

Aus dem Institut für normale und pathologische Physiologie, Köln
(Direktor: Prof. Dr. M. SCHNEIDER).

Das Hirnpotentialbild und der Erholungsrückstand am Warmblütergehirn nach kompletter Ischämie.

Von

H. GÄNSHIRT, L. DRANSFELD und W. ZYLKA.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. April 1952.)

Das Problem der Erholungsvorgänge des Warmblütergehirns, das in den Fragenkreis der Vulnerabilität des Zentralnervensystems gehört, ist von verschiedenen Seiten her angegangen worden. Durch Messung der Atmungswerte von Hirngewebe ist die Vulnerabilität *in vitro* bestimmt worden. Unter den *in vivo*-Methoden sind die Höhenbelastung, die Anoxie durch Stickstoffatmung und die Asphyxie (Erstickung, Ischämie) hervorzuheben. Die Noxe, O₂-Mangel bzw. O₂-Mangel und Hypercapnie wird hierbei über Atmung und Blutkreislauf, bei der primären Ischämie nur über letzteren, ans ZNS herangebracht. Vermittler bleibt der Kreislauf. Dies bedeutet aber, daß alle *in vivo*-Methoden, mit Ausnahme der HEYMANSSchen Anastomose, nicht die eigentliche Vulnerabilität des Hirns bestimmen, denn einmal stören die Schutzmechanismen des Organismus, die das Gehirn länger als andere Organe vor Schäden bewahren, zum anderen macht der Circulus vitiosus Hypoxie-Kreislaufkollaps-Ischämie das Studium von Erholungsvorgängen nach langdauernden Sauerstoffmangelzuständen unmöglich. Die Aufklärung der Verhältnisse der Durchblutung und O₂-Versorgung des Gehirns unter akuten Sauerstoffmangelbedingungen ist in den Jahren 1942—44 durch M. SCHNEIDER und W. NOELL^{30, 31, 32} erheblich vorangetragen worden, so daß wir heute über die Schutzeinrichtungen des Organismus für das Gehirn in Anoxie auch quantitativ Kenntnis haben³³. Es blieb demnach in der Frage nach der *effektiven Vulnerabilität des Gehirns in vivo* noch zu versuchen, über die Erholungsvorgänge nach schweren O₂-Mangelzuständen durch die Vermeidung des Circulus vitiosus Erfahrungen zu sammeln. Neben der mehr theoretischen Rechtfertigung sei die praktische Seite nicht vergessen. Die heute gegebenen technischen Möglichkeiten erlauben eine vorübergehende künstliche Durchströmung des Gehirns. Ein von außen her gesteuerter Hirnkreislauf erfordert aber, neben den Versorgungsbedingungen des Zentralorgans auch dessen Vulnerabilität und Erholungsfähigkeit näher zu kennen.

Völlige Unterbrechung des Blutkreislaufs zum Gehirn hat binnen sehr kurzer Zeit Lähmung der Hirntätigkeit zur Folge. Die Frist vom Beginn einer Anoxie bis zur Lähmung der zentralnervösen Elemente bezeichnete GERARD¹⁸ als *Überlebenszeit* (survival time). Die Bezeichnung wurde u. a. von NOELL²⁷ übernommen und hat sich insbesondere in der amerikanischen Literatur eingebürgert. Ein Einwand gegen den Ausdruck *Überlebenszeit* ist, daß das Leben länger währt als es die Zeit bis zum Verschwinden der Funktion oder der Erregbarkeit angibt. OPITZ^{36, 38, 39} spricht deshalb von *Lähmungszeit*, BLASIUS³ von *Funktionszeit*. Wir verwenden den Ausdruck „*Überlebenszeit*“, da „*Lähmungszeit*“ als die Zeit gelähmter Funktion mißverstanden werden kann.

Wird Blut oder Sauerstoff dem Hirn wieder in ausreichender Menge zugeführt, so kehrt die Funktion nach einer Latenzzeit zurück, sofern die *Wiederbelebungszeit* nicht überschritten war. Wir bezeichnen die Zeit vom Einsetzen der Hirnzirkulation bis zur Wiederkehr der zentralnervösen Funktion als *Erholungslatenz* und folgen hierin OPITZ³⁶, der den sonst hierfür üblichen Ausdruck *Erholungszeit* (recovery time) für das Zeitintervall vom Wiedereingangkommen der Hirndurchblutung oder der Sauerstoffversorgung bis zur vollkommenen Restitution der Funktion reserviert. Bekanntlich erscheint eine Funktion nach Anoxie oder Ischämie zunächst in mehr oder weniger veränderter Form und restituiert sich erst nach einem weiteren Intervall ad integrum. Die Bezeichnung *Wiederbelebungszeit* (revival time) verwenden wir im GERARDSchen Sinne als die Frist, die eine Ischämie oder Anoxie dauern darf, um nicht zu irreversiblen Funktionsverlust zu führen. 3 Formen einer Wiederbelebung können unterschieden werden. Ihnen entspricht: 1. *die inkomplette Wiederbelebungszeit* (= Rückkehr der Funktion nur in lebenswichtigen Hirngebieten, längstmögliche Erholungslatenz, Erholungszeit unendlich), 2. *die zeitlich befristete Wiederbelebungszeit* (= die Funktion kehrt zurück, erlischt dann aber irreversibel), 3. *die komplette Wiederbelebungszeit* (= Funktionswiederkehr in allen Hirnregionen ohne bleibende Störungen, endliche Erholungszeit).

Es steht fest, daß die Voraussetzungen, unter denen die definierten Zeiten geprüft werden, eine erhebliche Rolle spielen. Sind doch sehr unterschiedliche Zeitwerte zu erwarten, je nachdem, ob lediglich die Sauerstoffzufuhr zum Gehirn unterbunden wird, die Versorgung mit Glukose und der Abtransport von Stoffwechselendprodukten aber noch erfolgt (Anoxie), oder die gesamte Blutzufuhr gesperrt wird und damit die Heranschaffung von Nährstoffen und ein Wegspülen von Metaboliten fortfällt. Durch Untersuchungen von NOELL²⁷ sind wir davon unterrichtet, daß letzteres Vorgehen, die Ischämie, den schwereren Eingriff für das Hirn darstellt. Gerade die Ischämie, die komplette, die inkomplette und die fokale ist es aber, die dem Hirn- und Herzchirurgen begegnen

und mit der das physiologische Anoxieexperiment rechnen muß, weil auch die Anoxie letztlich in Kreislaufkollaps und Ischämie übergehen kann. Dieser schließliche Übergang von Anoxie in Ischämie hat die Bestimmung der anoxischen Wiederbelebungszeit am Ganztier bisher unsicher gemacht. Erst die Trennung des Gehirns von seinem eigenen Kreislauf und Anschluß an ein Spendertier, wie sie FREDERICQ¹⁵ angab, FOA¹⁴, TOURNADE⁴³, EISENBREY¹⁸, GUTHRIE, PIKE und STEWART¹⁹ ausführten und HEYMANS²¹ erfolgreich anwandte, beseitigte diese Unsicherheit, jedoch nicht ohne andre Störfaktoren mit sich zu bringen. Im folgenden kann gezeigt werden, daß die Trennung des zu untersuchenden Gehirns vom eigenen Körperkreislauf bei der Bestimmung von Erholungslatenzzeiten, Erholungs- und Wiederbelebungszeiten tatsächlich von entscheidender Bedeutung ist und die Versuchsergebnisse von den Resultaten am Ganztier bei Ischämie des Gesamtkörpers sehr erheblich abweichen.

Als Kriterium der Hirnfunktion bedient man sich im Tierversuch meist der Reflextätigkeit, der hirnelektrischen Spontanaktivität oder der Aktionspotentiale. Zwischen dem Verhalten von Aktionspotential und Reflex in Ischämie besteht nach NOELL keine Diskrepanz, die bioelektrische Spontanaktivität scheint nach Eindrücken von OPITZ³⁴ und eigenen im Ischämieversuch sich mit dem Reflexverhalten zu decken. Gleiche Beobachtungen machten TEN CATE und Mitarbeiter⁴² am Rückenmark. Reflex und Aktionspotential beschränken leider die Auswahl zu untersuchender Hirngebiete beträchtlich, während die Spontanaktivität aus jeder beliebigen Hirnregion, kontinuierlich und ohne Einflußnahme eines vorgeschalteten oder nachgeordneten nervösen Systems abgeleitet werden kann.

Der wichtigste Zeitfaktor im Erholungsvorgang des Gehirns ist die Erholungszeit, das Intervall von Beendigung der Ischämie bis zur Normalisierung der Funktion. *Erholungsrückstände* sind erst nachweisbar, wenn Aussagen über die Normalisierung der Funktion gemacht werden können. Da Funktion gleich elektrische Spontanaktivität der Rinde gesetzt wird, gelten die Angaben über den Erholungsrückstand in erster Linie für das Verhalten des Rindenstrombildes.

Für die Beurteilung quantitativer Veränderungen war die Beschränkung auf die Hirnrinde und — wie gleich gezeigt wird — dort auf ein umschriebenes Gebiet notwendig. Die qualitative Betrachtung des Hirnpotentialbildes gestattete es, den Blick auf *topische Unterschiede* zu richten. Viel Beachtung fanden die Ergebnisse von SUGAR und GERARD⁴¹, die eine stufenweise von cortical nach medullär zunehmende Widerstandsfähigkeit des Gehirns gegenüber Ischämie postulierten. Dies steht im Gegensatz zu den Anoxieexperimenten NOELLS²⁸, in denen topische Diskrepanzen in den Hintergrund traten. Die unterschiedlichen Resultate

scheinen methodische Gründe zu haben. Anoxie führt nämlich zu vollkommenem Verschwinden des Sauerstoffs aus dem Blut und damit werden alle Teile des ZNS gleichzeitig vom Sauerstoffmangel betroffen. Die Halsgefäßunterbindung an der Katze, wie sie SUGAR und GERARD⁴¹ ausführten, muß aber mit Restdurchströmung rechnen. Wir werden zeigen können, daß nach kompletter Ischämie lokalisatorische Unterschiede in Lähmung und Wiederkehr zur Funktion nur zwischen Groß-

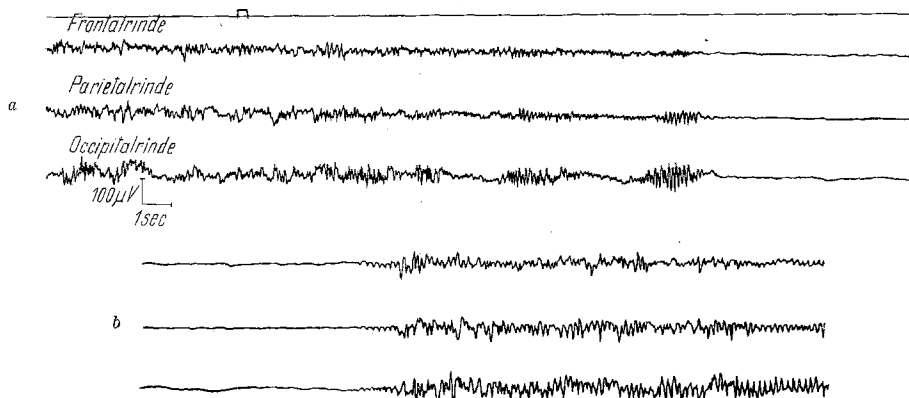


Abb. 1. Elektrocorticogramm, bipolar abgeleitet, bei Ischämie des isolierten Katzenkopfes von 60 sec Dauer. a) Überlebenszeit, Reizmarkierung = Abklemmung der Carotisanastomose. Frequenzzunahme, Amplitudenreduktion und Spindelbildung. Die Aktivität ist 16 sec nach Blutstop in den 3 Rindengebieten gleichzeitig erloschen. b) Erholungsphase. Gleichzeitige Wiederkehr der Potentiale, Synchronisierung, Spannungsaktivierung, Frequenzabfall.

hirn, Hirnstamm und Kleinhirn bestehen und Differenzen in der Widerstandsfähigkeit anderer Gebiete nur zu beobachten sind, wenn ein Restkreislauf unterhalten wird.

Methodik.

Die Methode der kompletten und perakuten Hirnischämie am urethannarkotisierten Ganztier (Katze) und am isolierten Katzenkopf in Carotisanastomose mit einer Spenderkatze ist in einer anderen Arbeit ausführlich beschrieben¹⁶. Die Ableitung der Hirnpotentiale erfolgte über Schraubchen- oder Nadelelektroden eng bipolar (3 mm Distanz), in einigen Fällen auch unipolar gegen Ohr. Registrierung auf 4-Kanal-Direktschreiber (Schwarzer-Elektroencephalograph).

Folgende Hirngebiete wurden untersucht: Convexitäts-, Medial- und Basalrinde, Marklager der Großhirnhemisphären, Thalamus, Caudatum, mesodiencephale Übergangsregion, vordere und hintere Zwielhügel, Mittelhirn- und Brückenhaube, Hirnschenkel und Brückenfuß, Medulla oblongata, Kleinhirnrinde.

Formalinfixierung in situ und Lokalisation der Elektroden durch Berlinerblaureaktion.

Ergebnisse.

Einen Überblick über die hirnelektrische Aktivität der Frontal-, Parietal- und Occipitalrinde nach kompletter Unterbrechung der Zirkulation des isolierten Katzenkopfes gibt die Abb. 1. In den ersten 3 sec

nach Blutstop ist noch keine Abänderung des ECG feststellbar. Die ersten Veränderungen äußern sich in Spannungsabnahme und Frequenzanstieg. Das Kleiner- und Schnellerwerden der Wellen vollzieht sich nicht kontinuierlich bis zum völligen Verschwinden der Aktivität, sondern über einige kurze, spindelförmige Ausbrüche gesteigerter Amplitude. Zu Versuchsbeginn erscheinen meist 2 bis 3 solcher Spindeln, mit zunehmender Zahl der Ischämien nur noch die letzte, bis auch diese ver-

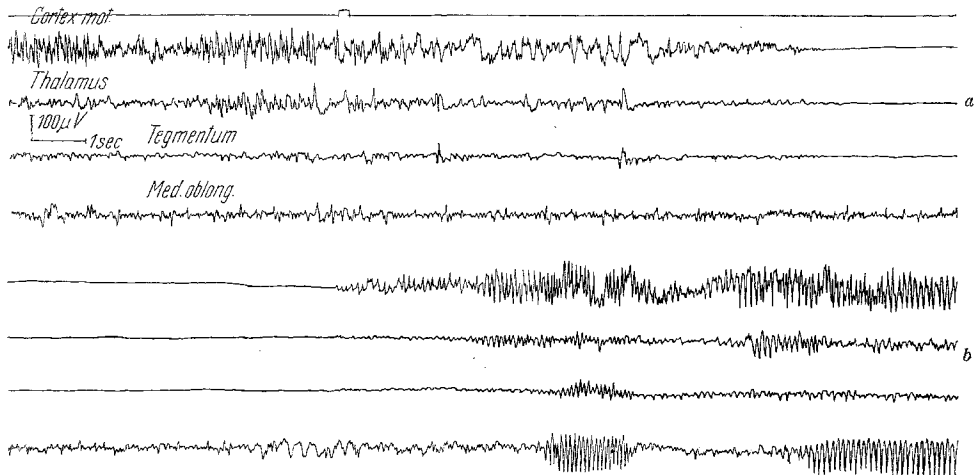


Abb. 2. Bipolare Ableitung aus verschiedenen Hirngebieten bei Ligatur von Aorta und A. Pulmonalis am Ganztier (Katze). a) Hirnelektrische Überlebenszeit von Rinde, Thalamus und Tegmentum mesencephali einheitlich 9 sec. Potentiale aus Med. oblong. erlöschen während der 30 sec dauernden Ischämie nicht. Kein Frequenzanstieg und Spindelbildung in Überlebenszeit (12. Ischämie). b) Erholungsphase: gleichzeitige Erholung mit Ausnahme des verl. Markes, Synchronisation, Frequenzrückgang, Spannungsaktivierung, Krampfpotentialfolgen in mot. Rinde und Med. oblong. Klinisch isolierter Krampf in der Hinterextremität.

schwindet und einer mehr kontinuierlichen Amplitudensenkung in der Überlebenszeit Platz macht. Auch die Frequenzzunahme wird dann weniger deutlich (Abb. 2). Der letzte Spindelausbruch hält sich am längsten, er ist occipital mit höherer Amplitude als parietal und dort deutlicher als frontal ausgeprägt, besteht zu Versuchsbeginn aus 8 pro Sekunden Wellen und unterscheidet sich damit in der Frequenz nicht von dem analogen Ablauf am nicht narkotisierten Kaninchencortex in kompletter Ischämie durch Halsmanschette³⁴. Bemerkenswert ist das völlige Verschwinden der Aktivität in allen 3 Rindenregionen gleichzeitig. Bleibt die Hirnzirkulation unterbrochen, so wurde ein Wiedererscheinen von Potentialen nach Ablauf der Überlebenszeit nicht beobachtet. Wird die Hirndurchblutung innerhalb der Wiederbelebenszeit neu in Gang gebracht, so kommt es nach einer elektrisch inaktiven Phase — der Erholungslatenz — zur Wiederkehr der Potentiale. Häufig erscheinen zunächst einige kleine 4 pro Sekunden Wellen, meist gut

synchronisiert, sie können auch fehlen, und das ECG beginnt sofort aus der Ruhe heraus mit hohen Wellenabläufen. Die Frequenz ist in der Erholung niedriger als sie vor der Ischämie war, die Amplitude höher und der Wellenablauf besser synchronisiert. Nicht selten kommt es in der Erholungsphase zu Spindelausbrüchen, am besten ausgeprägt in der motorischen Rinde (Abb. 3). Nach sehr langen Zirkulationsunterbrechungen (über 3 min) erscheinen nur noch Spindeln kleiner Amplituden mit dazwischen liegenden Phasen reduzierter oder fehlender Aktivität. Das Wiedereinsetzen der Hirnpotentiale nach kompletter Ischämie erfolgt wiederum gleichzeitig in der frontalen, parietalen und occipitalen Rinde.

Am Ganztier ist nach Pulmonalis-Aortaligatur der hirnelektrische Ablauf in der Überlebenszeit und der Erholungsphase ähnlich dem des isolierten Kopfes (Abb. 2). Die Frequenzbeschleunigung nach der Ligatur ist kaum mehr vorhanden und die 8 pro Sekunden Spindeln der Rinde sind verschwunden, wie dies nach mehreren, rasch aufeinanderfolgenden Ischämien — hier ist es die zwölfte — ausnahmslos zu beobachten ist. Bemerkenswert ist das völlig gleichzeitige Verschwinden der Aktivität in Großhirnrinde, Thalamus und Mittelhirnhaube. Dagegen laufen die Potentiale in der Medulla oblongata weiter und nehmen langsam an Frequenz zu. Sie verschwinden dort erst nach 1 bis 2 min. In der Erholungsphase zeigt sich im Cortex cerebri, Thalamus und im geringeren Maße im Tegmentum mesencephali Spannungsaktivierung, Synchronisation, angedeutet Spindelbildung und Frequenzsenkung. Die Potentiale erscheinen in diesen 3 Gebieten gleichzeitig. Im verlängerten Mark war die Aktivität nicht erloschen. In der Erholung kommt es dort über einige träge Schwankungen zu kontinuierlicher Spannungszunahme und Synchronisierung, schließlich zu Krampftätigkeit, die im vorliegenden Falle über eine halbe Minute andauerte und von einem Klonus der linken Extremität begleitet war. Solche Krampfentladungen der Medulla oblongata in der Erholungsphase sind jedoch nicht die Regel.

Die Kurve der Abb. 3 ist am isolierten Kopf in Anastomose gewonnen und zeigt den Vergleich eines Rindengebietes der Konvexität (motorische Rinde) mit einem medialen (Gyrus splenialis). In beiden Rindenregionen und in den vorderen Zweihügeln erlischt die Aktivität zum gleichen Zeitpunkt. Der Kleinhirnwurm macht eine Ausnahme. Die schnellen niedergespannten Wellen des Cerebellum laufen weiter, nehmen an Frequenz zu und an Amplitude kontinuierlich ab. Sie verschwinden erst nach $\frac{1}{2}$ bis $1\frac{1}{2}$ min kompletter Ischämie. Die Rückkehr der Potentiale erfolgt in beiden Rindengebieten und Colliculus ant. gleichzeitig. Im motorischen Cortex ist eine charakteristische Erholungsspindel zu erkennen. Die Aktivität im Vermis cerebelli erholt sich in einem Bruchteil der Zeit, die die übrigen Regionen benötigen. Sehr auffallend ist die Form der Kleinhirnpotentiale in der Erholung. Es erscheinen regelmäßig 5 bis 6 pro Sekunde

Spitzwellenabläufe hoher Amplitude, spindelförmig an- und abschwel-
lend, danach eine Phase reduzierter elektrischer Tätigkeit und schließlich
Aufbau des präischämischen Wellenbildes. Eine Beziehung dieser Spitz-
wellenspindeln der Kleinhirnwurmrinde zu spindelförmigen Abläufen in
anderen Hirngebieten wurde nie beobachtet.

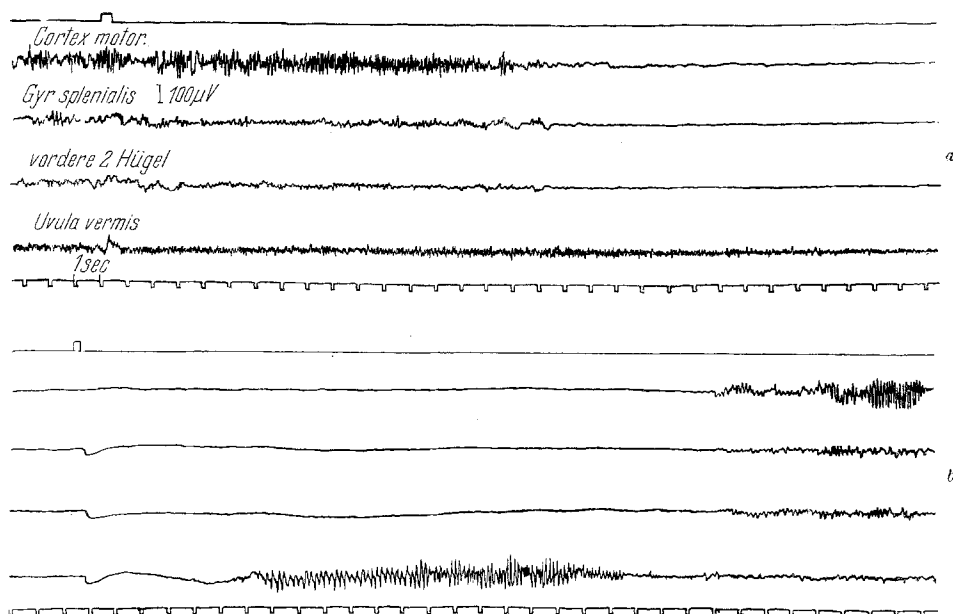


Abb. 3. Bipolare Ableitungen aus einem Convexitäts- und einem medialen Rindengebiet, Collic. ant. und Kleinhirnwurm bei Abklemmung der Carotisanastomose am isolierten Katzenkopf (60 sec Ischämie). Gleiche hirnelektrische Überlebenszeit in 2 Rindengebieten und Mesencephalon. Weiterlaufen der Kleinhirnpotentiale. Frequenzbeschleunigung, Amplitudenabnahme, angedeutete Spindelbildung. b) Erholung: frühe Wiederkehr der Kleinhirnaktivität mit an- und abschwellenden Spitzwellenpotentialen. Gemeinsames Erscheinen der Rinden- und Mittelhirnaktivität, Spindelbildung im Cortex mot., Frequenzabnahme, Amplitudensteigerung.

Die Gleichzeitigkeit des Verschwindens und der Wiederkehr der elektrischen Aktivität gilt nach unseren Beobachtungen für Isocortex Stammganglien, Vierhügelregion und Tegmentum mesencephali. Im caudalen Mesencephalon, Brücke, Medulla oblongata und in der Rinde des Kleinhirnwurms wurden hirnelektrisch längere Überlebenszeiten und kürzere Erholungslatenzzeiten gemessen als in den erstgenannten Gebieten.

Unsere Befunde stehen damit nicht völlig in Einklang mit denen von SUGAR und GERARD⁴¹. Diese Autoren fanden einmal in den großen subcorticalen Ganglien längere Überlebens- und kürzere Erholungslatenzzeiten (recovery times) als in der Großhirnrinde, zum andern ein kürzeres Überleben und langsamere Erholung der Kleinhirnrinde gegenüber dem

Cortex cerebri. Letztere Diskrepanz der Beobachtungen vermögen wir nicht zu deuten. Hingegen glauben wir, für erstere methodische Gründe verantwortlich machen zu können. Die Technik der Halsgefäßligatur am Ganztier schließt nicht unbedingt einen Restkreislauf aus, eine Fehlerquelle, deren sich SUGAR und GERARD bewußt waren, und vor der sie sich so weit als möglich zu schützen suchten.

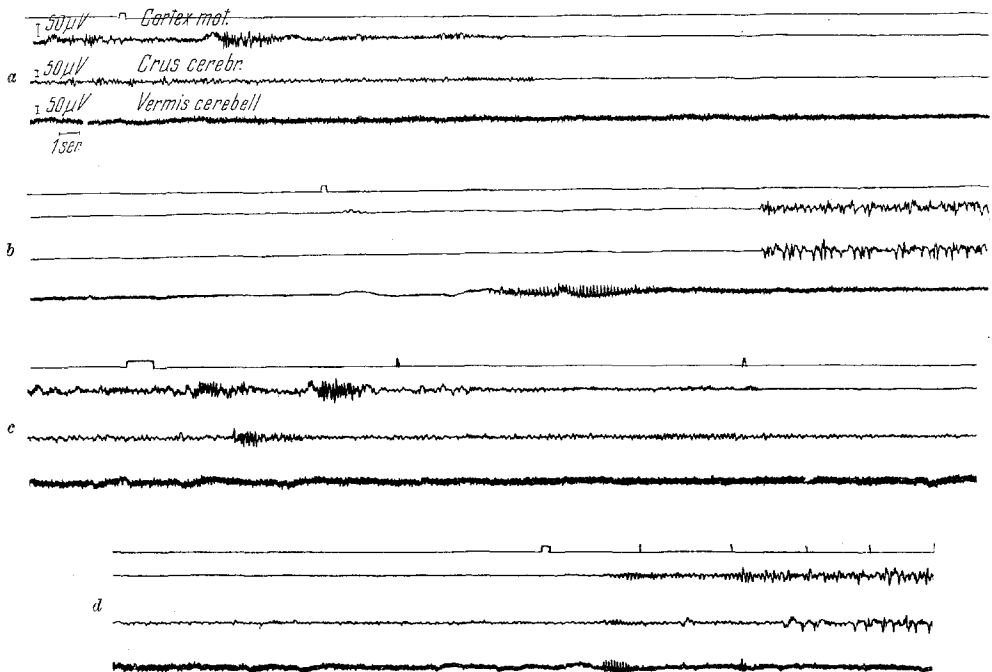


Abb. 4. Vergleich von Überlebenszeit und Erholungslatenz verschiedener Hirngebiete des isolierten Katzenkopfes bei kompletter Ischämie (a, b) und bei Drosselung der Durchblutung auf 18% des Ausgangsdurchflusses (c, d).

a, b) Abklemmung der Anastomose, Potentiale aus Rinde und Crus cerebri erlöschen gemeinsam nach 20 sec, Cerebellum nach 55 sec. Erholungslatenz 21 sec, für Kleinhirn 8 sec mit charakteristischen Spitzwellenabläufen. Reizmarkierung a Stop der Durchblutung, b Öffnung der Anastomose. Zwischen a und b fehlen 5 sec Registrierung.

c, d) Restdurchströmung. Überlebenszeit Rinde 30 sec, Hirnschenkel und Kleinhirn bleiben aktiv. Erholungslatenz der Rinde 3 sec. Die Cerebellumspikes erscheinen ebenfalls 3 sec nach Steigerung der Durchblutung auf 100%. Reizmarkierung c Senkung der Durchblutung auf 18%, d Rückkehr zum Ausgangsdurchfluß. c—d fortlaufend registriert.

Aus Experimenten, die die Größe des Strukturumsatzes zum Thema hatten und über die wir in einer späteren Publikation berichten, erhellt indessen die Bedeutung der Restdurchströmung. Die Abb. 4 zeigt den Erfolg einer kompletten Ischämie des isolierten Kopfes auf das Potentialbild der Großhirnrinde, der Rinde des Kleinhirnwurmes und des Crus cerebri. Im Vergleich hierzu, am gleichen Tier nach einer Erholungspause

von 5 min geschrieben, wird das Verhalten derselben Hirnregionen bei Drosselung der Durchströmung auf 18% des Ausgangsdurchflusses demonstriert. Die Überlebenszeiten in der Großhirnrinde sind bei Mangel durchfluß länger als die nach komplettem Blutstop, die Rindenströme erlöschen aber schließlich völlig. Die Potentiale aus dem Hirnschenkel und aus dem Kleinhirnwurm hingegen persistieren bei Restdurchströmung. Im Falle der Ischämie erscheint zunächst die Aktivität im Kleinhirnwurm mit charakteristischen Spitzwellenspindeln, später im Cortex cerebri und Hirnschenkel gemeinsam. Nach Steigerung des Durchflusses von 18% auf 100% kehrt binnen 3 sec die hirnelektrische Aktivität in den 3 abgeleiteten Gebieten wieder. Die Restströmung führt demnach, sofern sie den Strukturumsatz deckt, zu wesentlich anderen zeitlichen Verhältnissen bezüglich Überlebenszeit und Erholungslatenz als die komplette Ischämie.

Der Erholungsrückstand.

Um Erholungsrückstände hirnelektrisch nachweisen zu können, erwies es sich als erforderlich, die Untersuchungen auf eine bestimmte Hirnregion zu beschränken. Geeignet erschien der Gyrus lateralis, da er leicht zugänglich und auf Ischämie empfindlicher ist als andere Rindenregionen. Nach den Erfahrungen von WEINBERGER und Mitarbeiter⁴⁴ manifestierten sich dort frühzeitig histologische Veränderungen nach kompletter Durchblutungsunterbrechung. Für den Nachweis unvollkommener Erholung wurde Frequenz und Amplitude der Gyrus-lateralis-Ableitungen jeweils 10 sec vor einer Ischämie und in den ersten 10 sec nach Wiederkehr des ECG bestimmt. Damit ist es möglich: 1. Postischämische Veränderungen des ECG zu erfassen und hinsichtlich Frequenz und Amplitude zu charakterisieren. 2. Festzustellen, ob die postischämischen Veränderungen zu Beginn eines neuen Ischämieexperimentes abgeklungen sind oder fortbestehen. 3. Veränderungen des ECG über die gesamte Versuchsdauer zu erkennen.

a) Ganztierversuche.

Werden in der geschilderten Weise Frequenz und Amplitude der Versuche analysiert, in denen Pulmonalis-Aortaabklemmungen im Bereich von 30 bis 80 sec, um jeweils 5 sec aufsteigend bei 5minütigen Erholungspausen, durchgeführt wurden, so findet sich zu Beginn der postischämischen Erholungsphase konstant eine Frequenzabnahme (Abb. 5). Zu Beginn der Versuchsreihe bewegt sich der Frequenzrückgang in der Größenordnung 0,5 bis 1 pro Sekunde, zu Ende 2 pro Sekunde. Kehrt anfangs die Frequenz in der Erholungspause von 5 min zum Ausgangspunkt zurück, so manifestiert sich von der neunten Ischämie an auch präischämisch ein progredienter Frequenzrückgang. Richtet man den Blick allein auf das postischämische Verhalten, so äußert sich hier die zunehmende Wellenverlangsamung schon nach der zweiten Ischämie und nimmt dann linear zu. Im vorliegenden Experiment ist demnach die Frequenz nach der Ischämie von 70 sec Dauer in der darauffolgenden

Erholungspause von 5 min nicht mehr zum Ausgangswert zurückgekehrt, die Abklemmung von 75 sec erfolgte — was die Frequenz betrifft — am nicht erhaltenen Hirn.

Die Ausmessung und graphische Darstellung der zugehörigen Amplituden ergibt konstant postischämische Spannungsaktivierung um 10 bis 15 μ V zu Beginn der Versuchsserie. Von der sechsten Ischämie an schlägt die Amplitudenaktivierung in Reduktion um. Fragt man, wann postischämische Veränderungen der Amplitude zu Beginn eines neuen

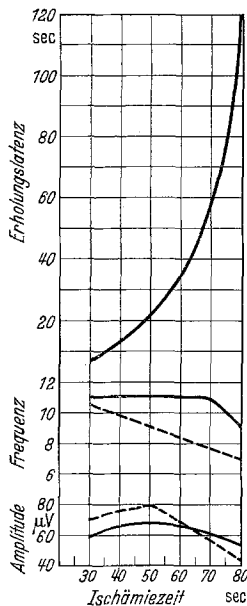


Abb. 5.

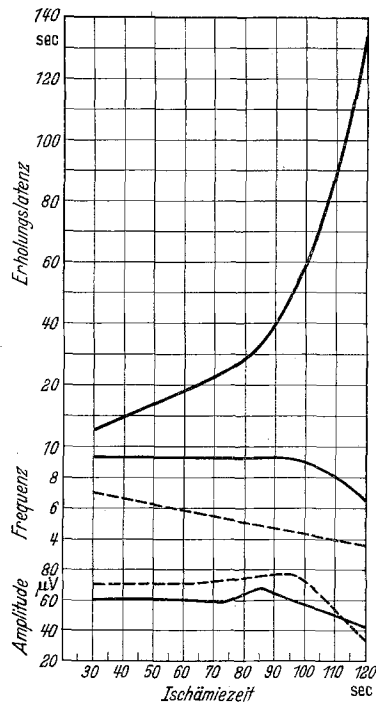


Abb. 6.

Abb. 5. Frequenz und Amplitude des Gyrus lateralis der Katze bei aufsteigender kompletter Ischämie am Ganztier. ——— Werte vor Ischämie, — — — — Werte nach Ischämie (Mittelwerte jeweils 10 sec vor und in den ersten Sekunden nach Zirkulationsunterbrechung). Vergleich mit zugehörigen Erholungslatenzwerten. Unvollkommene Erholung im Rindenpotentialbild bereits vor der 2. Ischämie (35 sec) nachweisbar (Persistieren der Spannungsaktivierung). Die anfängliche Amplitudenaktivierung nach Ischämie schlägt später in Reduktion um. Unvollständige Erholung der Frequenz erst nach der 10. Ischämie. Der von der 2. Ischämie an vorhandene und dann zunehmende Erholungsrückstand läßt die Erholungslatenz exponentiell anwachsen.

Abb. 6. Frequenz und Amplitude des Gyrus lateralis der Katze bei aufsteigender kompletter Ischämie des isolierten Kopfes in Carotisanastomose. Mittelwerte jeweils 10 sec vor (——) und in den ersten 10 sec nach Ischämie (— — — —). Vergleich mit zugehörigen Erholungslatenzzeiten. Bei vollkommener Erholung des Rindenpotentialbildes linearer Anstieg der Erholungslatenz. Erholungsrückstand im ECG vor der 11. Ischämie (persistierende Amplitudenaktivierung). Mit Erscheinen des Erholungsrückstandes geht die lineare Regression der Erholungslatenz in die Exponentialfunktion über. Die Veränderungen im Rindenpotentialbild sind qualitativ dieselben wie am Ganztier, treten aber später auf.

Ischämieexperimentes noch persistieren, so ergibt sich die überraschende Feststellung, daß die Spannung schon vor der zweiten Ischämie nicht zum Ausgangspunkt zurückkehrt. Eine Erholung des Rindenpotentialbildes tritt in den Ganztierexperimenten unter den gegebenen Versuchsbedingungen nicht ein. Die Ganztiere beginnen die zweite Ischämie bereits mit einem hirnelektrisch nachweisbaren Erholungsrückstand.

b) Das Elektrocorticogramm der Carotisanastomosentiere.

Das ECG am isolierten Kopf gleicht in 2 wesentlichen Punkten dem der Ganztiere: postischämisch ist auch hier Frequenzabnahme und Amplitudensteigerung zu beobachten. Die übrigen am Ganztier beschriebenen Erscheinungen treten im Ischämieexperiment am isolierten Kopf ebenfalls auf, jedoch weniger intensiv und langsamer (Abb. 6). Die präischämische Senkung der Frequenz, die Abnahme der Spannungsdifferenz und die postischämische Amplitudensenkung setzen später ein als am Ganztier. Das erste hirnelektrische Zeichen einer nicht mehr vollkommenen Rückkehr des ECG zum Ausgangspunkt zeigt sich auch hier in der präischämisch persistierenden Amplitudenaktivierung, die nach der zehnten Ischämie erkennbar wird.

Zusammengefaßt besagen diese Ergebnisse: Die Ganztiere kommen mit einer Frequenz von 10 bis 12 pro Sekunde und einer Amplitude von 50 bis 70 μV in den Versuch, die Carotisanastomosentiere mit einer Frequenz von 7—8 pro Sekunde und einer Spannung von 60—70 μV . Die Frequenzdifferenz zwischen Ganztieren und isolierten Köpfen ist statistisch gesichert ($P < 0,001$). Nach jeder Zirkulationsunterbrechung sinkt die Frequenz ab, die Amplitude steigt zunächst an, weicht aber nach wiederholten und zeitlich länger werdenden Ischämien einer Spannungsreduktion. Alle Veränderungen treten am Ganztier schneller ein als am isolierten Kopf. Die ersten Anzeichen unvollkommener Erholung sind am Ganztier schon nach der zweiten Ischämie erkennbar, am isolierten Kopf erst nach der elften (75 sec Durchblutungsstop).

Es galt nun zu untersuchen, ob die beschriebenen hirnelektrischen Veränderungen Folge der fortlaufend länger werdenden Ischämien sind, oder Absterbeerscheinungen, wie sie besonders am isolierten Kopf auch ohne jede Ischämie denkbar wären.

Die Analyse des Rindenstrombildes eines rückläufig vorgenommenen Experimentes, in dem mit einer 2minütigen Zirkulationsunterbrechung des isolierten Kopfes begonnen wurde, gibt hierauf Antwort (Abb. 7). Die hirnelektrischen Veränderungen zeigen sich hier zu Beginn des Experimentes und sind in dem Maße reversibel, wie die Ischämien kürzer werden. Die Frequenz ist zuerst normalisiert, kurz darauf die Spannung.

Der Versuch, der 2 Std dauerte, zeigt einmal, daß Absterbeerscheinungen in dieser Zeit zumindest im Hirnstrombild ausgeschlossen werden können und erweist darüber hinaus, daß auch Erholungsvorgänge während einer Ischämieserie am Hirn des isolierten Katzenkopfes möglich sind.

Aus den hirnelektrischen Untersuchungen ergab sich, daß Erholungsrückstände im ECG des Gyrus lateralis der Katze bei den beschriebenen Ischämieversuchen auftreten. Es bleibt zu fragen, welchen Einfluß die unvollkommene Erholung der hirnelektrischen Spontanaktivität auf die Erholungslatenz hat. Hierüber geben die Abb. 5, 6 und 7 Aufschluß. Im

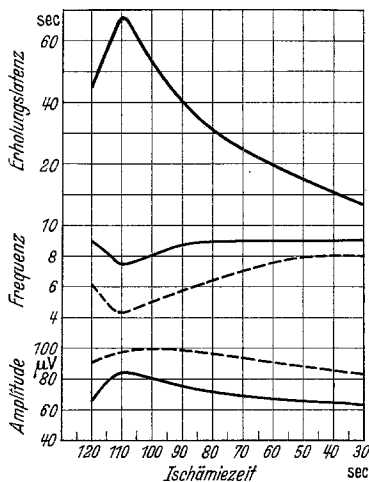


Abb. 7. Frequenz und Amplitude des Gyrus lateralis der Katze bei absteigender Ischämie am isolierten Kopf in Carotisanastomose. Mittelwert jeweils 10 sec vor (—) und in den ersten 10 sec nach Ischämie (---). Vergleich mit zugehörigen Erholungslatenzwerten. Parallelität zwischen Verlauf der ECG-Veränderungen und dem der Erholungslatenzzeit. Erholungsrückstände sind reversibel. Absterbeerscheinungen des isolierten Kopfes über die Versuchsdauer von 2 Std können hirnelektrisch ausgeschlossen werden.

Ganztierversuch ist nach der ersten Ischämie ein Erholungsrückstand nachweisbar, der nicht mehr aufgeholt wird. Die Erholungslatenzwerte wachsen exponentiell an. Bei aufsteigendem Vorgehen im Carotisanastomosenexperiment steigen die Erholungslatenzzeiten zunächst linear an, Erholungsrückstände sind in diesem Zeitabschnitt nicht nachweisbar. Mit dem Einsetzen unvollkommener Erholung — unvollständiger Rückgang der Spannungsaktivierung — schlägt der lineare Anstieg der Erholungslatenz in die Exponentialfunktion um. In der absteigenden Versuchsanordnung am isolierten Kopf ist die Intensivierung der ECG-Veränderungen vom steil ansteigenden Teil der Erholungslatenzkurve begleitet. Im Stadium der Restitution der Rindenpotentiale sinkt die Erholungslatenzkurve ab und läuft bei erholtem ECG fast linear aus. Dieser Versuch erweist, daß Erholungsrückstände reversibel sind. Die Experi-

mente zeigen weiter, daß Erholungsrückstände die Erholungslatenzzeit nach komplettem Blutstop zu beeinflussen vermögen. Am nicht ischämisch gewesen und am voll erhaltenen Hirn ist eine lineare Beziehung zwischen Zeit der Ischämie und Dauer der Erholungslatenz zu erwarten, am nicht erhaltenen Gehirn dagegen ist mit wesentlich längeren Erholungslatenzwerten zu rechnen. Summieren sich Erholungsrückstände gar, wie dies in den beschriebenen Experimenten geschah, so wachsen die Erholungslatenzzeiten exponentiell an.

Besprechung der Ergebnisse.

Die Hirnpotentialbilder unserer narkotisierten Tiere erlauben nicht uneingeschränkt einen Vergleich mit denen wacher Katzen oder wacher Tiere schlechthin. Dennoch ist einmal das Kurvenmaterial unter sich vergleichbar, weil einheitlich Urethan in gleicher Dosierung pro Kilogramm Körpergewicht verwandt wurde, zum anderen streuen die Veränderungen in und nach Ischämie in diesem einheitlichen Material wenig und zeigen Abänderungen des Potentialablaufs, wie sie im akuten Blutmangel von andern Tierarten, auch von wachen Tieren, bekannt sind.

Die Steigerung der Frequenz und Abnahme der Spannung in der Überlebenszeit in unseren Experimenten war zu erwarten. Sie ist nach den Untersuchungen von NOELL und KORNMÜLLER²⁵ und von GELLHORN und HEYMANS¹⁷ an die Hypercapnie gebunden und soll in reiner Anoxie fehlen. Die eingestreuten paroxysmalen Spindeln höherer Amplitude sahen bereits SUGAR und GERARD⁴¹ und neuerdings VAN HARREVELD²⁰. Sie scheinen nicht artspezifisch zu sein und unbeeinflusst durch Narkose, denn OPITZ³⁴ beobachtete sie in derselben Frequenz (8/sec) am wachen Kaninchen.

Das *freie Intervall* vom Moment der Zirkulationsunterbrechung bis zum Auftreten der ersten wahrnehmbaren Abänderungen im Hirnstrombild ist verständlich, da im Augenblick der Zirkulationsunterbrechung die Zellen noch nicht ohne Sauerstoff und Nährmaterial sind^{4, 36, 37, 38, 39}. Es ist in unseren Versuchen ein wenig kürzer als in jenen NOELLS²⁷, was methodische Gründe haben mag.

Im *Potentialbild der Erholungsphase* dürfte das auffallendste Symptom die Synchronisierung des Wellenablaufs darstellen. Sie ist nicht auf die Rinde beschränkt, sondern schließt subcorticale Gebiete ein, wurde von SUGAR und GERARD⁴¹ und von NOELL und KORNMÜLLER^{28, 29} ebenfalls beobachtet und ist sicher ein Zeichen gesteigerter Krampfbereitschaft des Hirns, wenngleich sich klinisch Krämpfe nur nach zusätzlicher Applikation analeptischer Pharmaca manifestieren²⁹.

Frequenzabnahme und Amplitudensteigerung nach Ischämie sind von SUGAR und GERARD⁴¹ beschrieben. Diese Veränderungen werden besonders deutlich, wenn man sie fortlaufend vor und nach jeder Ischämie vergleicht. Hierbei zeigt sich, daß sie reversibel sind. Wir haben diese Kriterien des Rindenstrombildes deshalb benutzt, um *Erholungsrückstände* zu erfassen. Die ersten Zeichen vollständiger Erholung äußern sich in der Spannung. Wesentlich besser erholungsfähig ist die Frequenz. Es stellt demnach der Erholungsvorgang der Rindenpotentiale das Spiegelbild zum Ablauf progredienter Störung, speziell im Sauerstoffmangel^{24, 35} dar, wo die Amplitudenaktivierung der Frequenzsenkung und Spannungsreduktion vorangeht. Je vollkommener die Erholung des Rindenpotentialbildes in unseren Experimenten wird, um so mehr sinkt die

Spannung postischämisch. Fehlende Spannungsaktivierung nach der Ischämie, verbunden mit persistierender Frequenzsenkung scheint uns deshalb wichtig, weil sie darauf hinweist, daß die Ischämiedauer nahe an die komplette Wiederbelebungszeit herangerückt ist. Wir werden dies in der folgenden Mitteilung begründen.

Was das Verhalten der verschiedenen abgeleiteten Hirnregionen angeht, so beanspruchen der caudale Hirnstamm und das Cerebellum Interesse. Die längere Überlebenszeit der Medulla oblongata gegenüber dem Großhirn überrascht nicht. In Gewebsuntersuchungen ist der geringere Sauerstoffverbrauch dieses Hirnteils nachgewiesen^{7, 8}, seine lange Überlebenszeit an der Funktion der Atmung früh beobachtet worden²² und hirnelektrisch bereits von SUGAR und GERAARD⁴¹ gezeigt. Die von uns im verlängerten Mark registrierten Überlebenszeiten von 1 bis 2 min stimmen etwa mit denen der letztgenannten beiden Autoren überein. Eine Angabe der Überlebenszeit des verlängerten Marks in Sekunden scheint uns allerdings nicht angängig, weil dort die Aktivität auch nach perakuter und kompletter Ischämie ganz allmählich erlischt und ein Schnitt zwischen Aktivität und Ruhe nicht zu führen ist.

Auffallend ist die *Widerstandsfähigkeit der Kleinhirnrinde gegen Ischämie*, die bei dem hohen Amplituden-Frequenzprodukt dieses Hirnteils und angesichts der großen Empfindlichkeit gewisser Elemente des Cerebellum auf Sauerstoffmangel, wie sie aus anatomischen Studien bekannt ist², verwundert. Indessen hat JUNG²³ in Untersuchungen über den Elektrokampf auf die dabei beobachtete hirnelektrische Sonderstellung des Kleinhirns hingewiesen. Die fehlende postkonvulsivische Ruhe der Cerebellumpotentiale scheint ihre Parallele in der raschen Rückkehr der Cerebellaraktivität nach Ischämie zu finden. Die charakteristischen Spikeentladungen sind kürzlich von BROOKHART, MORUZZI und SNIDER⁵ nach Vertebraliskompression gesehen worden. Die Beziehungslosigkeit des elektrischen Kleinhirngeschehens zu den übrigen Hirnteilen fiel diesen Autoren ebenfalls auf und gab ADRIAN¹ und BREMER⁶ Anlaß, die Entstehung der Kleinhirnwellen auf fluktuierende, sich nicht ausbreitende Membranpotentiale zurückzuführen.

Einer Diskussion bedürfen schließlich unsere Befunde hinsichtlich *gleicher Überlebenszeit und Erholungslatenz von Rinde, großen subcorticalen Ganglien und oralem Mesencephalon*, die mit den Beobachtungen von SUGAR und GERAARD⁴¹ nicht übereinstimmen. Auf die Bedeutung des *Restkreislaufs*, der bei dem methodischen Vorgehen der genannten Autoren eine Rolle spielen könnte, ist näher eingegangen worden. Wo er nicht sicher ausgeschlossen wurde, sind topische Differenzen in der Widerstandsfähigkeit gegenüber Ischämie sehr mit Vorsicht zu bewerten. Sie können beruhen auf Unterschieden im Kapillarisierungsfaktor^{9, 10, 11, 49}, auf der Möglichkeit, daß die Restdurchströmung bei Lähmung der

Funktion noch zur Strukturhaltung ausreichte^{28, 37} und schließlich auf hydrodynamischen Besonderheiten im Gefolge der Drucksenkung¹². Die Gefäßerweiterung kann zu Abstrom des Blutes aus den ersten arteriellen Abzweigungen führen, ohne Berührung der arteriellen Endverzweigungen in der Rinde. Andererseits schließen unsere Beobachtungen eine unterschiedliche Empfindlichkeit der genannten Regionen auf Sauerstoffmangel nicht unbedingt aus, da kleine Differenzen infolge der Akuität des Ischämieeintritts sich nicht geltend machen können, die bei protrahiertem Sauerstoffentzug vielleicht erkennbar wären. Wenn aber topische Differenzen bestehen, sind sie geringer als derzeit angenommen wird.

Bestätigte die qualitative Betrachtung des Hirnpotentialbildes in und nach Ischämie mehr oder weniger die bekannten Befunde, so führte die Analyse der Gyrus-Lateralis-Ableitungen einmal zu der Erkenntnis, daß Erholungsrückstände hirnelektrisch erfaßbar und reversibel sind, zum andern zeigte sich, daß Erholungsrückstände die Erholungslatenz zu beeinflussen vermögen. Dieser Befund beansprucht nicht allein theoretisches Interesse. Wie in der folgenden Mitteilung dargelegt werden soll, sind Erholungslatenz, Erholungszeit und Wiederbelebungszeit voneinander abhängige Größen. Verändert sich die Erholungslatenz, so ändert sich die klinisch wichtige Wiederbelebungszeit. Ein Hirn, das schon unter Mangelbedingungen der Blutversorgung steht, wird demnach eine andere Wiederbelebungszeit haben, als ein normales.

Erholungsrückstände sind im Hirnpotentialbild zu erkennen. Unrichtig wäre es aber anzunehmen, daß bei restituiertem Hirnstrombild ein Erholungsrückstand auszuschließen sei. Unvollkommene Erholung kann sich zwar hirnelektrisch manifestieren, sie muß dies aber nicht. Unter bestimmten experimentellen Voraussetzungen, auf die in der folgenden Mitteilung eingegangen wird, findet sich nach Zirkulationsunterbrechung Erholung der Rindenaktivität, bei wiederholter ischämischer Belastung jedoch ein hirnelektrisch nicht erfaßbar gewesener Erholungsrückstand, der erst durch eine neue Belastung nachweisbar wird.

Zusammenfassung.

1. Perakute und komplette Hirnischämie führt sowohl im Ganztierversuch (Aorta- und A.Pulmonaliskompression) wie am isolierten Katzenkopf in Carotisanastomose zu völligem Erlöschen der hirnelektrischen Aktivität nach Ablauf der Überlebenszeit. Die Potentiale verschwinden in den abgeleiteten Hirnregionen gleichzeitig. Ausgenommen sind caudaler Hirnstamm und Kleinhirn, die sehr lange Überlebenszeiten haben. Das Potentialbild in der Überlebenszeit zeichnet sich aus durch Frequenzzunahme, Amplitudenreduktion und kurze Spindelausbrüche. Diese Erscheinungen nehmen in dem Maße ab, wie die Beanspruchung des Hirns durch wiederholte Ischämien zunimmt.

2. Wiederingangsetzen der Hirnzirkulation läßt im Ganztierversuch und am isolierten Kopf die Hirnpotentiale zurückkehren, sofern die Wiederbelebenszeit nicht überschritten war. Die Potentiale erscheinen in den untersuchten Hirngebieten gleichzeitig. Ausgenommen sind caudaler Hirnstamm und Kleinhirn. Dort setzt die elektrische Aktivität wesentlich früher ein. Das Hirnpotentialbild der Erholungsphase ist charakterisiert durch Frequenzabnahme, Spannungsaktivierung und Spindelbildung, letzteres besonders in der motorischen Rinde. Die Amplitudenaktivierung schlägt mit zunehmender Beanspruchung des Hirns (lange Ischämien, Ischämieserien) in Reduktion um. Das Wellenbild ist in der Erholung deutlich synchronisiert. Die Aktivität des Kleinhirns kehrt zurück mit relativ hochgespannten, spindelförmig an- und abschwellenden, frequenten Spikeentladungen. In der Medulla oblongata können mitunter hirnelektrisch Krampfstromanfälle registriert werden.

3. Ist die Zirkulationsunterbrechung zum Hirn nicht komplett, so kann die elektrische Aktivität basisnah gelegener Hirnabschnitte länger überdauern als die der Convexitätsrinde. Die Erholung aller Hirngebiete kann unter solchen Umständen wesentlich rascher erfolgen als nach kompletter Ischämie. Die Gründe hierfür werden diskutiert.

4. Nach wiederholten und zeitlich länger werdenden Ischämien können Erholungsrückstände hirnelektrisch nachgewiesen werden. Der Zeitpunkt, wann Erholungsrückstände nachweisbar werden, ist abhängig von der Zahl der Ischämien, der Dauer der Zirkulationsunterbrechung, dem zeitlichen Intervall zwischen 2 Ischämien und davon, ob das Hirn in der Erholung auf seinen Eigenkreislauf angewiesen ist oder nicht. Im Experiment der Carotisanastomose mit einem Spendertier, bei dem ein nicht ischämisch beeinträchtigter Kreislauf zur Verfügung steht, treten Erholungsrückstände später ein, als am Ganztier nach Aorta-Pulmonalis-kompression.

5. Treten Erholungsrückstände auf, so wird die Erholungslatenz nach einer neuen Ischämie länger. Rückstände in der Erholung nach einer Ischämie verzögern die Erholungsvorgänge nach einer neuen Ischämie.

6. Werden die Ischämiefolgen von zeitlich langdauernden Zirkulationsunterbrechungen zu kürzer werdenden fortgesetzt, so verschwinden die anfänglich vorhandenen Rückstände in der Erholung. Erholungsrückstände sind reversibel.

Literatur.

- ¹ ADRIAN, E. D.: Brain **70**, 1 (1947). — ² ALTMANN, H. W., u. H. SCHUBOTHE: Beitr. path. Anat. **107**, 3 (1942). — ³ BLASIUS, W.: Z. Biol. **103**, 209 (1950). — ⁴ BRONK, D. W., M. G. LARRABEE u. P. W. DAVIES: Fed. Proc. **5**, 11 (1954). — ⁵ BROOKHART, J. M., G. MORUZZI u. R. S. SNIDER: J. Neurophysiol. **14**, 181 (1951). — ⁶ BREMER, F.: EEG clin. Neurophysiol. **1**, 177 (1949). — ⁷ CHESLER, A., u. H. E.

HIMWICH: Amer. J. Physiol. **141**, 513 (1944). — ⁸ CRAIG, F. N., u. H. K. BEECHER: J. Neurophysiol. **6**, 135 (1943). — ⁹ CRAIGIE, E. H.: J. Comp. Neur. **31**, 429 (1920). — ¹⁰ CRAIGIE, E. H.: J. Comp. Neur. **33**, 193 (1921). — ¹¹ CRAIGIE, E. H.: J. Comp. Neur. **38**, 27 (1924). — ¹² EICH, J., u. K. WIEMERS: Dtsch. Z. Nervenheilk. **164**, 537 (1950). — ¹³ EISENBREY, A. B.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **7**, 113 (1909). — ¹⁴ FOA: Arch. internat. Physiol. **18**, 398 (1921). — ¹⁵ FREDERICQ, L.: Bull. Acad. Med. Belg., 3^{me} série, Tome 13, **57**, 417 (1887). — ¹⁶ GÄNSHIRT, H., G. SEVERIN u. W. ZYLKA: erscheint Pflügers Arch. — ¹⁷ GELLHORN, E., u. C. HEYMANS: J. Neurophysiol. **11**, 261 (1948). — ¹⁸ GERARD, R. W.: Arch. Neur. **40**, 985 (1938). — ¹⁹ GUTHRIE, C. C., J. J. PIKE u. G. N. STEWART: Amer. J. Physiol. **17**, 344 (1906/07). — ²⁰ HARREVELD, A. VAN: J. Neurophysiol. **10**, 361 (1947). — ²¹ HEYMANS, C., u. A. LADON: Arch. internat. Pharmacodynamie **30**, 415 (1924). — ²² zit. bei HEYMANS, C.: Physiol. Rev. **30**, 375 (1950). — ²³ JUNG, R.: Arch. Psychiatr. u. Z. Neur. **183**, 206 (1949). — ²⁴ KORNMÜLLER, A. E., F. PALME u. H. STRUGHOLD: Klin. Wschr. **1942**, 5. — ²⁵ NOELL, W., u. A. E. KORNMÜLLER: Pflügers Arch. **247**, 660 (1944). — ²⁶ NOELL, W., u. A. E. KORNMÜLLER: Pflügers Arch. **247**, 685 (1944). — ²⁷ NOELL, W.: Arch. Psychiatr. u. Z. Neur. **180**, 687 (1948). — ²⁸ NOELL, W.: Arch. Psychiatr. u. Z. Neur. **181**, 1 (1948). — ²⁹ NOELL, W.: J. of Aviat. Med. **19**, 337 (1948). — ³⁰ NOELL, W., u. M. SCHNEIDER: Pflügers Arch. **246**, 181 (1942). — ³¹ NOELL, W., u. M. SCHNEIDER: Pflügers Arch. **246**, 207 (1942). — ³² NOELL, W., u. M. SCHNEIDER: Pflügers Arch. **247**, 514 (1944). — ³³ NOELL, W., u. M. SCHNEIDER: Pflügers Arch. **250**, 35 (1948). — ³⁴ OPITZ, E.: persönl. Mitteilung. — ³⁵ OPITZ, E., u. F. PALME: Pflügers Arch. **248**, 330 (1944). — ³⁶ OPITZ, E., u. W. THORN: Pflügers Arch. **251**, 369 (1949). — ³⁷ OPITZ, E., u. M. SCHNEIDER: Erg. Physiol. **46**, 126 (1950). — ³⁸ OPITZ, E., u. U. K. LORENZEN: Pflügers Arch. **253**, 412 (1951). — ³⁹ OPITZ, E., u. W. SCHÜMANN: Pflügers Arch. **253**, 459 (1951). — ⁴⁰ SCHARER, E.: Z. Neur. **158**, 93 (1937). — ⁴¹ SUGAR, W., u. R. W. GERARD: J. Neurophysiol. **1**, 558 (1938). — ⁴² TEN CATE, J., W. G. WALTER u. L. J. KOOPMAN: J. Neurophysiol. **10**, 223 (1947). — ⁴³ TOURNADE: C. r. Soc. physiol. **10**, 192 (1910). — ⁴⁴ WEINBERGER, L. M., M. H. GIBBON u. J. H. GIBBON: Arch. Neur. **43**, 615 (1940).

Dr. H. GÄNSHIRT, Physiologisches Institut, (22c) Köln, Zülpicherstraße 47.