

Service de Neurochirurgie de l'Hôpital Louis Pasteur, Colmar, Frankreich.

Die potenzierte Narkose und ihre Bedeutung für die Neurochirurgie*.

Von

E. WORINGER, J. BAUMGARTNER und G. THOMALSKE.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 28. September 1954.)

Der Neurochirurg sieht sich oft dem Problem gegenüber, einen schwierigen chirurgischen Eingriff bei einem Patienten vorzunehmen, der schon stark durch seine Krankheit mitgenommen ist. Aus diesem Grunde konnte man gerade in der Neurochirurgie gegenüber der neuen Narkosetechnik, die unter dem Namen „potenzierte Anästhesie“ bekannt wurde, nicht indifferent bleiben.

Die potenzierte Narkose, so wie wir sie heute laufend anwenden, leitet sich in ihrem Ursprung von mannigfachen Tendenzen ab, die Gegenstand oft sehr verschieden orientierter Forschungsrichtungen gewesen sind. Es sind die folgenden:

1. Der Einfluß des Grundumsatzes auf die Menge der für eine chirurgische Narkose notwendigen Drogen hat zur Verwendung von Medikamenten geführt, die ihn stabilisieren oder vermindern können.
2. Da die chirurgische Narkose die Summe verschiedener Effekte wie Muskelerschlaffung, Bewußtseinausschaltung, Gefühllosigkeit usw. darstellt, hat man versucht, durch kombinierte Anwendung verschiedener nicht gezwungenermaßen narkotischer Medikamente, die jedoch eine solche spezifische Wirkung hatten, den gleichen Endeffekt auf weniger toxischem Wege zu erreichen.
3. Die Erkenntnisse, die uns die Analyse der neurovegetativen und endokrinen Phänomene des Schockzustandes brachte, haben zur Anwendung von Drogen geführt, die seine nachteiligen Effekte neutralisieren können. Da der neuro-chirurgische Eingriff eine starke Aggression darstellt, konnte man das Ergebnis dieser Untersuchungen nicht übergehen.
4. Parallel zu diesen Untersuchungen hat die physiologische Kälteforschung Möglichkeiten zur Erreichung einer ausreichenden chirurgischen Narkose am Warmblüter gefunden. Die Anästhesisten haben aus

* Vortrag, gehalten auf dem Neurochirurgischen Symposium in Freiburg/B. vom 5. bis 10. Juli 1954.

diesen Mitteilungen sowohl was das Gefühl des Eingeschlafenseins als auch die Reduzierung des Grundumsatzes anbelangt, Nutzen gezogen.

Die pharmakodynamischen Kenntnisse über die Potentialisatoren sowie die Erfahrungen, die sich aus der Unterkühlung von Warmblütern und aus den Schockphänomenen ableiteten, haben zur Ausarbeitung einer neuen therapeutischen Technik geführt, deren erster Schritt die potenzierte Narkose, der zweite der künstliche Winterschlaf darstellt. Die Urheberschaft dieser Technik verdanken wir LABORIT, ihre klinische Verbreitung HUGUENARD.

Man kann sich den Problemen der potenzierten Narkose nicht zuwenden, ohne sie im Zusammenhang mit allen benachbart liegenden Forschungen zu sehen. Aus diesem Grunde ist es notwendig, insbesondere das *Problem des Schocks und das des künstlichen Winterschlafs miteinander abzuhandeln*.

Um das Folgende klar darzustellen, müssen wir die verschiedenen Forschungsrichtungen, deren Problematik sich oft überschnitt und den gleichen Untersucher beschäftigte, getrennt behandeln. Wir unterteilen deshalb unsere Mitteilung in: 1. Medikamentöse Synergie und Grundumsatz. Pharmakodynamische Probleme. 2. Das Problem der Unterkühlung. 3. der Schock und die pharmakodynamischen Mittel seiner Verhütung. 4. Der künstliche Winterschlaf.

1. Medikamentöse Synergie und Grundumsatz. Pharmakodynamische Probleme.

GUEDEL hat 1937 auf die Beziehung zwischen der Menge der für eine chirurgische Anästhesie benötigten Drogen und der Größe des Grundumsatzes hingewiesen²⁰. Er hat beweisen können, daß eine direkt proportionale Abhängigkeit zwischen Grundumsatzhöhe und der Menge der zur Erreichung eines bestimmten Effektes nötigen Anästhetica besteht. Es bestand also das Interesse, Drogen zu geben, die den Grundumsatz verminderten, oder — was das gleiche bedeutet — die vegetativen Überträgerstoffe, die ihn vermehren, zu neutralisieren vermochten.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß der Stoffwechsel besonders von den neurohormonalen Überträgerstoffen abhängt. Das katabolisch wirkende Adrenalin steigert ihn, das anabolisch wirkende Acetylcholin vermindert ihn. Der Schluß lag nahe, daß jedes Produkt, das die Freisetzung von Adrenalin blockiert, oder die von Acetylcholin begünstigt, gleichzeitig den Grundumsatz vermindert oder wenigstens seine Zunahme verhindert. Die synapsenhemmenden Stoffe wie das Curare, das Procain und das Tetraäthylammonium schienen dazu geeignet. LABORIT hat schon 1950 mit viel Intuition die Eignung der Antihistaminica für diesen Zweck vermutet. Sie waren schon für ihre gegen den Schock gerichteten Eigenschaften bekannt und man wußte weiter um ihre den Stoffwechsel vermindernenden Qualitäten, die damals noch schlecht erklärt waren³². Diese Erklärungen wurden später von DELL²¹ gegeben. Er nahm Untersuchungen über die potenzierende Wirkung des Curare und eines Antihistaminostoffes (Atosil) vor und konnte zeigen, daß Tiere von 300 g unter dem Einfluß dieser Mittel nicht mehr als 2—3 cm³ Äther benötigten, um in den Narkosezustand zu kommen, während 6—8 cm³ benötigt wurden, um Tiere, die nicht mit diesen Mitteln vorbereitet waren, in das gleiche Narkosestadium zu

bringen³¹. In den folgenden Jahren wurden diese Feststellungen von SAUERWEIN bestätigt^{61, 62}.

Sehr verschiedene Medikamente können potenzierende Eigenschaften für die Narkose haben. Sie schließen verschiedene andere Derivate des Methoniums mit ganglioplegischem Effekt, zahlreiche sympathetic- oder parasympathicus-hemmende Stoffe, andere Antihistaminica, Hydergin, Magnesiumsulfat und die verschiedenen Curare ein. Durch den Synergismus mehrerer unter ihnen hat man Narkosen durchgeführt, obwohl sie keine narkotische Wirkung im eigentlichen Sinne hatten. So hat HUGUENARD seine scheinbar paradoxe „Narkose ohne Narkotica“ durchführen können²³. Hinsichtlich genauerer Einzelheiten weisen wir auf die Literaturangaben einer unserer früheren Arbeiten hin⁷⁹.

Unter den potenziierenden Medikamenten nahmen gewisse Derivate des Phenothiazins einen besonders wichtigen Platz ein und behaupten ihn zum Teil heute noch.

So war es mit dem Diparcol (2987 RP, Diethazine, Antipar, Phenothiazinyläthyldiethylamin). Pharmakologisch von BOVET und seinen Mitarbeitern untersucht⁴, wurde es im Jahre 1949 von LABORIT in die Anästhesie eingeführt³³, nachdem MAHAUX und KOWALEWSKI⁵⁷ seine grundumsatzvermindernden Eigenschaften bewiesen hatten. Das zuletzt hinzugekommene ist das P 391 (Promonta), dem HORATZ kürzlich eine Arbeit gewidmet hat²². Nach seinen Angaben besitzt dieses Mittel eine polyvalente Wirkung und ist imstande, den „Cocktail lytique“ nach LABORIT zu ersetzen.

Das günstigste Produkt scheint jedoch momentan immer noch das 4560 RP (Largactil, Chlorpromazine, Megaphen) zu sein.^{39, 60} SIMONE COURVOISIER und ihre Mitarbeiter analysierten im Jahre 1953 seine pharmakologischen Eigenschaften und schrieben ihm folgende Qualitäten zu: Verminderung aller adrenergen Manifestationen, temperatursenkend und histamingegenwirkend, Verminderung der parasympathischen Aktivität, antiemetisch und die Allgemeinanaesthetica potenziert⁷.

Die jüngsten französischen Arbeiten von DELL und seinen Mitarbeitern über das Megaphen werfen ein neues Licht auf den Wirkungsmechanismus dieses Stoffes und darüber hinaus aller Derivate des Phenothiazins und wahrscheinlich der potenziierenden Substanzen im Allgemeinen²¹. Er untersuchte die zentralen Effekte des Megaphens an Katzen unter Flaxedilwirkung und kam zu folgenden Schlüssen:

1. Es kommt zu einer Verminderung der durch Nerveneinflüsse bedingten Aktivität der Substantia reticularis des Hirnstammes; diese Wirkung ist sehr spezifisch und unterscheidet sich von der der Barbiturate dadurch, daß sie keine tiefe Anaesthesia und auch nicht die corticalen Hirnstrombilder wie diese erzeugt.

2. Die früher von den Autoren nachgewiesene besondere Erregbarkeit der Substantia reticularis auf humoralem Wege vor allem durch das Adrenalin wird durch das Megaphen unterdrückt.

3. Und endlich wird durch die Einwirkung des Megaphen auf die Substantia reticularis die vom Carotissinus ausgehende Hemmungswirkung deutlich gemacht, die im Allgemeinen durch alle afferenten sensorisch-sensiblen Einflüsse maskiert ist.

In Ergänzung zu dem, was uns MAGOUN, MORUZZI, JASPER und BREMER kürzlich über die Rolle der Substantia reticularis des Hirnstammes in der Unterhaltung des Wachzustandes mitgeteilt haben, erweitern diese Arbeiten in sehr solider Form unsere Kenntnisse über die Physiologie dieser Region und geben uns die Erklärung über den Mechanismus einer Potenzierung.

Es ist wahrscheinlich, daß die Derivate des Phenothiazins nicht direkt auf den Grundumsatz einwirken. Es scheint, daß seine Verminderung wie sie von SIMONE COURVOISIER an kleinen Laboratoriumstieren wie der Ratte⁷ beobachtet wurde, nur durch die Herabsetzung der bei einem Tier mit großem Verhältnis Oberfläche/Masse

empfindlicheren Temperatur bewirkt wird. Diese Grundumsatzverminderung wurde weder im Tierversuch am Hund noch bei der Anwendung am Menschen festgestellt.

Nichtsdestoweniger gibt uns diese letzte Bemerkung den Beweis, daß Tiere, die der Wirkung dieser Drogen ausgesetzt werden, sich abkühlen lassen und somit ihre oxydativen Vorgänge vermindern. Die durch die Kälteversuche am Warmblüter erworbenen Kenntnisse konnten somit der Anaesthetietechnik zugute kommen.

2. Das Problem der Abkühlung.

Die Fragen der Reaktion des Warmblüters auf Kälteeinwirkung, wie sie schon seit langen Jahren die Forschung beschäftigen, haben über die Grenzen des Laboratoriums hinaus besonders in den letzten Jahren wegen der Kriegsergebnisse, der Rettung aus Seenot und den arktischen Expeditionen allgemeines Interesse gewonnen. Die zur Kälteanwendung in bestimmten Fachgebieten der Chirurgie, besonders der Herz- und Gefäßchirurgie notwendigen Grundlagen stützen sich auf die Arbeiten zahlreicher Physiologen. SIMPSON veröffentlichte 1905 eine Arbeit über die Reflexattivitàt des Warmblüters unter Kälteeinwirkung und Narkose⁶⁴. GIAJA in Belgrad widmete den größten Teil seiner Arbeiten den Kälteuntersuchungen: Ausgehend von der oberen und unteren kritischen Temperatur der homiothermen Regulation des Warmblüters kam er dazu, den Begriff des Ruhehöchstumsatzes¹⁹ zu prägen und die Beziehungen der Wärmeregulation mit den Faktoren Luftdruck, CO₂-Spannung, Muskelermüdung usw. zu definieren^{14, 15, 18}. Viele Autoren wie BIGELOW³, JUVENELLE u. Mitarb.²⁷, GIAJA u. ANDJUSS¹⁷ haben die unterste Grenze gesucht, bis zu der es möglich war, die zentrale Temperatur eines Warmblüters herabzusetzen, ohne sein Leben zu gefährden und bei der Herzfibrillationen noch zu verhindern oder bei ihrem Auftreten einer Behandlung zugängig waren. DUGAL aus Quebec interessiert sich für die Rolle des Nebennierenmarks und der Ascorbinsäure bei tiefen Temperaturen^{11, 72}; alle diese Untersuchungen ergaben, daß man mit Kälte allein, dadurch, daß eine wesentliche Reduktion des Stoffwechsels eintritt, eine genügende Anästhesie für intrakardiale Operationen erreichen kann¹⁶.

Außer der experimentellen Kälteapplikation am Menschen, über die METZ⁵⁸, und neuerdings LUTZ⁵⁶ ausführlich berichteten, wurde die Kältetherapie besonders in den USA. unter dem Einfluß von TEMPLE FAY, ALLEN, SMITH und TALBOTT durchgeführt. Die Kälte wurde in der Krebsbehandlung^{12, 65, 66, 67, 73} in der Schmerzbekämpfung¹⁸, in der Behandlung innerer Erkrankungen und chirurgischer Affektionen der unteren Extremitäten^{1, 2} angewandt, zu denen LÜTTICHAU seine neuesten Erfahrungen bringt⁵⁵, und schließlich zur Behandlung der Schizophrenie⁶⁸.

Es muß darauf hingewiesen werden, daß alle diese Autoren nur auf die Kälteanwendung hin ausgerichtet waren. Obwohl der Begriff des Winterschlafes durch SIMPSON selber angewandt wurde (er gab übrigens zu, daß die Bezeichnung nicht ganz zutreffend sei⁶⁷) wurde niemals die Frage der Pharmakodynamie berührt. Die Barbiturate hatten lediglich

den Zweck, unangenehme Kältegefühle zu unterdrücken. Es muß unbedingt betont werden, daß die Originalität der von LABORIT inaugurierten „Hibernation artificielle“ darin besteht, daß die vegetativen post-aggressiven Phänomene so radikal wie möglich unterdrückt werden. Die Bemerkung aus der Feder TEMPLE FAXS wonach „within certain limits harm results not so much from reduced temperature as from protective reactions“ bestätigt uns die Notwendigkeit dieser Unterdrückung, was genau der Grundtendenz der Winterschlaftechnik der französischen Schule entspricht.

Die Narkosetechnik hat somit sowohl aus den Ergebnissen der neueren Forschungen über die potenziierenden Eigenschaften verschiedener Drogen und über die Mechanismen dieser Potenzierung als auch aus den Arbeiten über die Abkühlung des Warmblüters großen Nutzen gezogen. Da der chirurgische Eingriff immer eine Aggression darstellt, konnte sie auch an den Ergebnissen der Schockforschung hinsichtlich seiner Behandlung wie seiner Verhütung nicht vorübergehen.

3. Der Schock und die pharmakologischen Möglichkeiten seiner Verhütung.

Es ist überflüssig, hier auf die zahlreichen Theorien über die Physiopathologie und Therapie des Schocks einzugehen; doch scheint es ungerecht, wollte man nicht wenigstens die grundlegenden Arbeiten zitieren, nach denen LABORIT seine Schocktheorie aufgestellt hat. Das „Syndrôme d'irritation“ von REILLY⁶⁹, das „Adaptation syndrome“ von SELYE⁶³ und die „Maladie post-opératoire“ nach LERICHE⁵⁰, sind die wichtigsten unter ihnen. In der Verfolgung dieser Ideen, aber auch auf Grund zahlreicher experimenteller und klinischer Forschungen, die er selbst vornahm, hat LABORIT seine originale und persönliche Schockbehandlung vorgeschlagen.

Er hat unter dem Ausdruck „R. O. P. A.“ (réaction oscillante post-aggressive) die Gesamtheit der Phänomene zusammengefaßt, die nach einer Aggression jedweder Art auftreten. Die R. O. P. A. setzt sich aus *drei Perioden* zusammen (Abb. 1).

1. Eine erste Periode, in der der Organismus in einen Zustand allgemeinen Versagens der regulatorischen Vorgänge versetzt wird. Dieser Zustand geht im Falle eines violenten Traumas dem Tod unmittelbar voraus.

2. Die neuro-vegetative Reaktionsphase, in der es zu einer brüsken Adrenalin-ausschüttung mit dem Ziel der Wiedergewinnung des Gleichgewichts kommt.

3. Die neuroendokrine Reaktionsperiode, die sich wieder aus zwei Phasen zusammensetzt:

a) die katabolische Phase, durch das vorher ausgeschüttete Adrenalin bedingt, die über das Hypophysen-Nebennierenensystem die Sekretion der Glukocorticoide in Gang bringt. Diese Phase kann sich bis auf 4—5 Tage ausdehnen.

b) die anabolische Phase, die in neuro-vegetativer Hinsicht durch das Überwiegen histamin-cholinergischer Einflüsse und in endokriner Hinsicht durch die Sekretion der Mineralcorticoide gekennzeichnet ist. Sie kann sich über 8—10 Tage erstrecken.

Diese Perioden, die im Falle eines Traumas mittlerer Intensität harmonisch ablaufen, werden ungeordnet und disharmonisch, wenn die Aggression stärker ist; wenn sie übersteigert sind, führen sie zu einem excessiven und verlängerten katabolen Zustand, der in den Erschöpfungszustand einmündet.

Wir können hier nur sehr kurz auf alle diese Verhältnisse eingehen und möchten auf die Monographie von LABORIT hinweisen, in der auch

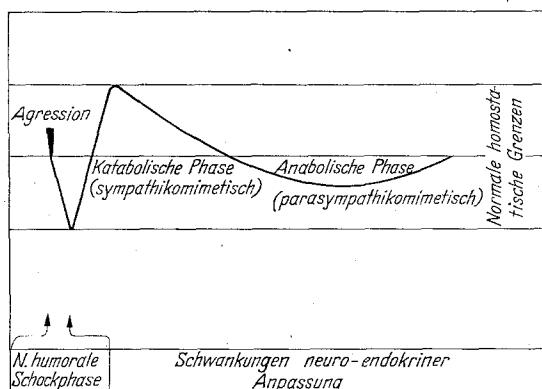


Abb. 1 (nach LABORIT). Die „ROPA“ = „réaction oscillante post-agressive“ (die postaggressive oscillierende Reaktion).

alle Referenzen, die die Berechtigung dieser Konzeption bestätigen, zu finden sind⁴⁰.

Die R. O. P. A. lässt sich klinisch in ihren einzelnen charakteristischen Stadien je nachdem, ob man sich im oberen oder im unteren Anteil dieser Kurve befindet, relativ gut erkennen. Diese Variationen erklären die Unstimmigkeiten, die es bisher manchmal bei der Betrachtung des Schockzustandes gegeben hat.

Um die Berechtigung der Applikation pharmakologischer Mittel zur Bekämpfung der nachteiligen Wirkung dieser excessiven Oszillationen zu beweisen, müssen wir kurz eine Darstellung der physiopathologischen Modifikationen geben, die den Schockzustand begleiten:

1. Der im Schockzustand befindliche Kranke zeigt eine Cyanose oder eine Blässe der Haut, die ihre Erklärung in der Veränderung des physiologischen Zustandes der Capillaren nach der Auffassung von CHAMBERS u. ZWEIFACH findet^{6, 41, 80}, je nachdem, welche Schockphase vorliegt.

Im normalen physiologischen Zustand findet der Stoffaustausch für die Zellen im Gebiet der Metarteriolen statt (Abb. 2a) (die präcapillären Sphinkter wie die arterio-venösen Anastomosen sind normalerweise geschlossen). Im Schockzustand fließt das Blut während der Adrenalinphase durch die arterio-venösen Anastomosen, die sich öffnen, während die Metarteriolen sich kontrahieren. Das Blut fließt so schneller nach den zentralen Kreislaufabschnitten zurück, wodurch der Venendruck

gesteigert wird. Aus diesem Grunde, und besonders wenn die Kontraktionsphase der Metarteriolen länger anhält, erfolgt eine Blutanhäufung im venösen Kreislaufschlenkel, wodurch es zu einem Blutreflux aus der Venula in die Arteriolen und in die Capillaren und somit zu einer Exämie kommt. Eine letzte histamin-cholinergische Phase führt schließlich zu generalisierter Atonie der Arteriolen und Capillaren und damit zum irreversiblen Schock.

Die in der potenzierten Narkose und in der künstlichen Winterschlafbehandlung benützte Medikation zeigt hier ihre gegen den Schock gerichtete günstige Wirkung, denn durch ihre sympaticolytischen und ganglioplegischen Komponenten verhindert sie die arterio-capillären

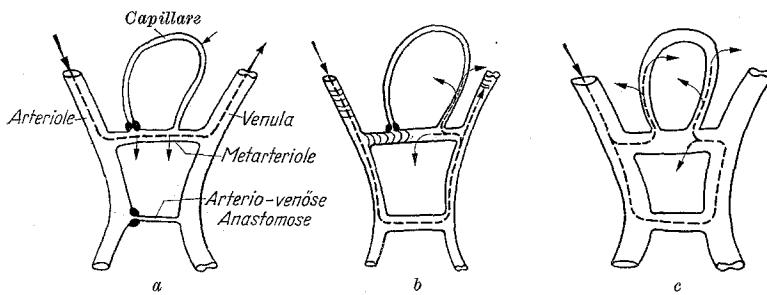


Abb. 2a—c. Die peripheren vaskulären Verhältnisse in den verschiedenen Schockphasen
(nach CHAMBERS und ZWEIFACH, modifiziert durch LABORIT).

a Normaler physiologischer Zustand. Blut passiert von Arteriole zu Venula über Metarteriole, wo der Stoffaustausch stattfindet (Pfeile), Sphinkter der Capillare und der arterio-venösen Anastomose geschlossen.

b Postaggressive Vasokonstriktion. Adrenergische Schockphase, Capillare und Metarteriole geschlossen. Arterio-venöse Anastomose offen. Reflux in Metarteriole und Capillare.

c Histamin-cholinergische Phase: Irreversibler Schock. Allgemeine vaskuläre Atonie.

Zusammenziehungen in der ersten Phase. In der zweiten Phase wird durch ihre Antihistaminkomponenten die excessive Erweiterung unterdrückt. Die Kombination der verschiedenen Drogen führt also zu einer Stabilisierung der peripheren vaskulären Verhältnisse und damit zu einer Rückkehr zum annähernd normalen Zustand.

2. Der nachteilige Effekt der postaggressiven homeostatischen Regulationen, so wie wir ihn soeben für das arteriolo-capilläre Gebiet betrachtet haben, kann in einer noch konkreteren Form durch den WIGGERSCHEN Versuch über den Blutungsschock am Hund gezeigt werden⁷⁵. LABORIT hat diese Versuchsanordnung wieder aufgenommen, um die Nützlichkeit einer neuro-vegetativ wirksamen Medikation zu beweisen^{34, 40}.

Die Femoralis eines Hundes wird mit einer Flasche in Verbindung gebracht, die sich 47 cm oberhalb des Herzniveaus befindet: Es ergibt sich so eine erste Blutung von etwa 400 g während 6—8 min, die eine Blutdrucksenkung von 140 auf 35 mm Hg bewirkt. Wenn wir in diesem Moment eine weitere Blutung verhindern, gelingt es dem Tier, durch seine Abwehrmechanismen (sympathico-mimetische Phase) seinen Blutdruck auf ein normales Niveau zurückzubringen (Abb. 3a). Wenn wir jedoch die Verbindung zwischen Femoralis und dem Behälter weiter offen lassen, verliert das Tier nach 2 Std ungefähr 800 cc Blut. Die adrenergische Abwehrreaktion hat

also den Blutverlust erhöht und den Schockzustand vergrößert. 3—6 Std nach dem Beginn der Blutung kommt es zu einem spontanen Rückfluß aus der Flasche in den Organismus, was beweist, daß in diesem Moment die Phase der arteriolocapillären Atonie eintritt, die zum Tode führt (Abb. 3 b).

Ein Hund, der den gleichen Versuchsbedingungen unterworfen wird, nachdem eine potenzierte Anaesthesia oder eine künstliche Winterschlafbehandlung eingeleitet worden ist, überlebt den Versuch oder widersteht zumindest wesentlich länger

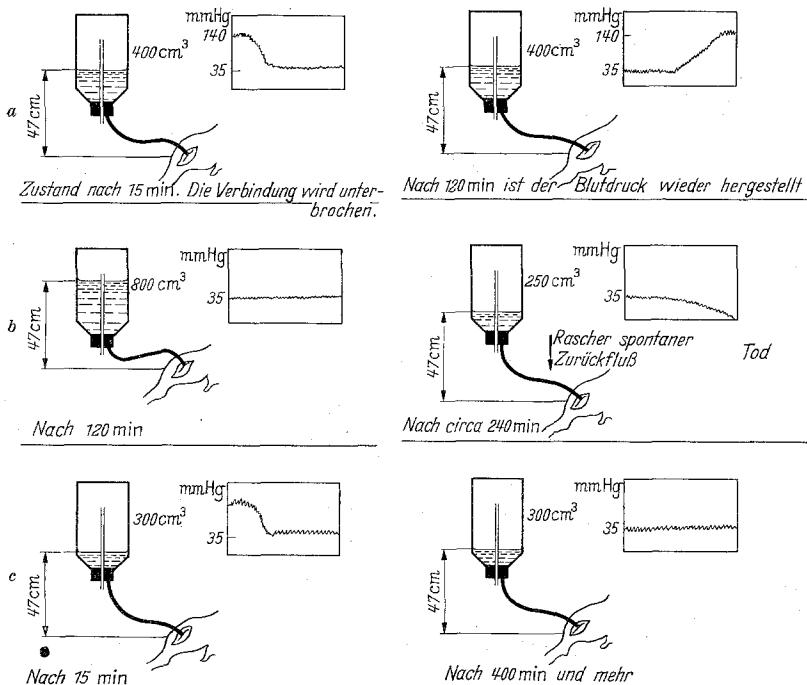


Abb. 3a—c (nach LABORIT). Experimenteller Schock durch Blutung beim Hund. a Kurzdauernde Blutung. Die natürlichen Regulationsmechanismen stellen den kardiovaskulären Ausgangszustand wieder her. b Ununterbrochene Blutung. Die Regulationsmechanismen sind nicht imstande, den irreversiblen Schock und tödlichen Ausgang zu verhindern. c Ununterbrochene Blutung. Die Regulationsmechanismen sind durch Vegetativolytika blockiert und der Gewebsbedarf durch Kälteeinfluß vermindert. Das Tier überlebt.

diesem hämorrhagischen Schock. Er blutet in den ersten Minuten nicht mehr als 300 cc und sein Blutverlust steigert sich in den zwei folgenden Stunden, obwohl die arterielle Fistel weiterbesteht, nur sehr wenig. Der spontane Blutreflux bleibt aus, was beweist, daß der Schock seine Endphase mit dem Zirkulationsversagen nicht erreicht (Abb. 3c).

Nach LABORIT kann man diese Änderung des Schockverlaufes mindestens drei Mechanismen zuschreiben: 1. Der vasomotorische Tonus ist geringer und der arterielle Ausgangsblutdruck niedriger als beim normalen Tier. 2. Die adrenergische Phase ist gedämpft. Aus diesen beiden Gründen ist die Blutung geringer und das Tier blutet trotz fortbestehender Fistel

nicht mehr als 300 g. 3. Wegen der Verabreichung der potenziierenden Drogen kommt es zu einer neurovegetativen Blockade und Hypothermie und somit zu einer Senkung des Grundumsatzes.

Aus diesen eben dargelegten Verhältnissen erhellt, daß die nach den Indikationen des Laborexperimentes und der Klinik komponierten synergischen Drogen nicht nur ihre Nützlichkeit für die Anaesthesia gezeigt haben, indem sie eine potenzierte Narkose erlauben, sondern daß sie auch die Wirkungen einer Aggression, sei sie traumatisch oder operativ, herabsetzen. Überdies hat die Kombination bestimmter dieser Medikamente eine sichere Wirkung auf die Thermoregulation gezeigt, indem sie eine Verminderung der zentralen Temperatur veranlaßt, was einen weiteren Faktor zur Herabsetzung des Grundumsatzes darstellt. Da die Kälte selbst nach medikamentöser Stabilisation der neuro-vegetativen Reaktionen keine Aggression mehr darstellt, hat man ohne Gefahr durch äußere Kältezufluhr eine Herabsetzung des Grundumsatzes erzielen können, indem man die Temperatur des Organismus auf einen Grad herabsenkte, den sie durch die pharmakodynamische medikamentöse Wirkung allein nicht erreicht hätte. So vervollkommte sich die Technik des künstlichen Winterschlafes nach LABORIT und HUGUENARD.

4. Die „Hibernation Artificielle“.

Nach verschiedenen tastenden Versuchen hat sich die *Technik des künstlichen Winterschlafes* zur Stunde in einem schematischen Grundriß herauskristallisiert, der je nach dem Zustand und Alter des Patienten individuell variiert werden muß. Wir weisen hier auf verschiedene Veröffentlichungen hin, die dieses Thema vom allgemeinen Standpunkt^{24, 25, 26, 29, 35, 37, 38, 40, 42, 44, 45, 48} und von dem des neurochirurgischen Spezialgebietes aus betrachten, in das die potenzierte Narkose und der künstliche Winterschlaf Eingang gefunden haben^{51, 52, 53, 54, 76, 78}. Eine allgemeine Übersicht, die die Frage der Rolle des Megaphen im künstlichen Winterschlaf, die Beziehung des letzteren zum natürlichen Winterschlaf und weiter die Anwendung der Hibernation in der neuro-chirurgischen Praxis behandelt, sowie eine ausführliche Zusammenstellung der bis September 1953 erschienenen Literatur finden sich in einer unseren früheren Veröffentlichungen⁷⁹. Wir fügen hier einige Ergänzungen bei, wie sie sich aus den jüngsten Arbeiten zu diesem Thema ergeben.

Der „Cocktail de base“ nach LABORIT und HUGUENARD, wie er für die Einleitung des künstlichen Winterschlafes benutzt wird, wurde nach ihren klinischen Erfahrungen wie folgt schematisch fixiert: Megaphen 0,05, Atosil 0,05, Dolantin 0,10. Er scheint nach den experimentellen Untersuchungen des kürzlich verstorbenen Professor WEESE über die potenziierenden Stoffe die günstigste Kombination darzustellen. WEESE hat in zahlreichen Versuchen am Hund die Stoffwechselsteigerung nach

Unterkühlung untersucht, nachdem er die Tiere unter den Einfluß verschiedener potenzierender Stoffe allein oder in verschiedensten Kombinationen gebracht hat. Er bestätigte, daß die optimale Kombination, die von den Autoren angegebene war²⁸ (Abb. 4).

Aus den experimentellen Untersuchungen von PERUZZO und FORNI, wonach die Oxydationsvorgänge im Gehirn im Vergleich zu denen in der Leber und den Nieren⁵⁹ unter Megaphen allein stark herabgesetzt sind, hat LABORIT geschlossen, daß der

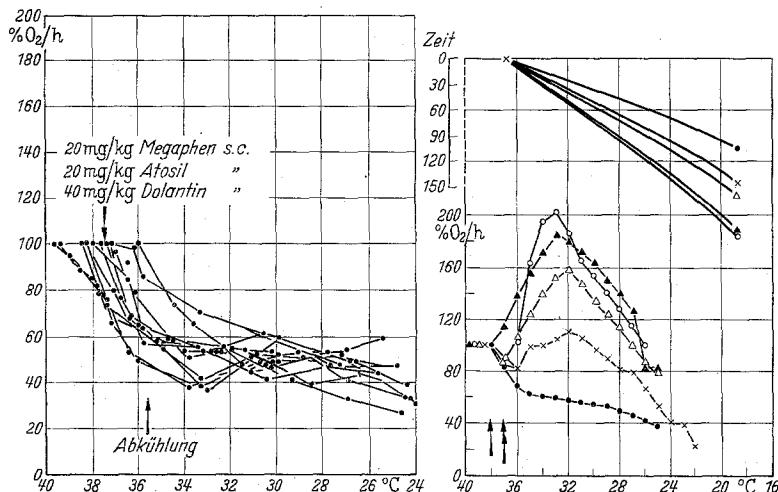


Abb. 4 (nach WEESE). Die Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs nach Abkühlung wird durch Dolantin, Atosil, Megaphen je allein verabreicht nicht gehemmt (Kurven rechts), während der „Cocktail“: Megaphen, Atosil, Dolantin sie verhindert (Kurven links und untere rechts).

Stoff besonders den Kohlehydratstoffwechsel herabsetzt, der im Gehirn besonders bedeutend ist. Er beobachtete weiterhin die starke Abmagerung der einer solchen Behandlung unterworfenen Individuen und vermutete, daß sie auf die vorwiegende Ausnutzung von Proteinen zurückzuführen sei. Das führte ihn zur Anwendung des Somatotrophins, nachdem er seine anabolisierende Wirkung untersucht hatte^{46, 47}. Dieses Hormon bewirkt in Gegenwart von Insulin eine Verminderung des Eiweißabbaues, die durch die Oxydation der Fette ermöglicht wird, die somit mobilisiert und abgebaut werden und favorisiert die Eiweißsynthese. Die günstige Wirkung des Hormones wurde kürzlich im Tierversuch an hibernierten Hunden nachgewiesen, konnte doch eine Herzfibrillation nach 12 min langer Abklemmung der großen Herzgefäßse an 12 Hunden mit einer zentralen Temperatur von 28 Grad verhindert werden, was mit keiner der vorher im Versuch angewandten Methoden möglich gewesen war³⁰. Weiter wurde unter Somatotrophingaben ein verminderter Auftreten der Decubituserscheinungen an hibernierten Patienten beobachtet.

Die Di-hydro-alkaloide des *Ergotoxins* (Hydergin) haben in Experiment und Klinik Fähigkeiten gezeigt, die denen des Chlorpromazins sehr nahe stehen⁵. CAMPAN hat sie mit gutem Erfolg in die Reihe der zur Hibernotherapie verwendeten Neurolytica eingeschaltet.

Obgleich der Wert und die Auffassung des Wirkungsmechanismus des künstlichen Winterschlafes aus doktrinären Gründen starken Angriffen ausgesetzt waren, deren Einzelheiten wir uns hier ersparen müssen^{8, 9, 70, 71}, hat sich sein Wert in Chirurgie und allgemeiner Medizin vielfach bestätigt. Größere Serien, die für statistische Erfahrungen nötig sind, liegen bisher nicht vor, da diese Behandlung immer nur in den allerschwersten und somit recht seltenen Fällen Verwendung findet.

Seine große Nützlichkeit für das Gebiet der Neurochirurgie speziell des Kindesalters, wurde kürzlich durch eine Veröffentlichung von KLEIN¹⁰ bestätigt, nachdem sie bereits der Gegenstand verschiedener anderer Veröffentlichungen des französischen Sprachgebietes war, so aus der Klinik von LAZORTHES und unserer Abteilung^{51, 52, 53, 76}. Die Grenzen dieser therapeutischen Technik zeichneten sich im Laufe ihrer klinischen Anwendung genau ab, besonders Fälle mit dienzephal-hypophysärem Versagen scheinen für ihre Anwendung am ungünstigsten zu liegen⁵⁴.

Um an einem *Beispiel* zu zeigen, daß die Hibernotherapie eine wertvolle Präventivmaßnahme für die chirurgische Behandlung sehr schwerer Fälle darstellt, ohne die man sich sonst vielleicht nicht mehr zu einem Eingriff entschließen würde, möchten wir eine beonders typische Krankengeschichte aus unserem Hibernationsmaterial bringen:

Pat. M. J. ♂ Aufnahme am 5. 11. 1953, 67 Jahre, jedoch wesentlich älter und verbrauchter aussehend. Chronischer Alkoholiker, stark abgemagert und dehydriert. Klinische und elektrokardiographische Zeichen eines Herzmuskelschadens, chronische Bronchitis, Wassermann im Serum +++. — Bilaterale Stauungspapille, diskrete Hemiparesis re., frontale Symptome und leichte dysphasische Störungen ergeben die Indikation zu einer Carotisarteriographie li., die äußerst schlecht vertragen wird. Es tritt eine schwere Bronchopneumonie mit Herzdekompensation auf, die vorübergehend einen letalen Ausgang befürchten läßt. Der Pat. erholt sich nur sehr langsam. Die Arteriographie erlaubt jedoch die Feststellung eines mittelgroßen Meningiomes des kleinen Keilbeinflügels. Wegen des schlechten Allgemeinzustandes und der während der Arteriographie erwiesenen schlechten Toleranz einer Allgemeinnarkose wird von einem Eingriff Abstand genommen. Die Angehörigen jedoch bestehen darauf, ihrem Kranken durch die Operation eine letzte Chance zu geben, obwohl man sie auf das ungeheure Risiko einer Operation in einem solchen Zustand aufmerksam gemacht hat. Wir nahmen den Eingriff unter Hibernation artificielle nach der Technik von LABORIT und HUGUENARD am 20. 11. 1953 vor⁴³. Blutverlust etwa 450 cc. (Man hätte unter Ausnutzung der Möglichkeit, den Pat. in eine stärker abhängige Körperhaltung zu bringen, diesen Blutverlust noch reduzieren können). Die vollständige Exzirpation des Tumors gelang. Gegen Ende des Eingriffes betrug die zentrale Temperatur 33,5°. Wir hielten den Pat. 4 Tage im künstlichen Winterschlaf. Auch nicht einen Augenblick wurde das gewöhnliche postoperative vegetative Syndrom ausgelöst und die Temperatur schwankte während dieser 4 Tage zwischen 33,5° und 37,5°. Der Heilungsverlauf vollzog sich überraschend glatt und komplikationslos, und der Kranke verließ die Abteilung geheilt am 9. 12. 1953.

Fälle dieser Art vermögen uns von dem Nutzen dieser Methode zu überzeugen, die den Patienten einem Risiko unterwirft, das geringer ist

als jenes der klassischen Narkose. Wir haben übrigens versucht, den Wert der Hibernotherapie in noch viel bedrohlicheren vitalen Situationen zu beweisen, wie z. B. in Fällen von allgemein letal ausgehenden traumatischen Hirnstammläsionen. Es handelte sich um eine Serie von 19 Patienten, die alle die gleiche Symptomatik einer unmittelbar *lebensbedrohenden Hirnstammschädigung* aufwiesen, und die unter 270 Fällen von posttraumatischem Coma für die Hibernotherapie ausgewählt wurden. Ihre Mehrzahl gelangte zur Obduktion und histopathologischen Untersuchung, 3 Fälle überlebten. An Hand der Befunde haben wir den Wert der erreichten Resultate diskutiert und feststellen können, daß sie immer noch besser waren als die aller anderen bisher üblichen Behandlungsmaßnahmen⁷⁸. WERTHEIMER gelangte nach einer kürzlichen Mitteilung⁷⁴ zu gleichen Ergebnissen.

Wir weisen für die Anwendung der Hibernation artificielle in der Neurochirurgie auf drei Tatsachen hin:

1. Sie erlaubt, die oft nachteiligen Wirkungen der post-aggressiven homeostatischen Verteidigungsmaßnahmen zu dämpfen und den Organismus in einen Zustand zu bringen, der weniger von den normalen physiologischen Verhältnissen entfernt ist.
2. Sie vermindert und verhindert das Auftreten des Hirnödemes. Diese beiden Faktoren erlauben dem Neurochirurgen die Vornahme auch schwerster Eingriffe unter günstigerer Prognose.
3. Für die schweren Hirnstammläsionen bleibt sie die am wenigsten hoffnungslose Behandlungstechnik.

Diskussion.

Auf dem Gebiet der Narkosetechnik bedeuten die für die Pränarkose verwendeten potenzierenden Medikamente und besonders die Derivate des Phenothiazin (Megaphen und Atosil) einen sicheren Fortschritt gegenüber den früher applizierten Prämedikationen und dies besonders auf dem Gebiet der Neurochirurgie. Sie beweisen ihre Vorteile durch die Stabilisation neuro-vegetativer und vasomotorischer Reaktionen und vermeiden außerdem die Möglichkeit der Entstehung eines Hirnödemes, dessen Auftreten manchmal nach Morphin-Skopolamin-Pränarkose begünstigt wird.

Die potenzierte Narkose ist als Anaesthesia weniger toxisch, da sie das Endergebnis eines Synergismus verschiedener in schwachen Dosen gegebener Medikamente darstellt, von denen jedes eine spezifisch-inhibitorische Wirkung auf bestimmte Funktionen hat.

Durch die vegetative Stabilisation, die sie verursacht, soll der Organismus gegen die excessiven postaggressiven Reaktionen, die ihm zu einer Gefahr werden können, geschützt werden.

Es ist diese neuro-vegetative Aktion, die der potenzierten Narkose ihr Gepräge gibt und ihre Antischockwirkung, die sie in nahe Beziehung zum künstlichen Winterschlaf bringt. Dieser letztere geht von den gleichen Grundprinzipien aus; es wird jedoch eine stärkere Herabsetzung der Stoffwechselvorgänge durch Kälteapplikation erstrebt. Seine Indikationen weichen ferner von denen der potenzierten Narkose in dem Sinn ab, daß er in Fällen mit postaggressiven neurovegetativen Schwankungen angewandt wird, die mit der Aufrechterhaltung des Lebens unvereinbar sind, und die in die Grenzen normaler homeostatischer Bedingungen zurückgeführt werden sollen. Jedoch auch als Präventivmaßnahme für die Operation schwerer Fälle hat er seine Nützlichkeit erwiesen, wie wir oben an Hand einer unserer Krankengeschichten darlegen konnten. Es liegen bei der Seltenheit solcher Fälle noch keine statistisch signifikanten Zahlen vor, der Großteil der Hibernotherapeuten der verschiedenen chirurgischen Fachgebiete ist sich jedoch nach seinen klinischen Erfahrungen über den großen Wert solcher Präventiv-hibernationen einig. Dabei muß unterstrichen werden, daß man sich davor hüten muß, Hibernotherapie zu betreiben, ohne mit allen ihren theoretischen, pharmakodynamischen und physiologischen Problemen bestens vertraut zu sein. Sie ist nicht als einfaches Standardverfahren zu betrachten, sondern erfordert bei der Notwendigkeit einer individuellen Anpassung an den jeweiligen Zustand des Patienten vor und während ihrer Durchführung aufmerksamste Überwachung durch den Arzt selbst. Der Widerhall, den die Hibernotherapie im medizinischen Schrifttum gefunden hat, verpflichtet uns zu größter Objektivität gegenüber einer allzu positiven wie auch allzu negativen Beurteilung dieses Verfahrens, das sowohl durch zu breite kritiklose Anwendung als auch durch unzulängliche Durchführung bei ungenügender Erfahrung in Mißkredit gebracht werden kann.

Zusammenfassung.

Es wird ein Überblick über die Entwicklung der Technik der potenzierten Narkose sowie der „Hibernation artificielle“ unter kurzer Würdigung der verschiedenen auf sie hinführenden Forschungsrichtungen gegeben. Die Probleme medikamentöser Synergie, der Unterkühlung, des Schocks und seiner Verhütung werden behandelt, eigene Erfahrungen mit der „Hibernation artificielle“ unter Hinweis auf die entsprechenden Veröffentlichungen kurz gestreift.

Der Wert der potenzierten Narkose wie der „Hibernation artificielle“ wird unter Hinweis auf die Notwendigkeit einer streng kritischen Indikationsstellung für die Anwendung dieser Verfahren als unbestreitbar dargestellt.

Literatur.

- ¹ ALLEN, F. M.: Resistance of peripheral tissues to asphyxia at various temperatures. *Surg. etc.* **47**, 746 (1938). — ² ALLEN, F. M.: Reduced temperatures in surgery. *Surgery of limbs.* Amer. J. Surg. **52**, 224 (1941). — ³ BIGELOW, W. G., W. K. LINDSAY and W. F. GREENWOOD: Hypothermia. Its possible role in cardiac surgery. An investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. Ann. Surg. **132**, 849 (1950). — ⁴ BOVET, D., J. FOURNEL et P. CHARPENTIER: Etude pharmacologique du 2987 R.P. *Thérapie (Paris)* **314**, 115 (1947). — ⁵ CAMPAN, L.: Les di-hydro-alcaloïdes du groupe de l'ergotoxine en hibernation neurochirurgicale. *Presse méd.* **1954**, 764. — ⁶ CHAMBERS, R., B. W. ZWEIFACH and B. E. LOWENSTEIN: Circulatory reactions of rats traumatized in the noble collip drum. Amer. J. Physiol. **189**, 123 (1943). — ⁷ COURVOISIER, S., J. FOURNEL, R. DUCROT, M. KOLESKY et P. KOETSCHET: Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3 (Diméthylamino-3' propyl)-10 Phénothiazine (4560 R.P.). Arch. internat. Pharmacodynamie **92**, 305 (1953). — ⁸ DECOURT, PH.: Comment ont été conçues et réalisées les recherches qui ont abouti à l'introduction en thérapeutique de la chlorpromazine (4560 R.P.). *Presse méd.* **1954**, 541. — ⁹ DECOURT, PH.: Thérapeutique narcobiotique et hibernation artificielle. *Presse méd.* **1954**, 855. — ¹⁰ DELLEGUE, L., J. LEPIINTRE et M. R. KLEIN: Essai de traitement des troubles neuro-végétatifs en neurochirurgie infantile. *Revue neur.* **90**, 605 (1954). — ¹¹ DUGAL, L. P., et M. THERIEN: Relation entre la teneur en acide ascorbique des organes et l'acclimation au froid chez le cobaye. *Rev. canad. de Biol.* **6**, 548 (1947). — ¹² FAY, T., and G. C. HENNY: Correlation of body segmental temperature and its relation to the location of carcinomatous metastases. *Surg. etc.* **66**, 512 (1938). — ¹³ FAY, T., and McCRAVEY: Pain relief by local and generalized refrigeration. *Dis. Nerv. System* **1**, 209 (1940). — ¹⁴ GIAJA, J.: Influence de la fatigue musculaire sur la puissance thermogénétique et la résistance au froid. *Ann. de Physiol.* **8**, 130 (1932). — ¹⁵ GIAJA, J., et X. CHAHOVITCH: Effet salutaire de la dépression barométrique dans l'hyperthermie adrénaliniqne. *C. r. Acad. Sci. Paris* **6**, 1 (1947). — ¹⁶ GIAJA, J., et R. ANDJUS: Sur l'emploi de l'anesthésie hypotoxique et physiologie opératoire. *C. r. Acad. Sci. Paris*, 28 novembre 1949, **229**, 1170 (1949). — ¹⁷ GIAJA, J., et R. ANDJUS: Le fonctionnement du cœur des mammifères refroidis. *C. r. Acad. Sci. Paris*, 7 avril 1950, **230**, 1366 (1950). — ¹⁸ GIAJA, J.: Sur le rôle de défense de l'hypothermie. *Bull. Acad. Serbe des Sciences, sciences naturelles*, **1**, 73 (1950) nouvelle série. — ¹⁹ GIAJA, J.: Hypothermie, hibernation et poikilothermie expérimentale. *J. de biol. Méd.* **42**, 545 (1953). — ²⁰ GUEDEL, A.: *Inhalation anesthesia.* New York: McWilliam et Co publishers 1937. — ²¹ HIEBEL, G., M. BONVALLET et P. DELL: Action de la chlorpromazine („largactil“ 4560 R.P.) au niveau du système nerveux central. *Semaine Hôp.* **1954**, 2346. — ²² HORATZ, K.: Die potenzierte Narkose ohne und mit Unterkühlung. (Ihre Vorteile, Grenzen und Gefahren.) *Münch. med. Wschr.* **1954**, 426. — ²³ HUGUENARD, P.: Essais d'anesthésie générale sans anesthésique. *Anesth. et Analg.* **8**, 5 (1951). — ²⁴ HUGUENARD, P.: Der künstliche Winterschlaf (Hibernation artificielle). Gegenwärtiger Stand der Technik. *Anaesthetist* **2**, 33 (1953). — ²⁵ HUGUENARD, P.: Hibernation artificielle. (Progrès récents.) *Anaesthetist* **3**, 32 (1954). — ²⁶ IRMER, W.: Pharmakologische Blockierung de Überträgerstoffe und des Histamins. *Anaesthetist*, **3**, 79 (1954). — ²⁷ JUVENELLE, A., J. LIND et C. WEGELIUS: Quelques possibilités offertes par l'hypothermie générale profonde provoquée. Une étude expérimentale chez le chien. *Presse méd.* **1952**, 973. — ²⁸ KILLIAN, H., u. H. WESE: Die Narkose. Stuttgart: Georg Thieme. — ²⁹ KUCHER, R., u. K. STEINBEREITHNER: Verringerung des Operationsrisikos durch potenzierte Anaesthesia, pharmakologische Hibernation und künstlichen Winterschlaf. *Anaesthetist* **2**, 196 (1953). — ³⁰ KUNLIN, J., C. JAULMES et H. LABORIT: Essais de chirurgie

intracardiaque expérimentale exsangue sous hibernation artificielle. Mém. Acad. Chir. 25—26, 664 (1953). — ³¹ LABORIT, H.: Le phénomène de potentialisation des anesthésiques généraux. Presse méd. 1950, 416. — ³² LABORIT, H., et L. LEGER: Utilisation d'un antihistaminique de synthèse en thérapeutique pré-per et post-opératoire. Presse méd. 1950, 492. — ³³ LABORIT, H.: La phenothiazinyl-éthyl-diethylamine (2987 R.P.) en anesthésie. Presse méd. 1950, 851. — ³⁴ LABORIT, H.: Quelques tendances nouvelles en anesthésiologie. Presse méd. 1951, 1161. — ³⁵ LABORIT, H., et P. HUGUENARD: L'hibernation artificielle par moyens pharmacodynamiques et physiques. Presse méd. 1951, 1329. — ³⁶ LABORIT, H.: L'anesthésie facilitée par les synergies médicamenteuses. Paris: Masson et Cie., 1951. — ³⁷ LABORIT, H.: L'hypothermie généralisée thérapeutique. Presse méd. 1951, 606. — ³⁸ LABORIT, H.: L'hibernation artificielle. Anaesthetist 1, 19 (1952). — ³⁹ LABORIT, H., P. HUGUENARD et R. ALLUAUME: Un nouveau stabilisateur végétatif; le 4560 R.P. Presse méd. 1952, 206. — ⁴⁰ LABORIT, H.: Réaction organique à l'agression et choc. Paris: Masson et Cie., 1952. — ⁴¹ LABORIT, H.: Application à la pathologie générale des acquisitions récentes concernant la physiopathologie artériolo-capillaire. Presse méd. 1952, 573. — ⁴² LABORIT, H.: L'hibernation artificielle. Anaesthetist 1, 19 (1952). — ⁴³ LABORIT, H., et P. HUGUENARD: Technique actuelle de l'hibernation artificielle. Presse méd. 1952, 1455. — ⁴⁴ LABORIT, H.: Les déconnecteurs végétatifs et l'hibernation provoquée du point de vue pharmacodynamique, chirurgical et médical. Presse méd. 1953, 778. — ⁴⁵ LABORIT, H.: Sur le traitement des états de choc. Semaine Hôp. 1953, 262. — ⁴⁶ LABORIT, H., R. FAVRE, J. DECHEN et G. BASTIT: La place de la somatotrophine dans les méthodes d'hibernation. Presse méd. 1953, 1249. — ⁴⁷ LABORIT, H., A. FAVRE, G. DUCHESNE, J. DECHEN et G. BASTIT: Essai d'utilisation d'une somatotrophine hypophysaire en pathologie générale. Etude biologique. Indications. Premiers résultats en thérapeutique chirurgicale. Presse méd. 1953, 1085. — ⁴⁸ LABORIT, H., et P. HUGUENARD: Pratique de l'hibernothérapie en chirurgie et en médecine. Paris: Masson et Cie., 1054. — ⁴⁹ LABORIT, H.: Est-il bien sûr qu'il existe une thérapeutique narcobiotique? Presse méd. 1954, 936. — ⁵⁰ LARGET, M., et J. P. LAMBE: La maladie des opérés (maladie post-opératoire de Leriche). Paris: Masson et Cie., 1943. — ⁵¹ LAZORTHES, G., et L. CAMPAN: L'hibernation artificielle en chirurgie cérébrale. Presse méd. 1952, 645. — ⁵² LAZORTHES, G., et L. CAMPAN: Hibernothérapie et Neurochirurgie. Réflexion sur 72 cas. Mém. Acad. Chir. 79, 15 (1953). — ⁵³ LAZORTHES, G., L. CAMPAN et H. ANDUZE: Les indications de l'hibernation artificielle en chirurgie cérébrale et en traumatologie crânienne. Revue neur. 87, 585 (1952). — ⁵⁴ LAZORTHES, G., et L. CAMPAN: Les limites de l'hibernothérapie en chirurgie cérébrale. L'insuffisance diencéphalo-hypophysaire. Revue neur. 89, 539 (1953). — ⁵⁵ LUTTICHAU, E., v.: Erfahrungen mit der Anästhesie durch örtliche Unterkühlung. Anaesthetist 3, 77 (1954). — ⁵⁶ LUTZ, W.: Die experimentelle Grundlage der Kältenarkose. Anaesthetist 2, 161 (1953). — ⁵⁷ MAHAUX, J., et F. KOWALEWSKI: Action de la phenothiazinyl-éthyl-diethylamine sur le métabolisme de base. Arch. internat. Pharmacodynamie 80, 464 (1949). — ⁵⁸ METZ, B.: L'homme et le froid. Strasbourg Méd. 1, 303 (1950). — ⁵⁹ PERUZZO, L., et R. B. FORNI: Action de la chlorpromazine (Largactil) sur la respiration des tissus (consommation en oxygène). Presse méd. 1953, 1463. — ⁶⁰ RIZZI, R.: 4560 R.P. (Largactil) als narkosepotenzierendes Mittel. Anaesthetist 3, 58 (1954). — ⁶¹ SAUERWEIN, W.: Die medikamentöse Beeinflussung der Narkose. (Potenziende Wirkung von Mitteln mit antihistaminogener Wirkung auf die Narkose.) Anaesthetist 1, 68 (1952). — ⁶² SAUERWEIN, W.: Über die potenziende Wirkung von Antihistaminkörpern auf die Narkose. Anaesthetist 2, 39 (1953). — ⁶³ SELYE, H.: The story of the adaptation Syndrome. Montreal: Acta Inc. Med. publishers, 1952. — ⁶⁴ SIMPSON, S., and P. T. HERRING: The effect of

cold narcosis on reflex action in warm blooded animals. *J. of Physiol.* **32**, 305 (1905). — ⁶⁵ SMITH, L. W., and T. FAY: Temperature factors in cancer and embryonal cell growth. *J. Amer. Med. Assoc.* **113**, 653 (1939). — ⁶⁶ SMITH, L. W., and T. FAY: Observation of human beings with cancer maintained at reduced temperatures of 75° to 90°. *Amer. J. Clin. Path.* **10**, 1 (1940). — ⁶⁷ SMITH, L. W.: The use of cold in medicine. *Ann. Int. Med.* **22**, 618 (1942). — ⁶⁸ TALBOTT, J. H.: The physiologic and therapeutic effects of hypothermia. *New England J. Med.* **224**, 281 (1941). — ⁶⁹ TARDIEU, G. et C.: Le système neuro-végétatif. Paris: Masson et Cie., 1948. — ⁷⁰ TARDIEU, G.: Faut-il opposer une thérapeutique „neuroplégique“ aux accidents vasculaires des lésions nerveuses graves? *Presse méd.* **1954**, 139. — ⁷¹ TARDIEU, G.: Est-il bien certain que la méthode dénommée „hibernation artificielle“ soit supérieure à la simple thérapeutique neuroplégique? *Presse méd.* **1954**, 317. — ⁷² THERIEN, M., et L. P. DUGAL: La nécessité de l'acide ascorbique pour l'acclimation au froid du cobaye. *Rev. canad. de Biol.* **6**, 548 (1947). — ⁷³ VAUGHN, A. M.: Experimental hibernation of metastatic growths. *J. Amer. Med. Assoc.* **114**, 2293 (1940). — ⁷⁴ WERTHEIMER, P.: La médication de déconnection dans les traumatismes crâniens; à propos de 16 observations. *Académie de Chirurgie*, séance du 7-7-1954. — ⁷⁵ WIGGERS, H. C., R. C. INGRAHAM, F. ROEMHILD and H. GOLDBERG: Vasoconstriction and the development of irreversible hemorrhagic shock. *Amer. J. Physiol.* **153**, 511 (1948). — ⁷⁶ WORINGER, E., J. SCHNEIDER, G. BROGLY, J. BAUMGARTNER, G. THOMALSKE et R. DORGLER: Notes sur la diminution de l'agression de l'acte neurochirurgical par les synergies médicamenteuses *Revue neur.* **87**, 515 (1952). — ⁷⁷ WORINGER, E., G. BROGLY et R. DORGLER: Données nouvelles sur les mécanismes des variations des pressions veineuse et céphalo-rachidienne sous l'influence de certains anesthésiques généraux. *Anesth. et Analg.* **11**, 18 (1954). — ⁷⁸ WORINGER, E., J. SCHNEIDER, J. BAUMGARTNER et G. THOMALSKE: Essai critique sur l'effet de l'hibernation artificielle sur 19 cas de souffrance du tronc cérébral après traumatisme sélectionnés pour leur gravité parmi 270 comas post-commotionnels. *Anesth. et Analg.* **11**, 34 (1954). — ⁷⁹ WORINGER, E.: L'anesthésie en Neurochirurgie. Rapport présenté à la réunion annuelle de la Soc. des N. Ch. de langue française, Alger, 19—21 avril 1954; *Revue neur.* **90**, 361 (1954). — ⁸⁰ ZWEIFACH, B. W., and C. E. KOSSMANN: Micromanipulation of small blood vessels in the mouse. *Amer. J. Physiol.* **120**, 23 (1937).

Dr. E. WORINGER, Service de Neurochirurgie, Hôpital Pasteur, Colmar (Frankreich).