mit 2% Blausäurelösung vergiftet; b 63 Min. nachdem die Blausäureapplikation beendet war. B: a Kontrolle. Ableitung von der vorher nichtcyanisierten Striata der anderen Hirnhälfte. Für 5 Min. Abklemmung der Hirngefäße; b 140 Min. nach Wiedereröffnung der Gefäße.

Abklemmung noch länger ausgedehnt, und zwar auf 20—22 Min., dann konnte anschließend in den nächsten 1—2 Tagen (längere Prüfungen waren nicht möglich, da die Tiere häufig dann spontan verfielen) eine Reaktion auf Strychnin nicht mehr beobachtet werden. In diesen Versuchen mußte der raschen Wiederherstellung des Kreislaufes ganz besondere Sorgfalt gewidmet werden. Sie wurden daher immer unter Kontrolle des arteriellen Blutdruckes vorgenommen. Es gelang in diesen Fällen, innerhalb von 5 Min. den Blutdruck von einer paralytischen Höhe um 30 mm Hg wieder auf 60—70 mm Hg zu bringen. Bei der anzunehmenden starken Dilatation der Hirngefäße und der Abnahme der Blutviscosität durch reichliche intravenöse Flüssigkeitszufuhr dürfte bei dieser Blutdruckhöhe die Durchblutung des Gehirns nicht wesentlich schlechter gewesen sein als vor der Abklemmung. Die Hirnoberfläche

zeigte auch eine deutliche Rotfärbung, die Venen waren sogar etwas weniger dunkel. Ebenso wie es nicht möglich war, noch eine Erholung der Hirnrinde nach solch langer Abklemmungszeit festzustellen, so gelang es auch nicht, dann noch den Cornealreflex auszulösen. Spuren von Pupillarreaktionen waren gelegentlich wieder zu beobachten. Spontane Atemtätigkeit konnte gleichfalls wieder auftreten, ein Absetzen der künstlichen Beatmung war jedoch nicht möglich. Auch der Tonus des Vasomotorenzentrums schien in einem gewissen Maße wiederzukehren, kenntlich daran, daß der Blutdruck eine Tendenz zur Steigerung zeigte. Diese Feststellungen entsprechen den Beobachtungen von HEYMANS, obschon in seinen Experimenten die Voraussetzungen zu einer Erholung sicher günstiger waren als in den unsrigen. Es wäre sogar möglich gewesen, die Versuche HEYMANS ohne weiteres für unsere Fragestellungen zu verwerten, da es sich zeigte, daß eine bioelektrische Reaktionsfähigkeit der Hirnrinde bei plötzlicher Sperrung der Durchblutung nur wenig länger bestand und auch nicht früher wieder eintrat, als die Auslösbarkeit des Pupillarreflexes, den unter anderem HEYMANS prüfte.

Es kann also die Feststellung getroffen werden, daß die *Wiederbelebungszeiten nach vorübergehender völliger Sperrung der Durchblutung bedeutend kürzer sind als bei Funktionsverlust durch maximale Hemmung der cyanempfindlichen Zellatmung allein*. Wir möchten diesen Unterschied zum größten Teil auf einen solchen, zwischen einer reinen Anoxie ohne Durchblutungsstörung und einer Asphyxie mit fehlender Zufuhr von allen Nährstoffen und der Unmöglichkeit des Abtransportes von Stoffwechselendprodukten beziehen. In einem gewissen Maße muß in diesem Unterschied auch die Größe der „Restatmung“ bei Blausäurevergiftung beteiligt sein. Nach den Angaben des Schrifttums kann man ihr am Gehirn jedoch nur eine geringfügige Bedeutung beimessen. Wir folgern daher, daß *bei reiner Anoxie die Möglichkeit zu einer überdauernden Schädigung geringer ist als bei einer vollkommenen Sperrung der Durchblutung*¹. Man wird annehmen dürfen, daß bei Störung der Sauerstoffversorgung durch anaerobe Energieschöpfung die Vermeidung eines irreversiblen Schadens für eine gewisse Zeit in einem gewissen Ausmaße möglich ist. Aus den Versuchen von GESELL läßt sich ablesen, in welchem Maße die Milchsäurebildung am nichtdurchbluteten Gewebe ansteigen kann. Sicher dürfte es wesentlich sein, ob die Anreicherung solcher Stoffe durch eine vorhandene Durchblutung gehemmt werden wird. Nach ROSENBOHM — wie GERARD anführt — kommt der Milchsäure ein großer Einfluß auf den Eintritt von Proteolyse im Gehirn zu. Auch die Zufuhr von Glucose wird beitragen, die Wiederbelebungszeit bei reiner Anoxie zu verlängern. Es dürfte daher nicht angänglich sein, irreversible Funktionsstörungen bei Abklemmungs-

¹ Am Frosch konnte VERWORN sogar ähnliche Feststellungen für die Funktionserhaltung unter Anoxie treffen.

versuchen oder bei Hypoxämie mit gleichzeitigem Verfall des Kreislaufes auf eine Hypoxie oder Anoxie allein zu beziehen. Für *therapeutische Maßnahmen* bei schwerster Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung kann aus diesem Unterschied in den Wiederbelebungszeiten abgeleitet werden, daß der Erholung des Kreislaufes eine ganz besondere Rolle zukommt, nicht allein wegen der dadurch verbesserten Sauerstoffzufuhr zum Gehirn.

Zusammenfassung.

1. Unter Beobachtung der bioelektrischen Reaktionsfähigkeit werden Überlebens- und Wiederbelebungszeiten des Gehirns bei lokaler und allgemeiner Blausäurevergiftung, bei Abklemmung der Gehirngefäße und zum Teil auch bei Hypoxie gemessen.

2. Bei lokaler Blausäurevergiftung in hohen Dosen verschwand eine erkennbare bioelektrische Reaktion der Hirnrinde auf Sinnesreiz in 4—8 Sek.; bei intravenöser Injektion nach einem freien Intervall von etwa 3 Sek. in 5—10 Sek. Bei plötzlicher Abklemmung der Gehirngefäße waren die Aktionsströme auf Sinnesreiz erst in 25—35 Sek. völlig verschwunden, nach einer Latenz unbeeinflusster Hirnrindentätigkeit von 4—6 Sek. Es wird aus diesen Versuchen abgeleitet, daß bei *plötzlicher* Anoxie die Überlebenszeit der Hirnrinde nicht Null ist, sondern einige wenige Sekunden betragen kann.

3. Sichere lokalisatorische Unterschiede im Verschwinden des letzten Restes an Reaktionsfähigkeit auf Augenbelichtung ließen sich bei einem Vergleich von Area striata, Corpus geniculatum lat. und vorderen Vierhügeln nicht feststellen, wenn die Gehirngefäße plötzlich gedrosselt wurden oder bei N_2 -Atmung es innerhalb von 20—40 Sek. zum Atemstillstand kam. Die Reaktionsfähigkeit in diesen Gebieten verschwand erst nach Atemstillstand. Bei langdauernder, aber immer sehr schwerer Hypoxämie (Atmung eines O_2 - N_2 -Gemisches) verschwand hingegen die Reaktionsfähigkeit der Hirnrinde schon vor Eintritt des Atemstillstandes und vor Verlust der Reaktionsfähigkeit im Corpus genicul. lat. und vorderen Vierhügeln. Es wird geschlossen, daß in diesen Versuchen die Hirnrinde kreislaufmäßig schlechter gestellt ist und daß an sich lokalisatorische Unterschiede in den Überlebenszeiten bei Anoxie nicht erfaßt werden können, da die Überlebenszeit von vornherein sehr kurz ist.

4. Eine Erholung der Hirnrindenfunktion von völliger Lähmung ist bei lokaler Blausäurevergiftung in gewissem Maße selbst dann noch möglich, wenn die Blausäure etwa 40 Min. eingewirkt hatte. Es wurden dabei Blausäurekonzentrationen verwandt, mit denen eine maximale Hemmung der cyanempfindlichen Atmung erzielt zu werden schien. Bei Abklemmung der großen Gehirnarterien ist hingegen ein totaler irreversibler Funktionsverlust der Hirnrinde schon dann eingetreten,

wenn für etwa 20 Min. die Durchblutung gedrosselt war. Dieser Unterschied in den Wiederbelebungszeiten, je nach den genannten Versuchsanordnungen, wird vorwiegend darauf zurückgeführt, daß sich bei Abklemmung der Gehirnarterien zur Anoxie noch Schädigungen durch stärkere Anreicherung von Stoffwechselprodukten und durch mangelnde Zufuhr aller Nährstoffe addieren.

5. Bei Anwendung *geringer* Blausäurekonzentrationen zur lokalen Vergiftung kann ein *völliger Funktionsverlust* der Hirnrinde auch nach mehr als 60 Min. länger Gifteinwirkung vollkommen reversibel sein. Es scheint, daß in diesen Fällen trotz Lähmung der Tätigkeit eine völlige Anoxie nicht erzielt wurde, so daß ein oxydativer Grundstoffwechsel zur Erhaltung der Substanz möglich war. Es wird aus diesem Befund weiter geschlossen, daß die Überlebenszeit bei Anoxie abhängig ist von der Geschwindigkeit, mit der die Anoxie gesetzt wird.

Literatur.

- ALT: Biochem. Z. **221**, 498 (1930). — ALTMANN, H. W. u. H. SCHUBOTHE: Beitr. path. Anat. **107**, 3 (1942). — BARCROFT: Lancet **1919**. — BATTIELLI, F.: J. Physiol. et Path. gén. **2**, 443 (1900). — BECKER, H.: Z. Neur. **167**, 546 (1939). — BROWN-SÉQUARD: J. Physiol. de l'homme et des animaux **1**, 95, 353 (1858). — DE BUCK, D. and L. DE MOOR: Névrose **2**, 2 (1901). — COOPER, ASTLEY: Guy's Hosp. Rep., Lond. **1**, 465 (1836). — CRILE, G. and D. H. DOLLEY: J. exper. Med. (Am.) **10**, 783 (1908). — DIXON, M. and K. A. C. ELLIOT: Biochem. J. (Brit.) **23**, 812 (1929). — FORST, A. W.: Arch. exper. Path. (D.) **128**, 1 (1928). — GAMPER, E. u. G. STIEFLER: Arch. Psychiatr. (D.) **106**, 744 (1936). — GERARD, R. W.: Arch. Neur. (Am.) **40**, 985 (1938). — GESELL, R. and D. A. MCGINTY: Amer. J. Physiol. **75**, 70 (1925). — GILDEA, E. F. and S. COBB: Arch. Neur. (Am.) **23**, 876 (1930). — GOMEZ, L. and F. H. PIKE: J. exper. Med. (Am.) **11**, 257 (1909). — HEYMANS, C. et J. J. BOUCKAERT: C. r. Soc. Biol. **119**, 324 (1935). — HEYMANS, C., J. J. BOUCKAERT, F. JOURDAN, S. J. G. NOWAK and S. FARBER: Arch. Neur. (Am.) **38**, 304 (1937). — HEYMANS, C., F. JOURDAN et S. J. G. NOWAK: C. r. Soc. Biol. **117**, 470 (1934). — HILL, L.: Philos. Trans. B **193**, 69 (1900). — KISCH: Biochem. Z. **257**, 95 (1933); **263**, 75 (1937). — KORNMÜLLER, A. E.: Bioelektrische Erscheinungen der Hirnrindenfelder. Leipzig: Georg Thieme 1937. — KROGH, A.: Capillaren. Berlin 1929. — KUSSMAUL, A. u. A. TENNER: In JAC. MOLLSCHOTT, Untersuchungen zur Naturlehre des Menschen und der Tiere, Bd. 3, S. 1., 1857. — LEE-MANN, H. u. E. PICHLER: Arch. Psychiatr. (D.) **114**, 265 (1942). — MAYER, S.: Zbl. med. Wiss. **16**, 579 (1878). — NOELL, W.: Pflügers Arch. **247**, 553 (1944). — NOELL, W. u. A. E. KORNMÜLLER: Pflügers Arch. **247**, 685 (1944). — NOELL, W. u. M. SCHNEIDER: Pflügers Arch. **246**, 181 (1942). — OPITZ, E.: Erg. Physiol. **44**, 315 (1941). — ROSENBOHM, A.: Biochem. Z. **289**, 279 (1937). — DE SOMER and J. F. HEYMANS: J. Physiol. et Path. gén. **14**, 1138 (1912). — STANNIUS: Lehrbuch vergleichender Anatomie der Wirbeltiere, S. 440. 1846. — STENON: Zit. nach BATTIELLI. STEWART, GUTHRIE, BURNS and PIKE: J. exper. Med. (Am.) **8**, 289 (1906). — SUGAR, O. and R. W. A. GERARD: J. Neurophysiol. **1**, 558 (1938). — SWAMMERDAM: Zit. nach BATTIELLI. — TÖRRES: Biochem. Z. **280**, 114 (1935). — TUREEN, L. L.: Arch. Neur. (Am.) **35**, 789 (1936). — VERWORN, M.: Arch. Anat. u. Physiol. (Leipz.) **152** (1900). — WARBURG, O.: Biochem. Z. **231** (1931). — WEINBERGER, L. M., M. H. GIBBON and J. H. J. GIBBON: Arch. Neur. (Am.) **43**, 615, 968 (1940).