

(Aus der Psychiatrisch-Neurologischen Universitätsklinik zu Budapest
[Vorstand: Prof. *Karl Schaffer*].)

Über die Wirkung der experimentellen Hyperthermie auf das normale Nervengewebe¹.

Von

Dozent Dr. **Béla Horányi-Hechst.**

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. August 1935.)

Zur Klärung des Wirkungsmechanismus der Fiebertherapie bei verschiedenen zentralen Prozessen wäre es von großer Bedeutung, sämtliche anatomische und physiologische Erscheinungen, die in dem normalen Nervengewebe infolge des Fiebers auftreten, zu erforschen. Betreffs der Wirkung des Fiebers auf das normale menschliche Nervengewebe können wir nur aus den Untersuchungen, die bei Fällen von Hitzschlag ausgeführt wurden (*Rosenblath, Schwab, Stern* u. a.), gewisse Schlüsse ziehen. Die an Hitzschlagfällen gewonnenen Erfahrungen sprechen dafür, daß das Fieber in erster Linie das Gefäßsystem beeinflusst, was unsere vorliegenden experimentellen Untersuchungen bestätigen.

Um dem Verständnis der Wirkung des Fiebers auf das normale Nervengewebe unter verschiedenen Konstellationen näherzutreten, haben wir an Kaninchen experimentelle Untersuchungen ausgeführt. In der uns zugänglichen Literatur fanden sich nur wenig einschlägige, zum größten Teil ältere Angaben, deren wichtigste wir an den entsprechenden Stellen erwähnen werden. Bei der künstlichen Erzeugung der Hyperthermie haben wir derartige Methoden, bei denen das Verfahren selbst morphologische Veränderungen an den Gewebsbestandteilen des Nervensystems hervorrufen hätte können, vermieden, so wandten wir z. B. keine pyrogenen Stoffe, bakteriellen Infektionen u. dgl. an.

Wir bedienten uns bei unseren Versuchen dreier Methoden. 1. Die Kaninchen wurden im Thermostat von 40—45° mehrere Tage hindurch erwärmt. Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß wir bei unseren Untersuchungen nur diejenigen Tiere verwertet haben, welche wir selbst getötet haben und deren Nervensystem sozusagen lebenswarm fixiert wurde, um postmortale Veränderungen mit Bestimmtheit ausschließen zu können. Dies war um so mehr erforderlich, als die höhere Temperatur die Geschwindigkeit der postmortalen autolytischen Prozesse höchstwahrscheinlich steigert, worauf bereits *Marchand* hingewiesen hat. 2. In den letzten Jahren spielen die Kurzwellen in der Therapie der Geistes- und Nervenkrankheiten eine stets zunehmende Rolle. Es erschien uns deshalb als zweckdienlich, auch diese Methode bei unseren Versuchen anzuwenden. Doch haben wir mit diesem Verfahren nur orientierende Untersuchungen ausgeführt, da die Kurzwellen außer der fiebererzeugenden auch noch andere biologische Wirkungen ausüben. Außerdem haben *Horn, Kauders* und *Liebesny* die Wirkung der Kurzwellen auf das Nervensystem

¹ Nach einem an der 13. Jahresversammlung der Gesellschaft Ungarischer Psychiater gehaltenen Vortrag.

des Kaninchens vor kurzer Zeit studiert. 3. Am umfangreichsten haben wir die parenterale Fiebererzeugung mittels Pyrago (ein dem Pyrifer analoges ungarisches Mittel) benutzt; mit Milch konnten wir bei Kaninchen selbst mit großen Dosen keine erwähnenswerte Temperatursteigerung erzielen. Es wurden stets große Dosen (0,40—0,50) von Pyrago verabreicht, da bei Kaninchen nach unseren Erfahrungen nur mit derartig großen Dosen eine Temperatursteigerung von 1—1,5° zu erreichen war. Wir verabreichten den Kaninchen verschieden lange Zeit hindurch täglich eine Pyragoinjektion; die kürzeste Behandlung belief sich auf 2, die längste auf 28 Injektionen. Auf dem Höhepunkt der Hyperthermie haben wir einmal kurzdauernde Krämpfe gesehen, die Kaninchen haben nach einigen Pyragoinjektionen schlechter gefressen; davon abgesehen, haben wir bei keinem unserer Kaninchen Komplikationen, die die Beurteilung des histopathologischen Bildes erschwert hätten, beobachtet.

Bei unseren Versuchen beschäftigten uns folgende *Fragestellungen*: 1. Vor allem haben wir die durch Hyperthermie verursachten histologischen Veränderungen der einzelnen Gewebelemente des Zentralnervensystems (Nervenzelle, Neurogliaapparat usw.) studiert. Dadurch hofften wir eine vergleichend-histologische Grundlage für jene Untersuchungen zu schaffen, die die Wirkung des Fiebers auf das kranke Zentralgewebe zu klären bestrebt sind. 2. Wie beeinflusst die Hyperthermie die durch ein beliebiges Trauma hervorgerufenen reaktiven Vorgänge im Zentralnervensystem? Mit diesen Untersuchungen möchten wir zur Konstitutionspathologie des Zentralnervensystems, ein verhältnismäßig vernachlässigtes Gebiet der Nervenpathologie, einige Beiträge zu liefern, da wir bei diesen Versuchen die durch das gleiche Trauma unter verschiedenen inneren Milieubedingungen entfalteten reaktiven Veränderungen beobachten konnten. Wir haben uns folgender Methode bedient: Bei Kaninchen, von welchen die eine Serie täglich Pyrago bekommen hat, die andere Serie dagegen — unter den gleichen äußeren Lebensbedingungen gehalten — nicht, haben wir mittels einer Nadel womöglich an der gleichen Stelle des Gehirns ein Trauma gesetzt. Nach bestimmten Abständen wurden die Kaninchen getötet, und es wurde untersucht, ob in den reaktiven Vorgängen der hyperthermischen und der nichtbehandelten Tiere ein Unterschied festzustellen ist? Die Erfahrungen, nach welchen die Fiebertherapie bei Paralyse den Verlauf der entzündlichen Prozesse beeinflussen vermag, geben dieser Fragestellung eine gewisse Bedeutung. 3. Unsere letzte Fragestellung war, ob eine längerdauernde Fieberbehandlung histologische Veränderungen in der sog. Pia-glialmembran (*Schaltenbrand* und *Bailey*) hervorrufen und die Permeabilität der sog. Blut-Gehirnschranke semikolloidalen saueren Farbstoffen gegenüber (z. B. Trypanblau) steigern kann. Diese Fragestellung schien uns deshalb von Bedeutung zu sein, weil manche Autoren die Wirkung der Fiebertherapie in einer Steigerung der Permeabilität der Blut-Gehirnschranke erblicken, dadurch sollen immunbiologische Stoffe — normalerweise im Gehirn nur äußerst spärlich vorhanden — in größerer Menge in das Zentralnervensystem gelangen.

Bevor wir zur Schilderung unserer Ergebnisse übergehen, seien uns zwei Bemerkungen erlaubt. 1. Bei der Beurteilung des histopathologischen Bildes waren wir uns stets der Möglichkeit einer sog. Spontanencephalitis bewußt, dies um so mehr, da wir bei unseren Versuchen uns ausschließlich Kaninchen bedienten, bei welcher Tierart bekannterweise die Spontanencephalitis eine häufige Erscheinung ist. Wir haben deshalb nur diejenigen Veränderungen als durch die Hyperthermie hervorgerufen betrachtet, die fast bei allen behandelten Tieren anzutreffen waren. 2. Die Ergebnisse der tierexperimentellen Untersuchungen sind nur mit der größten Vorsicht zur Klärung von Problemen der menschlichen Pathologie heranzuziehen. Wir beschränken uns deshalb einfach auf die Wiedergabe unserer Befunde. Zwecks Raumersparnis werden wir keine ausführlichen Versuchsprotokolle mitteilen.

I. Morphologische Veränderungen der Gewebsbestandteile des Zentralnervensystems auf die Wirkung der experimentellen Hyperthermie.

A. *Mesodermale Elemente.* Die häufigsten Veränderungen stellten, wie immer wir auch die Hyperthermie erzeugt haben, *Zirkulationsstörungen* dar.

Sowohl die Gefäße der weichen Hirnhäute wie auch die des Nervenparenchyms waren selbst nach 2—3 Pyragoinjektionen strotzend mit roten Blutkörperchen gefüllt (Erythrostate); stellenweise enthielten die Capillaren hauptsächlich weiße Blutkörperchen (Leukostase). Thrombotische Vorgänge haben wir niemals beobachtet. Insbesondere waren in den weichen Hirnhäuten Blutungen von großer Ausdehnung zu beobachten, doch kamen umschriebene Blutungen auch im Parenchym zur Sicht. Was die Pathogenese dieser Blutungen angeht, so waren in den meisten Fällen keine Wandrisse an den Gefäßen zu finden; in diesen Fällen kamen die Blutungen offenbar per diapedesin zustande. Bei einigen, mit Pyrago längere Zeit hindurch behandelten Kaninchen kamen auch Wandrisse an den kleinen Arterien zur Beobachtung. Von den Gefäßwandelementen zeigten nur die Endothelzellen bei länger behandelten Tieren leichte degenerative Veränderungen in Form von Aufblähung bzw. Schrumpfung, hie und da beobachteten wir auch degenerative Verfettung. Die Endothelveränderungen waren im allgemeinen um so ausgesprochenener, je länger das Tier behandelt wurde. Das subendotheliale Bindegewebe war in keinem Falle gewuchert. Die Membrana elastica interna bot selbst an den Stellen der Wandrisse keine degenerativen Veränderungen dar, d. h. die Wandrisse sind nicht infolge von primären Gefäßwandveränderungen, sondern offenbar infolge von plötzlichen Zirkulationsstörungen zustande gekommen. Media und Adventitia waren in keinem Falle pathologisch verändert. In der Umgebung der Blutungen — sowohl in den weichen Hirnhäuten wie auch im Nervenparenchym — waren bei den länger behandelten Tieren reaktive Vorgänge seitens des gliösen bzw. mesenchymalen Apparates zu sehen (hypertrophische Mikro- und Makrogliazellen, mäßige Wucherung der sog. *Wohllwillschen* großen Meningealzellen usw.). Nach 6—8 Tagen waren auch siderophore Zellen um die Blutungen herum zu finden. Auf die Bildungszeit der Eisenabbauprodukte scheint die Hyperthermie keinen Einfluß zu haben. Es sei noch bemerkt, daß außer dem Nervensystem in der Leber, Milz und Herzmuskel bei unseren Tieren Blutungen zu beobachten waren.

Zusammenfassend kann man auf Grund dieser Erfahrungen sagen, daß die Hyperthermie im Zentralnervensystem eine Vasoparalyse (Ery-

thro- und Leukostase, Blutungen) hervorruft. Bei Anwendung der *Rickerschen* relationspathologischen Gedankengänge scheint die Hyperthermie in erster Linie auf das sog. Strombahnnervensystem eine Wirkung auszuüben. In der Pathogenese der erwähnten Endotheldegeneration spielen höchstwahrscheinlich die wiederholt aufgetretenen funktionellen Zirkulationsstörungen die wichtigste Rolle, haben doch die experimentellen Untersuchungen der *Rickerschen* Schule nachgewiesen, daß funktionelle Zirkulationsstörungen auf sekundäre Weise zu anatomischen Veränderungen an den Gefäßwandelementen führen können. Naturgemäß kann eine direkte Wirkung der Hyperthermie auf die Endothelzellen auch nicht ausgeschlossen werden. Diesen Erfahrungen kommt in der Pathogenese der bei Paralyse nach Malariakur häufig zu beobachtenden Blutungen eine gewisse Bedeutung zu. Die Autoren führen diese Blutungen teils auf die durch die Malaria hervorgerufenen Gefäßwandveränderungen, teils auf die Verlegung der Capillaren mittels Malariaplasmodien zurück. Nach unseren experimentellen Erfahrungen kann die Hyperthermie an sich zu Blutungen im Zentralnervensystem führen. Als negativen Befund möchten wir das völlige Fehlen von entzündlich-infiltrativen Erscheinungen betonen. An den Blutelementen haben wir keine Veränderungen beobachtet, die auf eine direkte Wirkung der Hyperthermie zurückzuführen wären. Die bei unseren Versuchen erzielten Temperaturen waren dazu offenbar zu niedrig; nach den bekannten Untersuchungen von *Schultze* stellt sich z. B. die sog. Wärmestarre der weißen Blutkörperchen erst bei 50° ein.

Bei den mesodermalen Elementen wollen wir kurz auch die durch Hyperthermie hervorgerufenen Veränderungen der *Mikroglia* besprechen; die Mikrogliazellen sind nach den Untersuchungen von *Hortega*, *Costero*, *Belezky*, *v. Sántha*, *Juba* u. a. mesodermale Abkömmlinge. Hier sei auf die Beobachtungen von *Meduna* erinnert. Er konnte bei erwärmten Kaninchen an den Mikrogliazellen selbständige, von den Nervenzellerkrankungen unabhängige, auf die direkte Wirkung der Hyperthermie zurückzuführende Veränderungen (degenerative Atrophie) beobachten; *Meduna* nannte diese Veränderungen „Eigenerkrankung der Mikroglia“ im Sinne *Schaffers*. Wir können die Beobachtungen von *Meduna* bestätigen. Es ließen sich bei unseren erwärmten bzw. mit Pyrago behandelten Kaninchen degenerative Veränderungen (wie fein- und grobkörniger Zerfall, lokale Aufblähungen der Fortsätze usw.) nicht nur an den peri-, sondern auch an den intercellulären Mikrogliazellen nachweisen; die letzteren Veränderungen möchten wir mit *Meduna* als eine primäre Erscheinung betrachten. Bei den längere Zeit hindurch mit Pyrago behandelten Kaninchen haben wir außerdem auch hyperplastische Erscheinungen in Form von amitotischen Kernteilungsfiguren an den Mikrogliazellen gesehen, d. h. die Hyperthermie steigert die Proliferations-tendenz der Mikroglia.

B. Ektodermale Elemente. a) Nervenzellen. Diese wiesen sowohl bei den im Thermostat erwärmten wie auch bei den mit Pyrago behandelten (wenigstens 4 Injektionen) Kaninchen größtenteils das Bild der *Nissl*-schen „akuten Zellerkrankung“ auf.

Der Nervenzellkörper war gar nicht oder jedenfalls nur mäßig geschwollen, die Tigroidstruktur staubartig zerfallen, die Kernmembran verdünnt, die Zellfortsätze auf langer Strecke sichtbar usw. Diese Zellveränderungsform war in jedem Teil des Zentralnervensystems anzutreffen. Die Zahl bzw. die Schwere der Zellveränderungen war bei den länger behandelten Tieren im allgemeinen größer, doch war in dieser Hinsicht keine strenge Übereinstimmung festzustellen.

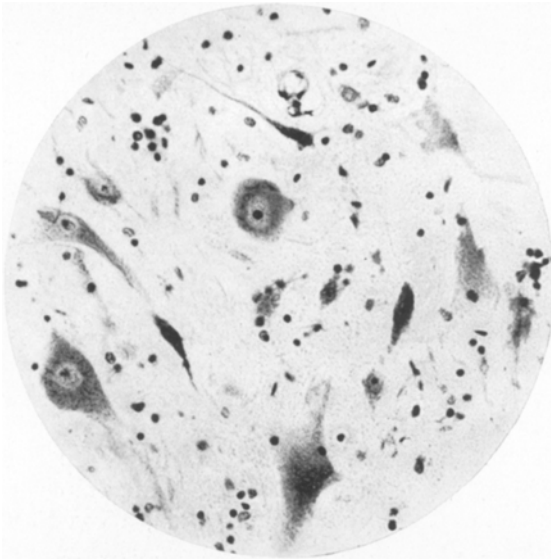


Abb. 1. Akute und atrophisch-sklerotische Erkrankung der großen motorischen Vorderhornzellen. 17 Pyragoinjektionen. *Nissl*-Bild, Vergr. 400 \times .

So haben wir z. B. bei einem Kaninchen, welches nur 9 Pyragoinjektionen bekommen hat, schwerer veränderte Nervenzellen gesehen als bei anderen Kaninchen mit 15—18 Injektionen. Bei einigen länger behandelten Kaninchen fanden sich neben den „akut“ erkrankten auch „schwer“ veränderte Nervenzellen in verschiedenen Stadien des Prozesses; in der Umgebung solcher Nervenzellen waren regressiv veränderte Gliazellen zu sehen. Einfache Zellsklerosen waren auch zu beobachten, doch möchten wir auf Grund der Untersuchungen von *Scharrer* diese Zellveränderungsform in dem tierischen Nervensystem als Artefakta auffassen, zumal sie nicht mit gliösen Begleiterscheinungen einhergehen. In einigen Fällen sahen wir in dem Vorderhorn neben akut veränderten mehrere atrophisch-sklerotische Nervenzellen mit Inkrustation der pericellulären Gliastrukturen (s. Abb. 1). Es waren in dem Verhalten der Nervenzellen der Hyperthermie gegenüber zwischen den verschiedenen Teilen des Zentralnervensystems keine wesentlicheren Unterschiede nachzuweisen. Soviel ließ sich allerdings feststellen, daß am meisten noch der Sehhügel, einige Teile des Mittelhirns und in einigen Fällen das Vorderhorn des Rückenmarks geschädigt waren. Im Ammonshorn fanden sich auch in den Fällen keine Zellausfälle, bei welchen Krämpfe zu beobachten waren. Auffallender-

weise zeigten die *Purkinjeschen* Zellen eine verhältnismäßig kleine Labilität: nur selten sind wir mit Sicherheit als pathologisch anzusprechenden Bildern an den *Purkinjeschen* Zellen begegnet. Die beschriebenen Zellveränderungen haben in keinem Falle zu Ausfällen geführt.

Wie erwähnt, war die häufigste Zellveränderungsform bei unseren Versuchen die akute Zellerkrankung *Nissls*. Auch *Goldscheider* und *Flatau*, *Omorokow*, *Meduna* fanden bei mäßiger Erwärmung der Kaninchen hauptsächlich „akut“ erkrankte Nervenzellen; bei höheren Temperaturen oder bei mäßigem aber längere Zeit hindurch bestandenem Temperaturanstieg treten nach den Erfahrungen von *Omorokow*, *Meduna* und uns größtenteils „schwere“ Zellveränderungsformen auf. Es hat den Anschein, als ob die Nervenzellen des Kaninchen-nervensystems auf Hyperthermie, wenigstens in der Mehrzahl der Fälle, mit einer bestimmten Reaktionsform, d. h. der akuten Zellerkrankung, reagieren. Bekanntlich gibt es keine direkten Beziehungen zwischen Noxe und Zellveränderungsform. Nach den ebenerwähnten Erfahrungen scheint, daß es Ausnahmen von dieser Regel gibt: die Hyperthermie ruft an den Nervenzellen des Kaninchens fast ausnahmslos die akute Zellerkrankung hervor. Diese Erfahrung ist vom allgemein-neurohistologischen Standpunkt aus von gewisser Bedeutung.

Weder die beobachteten „akuten“ noch die „schweren“ Zellveränderungen sind bei unseren Versuchen mit Lipoidose einhergegangen: es fanden sich in den Nervenzellen gar keine oder nur wenige scharlachfärbbare Körner; selbst bei den am längsten behandelten Tieren enthielten die Nervenzellen nur mäßige Mengen von lipoiden Stoffen. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß die tierischen Nervenzellen nach allgemeinen Erfahrungen (*Stief*, *Tokay*, *Hechst* u. a.) keine Neigung zur Verfettung haben.

Die beschriebenen Zellveränderungen riefen seitens des gliösen Apparates nur geringfügige reaktive Veränderungen hervor. Um die „akut“ erkrankten Nervenzellen herum waren geschwollene Mikro- und Oligodendrogliazellen zu finden, hie und da mit Umklammerungserscheinungen. Um die „schwer“ veränderten Nervenzellen herum sahen wir geschrumpfte, dunkelgefärbte Gliakerne; typische amöboide Gliazellen waren nur selten anzutreffen, zumeist kamen nur die sog. präamöboide Formen zur Sicht.

b) Die *Markscheiden* wie auch die *extracellulären Fibrillen* zeigten bei unseren Versuchen große Widerstandsfähigkeit der Hyperthermie gegenüber: wir haben niemals Markscheiden- oder Axonveränderungen gesehen. Im Gegensatz hierzu waren an dem intracellulären Fibrillennetzwerk verhältnismäßig früh, bereits nach 6—8 Pyragoinjektionen, degenerative Erscheinungen (körniger Zerfall) zu beobachten.

c) Die *Makrogliazellen* wiesen wenig Pathologisches auf. Nur bei einigen länger behandelten Kaninchen boten die Makrogliazellen leichte degenerative Veränderungen, wie lokale Aufblähung der Fortsätze,

Vakuolenbildung im Protoplasmakörper dar; klastodendrotischen Erscheinungen sind wir nur äußerst selten begegnet. Im allgemeinen waren die Veränderungen der Makroglia in der grauen Substanz etwas ausgeprägter als im Mark. Als ein verhältnismäßig häufiger Befund ist die diffuse Blähung der vasculären Fortsätze und der Endfüße zu nennen (s. Abb. 2): während die anderen Fortsätze normale Breite aufwiesen, waren die zum Gefäße ziehenden Fortsätze geschwollen und auch die sich der Gefäßwand anschmiegenden Endfüße sind gebläht. In Anbetracht dessen, daß die Makrogliazellen nach den Untersuchungen von *Cajal*,

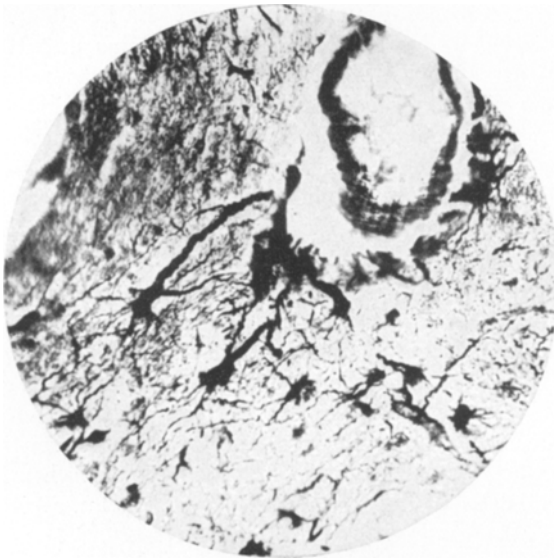


Abb. 2. Diffuse Auftreibung der vasculären Fortsätze der Makrogliazellen.
Cajals Gold-Sublimatmethode. Vergr. 400 ×.

Schaffer, Bielschowsky u. a. ein für den Stoffwechsel der Nervenzellen wichtiges Kanalsystem zwischen Gefäße und Nervenzelle darstellen, sind die beschriebenen Anschwellungen der vasculären Fortsätze vielleicht als der morphologische Ausdruck des gesteigerten Stoffwechsels aufzufassen. Weder in dem gliösen noch in dem bindegewebigen Anteil der sog. Pialembran (*Schaltenbrand* und *Bailey*) haben wir infolge der Hyperthermie degenerative Veränderungen beobachtet.

d) *Die Oligodendrogliazellen* haben — abgesehen von den Veränderungen der Satelliten in der Umgebung der akut bzw. schwererkrankten Nervenzellen — wenig Pathologisches dargeboten. Bei einigen lange Zeit hindurch mit Pyrago behandelten Tieren zeigten die Oligogliazellen fast überall im Zentralnervensystem Schwellungserscheinungen (akute Schwellung *Penfields*): sowohl der Protoplasmakörper wie auch die Fortsätze

zeigten diffuse und lokale Blähungen, ohne in dem Protoplasmakörper pathologische Stoffe nachweisen zu können.

II. Die Wirkung der Hyperthermie auf die durch eine Verletzung hervorgerufenen reaktiven Vorgänge des Zentralnervensystems.

Die Bedeutung dieser Fragestellung und die von uns angewandte Methode haben wir oben besprochen, hier können wir uns auf die Mitteilung unserer Ergebnisse beschränken. Vor allem möchten wir erwähnen, daß bei unseren Versuchen der *Abbau der nekrotischen Gewebsmassen*

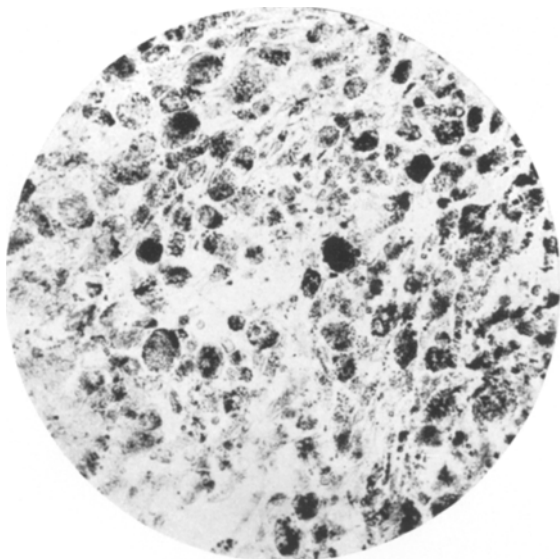


Abb. 3. Gut entwickelte Körnchenzellen in der Umgebung der Verletzung. 4 Tage nach der Verletzung, täglich 0,50 Pyrago. Scharlachfärbung. Vergr. 320 ×.

in scharlachfärbbare Stoffe bei den hyperthermischen Kaninchen etwas schneller vor sich ging als bei den nichtbehandelten. Während bei den nichtbehandelten Tieren 4 Tage nach der Verletzung in deren Umgebung nur wenige gut ausgebildete Körnchenzellen und eher nur Ansätze zur Körnchenzellbildung zu beobachten waren, haben wir bei den hyperthermischen Kaninchen am 4. Tage bereits typische abgerundete Körnchenzellen in großer Menge angetroffen (s. Abb. 3). Die gesteigerte Geschwindigkeit des intracellulären Abbaues der nekrotischen Gewebsmassen ist vielleicht mit dem *van't Hoff'schen* Reaktionsgeschwindigkeitsgesetz zu erklären, nach welchem die Reaktionsgeschwindigkeit aller chemischer und fermentativer Vorgänge von der Temperatur abhängt, indem die Reaktionsgeschwindigkeit mit je 10 Temperaturdifferenz etwa auf das 1—2fache steigt bzw. fällt. Nach unseren experimentellen Erfahrungen verläuft infolge der Wirkung der Hyperthermie nicht nur

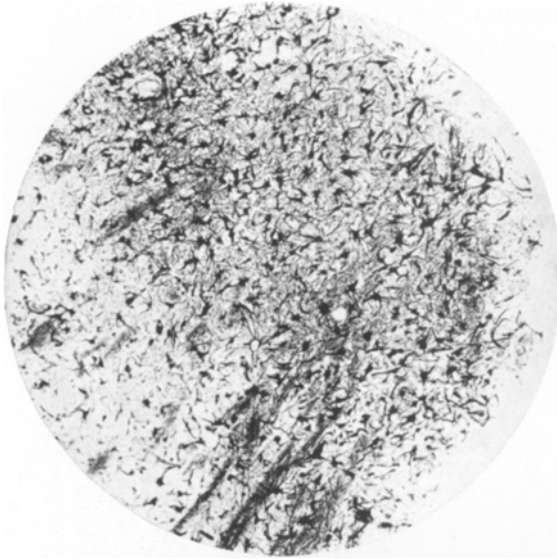


Abb. 4. Dichte Makrogliazone um die Verletzung. 8 Tage nach dem Trauma, keine Fieberbehandlung. Cajals Gold-Sublimatmethode. Vergr. 80 \times .

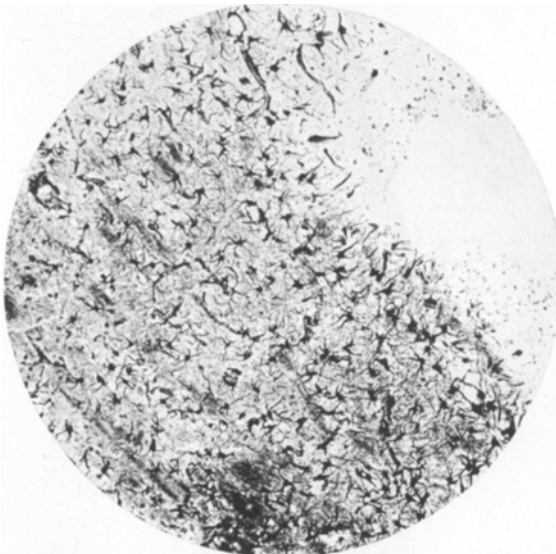


Abb. 5. Die Makrogliazone um die Verletzung bei einem mit Pyrago täglich behandelten Kaninchen (8 Tage, Vergr. wie Abb. 4). Die Makrogliazone ist weniger dicht als bei dem nichtbehandelten Kaninchen (vgl. Abb. 4).

der Abbau, sondern *auch die Abräumung der abgebauten lipoiden Stoffe schneller* als bei normalen Tieren.

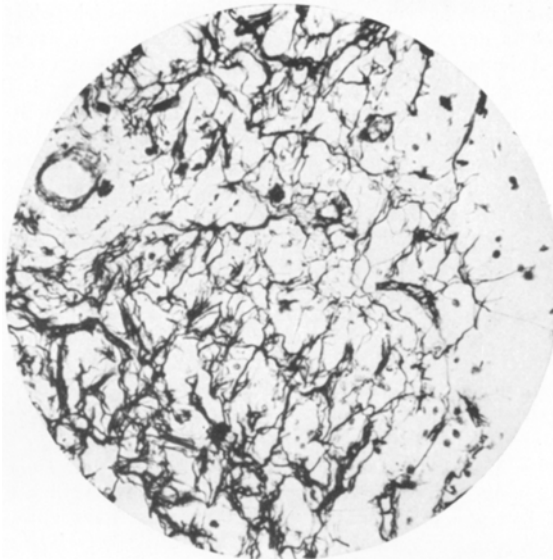


Abb. 6. Neugebildete Bindegewebsfasern in großer Zahl in der Umgebung der Verletzung. Nichtbehandeltes Kaninchen, 10 Tage nach dem Trauma. *Perdrau*-Präparat. Vergr. 320 \times .

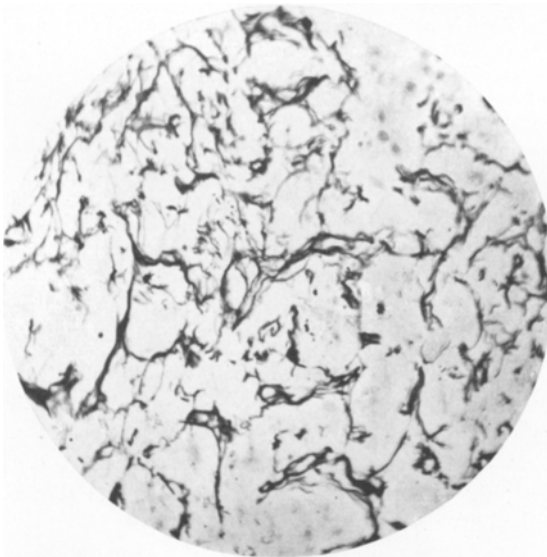


Abb. 7. Neugebildete Bindegewebsfasern in der Umgebung der Verletzung bei einem mit *Pyrago* täglich behandelten Kaninchen. 10 Tage nach dem Trauma, *Perdrau*-Präparat. Vergr. wie bei Abb. 6. Das bindegewebige Fasernetz ist weniger dicht als bei dem nichtbehandelten Kaninchen (vgl. mit Abb. 6).

Bei den behandelten Kaninchen fand sich der Hauptteil der lipoiden Abbau-
stoffe am 10.—12. Tage in den perivaskulären Räumen der Gefäße der Umgebung,

während die Körnchenzellen zum selben Zeitpunkt bei den nichtbehandelten Tieren größtenteils noch in der Nähe der Verletzung, frei im Gewebe lagen. Wir haben keine sicheren Anhaltspunkte zur Erklärung dieser Steigerung der Abräumung in unseren Bildern gefunden. Es ist zur Zeit noch keine Einigkeit in der Erklärung des Mechanismus der Abräumung erzielt. Es liegen zwei Möglichkeiten vor: 1. Die lipoiden Abbaustoffe gelangen von der Stelle der Nekrose extracellulär ohne aktive Zelltätigkeit, mittels der Gewebssaftströmung in die perivaskulären Räume der umgebenden Gefäße und erst in den perivaskulären Räumen erscheinen sie wieder in histochemisch erfaßbarer Form in Zellen eingeschlossen. Sollte sich diese Ansicht bewahrheiten, so ist auf Grund der obigen Erfahrungen anzunehmen, daß die Hyperthermie die Gewebssaftströmung steigert. 2. Die zweite Möglichkeit ist, daß die in Körnchenzellen aufgenommenen Lipide durch aktive Zellwanderung die perivaskulären Räume erreichen. In diesem Falle würde die Hyperthermie auf die Migrationsfähigkeit der Körnchenzellen fördernd wirken.

Die siderophoren Zellen in der Umgebung der Verletzung sind bei den hyperthermischen Kaninchen nicht früher erschienen als bei den nichtbehandelten, d. h. die Hyperthermie hat bei unseren Versuchen auf die Bildungszeit der Eisenabbauprodukte keine wahrnehmbare Wirkung ausgeübt.

Die Stelle der Verletzung wurde bereits am 2. Tage von einer zellig-hyperplastischen Zone umgeben, die in den ersten Tagen hauptsächlich aus Mikrogliaelementen und Lymphocyten, später größtenteils aus Makrogliazellen bestand. Nach unseren Erfahrungen verlaufen diese *reaktiven Vorgänge infolge der Wirkung der Hyperthermie schneller, und sind mäßiger als bei den nichtbehandelten Tieren*. Bei Hyperthermie verschwinden die hämatogenen Elemente und die Mikrogliazellen schneller von der reaktiven Zone als bei den nichtbehandelten Kaninchen. Die reparatorisch-faserigen Vorgänge seitens des gliösen und bindegewebigen Apparates waren bei den behandelten Kaninchen mäßiger als bei den nichtbehandelten. Bei den nichtbehandelten Tieren war um die nekrotische Stelle herum eine breite dichte Zone aus hypertrophischen protoplasmatischen und faserbildenden Makrogliazellen zu sehen (s. Abb. 4), hingegen bestand diese reaktive Makrogliazone bei den hyperthermischen Kaninchen aus viel weniger Zellen (s. Abb. 5). Dieser Unterschied in der Makrogliareaktion ist vielleicht dadurch zu erklären, daß infolge der Wirkung der Hyperthermie die lipoiden Abbaustoffe — wie erwähnt — schneller von der Stelle der Nekrose abgeräumt werden, und diese lipoiden Abbaustoffe wahrscheinlich einen proliferativen Reiz für die Makroglia bedeuten. Auch bezüglich der reaktiven bindegewebigen Faserbildung war eine ähnliche Erscheinung zu beobachten: während bei den nichtbehandelten Kaninchen die Nekrose von einem ziemlich dichten Wall aus neugebildeten mesenchymalen Fasern umgeben war (s. Abb. 6), fand sich bei den hyperthermischen Tieren eine geringere mesenchymale Faserneubildung statt (s. Abb. 7). Auch die Zahl der beobachteten Capillarsprossen war bei den nichtbehandelten Kaninchen größer als bei den hyperthermischen.

Zusammenfassend: bei Verletzung des Gehirns verlaufen beim Kaninchen die Abbau- und Abräumungsprozesse schneller, die reaktiv-proliferativen Vorgänge in mäßiger Intensität, infolge der Hyperthermie, als bei normalem Tier.

III. Die Wirkung der Hyperthermie auf die Permeabilität der Blut-Gehirnschranke.

Bekannterweise ist die sog. Blut-Gehirnschranke, die nach *Spatz* anatomisch durch die Endothelzellen der Gehirncapillaren dargestellt wird, normalerweise für saure semikolloidale Farbstoffe (z. B. Trypan-

blau) nicht durchlässig¹. Ausgehend von dieser Tatsache behandelten wir Kaninchen 15—20—25 und 30 Tage hindurch täglich mit Pyragoinjektionen. Nach der letzten Pyragoinjektion injizierten wir den Kaninchen intravenös dreimal 10 ccm 1%iger Trypanblaulösung. Nachher wurden die Kaninchen getötet und untersucht, ob der Farbstoff in das Nervenparenchym gelangte. Das Ergebnis war in jedem Falle negativ: die Endothelzellen der Gehirncapillaren waren des öfteren diffusblau gefärbt, das Nervenparenchym selbst war aber in jedem Falle völlig frei von Farbstoff. Daraus geht hervor, daß beim Kaninchen *eine vorausgeschickte Fieberbehandlung die Permeabilität der Blut-Gehirnschranke den sauren semikolloidalen Farbstoffen gegenüber nicht steigert*. Schmidt fand jüngst bei einigen Kaninchen, bei denen die durch Diathermie erreichte Temperatur 53° betrug, das Zentralnervensystem „weitgehend dunkelblau“ gefärbt. Bei unserem Kaninchen war die höchste Temperatur 42,4°; der Unterschied der erzielten Temperaturen kann wohl die verschiedenen Ergebnisse erklären. Die Schmidtschen Versuche lassen sich selbstverständlich nicht auf die menschliche Pathologie übertragen, zumal in der menschlichen Therapie derartig hohe Temperatur wie in den Schmidtschen Versuchen nicht angewendet werden kann. Ähnliche Beobachtungen wie bei Trypanblau erhoben wir betreffs der verschiedenen Salvarsanpräparate: wir fanden Salvarsan mittels der Jancsó'schen Methode sowohl bei den behandelten wie auch bei den nicht-behandelten Kaninchen und Mäusen ausschließlich in den Endothelzellen der Gehirncapillaren, in dem Nervenparenchym niemals. Nach unseren Erfahrungen steigert eine vorausgehende Fieberbehandlung die Permeabilität der Blut-Gehirnschranke beim Kaninchen und bei der Maus den Salvarsanpräparaten gegenüber nicht. Auch diese Befunde gestatten keine weiteren Schlußfolgerungen betreffs der menschlichen Pathologie.

Literaturverzeichnis.

Bethe-Bergmann: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16. — Costero: Z. Neur. **132** (1931). — Dusser de Barenne: Z. Neur. **147** (1932). — Dusser de Barenne and Zimmermann: Arch. of Neur. **33** (1935). — Goldscheider u. Flatau: Normale und pathologische Anatomie des Nervensystems. Berlin 1898. — Hechst: Arch. f. Psychiatr. **99** (1933). — Horn, Kauders u. Liebesny: Wien. klin. Wschr. **1934 I**, 936. — Jancsó: Acta lit. ac scient. univ. hung. Szeged, sectio med., **2** (1928). — Juba: Arch. f. Psychiatr. **101** (1934). — Krehl-Marchand: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 4, Leipzig 1924. — Meduna: Arch. f. Psychiatr. **82** (1927). — Omorokow: Nissls Arbeiten **6**. — Ricker: Sklerose und Hypertonie der innervierten Arterien, Berlin 1927. — Sántha: Arch. f. Psychiatr. **96** (1931). — Sántha u. Juba: Arch. f. Psychiatr. **98** (1933). — Schaltenbrand u. Bailey: J. Psychol. u. Neur. **35** (1928). — Scharrer: Z. Neur. **148** (1933). — Schliephake: Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1235. — Schmidt: Arch. f. Psychiatr. **95** (1930). — Spatz: Arch. f. Psychiatr. **101** (1934). — Stern: Z. Neur. **148** (1933). — Stief u. Tokay: Z. Neur. **139** (1932).

¹ Siehe Spatz' Referat im Arch. f. Psychiatr. **101**, 267 (1934).