

(Aus der Abteilung für Tumorforschung und experimentelle Pathologie des Gehirns [Leiter: Prof. Dr. *W. Tönnis*] sowie der Chemischen Abteilung am Kaiser Wilhelm-Institut für Hirnforschung, Berlin-Buch [Direktor: Prof. Dr. *H. Spatz*] und der Psychiatrischen und Nervenklīnik der Charité, Berlin [Direktor: Prof. Dr. *M. de Crinis*]<sup>1</sup>.)

## **Chemische Untersuchungen bei experimentellen Massenverschiebungen und Formveränderungen des Gehirns.**

Von

**George E. Perret und Helmut Selbach.**

Mit 1 Textabbildung und 5 Tabellen.

(Eingegangen am 20. August 1940.)

Über Massenverschiebungen und Formveränderungen nichtoperierter Gehirne haben unter Berücksichtigung des älteren Schrifttums *Rieffner* und *Zülch* neuerdings ausführlich berichtet. Sie konnten nachweisen, daß die Anatomie dieser Veränderungen von Sitz und Art des raumbeengenden Prozesses und der ihn begleitenden Vorgänge abhängig ist. Außerdem gehen sie auf die Klinik der damit verbundenen Einklemmungserscheinungen ein. Während *Spatz* in diesen oft hochgradigen Massenverlagerungen des tumorösen Gehirns ein charakteristisches Zeichen der Hirnschwellung sieht und sie als Zisternenverquellung bezeichnet, ergeben sich aus obigen Untersuchungen mehr Anhaltspunkte für die Ansicht von *Tönnis*, der diese Vorgänge als Ausweichreaktion der Hirnsubstanz in ihre Reserveräume ansieht. Diese Verlagerungen können selbst in weitester Entfernung von dem raumbeengenden Prozeß auftreten und gelten somit als Einzelerscheinungen im Rahmen der gesamten Massenverlagerungen des Gehirns.

Dabei läßt es *Tönnis* aber offen, ob und wie weit in den verdrängten Gewebsteilen Hirnvolumsvermehrungen (im Sinne des Hirnödems oder der Hirnschwellung) als Einklemmungsfolge entstehen können.

*Perret* gelang es, experimentell an Katzen sowohl durch örtliche Massenvermehrung (mit intra- und extracerebralen Plomben) als auch durch allgemeine Vermehrung des Hirnvolumens (durch Shock usw.) die gleichen anatomischen Veränderungen, wie *Rieffner* und *Zülch* sie an Menschen beobachteten, darzustellen. Dabei zeigt er sowohl am toten Tier wie im Operationsfeld der oberen Medulla oblongata, daß die Verdrängungsphänomene primär eine unmittelbare, mechanisch bedingte Folge der experimentell gesetzten Volumvermehrung innerhalb der Schädelkapsel darstellen können. Auch die an Katzen beobachteten

<sup>1</sup> Hier befinden sich auch die ausführlichen Protokolltabellen der chemischen Versuche.

klinischen Zeichen sind mit den am Menschen beschriebenen identisch und gleichen dem Bilde der Enthirnungsstarre; sie werden als Druckwirkung auf das Mittelhirn und die Medulla oblongata gewertet.

Es war somit klinisch wie experimentell erwiesen, daß die Massenverlagerungen im wesentlichen ein Ausweichen von Hirngewebs teilen darstellen und mit Recht nicht als Verquellung bezeichnet werden dürfen, wenn man in diesem Ausdruck eine physikalisch-chemische Entstehungsursache erfassen will und nicht nur eine bildliche Umschreibung sieht. Sowohl *Perret* wie *Rießner* und *Zülch* gingen auf die physikalisch-chemischen Voraussetzungen und Folgen dieser Volumvermehrung des Gehirns und ihre Unterscheidung in Hirnödemen und Hirnschwellung bewußt nicht ein. Es finden sich jedoch in der histologischen Darstellung der Letztgenannten einige belangvolle Hinweise auf dieses Problem. Verlagerte Balkensubstanz zeigte Markscheidenausfälle (auch von *Perret* an Katzen beobachtet und als Druckwirkungsfolge erklärt) und Vermehrung großer progressiver Astrocyten. Vorgewölbte Chiasmateile enthielten Oligodendrogliazellen, die im Sinne der „akuten Schwellung“ gequollen waren; die Markfasern zeigten erhebliche Grade von Ballonbildung. Ähnliche Markfaseraufquellung fand sich im Bereiche einer bulbUSARTigen Auftreibung der Medulla spinalis eines anderen Falles. In allen Fällen ließ man unberücksichtigt, ob es sich um eine mitbedingende Ursache oder um eine Folgeerscheinung handelte. Diese Veränderungen scheinen uns Andeutungen dafür zu sein, daß neben der Ansicht von *Tönnis* auch die von *Spatz* zu Recht besteht, und daß, wie *Tönnis* schon andeutete, nicht nur unverändertes Hirngewebe in die Reservieräume eintritt, sondern ebensogut auch bereits verändertes Gewebe in diese Gebiete hineingelangen kann oder dort erst pathologisch wird. Ob es sich im letztgenannten Falle um ödematöse Veränderungen handelt (*Vincent*, *Rappoport*) oder um reine Hirnschwellungserscheinungen im Sinne *Reichardts*, ist noch nicht erwiesen. Es erschien uns daher wichtig, Gehirne der *Perret*schen Versuchstiere auch chemisch zu untersuchen, diese Befunde mit den makroskopischen Veränderungen in Beziehung zu setzen und festzustellen, ob chemisch faßbare Veränderungen der Hirnsubstanz (nach Mark und Rinde getrennt) sowohl die örtlichen als auch die allgemeinen experimentell gesetzten Schädigungen begleiten, ob sie mehr als Ödem oder im Sinne der *Reichardts*chen Hirnschwellung angesprochen werden müssen und wie weit sie mitbedingend für die dabei bisher makroskopisch beobachteten Massenverlagerungen sein können. Dabei ergab sich eine Schwierigkeit. Während der grobchemische Begriff des Ödems einigermaßen geklärt ist (absolute Wasservermehrung, relative Verminderung verschiedener Substanzen), ist der der Hirnschwellung noch keineswegs auch nur angedeutet faßbar. Auch die neueren Versuche von *Riebeling* und von *Strobel*, die in der Hirnschwellung eine Eiweißanreicherung (Anschoppung) des Gewebes bei gleichzeitiger

Wasserverarmung sehen, sind leider nicht zuverlässig verwertbar, da die angezogenen Krankheitsfälle weder anatomisch noch histologisch, noch nach der Methode von *Reichardt* als Hirnschwellungen sichergestellt waren. Wir werden daher bei der Auswertung unserer Versuchsergebnisse unter Beibehalt einer klaren Trennung zwischen Hirnödemen und Hirnschwellung dann von Ödem sprechen, wenn wir eine eindeutige Wasservermehrung bei gleichzeitiger Verminderung stickstoffhaltiger Substanzen finden, die wir in ihrer quantitativen Verschiebung als empfindlichen Indicator für pathologische Störungen in der Hirnsubstanz kennen. Für den chemischen Begriff der Hirnschwellung substituieren wir die Ansicht *Riebelings*, ohne uns dieser Annahme anzuschließen. Was die weitere differentialdiagnostische Abgrenzung der beiden Begriffe angeht, so verweisen wir auf die tabellarische Übersicht von *Selbach*<sup>1</sup>:

### Versuchsordnung.

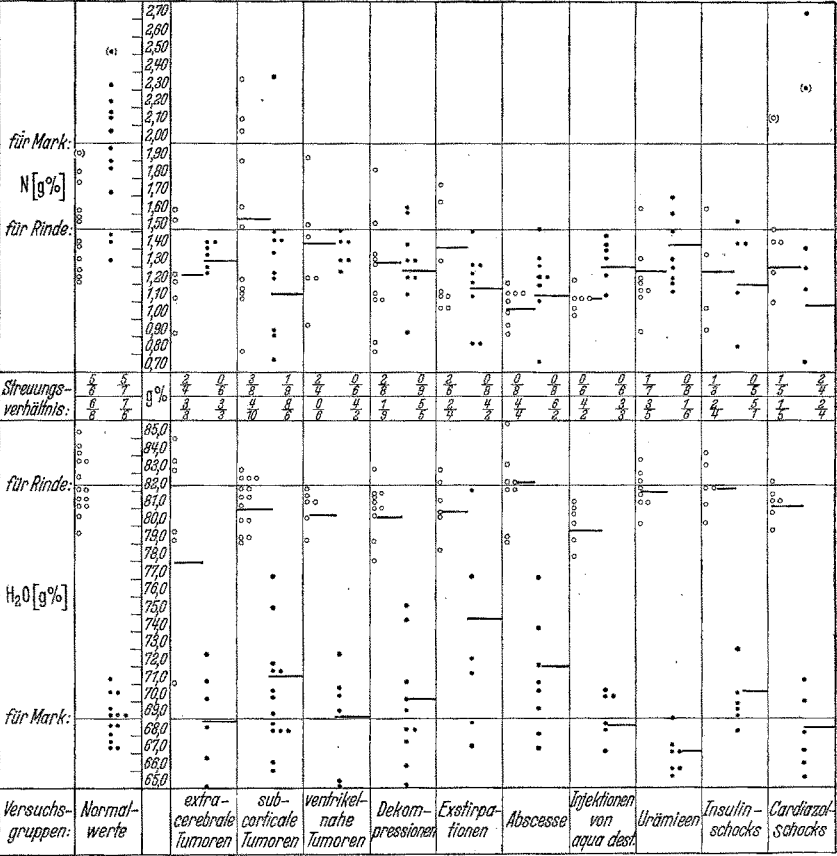
Es wird im folgenden über Ergebnisse von Trockensubstanz- und Gesamtstickstoffbestimmungen in der Hirnsubstanz, getrennt nach Rinde und Mark, bei experimenteller Massenverschiebung und Volumveränderung an 49 Katzen berichtet.

Auf Grund der Erfahrungen *Perrets*, auf die im einzelnen verwiesen sei, arbeiteten wir auch diesmal an Katzen, die ein ungefähr konstantes Hirnvolumen von 34 ccm und eine grundsätzlich gleiche Anordnung der inneren und äußeren Liquorräume wie beim Menschen aufweisen. Die Kapazitätsmessungen nach *Reichardt* lassen sich allerdings wegen der geringen Differenz zwischen Schädelkapazität und Hirnvolumen von unter 1% bei der Katze nicht durchführen und mußten unterbleiben. Die Raumbeengung im Katzenhirn wurde durch Injektion rotgefärbten sterilen Paraffins erreicht. Es ist reaktionslos, erstarrt bei 40°, löst sich in Wasser und Formalin nicht auf. Es wurde im flüssigen Zustande in die Schädelhöhle injiziert, nachdem zuvor etwa 1 cm über dem hinteren Ansatz des Arcus zygomaticus Haut, Muskel, Fascien und Periost gespalten und ein 2 mm weites Bohrloch im Knochen angelegt war. Die Injektionstiefe betrug 6—7 mm vom äußeren Knochenrande; die injizierte Menge bestand aus 0,5—1,2 ccm flüssiger Tumormasse. Nach der in Äthernarkose durchgeführten Operation wurden Muskel und Haut durch Naht und Klammern verschlossen. Das Vorgehen zur Erzielung weiterer Volumveränderungen, z. B. durch Dekompression, Exstirpation, Absceßbildung, Injektion von Aqua dest., Urämie sowie Insulin- und Cardiazolshock wird zur Vermeidung von Wiederholungen jeweils in den Protokollen zu den einzelnen Versuchsgruppen dargestellt; dort finden sich auch genauere Angaben über die Lebensdauer der einzelnen Tiere im Versuch. Die Katzen wurden bei gleicher Kost und gleichen äußeren Verhältnissen gehalten und waren annähernd gleich alt. Die Tiere wurden

<sup>1</sup> *Selbach, H.*: Arch. f. Psychiatr. 112, 409 (1940).

in der Mehrzahl der Fälle durch Dekapitation getötet, und wo sie im Käfig starben (Urämie, Absceß), wurde das Gehirn in kürzester Zeit p. m. verarbeitet. Nach Eröffnung der Schädeldecke wurden in situ und nach Entnahme die makroskopischen Zeichen für Raumbeengung und Massenverschiebungen beschrieben, das Gehirn nach Abtrennung der

Tabelle I.



Bulbi olfactorii und des Kleinhirns durch Schnitt unterhalb des vorderen Vierhügelpaares in toto gewogen, sodann durch Sagittalschnitte eine etwa 0,5 cm dicke Gehirnscheibe auf der Höhe des Hypophysenstieles entnommen und nach Entfernung von Häuten und Gefäßen nach Rinde und Mark exakt getrennte Stückchen (vorwiegend der Basis) zur chemischen Verarbeitung herausgeschnitten. Die Trockensubstanzbestimmung geschah im Trockenschrank bei 95° mit mehrfachen Wägungen bis zur Gewichtskonstanz. Die Gesamtstickstoffbestimmung

wurde mit etwa 0,1 g schweren Gehirnstücken vorgenommen, die auf *Bang*-Filterblättchen (N-frei) mit der Torsionswaage abgewogen und so ohne Substanzverlust in den langhalsigen Kjeldahlkolben eingeführt werden konnten. Gearbeitet wurde nach den Bestimmungen der Halbmikromethode und mit n/10-Lösungen. Die gefundenen Werte ergaben sich aus Doppelbestimmungen, die mit den jeweils vorangegangenen Leerbestimmungen verrechnet wurden. Die Auswertung geschieht an Hand mehrerer Tabellen, von denen die erste gleichzeitig eine graphische Darstellung sämtlicher Bestimmungen enthält, und zwar bezogen auf die Mittelwertslagen der Normalbestimmungen. Gleichzeitig geht aus ihr das Streuungsverhältnis in den (10) einzelnen Versuchsgruppen hervor. Die Tabelle 2 gibt neben den Durchschnittsgesamthirngewichten im Vergleich zum Normalen die Mittelwerte für Stickstoffgehalt und den an Wasser (getrennt nach Mark und Rinde) für sämtliche Versuchsgruppen wieder. In Tabelle 3 werden in gleicher Anordnung für die ersten 7 Versuchsgruppen die Mittelwerte der geschädigten zu der ungeschädigten Hirnseite in Beziehung gesetzt. Tabelle 4 zeigt die Verhältniszahlen Rinde : Mark nach Gehirnseiten getrennt. An Hand dieser Tabellen werden die im folgenden geschilderten Ergebnisse für die einzelnen Versuchsgruppen dargestellt.

### Darstellung und Auswertung der Versuchsergebnisse.

Bevor wir die einzelnen Versuchsgruppen mit Protokoll, makroskopischem sowie chemischem Befund und deren Auswertung besprechen, soll uns ein Blick auf Tabelle 1 über die allgemeine Lage der gewonnenen Ergebnisse unterrichten.

Die Normalwerte berechnen sich für den Wassergehalt der Rinde aus dem älteren Schrifttum (*Reichardt, English und MacArthur, Matsumoto, Strobel, Stewart-Wallace* [ohne die sehr unterschiedlichen Werte von *Alexander und Looney* zu berücksichtigen]) zu 84%. Unsere Ergebnisse von 10 Normaltieren berechnen sich bei gleichmäßiger Streuung zu  $82,5 \pm 3,0\%$ . Die Wasserwerte für Marksubstanz betragen nach dem Schrifttum 70,7%, nach unseren Versuchen  $69,1 \pm 2,3\%$ , ebenfalls bei gleichmäßiger Streuung. Das Verhältnis von Rinde zu Mark ergibt annähernd die Zahl 1,2. Der Stickstoffgehalt der Rinde sowie für Mark wird im älteren Schrifttum sehr unterschiedlich angegeben und zeigt auch innerhalb der einzelnen Tierarten große individuelle Unterschiede. So beträgt er z. B. für den Hund 1,7% für Rinde und 1,83% für Mark (*Abderhalden und Weil*), beim Kaninchen 1,95% für Rinde und 2,07% für Mark (*Matsumoto*). Wir fanden den Gesamtstickstoffgehalt zu  $1,52 \pm 0,32\%$  für Rinde und  $2,01 \pm 0,50\%$  für Mark. Die Verhältniszahl von Rinde zu Mark beträgt annähernd 0,75. Es sei hier gleich vermerkt, daß die Differenz im Stickstoffgehalt von Rinde und Mark bei uns etwas größer ist als die im Schrifttum, was wir zum Teil auf die

exaktere Trennung von Mark und Rinde zurückführen möchten sowie auf die Besonderheiten des Katzengehirns, über dessen Stickstoffverhältnisse wir keine Angaben fanden. Wir glauben, in unseren Versuchen den wirklichen Verhältnissen näher zu kommen, da ja gerade im Mark die Phosphatide als hauptsächlich stickstoffhaltige Substanzen neben dem Eiweiß mit 31,0% gegenüber der Rinde mit 23,7% um etwa  $\frac{1}{3}$  vermehrt sind. Wir verweisen auch auf die Tatsache, daß man ohne Kenntnis der quantitativen Phosphatidveränderungen keinerlei Schlüsse auf den Eiweißgehalt des untersuchten Gewebes ziehen, insbesondere nicht den Eiweißgehalt durch einfache Faktorenrechnung erhalten kann, wie es *Riebeling* versucht hat, so daß seine Ergebnisse über die Hirnschwellung auch von rein chemischen Gesichtspunkten aus der Überprüfung bedürfen. Die starke Streuung der Normalwerte bei sorgfältigem experimentellem Arbeiten deutet, besonders für den N-Gehalt, auf erhebliche individuelle Abweichungen hin.

In den einzelnen Versuchsgruppen liegen im Verhältnis zu den Normalwerten, deren Streuungsbreite sich aus der Tabelle ablesen läßt, die Werte für den Rindenwassergehalt im allgemeinen bei mäßiger Streuung kurz unter denselben. Die Markwasserwerte zeigen bei grober Streuung die Tendenz, die obere Grenze der Norm zum Teil weit zu überschreiten (absolute Wasservermehrung). Das Verhältnis der Mittelwertlagen, ausgedrückt im Abstand der graphischen Mittelwerte, schwankt in den einzelnen Versuchsgruppen stark und ist bei Extirpationen am kleinsten, bei Urämie am größten, d. h. wir finden bei Extirpationen eine deutliche Wasservermehrung des Marks, der eine geringfügige Wasserverminderung der Rinde entgegenkommt. Dagegen finden wir bei den Urämien gegenüber einem fast normalen Rindenwassergehalt eine deutliche Senkung des Markwassergehaltes, der durch eine Vermehrung der Marktrockensubstanz zustande kommt.

Der Rindenstickstoffgehalt liegt mit großer Streuungsbreite im allgemeinen an der unteren Grenze der Norm, der Markstickstoffgehalt bei etwa gleichgroßer Streuungsbreite darunter, aber in weit stärkerem Verhältnis als der der Rinde und ist stärker vermindert, als es dem prozentualen Wasseranstieg entspricht. Das Verhältnis der Mittelwertlagen verschiebt sich entsprechend der allgemeinen Wertsenkung ebenfalls deutlich, wobei besonders die Markstickstoffwerte an dieser Senkung beteiligt sind, sich den Rindenstickstoffwerten nähern und sie sogar unterschreiten; das wird besonders augenfällig bei den subcorticalen Tumoren sowie den Extirpationen und dürfte in beiden Fällen mit den besonders starken Schädigungen der Marklager in Verbindung stehen. Bei der Übersicht ist eine Fehlerquelle mit in den Kauf zu nehmen, die zu den nicht unerheblichen Wertschwankungen selbst innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen geführt haben kann. Diese Fehlerquelle liegt in der verschieden langen Lebenszeit der einzelnen Tiere innerhalb

des Versuchs. Hierdurch kommen bei der Mittelwertberechnung stärkere Wertschwankungen von frühzeitig verstorbenen Tieren mit mäßigen oder geringen Schwankungen solcher Tiere zusammen, die im längerdauernden Versuch bereits weitgehende Ausgleichsbestrebungen erkennen ließen, was sich auch makroskopisch zeigte (*Perret*). Dessungeachtet können wir aus der Betrachtung der Übersichtstabelle schon jetzt folgende prozentualen Abweichungen feststellen: bei subcorticalen Tumoren ist das Mark stickstoffarm und wasserreich, bei Extirpationen sowie Abscessen zeigen sich die stärksten Stickstoffverminderungen und Wassersteigerungen, und bei Urämien finden wir eine deutliche Vermehrung der Trockensubstanz.

Tabelle 2. Mittelwerttabelle.

Versuchsgruppe	N in g %		H <sub>2</sub> O in g %		Hirngewichte in g
	Rinde	Mark	Rinde	Mark	
Tumoren { extracerebral .	1,28	1,35	80,37	69,06	19,05
{ subcortical . .	1,47	1,33	81,39	70,36	19,29
{ ventrikelnähe .	1,39	1,39	81,09	68,93	20,90
Dekompression . . . . .	1,25	1,33	81,09	69,69	20,81
Exstirpation . . . . .	1,31	1,18	81,42	73,15	20,86
Absceß . . . . .	1,09	1,22	82,19	71,25	20,48
Aqua dest.-Injektion . .	1,11	1,33	81,84	69,35	21,05
Urämie . . . . .	1,24	1,38	82,08	67,00	22,19
Insulinschock . . . . .	1,01	1,29	82,21	70,02	19,36
Cardiazolschock . . . . .	1,50	1,61	81,03	68,08	21,12
Normal . . . . .	1,52	2,01	82,49	69,07	21,14

Tabelle 3. Mittelwerte der geschädigten und ungeschädigten Hirnseiten.

	N				H <sub>2</sub> O			
	Seite				Seite			
	geschädigt		ungeschädigt		geschädigt		ungeschädigt	
	Rinde	Mark	Rinde	Mark	Rinde	Mark	Rinde	Mark
Normal . . . . .	—	—	1,52	2,01	—	—	82,49	69,07
Tu-    { extracerebral .	1,27	1,21	1,32	1,42	79,77	69,60	80,97	68,52
mores { subcortical . .	1,36	1,50	1,23	1,16	81,01	72,41	81,79	68,34
{ ventrikelnähe .	1,49	1,40	1,25	1,39	81,07	68,47	81,07	69,78
Dekompression . . . . .	1,24	1,38	1,24	1,29	80,82	69,77	81,14	69,80
Exstirpation . . . . .	1,18	1,16	1,42	1,21	81,18	77,21	81,31	69,29
Abscesse . . . . .	1,09	1,44	1,11	1,11	82,82	72,62	81,49	69,88
Aqua dest.-Injektion . .	1,14	1,35	1,09	1,30	80,25	69,84	80,07	69,22

Unter Heranziehung der Tabellen 2—4 kommen wir nun zur Darstellung der einzelnen Versuchsgruppen und beginnen mit den Ergebnissen bei

#### extracerebralen Paraffintumoren.

Verwendet wurden drei Tiere (5, 19 und 25).

*Tier 5.* 16. 2. 39 1,5 ccm Paraffin in die li. Parietalgegend. Sektion am 8. 8. 39: flächenhaft-subdurale und zum Teil subarachnoidale Verbreitung der Plombe über der li. Hemisphäre bis zur Fiss. cruciata und der Fiss. interhemispherica. Bildung einer dicken Membran zwischen Plombe und Gehirn, die schwer vom Gehirn abzutrennen ist. Vorwölbung des li. Gyr. cinguli nach r. unter der Falx. Verschiebung der Medianebene nach r. Linsenkerngroße Plombe im li. Parietalmark.

*Tier 19.* 15. 3. 39 1,5 ccm Paraffin in die li. Parietalgegend. 21. 3. 39 Unterbindung beider Venae jugulares mit Klips. Sektion am 7. 11. 39: Über der li. Hemisphäre und der li. Parietalgegend große subdurale Plombe mit der darüber stark verdickten Dura verbacken. Einstichstelle über dem Gyr. ectosylvius post. sup. Mittelgroße Verquellung der Cisterna ambiens li. mit Abflachung des Mittelhirns li. Starke Verquellung der Cisterna basalis li. Medianebene und li. Cingulum stark nach r. verschoben. Erbsengroßer Tumor unter der Einstichstelle.

*Tier 25.* 10. 11. 39 1,5 ccm Paraffin in die li. Parietalgegend. Sektion 21. 11. 39: Hochgradiger cerebellarer Druckkonus. Hochgradige Verquellung der Cist. ambiens li. mit starkem Druck auf das li. Mittelhirn und Verschiebung nach r. Verschiebung der Medianebene nach r. und des r. Gyr. cinguli. Extraduraler Tumor in Markstückgröße über dem Parietallappen, medio-occipital.

Die Mittelwerttabelle 2 zeigt für extracerebrale Tumoren mit einem Hirngewicht von 19,05 g den Tiefstwert von allen Versuchsgruppen, außerdem mit 80,37 g% den tiefsten Rindenwassergehalt.

Aus Tabelle 3 ergeben sich außer einem Rindenwassertiefstwert der geschädigten Seite keine Besonderheiten, während Tabelle 4 an Hand der Verhältniszahlen Auskunft gibt, auf welcher Hirnseite die stärkeren Verschiebungen der chemischen Verhältnisse anzutreffen sind. Die Verschiebung des N-Verhältnisses ergibt sich vorwiegend durch Annäherung der Markwerte an die der Rinde, also durch N-Abnahme im Mark (s. Tabelle 1) bei nur geringer Abnahme in der Rinde. Die Verhältniszahl von Rinde zu Mark, die normaliter 3:4 beträgt, wird sich demnach der Zahl 1,0 nähern oder sie überschreiten. Je höher also die Verhältniszahl liegt, um so stärker ist die Schädigung. Die Verschiebung der Wasserverhältnisse geschieht vorwiegend durch Wasseranreicherung im Mark (s. Tabelle 1) bei nur geringster Senkung der Rindenwerte. Die Verhältniszahl von Rinde zu Mark wird also in der Mehrzahl der Fälle kleiner als normal (1,2) sein, und zwar um so kleiner, je stärker die Schädigung ist. Aus Tabelle 3 ergibt sich für die extracerebralen Tumoren demnach in 2 von 3 Fällen ein gleichsinniges Verhalten, insofern als die geschädigte Seite die stärksten Veränderungen aufweist, was auch in dem 3. Fall für die Wasserverschiebung zutrifft.

#### Subcortikale Paraffintumoren.

Verwendet wurden 7 Tiere (2, 17, 18, 21, 28, 24 und 34).

*Tier 2.* 13. 7. 39 1,0 ccm Paraffin in die r. Parietalgegend. Sektion am 27. 7. 39: Einstichstelle im Gyr. Sylv. ant. oberhalb der Fiss. Sylv. Mittelgroße subdurale, tief ins Parietalmark reichende Plombe. Verschiebung der Medianebene nach li. Vorwölbung des r. Gyr. cinguli.

*Tier 17.* 29. 4. 39 Unterbindung beider Venae jugulares. 19. 9. 39 1,0 ccm Paraffin in die r. Parietalgegend. Sektion am 6. 11. 39: Einstichstelle Gyr. ecto-



sylv. ant. Mittelgroßer cerebellarer Druckconus. Hochgradige Verquellung der Cisterna ambiens r. und der Cisterna basalis r. Bildung eines Zisternenringes. Erbsgroße Plombe in r. Mark. Verschiebung der Medianebene und des r. Gyr. cinguli unter der Falx nach li. Nasse Schnittfläche.

*Tier 18.* 16. 2. 38 1,0 ccm Paraffin in die r. Parietalgegend. Sektion am 7. 11. 39: Geringgradige Verquellung der Cist. ambiens r. Impressio tentorii r. Verschiebung der Medianebene nach li. Balkenschiefstellung. Gyr. cinguli r. unter der Falx nach li. verschoben. Einstichstelle am Gyr. ectosylv. post. sup. Darunter im Mark erbsgroßer Tumor.

*Tier 21.* 10. 1. 38 Polyviolinjektion in die r. Parietalgegend. Sektion am 14. 11. 39: Mittelgradige Verquellung der Cist. ambiens mit Abflachung der r. vorderen Vierhügelgegend. Balkenschiefstellung r. nach oben, li. nach unten. Im r. Mark erbsgroße Tumorphombe mit Durchbruch in den Ventrikel, bleibt aber lokalisiert. Plombenhülle sehr hart. Ventrikel breit.

*Tier 23.* 24. 11. 39 1,0 ccm Paraffin in die r. Temporalgegend. Sektion am 30. 11. 39: Sehr blutiger Knochen. Starke Hyperämie der Meningen und Hirnsubstanz. Einstichstelle am Sulc. ectosylv. ant. Kirschgroße Plombe im r. Mark mit Stiel in den Thalamus. Angedeutete Verquellung der Cist. ambiens r. Mittelgradiger cerebellarer Druckconus. Medianebene nach li. verschoben. Auf der Schnittfläche eine sehr breite Rinde, Mark in beiden Hemisphären kaum noch vorhanden.

*Tier 24.* 10. 11. 39 0,5 ccm Paraffin in die li. Temporalgegend. Sektion am 17. 11. 39: Mittelgroßer cerebellarer Druckconus. Verquellung der Cist. ambiens li. mit starker Verdrängung des Mittelhirns r. Einstichstelle im Gyr. Sylv. sup. Kleinkirschgroße Plombe im li. Parietalmark. Linsengroße Plombe im li. Thalamus umgeben von einer kirschkerngroßen Erweichung und Blutung. Verdrängung der Medianebene nach r. Hochgradige Verdrängung des li. Gyr. cinguli unter der Falx nach r. Balkenschiefstellung.

*Tier 34.* 20. 11. 39 0,6 ccm Paraffin in die li. Parietalgegend. Sektion am 21. 12. 39: Mäßiger cerebellarer Druckconus. Einstichstelle am Gyr. Sylv. post. sup. Windungen der li. Hemisphäre etwas abgeflacht. Rinde beiderseits etwas verbreitert. Mark wenig vorhanden. Kirschgroße Plombe im li. Mark. Angedeutete Verquellung der Cist. ambiens li. mit Abflachung des vorderen Vierhügels li. Verschiebung der Medianebene und des Gyr. cinguli unter der Falx nach r. Ventrikel eng.

Nach Tabelle 2 liegt bei subcorticalen Plomben der Markwassergehalt über der Norm und der Mark-N-Gehalt weit darunter. Wir finden hier die bei Betrachtung der Tabelle 1 vermerkte Tatsache, daß bei den tief im Mark gelegenen Plomben dieses auf Kosten der stickstoffhaltigen Substanzen an Wasser zunimmt. Betrachtet man auf diese Vorgänge hin die einzelnen Seiten (Tabelle 3), so findet man auf der geschädigten Seite mit 72,4% einen besonders starken Wasseranstieg im Mark, also in der Umgebung des Fremdkörpers, auf der ungeschädigten Seite findet man im Mark eine starke Senkung der N-haltigen Substanzen (1,16%), die man auf eine zusätzliche Demyelinisation zurückführen könnte. Bei diesen verwickelten Verhältnissen schafft die Betrachtung der Verhältniszahlen (Tabelle 4) eine Übersicht; sie zeigt, daß die Störungen in den Wasserverhältnissen auf der geschädigten Seite (in 7 von 7 Fällen), die in den Stickstoffverhältnissen auf der ungeschädigten Seite (in 5 von 7 Fällen) stärker sind. Zusammenfassend ist aus diesen Ergebnissen zu schließen auf eine starke Imbibition (Fremdkörperreiz?) auf der Seite

der Plombe; für die Gegenseite wären zusätzliche Abbauvorgänge im Mark, vielleicht infolge der veränderten Durchblutungsverhältnisse und des erhöhten Hirndruckes anzunehmen.

Ventrikelnähe Paraffintumoren.

Verwendet wurden 3 Tiere (22, 31 und 33).

Tier 22. 14. 11. 39 0,5 ccm Paraffin in die li. Paramediangegend. Sektion am 16. 11. 39: Basis und vordere Drittel der Fiss. interhemispherica von einer subduralen Paraffinlamelle überzogen. Ausguß des li. Seiten- und des 3. Ventrikels

Tabelle 4. Verhältniszahlen Rinde: Mark für  
(Die geschädigte Seite ist durch

Versuchsart		Tumorsubstanz					
Versuchs-Nr.		extracerebral					
	Normalwerte	5 (li.) re.	19 (li.) re.	25 (li.) re.	2 li. (re.)	17 li. (re.)	18 li. (re.)
N	$\frac{Ri.}{Mk.} = 0,75$	0,93 0,80 ↘	1,25 1,11 ↘	0,66 0,86 ↗	—	1,16 0,85 ↘	0,84 0,68 ↘
H <sub>2</sub> O	$\frac{Ri.}{Mk.} = 1,19$	1,11 1,19 ↗	1,09 1,15 ↗	1,17 1,18 ↗	1,19 1,12 ↘	1,16 1,10 ↘	1,23 1,18 ↘

Tabelle 4

Versuchsart		Dekompression					Ex-	
Versuchs-Nr.		3	26	4	23	27	11	15
	Normalwerte	li. (re.)	li. (re.)	(li.) re.	(li.) re.	(li.) re.	li. (re.)	li. (re.)
N	$\frac{Ri.}{Mk.} = 0,75$	1,07 0,49 ↘	0,88 1,38 ↗	0,93 0,96 ↗	0,96 1,42 ↗	0,83 —	0,72 0,83 ↗	1,10 2,03 ↗
H <sub>2</sub> O	$\frac{Ri.}{Mk.} = 1,19$	1,17 1,12 ↘	1,02 1,25 ↗	1,09 1,19 ↗	1,14 1,22 ↗	1,18 1,19 ↗	1,12 1,02 ↘	1,01 1,20 ↗

mit Paraffinmasse. Ventrikel beiderseits weit. Verquellung der Cist. ambiens und Abflachung der vorderen Vierhügelgegend r. mehr als li. Größerer Blutungsherd im vorderen Teil des Thalamus. Hirn füllt Schädelraum vollkommen aus und ist schwer vom Knochen abzulösen. Medulla oblongata im Spinalkanal hinabgedrückt. Glänzende Schnittfläche.

Tier 31. 20. 11. 39 0,6 ccm Paraffin li. paramedian über der Fiss. sagit. Sektion am 5. 12. 39: Angedeuteter cerebellarer Druckconus. Die Paraffinmasse füllt die ganze Cist. magna aus und umgibt die Medulla an mehreren Stellen. Alle Ventrikel mit Plombenmassen ausgefüllt. Einstichstelle median vom Sinus coron. li.

Tier 33. 4. 12. 39 0,6 ccm Paraffin in li. Parieto-Temporalgegend. Sektion am 8. 12. 39: Mittelgradiger cerebellarer Druckconus. Hauptplombenmasse in der Fiss. interhemispherica und in beiden Cist. ambiens. Einstichstelle am Gyrus ectosylv. post. sup. Injektion der Tumormasse in den 3. Ventrikel. Li. Seitenventrikel voll Tumormasse.

Die chemischen Befunde bei ventrikelnahen Tumoren sind uncharakteristisch bis auf die Verhältniszahlen in Tabelle 4, bei denen sich eine

besondere Schädigung der Stickstoffverhältnisse (in 2 von 3 Fällen) und der Wasserverhältnisse auf der Seite des ausgefüllten Ventrikels befand. Im Fall 31 sind Seitenunterschiede der Verhältniszahlen nicht feststellbar. In diesem Falle waren beide Seitenventrikel von Paraffinmassen ausgefüllt. Interessanterweise fanden sich auch gerade hier die tiefsten Wasserwerte der Marklager mit 65,4 und 64,7%. Dies waren die tiefsten Werte, die in den gesamten Versuchsreihen gefunden wurden. Man darf annehmen, daß dies seinen Grund in einer schnell eingetretenen Druckatrophie beider Plexi hat, und man könnte geneigt sein, die starke

N- und H<sub>2</sub>O-Gehalt, nach Gehirnseiten getrennt.  
eingeklammerte Seitenbezeichnung angegeben.)

moren cortical				ventrikelnähe		
21	28	24	34	22	33	31
li. (re.)	li. (re.)	(li.) re.	(li.) re.	(li.) re.	(li.) re.	(li.) (re.)
1,69 0,90 ↘	1,47 0,54 ↘	1,33 1,03 ↘	0,59 0,70 ↗	1,42 1,00 ↘	1,15 0,72 ↘	0,82 0,84 ↗
1,19 1,17 ↘	1,20 1,14 ↘	1,06 1,20 ↗	1,08 1,17 ↗	1,08 1,16 ↗	1,14 1,16 ↗	1,26 1,26 —

(Fortsetzung).

stirpation		Abscesse				Inj. v. Aqua dest.		
32	12	6	7	20	30	8	13	9
(li.) re.	li. (re.)	li. (re.)	(li.) re.	(li.) re.	(li.) re.	li. (re.)	li. (re.)	(li.) re.
0,90 1,30 ↗	1,02 1,33 ↗	0,77 0,84 ↗	0,88 1,04 ↗	0,64 0,59 ↘	0,87 0,90 ↗	0,82 0,83 ↗	0,90 0,84 ↘	0,80 0,73 ↘
1,12 1,19 ↗	— —	1,21 1,22 ↗	1,07 1,11 ↗	1,20 1,16 ↘	1,09 1,18 ↗	1,17 1,17 —	1,15 1,15 —	1,15 1,15 —

Wasserimbibition bei den entsprechend anders gelagerten Plombenversuchen neben einer Kreislaufschädigung auch einer Schädigung von seiten der Liquorproduktion und -durchtränkung zur Last zu legen.

Zusammenfassend ergeben sich aus der Betrachtung der Plombenversuche die verschiedenartigsten wichtigen Einzelheiten. Makroskopisch fanden sich als erste sichtbare, durch den raumbeengenden Prozeß hervorgerufene Formveränderungen des Gehirns das Vordringen des Gyrus cinguli unter die Falx und eine allgemeine Massenverdrängung über die Medianebene. Gleichzeitig füllt sich die Cisterna ambiens mit den sich verschiebenden Teilen des Gyrus hippocampi, die vom supratentorialen in den infratentorialen Raum eindringen. Nunmehr bildet sich auch die Uvula zum cerebellaren Druckconus aus. Der Vermerk ist wichtig, daß die Plomben durchweg völlig reizlos und (abgesehen von einem dünnen

Farbsaum) scharf abgesetzt im Gewebe lagen, das auch histologisch keine wesentliche Reaktion erkennen ließ. Wir trafen bei allen Versuchstieren diese Massenverschiebungen in ausgesprochener Weise an. Chemisch entsprachen diesen Veränderungen im wesentlichen folgende Abweichungen im prozentualen Gehalt des Wassers und der stickstoffhaltigen Substanzen: bei den extracerebralen Plomben zeigte sich im allgemeinen wohl infolge reiner Kompressionswirkungen der tiefste Rindenwassergehalt von allen Versuchsreihen und (innerhalb der extracerebralen Plomben) gerade auf der geschädigten Seite; dort war auch das Stickstoffverhältnis von Mark und Rinde am stärksten gestört. Die ungeschädigte Seite blieb stets ohne wesentliche Veränderungen, wenn man von der (gesondert zu besprechenden) allgemeinen Abnahme der N-haltigen Substanzen bei allen gehirnschädigenden Versuchsreihen abieht. Wesentlich ausgeprägter stellen sich die Befunde bei den subcorticalen Plomben dar, bei denen auch die tumorfreie Seite mit betroffen wird und den stärksten Abbau stickstoffhaltiger Substanzen zu erkennen gibt. Entsprechend, aber nicht so ausgeprägt sind die Ergebnisse bei den ventrikelnahen Plomben, die wichtige Schlüsse auf die Beteiligung des Liquors an der wässrigen Durchtränkung besonders des Hirnmarkgewebes zulassen. Die Chemie der beobachteten Massenverdrängungen läßt es naheliegend erscheinen, daß es sich hier um Verlagerung bereits geschädigter Gewebsanteile handelt, die mit der im übrigen Hirngewebe bestehenden Allgemeinschädigung identisch ist. Es fragt sich nun, ob die Befunde prozentualer Wasservermehrung bei Verminderung der N-haltigen Anteile für das Bestehen einer Hirnschwellung oder eher für das Auftreten eines Hirnödems sprechen. Diese Entscheidung wird erleichtert durch die Überlegung, daß wir in unserer Versuchsanordnung nicht so sehr Reaktionen auf einen neoplasmatischen Prozeß mit eigenen Wachstums- und Stoffwechselgesetzen vor uns sehen, sondern vielmehr eine Antwort des gesunden Hirngewebes auf einen blanden, wenn auch massiven Fremdkörperreiz. Wir haben es also lediglich mit einer Wirkung unserer „Tumoren“ als raumverdrängender Prozesse auf die örtliche und allgemeine Durchblutung, die Liquorzirkulation und die lokalen Gewebsanteile zu tun.

Von diesen fein abgestimmten Systemen sind die Vorgänge in den Liquorräumen die empfindlichsten. Wissen wir doch seit *Nissls* Selbstversuch (zit. nach *Kafka*), daß eine einmalige Lumbalpunktion bereits zu einer Permeabilitätssteigerung im Liquorsystem führen kann. Nach *Tschugunoff* bewirken selbst geringe bei der Encephalographie eingeführte Luftmengen einen Fremdkörperreiz, der von den Hirnhäuten und dem Ependym im Sinne einer akuten serösen Meningitis beantwortet wird; *Steblov* und *Mandelboim* machen hierfür eine langanhaltende Hyperämie der Meningealgefäße verantwortlich. Bei Zweitpunktion konnte *Selbach* eine Alkalireservesenkung von 4,0 Vol.% regelmäßig

feststellen und somit eine relative Säuerung, die ebenfalls zu dem Bild des serösen, aseptischen Entzündungszustandes gehört. Die Folge dieser Verschiebungen ist eine erhöhte Liquorproduktion (*Sharpe*), die eine gegenüber dem Gewebe anisotonische Flüssigkeit darstellt (*Hoff*). Haben wir somit die Grundlage einer erhöhten serösen Durchtränkung des Gewebes, so kann dieser Vorgang in vollem Ausmaße wirksam werden, wenn, wie in unseren Versuchen, durch grobe Verschiebung der Druckverhältnisse in der gesamten Schädelhöhle (Plombe) die Ependym-Gliamauer undicht wird. Gesellt sich zu diesen Störungen infolge der mechanischen Druckwirkung noch eine Durchblutungsstörung der verschiedensten Hirnpartien mit teilweiser oder vollständiger Hyp- oder Anoxämie, so haben wir nicht nur von der Seite des Liquorsystems, sondern auch von seiten des Blutgefäßsystems die Voraussetzung zu aseptisch-entzündlichen Erscheinungen, wie sie durch Anhäufung saurer Stoffwechselendprodukte hervorgerufen werden können (*Schade*). Es ist bekannt, daß nach Schädelunfällen die vorher leicht alkalisch reagierende Hirnsubstanz eine saure Reaktion annimmt (*Knauer* und *Enderlen*) und daß im Harn Schädelverletzter nicht-harnpflichtige Säuren festzustellen sind (*Henschen*). Wir finden also hier die Voraussetzungen zur Entstehung des akuten Hirnödems als Folge einer traumatischen Schädigung des *gesunden* Hirngewebes (*Foerster*).

Unsere Plomben setzen also am gesunden Hirn einen Reiz, der mit Funktionssteigerung eines an und für sich physiologischen Mechanismus beantwortet wird (Flüssigkeitsvermehrung, Säuerung). Die akute Drucksteigerung durch Einpressen des Fremdkörpers steigert die genannten Vorgänge in ihrer Auswirkung durch mechanische Beeinflussung der unmittelbar anliegenden Gewebsteile sowie durch Verlegung der Liquorabflußwege an der Hirnkonvexität. Das Stoffwechselgleichgewicht der Gewebe wird also durch Umbau noch stärker verschoben, ebenso wie das Flüssigkeitsgleichgewicht infolge der Störung der Liquorresorption (*Bielschowsky*) Änderungen erfährt. Nunmehr sind alle Voraussetzungen gegeben, sowohl eine ausgedehnte *Zellquellung* durch osmotische Imbibition als auch eine Ansammlung freien Gewebswassers durch capilläre Imbibition entstehen zu lassen. Hierdurch und durch den nunmehr einsetzenden Umbau besonders empfindlicher Partien paraplasmatischer Substanzen (Demyelinisation) lassen sich unsere chemischen Befunde erklären. Störungen des genannten Grades dürften nicht mehr völlig oder jedenfalls nur nach Monaten rückbildungsfähig sein, wie es die makroskopischen Befunde *Perrets* erwiesen haben. Histologisch müßten in den untersuchten Hirngebieten sich mehr oder minder ausgeprägt die von *Anton* seit langem als charakteristisch festgesetzten Bilder des akuten Gehirnödems zeigen, wie sie neuerdings *Scheinker* für die verschiedenen Grade dieser Störung nochmals zusammengestellt hat: aufgelockerte Grundsubstanz (Netzwerk), Zell- und Mark-

scheidenquellung, vermehrte protoplasmatische Gliazellen, erweiterte perivaskuläre Räume mit Transsudation seröser Flüssigkeit (s. auch *Marburg*). Wir haben Störungen gleicher Art wie die bisher beschriebenen in weiteren Versuchsgruppen gesetzt und sie durch akute Eingriffe zu verstärken gesucht, so z. B. durch Dekompressionen, Exstirpationen ganzer Hirnteile, Erzeugung von Abscessen und schließlich durch intravenöse Injektionen hypotonischer Lösungen. Wir nahmen an, daß die bisher gefundenen chemischen Veränderungen noch deutlicher hervortreten würden und somit einen Beweis für die Richtigkeit der oben entworfenen Ursachenverkettung liefern könnten.

### Dekompressionen.

Verwendet wurden 5 Tiere (3, 4, 23, 26 und 27).

*Tier 3.* 20. 4. 39 extradurale Einführung von 4 Paraffinkügelchen (1,50 cm) durch einen pfennigstückgroßen Knochendefekt in die r. Parietalgegend occipitalwärts. 1. 8. 39 weite Trepanation über der Tumorgegend. Entfernung eines mittelgroßen extraduralen Tumors, der von der Dura durch eine dicke zähe Membran abgegrenzt ist. Das ganze parieto-occipitale Hirngebiet ist eingedellt und verdrängt. Eröffnung der Dura über diesem Gebiet. Sektion am 3. 8. 39: Großer Prolaps des r. Parietallappens im ganzen Bereich der Trepanation ungefähr Einmarkstückgroß. Windungen und Furchen leicht verstrichen. Mitttelgroßer cerebellarer Druckconus. Mäßiger Hydrocephalus internus mit stark erweitertem Aquädukt und 4. Ventrikel. Verquellung der Cist. basalis r., der Cist. ambiens r. und des Gyr. cinguli r. Schnittfläche feucht.

*Tier 4.* 20. 4. 39 Extradurale Einführung von 5 Paraffinkügelchen in die li. Parietalgegend frontalwärts. 1. 8. 39 Entfernung eines großen extraduralen Tumors in weiter Trepanation, Temporalpol eingedellt und verdrängt. Eröffnung der Dura über der verdrängten Stelle. Sektion am 3. 8. 39: Gehirnprominenz im Bereich des Trepanationsloches bestehend aus Gyr. suprasylv. und ectosylv. Vorwölbung des li. Gyr. cinguli nach r. unter die Falx. Mäßiger Hydrocephalus internus. Erweiterung des Aquädukts. Verschiebung der Medianebene nach r. Atlasbogendruckfurchen über der Medulla, die nach unten verdrängt ist. Schnittfläche feucht. Starke Verbreiterung des r. Parietalmarks.

*Tier 23.* 17. 8. 39 extradurale Plombe li. parietal. 17. 11. 39 Entfernung des großen medialwärts und nach hinten ausgedehnten Tumors, der mit einer dicken, mit der Dura umgebenen Membran verwachsen ist. Sektion am 20. 11. 39: Nur geringgradige Verquellungserscheinungen der Cist. ambiens li.

*Tier 26.* 13. 11. 39 extradurale Paraffinplombe medio-frontalwärts der r. Parietalgegend. 22. 11. 39 Entfernung der Plombe. Sektion am 27. 11. 39: Befund wie bei Tier 3. Auf der Schnittfläche deutliche Verschmälerung der Rinde r. mehr als li.

*Tier 27.* 10. 11. 39 extradurale Paraffinplombe occipito-medialwärts der li. Parietalgegend. 22. 11. 39 Entfernung der Plombe. Sektion am 27. 11. 39: Dura über dem li. Parietallappen durch Liquoransammlung an der vom Tumor verdrängten Stelle blasig aufgetrieben. Mittelgradige Verquellung der Cist. ambiens li. Impressio tentorii gut sichtbar. Leichte Verquellung der Cist. basalis li. Druck und Abflachung der vorderen Vierhügelgegend li. Gyr. cingulus li. und Medianebene leicht nach r. verdrängt.

Die chemischen Befunde sind uncharakteristisch, zeigen jedoch in Tabelle 2 stark erniedrigte Markstickstoffwerte. Tabelle 3 läßt erkennen,

daß diese auf der ungeschädigten Seite stärker herabgesetzt sind als auf der kontralateralen Seite. Der Wassergehalt der Rinde ist auf der geschädigten Seite mit 80,82 % deutlich vermindert, im Mark aber beiderseits vermehrt (69,80 %). Aus den Verhältniszahlen der Tabelle 4 ergibt sich, daß das Stickstoffverhältnis besonders auf der tumorfreien Seite, das des Wassers in 4 von 5 Fällen auf der geschädigten Seite am stärksten gestört ist. Dabei wird besonders auf den Versuch 27 hingewiesen, bei dem eine Flüssigkeitsansammlung an der Entlastungsstelle die Dura blasenförmig aufgetrieben hatte. Zusammenfassend findet man makroskopisch in dieser Versuchsreihe nach Entlastung und Duraeröffnung einen Prolaps der vorher komprimierten Stelle, während bei intakter Dura das Gehirn eingedellt bleibt und sich eine Liquoransammlung subdural unter der Stelle der entfernten Plombe findet. Die Massenverschiebungen sind bei eröffneter Dura im Bereich der Liquorzisternen nur angedeutet, bei intakter Dura hochgradig. Die stärkeren Wasserverschiebungen auf der geschädigten Seite deuten wir als Ödementstehung durch Fremdkörperreiz bzw. durch Störung eines Gleichgewichtes nach Entlastung („Hydrocephalus ex vacuo“). Die Stickstoffveränderungen auf der ungeschädigten Seite sprechen für ähnliche Vorgänge, wie sie bei den subcorticalen Plomben gezeigt werden konnten, während wir die starke allgemeine Wasserdurchtränkung auf erhöhte Liquorbildung nach Entlastung des Gefäßsystems zurückführen. Die folgenden Versuchsgruppen werden diese Veränderungen noch deutlicher zeigen.

### Exstirpationen.

Verwendet wurden 4 Tiere (11, 12, 15, 32).

Auf die Protokollschilderung kann im einzelnen verzichtet werden, da keine oder nur geringfügige Verdrängungen von Hirnmassen in die Liquorzisternen festzustellen waren. Dagegen fanden sich jeweils deutliche Volumzunahmen der operierten Hemisphären mit nachfolgendem Hirnprolaps durch die offengelassene Trepanationsstelle. Die Schnittflächen waren naß. Auch hier finden sich also stärkste Veränderungen im Wasserhaushalt des Gewebes, die sich aber infolge des zur Verfügung stehenden Raumes nach der Stelle des geringsten Widerstandes ausbreiten (Lebensdauer der Tiere 2—4 Tage).

Chemisch finden wir hier die auffallendsten Störungen im Wasser- und Stickstoffgehalt von allen Versuchsgruppen. Bereits Tabelle 1 ließ erkennen, daß sich für den Wassergehalt die kleinsten Mittelwertabstände zeigten, d. h. daß die Markwasserwerte erheblich anstiegen und sich denen der Rinde näherten. Die Stickstoffwerte des Marks zeigten dort eine deutliche Erniedrigung und unterschritten sogar die der Rinde. Mit 1,18 % haben wir hier den tiefsten Mark-N-Gehalt und mit 73,15 % den höchsten Markwassergehalt aus allen Versuchen; und zwar liegen diese Änderungen für Mark mit 1,16 % N und mit 77,21 % für Wasser stets auf

der geschädigten Seite (Tabelle 3). Infolgedessen sind auch nach Tabelle 4 die Verhältnisse sowohl für N in 3 von 4 Fällen als auch für Wasser in 2 von 3 Fällen besonders auf der operierten Seite gestört. Wie zu erwarten, haben wir hier postoperative Störungen vor uns, die ihrer Entstehung nach denselben Voraussetzungen unterliegen, wie sie oben geschildert wurden, die in ihrem Ausmaß aber infolge der Druckherabsetzung weit stärker sind und daher auch analytisch stark ins Gewicht fallen. Die Annahme, daß in den bisher geschilderten Versuchsgruppen Störungen des Wasserhaushaltes der Gewebe sowie des Gehaltes an stickstoffführenden Substanzen im Sinne des akuten (traumatischen) Hirnödems zu erkennen sind, findet mit den letzten Befunden eine weitere Stütze. Es sind die gleichen Zustandsbilder, wie sie *Selbach* unter Anleitung von *Tönnis* bei 252 operierten Hirnkranken in einer Senkung der Alkalireserve bis zu 20 Vol.-% bei gleichzeitigem Eiweißanstieg usw. nachweisen konnte und sie in ihren Auswirkungen auf das Hirngewebe und seine Volumänderungen beschrieben hat. Hier haben wir das Bild der postoperativen „Hirnschwellung“ vor uns, wie es der Neurochirurg bezeichnet. Wir müssen zugeben, daß diese Hirnvolumvermehrung nicht der Begriffsbestimmung von *Reichardt* entspricht, sondern auch histologisch eher der des Hirnödems von *Anton* gleichen wird.

Die folgende Versuchsgruppe wird erweisen, ob die Volumvermehrung in der Umgebung von Abscessen sich in ihrem Wesen den vorausgehenden Versuchsergebnissen anschließt oder eine andere chemische Charakteristik zeigt.

#### Abscesse.

Verwendet wurden 4 Tiere (6, 7, 20 und 30).

Bei den Tieren dieser Versuchsgruppe wurde 0,4–0,6 cem frischen Eiters in die li. Parietalgegend (bei Tier 6 in die r.) injiziert. Am darauffolgenden Tage waren die Tiere verendet. Die Sektion ergab bei allen Tieren eine Vergrößerung der pathologischen Hemisphäre mit Abflachung der Windungen und Verstrichensein der Furchen. Sämtliche Liquorzisternen waren durch verdrängte Hirnmassen hochgradig ausgefüllt. Die Konsistenz im Vergleich zu gesunden Hirnen war weicher, matschig und klebrig. Auf der Absceßseite waren Mark und Rinde verbreitert.

Die chemischen Befunde in Tabelle 1 zeigten eine Wasservermehrung der Marklager. Tabelle 2 zeigt die Verhältnisse deutlicher, und zwar findet sich mit 71,25% für Markwasser nächst dem bei Extirpationen der zweithöchste Wert. Die Rinde enthält 82,19%. Dafür ist sowohl für Rinde mit 1,09% wie für Mark mit 1,22% der Stickstoffgehalt herabgesetzt. Wir finden also hier die chemischen Veränderungen nicht nur im Mark, sondern auch korrespondierend in der Rinde. Tabelle 3 beweist, daß die geschädigte Seite sowohl für Rinde (82,82%) wie für Mark (72,62%) Wasserhöchstwerte enthält, aber auch das Mark der Gegenseite ist mit 69,88% sehr wasserreich. Die prozentuale Abnahme der Stickstoffsubstanzen betrifft beide Seiten, auffallenderweise auch hier wieder die ungeschädigte aber mehr (1,11%). Tabelle 4 gibt keine charakteristi-



schen Kennzeichen. Die Verhältniszahlen zeigen sowohl für die Absceßseite wie für die Gegenseite starke pathologische Veränderungen.

Nach *Tönnis* beobachten wir bei Hirnabscessen in der Regel außergewöhnlich starke Schwellungszustände des Gehirns. Diese Tatsache läßt sich auch im Tierversuch reproduzieren. Der prozentuale Wasseranstieg ist fast dem bei Extirpationen entsprechend, jedoch mit einem nicht unwesentlichen Zusatz, daß bei Abscessen nicht nur das Mark, sondern auch die Rinde wenigstens auf der Seite des Abscesses an dieser Verschiebung beteiligt ist. Da auch im makroskopischen Befund die Rinde im Gegensatz zu den Befunden der anderen Versuchsgruppen gleichzeitig mit dem Mark verbreitert ist, haben wir hier schon rein äußerlich alles andere als das Bild der *Reichardtschen* Hirnswellung vor uns, sondern ebenfalls wieder einen ödematösen Zustand, jedoch nicht im Sinne der aseptischen serösen Durchtränkung, sondern mit dem Bilde des schweren toxisch-entzündlichen Ödems unter den von *Schade* geforderten physikalisch-chemischen Voraussetzungen. Daß auch histologisch die Kennzeichen des Ödems in der Umgebung von Abscessen zu erwarten sind, zeigte neuerdings *Greenfield*, der neben Astrocytenschwellungen (Zellödem im Sinne *Schades*) Trennung der Markfasern durch interstitielle Flüssigkeitsansammlungen sowie ein „general impoverishment of the myelin“ fand. Die Befunde scheinen also die vorliegenden ausgezeichnet zu ergänzen, so daß wir zu dem Schluß kommen dürfen, es hier nicht mit Hirnswellungszuständen, sondern mit dem Bilde des entzündlichen Ödems zu tun zu haben.

Bei der Erklärung für das Zustandekommen der ödematösen Zustände wurde als einer der mitwirkenden Faktoren die Entstehung eines pathologisch veränderten Liquors erwähnt, der auf das Hirngewebe die Wirkung einer anisotonischen Lösung entfalten sollte. Die folgende Versuchsgruppe wird zeigen, ob wir nach intravenöser Injektion von Aqua dest. gleiche oder ähnliche chemische Veränderungen erhalten.

### Injektion von Aqua destillata.

Verwendet wurden 3 Tiere (8, 13 und 9).

*Tier 8.* 12. 8. 39 Freilegung der r. Carotis communis. Injektion von 40 ccm Aqua dest. Danach Carotisunterbindung. Katze gleich wieder munter. Sektion nach 15 Min.: Mäßiger Hydrocephalus, li. mehr als r. ausgeprägt. Frontalschnitte hochglänzend. Struktur etwas verwaschen. Li. Gyrus cinguli nach r. vorgewölbt. Leichte Verquellung der Cist. ambiens li. Leichte Kompression des Mittelhirns. Von der Schnittfläche läßt sich mit dem Messer keine Flüssigkeit abstreichen.

*Tier 9.* 12. 8. 39 Freilegung der li. Carotis communis. Danach wie oben. Sektion nach 20 Min.: Mäßiger doppelseitiger Hydrocephalus. Mäßiger cerebellarer Druckonus. Sonst Befund wie Tier 8.

*Tier 13.* 22. 8. 39 Verfahren wie Tier 9 mit 50 ccm Aqua dest. (Katze durch purulenten Schnupfen und doppelseitige Conjunctivitis sehr hinfällig, Tod durch Atemstillstand nach 2 Min.) Sektion nach 3 Min.: Befund wie Tier 9.

Die Werte der Tabelle 1 und 2 sind uncharakteristisch. Aus Tabelle 3 ergeben sich lediglich auffallende prozentuale Senkungen der Rindenstickstoffwerte sowohl für die Seite der Injektion wie für die Gegenseite (Ausspüleffekt?). Auch das mittlere Hirngewicht dieser Versuchsgruppe läßt sich nicht eindeutig verwerten. In Tabelle 4 finden sich für alle 3 Tiere auffallend gleiche Verhältniszahlen (1,15 bzw. 1,17) für das Wasserverhältnis von Rinde zu Mark der beiden Hirnseiten als Zeichen gleichmäßiger Durchtränkung.

Die Versuche ergaben also makroskopisch weder eine einseitige Volumzunahme noch irgendeine Seitendifferenz, jedoch waren die Zisternen eng, mit angedeuteten Massenverschiebungen, die für eine allgemeine Volumzunahme sprechen, und die glasig hochglänzende Schnittfläche zeigte verwaschene Struktur. Eine Zunahme des Hirnvolumens durch Injektion hypotonischer Lösungen in die Blutbahn beschrieben bereits *Weed* und *Mac Kibben* sowie *Ernst*. *Jorns* zeigte, daß Hirnstücken solcher Tiere nur  $\frac{2}{5}$  des Normalen an Wasser aufnahmen, wenn sie nach dem Versuch in physiologische Kochsalzlösung gebracht wurden. Dies alles deutet auf eine Wasserimbibition hin, die auch wir für unsere Versuche annehmen.

Die fast gleichmäßige Abnahme des prozentualen Stickstoffgehaltes beider Hirnseiten muß man bei der Kürze der Versuchsdauer auf Kosten dieser *allgemeinen* Wasserdurchtränkung (infolge des vorzüglich ausgebildeten Kollateralkreislaufes der Katze) setzen, ohne daß die Wasserwerte selbst erhebliche relative Verschiebungen aufzuweisen brauchen. *Schaltenbrand* und *Bailey* fanden bei derartig vorbehandelten Katzenhirnen das Gewebe gequollen mit Zellvergrößerung und hellerer Färbung und der Bildung von *Obersteinerschen* Räumen um die Gliazellen, während entlang den Gefäßen prall gefüllte *Heldsche* Gliakammern sichtbar wurden und die Gliafasern zerrissen waren. *Jaburek* deutet seine ähnlichen Befunde als charakteristische Ödemsymptome. Auch wir möchten das Versuchsergebnis dieser Gruppe seiner Entstehung nach als osmotisches Ödem bezeichnen im Gegensatz zum entzündlichen Ödem bei Abscessen.

Zu der Fragestellung der Abgrenzung von Hirnödem gegenüber der Hirnschwellung haben wir in drei weiteren Untersuchungsreihen einen Beitrag zu liefern versucht. Bei der Urämie sowie den therapeutisch angewendeten Shockarten sollen ebenfalls angeblich Hirnvolumvermehrungen auftreten, deren Untersuchung im Rahmen der vorliegenden Arbeit lohnend erschien. Es fragt sich nunmehr, ob es gelingt, auf den gekennzeichneten Wegen ähnliche oder andere Zustandsbilder hervorzubringen, als sie bisher beschrieben wurden.

### Urämie.

Verwendet wurden 4 Tiere (10, 14, 16 und 29).

*Tier 10, 14 und 16.* Doppelseitige dorsale Freilegung der Nierenlager. Unterbindung der zuführenden Arterien durch Klips im Hilus. Sektion nach 18 bzw. 2

bzw. 5 Tagen: Es fand sich eine Abflachung der Windungen und ein Verstrichen-sein der Furchen. Das Gehirn war weich, seine Schnittfläche bei den akuten Fällen auffallend klebrig und matschig, bei dem chronischen glänzend und naß. Die Liquorzisternen waren eng. Bei den akuten Fällen bestand cerebellarer Druckconus.

*Tier 29* zeigt bei gleicher Versuchstechnik nach 10 Tagen Streckkrämpfe und Koma. Puls 30 p. M. Schnappt nach Luft. Exitus.

Von den chemischen Befunden ließ sich auf Tabelle 1 der größte Mittelwertabstand von allen Versuchsgruppen erkennen sowie eine deutliche Wasserverarmung des Marks. Tabelle 2 zeigt mit 67,0% diese Veränderung noch deutlicher; außerdem finden wir hier das höchste Hirnmittelwertgewicht bei 22,19 g. Der Wasserverminderung entspricht eine Trockensubstanzvermehrung, wie sie für chronische Urämien auch von *Strobel* beschrieben wird (mit +0,82% für Rinde und +1,08% für Mark). In Verbindung mit dem makroskopischen Befund zeigt der chemische ein völlig anderes Verhalten als die bisher geschilderten Zustandsbilder. Die wenn auch nur in den akuten Fällen deutlichen Massenverschiebungen können hier nicht auf eine relative Wasservermehrung allein bezogen werden, sondern scheinen gleichzeitig mit einer Einlagerung fester Substanzen verbunden zu sein. Durch die Versuche *Murachis* ist bekannt, daß die Quellungsfähigkeit des urämischen Hirngewebes herabgesetzt ist. Das bedeutet in Verbindung mit dem vorliegenden Befund eine Volumzunahme, die sowohl durch Wasserimbibition als auch durch Einlagerung fester Substanzen hervorgerufen sein muß, da die Quellungsfähigkeit erhöht sein müßte, wenn es sich lediglich um die Einlagerung fester harnpflichtiger Substanzen handeln würde, andererseits in unseren Ergebnissen auch der prozentuale N-Gehalt weit über dem Normalen liegen müßte. Die zu erwartende Rest-N-Erhöhung kommt also in dem prozentualen Verhältnis gar nicht zur Geltung. Es hieße das ganze Problem der Urämie mit allen seinen Schwierigkeiten hier aufrollen, wenn man die Befunde weiter erklären möchte. Nur so viel sei gesagt, daß hier anscheinend ein ähnlicher Zustand vorliegt, wie ihn *Reichardt* für die Hirnschwellung fordert, wenn er vermutet, daß es sich dabei um eine feste intracelluläre Wasserbindung und gleichzeitige Einlagerung fester Substanzen (Gerinnungsvorgänge?) handeln könnte. Kein Wunder, daß dieses Zustandsbild selbst in chemischer Analyse erst dann erfaßt werden kann, wenn es mit anderen, verschiedenen Zustandsbildern verglichen wird. Auch histologisch wurden stellenweise und bei bestimmten Graden der Urämie Veränderungen gefunden (*Hechst*), die denen der Hirnschwellung im *Reichardtschen* Sinne ähnlich sind. Versuche an größerem Material müssen hier Klarheit bringen. Vielleicht liegt hier ein Zustand vor im Sinne des onkotischen Quellungs-, „Ödems“ nach *Schade*, also des Alkali-Ödems, das vielleicht der Hirnschwellung nach *Reichardt* entspricht.

Die Erklärungsversuche über den Wirkungsmechanismus des Insulin- sowie des Cardiazolshocks sind mannigfaltig, aber nicht ausreichend. Wir wollen sie nicht um einen neuen Versuch vermehren, sondern uns lediglich

auf die Frage beschränken, ob wir hierbei Volumveränderungen des Gehirns feststellen können, die auch post mortem noch deutlich bleiben, und ob solche Veränderungen vom chemischen Standpunkte aus mehr im Sinne des Ödems oder einer andersartigen Volumsteigerung (Hirnschwellung) liegen.

### Insulinhock.

Verwendet wurden 3 Tiere (36, 38 und 40).

*Tier 36.* Gewicht 3,4 kg. 3. 3. 40 14,10 Uhr und 15,15 Uhr je 4 E Insulin s. c. 18,14 Uhr Streckkrampf, Opisthotonus. 18,35 Uhr Krampf im Koma. 5. 3. 40 bleibt nüchtern, 10,45 Uhr 4 E, 13,20 Uhr und 16,40 Uhr je 8 E Insulin i. p. 18,14 Uhr Streckkrämpfe. 18,42 Uhr Tachypnoe. Bis zum Abend häufige Krämpfe. Sektion am 6. 3. 40.

*Tier 38.* Gewicht 1,9 kg. Bekommt im Verlauf von 24 Stunden 16 E Insulin i. p. und stirbt nach häufigen Streckkrämpfen im Koma.

*Tier 40.* Gewicht 3,1 kg. 19. 3. 40 10 E Insulin i. p. mit Krämpfen in Abständen von 5 Sek. 20. 3. 40 10 E Insulin. Nach 2 Stunden schwere einmalige Krämpfe von 3 Min. Dauer. Bis zum 23. 3. 40 im allgemeinen matt und torkelnd, pflegt sich nicht mehr. Sektion: Es ergab sich bei allen Tieren ein stark hyperämisches Gehirn mit nur sehr geringen Massenverschiebungen im Bereich der Zisternen, meistens nur leichter cerebellarer Druckconus. Mark von Rinde gut abgesetzt. Kein Anhalt für allgemeine Volumvermehrung.

Die chemischen Analysen zeigen in Tabelle 1 eine starke Streuung, wohl infolge des verschieden langen zeitlichen Abstandes zwischen letztem Krampf und Untersuchung. Lediglich für Mark läßt sich ein relativer Wasseranstieg in geringem Umfange gegenüber einem ebenso uncharakteristischen Stickstoffabfall ersehen. Zuverlässigere Auskunft gibt Tabelle 2 an Hand der Mittelwerte, die zeigen, daß die Veränderungen vorwiegend in der Rinde liegen, wo einem verhältnismäßig hohen Wasserwert eine Abnahme des Stickstoffs entspricht. Alle Veränderungen bewegen sich aber innerhalb der Fehlergrenze, so daß hier lediglich der Schluß erlaubt scheint, wenn man schon Veränderungen annimmt, diese mehr der Rinde zur Last zu legen. Die älteren Versuche *Wohlwills*, der bei Insulinüberdosierung diffuse Anschwellungen der Achsenzyylinder und unter anderem Amöboidose der Glia fand, außerdem die Angabe von *Bowen* und *Back* u. a. über Liquorverminderung im Insulintod ließen daran denken, daß die echte Hirnschwellung ein Stadium des Insulinkomas darstellt. Die neueren histologischen Untersuchungen ergeben aber Zellveränderungen (*Kobler*, *Kastein*), die eine solche Diagnose nicht zulassen. Die Befunde *Dörings* sowie die von *Cammermeyer* stellen eine gefäßbedingte Schädigung in den Mittelpunkt. *Thum* sagt zusammenfassend, daß der Insulinanfall nicht eine einseitig gerichtete Umstimmung, sondern eher eine starke allgemeine Dissoziation ist, wie sie sich auch aus den chemischen Blutbefunden anderer Untersucher erkennen läßt (*Beiglböck* und *Dussik*, *Scimone*). *Yannet* fand keine Veränderung des Gesamtwassergehaltes im Gehirn, *Drucy* und *Delachaux* fanden schon früher weder Wasser- noch Salzverschiebungen, so daß das

Hirnödem als Faktor der Insulinkrämpfe ausscheidet. Unsere Versuche können hierzu keinen entscheidenden Beitrag liefern.

### Cardiazolshock.

Verwendet wurden 3 Tiere (37, 39 und 41).

*Tier 37.* Gewicht 2,4 kg. 6. 3. 40 bekommt in Abständen von 1—5 Stunden 1,9 cem Cardiazol i. p. 30 Sek. nach der letzten Gabe von 1 cem schwere Krämpfe mit inkoordinierten Bewegungen nach kurzer tonischer Initialphase. Dauer mit Unterbrechung etwa 35 M. Nach weiteren 30 Min. wieder schwere epileptiforme Krämpfe in Abständen über  $\frac{1}{4}$  Stunde. 7. 3. 40 1,0 cem Cycliton i. p. Danach starke motorische Unruhe, nach 5 Min. gehunfähig, nach weiteren 3 Min. präkomatös. 18 Min. nach der Injektion Tod durch Atemlähmung.

*Tier 39.* Gewicht 3,5 kg. 7. 3. 40 1,0 cem Cardiazol i. p. mit starken vegetativen Reizerscheinungen. 8. 3. 40 dasselbe. 3 Min. nach Injektion starker epileptiformer Krampf. Dauer 1 Min. 5 Stunden später 1,0 cem Coramin i. p. 5 Min. später klonische Krämpfe, die in epileptiformen Krampf übergehen. 9. 3. 40 1,5 cem Cardiazol i. p. 2 Min. später starker generalisierter epileptiformer Anfall. 24 Min. nach Injektion Tod durch Atemlähmung.

*Tier 41.* 19. 3. 40 1,0 cem Cardiazol i. p. vegetativ gestört. 5 Min. nach Injektion starker tonisch-klonischer Anfall. Dauer 3 Min. 23. 3. 40 1,0 + 0,5 cem Cardiazol i. p. 1 Min. später starker epileptischer Anfall, Dauer 10 Min. Anschließend fortlaufendes Krampfstadium für die Dauer von 20 Min. Nach 1 Std. 35 Min. erneut 1,0 cem Cardiazol i. p. Danach schwere Krämpfe. Nach 30 Min. Tod durch Atemlähmung. Die Sektionsergebnisse waren die gleichen wie beim Insulinschock.

Die chemischen Befunde der Tabelle 1 sind uncharakteristisch, die aus Tabelle 2 zeigen eine prozentuale Wassersenkung sowohl für Mark als auch für die Rinde bei uncharakteristischen Stickstoffwerten. Man muß daraus schließen, daß die entsprechende Trockensubstanzzunahme geringen Grades auf Lasten nicht-N-haltiger Stoffe geht. *Stender* konnte histologisch an Katzen keine, insbesondere keine gefäßbedingten Ausfälle nach 28 bzw. 32 Anfällen durch Cardiazol finden. Die chemischen Blutbefunde sind teils widersprechend, teils noch nicht mit Sicherheit zu deuten. *Haertel* nimmt neuerdings eine Entquellung des Hirngewebes nach dem Anfall an und schließt auf eine komplexe Umschaltung im vegetativen System auf Grund der Änderungen in den quantitativen Verhältnissen der Eiweißkolloide und der Elektrolyte (Ca u. K), ähnlich den Vorgängen, die *Selbach*, aus den  $p_{\text{H}}^{+}$ -Veränderungen im Anfall schloß<sup>1</sup>. Anhaltspunkte zur Erklärung der vorliegenden Befunde lassen sich nicht gewinnen, wenn man nicht die Wassergehaltsminderung der noch hypotetischen Entquellung gleichsetzen will.

Es ist also zu sagen, daß makroskopisch geringgradige Anzeichen für eine allgemeine Volumvermehrung des Gehirns durch Shocks (vorübergehend) eintreten, die aber mit den hier angewandten chemischen Methoden nicht in ihrem Wesen geklärt werden können, somit weder als Ödem noch als Schwellung bezeichnet werden können, sondern vielmehr einer allgemeinen Hyperämie zugeschrieben werden müssen.

<sup>1</sup> Kritik dieser Arbeit: Z. exper. Med. 107, 157 (1940).

### Auswertung.

Übersichtlicher als in der bisherigen Darstellung kommen die Ergebnisse der einzelnen Versuchsgruppen in Tabelle 5 zur Geltung. Es wurden dort die Differenzwerte gegenüber der Norm in gleicher Anordnung wie in Tabelle 3 eingetragen, um die Wertunterschiede und besonders ihr Verhältnis zu den Streuungsbreiten klarer hervortreten zu lassen. Bei der Auswertung zeigte sich, daß in der Mehrzahl die Differenzen zwar noch innerhalb, aber an den Grenzen der Streuungsbreite liegen. Sie wurden trotzdem bei der Auswertung berücksichtigt, da die Zahl gleichartiger Untersuchungen die Annahme einer verwertbaren Regelmäßigkeit gestattet. Errechnet man den prozentualen Mittelwert aller Differenzwerte in Tabelle 5, so ergibt sich, daß bei den untersuchten hirnschädigenden Prozessen im allgemeinen die Rinde beiderseits etwa — 1,4% an Wasser und etwa — 2,5% an Stickstoff verliert, das Mark auf der geschädigten Seite um +2,3%, auf der ungeschädigten Seite jedoch nur um +0,2% an Wasser zunimmt; an Stickstoff büßt das Mark auf der geschädigten Seite im Mittel um — 6,0%, auf der ungeschädigten um — 7,3% ein. *Die Wasserzunahme im Mark ist also auf der Seite der Störung stärker, während die Stickstoffabnahme gerade auf der Gegenseite mehr ins Gewicht fällt.* Darüber hinaus zeigen sich erneut die obenbesprochenen Einzelheiten, so z. B. bei den extracerebralen Tumoren der starke Rindentrockensubstanzanstieg mit +2,8% auf der geschädigten Seite. Bei den Marklagertumoren hebt sich der Markwasserreichtum mit einer Senkung von — 3,3% der Trockensubstanz deutlich hervor. Ebenfalls im Marklager der geschädigten Seite finden wir bei den ventrikelnahen Tumoren als Folge der Störung der Liquorbildung besonders wasserarme Verhältnisse mit einer Trockensubstanzsteigerung von +0,6%, während alle übrigen Trockensubstanzwerte des Marks der geschädigten Seite eine Verminderung aufweisen, so besonders bei den Exstirpationen mit — 8,1% und bei den Abscessen mit — 3,5%. Bei den Aqua dest.-Versuchen ist interessanterweise der Rindentrockensubstanzgehalt fast völlig gleich mit einem beiderseitigen mittleren Anstieg von +2,35%; die Wasserimbibition bei diesen Versuchen scheint also vorwiegend in den Marklagern und primär in dem der Injektionsseite stattzufinden, während sich das Rindengewebe durch osmotische Regulierung noch im Gleichgewicht zu halten vermag. Die Urämien zeigen, wie zu erwarten, einen Trockensubstanzanstieg von +2,1%, besonders in den Marklagern. Die Verhältnisse der Stickstoffverschiebungen treten hier nicht so klar hervor und bedürfen zur Darstellung einer besonderen Errechnung, wie es in Tabelle 6 geschehen ist. Die Wassergehaltsvermehrung der Marklager geht, wie Tabelle 5 zeigt, in den entscheidenden Versuchsgruppen zum Teil weit über die Fehlerbreite der Methode hinaus und beweist somit das Vorhandensein vermehrten freien Wassers, also das chemische Kennzeichen des Gewebsödems. Diese Diagnose wurde für die vorliegenden

Versuche auch histologisch bestätigt, worüber an anderer Stelle ausführlich berichtet werden soll. Wendet man sich nunmehr der Frage der Abgrenzung von der *Hirnschwellung* zu, so haben wir dank der Arbeiten *Riebelings* und *Strobels* eine Vergleichsbasis, wenn wir, wie eingangs erwähnt, ihre Ansicht, daß bei der Hirnschwellung in den meisten Fällen eine Trockensubstanzvermehrung (hauptsächlich durch Eiweißanschoppung bedingt) auftritt, als richtig gelten lassen. Diese Annahme stützt sich auf die Arbeit *Strobels*, nach dessen Befunden „sich bei Katatonien eine sehr erhebliche *Vermehrung der Trockensubstanz* des Gehirns, und zwar *vor allem der Rinde* und weniger des Marks nachweisen läßt und zu allermeist mit der anatomischen Diagnose „Hirnschwellung“ übereinstimmt“. Hier ist allerdings schon zu sagen, daß eine Veränderung mit vorwiegendem Sitz in der Rinde nicht als ein wesentliches Symptom der Hirnschwellung im Sinne *Reichardts* angenommen werden kann, sehen wir doch bei ihr auf jedem Hirnquerschnitt die sinnfälligsten Veränderungen gerade im Marklager mit einer deutlichen Volumzunahme, oft sogar auf Kosten der Rinde, die dann komprimiert erscheint und somit allerdings in der Analyse eine prozentuale Trockensubstanzvermehrung aufweisen könnte. So findet *Strobel* z. B. in 3 Fällen von Glioblastoma multiforme auf der Tumorseite einen Trockensubstanzanstieg der Rinde bis zu +2,7%, aber eine Senkung im Marklager bis zu -8,3%, d. h. er findet bei seiner Diagnose „Hirnschwellung“ eine Wasseranreicherung im Mark, die weit außerhalb der (leider nicht angegebenen) Fehlerbreite liegen dürfte. Die Befunde *Strobels* (am Menschen) stimmen mit den unseren (an Katzen) ausgezeichnet überein. Auch wir finden (Tabelle 5) auf der geschädigten Seite eine Trockensubstanzzunahme der Rinde bis zu +2,8% und eine Abnahme im Mark bis zu

Tabelle 5. Differenzentabelle.

	N				TS.			
	geschädigt		ungeschädigt		geschädigt		ungeschädigt	
	Rinde	Mark	Rinde	Mark	Rinde	Mark	Rinde	Mark
Normal . . . . .	—	—	1,5±0,32	2,0±0,50	—	—	17,5±3,0	30,9±2,3
Tu- { extracerebral .	-0,2	-0,8	-0,2	-0,6	+2,8	-0,5	+1,5	+0,6
moren { subcortial . .	-0,1	-0,5	-0,3	-0,8	+0,5	-3,3	+0,7	+0,7
{ ventrikelnähe	±0,0	-0,6	-0,2	-0,6	+1,4	+0,6	+1,4	-0,7
Dekompression . . . . .	-0,3	-0,6	-0,3	-0,7	+1,7	-0,7	+1,4	-0,7
Exstirpation . . . . .	-0,3	-0,8	-0,1	-0,8	+1,3	-8,1	+1,2	-0,2
Abscesse . . . . .	-0,4	-0,6	-0,4	-0,9	-0,3	-3,5	+1,0	-0,7
Aqua dest.-Injektion . .	-0,4	-0,6	-0,4	-0,7	+2,3	-0,7	+2,4	±0,0
Urämie . . . . .	-0,2	-0,6	—	—	+0,4	+2,1	—	—

—8,1%. Während wir eindeutig das Vorliegen ödematöser Zustände nicht nur chemisch sowie durch den Verlauf und die Anordnung unserer Versuche, sondern auch histologisch beweisen konnten, finden *Riebeling*

und *Strobel* fast die gleichen Befunde bei der Begleitdiagnose „Hirnschwellung“. Daraus ist zu schließen, daß das Symptom der Trockensubstanzanreicherung insbesondere der Rinde nicht als pathognomonisch für Hirnschwellung angesehen werden kann, sondern vielmehr als eine bei den untersuchten hirnschädigenden Vorgängen allgemein auftretende Dissoziation gewertet werden muß. Es ist naheliegend, aus den übereinstimmenden Befunden weiterhin zu schließen, daß auch in den *Strobel*-schen Fällen eher ödematöse Zustände als echte Hirnschwellung vorgelegen haben. Über die Frage, ob die Hirnvolumvermehrung in Begleitung des Tumorwachstums mehr der einen oder anderen biologischen Reaktionsform des Gehirns zugeschrieben werden kann, müssen noch weitere Versuche unterrichten. Die neuesten histologischen Befunde *Scheinkers* sprechen dafür, daß stets Zeichen von Ödem, wenn auch bisweilen nur im geringsten Ausmaße, im Gewebe gefunden werden. Eine Erklärung für die Trockensubstanzzunahme der Rinde, die wir selbst bei dem schwer toxischen Ödem in Begleitung von Abscessen auf der kontralateralen Seite fanden, sehen wir in der Druckwirkung des schneller an Raum zunehmenden (quellenden?) Marklagers, das sowohl z. B. im alkalischen Bereich als auch im sauren Bereich zeitlich schneller und räumlich ausgiebiger an Volumen zunimmt als die Rinde (*Selbach*), deren osmotische Ausgleichsfunktionen durch den höheren Zellgehalt diesen Vorgang verzögern; infolgedessen kommt sie unter Druckwirkung und weist bei veränderter Durchblutung und anderen Störungen eine relative Trockensubstanzzunahme auf.

Die Veränderungen im Gehalt der stickstoffführenden Substanzen gibt Tabelle 6 wieder und zeigt deutlicher die bereits bei Betrachtung von Tabelle 1 gefundene Tatsache einer allgemeinen Stickstoffsenkung

Tabelle 6.

	N in % der TS.			
	geschädigt		ungeschädigt	
	Rinde	Mark	Rinde	Mark
Normal . . . . .	—	—	8,6	6,5
Tumoren {	extracerebral . . . .	6,4	3,9	6,8
	subcortical . . . . .	7,8	5,4	6,6
	ventrikelnähe . . . .	7,9	4,4	6,9
Dekompression . . . . .	6,3	4,6	6,3	4,3
Exstirpation . . . . .	6,4	5,3	7,5	3,9
Abscesse . . . . .	6,4	5,9	5,0	3,6
Aqua dest.-Injektion . . . .	5,6	4,6	5,5	4,2
Urämie . . . . .	7,3	4,2	—	—

bei unseren gehirnschädigenden Prozessen. Um zu zeigen, daß diese Stickstoffabnahme nicht als relativ, infolge Wasseranreicherung entstanden, zu betrachten ist, gibt die Tabelle den Stickstoffgehalt in Prozent der Trockensubstanz an. Es zeigt sich für normale Verhältnisse, daß die



Rindentrockensubstanz mit 8,6% reicher an N-haltigen Substanzen ist als das Mark mit 6,5%, was bereits bekannt ist. Es zeigt sich weiter eine allgemeine Stickstoffsenkung in allen Versuchsgruppen sowohl für die geschädigte wie die ungeschädigte Hirnseite. Dabei findet sich aber, daß die Senkung auf der ungeschädigten Seite deutlich ausgeprägter ist als auf der Gegenseite, und zwar sowohl für Rinde als auch besonders für Mark.

Lediglich bei den epiduralen Plomben ist die Senkung auf der geschädigten Seite stärker, wohl infolge der unmittelbaren Wirkung. Bei Dekompressionen sind die Veränderungen merkwürdigerweise fast seitengleich, während sie bei Extirpationen, wie zu erwarten, wieder auf der Seite des Eingriffs stärker ausgeprägt sind. Warum diese Verminderung stickstoffhaltiger Substanzen gerade auf der Gegenseite im allgemeinen besonders auffallend zutage tritt, bedarf noch der Klärung. Ihr Vorhandensein und ihre Verdeutlichung durch Tabelle 5 beweist, daß es sich nicht um eine nur relative Verminderung, sondern um eine absolute Abnahme handelt, die vielleicht auf Abbauvorgänge zurückgeführt werden darf, wobei zu beachten ist, daß dieser Abbau, der übrigens merkwürdigerweise sogar bei der Urämie festzustellen ist, auf der ungeschädigten Seite (Tabelle 5) im Mark oft mehr als doppelt so stark ist wie in der Rinde.

Nunmehr können die eingangs aufgeworfenen Fragestellungen beantwortet werden. Es war nachzuweisen, ob die experimentell gesetzten Schädigungen *örtliche* oder *allgemeine* chemische Veränderungen in der Hirnsubstanz auslösen, *welcher Art* diese sind, und ob sie eine der *Ursachen zur Massenverlagerung* sein können. Was die Unterscheidung der örtlichen von den allgemeinen Veränderungen anbetrifft, so ist zu bemerken, daß die Kleinheit der anatomischen Verhältnisse es nicht zuließ, nur an verdrängtem Gewebe analytisch zu arbeiten, so daß hier nicht so sehr örtliche als mehr allgemeine Veränderungen erfaßt worden sind, die das Gesamthirn betreffen dürften und als Folge der gesetzten Schädigungen und nicht erst als Auswirkung der Gewebsverlagerung anzusehen sind. Wie an lebender Substanz nicht anders zu erwarten, wurden in der Tat fast sämtliche experimentellen Schädigungen durch chemisch faßbare Änderungen im Hirngewebe beantwortet. Diese Änderungen weisen *Regelmäßigkeiten* auf, sind *allgemeiner* Art (also nicht örtlich begrenzt oder etwa nur auf verdrängtes Gewebe beschränkt) und zeigen vorwiegend die *Charakteristik des Ödems*; außerdem treten sie sowohl im Gefolge allgemeiner Schädigungen (z. B. nach Shocks, Injektionen und ähnlichem) als auch bei umschrieben-örtlichen Störungen (Plomben usw.) auf.

In Verbindung mit den makroskopischen Befunden von Massenverlagerungen durch *örtliche* (raumbeengende Fremdkörper, Tumoren) als auch durch *allgemeine* Druckerhöhung (experimentelle Hirnvolums-

vermehrung) ergeben sich nunmehr folgende Entstehungsmechanismen für diese makroskopischen Verlagerungen der Hirnmasse (s. Abb. 1).

Massenverdrängung ist im allgemeinen als einfacher mechanischer Vorgang die Folge einer (intrakraniellen) Drucksteigerung. Durch Massenvermehrung (Plombe oder Tumor) kommt es, wie Perret durch seine Operationsversuche in situ zeigte, zu einer rein mechanischen Verdrängung *gesunden* Gewebes (Weg 1: *Tönnis*). Mit der Zeit tritt hierbei, wie nachgewiesen wurde, als vitale Reaktion auf den bestehenden Reiz eine Massenveränderung des Gehirngewebes ein, die bei den besonderen

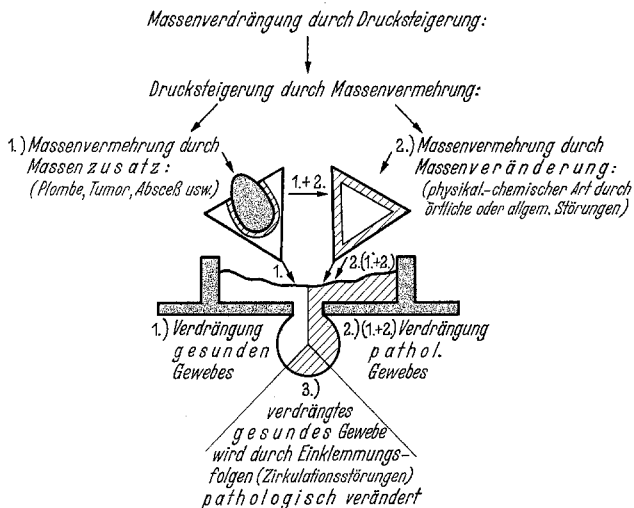


Abb. 1.

Raumverhältnissen in der Schädelkapsel und dem besonderen physikalisch-chemischen Zustand der Hirnmasse zur Massenvermehrung und zur weiteren Druckerhöhung führt: nunmehr kann auch bereits pathologisch *verändertes* Gewebe (Ödemgewebe) verdrängt werden (Weg 2: *Spatz*). Darüber hinaus wird verständlicherweise inzwischen auch das primär gesund verdrängte Gewebe als Einklemmungsfolge (Zirkulationsstörungen) ebenfalls pathologisch (ödematös) verändert (Weg 1 + 2 [3]). In vivo mögen die Wege einzeln realisiert sein; in der Mehrzahl der Fälle und bei ausgeprägten Zustandsbildern werden sie jedoch in ihrer *Gesamtheit* in der dargestellten *Ursachenverkettung* schließlich zur mechanisch bewirkten Massenverlagerung führen.

### Zusammenfassung.

Es wird über die Ergebnisse von Trockensubstanz- und Gesamtstickstoffbestimmungen in der Hirnsubstanz (getrennt nach Rinde und Mark) bei experimenteller Massenverschiebung und Volumveränderung an 39 Katzen berichtet im Vergleich mit 10 Normaltieren.

1. Die Normalwerte für Stickstoff betragen: In der Rinde  $1,52 \pm 0,32\%$ , im Mark  $2,01 \pm 0,50\%$ . Die errechneten Normalwerte des Wassergehaltes betragen in der Rinde  $82,5 \pm 3,0\%$  (TS. = 17,5%), im Mark  $69,1 \pm 2,3\%$  (TS. = 30,9%).

2. Als allgemeine Veränderungen ließ sich in allen Versuchsgruppen eine Senkung des Stickstoffgehaltes, besonders im Mark der Gegenseite, sowie ein Anstieg des Markwassergehaltes besonders der geschädigten Seite entgegen einer Senkung des Stickstoff- und Wassergehaltes der Rinde beiderseits gegenüber der Norm feststellen.

3. Bei flächenhaften *extracerebralen* Paraffinplomben fand sich auf der geschädigten Seite eine Wassergehaltssenkung in der Rinde (Druckwirkung), dagegen aber ein Anstieg im Mark verbunden mit Stickstoffsenkung.

Bei *subcorticalen*, im Mark sitzenden Plomben zeigte das Mark der geschädigten Seite einen Wasseranstieg, das der ungeschädigten Seite eine Stickstoffsenkung.

Gleichsinnig verhalten sich die *ventrikelnahen* Plomben. Hier fand sich außerdem mit 65,0% der tiefste Wasserwert im Mark beider Hirnseiten bei völlig durch Plombenmasse ausgefüllten Ventrikeln.

4. Bei *Dekompressionen* lag in allen Versuchsreihen der Wasserhöchstwert im Mark der geschädigten, der Stickstofftiefstwert im Mark der ungeschädigten Seite.

5. *Extirpationen* zeigten im Mark auf der geschädigten Seite mit 73,15% den stärksten Markwasseranstieg von allen Versuchen (postoperative „Hirnschwellung“).

6. Bei *Abscessen* sind Rinde und Mark der ungeschädigten Seite stickstoffärmer als die Norm, auf der geschädigten Seite besonders wasserreich.

7. Bei intraarterieller *Injektion von Aqua dest.* fanden sich lediglich Anzeichen einer mittelstarken Wasseranreicherung. Dabei stieg jedoch die Trockensubstanz der Rinde beiderseits an.

8. *Urämische Gehirne* zeigten das höchste Hirngewicht von allen Versuchsreihen mit prozentual stärkster Trockensubstanzsteigerung in den Marklagern.

9. Nach *Insulinshock* waren ebenso wie nach *Cardiazolshock* die Veränderungen uncharakteristisch. Bei Insulinshock war an einer relativen Wasseranreicherung und Stickstoffverarmung vorwiegend die Rinde beteiligt, während bei Cardiazolshock eine relative Wasserverarmung und Stickstoffanreicherung sich sowohl in der Rinde als auch in den Marklagern fand.

10. Die Verschiebungen im Wassergehalt werden für die Plombenversuche, Dekompressionen und Extirpationen durch die Bildung eines aseptisch-kollateralen Ödems (als Ausdruck eines Fremdkörperreizes oder einer operativen Schädigung) erklärt, für die Abscesse im Sinne eines

septisch-entzündlichen Ödems. Beide, und das Ödem nach Injektionen von hypotonischer Lösung würden dem osmotischen Ödem nach *Schade* entsprechen. Die Veränderungen bei Urämie könnten im Sinne einer Hirnschwellung nach *Reichardt* gedeutet werden. Die Befunde nach Insulin- bzw. Cardiazolshock lassen eine Deutung nicht zu. Die Trockensubstanzzunahme der Rinde (selbst bei Abscessen auf der Gegenseite) wird als Kompressionsfolge durch das zeitlich sich schneller und räumlich sich stärker entwickelnde Marködem angesehen.

11. Die Senkung der stickstoffhaltigen Substanzen (Eiweiße und Phosphatide), besonders im Marklager der ungeschädigten Seite, ergibt, ausgedrückt in Prozent der Trockensubstanz, eine allgemeine *absolute* Abnahme, die durch Abbauvorgänge erklärt wird.

### Schrifttum.

- Abderhalden* u. *Weil*: Hoppe-Seylers Z. **83**, 425 (1910). — *Alexander* and *Looney*: Arch. of Neur. **40**, 1 (1938). — *Anton*: Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems, Bd. 1, S. 396. 1904. — *Beigböck* u. *Dussik*: Schweiz. Arch. Neur. **39**, 38 (1937). — *Bielschowski*: Z. Neur. **117** (1928). — *Bowen* et *Back*: Arch. internat. Méd. exper. **6** (1933). — *Cammermeyer*: Z. Neur. **163**, 617 (1938). — *Döring*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **147**, 217 (1938). — *Drucy* u. *Delahaux*: Z. exper. Med. **103**, 264 (1938). — *Englisch* and *MacArthur*: J. amer. chem. soc. **37**, 653 (1915). — *Ernst*: Dtsch. Z. Chir. **226**, 221 (1930). — *Foerster*: Bruns' Beitr. **137** (1926). — *Greenfield*: Brain **62**, 129 (1939). — *Haertel*: Allg. Z. Psychiatr. **114**, 107 (1940). — *Hechst*: Z. Neur. **139**, 544 (1932). — *Henschen*: Zbl. Chir. **54**, 3169 (1927). — *Hoff*: Z. Neur. **129**, 583 (1930). — *Jaburek*: Arch. f. Psychiatr. **104**, 518 (1936). — *Jorns*: Zbl. Neurochir. **1**, 58 (1937). — *Kafka*: Die Cerebrospinalflüssigkeit. Leipzig 1930. — *Kastein*: Z. Neur. **163**, 322 (1938). — *Knauer* u. *Enderlen*: J. Psychol. u. Neur. **29** (1922). — *Kobler*: Z. Neur. **163**, 342 (1938). — *Marburg*: Handbuch der Neurologie, Bd. 11, S. 81. 1936. — *Matsumoto*: Zit. nach Zbl. Neur. **69**, 14 (1933). — *Murachi*: Z. Neur. **6**, 671 (1913). — *Perret*: Zbl. Neurochir. **4**, 1 (1940). — *Rappoport*: Revue neur. **2** (1930). — *Reichardt*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 10. 1927. — *Riebeling*: Z. Neur. **166**, 149 (1939). — *Rießner* u. *Zülch*: Dtsch. Z. Chir. **253**, 1 (1939). — *Schade*: Die Molekularpathologie der Entzündung. Dresden 1935. — *Schaltenbrand* u. *Balley*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **102** (1928). — *Scheinker*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **147**, 137 (1938); **148**, 1 (1939). — *Scimone*: Cerebello **18**, 1 (1939). — *Selbach*: Zbl. Neurochir. **3**, 27 (1938). — Z. Neur. **160**, 334 (1937); **162**, 145 (1938). — *Sharpe*: Amer. J. med. Sci. **165**, 405 (1923). — *Spatz* u. *Stroescu*: Nervenarzt **1934**, H. 9. — *Steblow* u. *Mandelboim*: Mschr. Psychiatr. **88**, 104 (1934). — *Stender*: Münch. med. Wschr. **1937 II**, 1893. — *Stewart-Wallace*, A. M.: Brain **62**, 426 (1939). — Zbl. Neur. **97**, 22 (1940). — *Strobel*: Z. Neur. **166**, 161 (1939). — *Thumm*: Allg. Z. Psychiatr. **109**, 278 (1938). — *Tönnis*: Z. Neur. **161**, 114 (1938). — *Tschugunoff*: Z. Neur. **122**, 452 (1929). — *Vincent*: Revue neur. **1935**, 544. — *Weed* and *MacKibben*: Amer. J. Physiol. **38** (1919). — *Wohlwill*: Klin. Wschr. **1928 I**, 344. — *Yannet*: Arch. of Neur. **42**, 237 (1939).