

Aus dem Pathologischen Institut der Humboldt-Universität Berlin,
dem Rudolf Virchow-Haus der Charité (Direktor: Prof. Dr. L. H. KETTLER)

Über die allgemeinen Folgen einer örtlichen Kälteeinwirkung auf die Großhirnrinde des Kaninchens* **

Von
J. RAHN

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Februar 1956)

Unsere Kenntnisse über die lokalen und allgemeinen Folgen einer örtlichen Kälteeinwirkung¹ (= ö. K.) auf einzelne Organe sind noch sehr lückenhaft. Abgesehen von *Leber* und *Nieren*, an denen *HOCHHAUS* im Jahre 1898 die feingeweblichen Folgen einer ö. K. auf diese Organe studiert hat, sind nur am *Gehirn* umschriebene Vereisungen durchgeführt worden. Trotz der hierauf gegründeten klinischen und theoretischen Folgerungen wurden systematische histologische Untersuchungen der Vereisungsfolgen am Gehirn noch nicht angestellt².

RICHARDSON, der Begründer der Hautanaesthetisierung mittels Ätherspray, und *WEIR-MITCHELL* machten getrennt voneinander im Jahre 1867 (nach *MARCHAND* im Jahre 1872) die Mitteilung, daß das Gehirn der Warmblüter längere Zeit gefroren werden kann, ohne daß es zu bleibenden Funktionsausfällen kommt. Diese Feststellungen wurden besonders an Kaninchen und Tauben gemacht und als Gefriermittel der Ätherspray verwendet. *OPENCHOWSKY* hat dann im Jahre 1883 Unterkühlungen des Großhirns bei Kaninchen und Hunden mit Ätherdämpfen vorgenommen. Histologische Untersuchungen des Gewebsschadens nach Anfrierung des Gehirns sind erst von *LEBEDINSKAJA*, einer Mitarbeiterin *SPERANSKYS*, durchgeführt worden, über die letzterer in seiner Monographie auf einer halben

* Vervollständigter Auszug aus der im Jahre 1954 von der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität Berlin angenommenen Habilitationsschrift.

** Teilweise vorgetragen auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie in Zürich am 3. 6. 1955.

¹ Hinsichtlich der in diesem Zusammenhang oft gebrauchten Bezeichnungen „Anfrierung“ und „Vereisung“ des Gehirns ist zu bemerken, daß mit diesen Terminen dem tatsächlichen Geschehen bei der Kälteeinwirkung wohl nicht Rechnung getragen wird. So fehlen bisher jegliche Kenntnisse über die bei Einwirkung von Kohlensäureschnee tatsächlich vorhandenen Temperaturgrade in den einzelnen Hirnrindenschichten. Es sollte daher richtiger von „örtlicher Kälteeinwirkung“ gesprochen werden. Falls sich die beiden Bezeichnungen „Anfrierung“ und „Vereisung“ aus textlichen Gründen nicht vermeiden lassen, werden sie aus dem erwähnten Grunde dem Begriff „örtliche Kälteeinwirkung“ synonym gebraucht.

² Die Arbeit über die morphologischen Auswirkungen örtlicher Kälteeinwirkung auf das Hirngewebe des Kaninchens von *TAYLOR, HASS u. MALONEY* ist uns erst nach Abschluß unserer Untersuchungen bekannt geworden.

Druckseite zusammenfassend berichtet hat. Hier werden nur die groben histologischen Veränderungen im Sinne der Nekrose, sowie der Zellinfiltration als das Wesentliche einer Vereisungsfolge am Gehirn herausgestellt. In neuerer Zeit haben HARRER u. MUTSCHLER die Versuche SPERANSKYS mit ö. K. auf das Gehirn an 73 Meerschweinchen und 4 Kaninchen unter einer rein klinischen Fragestellung wiederholt, aber keine histologischen Untersuchungen der Gehirne durchgeführt.

Beim Studium des Buches von SPERANSKY fiel uns auf, daß er bei seinen Operationen mit ö. K. auf die Hirnrinde lediglich Hunde und niemals Kaninchen als Versuchstiere verwendet hat. Da außerdem die histologischen Untersuchungen über den Effekt dieser Operationen (LEBEDINSKAJA) anscheinend nur kurSORisch durchgeführt worden sind, schien uns eine systematische pathologisch-anatomische Untersuchung der unterkühlten Hirnpartie von Wichtigkeit zu sein, um damit morphologische Unterlagen für die Deutung der nach derartigen Eingriffen beobachteten allgemeinen krankhaften Erscheinungen zu erlangen.

Der sowjetische Physiologe SPERANSKY hatte anläßlich seiner Tätigkeit bei PAWLLOW in dessen Institut die Anregung erhalten, Beobachtungen am Versuchstier hinsichtlich der Frage zu machen, ob und inwieweit die Ausschaltung bestimmter Hirnteile einen Einfluß auf den Gesamtorganismus des Tieres zur Folge hat. Im Laufe der Jahre ist aus dieser Fragestellung ein Komplex biologischer Probleme entstanden, der sowohl in der Verfolgung von Einzelfragen, als auch in der Auswertung der einzelnen Versuchsergebnisse auf Grund ihrer Vielseitigkeit den anfangs physiologischen Rahmen der Problematik zwangsläufig überschreiten mußte.

Auffälligerweise ist die wissenschaftliche Resonanz auf das Buch SPERANSKYS in den Ländern des angelsächsischen Sprachgebietes, in denen es zuerst erschien, gering gewesen. Im deutschen Schrifttum dagegen, in dem bis zum Jahre 1945 nur in Form einiger Einzelarbeiten etwas über die Versuche SPERANSKYS bekannt geworden war (FEDOROFF, GALKIN, KARTASCHOW u. MATWEEWA, KARTASCHEW, v. ROQUES u. a.), wurde erst im Jahre 1950 mit der Übersetzung seiner gesamten Monographie aus der englischen in die deutsche Sprache durch v. ROQUES das Studium der Arbeiten SPERANSKYS in der Gesamtheit möglich. Das Erscheinen der deutschen Übersetzung dieses Buches hatte zur Folge, daß man in zahlreichen Diskussionen und Arbeiten die Ansichten SPERANSKYS aufgriff (so z. B. NONNENBRUCH, NATORP) und auf die klinische Medizin in Anwendung brachte (GILLMANN u. GILLMANN, BARTH u. a.).

In jüngster Zeit ist von verschiedenen deutschen Klinikern eine tiefgreifende Kritik an den Ansichten SPERANSKYS geübt worden, die sich z. T. auf exakte Nachuntersuchungen am Tier beziehen. So konnte es z. B. von REITTER u. RITTER, sowie von RITTER u. REITTER, die Nachuntersuchungen im Sinne von KARTASCHOW u. MATWEEWA sowie von KARTASCHEW vorgenommen hatten, wahrscheinlich gemacht werden, daß ein großer Teil der von SPERANSKY als Neurodystrophie angesehenen Organbefunde nicht auf den operativen Eingriff am Gehirn, sondern auf eine Stallinfektion mit *Leptospira canicola* (sog. Stuttgarter Hundeseuche) ursächlich zurückzuführen ist. In anderen Untersuchungen stellten WAWERSIK u. STRUCK die Auslösung von sog. Standardreaktionen aus der Peripherie in Frage und diskutierten ebenfalls das Vorkommen von Stallinfektionen bei den Hunden SPERANSKYS als Ursache für die von ihm beobachteten Organveränderungen.

Während von einigen Klinikern, wie z. B. von GILLMANN u. GILLMANN, sowie von BARTH eine breite Anwendung der Erkenntnisse SPERANSKYS auf die klinischen Grundbegriffe gefordert wird, haben andere Kliniker vor einer bedingungslosen

Übernahme der Ansichten SPERANSKYS in die klinische Medizin gewarnt bzw. eine Nachprüfung empfohlen (BODECHTEL, DÖRING, HENSCHEN, PETTE, MARTINI, SARRE, HARREER u. a.). Überdies haben die Arbeiten SPERANSKYS auch in der Sowjetunion eine erhebliche Kritik gefunden, wie die Resolution der Moskauer Gesellschaft der pathologischen Anatomen aus dem Jahre 1951 zeigt.

Wir haben uns deshalb entschlossen, am Kaninchen ö. K. auf die Großhirnrinde durchzuführen und mittels der histologischen Untersuchung den Effekt des Kältereizes am Gehirn zu studieren. Über die hierbei gewonnenen Befunde wird an anderer Stelle zusammenfassend berichtet werden.

In Anbetracht der von SPERANSKY nach ö. K. auf das Gehirn bei Hunden festgestellten schweren Organveränderungen, die von ihm unter dem Begriff der Neurodystrophie zusammengefaßt wurden, haben wir uns für die Frage interessiert, ob gleiche oder ähnliche Erscheinungen i.S. einer Neurodystrophie auch nach ö.K. auf das Gehirn der *Kaninchen* zu beobachten sind. Hiermit im Zusammenhang steht eine weitere Beobachtung SPERANSKYS, daß mit der Einverleibung von *Morphium* zusätzlich zur Hirnoperation mit ö.K. bei Hunden schwere epileptische Anfälle ausgelöst werden können. Da wir keineswegs die Absicht hatten, Nachuntersuchungen der Arbeit SPERANSKYS durchzuführen, sondern vor allem den lokalen Effekt des Kältereizes am Kaninchengehirn studieren wollten, hat die histologische Untersuchung des Gehirns im Vordergrund unseres Interesses gestanden. Bei der von uns gewählten Untersuchungsmethode ließ es sich aber ermöglichen, neben der ohnehin bei derartigen Experimenten erforderlichen dauernden Überwachung und Untersuchung der Tiere zusätzlich zur Operation mit ö.K. *Morphium* zu injizieren, um seinen Effekt beim Kaninchen sowohl klinisch, als auch pathologisch-anatomisch mit zu prüfen.

Es wurden Untersuchungen an insgesamt 69 Kaninchen angestellt, wovon allerdings 9 Kaninchen ohne vorherigen Eingriff als Kontrolltiere getötet wurden, um histologischen Vergleichsuntersuchungen zu dienen. Wir haben Tiere beiderlei Geschlechts und verschiedenen Lebensalters verwendet.

Die ersten Vereisungsversuche haben wir bei Kaninchen mit einem Körpergewicht unter 2 kg durchgeführt und uns damit an eine allgemeine Anweisung SPERANSKYS gehalten, der nach andersartigen Eingriffen am Gehirn erhebliche Veränderungen der übrigen Organe gefunden hat, wenn er junge Tiere zu seinen Operationen verwendete. Als wir dann aber die Feststellung machten, daß hinsichtlich des Effektes der ö.K. sowohl am Gehirn, als auch an den übrigen Organen kein wesentlicher Unterschied zwischen jungen und ausgewachsenen Tieren besteht, haben wir nur noch ausgewachsene Kaninchen für unsere Versuche ausgewählt, da bei diesen die Operation wegen der besseren Übersicht und der im allgemeinen geringeren Blutungsneigung leichter durchzuführen ist.

Die spezielle *Operationstechnik* wurde in Anlehnung an FEDOROFF u. GALKIN entwickelt. Als Narkotikum wurde *Äther* verwendet.

Der ausgezeichneten und sicheren Wirkung des Äthers als Narkosemittel stehen eine Reihe von Veränderungen, vor allem am *Blutgefäßsystem*, gegenüber, die in der Lage sind, den durch die Operation erzielten Effekt infolge zusätzlicher, und zwar durch den Äther bedingter Kreislaufstörungen zu überdecken. So haben wir in Vorversuchen auch das Evipan-Natrium ausprobiert und festgestellt, daß dieses Mittel, das intravenös nur sehr vorsichtig verabfolgt werden darf, um nicht einen sofortigen Atemstillstand herbeizuführen, allein nicht ausreicht, um eine sichere allgemeine Betäubung zu erzielen. Die Toleranzbreite der Narkose mit Evipan-Natrium ist nach unseren Erfahrungen beim Kaninchen, ähnlich wie es auch von KLEIN für das Eunarcon gefunden wurde, so gering, daß beim Einschlafen des Tieres der Tod sofort eintreten kann. Urethan hat uns leider nicht in ausreichender Menge zur Verfügung gestanden. Auf die alleinige Verwendung des Äthers angewiesen, haben wir versucht, seinen Effekt an den *Lungen* morphologisch festzustellen. Es hat sich hierbei gezeigt, daß größere oder schnell zugeführte Mengen von Äther beim Kaninchen die sofortige Entstehung eines *Lungenödems* zur Folge haben. Überdies findet sich sehr oft eine *fleckförmige*, über die ganze Lunge verbreitete *Hyperämie* im Wechsel mit einer *Ishämie*. Somit scheint der Äther an den Lungen des Kaninchens eine *capillartoxische* Wirkung zu haben, wenn er nicht in minimalem, für einen ruhigen Schlaf des Tieres gerade eben ausreichender Menge zugeführt wird. Bei Einhaltung dieser Narkosetechnik überstanden die Tiere die Operation erstaunlich gut und erwachten meist 5—10 min nach der Operation, setzten sich auf und begannen etwa nach 1—2 Std wieder zu fressen.

Nach Hautschnitt über der Parietalregion wurde mittels eines Handbohrers und nachfolgender Erweiterung der Knochenlücke mit der Knochenknabberzange ein annähernd kreisrunder, etwa 1,2 cm Durchmesser haltender Knochendefekt hergestellt.

Wir konnten die bemerkenswerte Feststellung machen, daß die Blutungsneigung während der Operation von Tag zu Tag *verschieden stark* ist. Ferner weisen *junge* Kaninchen (unter 2 kg Körpergewicht) eine größere Blutungsneigung als ausgewachsene Tiere auf.

Nach Freilegung der Dura wurde dieselbe auf ihre *Unversehrtheit* geprüft. Die ö.K. wurde ähnlich wie von HOCHHAUS mittels kleiner Vereisungstöpfe vorgenommen, in die wir frisch gewonnenen Kohlensäureschnee stopften. Die Dauer der ö.K. betrug bis auf wenige Ausnahmen 3 min. In einigen Fällen trat nach vorsichtiger Abnahme des Vereisungstopfes und der Wiedererwärmung der vereisten Stelle eine ganz erhebliche Hyperämie auf. Manchmal konnte auch die sofortige Entwicklung eines subduralen Hämatoms beobachtet werden. In keinem Falle aber war nach der Beendigung der ö.K. eine Blutstillung nötig. Der Eingriff wurde mit dem Verschluß der Hautwunde durch Klemmern beendet.

Die Operation hat vom Beginn der Narkose bis zum Einbringen des Tieres in den Sonderstall bei einiger Übung nur eine Zeit von etwa 15 min beansprucht. Eine Infektion des Wundgebietes konnte in keinem der Fälle festgestellt werden. Die Operationswunden waren bei allen Tieren bereits nach 3—4 Tagen per primam intentionem verheilt.

Operationen mit ö.K. auf die Großhirnrinde haben wir bei insgesamt 60 Tieren durchgeführt. Von diesen Kaninchen wurden 56 mit

Kohlensäureschnee und — zur Kontrolle — 4 mittels Chloroethylspray vereist, wobei die spezielle Versuchstechnik stets die gleiche war. 15 Tiere haben zusätzlich zu der ö.K. mit Kohlensäureschnee eine intraglutaeale Injektion von Morphium erhalten.

Zur *Tötung* der Tiere bedienten wir uns entsprechend einem Vorschlag von WANKE des Eumarcon (KLEIN) oder des Evipan-Natrium in 10%iger Lösung, das mit einer Dosis von 1—2 cm³ bei schneller Injektion in die Ohrvene des Tieres den sofortigen Tod herbeiführt.

Bei der sofort an die Tötung angeschlossenen Sektion wurde besonders auf das Vorhandensein von *Stallinfektionen* geachtet. Auf die Bedeutung der Stallinfektionen für Untersuchungen der vorliegenden Fragestellung ist bereits kurz hingewiesen worden.

Die Zusammenstellung der bei unseren Tieren beobachteten *Stallinfektionen* zeigt, daß von den insgesamt untersuchten 69 Versuchstieren 51 Kaninchen, d. h. 73,91% von einer Stallinfektion befallen waren und somit nur 18 Tiere, d. h. 26,09%, auf Grund der pathologisch-anatomischen Untersuchung als gesund bezeichnet werden können. Die pathologisch-anatomische Untersuchung auf das Vorhandensein von Stallinfektionen hat sich nicht nur auf die Leber und auf die Lungen sowie eventuell vorhandene Cysticercenbehänge des Netzes erstreckt, sondern auch die Nieren und das Herz in den Kreis der Untersuchungen mit einzogen.

Die zusammenfassende Übersicht über die Stallinfektionen ergibt nun im einzelnen bei 32 Tieren Cysticercen, bei 12 Tieren eine Coccidiose und bei 11 Tieren eine Pseudotuberkulose der Nager. Bei 6 Kaninchen konnten wir das gleichzeitige Vorhandensein von 2 verschiedenen Stallinfektionen bei demselben Tier feststellen: 4 Kaninchen wiesen eine Cysticercosis neben einer Coccidiose und 2 Tiere eine Cysticercosis neben einer Pseudotuberkulose auf. Eine Encephalitis, die sich mit Sicherheit nicht auf eine Operation am Gehirn beziehen läßt, soweit eine solche überhaupt bei den betreffenden Tieren durchgeführt worden ist, fand sich bei 3 Kaninchen. Von diesen 3 Tieren mit einer Encephalitis hatte 1 Tier außerdem noch eine Cysticercosis. 6 Kaninchen wiesen den histologischen Befund einer mehr oder weniger ausgedehnten Myocarditis auf. Von diesen 6 Tieren hatten zusätzlich 1 eine Cysticercosis, 1 eine Pseudotuberkulose der Nager und weitere 2 neben einer Myocarditis eine Cysticercosis und eine Pseudotuberkulose der Nager. Bei 1 Tier konnten wir den eigenartigen Befund eines Pilzgranuloms der Leber erheben.

Die Tiere, die von uns zu den Versuchen verwendet wurden, sind vor dem Versuch grundsätzlich einer eingehenden Beobachtung unterzogen worden. Ferner haben wir nach Abschluß der Operation die Tiere unter sorgfältiger klinischer Beobachtung gehalten und durch mehrfache Gewichtskontrollen usw. den Gesundheitszustand der Kaninchen überprüft. Es läßt sich an dieser Stelle die abschließende Feststellung treffen, daß wohl im Gegensatz zum Hund das Kaninchen bei den geläufigen Stallinfektionen im allgemeinen *keine* wesentlichen klinischen Erscheinungen krankhafter Art aufweist. Diese Feststellung deckt sich mit den Beobachtungen der Veterinär-Pathologen (persönliche Mitteilung des Herrn Prof. Dr. DOBBERSTEIN, für die an dieser Stelle nochmals gedankt sei).

Bei allen unseren Versuchstieren haben wir im Hinblick auf die von SPERANSKY und seinen Mitarbeitern erhobenen klinischen Befunde besonders sorgfältig auf das *klinische Verhalten* der Versuchstiere geachtet. Hierbei ist festzustellen, daß alle Tiere, die ohne zusätzliche Gabe von Morphium der Operation mit ö.K. unterzogen worden waren, ein völlig normales Verhalten aufwiesen und *niemals Krampfanfälle* erlitten. *Lähmungen* konnten wir bei unseren Tieren ebenfalls *nicht* beobachten.

Bei fast allen Tieren war bei Einwirkung der Kälte die Atmung verlangsamt und vertieft und nur im Ausnahmefall beschleunigt.

Betrachten wir nun die Versuchsprotokolle der 15 Kaninchen im einzelnen, die zusätzlich zur Operation mit ö.K. zu verschiedenen Zeiten *Morphinum hydrochloricum* erhalten haben, so gibt die Tab. I einen Überblick über den Effekt dieser kombinierten Versuche.

Tabelle 1

Versuchstier Nr. K	Morphiummenge in g	Zeitpunkt der Injektion v = vor n = nach der Operation	Erscheinungen des Tieres	Überlebensdauer bis zur Tötung
91	0,02	1½ Std v	Krämpfe	31 Tage
70	0,04	1 Std v	Krämpfe	427 Tage
71	0,02	55 min v	Krämpfe	6 Std
74	0,01	45 min v	—	303 Tage
90	0,02	45 min v	—	300 Tage
69	0,02	45 min v	Krämpfe	233 Tage
63	0,02	45 min v	Krämpfe	84 Tage
62	0,02	35 min v	Krämpfe	2 Tage
73	0,02	15 min v	—	100 Tage
68	0,02	unmittelbar v	—	377 Tage
64	0,02	unmittelbar n	—	429 Tage
72	0,02	unmittelbar n	—	427 Tage
65	0,02	unmittelbar n	—	429 Tage
66	0,02	1 Std n	—	355 Tage
67	0,02	1½ Std n	—	44 Tage

Aus der Tabelle geht hervor, daß die Kaninchen nur dann *Krampfanfälle* bekommen haben, wenn ihnen *vor* der Operation Morphium injiziert wurde. Auffallend ist hierbei, daß die Krampfanfälle nicht regelmäßig zu beobachten waren.

Bei zwei von vier Kaninchen, denen 45 min vor der Operation Morphium injiziert wurde, waren keine Anfälle aufgetreten. Bei dem einen Kaninchen (K 74) mag vielleicht die für ein Kaninchen geringe Dosis von 0,01 g für das Ausbleiben der Anfälle verantwortlich zu machen sein. Bei dem anderen Tier (K 90) traten ebenfalls keine Anfälle auf, obwohl zwei andere Kaninchen mit der gleichen Einzeldosis von 0,02 g Anfälle erlitten.

Ferner ist es bemerkenswert, daß die Injektion des Morphiums zu einer bestimmten Zeit vor der Operation erfolgen muß, um dann in Verbindung mit der ö.K. mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit Anfälle zu

erzeugen. So ergibt sich aus der Tabelle, daß 15 min vor der Operation injiziertes Morphinum *keine* Anfälle mehr auslöst.

Beachtenswert ist nun die Reaktion der Kaninchen auf die Zuführung des Morphiums, wenn dieses *nach* der Operation injiziert wird. In allen unseren Fällen konnten wir dabei *keine* Anfälle feststellen. Diese Beobachtung steht in einem gewissen Widerspruch zu den Angaben SPE-RANSKYS u. GALKINS, die beim Hund auch nach einer später erfolgenden Morphiuminjektion das Auftreten schwerer körperlicher Erscheinungen feststellen konnten.

Somit besteht in der Reaktion auf die Kombination von ö.K. auf die Großhirnrinde mit Morphiuminjektion zwischen dem Kaninchen und dem Hund ein auffälliger *Unterschied*, der in der individuellen Reaktion auf das Morphinum allein schon deutlich zum Ausdruck kommt. Während das Kaninchen besonders starke Dosen des Morphiums gut verträgt, reagiert der Hund auf geringe Morphiummengen in besonderer Weise, wie das ja jedem bekannt ist, der mit Hunden experimentiert hat.

Die Operation wurde von allen Tieren bis auf eines (K 70), das eine stärkere Morphiumdosis erhalten hatte, ohne die geringsten Zeichen von Krämpfen gut vertragen. Dieses Tier schlief bereits zu Beginn der Äthernarkose, so daß es nur eine geringe Menge Äther für die Operation benötigte. Während der Trepanation und während der ö.K. kam es wiederholt zu generalisierten Zuckungen der Extremitäten ohne irgendeine Seitenbetonung. Die Operation wurde jedoch bei diesem Tier in der gewohnten Weise durchgeführt und in der üblichen Zeit beendet. Dieses Tier hat dann nach der Operation zwei schwache Krampfanfälle vom Jackson-Typ im Abstand von 30 min erlitten. Später wies es keine Besonderheiten mehr auf und wurde nach 427 Tagen bei völlig normalem Verhalten getötet.

Die *Krampfanfälle*, die wir bei unseren Tieren beobachteten konnten, hatten den folgenden Verlauf: Etwa 20 min bis zu 1 Std nach der Operation, wenn die Tiere aus der Narkose zu erwachen begannen — der Nachschlaf war bei den morphinisierten Tieren erheblich länger, als bei den nur mit Äther narkotisierten — fiel, wenn die ö.K. im Bereich der linken Hemisphäre durchgeführt worden war, ein Zucken des rechten Mundwinkels auf, an das sich ein Sträuben der Barthaare anschloß. Darauf hoben die Tiere den Kopf hoch und drehten ihn nach rechts. Die Augen der Tiere wiesen hierbei einen starren Blick auf. Eigenartiges Zähneknirschen während dieser Anfallsperiode war auch für das Ohr ein auffälliger Hinweis für den ingang befindlichen epileptischen Anfall. Die ersten Anfälle aus der Anfallsperiode schlossen mit diesen Erscheinungsformen ab, um sich in immer kürzeren Zeitabständen zu wiederholen, bis sich dann an die beschriebenen Krampferscheinungen allgemeine Kloni anschlossen, die auf eine Generalisation des Anfalles zu beziehen sind, ein Ereignis, das auch in der menschlichen Neurologie durchaus

bekannt ist. Nach einem kurzen Stadium der generalisierten Zuckungen verharrte das Tier in aufrechter Stellung wenige Sekunden, um mit einer plötzlichen ruckartigen Bewegung wieder ein normales Verhalten zu zeigen. In den Fällen mit schweren Krampferscheinungen, von denen wir auch einige im Film aufnehmen konnten, kam es auf dem Höhepunkt der Anfallsperiode etwa 2 Std nach der Operation zu einem *Status epilepticus*, in dem ein Anfall den anderen ablöste.

Bei einigen Tieren war etwa $\frac{1}{2}$ Std nach Beendigung der Operation, wenn die Tiere bereits die ersten beschriebenen Anzeichen epileptischer Anfälle aufwiesen, ein leichter Anfall durch Erschrecken und durch Anzünden eines Streichholzes dicht vor den Augen auslösbar.

Nach 3 Std war bei den meisten Tieren ein Seltenerwerden der Anfälle festzustellen in Verbindung mit einer Verminderung der Schwere der einzelnen Anfälle. Gegen Ende der gesamten Anfallsperiode konnten wir bei einigen Tieren auffällige Drehbewegungen des Kopfes nach beiden Seiten feststellen.

Bereits kurze Zeit später war dann den Tieren nichts mehr von den schweren Krämpfen anzumerken: Sie saßen im Käfig, waren munter und fraßen. So eindrucksvoll und schwer das Stadium der epileptischen Anfälle bei den einzelnen Tieren war, so haben wir uns doch gewundert, daß keines der Krampftiere in diesem Zustand verstorben ist. Alle Versuchstiere haben das Krampfstadium überstanden und sind dann, wie aus der Tabelle hervorgeht, nach verschieden langer Zeit aus völliger Gesundheit heraus getötet worden.

Wie bereits kurz angedeutet wurde, haben wir bei unseren gesamten Vereisungsversuchen *niemals* das Bild einer *Neurodystrophie* im Sinne von SPERANSKY feststellen können. Lediglich in zwei Fällen wiesen die mit Morphium behandelten Kaninchen nach Monaten kahle Stellen am Kopf auf, von denen wir aber den Eindruck hatten, daß sie ihre Entstehung einer traumatischen Einwirkung verdanken und nicht auf einen Prozeß im Sinne einer *Neurodystrophie* von SPERANSKY zu beziehen sind.

Die pathologisch-anatomische Untersuchung der Organe unserer Versuchstiere ließ außer den bereits erwähnten Stallinfektionen mit ihren bekannten typischen Erscheinungsbildern nur an den *Lungen* Veränderungen erkennen. Diese bestehen vorwiegend in Blutungen, Ödem und Atelektase. Über die Frage, ob die Lungenblutungen hinsichtlich ihrer Entstehung von dem operativen Eingriff an der Großhirnrinde abhängig sind, ist bereits an anderer Stelle ausführlich berichtet worden (RAHN). Hier läßt sich zusammenfassend dazu feststellen, daß ein deutlicher Zusammenhang i.S. einer Abhängigkeit der Lungenveränderungen von dem Ort oder der Art des Hirnrindenherdes *nicht* zu erweisen war.

Überblicken wir die Gesamtheit der Befunde innerhalb des Abschnittes, an dem die ö.K. erfolgt war, so ist es in Anbetracht der ausgedehnten

Nekrose der Hirnrinde sowie der daruntergelegenen Markanteile außerordentlich auffällig, daß die Versuchstiere nach einem derartigen Eingriff und seinen Folgen *keine* Allgemeinerscheinungen aufweisen. Da wir bei keinem Tier nach ausschließlich durchgeführter ö.K. irgendwelche groben Nervenausfälle oder eine Veränderung im Verhalten feststellen konnten, muß angenommen werden, daß beim Kaninchen die parietalen Rindenpartien des Gehirns *stumme Zonen* sind. Auch der von SPERANSKY für den Hund in den Vordergrund gestellte Einfluß des Vereisungsherdes auf den Gesamtorganismus als eine schwere, organische Störungen auslösende Noxe kann für das *Kaninchen ausgeschlossen* werden.

Um so interessanter aber ist es, die pathologisch-anatomischen Befunde der Tiere miteinander zu vergleichen, die ohne und zusätzlich zur ö.K. mit Morphin behandelt worden sind. Der Vergleich der Hirnrinde bei den einzelnen Tieren mit verschiedener Behandlung zeigt, daß im histologischen Strukturbild der Hirnherde nach ö.K. *keine Unterschiede* zwischen den ohne und mit Morphin behandelten Kaninchen bestehen. Auch die Tiere, die infolge der vor der Operation verabfolgten Morphin-injektion epileptische Anfälle erlitten, ließen keine Abweichung von dem feingeweblichen Bilde erkennen, das für einen Hirngewebsschaden nach ö.K. typisch ist.

Eine sehr auffällige Beobachtung, die im Schrifttum noch nicht erwähnt worden ist, machten wir bei den Hirnen von insgesamt 11 Kaninchen. Hier fand sich in der weißen Substanz des gesamten Gehirns eine grobwanige Auflockerung der Grundsubstanz, die schon mit bloßem Auge erkennbar ist. Man sieht, daß nicht nur in der vereisten, sondern auch in der kontralateralen Hemisphäre die Markscheiden auseinander gedrängt sind und große, zumeist runde bis ovale Hohlräume umgeben, deren Inhalt mit keiner der geläufigen Färbemethoden dargestellt werden konnte. Die die großen Hohlräume umgebenden Markscheiden sind über diesen Räumen oft ausgespannt. Es handelt sich bei diesem Befund um einen typischen *Status spongiosus des Marks*.

Ergänzend zu dieser Feststellung sei bemerkt, daß dieser sich ausnahmslos im Mark beider Hemisphären etablierende *Status spongiosus abzugrenzen* ist von einer anderen Form des *Status spongiosus*, die vorübergehend in den *Hirnherden* nach ö.K. zu beobachten ist. Hierüber wird an anderer Stelle ausführlich berichtet werden.

Die merkwürdigen Befunde eines *Status spongiosus* innerhalb der gesamten weißen Substanz des Großhirns wurden nur bei Tieren gefunden, die mit *Morphium zusätzlich zur ö.K.* behandelt worden waren. Somit lassen 11 von den insgesamt 15 mit Morphin behandelten Kaninchen diese Veränderungen erkennen (= 73%!). Von diesen 11 Tieren wiesen nur 4 Krämpfe auf, während die übrigen Kaninchen die Operation trotz zusätzlicher Morphingabe ohne Allgemeinerscheinungen überstanden hatten. Der *Status spongiosus* des Marks bei unseren Tieren hat daher

keine Beziehungen zu den im Anschluß an die Operation beobachteten epileptischen Anfällen.

Der bei den zusätzlich zur ö.K. morphinisierten Kaninchen festgestellte Status spongiosus des Marks wurde erstmalig 2 Tage nach der Operation



Abb. 1. K. 62/1/1. 2 Tage nach der Operation, Morphinumgabe 35 min vor der Operation. Ausgedehnter Status spongiosus der weißen Substanz des gesamten Gehirns. Die Abbildung zeigt die Lücken innerhalb der nichtoperierten Hemisphäre. Markscheidenfärbung nach HEIDENHAIN. Vergrößerung 56 ×

festgestellt (K 62). Ferner waren dieselben Befunde bei einer Überlebensdauer von 31 Tagen (K 91), 233 Tagen (K 69), 300 Tagen (K 90), 303 Tagen (K 74), 355 Tagen (K 66), 377 Tagen (K 68), 427 Tagen (K 70 und K 72) und nach 429 Tagen (K 64 und K 65) zu erheben. Das Auffällige hierbei besteht in dem ausschließlichen Befall der weißen Substanz, und zwar besonders der markscheidenführenden Teile. In den Fällen mit einer Überlebensdauer von über 300 Tagen nimmt die Wabenbildung in den konvexitätsnahen Markpartien bis zum völligen Verschwinden der Waben in diesem Bereich ab. Bei einer Überlebensdauer von über

400 Tagen sind schließlich nur noch die basal gelegenen Markanteile vom Status spongiosus befallen. In allen diesen Fällen besteht eine stärkere Dissoziation der Fasern, so daß durch den Status spongiosus Ausdehnungen der Markscheiden gut zu sehen sind. An einzelnen Stellen jedoch sind deutliche Zerreißungen der Markscheiden zu erkennen, die darauf schließen lassen, daß bei der Entstehung dieses Status spongiosus hier ein stärkerer Druck expansiver Art i.S. eines *Ödems* die entscheidende ursächliche Rolle gespielt hat (siehe Abb. 1 und 2). Gröbere Zellausfälle waren nicht, vereinzelt jedoch kleine Gliazellinfiltrate zu erkennen.

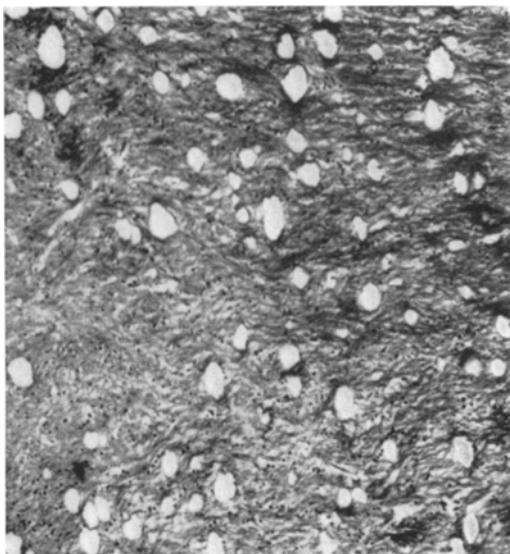


Abb. 2. K 62/1/1. 2 Tage nach der Operation, Morphinumgabe 35 min vor der Operation. Status spongiosus innerhalb der großen Marklager des Gehirns. Markscheidenfärbung nach HEIDENHAIN. Vergrößerung 89×

Es könnte hier der Einwand erhoben werden, daß die beschriebenen Lückenbildungen der Grundsubstanz Kunstprodukte seien, die bei der Zubereitung des Gewebes zur histologischen Untersuchung aufgetreten sind. Da wir jedoch den Status spongiosus der weißen Substanz des Großhirns bei stets gleicher Bearbeitungstechnik weder bei den 45 ohne zusätzliche Morphinumgabe vereisten noch bei den 9 normalen Vergleichstieren, sondern ausschließlich bei den Kaninchen gefunden haben, die zusätzlich zur

ö.K. mit Morphin behandelt worden sind, ist ein *Artefakt* als Ursache für die Entstehung dieser Grundsubstanzveränderung wohl auszuschließen. Die für den Status spongiosus des Menschen charakteristische Vermehrung der Gliafasern war nicht nachzuweisen, da uns trotz mehrfacher Versuche in Übereinstimmung mit anderen Autoren die elektive Darstellung der Gliafasern am *Kaninchengehirn* nicht gelungen ist.

Zusammenfassung

An 60 Tieren (und weiteren 9 zu Kontrollzwecken) wurden die lokalen und allgemeinen Folgen einer örtlichen Kälteeinwirkung auf die Großhirnrinde des Kaninchens untersucht. Die Kälte wurde bei 56 Tieren mittels Kohlensäureschnee und bei 4 Tieren mittels Chloraethylspray erzeugt. 15 der mit Kohlensäureschnee behandelten Kaninchen erhielten zusätzlich zur Operation eine einmalige Injektion von Morphinum hydrochloricum, um die von SPERANSKY bei derartigen kombinierten Versuchen

beim Hunde beobachteten schweren Allgemeinerscheinungen auch beim Kaninchen nachzuprüfen. Über die allgemeinen Folgen einer örtlichen Kälteeinwirkung auf die Großhirnrinde des Kaninchens wird in dieser Arbeit berichtet:

1. Stallinfektionen wurden bei 73 % der Kaninchen festgestellt; sie haben keinen wesentlichen Einfluß auf das Allgemeinbefinden der Tiere.
2. Örtliche Kälteeinwirkung auf die Großhirnrinde hat beim Kaninchen trotz nachfolgender Ausbildung einer Nekrose in diesem Bereich keine allgemeinen Erscheinungen krankhafter Art, wie z. B. Lähmungen, zur Folge. Krampfanfälle wurden bei diesen Tieren niemals beobachtet.
3. Zusätzlich zur Operation mit örtlicher Kälteeinwirkung auf die Großhirnrinde intraglutaeal verabfolgtes Morphin führt beim Kaninchen nur dann — allerdings nicht bei allen Tieren! — zu epileptischen Anfällen vom Jackson-Typ, wenn das Morphin mindestens 35 min vor der Operation injiziert wird. Die Krämpfe treten beim Erwachen der Tiere aus der Narkose auf, häufen sich meist nach 2 Std zu einem Status epilepticus und klingen 3 Std nach der Operation langsam ab. Später auftretende Anfälle wurden nicht beobachtet. Die Tiere wurden alle nach verschieden langer Beobachtungszeit, längstens nach 429 Tagen bei völlig normalem Verhalten getötet.
4. Unterschiede im histologischen Aufbau der Hirnherde nach örtlicher Kälteeinwirkung bei Tieren mit oder ohne zusätzliche Morphingabe waren nicht festzustellen.
5. Bei 73 % der zusätzlich zur Operation mit Morphin behandelten Kaninchen war ein — im Schrifttum noch nicht erwähnter — Status spongiosus des Marks des gesamten Gehirns festzustellen, der bei einer Überlebensdauer von über 300 Tagen im Bereich der konvexitätsnahen Markpartien geringer wurde und nach 400 Tagen nur noch in den basal gelegenen Markanteilen nachzuweisen war. Diese Form des Status spongiosus hat keine Beziehungen zum Auftreten der postoperativen epileptischen Anfälle erkennen lassen. Artefakte als Ursache für die Entstehung dieser Form des Status spongiosus waren auszuschließen, da bei 45 nicht mit Morphin behandelten hirnvereisten Kaninchen diese Grundsubstanzveränderung fehlte.
6. Erscheinungen einer Neurodystrophie i.S. SPERANSKYS waren bei keinem unserer Kaninchen festzustellen.

Literatur

- BARTH, E.: Speranskys Liquorpumpe und ihre therapeutische Anwendung. Dtsch. Gesundheitswesen 5, 392 (1950). — BODECHTEL, G.: Befunde am Zentralnervensystem bei Spätnarkosetodesfällen und bei Todesfällen nach Lumbalanästhesie. Z. Neur. 117, 366 (1928). — Buchbesprechung in Münchn. med. Wschr. 1950, 462. — DÖRING, G.: Neurol. Kongr. Göttingen 1949, zit. nach REITTER u. RITTER. —

FEDOROFF, L. N.: Versuchsmaterial und Methode zur Frage der Genese des epileptischen Anfalls. *Z. exper. Med.* **72**, 72 (1930). — GALKIN, W. S.: Über die Form der Beteiligung der Hirnrinde an der Organisation des epileptischen Anfalls. *Z. exper. Med.* **78**, 527 (1931). — Über den Abbau des Hirngewebes in der Cerebrospinalflüssigkeit. *Z. exper. Med.* **84**, 510 (1932). — GILLMANN, TH., and J. GILLMANN: The value of Speranskys Method of Spinal Pumping in the Treatment of Rheumatic Fever and Rheumatoid Arthritis. *Amer. J. Med. Sci.* **211**, 448 (1946). — HARRER G.: Zur Krankheitslehre Speranskys. *Fortschr. Neur.* **17**, 169 (1949). — HARRER, G. u. MUTSCHLER: Jahresversammlung Dtsch. Psychiater und Neurologen Marburg, 1948. — HENSCHEN, C.: XIV. Kongr. intern. Chir. Ges. Paris 1951, zit. nach REITTER u. RITTER. — HASS, G. M., and C. B. TAYLOR: A quantitative hyperthermal Method for the Production of local Injury of Tissue. *Arch. of Path.* **45**, 563 (1948). — HOCHHAUS, H.: Über Gewebsveränderungen nach lokaler Kälteeinwirkung. *Virchows Arch.* **154**, 320 (1898). — KARTASCHEW, P. N.: Über trophische Störungen bei Erkrankungen peripherer Nerven. *Virchows Arch.* **283**, 58 (1932). — KARTASCHOW, P. N., u. L. M. MATWEWA: Über trophische Störungen bei Schädigung der Zahnnerven. *Virchows Arch.* **286**, 11 (1932). — KLEIN, H. W.: Über Eunarconnarkose beim Kaninchen. *Z. exper. Med.* **99**, 44 (1936). — LEBEDINSKAJA: Zit. nach SPERANSKY. — MARCHAND, F.: Die Kälte als Krankheitsursache. *Hdb. allg. Path.* **I**, 1908, 108. — MARTINI, P.: Buchbesprechung in *Dtsch. med. Wschr.* **1951**, 286. — NATORP, W.: Von RICKER zu SPERANSKY. *Med. Klinik* **1949**, 1351 und 1383. — NONNENBRUCH, W.: Neuralpathologie. *Ärzt. Wschr.* **1947**, 1089. — OPENCHOWSKY: Zit. nach SPERANSKY. — PETTE, H.: Was sagt die klinische Neurologie zu den Lehren SPERANSKYS? *Dtsch. med. Wschr.* **1950**, 1459. — RAHN, J.: Über Lungenblutungen nach örtlicher Kälteeinwirkung oder Verletzung der Großhirnrinde des Kaninchens. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* **45**, 236 (1956). — REITTER, H., u. R. RITTER: Zur Erzeugung der sog. neuralen Dystrophie nach A. D. SPERANSKY. *Z. exper. Med.* **119**, 559 (1952). — *Resolution der Moskauer Gesellschaft der pathologischen Anatomen: Zbl. Path.* **87**, 34 (1951); **99**, (1951). — RICHARDSON: Petersburger Med. *Zschr.* **1871**, 4/5, zit. nach MARCHAND. — RITTER, R., u. H. REITTER: Zur Erzeugung der sog. neuralen Dystrophie nach A. D. SPERANSKY. *Dtsch. Zahn-, Mund- u. Kieferhlkde.* **18**, 1/2, 12 (1953). — v. ROQUES, K. R.: Die Stellung der Heilanästhesie in der Pathologie und Therapie. *Münchn. med. Wschr.* **1940**, 34. — SARRE, H.: Buchbesprechung in *Med. Klin.* **1950**, 1384. — SEIFRIED, O.: Die Krankheiten des Kaninchens. Berlin: Springer, 1937. — SPERANSKY, A. D.: Grundlagen der Theorie der Medizin. Übersetzung ins Deutsche von K. R. v. ROQUES. Berlin: Dr. Saenger, 1950 — TAYLOR, C. B., G. M. HASS and J. E. MALONEY: Relations between Volumes of closed hypothermal cerebral Lesions and Symptoms in Rabbits. *Arch. of Path.* **47**, 450 (1949). — WANKE, R.: Zum Nachweis und zur Auswirkung der traumatischen Hirnstammäsion. *Arch. klin. Chir.* **193**, 676 (1938). — Pathologische Physiologie der frischen geschlossenen Hirnverletzung. Stuttgart: Thieme 1948. — WAWERSIK, FR. u. G. STRUCK: Kritisches zur Neurodystrophielehre Speranskys. *Acta Neurovegetativa (Wien)* **5**, 330 (1953) — WEIR-MITCHELL: Zit. n. MARCHAND.