

(Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik der Charité, Berlin [Vorstand: Professor Dr. M. de Crinis] und der chemischen Abteilung des Kaiser Wilhelm-Institutes für Hirnforschung [Vorstand: Professor Dr. H. Spatz].)

## Physikalisch-chemische Untersuchungen zur Frage der Hirnvolumsvermehrung (Hirnschwellung und Hirnödem)<sup>1</sup>.

Von

**Helmut Selbach,**

z. Zt. Arzt einer Artillerieabteilung im Felde.

Mit 6 Abbildungen und 6 Tabellen.

(Eingegangen am 12. August 1940.)

Eine vordringliche Fragestellung aus der physikalischen Chemie der Gehirnsubstanz ist die nach der Ursache der Hirnvolumsvermehrung und besonders nach ihrer Abgrenzung als Hirnödem oder Hirnschwellung.

Bei Durchsicht des Schrifttums über diese Vorgänge stellt sich heraus, daß eine klare Abgrenzung bisher nicht erfolgte, daß sogar häufig beide Begriffe für die gleiche Erscheinung angewandt wurden. Bei einer so geringen Differenzierung der Begriffe dürfte eine ursächliche Klärung kaum zu erwarten sein. Es fehlt auch völlig eine klare Unterscheidung, welche Geweusteile der einen oder anderen Veränderung vorwiegend unterliegen und wieweit Wasserbindungen oder kolloide Veränderungen oder beide zusammen den Ausschlag geben; wieweit diese rein örtlich bedingt oder die Folge allgemeiner Schäden des Organismus sind, ist selbst bei gründlichem Eindringen in das vorhandene Schrifttum dieses Teilgebietes kaum zu unterscheiden.

Während die einen Autoren die Zustandsbilder lediglich als gradweise different (*Jaburek, Scheinker*) identifizieren, halten andere sie für völlige Gegensätze (*Reichardt, Fünfgeld, Struve*), und neue Bearbeiter versuchen einen Mittelweg zu beschreiten, indem sie für vitale Volumvermehrungen des Gehirns den Oberbegriff der Hirnquellung einführen wollen, also den eines Zustandsbildes, das uns ebensowenig fest umrissen und physikalisch-chemisch eindeutig bekannt ist (*Riebeling*).

Derartige Unklarheiten in der Begriffsbildung müssen die Arbeit auf diesem Gebiet unnötigerweise erschweren. Läßt man daher für das Hirnödem die in der pathologischen Anatomie und der physikalischen Chemie der Gewebe übliche Definition als einer vorwiegend durch örtliche Kreislaufschäden bedingten Veränderung gelten, so wird man für die Hirnschwellung am besten die von *Reichardt* (1905) geprägte Formel

<sup>1</sup> Eingereicht zur Erlangung des Grades eines Dr. med. habil. in der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin. — Die Untersuchungen wurden mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft) durchgeführt.

solange beibehalten, bis eine umfassendere gefunden ist, und man wird damit nicht nur eine Pflicht der Priorität beachten, sondern einer praktischen Notwendigkeit gerecht. Nach *Reichardt* ist die Hirnschwellung eine Volumvergrößerung der Hirnmasse, die vom Hirnödem streng zu trennen ist und weder durch Hypertrophie, Hyperplasie oder entzündliche Neubildungen, noch durch Hyperämie oder vermehrte freie Flüssigkeit noch durch histologische Befunde allein zu erklären ist. Im Gegensatz zum Ödem mit seiner makroskopisch feuchtblättrigen Schnittfläche und der meist gleichzeitig bestehenden Liquorvermehrung zeigt die Hirnschwellung im makroskopischen Bild folgende Eigenschaften: die Hirnwindungen sind verbreitert und die Furchen verstrichen, die Schnittfläche trocken und klebrig, der Liquor meist verringert, die Blutfüllung herabgesetzt, die Subarachnoidalräume verquollen, die Konsistenz (nach *Reichardt*) meist fest, während sie nach *Neumann* im Gegensatz zu normalen und ödematösen Gehirnen herabgesetzt sein soll, wie er nach Messungen durch Einsenken von Metallkegeln in die Hirnmasse festgestellt hat. Während *Reichardt* den Begriff der Hirnschwellung in die Klinik einführte, hat bereits *Rokitansky* Beobachtungen über Hirnvolumsvermehrungen beschrieben (*de Crinis*), die sich mit den von *Reichardt* untersuchten Zustandsbildern decken, ohne Stellung zur Ätiologie dieser Veränderungen nehmen zu können. Auch heute sind wir über die letzten Ursachen der Entstehung der Hirnschwellung noch auf Vermutungen angewiesen. So denkt *Bergner* in der neuesten Arbeit aus der *Reichardtschen* Schule an Gerinnungsvorgänge durch das vermehrte Eintreten fester Stoffe in gelöster Form in die Hirnsubstanz. Nach *W. Tönnis*, der das bevorzugte Befallensein des Markes bei der Hirnschwellung betont, soll die starke Quellbarkeit der Sphyngomyeline (*B. Tönnis*) eine Rolle spielen. Auch die Frage einer gleichzeitigen intracellulären Wasserbindung, die *Reichardt* in früheren Jahren verantwortlich machen wollte, ist noch nicht entschieden, obgleich vor langer Zeit *Apelt* darauf hingewiesen hat, daß der prozentuale Wassergehalt bei der Hirnschwellung vermindert sein kann. Auch die neuesten Versuche von *Strobel*, der eine Vermehrung der Trockensubstanz (allerdings vor allem in der Rinde und weniger im Mark) für die Hirnschwellung nachgewiesen hat, können hier nicht Klarheit schaffen, weil die von ihm verarbeiteten Gehirne nicht in jeder Beziehung den von *Reichardt* geforderten Voraussetzungen entsprachen.

Mit Sicherheit weist die Ursachenforschung auf diesem Gebiet in die Physik der Zustandsänderungen, der Grenzflächenvorgänge und der Permeabilität und schließlich in das der physikalischen Chemie der Kolloide, und man kann heute nicht mehr sagen, als daß die Hirnschwellung durch zum großen Teil noch unbekannte Schäden am Kolloidzustand der Zelleinschlüsse oder vielleicht vorwiegend der paraplasmatischen Grundsubstanzen des Gehirngewebes bedingt ist.

Eine ersprießliche Weiterarbeit scheint auf zwei Wegen möglich. Einmal wird es nötig sein, eindeutige, nach der *Reichardtschen* Methode zahlenmäßig erfaßte Zustandsbilder chemisch, physikalisch und histologisch unter möglichster Beachtung ihres klinischen Bildes zu untersuchen, eine klare Abgrenzung vom Bilde des Hirnödems aufzufinden oder zu der Erkenntnis zu gelangen, daß hier möglicherweise fließende Übergänge bestehen (s. a. *Perret*). Gleichlaufende Arbeiten müßten versuchen, auf experimentellem Wege Zustandsänderungen der Hirnsubstanz zu erzielen, die in jeder Weise dem *Reichardtschen* Hirnschwellungsbegriff entsprechen. Den hierdurch ermittelten Ergebnissen müßte man auf dem zweiten Wege entgegenkommen. In Modellversuchen an möglichst frischem Gehirngewebe müssen die physikalisch-chemischen Reaktionsweisen insbesondere bei der Wasserbindung und den kolloidalen Veränderungen der Hirnsubstanz geklärt werden. Die dabei gemachten Erfahrungen müssen experimentell auf die künstlich erzeugten Hirnschwellungszustände oder auf die am klinischen Material gefundenen Veränderungen übertragen werden<sup>1</sup>. *Selbach* hat daher in einer früheren Arbeit über die Quellungsfähigkeit der Hirnsubstanz Ergebnisse über die Voraussetzungen der Wasserbindung des Gehirns und diesbezügliche Unterschiede zwischen dem Hirnödem und der Hirnschwellung oder andere ätiologische Vorbedingungen besonders für letztere zu erhalten versucht. Entsprechend den *Schadeschen* Versuchen am Bindegewebe konnte gezeigt werden, daß auch das Hirngewebe sowohl im sauren wie im alkalischen Gebiet Volumvermehrungen mit charakteristischen Unterschieden aufweist. Dabei verläuft für den Bereich des Physiologischen der Anstieg im Sauren etwa um die Hälfte flacher als im Alkalischen ( $p_{\text{H}}$  6,50—7,35 bzw. 7,45—8,90). Außerdem zeigt das Markgewebe einen zeitlich schnelleren Eintritt dieser Veränderungen. Es konnte somit für das Hirngewebe die Gegnerschaft der Säuretheorie von *M. H. Fischer* gegen die Ansichten von *Bauer* und *Ames*, die eine Volumvermehrung nur im Alkalischen wahrhaben wollten, ausgeglichen werden. Als Nebenbefund zeigte sich dabei, daß in beiden  $p_{\text{H}}^+$ -Gebieten diese Volumzunahme nach Ablauf der 4.—7. Stunde, wenn auch nur bis zu einem geringen Teil, wieder zurückging, und zwar im allgemeinen um so stärker, je weiter sich der betreffende  $p_{\text{H}}^+$ -Bereich vom Neutralpunkt entfernt hatte. Es hing demnach die Stärke dieses Vorganges von der Nachgiebigkeit der verwendeten Pufferungsgemische ab und schien im Ausmaß der Entfernung vom Neutralpunkt direkt proportional zu sein.

<sup>1</sup> In diesem Sinne wird in einer Arbeitsgemeinschaft zwischen der Nervenklinik der Charité (Prof. Dr. *de Crinis*) und der Abteilung für Tumorforschung (Prof. Dr. *Tönnis*) am Kaiser Wilhelm-Institut für Hirnforschung, Berlin-Buch (Prof. Dr. *Spatz*) vorgegangen und sind bereits chemische Untersuchungen von *G. E. Perret* und *H. Selbach* über experimentell erzeugte Hirnvolumsveränderungen abgeschlossen worden.

Diese durch das Gewebe selbst bewirkte Verschiebung des Flüssigkeits- $p_{H^+}$  in der Richtung zum Neutralpunkt wurde zum Ausgang neuer Überlegungen. Der genannte Vorgang wurde als Auswirkung eines Schutzmechanismus des Gewebes gewertet, und es wurde die Frage aufgeworfen, ob diese Funktion zahlenmäßig zu erfassen ist und somit zu der Wasseraufnahme im Gewebe in Beziehung gesetzt werden kann. Dabei wurde vorausgesetzt, daß ihr Versagen eine der Bedingungen ist, die zur vermehrten Wasseraufnahme im Gewebe führen. Es war zu erwarten, daß die Bearbeitung dieser Fragestellung weitere Ergebnisse über die Wasserbindung und ihre Voraussetzungen zutage fördern würde, was um so wichtiger erscheint, als wir gerade über diese Beziehungen, wie in der früheren Arbeit bereits dargestellt wurde, nur geringfügige Kenntnisse haben.

Die Fähigkeit, die Wasserstoffionenkonzentration der flüssigen Umgebung in der Richtung zum Neutralpunkt zu verschieben, ist aus der Pflanzenphysiologie und aus Untersuchungen an Tiergewebe unter der Bezeichnung *Neutralisationsfähigkeit* des Gewebes bekannt. *Stiles* und *Jørgensen* (1915) verwandten diese Tatsache im Zusammenhang mit Untersuchungen über das Permeabilitätsproblem; *Gray* (1920) erklärte diese Fähigkeit durch H- bzw. OH-Ionenbindung an der Zelloberfläche im Austausch gegen andere Ionen; *Fleisch* (1921) fand die gleichen Vorgänge im Durchströmungsversuch, bei dem schwach gepufferte alkalische Lösungen mit einem erheblich herabgesetzten Alkalitätsgrad wieder austraten.

*Ellinger* und *Landsberger* (1922) konnten feststellen, daß der  $p_{H^+}$  der Suspensionslösungen für rote Blutkörperchen immer dann verändert wurde, wenn er größer oder kleiner war als 7,25, und daß nach neunmaligem Waschen in der Pufferlösung dieses Regulationsvermögen verloren ging. *Atzler* und *Lehmann* (1922) bestimmten die zahlenmäßige Größe dieses Vorganges und bezeichneten sie als *Pufferungspotenz*, in der sie ein Maß für die Stoffwechselhöhe eines Tieres sahen. Auch konnten sie feststellen, daß der Ablauf der Neutralisation im Sinne der *Newtonischen* Abkühlungsformel vor sich geht. Sie arbeiteten im Durchströmungsversuch durch die hintere Körperhälfte des Kaninchens. Versuche am Gewebe selbst machten zuerst *Gellhorn* und *Weidling* (1925). Sie fanden für Muskulatur eine deutliche Abhängigkeit der Neutralisationsfähigkeit von Versuchsdauer, Temperatur, Entfernung vom Neutralpunkt, Erhaltensein der Gewebsstruktur, Alterung des Gewebes und seiner Vorbehandlung. Auffallend war auch die Feststellung, daß die Bedingungen für die Geschwindigkeit der Neutralisationsregulation durchaus denen für die Permeabilität entsprechen, so daß ihr Verlauf geradezu als Maß für diese angesehen werden kann. In Quellungsversuchen am Muskel konnte *Gellhorn* (1926) außerdem zeigen, daß Neutralisation, Quellung und Pufferungsgrad der Lösung in Beziehung

zueinander stehen. Ähnliche regulatorische Fähigkeiten konnte Ülehra (1928) am Succulentengewebe nachweisen.

Wir dürfen mit Gellhorn (1927) in der Neutralisationsfähigkeit des Gewebes eine vitale Grundfunktion des Protoplasmas sehen und annehmen, daß wir bei einem weiteren Studium dieser Verhältnisse auch in Richtung auf andere physikalisch-chemische Fragestellungen, so z. B. zum Permeabilitätsproblem, einen Beitrag liefern können.

Im Anschluß an die Arbeit über den Einfluß des  $p_{H^+}$  auf die Quellungs-fähigkeit des Hirngewebes kam es nun darauf an, die Neutralisations-fähigkeit von Mark und Rinde im Vergleich zu der anderer Organe unter verschiedenen Bedingungen zu untersuchen und festzustellen, welchen Regelmäßigkeiten sie unterliegt und ob Unterschiede im physikalisch-chemischen Verhalten von Mark und Rinde auftreten, die zu ihrem verschiedenen Quellungsverhalten in Beziehung zu setzen sind.

#### Versuchsanordnung.

Es wurde der Verlauf der Neutralisationsfähigkeit von Gehirn, Leber, Niere und Muskel (Kaninchen) fortlaufend elektrometrisch gemessen, und zwar einmal in schwach gepufferten Lösungen, wobei die Veränderungen in Lösungen verschiedener Anfangs- $p_{H^+}$  verglichen wurden ( $p_{H^+} 8,50 : 8,10$  und  $p_{H^+} 4,80 : 5,40$ ) und zum anderen in Phosphatlösungen mit einem  $p_{H^+}$  von 8,50 bzw. 4,80, und zwar unter anderem

$p_{H^+}$	ccm	
	m/15	
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>
8,50	9,85	0,15 ( $\times 3$ )
8,10	9,60	0,40 ( $\times 3$ )
5,40	0,25	9,75 ( $\times 3$ )
4,80	0,05	9,95 ( $\times 3$ )

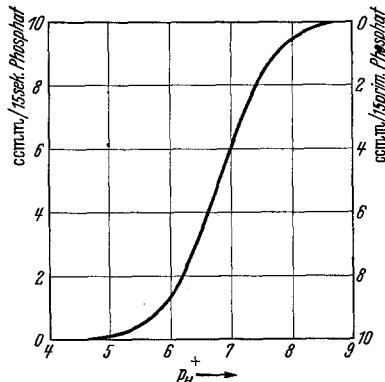


Abb. 1.

nach Narkosevorbereitung bzw. nach Einwirkung von 1/1000 KCN-Lösung. Die  $p_{H^+}$ -Bereiche sind in Abb. 1 auf dem Pufferdiagramm nach Sörensen eingezeichnet. Verwendet wurden 15  $\frac{1}{2}$ - bzw.  $\frac{3}{4}$ jährige graue Kaninchen aus 4 Würfen, die in Vorversuchen von 3 Wochen bei gleicher Nahrung und gleichen äußeren Bedingungen gehalten wurden. Ihr Blut- $P_{H^+}$  betrug bei Grünfutter 7,20—7,30. Getötet wurden die Tiere nach kurzer Ätherbetäubung<sup>1</sup> durch Nackenschlag zwischen 9 und

<sup>1</sup> Die Auswertung bezieht sich demnach auf Versuchsergebnisse an kurz narkotisierten Tieren, wobei vorerst offen bleiben soll, ob selbst diese geringen eingearbeiteten Äthermengen schon einen merkbaren Einfluß auf die Neutralisationsfähigkeit der Gewebe ausüben.

10 Uhr vormittags, um durch die Nahrungsaufnahme bedingte gleiche Verhältnisse in dem Blut- $p_H^+$  anzutreffen. Die Organe wurden anschließend steril entnommen und aus ihnen gleich große Stücke herausgestanzt und sogleich in die vorbereiteten und geeichten Lösungen eingelegt, so daß die Zeitdauer von der Tötung des Tieres bis zum Versuchsbeginn durchschnittlich nie mehr als 10 Min. betrug. Die schwach gepufferten Lösungen waren nach Angaben von Sörensen hergestellt aus Mischungen von primärer m/15 Kaliumphosphat- und sekundärer m/15 Natriumphosphatlösung nach den bei Abb. 1 angegebenen Mischungsverhältnissen. Die Lösungsmenge im einzelnen Jenaer Becherglas betrug 30 ccm, die Durchschnittstemperatur 19,5° C. Es wurde absichtlich ein  $p_H^+$ -Bereich gewählt, in dem nach früheren Versuchen ein ähnlicher Grad der Volumvermehrung im Sauren wie im Alkalischen für das Hirngewebe festgestellt war. Die Pufferung der Versuchslösungen mit einem  $p_H^+$  von 8,50 bzw. 4,80 war so gering, daß man sie ungepufferten Lösungen gleichsetzen kann. Die Veränderungen in der Wasserstoffionenkonzentration wurden nunmehr in der 4., 8., 12. und 22., sowie in der 24., 36. und 48. Stunde post mortem elektrometrisch mit dem Lautenschlägerschen Ionometer (Kompensationspotentiometer) verfolgt. Zu jeder Messung wurden nicht mehr als 0,5—1 ccm Lösung benötigt, so daß eine Beeinflussung der Ergebnisse durch starke Abnahme der Lösungsmenge nicht eintreten konnte. Gearbeitet wurde bei Zimmertemperatur in gemäßigter Jahreszeit und bei gleichmäßigem Streulicht. Die Narkose wurde mit Äther puriss. pro narcosi Bayer durchgeführt, wovon die entsprechenden, fast gleichgewichtigen Tiere je 50 ccm zur Inhalation in Glastopfmaske usque ad finem vorgehalten bekamen. Bei einer weiteren Tiergruppe wurden die Organstückchen vor dem Einbringen in die Untersuchungslösung für die Dauer von 30 Sekunden (Stoppuhr) in 1/1000 KCN-Lösung gehalten.

#### Fehlerquellen.

Fehlermöglichkeiten, die im Tiermaterial oder im Verlauf der Untersuchungen in Erscheinung treten konnten, wurden, wie oben und in der früheren Arbeit erwähnt, weitgehend ausgeschaltet; statt dessen mußten aber die Veränderungen mit in den Kauf genommen werden, die durch die Herausnahme der Organstücke aus dem Gewebsverband bedingt sind. Der Wegfall der Gewebsspannung, des osmotisch-onkotischen Gegenspiels, der Körpertemperatur sowie der mit frischem Sauerstoff durchströmenden Flüssigkeit wurden in der früheren Arbeit in ihren Auswirkungen bereits gewürdigt, und es wurde der Schluß gezogen, daß infolge dieser Verhältnisse die zu untersuchenden Vorgänge *in vitro* ausgeprägter faßbar und darstellbar werden. Daß die mit dem Einlegen in flüssiges Medium auftretende Erhöhung der Quellungsbereitschaft der Neutralisationsfähigkeit gleichsinnig ist, wurde an Hand der

Arbeitsergebnisse *Gellhorns* (1926) bereits erwähnt, der unter anderem auch für den bestehenden Sauerstoffmangel eine reversible Permeabilitäts-erhöhung und damit Steigerung der zu untersuchenden Abläufe gelten läßt. Geringfügigen Änderungen des Lösungs- $p_{\text{H}}^+$  durch die Einwirkung der atmosphärischen Luft (die in Leerversuchen für die verwendeten  $p_{\text{H}}^+$ -Bereiche festgestellt waren) wurde durch 12ständiges Offenstehenlassen der Lösungen (unter Staubschutz) vor Versuchsbeginn entgegengewirkt.

### Berechnung.

Die Abb. 2 und 3 ersetzen die entsprechenden Wertetabellen, da jeder Punkt der Kurven sich bis zur zweiten Stelle hinter dem Komma ablesen läßt. Jeder einzelne Wert wurde als Mittelwert auf folgende Weise bestimmt: einmal wurde bei den einzelnen elektrometrischen Messungen so oft neu kompensiert, bis eine Übereinstimmung von mindestens 3 Werten erreicht war, außerdem wurde zu jedem Organstück in gleicher Lösung eine Parallelbestimmung mit einem unmittelbar benachbarten Organstück vorgenommen und der Mittelwert aus beiden Ergebnissen nur dann errechnet und verwertet, wenn die Werte keinen größeren Unterschied als 0,10  $p_{\text{H}}^+$  aufwiesen. Schließlich wurden für jede Versuchsgruppe 3 Tiere verwendet. Demnach berechnet sich jeder Wert der Abbildungen als Mittelwert aus 18 Werten. Verarbeitet wurden insgesamt 375 Organstückchen von 15 Tieren in rund 5100 Messungen. Der mittlere Fehler berechnete sich für die Versuche in Pufferlösung zu 0,05 und in den schwach gepufferten Lösungen zu 0,025  $p_{\text{H}}^+$ -Einheiten. Die signifikanten Differenzen wurden nach der Formel:

$$K = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\mu_1^2 + \mu_2^2}}$$

bestimmt und sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Man ist übereingekommen, signifikante Differenzen, die an biologischem Material größer als 2,0 sind, als Ausdruck sachlich-verschiedener Ergebnisse anzusehen, zumal wenn die mittleren Fehler in der genannten Größenordnung liegen und die Mittelwerte sich aus der angegebenen Wertezahl ergeben. Es wurden im folgenden also diese Differenzen berechnet, um feststellen zu können, ob die unterschiedlichen Lagen der Kurvenwerte und damit die Unterschiede im Kurvenverlauf auf eine unterschiedliche Reaktionsweise des Versuchsmaterials zurückzuführen sind.

### Darstellung der Versuchsergebnisse.

Es wurde einleitend bereits angedeutet, daß man aus bisherigen Versuchen, teils nach Durchströmung, teils an Gewebsstücken selbst entnommen hat, daß die Neutralisationsgeschwindigkeit und somit die schließlich erreichte Größe der Pufferungspotenz um so höher liegt, je weiter sich der  $p_{\text{H}}^+$  der umgebenden Lösung vom Neutralpunkt befindet. Wir sind berechtigt anzunehmen, daß sich diese Verhältnisse

aus dem erhöhten Diffusionsgefälle der H- und OH-Ionen zwischen Lösung und Gewebe erklären. Zu beachten ist auch, daß der Kurvenverlauf der neutralisierenden Fähigkeit des Gewebes charakteristisch beeinflußt wird durch das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen des betreffenden Gewebsstückes, sowie auch durch den Grad der Auflockerung und der Durchlässigkeit der kolloidalen Grenzschichten in Abhängigkeit von der umgebenden Wasserstoffionenkonzentration. Ceteris paribus wurden möglichst auch die Schnittflächen der Organstücke gleich groß gestaltet, um den genannten Fehlermöglichkeiten aus dem Wege zu gehen, und — wie schon erwähnt — in  $p_{\text{H}}^+$ -Gebieten gearbeitet, für die annähernd gleiche Quellungsgrade, wenigstens am Hirngewebe nachgewiesen werden konnten.

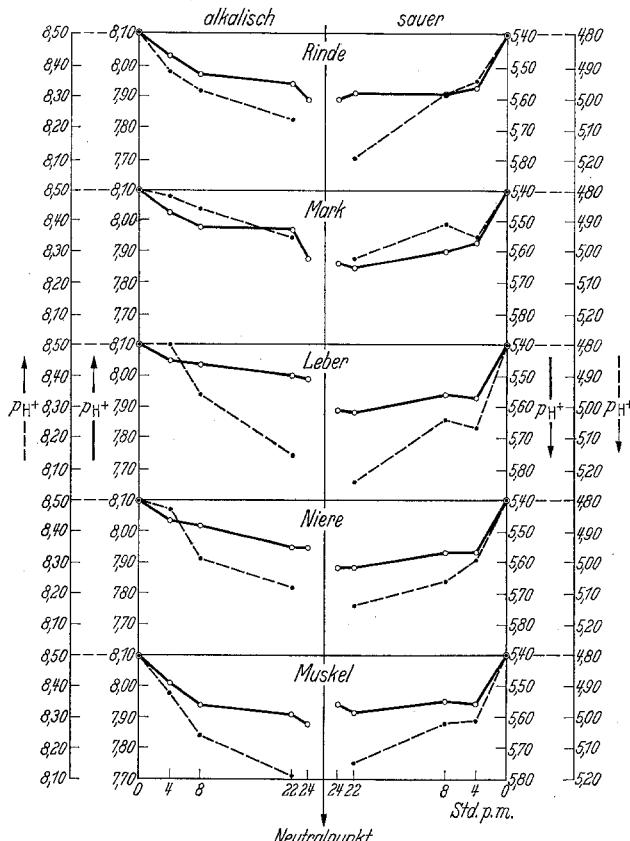
Tabelle 1. Übersicht der signifikanten Differenzen.

	Signifikante Differenzen der 22-Stundenwerte in Pufferlösung verschiedener $p_{\text{H}}^+$		Signifikante Differenzen der 8-Stundenwerte in Phosphatlösung mit und ohne Narkosevorbereitung		Signifikante Differenzen der 8-Stundenwerte in Phosphatlösung mit und ohne Zusatz von n/1000 KCN	
	8,50 : 8,10	5,40 : 4,80	8,50	4,80	8,50	4,80
Rinde . . . .	1,6	3,0	0,3	2,2	1,7	3,7
Mark . . . .	0,3	0,4	0,3	1,2	1,7	1,0
Leber . . . .	3,6	3,1	0,5	3,7	2,0	2,0
Niere . . . .	2,0	1,7	1,5	3,2	2,2	5,2
Muskel . . . .	3,0	2,1	0,3	1,5	2,0	2,7

Tabelle 2. Verhältniszahlen der 22ständigen Neutralisation  
im Alkalischen und Sauren  
(angegeben in den ganzzahligen Differenzen zwischen Anfangs- und Endwerten).

	Rinde	Mark	Leber	Niere	Muskel	Verhältniszahlen im Mittel
Gepufferte Phosphatlösung {	16:19 0,84	13:25 0,52	10:22 0,45	15:22 0,68	19:19 1,0	0,7
Phosphatlösung . . . . {	24:64 0,38	20:54 0,37	33:42 0,79	25:59 0,42	29:58 0,50	0,5
Mit Narkosevorbereitung . {	27:56 0,48	22:58 0,38	31:58 0,53	32:50 0,64	30:50 0,60	0,5
Nach KCN-Zusatz . . . . {	13:59 0,22	18:52 0,35	36:64 0,56	29:56 0,52	31:56 0,55	~0,5

Die Versuche in gepufferten Lösungen im Gegensatz zu denen in schwächer gepufferten Lösungen (Abb. 2) haben ergeben, daß die bisher für Muskulatur, rote Blutkörperchen, sowie im Durchströmungsversuch festgestellte Regelmäßigkeit auch für Niere, Leber sowie Gehirnrinde und -mark zutrifft. Vergleicht man so nahe liegende  $p_{H^+}$ -Bereiche wie



'Abb. 2.

die von 8,50 : 8,10 und 4,80 : 5,40, so muß man selbst bei dem genannten Unterschied der Lösungswiderstände feststellen, daß die Neutralisationsgeschwindigkeit mit der Entfernung vom Neutralpunkt zunimmt. Dabei bestehen für die einzelnen Organe charakteristische Unterschiede. Tabelle 1 zeigt die entsprechenden signifikanten Differenzen, aus denen eindeutig hervorgeht, daß die Leber in diesem Prozeß sowohl im sauren wie im alkalischen Bereich die Höchstwerte aufweist. Auch die Hirnrinde beteiligt sich, besonders im sauren Anteil, an diesen Vorgängen, während das Mark — und das ist hier ein neuer wichtiger Befund — in beiden  $p_{H^+}$ -Bereichen einen erheblichen Mangel

an Ausgleichsfähigkeit aufweist, und zwar sowohl für die 8-Stunden- als auch 22-Stundenwerte. Damit wird gezeigt, daß das Mark nicht imstande ist, auch bei längerer Versuchsdauer diesen Verlust wieder einzuholen. Diesen Mangel an Ausgleichsfähigkeit darf man bei der Größe des untersuchten Materials als Regel hinstellen und mit der Tatsache in Zusammenhang bringen, daß die weiße Substanz einen Stoffwechsel aufweist, der 2—3 mal geringer ist als der der grauen. Das Kurvenbild der weißen Substanz zeigt im Gegensatz zu dem der übrigen Organe, daß mit der Entfernung vom Neutralpunkt nicht die gleiche Zunahme der Neutralisationsgeschwindigkeit eintritt. Die Kurve, deren Biegung mit der Entfernung vom Neutralpunkt zunehmen müßte, verläuft sogar flacher als die Vergleichskurve. Diese Befunde beweisen erneut die Sonderstellung des Gehirnmarks, die Verfasser bereits in der Arbeit über die Quellungsverhältnisse von Mark und Rinde betonen konnte. Die Neutralisationsgeschwindigkeit bei Muskel und Niere war nicht auffällig, sondern bestätigte nur die dargestellte Regelmäßigkeit.

Es wurde in den vorangegangenen Versuchen die weitgehende Reaktionsfähigkeit des verwandten Materials aufgezeigt und man durfte annehmen, daß entsprechende Vorbereitungen (z. B. durch Narkose) sowie pharmakologische Einwirkungen (z. B. durch KCN) die Grundfunktion des Protoplasmas, die wir in der Neutralisationsfähigkeit sehen, sichtbar beeinflussen würden. Da bekanntlich die Neutralisationsgeschwindigkeit sich umgekehrt proportional zur Pufferungskapazität der umgebenden Lösungen verhält, wurde in den schwächer gepufferten Lösungen (allerdings mit älteren Tieren) weitergearbeitet, um die Unterschiede noch deutlicher hervortreten zu lassen (Abb. 3).

Überblickt man die Kurvenbilder in ihrem Verlauf bis zur 8. Stunde, so kann ganz allgemein gesagt werden, daß sie die Charakteristik einer Exponentialfunktion von der allgemeinen Gleichung:  $y = c \cdot a^x$  aufweisen, wie sie *Atzler* und *Lehmann* in eingehenden Berechnungen am Durchströmungsversuch zeigen konnten und mit der *Newtonischen* Abkühlungsformel  $\vartheta = \vartheta_0 e^{-\beta t}$  identifizierten. Die Neutralisation steigt also exponentiell mit der Zeit und erhält ihr Ausmaß (Kurvenbiegung) mit dem Abstand vom Neutralpunkt. Bei mathematischer Weiterausführung müßte man der Formel bei Beobachtung unserer Versuchstechnik noch eine Konstante zufügen, die sich aus dem jeweiligen Verhältnis von Oberfläche zu Masse des einzelnen Gewebsstückes ergibt. Der Kurvenverlauf bis zur 8. bzw. 12. Stunde bestätigt am Organstückversuch die von *Atzler* und *Lehmann* (1922) berechnete Regelmäßigkeit im Durchströmungsversuch, so daß wir zu dem Schluß berechtigt sind, daß hier eine zum mindesten für den Warmblüter zutreffende physikalisch-chemische Gesetzmäßigkeit vorliegt.

Der weitere Kurvenverlauf bis zur 48. Versuchsstunde zeigt ebenfalls charakteristische Veränderungen. Es ist in der Mehrzahl der Fälle zu

bemerken, daß mit zunehmender Versuchsdauer im alkalischen Gebiet, meist schon nach der 24. Stunde ein Rückgang des Lösungs- $p_{\text{H}}^+$  in Richtung auf den Ausgangs- $p_{\text{H}}^+$  eintritt. Dies konnten wir besonders deutlich an vorbehandelter Niere, Muskel und Hirnrinde feststellen. Ein entsprechendes Verhalten zeigen die Organe gleichzeitig im sauren Bereich.

Auch hier ändert sich die Kurve charakteristisch jenseits der 22. Stunde, diesmal aber nicht im Sinne einer Annäherung an den Ausgangs- $p_{\text{H}}^+$ -Wert, sondern im Gegenteil im Sinne einer Verschärfung und Beschleunigung der Neutralisation. Diesen anscheinend sich widersprechenden Vorgängen liegt aber wohl ein und dieselbe Ursache zugrunde. *Laves* (1930) führt (in seiner Arbeit: Histologische Untersuchungen mit gepufferten Farblösungen zum postmortalen Abbau der Kernchromatine und des Plasmas) zu einer Erklärungsmöglichkeit der vorliegenden Beobachtungen. Er zeigte einsteils, daß die Lage des isoelektrischen Punktes von Kernchromatinen und Plasma der Leberzellen nach dem Tode eine fortschreitende Verschiebung in der Richtung zum Neutralpunkt erfährt; als zweite wichtige Tatsache konnte er zeigen, daß im feineren Bau der Kerne und des Plasmas bis zur 20. Stunde p. m. völlig normale Strukturbilder bestehen bleiben und daß etwa erst in der 24. bis 60. Stunde Änderungen in der Plasmaverteilung, Fältelungen der Kernmembran und ähnliche beginnende Abbauvorgänge sichtbar werden. Diese Befunde lassen sich in ihrer Verbindung mit den Angaben von *de Laet* (1926) sowie von *Reiß* und *Simonin* (1927) als Erklärungsmöglichkeit heranziehen. Die letztgenannten Autoren fanden in Versuchsbedingungen, die den vorliegenden ähnlich waren, daß nach Ablauf der 24. Stunde eine Alkalisierung im Gewebe eintritt. Es liegt demnach nahe, den weiteren Kurvenverlauf in Abb. 3 mit dem Freiwerden alkalischer Valenzen jenseits der 24. Stunde zu erklären. Dies würde in der Tat bewirken, daß im alkalischen Bereich ein Rückgang auf den Ausgangs- $p_{\text{H}}^+$ -Wert und im Sauren eine verstärkte Verschiebung zum Neutralpunkt zustande kommt. Somit setzt sich der Kurvenverlauf aus zwei wirksamen Komponenten zusammen, von denen man die eine (bis zur 22. Stunde p. m.) in der Neutralisationsfähigkeit erblicken darf und die andere (jenseits der 22. Stunde p. m.) der beginnenden Autolyse zurechnen muß. Die Übergänge sind dabei fließende; die Autolyse bewirkt im Alkalischen demnach eine Hemmung und im Sauren eine Verstärkung der durch die Neutralisation erzielten Ergebnisse. Die Ursache liegt vermutlich im Freiwerden von Gewebsalkali.

Diese autolytischen Vorgänge sind daher für die weitere Auswertung der vorliegenden Versuche zu berücksichtigen; sie erfolgt deshalb nur bis zur 8. bzw. 22. Stunde.

Ein allgemeiner Überblick über die Kurven der Abb. 3 läßt neben der Abgrenzung der Neutralisation von beginnenden autolytischen

Prozessen noch eine Regelmäßigkeit erkennen. Es fällt auf, daß die Kurven des sauren Bereiches erheblich weiter in der Richtung zum Neutralpunkt hinabreichen als die in der gleichen Zeit erzielten Werte der alkalischen Seite. Bestimmt man, wie es in Tabelle 2 geschehen ist, die Verhältniszahl zwischen dem erreichten Wert im Alkalischen und dem im Sauren nach Verlauf von 22 Stunden, also nach Abschluß des eigentlichen Neutralisationsvorganges, so ergibt sich eine auffallende Übereinstimmung. Bei allen untersuchten Organen schwankt dieser Quotient mit mehr oder minder großen Abweichungen um den Wert 0,5. Zieht man in den entsprechenden Lösungen den Mittelwert (Spalte 6 der Tabelle), dann erhält man eindeutig den Wert 0,5. Er läßt erkennen, daß das Verhältnis der Neutralisationsfähigkeit im Alkalischen zu der im Sauren in der Nähe oder an korrespondierenden Punkten beim Kaninchen etwa 1 : 2 beträgt. Lediglich in stärker gepufferter Phosphatlösung liegt der Wert mit 0,7 höher. Diese Verhältniszahl besitzt eine auffallende Häufigkeit; trotz verschiedener Störungsmöglichkeiten, wie sie durch die im alkalischen Bereich wirksame vorübergehende post-mortale Säuerung (Milchsäure, nach *Wortis* 1936) und die im sauren Bereich wirksame, langsam einsetzende autolytische Alkalisierung möglich sein könnten, wird dieses Gleichgewicht aufrecht erhalten. An dieser Stelle interessiert die Angabe von *Petrunkina* und *Petrunkin* (1935), daß die Hirnkolloide gute Basenfänger sind und daß nach *Formin* und *Strashsesko* (1936) das Mark mit seiner erniedrigten Leitfähigkeit leicht alkalisch, die Rinde dagegen bei erhöhter Leitfähigkeit neutral reagiert. Trotz dieser fein abgestimmten Unterschiede zeigt das Gehirn in seiner Neutralisationsfähigkeit die gleichen Zahlenbeziehungen wie die übrigen Organe. Um dem Einwand zu begegnen, daß es sich hier um eine durch die besonderen Umstände der Versuchstechnik vorgetäuschte oder durch die geringverschiedene Entfernung des Lösungs- $p_H^+$  vom Neutralpunkt bedingte Regelmäßigkeit handelt, haben wir das einschlägige Schrifttum daraufhin durchgesehen. *Atzler* und *Lehmann* (1922), die den Begriff der Pufferungspotenz aufstellten und rechnerisch bestimmten, fanden deren Höhe beim Kaninchen mit  $65 \pm 15$  gegen Säuren und mit  $32 \pm 10$  gegen Alkalien<sup>1</sup>, wobei der Gewebs- $p_H^+$  mit 7,00 angenommen wurde. Auch aus diesen Zahlen ergibt sich angennähert das Verhältnis 1 : 2, das nach den gleichen Autoren allerdings beim Frosch 1 : 4 beträgt. Die Verfasser sahen in ihren Zahlen ein Maß für den Stoffwechsel des betreffenden Tieres. Auch die von *Gellhorn* (1927) angegebenen Zahlen wurden umgerechnet und es ergab sich für die Pufferungspotenz der Körpersäfte von *Holothuria tubulosa* das Verhältnis 0,9 : 1,7<sup>2</sup> und für *Ciona intestinalis* das Verhältnis 0,8 : 1,9<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Titrationswerte in Na-Aacetat-Essigsäure- bzw. Chlorammonium-NH<sub>3</sub>-Puffer mit einem  $p_H^+$  von 5,13 bzw. 8,91. — <sup>2</sup> Titrationswerte mit n/100 NaOH bzw. HCl in Glykokoll-Puffer gegen einen  $p_H^+$  von 3,44 bzw. 8,81. — <sup>3</sup> Titrationswerte mit n/100 NaOH bzw. HCl in Glykokoll-Puffer gegen einen  $p_H^+$  von 3,36 bzw. 8,39.

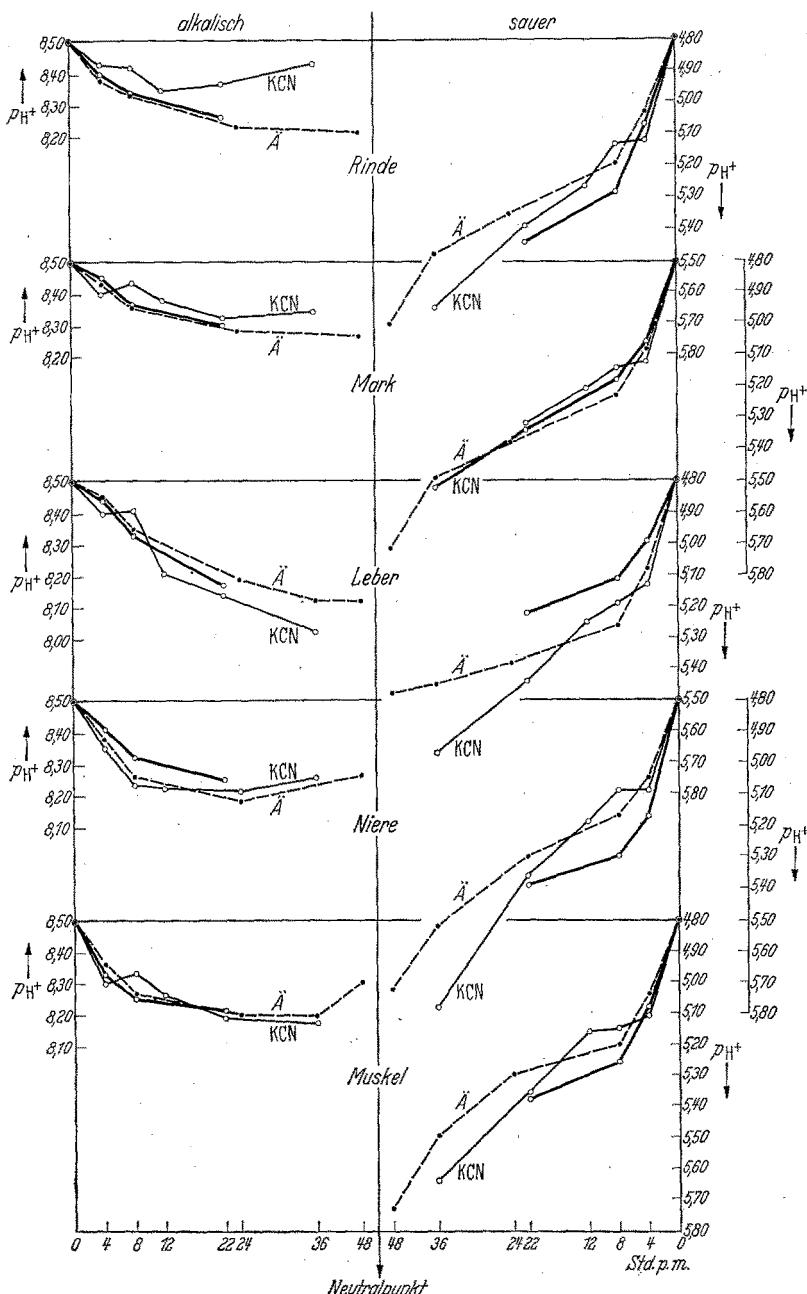


Abb. 3. Zeichenerklärung: Neutralisationsverlauf normalen Gewebes  $\text{---} \circ$ , des Gewebes markotisierter Tiere  $\text{---} \circ \ddot{A}$  und des Gewebes nach Vorbehandlung mit 1 : 1000 KCN-Lösung  $\text{---} \circ \text{KCN}$ .

Es muß hier eine offene Frage bleiben, wieweit sich *ceteris paribus* dieses Größenverhältnis innerhalb der Phylogenie ändert, wieweit es gattungs- oder sogar organspezifisch ist oder abhängig ist vom Funktionszustand oder von der Menge des zur Verfügung stehenden puffernden Eiweißes und anderer Substanzen oder sogar von der Qualität derselben<sup>1</sup>.

Nach dieser allgemeinen Übersicht über die Kurvenbilder der Abb. 3 soll versucht werden, aus ihr organspezifische Einzelheiten herauszufinden. Zu diesem Zwecke sind in Tabelle 3 für jedes Organ, nach  $p_{H^+}$ -Bereich und Vorbehandlung getrennt, die Neutralisationswerte der 8. und der 22. Stunde aufgezeichnet. Die Werte wurden errechnet aus der jeweiligen Differenz zwischen Anfangs- und Endwert. Hierbei zeigt sich nun, daß sowohl im Sauren wie im Alkalischen und ganz besonders in der 22. Stunde gerade die Leber die größten Unterschiede aufweist. In ihr haben wir ein vielseitiges Organ vor uns, mit der Fähigkeit, sich je nach Umgebung sowohl als guter Alkali- wie als guter Säurepuffer zu verhalten. Auch die Niere zeigt Höchstwerte, und zwar charakteristischerweise im Alkalischen (in der 8. Stunde), während sie im sauren Bereich Tiefstwerte aufweist. Die übrigen Organe, zumal auch die Hirnrinde schwanken um eine Mittellage. Ganz anders verhält sich das Mark. Es zeigt sowohl für die 8. wie die 22. Stunde seine Tiefstwerte gerade im alkalischen Bereich. Es muß also als schlechter Alkalipuffer bezeichnet werden, eine weitere Charakteristik dieses Gewebes, deren Bedeutung für die Physiologie und Pathologie des Zentralnervensystems im Augenblick noch nicht zu übersehen ist.

Die dargestellten Befunde treten besonders deutlich auch nach Errechnung der signifikanten Differenzen auf (s. Tabelle 1), und zwar besonders dann, wenn die betreffenden Tiere oder ihre Organe einer Vorbehandlung unterzogen wurden. Bestimmt man diese Differenzen (8-Stundenwerte) der Ergebnisse mit und ohne Narkosevorbereitung, sowie mit und ohne vorhergehende Einwirkung von n/1000 KCN-Lösung, so liegen auch hier die geringsten Unterschiede beim Hirnmark; mit anderen Worten: das Mark zeigt die geringste Fähigkeit in der Beantwortung auf physikalisch-chemische Umgebungsveränderungen. Die Niere scheint dagegen sowohl unter Narkose- wie KCN-Einwirkung besonders lebhaft zu reagieren; ihr schließt sich in der Wirkungsbreite die Leber an. Bestimmt man in beiden  $p_{H^+}$ -Bereichen die einfachen Differenzen zwischen beeinflußter und unbeeinflußter Neutralisation (Tabelle 4), so zeigt auch hier die Leber sowohl unter Narkose- wie unter KCN-Wirkung ihre Höchstwerte auffallenderweise gerade im Sauren, die Niere dagegen im Alkalischen. Der chemospezifische Aufbau dieser Organe und die Mengenverhältnisse der für die Pufferung zur Verfügung gestellten Gewebsstoffe müssen dieses unterschiedliche Verhalten erklären.

<sup>1</sup> Über die Beziehung dieser Relation zu dem Funktionszustand der Organe sowie über die Theorie der Vorgänge bei der Neutralisation berichten abgeschlossene Versuche mit K. E. Mehring.

Tabelle 3. Übersicht der Endwerte in der 8. und 22. Stunde (angegeben in den Differenzen zwischen Anfangs- und Endwerten).

Anfangs- $p_{H^+}$	$p_{H^+} = 8,50$											
	Organ		Rinde		Mark		Leber		Niere		Muskel	
	Stunden p. m.	8	22	8	22	8	22	8	22	8	22	
Pufferlösung	0,14	0,16	0,12	0,13	0,06	0,10	0,08	0,15	0,16	0,19		
Phosphatlösung	0,16	0,24	0,13 ▽	0,20 ▽	0,17	0,33 △	0,18	0,25	0,25 △	0,29		
Phosphatlösung nach Äthernarkose	0,17	0,27	0,14 ▽	0,22 ▽	0,15	0,31 △	0,24 △	0,32	0,24	0,30		
Phosphatlösung + KCN 1 : 1000 normal	0,07	0,13	0,06 ▽	0,18 ▽	0,09	0,36 △	0,27 △	0,29	0,17	0,31		

Anfangs- $p_{H^+}$	$p_{H^+} = 4,80$											
	Organ		Rinde		Mark		Leber		Niere		Muskel	
	Stunden p. m.	8	22	8	22	8	22	8	22	8	22	
Pufferlösung	0,19	0,19	0,20	0,25	0,17	0,22	0,17	0,22	0,15	0,19		
Phosphatlösung	0,48	0,64 △	0,38	0,54	0,31 ▽	0,42 ▽	0,50 △	0,59	0,46	0,58		
Phosphatlösung nach Äthernarkose	0,39	0,56	0,43	0,58	0,46 △	0,58 △	0,37 ▽	0,50 ▽	0,40	0,50		
Phosphatlösung + KCN 1 : 1000 normal	0,33	0,59	0,34	0,52	0,39 △	0,64 △	0,29 ▽	0,56	0,35	0,56		

Die zahlenmäßig nachgewiesenen organspezifischen Verschiedenheiten treten in der vorliegenden Versuchsanordnung besonders nach vorangeghender Gewebsbeeinflussung (Narkose und KCN) hervor. Wirft man dagegen nochmals einen Blick auf den Gesamtverlauf der Kurven in Abb. 3, so muß man feststellen, daß die Lage der Narkosekurve im Verhältnis zur Bezugskurve keine einheitliche ist. Selbst bei den Organen und in den  $p_{H^+}$ -Bereichen, in denen die Größe der signifikanten Differenz deutlich auf eine verschiedene Reaktionsweise schließen läßt, liegt die Kurve einmal über, das andere Mal unter der Bezugskurve. Diese Unregelmäßigkeit scheint man damit erklären zu dürfen, daß *in vivo* der Einfluß des Narkosemittels sich nicht auf alle Organe gleichmäßig verteilt und infolge dieser unterschiedlichen Mengenverteilung auch nicht überall die gleiche Wirkung hervorbringt (Risi 1939). Bekanntlich bewirken z. B. geringe Mengen von Narkoseäther eine reversible

Erhöhung und größere Mengen eine Herabsetzung der Permeabilität. Es ist somit durchaus denkbar, daß ein Organ im Augenblick der Untersuchung sich im Zustand erhöhter, ein anderes im Zustand verminderter Permeabilität befindet, je nach der angebotenen Menge des Narkosemittels. Auch die Neutralisationsfähigkeit könnte hierdurch ein gleichsinniges Verhalten zeigen.

Eine andere Erklärungsweise ließe sich mit Vorbehalt für den Unterschied finden, den die Narkosekurve bei Leber und Gehirnrinde sowohl

Tabelle 4. Übersicht der Differenzen zwischen Alkali- und Säurewerten nach der 8. Versuchsstunde.

	Differenzen zwischen den entsprechenden Alkali- und Säurewerten nach 8 Stunden				Differenzen zwischen den 8-Stundenwerten bei beeinflußter und unbeeinflußter Neutralisation			
	Pufferösung	Phosphatlösung	Mit Narkose	Mit n/1000 KCN	Mit Narkose		Mit n/1000 KCN	
					p <sub>H</sub> <sup>+</sup> 8,50	p <sub>H</sub> <sup>+</sup> 4,80	p <sub>H</sub> <sup>+</sup> 8,50	p <sub>H</sub> <sup>+</sup> 4,80
Rinde . . .	+ 0,05	+ 0,32	+ 0,22	+ 0,26	+ 0,01	- 0,09	- 0,09	- 0,15
Mark . . .	+ 0,08	+ 0,25	+ 0,29	+ 0,28	+ 0,01	+ 0,05	- 0,07	- 0,04
Leber . . .	+ 0,11	+ 0,14	+ 0,31	+ 0,30	- 0,02	+ 0,15	- 0,08	+ 0,08
Niere . . .	+ 0,09	+ 0,32	+ 0,13	+ 0,02	+ 0,06	- 0,13	+ 0,09	- 0,21
Muskel . . .	+ 0,01	+ 0,21	+ 0,16	+ 0,18	- 0,01	- 0,06	- 0,08	- 0,11

im sauren wie im alkalischen Bereich zeigt. Leber und Hirnrinde zeigen hierbei ein spiegelbildliches Verhalten: d. h. während unter dem Einfluß der Äthernarkose die Neutralisationsfähigkeit der Rinde im sauren Bereich deutlich abnimmt, steigt sie bei der Leber ganz erheblich an, wobei im alkalischen Bereich diese Verhältnisse umgekehrt liegen. *Selbach und Weber (1938)* stellten nun durch Messungen des Blut-p<sub>H</sub><sup>+</sup> in den lebernahen Gefäßen (Porta und Cava) im Beginn und Verlauf der Narkose unter besonderen methodischen Vorsichtsmaßnahmen fest, daß in der ersten Hälfte der Narkose die Leber nicht unbedeutende Mengen alkalischer Valenzen an den venösen Kreislauf abgibt (Abb. 4 zeigt Mittelwerte aus je 37 Versuchsergebnissen an Kaninchen). Es wird hier deutlich, daß der p<sub>H</sub><sup>+</sup> der Cava ansteigt, und zwar über den Wert hinaus, den die Porta zu Versuchsbeginn aufweist, ein Zeichen dafür, daß die Leber unter diesen Umständen mehr Alkali ausgibt als ihr zugeführt wird. Da wir nun nach den Versuchen von *Jowett und Quastel (1937)* wissen, daß trotz der oxydationsherabsetzenden Wirkung des Äthers an der grauen Hirsubstanz zwar eine Atmungshemmung

mit der Methode nach *Warburg* nicht festgestellt werden konnte, so besteht doch die Möglichkeit, daß in der Äthernarkose sich durch Oxydationseinschränkung besonders in der Hirnrinde ein Organstoffwechsel mit starker Tendenz zur lokalen Säuerung entwickelt (verminderte Neutralisationsfähigkeit der Rinde im Sauren, vermehrte im Alkalischen durch Anwesenheit freier Säuren), die über das vegetative System eine Ausschüttung großer Mengen Alkali aus Depotorganen (Leber) notwendig macht (gesteigerte Neutralisationsfähigkeit der Leber im Sauren durch Freiwerden von alkalischen Valenzen und verminderte im Alkalischen durch Alkaliüberschuß). Die Ergebnisse der unabhängig voneinander durchgeföhrten Untersuchungen bringen eine wesentliche Ergänzung, zeigen erneut stoffwechselphysiologische Zusammenhänge zwischen Leber und Zentralnervensystem und könnten die Befunde der vorliegenden Untersuchungen einer Erklärung näherbringen. Alle übrigen Organe zeigen im Sauren eine Abnahme der Pufferungspotenz, die für den Muskel nach *Kochmann* (1923; zit. nach *Gellhorn*) mit einer Abnahme der Quellungsfähigkeit während der Narkose in Zusammenhang stehen mag. Die Unterschiede im alkalischen Bereich sind dagegen so geringfügig, daß sie sich einer sicheren Auswertung entziehen.

Was für die Beeinflussung durch Narkose gesagt wurde, trifft teilweise auch für die Einwirkung von n/1000 KCN-Lösung zu. Die Verschiebungen sind gleichsinnig. Hinzu kommt aber im Verlauf der KCN-Kurven etwas Neues. Sie zeigen nach anfänglich rasch eingetretener Wirksamkeit etwa in der Gegend der 8. Stunde einen deutlichen Knick, d. h. nach schnell vorangeschrittener Neutralisation tritt etwa in der Gegend der 6. bis 9. Stunde eine Verzögerung ein, die danach einem um so steileren Fortschreiten Platz macht. Mit aller Vorsicht darf gesagt werden, daß es sich hier um die Beeinflussung der Atmungsgröße eines Teiles der im Organstück randständigen, und damit zuerst betroffenen Gewebsparten handeln könnte. Erst nach Durchbrechung dieser Schranke kann die

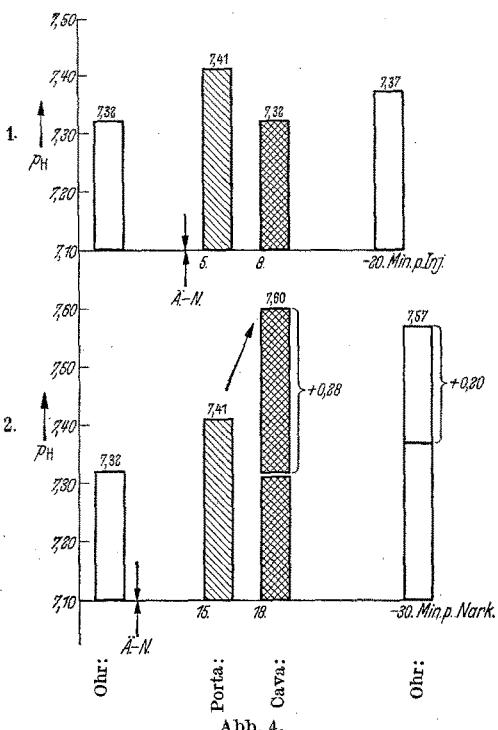


Abb. 4.

Neutralisation wieder ungehindert ihren Lauf nehmen. Entgegen *Gellhorn* glaubt Verf., daß die Atmungsgröße für den Vorgang der Neutralisation mitverantwortlich zu machen ist. Zwar bringt diese Arbeit hierfür noch keinen schlagkräftigen Beweis; das Gegenargument *Gellhorns* aber: die Leber stehe mit ihrer hohen Atmungsgröße in der Neutralisationsfähigkeit hinter der Muskulatur mit ihrer entsprechend geringeren Atmungsgröße zurück, glaubt Verf. entkräftet zu haben.

Die Größe der signifikanten Differenzen genügt im Alkalischen nicht den Anforderungen einer Auswertung, d. h. der Kurvenverlauf deckt sich vielfach. Es könnte hieraus lediglich geschlossen werden, daß *in vivo*

die Gewebe sich gegen ein Überangebot von Alkalien im

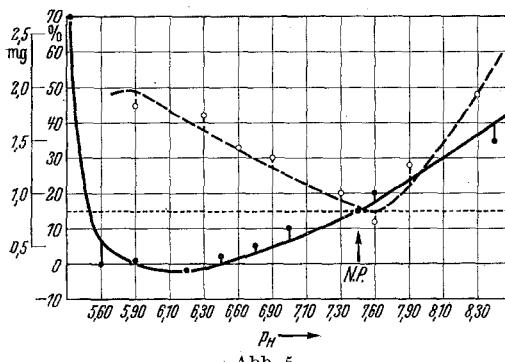


Abb. 5.

Tabelle 5.

Auftriebsgewichte in mg	p <sub>H</sub>	Auftriebsgewichte in mg	p <sub>H</sub>
2,06	4,60	1,36	6,90
—	—	1,04	7,30
—	—	0,75	7,60
1,80	5,90	1,22	7,90
1,71	6,30	1,97	8,30
1,44	6,60	1,87	8,60

allgemeinen nicht so häufig verteidigen müssen wie gegen eine Übersäuerung. Das könnte andererseits aber auch bedeuten, daß die Organe gegen eine Alkaliflut sich nicht mit den gleichen differenzierten Hilfsmitteln wehren könnten, wie sie es gegenüber den im Zellstoffwechsel entstehenden Säuren vermögen. Auf diesen Gedankengang wird noch später zurückgegriffen werden.

Die fortlaufende Bestimmung der Neutralisationsfähigkeit tierischen Gewebes zeigt nach den obigen Ergebnissen in der Tat, daß man in ihr eine Grundfunktion des Protoplasmas zu sehen hat. In Parallele zur Permeabilität und besonders zur Quellungsfähigkeit des Gewebes und der Zelle zeigt auch sie im Verhalten zur Umgebungsreaktion eine zweigipflige Kurve, deren Werte mit der Entfernung vom Neutralpunkt zunehmen. In der Umgebung des Neutralpunktes befindet sie sich in einem labilen Gleichgewicht, aus dem man sie durch entsprechend einseitige Versuchsanordnungen entfernen kann, um eindeutige Antworten auf die Fragestellungen zu erhalten. Mit dieser Entfernung vom Neutralpunkt zwingt man das Gewebe, seine neutralisierenden Fähigkeiten immer kräftiger zu entfalten, wobei man feststellen kann, daß für zellarme Gewebsanteile diese Fähigkeit eingeschränkt und somit früher erschöpft ist. Diese Tatsache bezieht sich insbesondere auf das Marklager des Zentralnervensystems.

Was die Beziehung von Laugen- zu Säuren-Neutralisation anbetrifft, so konnte über die bisherigen Erkenntnisse hinaus festgestellt werden, daß hier in den, der Arbeit über das Quellungsverhalten entsprechenden Versuchsbedingungen die Verhältniszahl von 1 : 2 Gültigkeit hat, und zwar in dem Sinne, daß der Warmblüter (Kaninchen) eine  $p_H^+$ -Verschiebung zum Sauren leichter auszugleichen vermag.

Das Ineinandergreifen von Neutralisation und autolytischen Prozessen konnte dahingehend geklärt werden, daß jenseits der 22. Versuchsstunde eine Gewebsalkalisierung infolge beginnender Autolyse bemerkbar wird, die im alkalischen Bereich einen Rückgang der Neutralisation und im sauren Bereich eine beschleunigte Verschiebung zum Neutralpunkt bewirkt.

Organspezifische Unterschiede ergaben sich besonders nach ausgiebiger Narkoseeinwirkung. Hierbei zeigte die Leber eine erhebliche Wirkungsbreite im Ausgleich sowohl alkalischer wie besonders saurer Umgebung. Auch die Niere zeigte diese Fähigkeit besonders bis zur 8. Stunde im alkalischen Bereich, während ihre Pufferungspotenz im Sauren geringer zu sein scheint. Besonders auffallend verhielt auch hier sich das Marklager des Zentralnervensystems, das in jeder Beziehung eine nur geringe Ausgleichsfähigkeit besitzt, ein Mangel, der sich vorwiegend im alkalischen Bereich auswirkt.

Der Gesamtverlauf der KCN-Kurven ist mit dem der Narkosekurven zur Bezugskurve annähernd gleichsinnig. Dies wurde mit ähnlichen, durch die Vorbehandlung erzielten Störungen in der Gewebsfunktion erklärt. Abgesehen von der Leber zeigten alle Organe eine Minderung der Neutralisationsgeschwindigkeit, die im sauren Gebiet einer Auswertung zugänglich war. Es darf angenommen werden, daß die Atmungsgröße der Gewebe für die Neutralisationsfähigkeit mitverantwortlich ist. So weit die experimentellen Ergebnisse, als deren wichtigstes für die Weiterbearbeitung die mangelhafte Ausgleichsfähigkeit des Marklagers gegen Umgebungsveränderungen, insbesondere gegen eine Verschiebung zur alkalischen Reaktion festzuhalten ist.

### Auswertung der Versuchsergebnisse.

Eingangs wurde mitgeteilt, daß bei Quellungsversuchen an der Hirnsubstanz sich die Neutralisationsfähigkeit des Gewebes nach einem gewissen Zeitpunkt durch einen Rückgang der Quellungserscheinungen störend bemerkbar macht. Es wurde deswegen angenommen, daß es sich um einen *in vitro* reproduzierten Vorgang einer vitalen Schutzfunktion handelt, deren zahlenmäßige Erfassung im vorangehenden durchgeführt werden konnte. Es fragt sich nun, ob man diesen Mechanismus mit den früher gefundenen Quellungsvorgängen auch weiterhin in Beziehung setzen kann.

Kaum eine andere Reaktionsweise des lebenden Organismus zeigt so sinnfällig, wie die Neutralisationsfähigkeit, eine Schutzfunktion im

Bestreben zu optimalen Umgebungsverhältnissen, wie *Schade* sie als Isoionie, Isohydrie, Isoosmie sowie Isoonkie bezeichnet hat. Die Ambivalenz des gleichen Gewebes, sowohl eine saure wie eine alkalische Umgebungsreaktion in Richtung auf den Neutralpunkt zu verschieben, erinnert von einem höheren Standpunkt aus gesehen an die Ambivalenz des vegetativen Systems, als deren Ausdruck man diese Funktion ansehen möchte. Das Ausmaß dieser Funktion wird im lebenden Gewebe sicherlich geringer sein, als es am überlebenden Gewebe festgestellt werden kann. Während im lebenden Organismus diese Regulation einem Oszillieren um eine Gleichgewichtslage in der Gegend des Neutralpunktes bzw. im Anfangsteil des alkalischen Gebietes gleichen wird, haben wir diese Schwingungen in der Versuchsanordnung gewissermaßen so gedehnt, daß sie einer zahlenmäßigen Erfassung zugänglich wurde. Das Ansteigen der neutralisierenden Fähigkeit mit der Entfernung vom Neutralpunkt und die Tatsache, daß dieser Anstieg im Alkalischen im Mittel um die Hälfte schwächer ist als im Säuren, ergibt bei graphischer Darstellung dieses Verhaltens eine ungleichschenklige Parabel, deren Scheitelpunkt in der Gegend des Neutralpunktes ( $p_{H^+} 7,40$ ) liegt, wenn auf der Abszisse die  $p_{H^+}$ -Einheiten, und auf der Ordinate die Neutralisationsgröße, d. h. der in der Zeiteinheit erzielte Neutralisationswert aufgetragen wird. Die Parabelschenkel steigen dann sowohl im sauren als auch im alkalischen Gebiet an. Dieser Anstieg verläuft ceteris paribus im Alkalischen jedoch weit flacher als im Säuren, nämlich etwa in dem Verhältnis von 1 : 2. Diese Darstellung trifft vorwiegend für zellreiches Gewebe zu. Zellarmes Gewebe mit starken Anteilen homogener Substanzen zeigt in dem genannten Koordinatensystem bei gleicher Lage des Scheitelpunktes einen weit flacheren Verlauf der Kurvenschenkel entsprechend den am Marklager des Zentralnervensystems erhobenen Befunden (Tabelle 2). *Aus ihnen war zu entnehmen, daß das Marklager im Gegensatz zu anderen Geweben eine geringere Zunahme der Neutralisationsgröße aufweist.* Es scheint die Notwendigkeit zum Abpuffern von unter gewissen Umständen vermehrt auftretenden Säuren größer zu sein als der Zwang, alkalische Valenzen zu neutralisieren. Damit ist aber nicht ausgeschlossen, daß unter gewissen biologischen Verhältnissen ein vermehrtes Angebot von Alkalien (bzw. ein Mangel an neutralisierenden Säuren) abgepuffert werden muß. In teleologischer Betrachtung ist daher dem Verlauf der Parabel zu entnehmen, daß die Gewebe gegenüber einer sauren Umgebung besser geschützt sind als gegenüber einer Verschiebung zum Alkalischen, der gegenüber gerade zellarne Gewebsanteile besonders empfindlich sind. Dies wurde durch die zahlenmäßig erfaßte mangelhafte Regulationsfähigkeit des Marklagers im alkalischen Bereich gerade unter der Belastung durch vorangegangene Äthernarkose oder infolge der Beeinträchtigung der Zellatmungsfunktionen durch Einwirkung von KCN erwiesen.

Die genannten Verhältnisse müßten noch augenscheinlicher zutage treten bei Quellungsversuchen in vitro. Hierbei muß sich erweisen, ob man in der Neutralisationsfähigkeit tatsächlich eine Schutzfunktion zu sehen hat. *Die Wasserbindung müßte demnach dort und unter den Umständen am größten sein, wo die Neutralisation am geringsten in Erscheinung tritt, d. h. also im alkalischen Bereich und an Geweben mit starken Anteilen von paraplasmatischen Substanzen.* In vivo sind diese höchst komplexen Vorgänge, deren Ergebnis als Neutralisation erfaßt und als Isoionie bezeichnet wird, unablässig bestrebt, eine Gleichgewichtslage in der Gegend des Neutralpunktes aufrechtzuerhalten. Jeder Versuch, dieses Gleichgewicht zu stören, wird die Neutralisationsfähigkeit und schließlich alle physikalisch-chemischen Vorgänge zur Erhaltung der optimalen Lebensbedingungen erhöhen. Erst wenn die Intensität der Störung oder ihre Dauer zu einer Schwächung oder zu einem völligen Versagen der Neutralisationsfähigkeit führt, werden Störungen des Gleichgewichtes eintreten, wie sie Verf. als Volumveränderungen des Hirngewebes in wäßrigen Lösungen verschiedener Wasserstoffionenkonzentration näher untersucht hat. Unter den gleichen Bedingungen wie in der vorliegenden Versuchsreihe fand sich mit der von *de Crinis* ausgearbeiteten Auftriebsmethode, daß in der Zeiteinheit das Ausmaß der *Volumvermehrung durch Wasseraufnahme mit der Entfernung vom Neutralpunkt zu der alkalischen Seite hin stärker war als bei der Verschiebung zur sauren; insbesondere unterlagen die Marklager dieser Volumvermehrung eher als die Rindenanteile* (s. Abb. 5). Es ergibt sich demnach für das obengenannte Koordinatensystem eine zweite Parabel, deren Scheitelpunkt (das Gebiet geringster Volumvermehrung) in der Gegend des Neutralpunktes liegt, und deren einer Schenkel zum Alkalischen hin steil verläuft, während sich der im sauren Gebiet deutlich flacher darstellt. Der Kurvenverlauf entspricht im übrigen den von *Schade* am Bindegewebe erhobenen Befunden. Dabei stehen die in der Zeiteinheit erzielten Volumanstiege an korrespondierenden Punkten im Alkalischen und im Sauren annähernd im Verhältnis von 2 : 1; d. h. also mit anderen Worten, daß die *Kurve der Volumzunahme die umgekehrten Verhältnisse der Neutralisationskurve darstellt*. Je geringer also letztere ausgebildet ist oder zur Wirkung kommen kann, um so schneller und in ihrem Ausmaße um so stärker tritt dann eine Volumzunahme des Gewebes ein, was insbesondere im alkalischen Gebiet für Gewebe mit homogenen Anteilen (paraplasmatische Substanzen) zutrifft. Dort jedoch, wo die Neutralisation ausgeprägt entwickelt ist oder von weiteren Schutzmechanismen unterstützt wird, also in der Richtung zum Sauren und an zellreichem Gewebe, da verläuft die Volumzunahme zeitlich verzögert und in ihrem Ausmaß weniger deutlich.

*Es zeigt sich also beim Vergleich der Neutralisationsversuche mit den Quellungsversuchen, daß ceteris paribus die Neutralisationsfähigkeit und Wasseraufnahme des Gewebes im umgekehrten Verhältnis zueinander stehen.*

Überträgt man die gefundenen Tatsachen auf die vitalen Vorgänge, so darf gesagt werden, daß diejenigen Gewebe, die eine mangelhafte Pufferung aufweisen, oder diejenigen Störungen, die diese vorzeitig verbrauchen, um so eher von einer Vernichtung des physiologischen Gleichgewichtes betroffen werden, deren sinnfälligen Ausdruck wir im Eindringen von Wasser in die Gewebsanteile sehen. Der flachere Anstieg der Volumkurve im Sauren und die zeitliche Verzögerung im Eintritt der Höchstwerte für zellreiches Gewebe erklärt sich mit einer Verzögerung durch die bis zu einem gewissen Zeitpunkt erfolgreichen neutralisierenden und osmotischen Fähigkeiten, deren komplexe Vorgänge ebenfalls schließlich erlahmen, so daß es zu einem Zusammenbrechen der Zellgrenzschichtfunktionen kommt mit nachfolgender Wasseraufnahme innerhalb der Zellen selbst, die schließlich bisweilen zur irreversiblen Schädigung führt im Sinne des Zellödems im sauren Gebiet (inter- und intracelluläre Wasseraufnahme) mit allen bekannten histologischen Ausfällen.

Den steilen Volumanstieg im alkalischen Gebiet und dessen zeitlich früherliegenden Höchstwerte für Gewebe mit reichen Anteilen homogener paraplasmatischer Substanzen (Marklager) müßte man durch ein frühzeitiges Versagen der Neutralisationsfähigkeit infolge des relativen Mangels entsprechend ausgebildeter Zellanteile erklären. Wie weit hier eine vielleicht intramolekulare Wasserbindung (Quellung) im Vordergrund steht oder noch unbekannte Veränderungen des kolloidalen Zustandes des Zellinhaltes oder der paraplasmatischen Substanzen durch Eindringen gelöster Stoffe und nachfolgende Gerinnungsvorgänge, werden weitere Versuche zeigen. Bei den vorliegenden Versuchen war es auffallend, daß selbst in der wässrigen Umgebung die Konsistenz der alkalierten Gewebeanteile deutlich fester war als die der gesäuerten und die der normalen, ein Befund, der durch einfache Wasseraufnahme ohne die Annahme einer deutlichen kolloidalen Veränderung nicht zu erklären ist. Hierüber sind kolloidphysikalische Untersuchungen im Gange.

*Aus dem theoretischen Teil der Arbeit kann als wichtiges Ergebnis festgehalten werden, daß Volumvermehrung [durch Wasserbindung und kolloidale Veränderungen (?)] und Neutralisationsfähigkeit im umgekehrten Verhältnis zueinander stehen.*

Weiterhin steht fest, daß die lebende Substanz gegen Gleichgewichtsverschiebungen zum Sauren hin, die im Stoffwechsel in kleinsten Amplituden auch normaliter vorhanden sein werden, sich besser zu schützen vermag als gegen stärkere Verschiebungen zum Alkalischen.

Es ist erwiesen, daß gegen derartige Beanspruchung insbesondere gegen Verschiebungen zum Alkalischen, die an paraplasmatischen Substanzen reichen Gewebsanteile (Mark des Z.N.S.) schlechter geschützt sind als zellreiche (Hirnrinde).

Unter bestimmten Versuchsbedingungen läßt sich zeigen, daß der Schutz der Gewebe gegen Alkalisierung nur um die Hälfte so gut ent-

wickelt ist wie der gegenüber Säuerung, deren Gefahr schon normaliter wenigstens für einzelne Gewebsareale oder Organe beim Warmblüter als einem lokomotorischen Lebewesen vorhanden sein dürfte und daher einer ausgeprägteren Abwehr bedarf. Daß diese Abwehr gegen Alkalisierung nicht ebenso differenziert erscheint, beweist nicht, daß diese Gefahr nicht wenigstens für gewisse Krankheitszustände eintreten könnte.

Zweifelsohne reproduzieren die vorliegenden Untersuchungen mit ihrem Ablauf in wässriger Umgebung vitale Zustände, wie sie vorwiegend dem Ödem entsprechen, für das wir jedoch heute mit gutem Recht als eine der auslösenden physikalisch-chemischen Ursachen eine Gewebssäuerung (nach Schade) annehmen. Identifiziert man also mit Hirnödem eine Säuerung als einen der vielen Faktoren, die an der Entstehung der Schädigung beteiligt sind, so fragt es sich, mit welcher Bezeichnung man Schäden am Zentralnervensystem belegen kann, die durch eine Alkalisierung hervorgerufen werden. Diese Fragestellung hat aber erst Sinn, wenn man nicht nur experimentell solche Schädigungen erzeugen kann, sondern sie auch innerhalb des Organismus als allgemeine oder zum mindesten örtliche Alkalisierung erfaßt. *Es erscheint daher die Untersuchung reizvoll, ob ätiologisch zu dem Symptomenkomplex des gesteigerten Hirndruckes neben einer Übersäuerung (Hirnödem) auch Zustände erhöhter Alkalisierung führen können.* Dabei wäre es unwesentlich, ob es sich um eine allgemeine oder örtlich bedingte Alkalose handelt oder um eine Schädigung des vegetativen Systems, die in einzelnen Organen zu ähnlichen Effekten führen könnte, oder ob schließlich eine Organ- oder Systemminderwertigkeit die gleichen Auswirkungen zeigt.

Zur Begriffsklärung wird im folgenden die Darstellung bewußt einseitig gehalten und aus dem gesamten Schrifttum über den Hirndruck (Häufler 1937) werden hier nur die wichtigsten Belege gebracht. Für die bekannteste Hirndrucksteigerung, wie wir sie bei der Commotio und bei Schädeltraumen finden, stellten Knauer und Enderlen einen Umschlag der normalerweise alkalischen Hirngewebsreaktion zum Sauren fest. Vara-Lopez fand eine Verminderung des  $p_{\text{H}}^+$  im Liquor. Unter der Anleitung von Tönnis gelang es Selbach an 252 Kranken, die wegen Hirntumor, Epilepsie, Hydrocephalus oder altem Schädeltrauma operiert wurden, die postoperativen Veränderungen der Alkalireserve sowie der Gesamteiweißkonzentration fortlaufend zu untersuchen und festzustellen, daß bis zum 5. Tage post operationem eine Senkung der Alkalireserve um i. M. 20,0 Vol.-% mit einem gleichzeitigen Anstieg der Eiweißkonzentration um i. M. 0,0399% (refraktometrisch gemessen) auftrat. Die Abb. 6 zeigt einen der untersuchten Fälle (Kleinhirngliom), der mit Deutlichkeit erkennen läßt, daß hier ein Zustandsbild mit Veränderungen entzündlicher Art im Sinne der aseptischen Arachnoiditis vorliegt, die infolge des Säurerizes mit erhöhter Liquorproduktion sowie mit Permeabilitätssteigerungen an der Blutliquorschranke einhergeht. Das Versagen der

osmotischen Regulierung führt zur serösen Durchtränkung, damit zur Volumzunahme des Gehirngewebes. Die damit verbundene Erhöhung des Hirndruckes kann zu leichten Bewußtseinstrübungen, aber auch zu schwersten delirant-psychotischen Bildern führen, die ihren Höhepunkt am Tage der stärksten biologischen Reaktion finden und mit dieser wieder abklingen. Die genannten Vorgänge in Liquor und Hirnsubstanz dürften in mehr oder minder großem Ausmaße auch bei Hirnträumen sowie selbst bei kleineren hirndiagnostischen Eingriffen auftreten (*Nissl, Kafka, Walter, Tschugunoff*). *Sharpe* hält die Liquorzunahme nach Hirnträumen für pathognomonisch. Die bei Hirnträumen sowie post-operativ festgestellten physikalisch-chemischen Veränderungen lassen für den dabei aufgetretenen gesteigerten Hirndruck, wie ohne weiteres

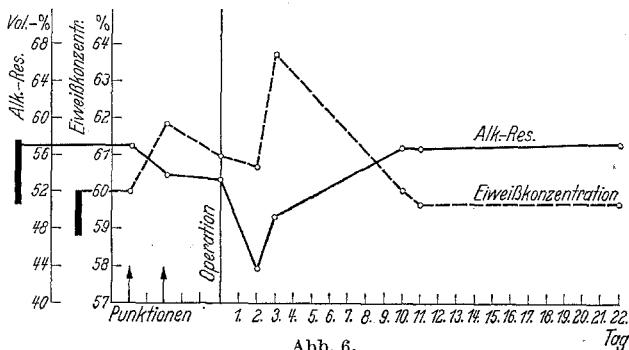


Abb. 6.

ersichtlich ist, vorwiegend ein Hirnödem verantwortlich erscheinen. Es ist anzunehmen, daß auch in der Umgebung von Hirnabscessen sowie bei entzündlichen Vorgängen an den Häuten und der Hirnsubstanz ödematöse Erscheinungen im Vordergrund stehen. Auch bei der Einwirkung von Röntgenstrahlen auf die Hirnsubstanz wird der gesteigerte Hirndruck zu Lasten der gesteigerten Liquorproduktion und damit vorwiegend ödematöser Veränderungen gehen. Die therapeutischen Erfolge bei Plexusbestrahlungen (*Sgalitzer*) dürften als Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauung angeführt werden. *Brunner* fand eine ausgedehnte seröse Durchtränkung der Hirnsubstanz bei der experimentellen Röntgenbestrahlung junger Hunde. Richtungweisend sind hier auch die Untersuchungen von *Hoff* und *Schönbauer*, die eine seröse Entzündung im Sinne *Eppingers* beschrieben. Beispiele dieser Art könnten in großer Zahl angeführt werden, um zu zeigen, daß ein Teil der mit gesteigertem Hirndruck verbundenen Zustände, insbesondere soweit sie mit Abbauvorgängen an gesunder Hirnsubstanz, Gefäßreaktionen an Plexus und Hirnhäuten sowie mit Liquorvermehrung vergesellschaftet sind, als Hirnödem zu bezeichnen sind. Ihre physikalisch-chemische Charakteristik besteht in der pathologischen Gefäßreaktion, der Säuerung und Flüssigkeitsvermehrung. Die Bezeichnung Hirnschwellung erscheint keinesfalls für diese Zustandsbilder angebracht,

da sie der *Reichardtschen* Begriffsbestimmung nicht entsprechen. Wie weit bei urämischen Zuständen ödematöse Veränderungen überwiegen, ist ohne Kenntnis der jeweiligen physikalisch-chemischen Voraussetzungen nicht zu entscheiden, da z. B. allein ein Wechsel in der Ernährung die Reaktionslage des Organismus völlig verändern kann, wie *Weber* und *Selbach* in ihren Versuchen über die Verlaufphasen der experimentellen Anurie darlegen konnten, die neben einer azidotischen Anurie ebensowohl eine alkalotische erzeugen konnten. Die pathologisch-anatomischen Befunde von *Hechst* an urämischen Gehirnen machen ödematöse Zustände wahrscheinlich. Im gleichen Sinne liegen die Befunde von *Franke* und von *v. Monakow*. Es ist jedoch ohne weiteres zuzugeben, daß in dem verwickelten Bilde der Urämie auch Veränderungen Platz greifen, die mit dem reinen Ödem nichts mehr zu tun haben (*Perret* und *Selbach*), und daß erhöhte Hirndruckerscheinungen, durch die cerebrale Symptome bei der Erkrankung erklärt werden müssen, aus anderen stoffwechselphysiologischen Vorgängen ihren Ursprung nehmen. Ähnliche Mischzustände einer Hirndrucksteigerung durch Ödem und unbekannte Vorgänge mögen bei traumatischen Veränderungen, die sich in Halsmarknähe abspielen, sowie bei Strangulation (*Mirto*) als auch bei Blutungen durch Operation in der Hypophysengegend (*Vincent*) zur Geltung kommen. Ebenso dürfte es bei postoperativen Hirndrucksteigerungen nach der Meinung des Verf. fraglich sein, ob es sich hierbei nur um ödematöse Veränderungen handelt, sobald die Operation in der Nähe der Medulla oblongata stattgefunden hat. Auch bei Hirndrucksteigerung durch toxisch bedingte Ödeme ist die Möglichkeit eines Mischzustandes, d. h. des Auftretens anders bedingter Volumvermehrungen des Gehirns durch einen veränderten Gewebsstoffwechsel, durch den Einfluß von Nekrohormonen (*Beneke*), nicht ausgeschlossen.

Ähnlich verhält es sich mit unseren Kenntnissen über die Hirndrucksteigerung bei Hirntumoren. Soweit sie nicht durch reine Verdrängungserscheinungen und gesetzmäßige Massenverschiebungen (*Tönnis*, *Rießner* und *Zülich*, *Perret*) hervorgebracht wird, muß sie — abgesehen von anderen mechanischen Ursachen (Liquorstauung oder Kreislaufstörungen) — durch den *Stoffwechsel der wachsenden Geschwulst* auf die Beschaffenheit des Hirngewebes hervorgerufen werden. Dieser Einfluß ist abhängig von der Intensität des Tumorstoffwechsels, die ihren Ausdruck in der Wachstumsgeschwindigkeit findet, sowie in der Art des Vordringens in das gesunde Gewebe. *Pedersen* fand Hirndruckssteigerung besonders bei schnell wachsenden Tumoren, *Jorns*, *Reichhardt*, *Rokitansky* u. a. bei dem Sitz in den hinteren und tiefen Hirnpartien, also in der Nähe des verlängerten Markes. Die lebenbedrohende Hirnvolumsvermehrung bei infiltrierend wachsenden Geschwülsten im Gegensatz z. B. zu den Angiomen (*Tönnis*, *de Crinis*, *Spatz*, *Fünfgeld*) verweist ebenfalls auf den Tumorstoffwechsel als mitbestimmende Ursache. Der Stoffwechsel bösartiger, rasch infiltrierend wachsender Tumoren kennzeichnet sich

durch seine krankhafte Entartung (*Warburg*). Er bietet keinesfalls die gleichen Produkte und Reaktionsveränderungen wie der Stoffwechsel eines normalen Gewebsabschnittes. Es ist nicht anzunehmen, daß wir es lediglich mit Säureanstieg zu tun haben. Die Frage, ob der Hirnvolumssteigerung in der Umgebung eines wachsenden Tumors Veränderungen im Sinne des Ödems oder der „trockenen“ Hirnschwellung zugrunde liegen, ist daher noch nicht entschieden; manche histologischen Befunde sprechen für Ödem bei Schädigungen leichtester bis schwerster Art, so daß einzelne Untersucher (*Jaburek, Scheinker*) eine Identifizierung von Hirnschwellung und Hirnödem vornehmen und lediglich einen gradweisen Unterschied gelten lassen wollen. Verf. neigt zu der Ansicht, daß es sich hier stellenweise um Folgen eines einseitig gerichteten Stoffwechsels handelt, die neben charakteristischen ödematösen Veränderungen auch Bilder echter Hirnschwellung, also ähnliche Zustände auftreten lassen, wie man sie an der Hirnsubstanz z. B. durch Alkalisierung hervorrufen kann. Verf. hält aber grundsätzlich an einer strengen Trennung der Begriffe im Interesse der experimentellen Weiterarbeit fest, ohne sich den Gründen zu verschließen, die für Übergänge des einen Zustandsbildes aus dem anderen sprechen könnten. So glaubt *de Crinis* in der ödematösen Komponente bei Hirntumorwachstum die Folge eines Entquellungsvorganges (Auftreten freien Gewebswassers) nach vorangeganger Hirnschwellung zu sehen, während *Tönnis* als primären Zustand den des Hirnödems ansieht (Zellquellung), in dessen Weiterentwicklung es durch raumbeanspruchende Kolloidquellung zum Bilde der Hirnschwellung im Sinne *Reichardts* komme.

Es mögen uns also neben dem Bilde des reinen Hirnödems auch Mischzustände bekannt sein, bei denen beide Arten der Hirnvolumsvermehrung nebeneinander bestehen können. Es fragt sich nun aber, ob wir in Klinik und Experiment Zustandsbilder darstellen können, die mit dem postmortal bestimmbarer Begriff der *Reichardtschen* Hirnschwellung identisch sein könnten.

*Lebert* erzielte im Hundevorschub durch intravenöse Injektionen einer 3% igen Natriumbicarbonatlösung eine Steigerung des Liquordruckes auf das Doppelte bei gleichzeitigem starken Anstieg der Alkalireserve im Liquor. Intravenöse Salzsäuregaben konnten den Zustand nicht rückgängig machen. Wieweit die von *Környey* sowie von *Mackay* und *Hasselhorst* geschilderten Gehirnveränderungen nach intrauteriner Seifenwassereinspritzung der Alkaliwirkung zur Last gelegt werden können, wäre experimentell nachzuprüfen. Über Hirndrucksteigerung bei Morphinvergiftungen arbeitete *Brandes*. *Selbach* und *Weber* zeigten bei Morphinüberdosierung eine erhebliche Blutalkalose, die sie in ausgesprochenem Maße während des ersten Teiles der Äthernarkose experimentell mit besonders vorsichtiger Methodik nachweisen konnten. Wie oben bereits erwähnt, glaubt Verf., daß die Ausschüttung starker Alkalimengen aus der Leber auf einen durch das Narkosemittel gesetzten

Säurereiz der Hirnrinde zum Zweck der Neutralisation eintritt, daß diese jedoch bei Überdosierung der Narkose zu einer Schädigung des gegen Alkali besonders empfindlichen Marklagers und damit zur Hirndrucksteigerung durch Volumvermehrung (Narkosetod) führen kann. Ein ähnlicher Effekt scheint bei der Insulinüberdosierung vorzuliegen. Hier beschrieb *Wohllwill* Hirnvolumsvermehrung mit Aufreibung der Fasern und diffuser Anschwellung der Achsenzylinder. Daß es bei der Insulinüberdosierung nicht durch ödematöse Veränderungen zu Krämpfen kommt, konnten *Drucy* und *Delachaux* feststellen. Verf. neigt auch hier zu der Ansicht, daß es sich um kolloidale Zustandsänderungen der Gehirnmasse im Gefolge einer alkalotischen Stoffwechselrichtung handelt. *Slauck* gelang es mit cysternalen Injektionen von K- oder NaOH-Lösungen beim Kaninchen epileptische Anfälle zu erzeugen. Dieses Ergebnis scheint auf der gleichen Linie mit den von *Janz* durchgeführten Provokationsversuchen epileptischer Anfälle durch Wasseranreicherung bei gleichzeitiger Alkalisierung und Diuresehemmung zu liegen. Die Tatsache, daß Epileptiker mit einer Alkalireserve von 58 Vol.-% im Liquor (*Klemperer* und *Weißmann*), einer an der obersten Grenze der Norm liegenden  $p_{\text{H}}^+$ -Zahl von 7,8 (*Ghigliazza*) und einer Neigung zur präparoxysmalen Alkalosesteigerung (*Berg*) zu Anfällen neigen, weist auf eine einseitig gerichtete Stoffwechsellsage hin. *Selbach* glaubte in seiner Arbeit über den epileptischen Anfall im Krankheitsbild der genuinen Epilepsie annehmen zu dürfen, daß durch diese Stoffwechselrichtung die Voraussetzungen für den Anfall geschaffen würden, der als Primitivreaktion des Organismus eine Umsteuerung der gesamten Stoffwechsellsage durch die motorischen Entladungen und somit eine Umschaltung des vegetativen Systems zur Sympathicotropie (Säuerung) bewirkt. Auch bei der Epilepsie würde nach den hier entwickelten Anschauungen eine anfänglich parasympathicotrope Stoffwechselrichtung (alkalotische Tendenz) zu einer zentralnervösen Störung führen, die durch den Anfall wieder ausgeglichen werden kann, oder trotz aller Ausgleichsbestrebungen einen derartigen Grad erreicht, daß sie zum Tode führt, wie man es im Status epilepticus beobachtet, bei dem nach *Reichardt* das Bild der reinen Hirnschwellung auftreten kann. Bei der Epilepsie ist es möglich, als auslösende Ursache unter anderem eine faßbare Stoffwechselstörung verantwortlich zu machen, deren Folge Hirnvolumsvermehrung und erhöhter Hirndruck sein können. Es mag aber auch Zustandsbilder geben, bei denen für die gleichen Folgeerscheinungen lediglich das Vorhandensein einer konstitutionellen Fehlentwicklung maßgebend ist. Schon *Rokitansky* beschrieb hypertrophische Formen des Gehirns, die mit dem *Reichardtschen* Hirnschwellungsbegriff große Ähnlichkeit haben, und berichtet in seinem Lehrbuch, daß sie mit hypertrophischer Entwicklung des Lymphdrüsensystems sowie mit mangelhafter Involution der Thymus vergesellschaftet waren. *Reichardt* zählt zu diesen Kranken auch die migränosen Typen, die Kranken

mit Neigung zu Infektionsdelirien und die epileptisch Stigmatisierten. Zu dieser Kategorie wäre vielleicht der Hirnschwellungstod der Kata-tosen zu rechnen.

Es läßt sich zeigen, daß wir in der Tat Zustände von gesteigertem Hirndruck, der unter anderem vorwiegend auf eine Vermehrung der Hirnmasse selbst zurückgeführt werden muß, kennen, die nicht mit den klassischen Zeichen des Ödems erklärt werden können. Die örtlichen oder allgemeinen Stoffwechselstörungen, die bei den per exclusionem gewonnenen Krankheitsbildern ursächlich mitwirken, scheinen andere zu sein als die, die zum Ödem führen. Vielleicht stimmen sie mit den im Experiment gesetzten Veränderungen durch alkalische Umgebungsreaktion überein, vielleicht liegen die bei ihnen festgestellten Schäden des vegetativen Systems bzw. die Organ- oder Systemminderwertigkeiten konstitutioneller Art in gleicher Richtung.

Eine große Anzahl dieser Erscheinungen erzeugen klinisch am Zentralnervensystem nachgewiesenermaßen Veränderungen, die (zum Mindesten pathologisch-anatomisch) dem *Reichardtschen* Begriff der Hirnschwellung entsprechen. Wir dürfen sie also zum Teil miteinander identifizieren, entziehen uns aber dadurch nicht der Aufgabe, ihre Identität auch physikalisch-chemisch noch durch das Experiment zu sichern. Immerhin sind wir jedoch heute noch nicht imstande, die Hirnschwellung bereits intravital mit Sicherheit zu diagnostizieren. Es wird uns demnach vorläufig nur die Möglichkeit bleiben, sie post mortem, und zwar nach Ausschuß aller sowohl pathologisch-anatomischer wie physikalisch-chemischer Kennzeichen des Hirnödems (Gefäßschäden, Zellquellung neben freier Gewebsflüssigkeit usw.) zu ermitteln. Diese klare Abgrenzung in der klinischen wie experimentellen Arbeit würde einer weiteren Begriffsverwirrung entgegenarbeiten und es scheint, daß man nach Herausschälen der als Hirnschwellung zu bezeichnenden Zustandsbilder eine gute Übereinstimmung ihrer klinischen und physikalisch-chemischen Charakteristik gewinnen könnte. Was den Einfluß der Wasserstoffionenkonzentration anbetrifft, so stimmt die klinische Erfahrung über das schnelle Auftreten der Hirnschwellung, oft gefolgt vom akuten Hirntod, sowie das Befallensein der Marklager und der an paraplasmatischen Substanzen reicher Anteile der tieferen Hirnrinde mit den experimentellen Ergebnissen überein, daß im alkalischen Milieu besonders diese Gewebeanteile quantitativ am stärksten und zeitlich am schnellsten einer Veränderung im Sinne der Volumvermehrung unterliegen.

Eine tabellarische Übersicht zeigt eine Gegenüberstellung der bisher am meisten gesicherten wichtigsten Unterscheidungsmerkmale zwischen Hirnödem und Hirnschwellung. Das Experiment muß erweisen, ob wir zu einer noch schärferen Trennung der Begriffe oder zu der Ansicht gelangen werden, daß beide Zustände lediglich gradweise unterschiedlich sind.

Tabelle 6.  
**Ödem:**                                    „Schwellung“:  
**Pathologisch-anatomisch:**

Gehirn: Groß und schwer.	Adhären. Liquorfreie subarachnoidale Räume.
Weiche Hirnhäute: Feuchtglänzend, aufgequollen, Maschenwerk hydropisch.	Trocken.
Gehirnoberfläche: Feuchtglänzend.	Abgeplattet.
Windungen: Verbreitert und platt.	Verstrichen.
Furchen:	Mark verbreitert.
Mark und Rinde: Verbreitert.	Fest.
Konsistenz: Herabgesetzt (oft Pseudofluktuation).	Trocken, klebrig.
Schnittfläche: Feucht, glänzend, anämisch.	Erhöht.
Markkonsistenz: Nach Stadien verschieden ( <i>Jakob</i> ), Adhäsion herabgesetzt ( <i>Neumann</i> ).	Adhäsion gesteigert ( <i>Neumann</i> ).
Ausbreitung: Im Versorgungsgebiet der Hirnarterien ( <i>Hoff</i> und <i>Urban</i> ).	In den Marklagern.
Liquor: Vermehrt.	Vermindert.

**Histologisch:**

<i>Positiv:</i>	<i>Negativ:</i>
Adventitielle-perivasculäre Räume erweitert, passive Hyperämie, erhöhte Gefäßdurchlässigkeit und seröse Durchtränkung ( <i>Jakob</i> ).	Adventitielle-perivasculäre Räume zusammengepreßt, weder: reines Ödem, noch: Hyperämie, Hydrocephalus, Hypertonie, Hypoplasie, entzündliche Neubildung
<i>Glia:</i> Siebartig erweiterte Räume im Grundgewebe, protoplasmatische Gliazellvermehrung mit regressiven Veränderungen, Klasmatodendrose (Amöboidose) ( <i>Alzheimer</i> , <i>Bielschowsky</i> , <i>Scheinker</i> ).	(nach <i>Reichardt</i> )
Markscheiden: Marknekrose ( <i>Struve</i> ), kugelige Myelinfragmente ( <i>Jakob</i> ), Demyelinisation ( <i>Greenfield</i> ).	
Ganglienzellen: Vergrößert ( <i>Hoff</i> ). (Zellödem.)	<i>Glia:</i> Glia-Kammerräume erweitert ( <i>Marchesani</i> und <i>Spatz</i> ), Klasmatodendrose der Makroglia ( <i>Spatz</i> ).
	Markscheiden: „Quellung“. „Veränderung der in den gliosen Syncytien strömenden albuminoiden Substanzen“ ( <i>Bielschowsky</i> ).
	Ganglienzellen: Nicht sicher verändert.

Im Wesen:

Nasse Hirnaufblähung ( <i>Henschen</i> ). Volumvergrößerung durch Zellvergrößerung infolge osmotischer Dysfunktion (reversibel). Ansammlung intercellulärer vermehrter freier Flüssigkeit (eiweiß- und elektrolythaltig) in den Interstitien (irreversibel).	Trockene Hirnaufblähung ( <i>Henschen</i> ). Volumvergrößerung durch Änderung der kolloidalen Mikrostrukturen der paraplasmatischen Substanzen bei gleichzeitiger kolloidaler Wasserbindung (?) (reversibel) und kolloidaler Veränderungen durch Eindringen fester Stoffe (irreversibel).
(Übergänge hypothetisch.)	

Tabelle 6 (Fortsetzung).

## Therapie:

Dehydrierende Maßnahmen: Besonders günstig bei entzündlichem, toxischem und postoperativem Ödem.

## Hypertonische Lösungen:

40% Shock-Kalorose (*Wead, McKibben, Ernst*).

40% Mg. sulfur.;

40% Urotropin;

Novurit (*Marburg*).

Salyrgan;

Salzlose Kost (*Schönbauer*).

Bei chronischem Hirndruck (z. B. a. i. Umgebung von Tumoren) nicht nachhaltig wirksam.

## Führt bei längerer Dauer zu:

Status spongiosus (*Hallervorden*).

Marklager-Atrophie (*Tönnis*).

Hemiatrophia cerebri (*Hallervorden*).

Noch hypothetisch.

## Physikalisch-chemisches Verhalten des Hirngewebes:

Hirngewebsreaktion: Nach Commotio | Im allgemeinen: Leicht alkalisch.  
sauer (postcommotionelles Ödem!) |  
(*Knauer und Enderlen*).

Liquoralkalireserve: p. op. um 20 Vol.-% gesenkt am 3.—5. Tag (*Selbach*) (post-operatives Ödem!).

## Im sauren Bereich:

Zellödem der Rindenanteile bei  $p_{\text{H}}^+$  6,50 bis 7,35 in Pufferlösungen langsam sich entwickelnd nach 6—8 Stunden (*Selbach*).

Rindenverbreiterung durch Wasseraufnahme bei n/1000 Milchsäuregegenwart um 200% (*v. Heuven u. Fischer*).

Endosmotische und capilläre Imbibition (*Jorns*).

Eiweißquellung in Säuren (*Fischer*). Sphingomyelinquellung im Sauren (*B. Tönnis*).

Pufferungsfähigkeit nimmt bei B<sub>1</sub>-Aminosäuren ab von  $4,1 \cdot 10^{-2}$  bis  $3,15 \cdot 10^{-2}$  (*Nitzescu*).

$\text{H}_2\text{O}$ -Gehalt auf der geschädigten Hirnseite höher als normal,

N-Gehalt auf der Gegenseite stärker herabgesetzt (*Perret und Selbach*).

## Im alkalischen Bereich:

Marklagerquellung: Bei  $p_{\text{H}}^+$  7,45—8,90 in Pufferlösungen rasch sich entwickelnd in 3—4 Stunden (*Selbach*).

Lecithinauflösung in alkalischen Flüssigkeiten (*Porges und Neubauer*).

Volumzunahme („Quellung“)

$$= f \left( \frac{\text{Lecithin}}{\text{Eiweiß}} \right)$$

(Polarisationseffekt herabgesetzt).

Anisotropie des Myelins herabgesetzt, Permeabilität gesteigert,

Quellung gesteigert (*Spiegel*).

## Zusammenfassung.

An über 370 Organstücken (Gehirnrinde und -mark, Leber, Niere und Muskel) von 15 Kaninchen wurde in gepufferten Phosphatlösungen sowie nach Narkose- bzw. KCN-Einwirkung die Neutralisationsfähigkeit

bei einem Anfangs- $p_{\text{H}}^+$  von 8,50 bzw. 4,80 fortlaufend bis zur 22. (ver einzelt auch bis zur 48.) Stunde p. m. verfolgt.

1. Die Neutralisationsfähigkeit wird mit Zunahme der Entfernung vom Neutralpunkt deutlicher; zellarne Gewebe (Marklager des Z.N.S.) folgen dieser Regel mit einer quantitativ geringeren Zunahme der Neutralisationsfähigkeit als zellreiche Gewebe.

2. Der Grad der Neutralisationsfähigkeit (Pufferungspotenz) verschiedener Gewebe ändert sich unter Einwirkung von Äthernarkose und nach Zusatz von n/1000 KCN-Lösung. Dabei zeigt das Marklager eine nur mangelhafte Regulationsfähigkeit, und zwar gerade im alkalischen Bereich, während Leber und Niere, erstere sowohl im Sauren wie im Alkalischen, die stärksten Pufferungspotenzen der untersuchten Organe aufweisen.

3. In den geprüften  $p_{\text{H}}^+$ -Bereichen gepufferter Lösungen steht beim Kaninchen im Mittel die Alkali- und Säureneutralisation am Ende des Vorganges etwa im Verhältnis von 1 : 2.

4. Es tritt jenseits der 22. Versuchsstunde im Alkalischen ein Rückgang, im Sauren eine Beschleunigung der Neutralisation ein, die auf Freiwerden alkalischer Valenzen durch beginnende Autolyse zurückgeführt werden.

5. Neutralisationsfähigkeit und Volumvermehrung durch Wasser- aufnahme stehen zueinander in umgekehrtem Verhältnis.

6. Es wird ein Zusammenhang der Neutralisationsfähigkeit mit der Permeabilität und mit der Atmungsgröße des betreffenden Gewebes angenommen.

7. Es wird vorgeschlagen, nur solche Hirnvolumsvermehrungen als Hirnschwellung im Sinne Reichardts zu bezeichnen, die weder pathologisch-anatomisch noch physikalisch-chemisch Zeichen ödematöser Veränderungen aufweisen und den von Reichardt aufgestellten Kennzeichen entsprechen.

### Schrifttum.

- Apelt, F.:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **39**, 119 (1910). — *Atzler, E. u. G. Lehmann:* Pflügers Arch. **193**, 463 (1922). — *Bauer, J. u. Th. Ames:* Z. Neur. **5**, 698 (1912). — *Beneke, F.:* Arch. klin. Chir. **179**, 325. — *Berg, S.:* Russk. Klin. **14**, 291 (1930), zit. nach Ber. Neur. **61**, 775. — *Bergner, G.:* Z. Neur. **169**, 208 (1940). — *Bielschowsky:* Handbuch der Neurologie, Bd. I, S. 184. 1935. — *Brandes:* Frankf. Z. Path. **35** (1927). — *Brunner:* Arch. klin. Chir. **114** (1920); **116** (1921). — *De Crinis, M.:* Pregl-Festschrift: Mikrochemie **1929**, 25. — *Z. Neur.* **162**, 646 (1938). — *Z. ärztl. Fortbildg* **1939**, 680. — *Drucy, I. u. A. Delachaux:* Z. exper. Med. **103**, 264 (1938). — *Ellinger, Ph. u. Landsberger:* Z. physiol. Chem. **123**, 264 (1922). — *Ernst:* Dtsch. Z. Chir. **226**, 221 (1930). — *Fischer, M. H.:* Kolloidchemie der Wasserbindung, Bd. I. Dresden 1910. — *Fleisch, A.:* Z. allg. Physiol. **19**, 310 (1921). — *Formin, S. W. u. D. N. Strashesko:* Ukrain. biochem. Z. **9**, 897 (1936). — *Franke, M., I. Goertz et I. Krzyzanowski:* C. r. Soc. Biol. Paris **90**, 305 (1924). — *Fünfgeld, E.:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **114**, 209 (1930). — *Med. Klin.* **1936 II**, 1144. — *Gellhorn, E.:* Pflügers

Arch. **213**, 779 (1926); **215**, 248 (1926); **216**, 253 (1927). — Das Permeabilitätsproblem. Berlin 1929. — *Gellhorn, E. u. Weidling*: Pflügers Arch. **210**, 492 (1925). — *Ghigliazza, N. E.*: Zit. Zbl. Neur. **65**, 789 (1932). — *Gray, I.*: J. of Physiol. **53**, 208 (1920). — *Greenfield*: Brain **62**, 129 (1939). — *Hallerworden, J.*: Psychiatr.-neur. Wschr. **1939 I**. — *Häußler, G.*: Zbl. Neurochir. **4**, 247; **5**, 328. — *Hechst, B.*: Z. Neur. **139**, 544 (1932). — *Henschen*: Zbl. Chir. **54**, 3169 (1927). — *Heuven, v. and Fischer*: Brit. J. Ophthalm. **21**, 352 (1937). — *Hoff, H. u. L. Schönbauer*: Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 786. — *Hoff, H. u. Urban*: Z. Neur. **129**, 583 (1930). — *Jaburek, L.*: Arch. f. Psychiatr. **104**, 518 (1936). — *Jacob*: Z. Neur. **168**, 382 (1940). — *Janz, H.*: Med. Welt **1937 I**, 693. — *Jorns, G.*: Chirurg. **8**, 437 (1936). — *Jowett, M. and Quastel*: Biochemic. J. **31**, 1101 (1937). — *Kafka, V.*: Die Cerebrospinalflüssigkeit. Leipzig-Wien: Franz Deuticke 1930. — *Klemperer, E. u. M. Weissmann*: Wien. med. Wschr. **1928 II**. — *Knauer u. Enderlen*: J. Psychol. u. Neur. **29** (1922). — *Környey*: Arch. f. Psychiatr. **102** (1934). — *De Laet*: Ann. Méd. lég. etc. **1926**, 497. — *Laves, W.*: Virchows Arch. **279**, 618 (1930). — *Lebert, M.*: C. r. Soc. Biol. Paris **107**, 588 (1931). — *Mackay u. Haselhorst*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **132** (1933). — *Marburg*: Handbuch der Neurologie, S. 81, Bd. IX. 1936. — *Mirto*: Arch. di Antrop. crimin. **50** (1930). — *Monakow, P. v.*: Schweiz. med. Wschr. **1931 II**, 830. — *Neumann*: Virchows Arch. **291** (1933). — *Nissl*: Zit. nach *Kafka* (s. o.). — *Nitzescu*: Fiziol. Ž. (russ.) **22**, 453 (1937). — *Olivecrona, H.*: Die chirurgische Behandlung der Hirntumoren, S. 321. Berlin: Julius Springer 1927. — *Pedersen*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **130** (1933); **138** (1935). — *Perret, G. E.*: Zbl. Neurochir. **1940**, 1. — Arch. Psychiatr. **112** (1940). — *Perret, G. E. u. H. Selbach*: Arch. f. Psychiatr. **112**, 441 (1940). — *Petrunkina, A. u. N. Petrunkin*: Zit. nach Kongreßzbl. inn. Med. **84**, 336. — *Reichardt, M.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **28**, 306 (1905). — Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. X, S. 103f. 1927. — Z. Neur. **131** (1931) und ältere Arbeiten. — *Reiß, P. et C. Simonin*: C. r. Soc. Biol. Paris **97**, 306 (1927); **107**, 21 (1927). — *Riebeling, C.*: Z. Neur. **166**, 149 (1939). — *Rießner, D. u. K. J. Zülch*: Dtsch. Z. Chir. **253**, 1 (1939). — *Risi, A.*: Arch. internat. Pharmacodynamie **61**, 155 (1939). — *Rokitansky, C.*: Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. II, S. 430. Wien 1856. — *Schade, H.*: Erg. inn. Med. **32**, 425 (1927). — *Scheinker, J.*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **147**, 137 (1938); **148**, 1 (1939). — *Sgalitzer*: Klin. Wschr. **1926 I**. — *Sharpe, W.*: Amer. J. med. Sci. **165**, 403 (1923). — *Selbach, H.*: Z. Neur. **162**, 145 (1938). — Z. Neurochir. **1938**, 27. — *Selbach, H. u. E. Weber*: Z. exper. Med. **103**, 782 (1938). — *Slauck*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **223** (1934). — *Spatz, H.*: Zbl. Neur. **54**, 316 (1930). — *Spiegel*: Amer. J. Psychiatr. **92**, 1145 (1936). — *Stiles, W. and J. Jörgensen*: Ann. of Bot. **29**, 349 (1915). — *Strobel, Th.*: Z. Neur. **166**, 161 (1939). — *Struwe, Fr.*: Z. Neur. **133**, 503 (1931). — *Tönnis, W.*: In *H. Bergstrand u. H. Olivecrona*, Gefäßmißbildungen und Gefäßgeschwülste des Gehirns. Leipzig: Georg Thieme 1936. — Z. Neur., Kongreßber. **1937**. — Z. Neur. **161**, 114 (1938). — *Tschugunoff, S. A.*: Z. Neur. **122**, 452 (1929). — *Ülehla, V.*: Protoplasma **3**, 469 (1928). — *Vara-Lopez, V.*: Arch. klin. Chir. **150** (1928). — *Vincent, Cl.*: Revue neur. **1935**, 544. — *Walter, K.*: Die Blut-Liquorschanke. Leipzig: Georg Thieme 1929. — *Weed and McKibben*: Amer. J. Physiol. **38** (1919). — *Weber, E. u. H. Selbach*: Z. exper. Med. **102**, 484 (1938); **107**, 257 (1940). — *Wohllwill, F.*: Klin. Wschr. **1928 I**, 344. — *Wortis, S. B.*: Amer. J. Psychiatr. **93**, 87 (1936).