

(Aus der Chemischen Abteilung [Dozent Dr. *Selbach*] des Kaiser Wilhelm-Instituts für Hirnforschung zu Berlin-Buch [Leiter: Prof. Dr. *Spatz*.])

## Über die Xanthydrolreaktion bei Hirngewebsschädigungen<sup>1, 2</sup>.

Von

Heinz-Friedrich Neumann-Collina.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Januar 1943.)

Als einer der Ersten hat *Rokitansky* auf den Zustand von Hirnvolumensvermehrung aufmerksam gemacht und ihn als pathologisch-anatomisch-makroskopischen Befund beschrieben und als Hypertrophie des Gehirns bezeichnet. Später arbeitete *Reichhardt* besonders über dies Gebiet, und er hat mit seinen Arbeiten über die Hirnschwellung diese vom Zustand des Hirnödems abzutrennen versucht und damit die — zwar in späteren Jahren oft zu wenig beachteten — Grundlagen für alle weiteren Forschungen geschaffen. So prägte *Reichhardt* den Begriff der Hirnschwellung und setzte ihre Bestimmung fest. Über Wesen und Ursache dieser Hirnschwellung herrscht aber bis heute immer noch Unklarheit, die immer stärker wird, je mehr man wahllos die ätiologisch verschiedenen Formen der Hirnvolumensvermehrung als Hirnschwellung bezeichnet.

Durch die entscheidende Bedeutung der Flüssigkeitsverschiebungen im Gehirn für die Klinik und besonders die Neurochirurgie hat die Frage nach Ursache und Wesen der Hirnschwellung, deren Charakteristikum, wie das des Ödems Veränderungen im Flüssigkeitsgehalt des Gehirns darstellen, große Wichtigkeit erlangt.

Als pathologischer Befund ist die Hirnschwellung von *Reichhardt* eindeutig definiert worden. Er versteht darunter eine besondere Art der Volumensvermehrung des Gehirns, welche keine unmittelbare Folge von Hyperämie, Hirnödem, Hydrocephalus ist, und welche nach bestimmten klinischen Symptomen gefunden worden ist, ohne daß aber histologisch sich eine die Volumenvergrößerung des Gehirns erklärende charakteristische Veränderung feststellen läßt. Als Hirnschwellung bezeichnet man also diejenige Volumenvergrößerung des Gehirns, „die im Zusammenhang mit irgendeinem Krankheitsprozeß oder als pathologische Hirnreaktion, jedoch ohne entsprechende histologische Veränderungen auftritt, ihre Entstehung nicht der Anwesenheit freien Gewebswassers im Hirn verdankt“ (*Reichhardt*), und bei deren Vor-

<sup>1</sup> D 11.

<sup>2</sup> Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

handensein sich die *Reichhardt*sche Differenzzahl zwischen Schädelinnenraum und Hirnvolumen unter die Normalzahl von 10% bei trockener Beschaffenheit und fester Konsistenz des Gehirns vermindert. Auf den vermindernten prozentualen Wassergehalt des Gehirns bei Schwellung hat im übrigen *Apelt* auch eindeutig hingewiesen.

Die Histologie hat bis jetzt wenig zur Ursachen- und Wesensbestimmung der Hirnschwellung beitragen können, ja es ist nach *Reichhardt* eines ihrer auch sonst vorwiegend negativ bestimmten Kennzeichen: das Fehlen jeder histologischen Veränderungen. Auch *Aschoff* bemerkt das Fehlen histologischer Besonderheiten der Hirnschwellung, wie auch *Apelt*. Von vielen Seiten ist nun versucht worden, der Hirnschwellung ein charakteristisches histologisches Bild zu geben, ohne daß diese Bemühungen bisher zu einem einheitlichen Erfolg geführt hätten.

Die ersten spärlichen Versuche, die Hirnschwellung histologisch zu fassen, gehen auf *Alzheimer* zurück, der bei ihr eine Wucherung der amöboiden Glia fand. *Rosenhagen* und *Groß* u. a. bestätigten diesen Befund. *Schlüter* und *Newer* zeigten dann, daß die amöboide Glia für die Hirnschwellung nicht kennzeichnend ist und jene nicht auf einer Wucherung, sondern auf einer regressiven Umwandlung der Glia beruht. *Spatz* fand bei einem großen Teil seiner Fälle mit „symptomatischer Hirnschwellung“ bei Hirntumoren Schwellungserscheinungen an den Fortsätzen der Astrocyten in der weißen Substanz, äußert aber (Vortragsdiskussion vom 9. 6. 41), daß in der Tumornähe Ödem vorliegen dürfte und die eigentliche Hirnschwellung sich wohl in größerer Entfernung vom Tumor vorfinde. Es kann nach *Spatz* zur Auflösung dieser Astrocytenfortsätze in Kugeln und Brocken kommen. Dieses Bild der Klammatodendrose (*Cajal*) entspricht dem der *Alzheimerschen* amöboiden Umwandlung. Diese von *Spatz*, *Alzheimer* u. a. in der Umgebung von Geschwülsten und anderen raumbeengenden Prozessen gefundenen Umwandlungen an der Makroglia sind aber auch nach *Häußler* nicht für die Hirnschwellung charakteristisch, sondern kommen auch bei anderen Erkrankungen vor. *Reichhardt* betont hier mit Recht, daß man scharf unterscheiden müsse, ob der die Hirnschwellung mitverursachende Krankheitsprozeß bzw. eine sonstige auch zur Hirnschwellung führende Hirnschädigung an sich mit histologischen Veränderungen einhergeht oder ob der Hirnschwellung charakteristische Veränderungen entsprechen oder parallel gehen. *Scheinker* glaubt unzweifelhaft, daß alle diese bisher bekannt gewordenen spärlichen histologischen Befunde bei der Hirnschwellung lediglich als sekundäre Erscheinungen zu werten sind, da sie bei allen möglichen Prozessen anzutreffen sind und deshalb nicht als spezifisch für die Hirnschwellung gelten können. Die Angaben einiger für Hirnschwellung typischer mikroskopischer Befunde von *Zülch* (Marscheiden-, Oligodendro-Gliaveränderungen im Sinne der Vakuolisierung und Flüssigkeitsspeicherung, Perl schnur- und Lückenfelder-

bildungen) sprechen sehr für Ödem, da sie bei operierten Gehirnen an Hirnwunden nach Ventrikelpunktion mit letalem Ausgang festgestellt wurden, für die *Perret u. Selbach* einen chemischen Befund ( $H_2O$ -Vermehrung) feststellten, der eindeutig für Ödem spricht. So hat also die mikroskopische Untersuchung zur Klärung der Frage nach der Ursache der Hirnschwellung bis jetzt wenig Erfolg gehabt.

*Reichhardt* sah in der Hirnschwellung eine besondere pathologische Reaktion des Gehirns. *De Crinis* nahm die Lösung der Frage in Angriff, ob das Hirngewebe bei der Hirnschwellung eine physikalisch-chemische Umwandlung erfährt, welche zur Grundlage dieser veränderten Reaktionsfähigkeit wird. Die Vermutung, daß bei der echten Hirnschwellung auch feste Substanzen in gelöster Form in vermehrtem Maße in das Hirn eintreten können, hat *Reichhardt* schon in seinen ersten Arbeiten über die Hirnschwellung ausgesprochen. Er verweist die Erscheinung der Hirnschwellung in das physikalisch-chemische Gebiet der Lebenserscheinungen. Auch *Aschoff* schreibt, daß es sich bei der Hirnschwellung um eine physikalisch-chemische Zustandsänderung des Hirngewebes handelt. Er deutet sie allerdings als eine vermehrte Wasserbindung an die Lipoid-substanzen, demnach aber auch als eine kolloid-chemische Veränderung. Nach *Schade* hat die Kolloidbeschaffenheit des Protoplasmas der Nervenzellen beim Problem der Hirnschwellung große Bedeutung. Auch *Riebeling* glaubt, durch physikalisch-chemische Untersuchungen der Ursache der Hirnschwellung näherzukommen und deutet sie in ihrem Wesen als „Eiweißanschoppung“, somit als Trockensubstanzerreicherung und überlegt sogar, ob man therapeutisch nicht durch Flüssigkeitszufuhr einwirken könne, ein Versuch, den neuerdings *Stössel* mit Erfolg bei Katatonen durchgeführt hat, was gegen die ältere Ansicht spräche, daß der Hirnschwellung eine Wasservermehrung, also gegenüber dem Hirnödem lediglich eine *festere* kolloidale Bindung von Wasser zugrunde liege (echte Quellungsvorgänge). Auch nach *Selbach* ist die Ursachenfeststellung der Hirnvolumensvermehrung eine Aufgabe vorwiegend der physikalischen Chemie der Gehirnsubstanz: „... 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“. Er trennt im übrigen den Zustand des Hirnödems scharf von dem der Hirnschwellung und schlägt vor, nur solche Hirnvolumensveränderungen als Hirnschwellung im Sinne *Reichhardts* zu bezeichnen, die weder pathologisch-anatomisch (Lückenfelderbildung, Zell- und Markfaservakuolisierung) noch physikalisch-chemisch (Säuerung,  $H_2O$ -Vermehrung) Zeichen ödematischer Veränderungen aufweisen. Hatte somit die pathologische Anatomie bisher keine typischen Veränderungen der mikroskopischen Befunde für das Vorliegen einer Hirnschwellung ergeben und die Chemie abgesehen von der Feststellung einer Zunahme des Trockensubstanzgehaltes auch nur

eine Diagnose per exclusionem (Hirnvolumensvermehrung ohne Säuerung und Flüssigkeitsvermehrung) ermöglicht, so lag es nahe, nach weiteren, und zwar histochemischen Befunden zu fahnden, die für den Zustand der Hirnschwellung im Gegensatz zu dem des viel häufigeren Hirnödems charakteristisch sein könnten.

Bei der Urämie und bei urämischen Krampfzuständen ist Hirnvolumensvermehrung ein wiederholt beschriebener Sektionsbefund. *Östreicher* fand nun bei der Urämie eine starke Harnstoffanreicherung im gesamten Körpergewebe und so auch im Gehirn. *De Crinis* gelangte von diesen beiden Tatsachen ausgehend zu der Ansicht, daß die von *Östreicher* gefundene Harnstoffretention, unter anderem im Gehirn, im ursächlichen Zusammenhang mit der Hirnvolumensvermehrung steht, die als Hirnschwellung angesprochen wird. Die Menge des bei Hirnvolumensvermehrung gefundenen Harnstoffes im Gehirn glaubt *de Crinis* nicht durch den Hintransport auf dem Blutwege, sondern durch eine örtliche Harnstoffbildung „(Harnstoffphanerose“) erklären zu können. An histologischen Bildern wurde nachgewiesen, daß bei operierten Gehirnen (Hirntumoren), bei Status epilepticus, bei Status paralyticus, Encephalitis, Delirium tremens, die alle Hirnschwellung im Gefolge haben sollen, Harnstoff nach *Östreicher* zu finden ist. Diese Harnstoffretention des geschädigten Gehirns bewirke aber eine Steigerung des osmotischen Druckes (*Koranyi, Lindemann*) und eine Hydratation des Eiweißes, es komme zur vermehrten Wasseraufnahme und damit zu einer *Hirnschwellung* im alten Sinne. Daß bei der Urämie der Harnstoffbefund regelmäßig vorliegt, ist verständlich, da ja bei der Urämie überhaupt harnfähige Substanzen retiniert werden. Der bei den anderen genannten Zuständen örtlich gebildete Harnstoff (Phanerose) beeinflußt ebenfalls die Erhöhung der Wasseraufnahme und Wasserbindung des Eiweißes und könnte so zur Grundlage von Quellungserscheinungen, also von Hirnvolumensvermehrungen werden (*de Crinis*).

*Wir haben nun an Katzen, bei denen Hirnreaktionen vorwiegend durch Traumen erzeugt wurden, die bekanntlich zu Hirnvolumensvermehrungen führen, die Gehirne nach Östreicher auf Harnstoff untersucht.*

Die Xanthydrolyreaktion wurde von *Stübel* in die histologische Technik eingeführt. *Östreicher* übernahm diese Reaktion in die Pathohistologie und erwähnte sie als gutes differentialdiagnostisches Mittel für zweifelhafte Urämiefälle. *Laves* hat Ergebnisse im gleichen Sinne beschrieben. *Östreicher* zeichnete das von *Fosse* eingeführte Xanthydroly als sehr empfindliches Reagens auf Harnstoff. Zur Ausführung der Reaktion wird eine Lösung des Xanthydrolys (ein mikroskopisch aus prismatischen Krystallen bestehendes weißes Pulver) in Eisessig verwendet. Der Eisessig wirkt dabei als wasserentziehendes Mittel, damit möglichst wenig Harnstoff der Fällung entgeht. Die Fällung des Harnstoffes erfolgt durch Wasserabspaltung (*Östreicher*). Die Krystalle des Dixanthylharnstoffes sind feine Nadeln, welche fast immer Drusen verschiedener Größe bilden und nur ausnahmsweise bei Gegenwart spärlicher Harnstoffmengen isoliert bleiben können. Die Krystalle sind stark doppeltlichtbrechend und von gelblichgrüner Farbe.

Der Vorgang ist folgender: Dünne Gewebstücke wurden 6 Stunden in Xanthydroly-Eisessiglösung gelassen, dann 48 Stunden in absolutem Alkohol fixiert, in Xylol aufgehellt, in Paraffin eingebettet und geschnitten, mit Hämalaun gefärbt. Östreicher fand unter normalen Verhältnissen in den Geweben nur ganz vereinzelte Dixanthydrolyharnstoffkristalle. Bei Harnstoffretention häuft sich der Harnstoff in allen Geweben gleichmäßig an. Östreicher stellte bei Carcinom und schwer fieberhaften Erkrankungen eine mäßige Harnstoffvermehrung fest, während bei allen Fällen echter Urämie eine hochgradige Harnstoffretention zu erkennen war.

Als Versuchsobjekt wurden die gleichen Katzen benutzt, an denen Perret und Selbach örtliche und diffuse Hirnreize mit intra- und extracerebralen Paraffinplomben, durch Cardiazolschock, Exstirpation, Abseßbildung, Injektion hypotonischer Lösungen Hirnvolumensveränderungen erzeugt und makroskopisch beschrieben und chemisch auf Stickstoff- und Wassergehalt getrennt nach Mark und Rinde untersucht hatten. Wir haben nun bei den Tieren dieser einzelnen Versuchsgruppen nach der Östreicherschen Methode gleiche Teile (Übergangsgebiet aus Stirn und Parietalhirn) dieser Gehirne auf Harnstoff untersucht, um festzustellen, *bei welchen Schädigungen der Hirnsubstanz Harnstoffdrusen auftreten und ob sie als ausschließlicher und typischer histochemischer Befund der Hirnschwellung anzusehen sind oder ob sie auch bei den verschiedenen Formen des Hirnödems und bei anderen Hirnschäden angetroffen werden und demnach lediglich als Zeichen einer allgemeinen Störung des Hirngewebsstoffwechsels anzusehen sind.*

Es wurden insgesamt 25 Tiere in folgenden Untersuchungsgruppen auf Xanthydrolyharnstoffkristalle geprüft:

<i>Urämie . . . . .</i>	3 Tiere
<i>Cardiazolschock . . . . .</i>	2 „
<i>Paraffinplomben . . . . .</i>	6 „
davon subcorticale Paraffinplomben . . . . .	3 Tiere
extracerebrale „ . . . . .	2 „
ventrikelnah „ . . . . .	1 Tier
<i>Exstirpation . . . . .</i>	1 Tier
<i>Dekompression . . . . .</i>	3 Tiere
<i>Abscesse . . . . .</i>	3 „
<i>Aqua destillata Injektion . . . . .</i>	2 „
<i>Normaltiere . . . . .</i>	5 „

Die Tiere waren annähernd alle gleich alt. Sie wurden alle unter gleichen Lebens- und Ernährungsbedingungen gehalten, um Fehlerquellen auszuschalten, die auf einer mehr oder minder eiweißreichen Nahrung beruhen würden. Nach Hammersten schwankt die Größe der Harnstoffbildung im Organismus mit der Menge des mit der Nahrung aufgenommenen Eiweißes. Die Tiere, die nicht an den Folgen des gesetzten Prozesses selbst verendeten, wurden durch Dekapitation getötet. Die Gehirne der Katzen wurden in kürzester Zeit post mortem verarbeitet und untersucht. Die Gehirne wurden nach Eröffnung der Schädeldecke in ihrer natürlichen Lage und ihrer Beziehung zur

Schädelkapsel beschrieben und nach Entnahme die makroskopischen Zeichen für Raumbeengung und Volumensveränderung gekennzeichnet und danach sogleich der chemischen Verarbeitung bzw. histochemischen Untersuchung zugeführt.

### Urämie<sup>1</sup>.

Versuchsdurchführung bei 3 Tieren (10, 14 und 16).

Bei allen Tieren wurden dorsal die Nierenlager freigelegt und die zuführenden Arterien durch Klips im Hilus unterbunden. Bei Tier 10 trat nach 18 Tagen der Tod im Coma uraemicum ein. Tier 14 starb an interkurrenter Ursache (Sinusitis des olfactorius), zeigte aber pathologisch-anatomisch auch die Zeichen der Urämie. Tier 16 starb am 5. Tage nach dem Eingriff an Urämie. Links perinephritischer Absceß mit allgemeiner Peritonitis.

Bei der *Sektion* fiel zuerst der starke urämische Geruch auf, der ebenso beim Gehirn wie bei allen anderen Organen festzustellen war. Bei allen Fällen fand sich eine Abflachung der Windungen und ein Verstrichensein 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.

Bei der *chemischen* Untersuchung fanden sich bei den Tieren bei einem fast normalen Wassergehalt der Rinde eine starke Senkung des Markwassergehaltes, die durch die deutliche Vermehrung der Trockensubstanz zustande kam. Es fand sich beim Vergleich mit den Tieren der anderen Versuchsguppen das höchste Hirnmittelgewicht. Nach *Strobel* stimmen ja zu allermeist die anatomisch als Hirnschwellung diagnostizierten Fälle mit den Krankheitsbildern, die eine Vermehrung der Trockensubstanz des Gehirns zeigen, überein. Nach *Selbach* liegt in dieser Gruppe, chemisch bewiesen, ein ähnlicher Zustand vor, wie ihn *Reichhardt* für die Hirnschwellung forderte, als er in ihr eine Einlagerung fester Substanzen vermutete.

*Histochemisch* zeigen sich auf den Schnitten unserer Präparate schon makroskopisch in den Rindengebieten braungelbe Einlagerungen. Im gesamten Rindengebiet findet sich ein dichter Xanthydroharnstoffkrystallstreifen, der aus massenhaften kleinsten Drusen besteht (Abb. 1)<sup>2</sup>. Die Drusenbildung reicht an den einzelnen Stellen verschieden tief in das Markgebiet hinein. Die Drusen, in den äußersten Rindenschichten als kaum wahrnehmbare Pünktchen zu erkennen, nehmen zur Tiefe hin an Größe zu, an Dichte und Zahl ab. Außer den von *Ostreicher* beschriebenen typischen Drusen finden sich auch im Markgewebe Anhäufungen reiner Harnstoffkrystalle verschiedener Größe. In der Mitte der größeren Drusen sind kleine dunkle Schatten zu erkennen (s. Abb. 1), die Zellen oder Zellkerne als Krystallisierungszentren vermuten lassen. Die Gefäße sind mehr oder minder mit Drusen umgeben und in ihrem Lumen zum Teil mit Drusen oder Harnstoffkrystallen erfüllt (Abb. 2).

<sup>1</sup> Die Überlassung der Gehirnteile verdanke ich der Freundlichkeit des Herrn Dr. G. *Perret* (Abteilung für Tumorforschung und experimentelle Pathologie des Gehirns [Leiter: Prof. Dr. W. *Tönnis*]). Die Versuchszahlen bezeichnen die Tiere entsprechend der ausführlichen Protokolltabellen der chemischen und anatomischen Untersuchungen in der Arbeit von *Perret* und *Selbach*: Arch. f. Psychiatr. 112, 441 (1940).

<sup>2</sup> Die Abbildungen zeigen bei allen Präparaten die am stärksten betroffenen Stellen.

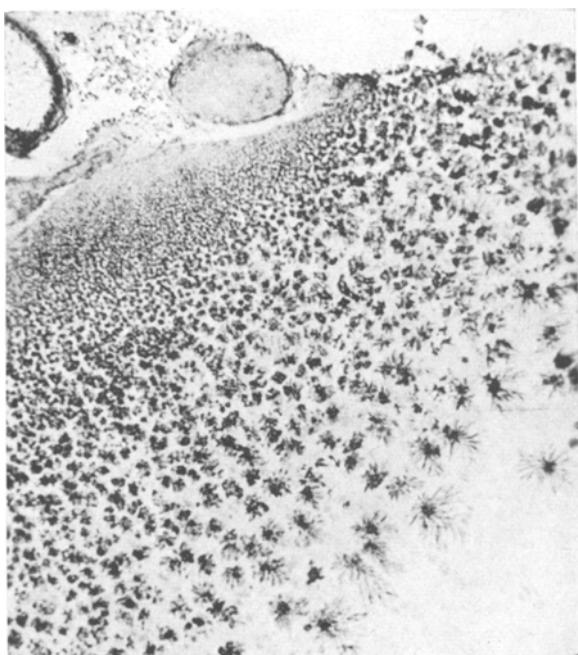


Abb. 1. Xanthydrolharnstoffkristalle im Katzenhirn bei Urämie. Vergr. 60fach.

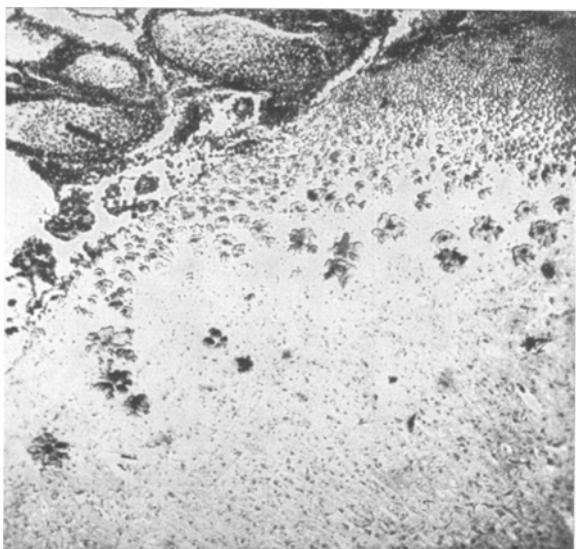


Abb. 2. Xanthydrolharnstoffkristalle im Katzenhirn bei Urämie. Starke Drusenbildung im Lumen und in der Wand der Gefäße. Vergr. 60fach.

Bei dem Tier 10 zeigen sich bei sonst dichter Anhäufung in der Rinde einzelne Sulci völlig drusenfrei.

*Ostreicher* und *Laves* fanden bei Urämiefällen Harnstoff im Gehirn. *De Crinis* setzte seine gleichen Beobachtungen in anderen Fällen, bei denen er Hirnschwellung annahm, in ursächlichen Zusammenhang zu dieser Hirnschwellung und sah hieraus in der Harnstoffeinlagerung ein Hirnschwellungssymptom. Nach örtlicher Bildung und ungenügendem Abtransport durch das Blut werde der Harnstoff durch seine physikalisch-chemischen Eigenschaften zur Grundlage der Quellungerscheinungen und so zur Ursache der Hirnschwellung. Auch wir können durch unsere Untersuchung diesen Befund der gleichzeitigen Anwesenheit von Hirnvolumensvermehrung und gehäufter Druseneinlagerung bei Urämie bestätigen.

Es sollen nun die Xanthydrolylharnstoffreaktionen an Tieren untersucht werden, bei denen Hirnvolumensveränderungen erzeugt wurden, die pathologisch-anatomisch und chemisch sich *nicht* eindeutig zur Hirnschwellung weisen lassen.

#### Cardiazolschock.

##### Versuchsdurchführung bei 2 Tieren (39 und 41).

Tier 39 bekam am 1. Tage 1,0 ccm Cardiazol intraperitoneal mit starken vegetativen Reizerscheinungen. Am nächsten Tage zeigte sich 3 Minuten nach der selben Injektion ein starker epileptiformer Krampf von 1 Min. 5 Stunden später 1,0 ccm Coramin intraperitoneal. 5 Min. später klonische Krämpfe, die in epileptiformen Anfall übergehen. Am 3. Tage 1,5 ccm Cardiazol intraperitoneal. 2 Min. später starker generalisierter epileptiformer Anfall. 24 Min. nach der Injektion Tod durch Atemlähmung. Tier 41 erhielt am 1. Tag 1,0 ccm Cardiazol intraperitoneal, vegetativ gestört. 5 Min. nach der Injektion starker tonisch-klonischer Anfall von 3 Min. 4 Tage später erhielt das Tier 1,0—0,5 ccm Cardiazol intraperitoneal. 1 Min. später starker epileptischer Anfall von 10 Min. Anschließend fortlaufendes Krampfstadium für die Dauer von 20 Min. Nach 1 Stunde 35 Min. erneut 1,5 ccm Cardiazol intraperitoneal. Danach schwere Krämpfe. Nach 30 Min. Tod durch Atemlähmung.

Es ergab sich bei der *Sektion* beider Tiere ein stark hyperämisches Gehirn mit vorwiegender Venenstauung und mit nur sehr geringen Massenverschiebungen im Bereich der Zisternen. Meist nur leichter cerebellarer Druckconus. Mark von Rinde gut abgesetzt. Kein Anhalt für allgemeine Volumensvermehrung. Die frische Schnittfläche war normal.

Die *chemischen* Befunde zeigten eine prozentuale Wassersenkung sowohl für Mark als auch für Rinde und eine Trockensubstanzzunahme geringen Grades. Die makroskopisch ganz geringgradigen Anzeichen einer Volumenvermehrung beim Schock können nach *Selbach* mit den von ihm angewandten chemischen Methoden nicht in ihrem Wesen geklärt werden. Es konnten diese unklaren Befunde weder als Hirnödem noch als Hirnschwellung gedeutet werden, sie müssen vielmehr einer allgemeinen Hyperämie zugeschrieben werden.

Während sich in dem *histochemischen* Präparat von Katze 39 in einzelnen Rindenteilen und Markgebieten dünne Drusenanhäufungen finden (Abb. 3), im Markgebiet auch kleine Krystalle erscheinen und auch in Gefäßlumina sich einzelne Krystale erkennen lassen, finden sich bei der Katze 41 nur im Rindengebiet spärliche Drusenbildungen, während Mark und Gefäße völlig frei sind.

Wir finden also auch bei diesen Tieren, die sich keiner der beiden Gruppen: Hirnschwellung oder Hirnödem einordnen lassen, vereinzelte Drusenbildung, die sich aber den Befunden unserer Normaltiere gegenüber deutlich quantitativ abheben.

Wir kommen nun zu einer Gruppe von Versuchstieren, bei denen durch Injektion (rotgefärbten) sterilen Paraffins Raumbeengungen erzeugt wurden und bei denen wir nach *Perret* und *Selbach* in den pathologisch-anatomischen und chemischen Befunden Zeichen des Hirnödems



Abb. 3. Xanhydrölharnstoffkristalle im Katzenhirn nach Cardiazolschock. Vergr. 60fach.

als Folge dieser traumatischen Schädigung des gesunden Hirngewebes finden.

Es wurde an die in den einzelnen Versuchsprotokollen angegebenen Stellen, nachdem ein 2 mm weites Bohrloch im Knochen über dem hinteren Ansatz des Arcus zygomaticus nach Haut-, Muskel-, Fascien- und Periostspaltung angelegt war, flüssiges Paraffin injiziert, welches reaktionslos bei 40° erstarrte. 0,5—1,2 ccm flüssiger Tumormasse wurden 6—7 mm tief vom äußeren Knochenrande injiziert. Muskeln und Haut wurden durch Klammer und Naht geschlossen. Der Eingriff wurde in Äthernarkose durchgeführt.

#### Subcorticale Paraffinplomben.

Versuchsdurchführung bei 3 Tieren (2, 18 und 24).

Tier 2 erhielt 1,0 ccm Paraffin in die rechte Parietalgegend.

Die Sektion wurde 14 Tage nach dem Eingriff vorgenommen und ergab die Einstichstelle im Gyrus Sylvii anterior oberhalb der Fissura Sylvii. Mittelgroße subdurale tief ins Parietalmark reichende Plombe. Verschiebung der Medianebene nach links. Vorwölbung des rechten Gyrus cinguli.

Tier 18 erhielt ebenfalls 1,0 ccm Paraffin in die rechte Parietalgegend.

Die *Sektion*, die am 19. Tage nach der Injektion durchgeführt wurde, ergab eine geringgradige Verquellung der Cisterna ambiens rechts. Impressio tentorii rechts. Verschiebung über die Medianebene nach links. Balkenschiefstellung rechts nach oben, links nach unten. Im rechten Mark erbsengroße Tumorpombe mit Durchbruch in den Ventrikel, blieb aber lokalisiert. Plombenhülle sehr hart, Ventrikel breit.

Tier 24 bekam 0,5 ccm Paraffin in die linke Temporalgegend.

Die *Sektion*, die 7 Tage nach dem Eingriff vorgenommen wurde, ergab einen mittelgroßen cerebellaren Druckconus. Verquellung der Cisterna ambiens links, mit starker Verdrängung des Mittelhirns rechts. Einstichstellung im Gyrus Sylvii superior. Kleinkirschgroße Plombe im linken Parietalmark. Linsengroße Plombe im linken Thalamus umgeben von einer kirschkerngroßen Erweichung und Blutung. Verdrängung der Medianebene nach rechts. Hochgradige Verdrängung des linken Gyrus cinguli unter der Falx nach rechts. Balkenschiefstellung.

Bei den *chemischen* Untersuchungen ergab sich ein erhöhter Markwassergehalt. Die Stickstoffuntersuchungen zeigten einen Mark-N-Gehalt unter der Norm. *Selbach* schließt aus den chemischen Ergebnissen auf eine starke wäßrige Imbibition (Fremdkörperreiz?) auf der Plombenseite, während für die Gegenseite zusätzliche Abbauvorgänge im Mark vielleicht infolge des erhöhten Hirndruckes und gestörter Kreislaufverhältnisse anzunehmen sind.

*Histochemisch* finden sich bei der Katze 2 im Mark- und Rindengebiet wenig, jedoch deutliche Xanthydroldrusen in der typischen Anordnung. In einem Gefäßlumen finden sich vereinzelte Krystalle. Bei der Katze 18 findet sich in den Schnitten zwar keine Drusenbildung, bei der Katze 24 jedoch finden wir wieder teilweise in der Rinde wenig Drusen in einem schmalen Rindenbezirk, während das Mark drusenfrei ist. Die Drusen sind nur sehr klein und zeigen sich erst in einer gewissen Tiefe.

### Extracerebrale Paraffinplomben.

Versuchsdurchführung bei 2 Tieren (5 und 19).

Tier 5 erhielt 1,5 ccm Paraffin in die linke Parietalgegend.

Die 20 Tage später durchgeführte *Sektion* ergab eine flächenhafte-subdurale und zum Teil subarachnoideale Ausbreitung der Plombe über der linken Hemisphäre bis zur Fissura cruciata und der Fissura interhemispherica. Bildung einer dicken Membran zwischen Plombe und Gehirn, die schwer vom Gehirn abzutrennen ist. Vorwölbung des linken Gyrus cinguli unter der Falx nach rechts. Verschiebung über die Medianebene nach rechts. Linsenkerngroße Plombe im linken Parietalmark.

Tier 19 erhielt 1,5 ccm Paraffin in die linke Parietalgegend. 6 Tage nach der Injektion wurden beide Jugularvenen durch Klips unterbunden.

Die nach 22 Tagen durchgeführte *Sektion* ergab über der linken Hemisphäre und der linken Parietalgegend eine große subdurale Plombe mit der darüber stark verdickten Dura verbacken. Einstichstelle über dem Gyrus ectosylvius posterior superior. Mittelgroße Verquellung der Cisterna ambiens links mit Abflachung des Mittelhirns links. Starke Verquellung der Cisterna basalis links. Medianebene und linkes Cingulum stark nach rechts verschoben. Erbsengroßer Tumor unter der Einstichstelle. Beide Tiere zeigten auf der Schnittfläche eine Verbreiterung der durch die Plombe komprimierten und verletzten Hemisphäre. Verschiebung der Medianebene nach der gesunden Seite.

Die *chemischen* Untersuchungen ergaben bei dieser Versuchsgruppe die tiefsten Rindenwassergehaltszahlen. Es zeigte sich dagegen eine Wasseranreicherung im Mark. Die Werte der Stickstoffabnahme des normaliter N-reicheren Markes nähern

sich an die Normwerte der Rinde. Die stärksten Veränderungen fanden sich auf der geschädigten Seite.

In den *histochemischen* Präparaten finden sich bei Tier 5 (Abb. 4) dünne Krystalldrusenanhäufungen in einzelnen Rindengebieten. Die Drusenbildung beginnt erst in einer gewissen Rindentiefe (s. Abb. 4), zeigt aber sonst die typische Anordnung, d. h. im äußeren Rindengebiet am kleinsten und dichtesten nehmen sie nach dem Innern an Zahl ab

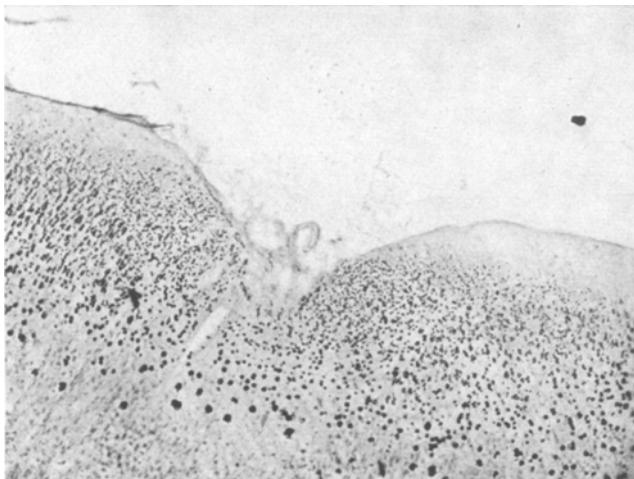


Abb. 4. Xanthydrolyharnstoffkrystalle im Katzenhirn nach Hirngewebsschädigung durch extracerebrale Paraffinplombe. Vergr. 60fach.

und Größe zu. Die Drusen häufen sich besonders an den Übergangsstellen der Furchen zur Hirnoberfläche.

#### Ventrikelnahe Paraffinplombe.

Versuchsdurchführung an einem Tier (29).

Bei Tier 29 wurde 0,5 ccm Paraffin in die linke Paramediangegend injiziert.

Die 2 Tage später vorgenommene *Sektion* ergab die Basis und das vordere Drittel der Fissura interhemisphaerica von einer subduralen Paraffinlamelle überzogen. Ausguß des linken Seiten- und des 3. Ventrikels mit Paraffinmasse. Ventrikel beiderseits weit. Verquellung der Cisterna ambiens und Abflachung der vorderen Vierhügelgegend rechts mehr als links. Größerer Blutungsherd im vorderen Teil des Thalamus. Das Hirn füllt den Schädelraum vollkommen aus und ist schwer vom Knochen abzulösen. Medulla oblongata im Spinalkanal hinabgedrückt. Glänzende Schnittfläche.

Die *chemischen* Befunde waren uncharakteristisch. Es ergab sich nach *Perret* und *Selbach* eine besondere Stickstoff- und Wasserveränderung der durch den ausgefüllten Ventrikel geschädigten Gehirnseite.

In den *histochemischen* Präparaten (Abb. 5) sind nur ganz vereinzelte Rindengebiete mit Drusen durchsetzt, die sich zur Tiefe hin wenig in ihrer Größe verändern.

*Zusammenfassend* haben wir als *pathologisch-anatomische* Veränderungen bei den Tieren der Plombengruppe Formveränderungen des Gehirns, wie das Vordringen des Gyrus cinguli unter die Falx und eine allgemeine Verdrängung über die Medianebene, die durch die raumbeengenden Injektionen hervorgerufen wurden. Auch füllte sich die Cisterna ambiens mit den Teilen des Gyrus hippocampi, die sich verschoben und vom supratentorialen in den infratentorialen Raum eindringen. Dann bildete sich auch die Uvula zum cerebellaren Druckconus aus.

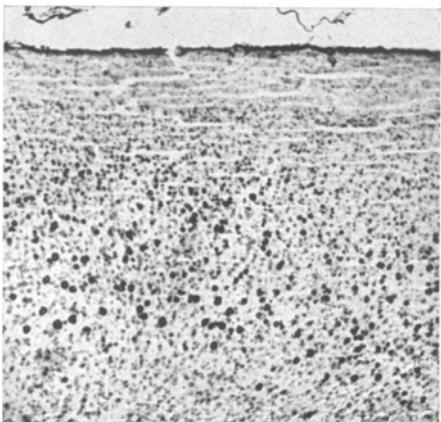


Abb. 5.

Xanthydroharnstoffkristalle im Katzenhirn nach Hirngewebsschädigung durch ventrikelnaher Paraffinplombe. Vergr. 60fach.

*Zusammenfassend* über die *chemischen* Veränderungen wäre nochmals neben einer allgemeinen Abnahme der stickstoffhaltigen Substanzen bei allen gehirnschädigenden Versuchen, die starke Störung des Mark-Rindenstickstoffverhältnisses bei den extracerebralen Plomben zu erwähnen, die auch besonders auf der geschädigten Seite den tiefsten Rindenwassergehalt zeigten,

dann die subcorticalen Plomben, bei denen sich neben der behandelten Seite auf der nicht plombierten der stärkste Abbau stickstoffhaltiger Substanzen erkennen ließ. Die Befunde prozentualer Wasservermehrung bei Verminderung stickstoffhaltiger Bestandteile sprechen für das Bestehen eines Hirnödems, das *Perret* und *Selbach* als akutes Hirnödem infolge einer traumatischen Schädigung des gesunden Hirngewebes deuten.

Man findet *histochemisch*, also auch hier Xanthydroharnstoffdrusen in Gehirnen, die keinesfalls zur Gruppe der Hirnschwellung zu rechnen sind, sondern eindeutig als Hirnödem angesprochen werden müssen. Die Tiere der folgenden Versuchsgruppen geben in ihren Befunden teils noch klarer die Zeichen des Hirnödems, so daß man das Bestehen einer Hirnschwellung mit Sicherheit durch den chemischen Befund ausschließen kann.

### Extirpation.

Versuchsdurchführung an einem Tier (15).

Nach Spaltung eines zweipfennigstückgroßen Parietallappenbezirkes, sternförmiger Spaltung der Dura, Verödung der Piaggefäß, Umschneidung der Rinden mit dem Elektrokauter wurde dieses bohnengroße Stück Hirngewebe (Rinde und

Mark) stumpf entfernt. Das Ventrikelsystem wurde nicht eröffnet. Nach sorgfältiger Blutstillung wurde durch Muskel- und Hautnähte bei offenbleibendem Knocheneffekt die Wunde verschlossen. Nach der Eröffnung der Hautwunde am 4. Tage überragte ein großes pilzförmig prolabierte Hirnstück die Trepanationsöffnung und bewegte sich rhythmisch mit Atmung von innen nach außen. Mit dem Tode sank dies prolabierte Stück ein, überragte aber immer noch die allgemeine Hirn- bzw. Duraoberfläche. Bei der *Sektion* ergab die prolabierte Masse ein weiches, grauschwarzes mit Blut vermengtes Hirngewebe (*Perret*). Es waren keine oder nur geringfügige Verdrängungen von Hirnmassen in die Liquorzisternen fest-

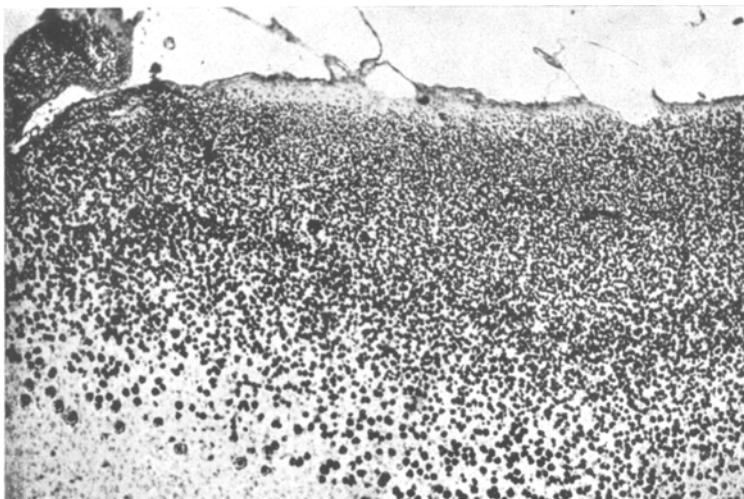


Abb. 6. Xanthidrolharnstoffkristalle im Katzenhirn nach Hirngewebsschädigung durch Exstirpation eines Gehirnstückes mit dem Elektrokauter. In der linken oberen Ecke der Abbildung ist ein mit Drusen erfülltes Gefäß angeschnitten. Vergr. 60fach.

zustellen. Es fand sich eine deutliche Volumenzunahme der operierten Hemisphäre, Verschiebung der Medianebene nach der anderen Seite. Die nasse Schnittfläche deutete auf veränderten Wasserhaushalt des Gewebes.

*Chemisch* fanden sich die stärksten Veränderungen im Wasser- und Stickstoffgehalt aller Versuchsgruppen. Die Markwasserwerte näherten sich durch erhebliches Ansteigen denen der normaliter wasserreicher Rinde. Die Stickstoffwerte des Markes zeigten eine deutliche Erniedrigung. *Perret* und *Selbach* nehmen an, daß es sich bei diesen Störungen des Gewebswasserhaushaltes und des Gehaltes an stickstoffführenden Substanzen um einen Prozeß im Sinne des akuten (traumatischen) Hirnödems handelt. „Wir finden also hier die Voraussetzungen zur Entstehung des akuten Hirnödems als Folge einer traumatischen Schädigung des gesunden Hirngewebes (*Foerster*), die in ihrem Ausmaß aber infolge der mechanisch bedingten Druckherabsetzung weit stärker sind und daher auch analytisch stark ins Gewicht fallen“ (*Selbach*). Diese Versuchsergebnisse stellen klar, daß die sog. postoperative „Hirnschwellung“ des Neurochirurgen als Hirnvolumensvermehrung nicht der *Reichardtschen* Begriffsbestimmung entspricht, sondern (auch histologisch siehe *Zülch*) auch der des Hirnödems von *Anton* gleicht.

Die *histochemische* Untersuchung des Katzenhirnes auf Harnsäurespeicherung ergibt eine Verschiedenheit beider Hirnhälften. Die eine

zeigte zum Teil freies Rindengebiet, während andere Teile der Rinde massenhaft mit Xanthydroharnstoffdrusen durchsetzt sind, die nach einem äußeren drusenarmen Rindengebiet (Abb. 6) so gehäuft auftreten, daß sie bei schwacher Vergrößerung als braungelber Streifen erscheinen und fast dem Bilde bei der Urämie gleichen. Die Drusen nehmen auch hier zur Tiefe des Hirnes an Größe zu und Zahl ab. Ein Gefäßschnitt (s. Abb. 6) zeigt das Lumen prall mit Drusen erfüllt. Die andere Hirnhälfte zeigt sich im gesamten Rinden- und angrenzenden Markgebiet mehr oder minder mit Drusen durchsetzt, die sich teilweise auch tiefer in das Mark hineinziehen. Einzelne Gefäßwandungen sind mit Drusen durchsetzt; in ihren Lichtungen finden sich gehäuft stäbchenförmige Harnstoffkristalle. Wir finden somit auch in Gehirnen, die in ihrem Befund eindeutig auf Hirnödem weisen, Xanthydroharnstoffkristall-einlagerungen, die in ihrer Stärke sogar teilweise an die Befunde bei Urämie erinnern.

Zur weiteren Klärung der Frage wurden an verschiedenen Tieren Dekompressionen nach Entfernung extradural eingeführter Paraffinplombe erzeugt.

### Dekompression.

#### Versuchsdurchführung an 3 Tieren (3, 4 und 23).

Bei Tier 3 fand eine extradurale Einführung von 4 Paraffinkügelchen (1,5 ccm) durch einen pfennigstückgroßen Knochendefekt in die rechte Parietalgegend occipitalwärts statt. Nach 14½ Wochen wurde eine weite Trepanation über der Tumorgegend angelegt. 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.

Die *Sektion*, die 3 Tage später durchgeführt wurde, ergab einen großen Prolaps des rechten Parietallappens im ganzen Bereich der Trepanation ungefähr ein-markstück groß. Windungen und Furchen leicht verstrichen. Mittelgroßer cerebellarer Druckconus. Mäßiger Hydrocephalus internus mit stark erweitertem Aquädukt und 4. Ventrikel. Verquellung der Cisterna basalis rechts, der Cisterna ambiens rechts und des Gyrus cinguli rechts. Schnittfläche feucht.

Bei Tier 4 fand eine extradurale Einführung von 5 Paraffinkügelchen in die linke Parietalgegend frontalwärts statt. Nach 14½ Wochen Entfernung eines großen extraduralen Tumors in weiter Trepanation, Temporalpol eingedellt und verdrängt. Eröffnung der Dura über der verdrängten Stelle.

3 Tage später bei der *Sektion* zeigte sich ein Gehirnprolaps im Bereich des Trepanationsloches bestehend aus Gyrus suprasylvii und ectosylvii. Vorwölbung des linken Gyrus cinguli nach rechts unter die Falx. Mäßiger Hydrocephalus internus. Erweiterung des Aquaeductes. Verschiebung der Medianebene nach rechts. Atlasbogendruckfurche über der Medulla, die nach unten verdrängt ist. Schnittfläche feucht. Starke Verbreiterung des rechten Parietalmarkes.

Bei dem Tier 23 wurde links parietal eine extradurale Plombe gelegt. Nach 13 Wochen Entfernung des großen medialwärts und nach hinten ausgedehnten Tumors, der mit einer dicken mit der Dura umgebenen Membran verwachsen ist.

Die 3 Tage später durchgeführte *Sektion* ergab nur geringgradige Quellungserscheinungen der Cisterna ambiens links.

Die *chemischen* Befunde waren uncharakteristisch. Sie zeigen auf der geschädigten Seite stärker erniedrigte Markstickstoffwerte als auf der ungeschädigten. Der beiderseits vermehrte Markwassergehalt steht einem besonders auf der geschädigten Seite deutlich verminderter Rindenwassergehalt gegenüber. Am stärksten sind die Wasserverhältnisse auf der geschädigten, die Stickstoffverhältnisse auf der ungeschädigten Seite gestört. Die stärkeren Wasserverschiebungen auf der geschädigten Seite deuten Perret und Selbach als Ödementstehung durch Fremdkörperreiz (bzw. durch Störung eines Gleichgewichtes nach Entlastung (Hydrocephalus ex vacuo).

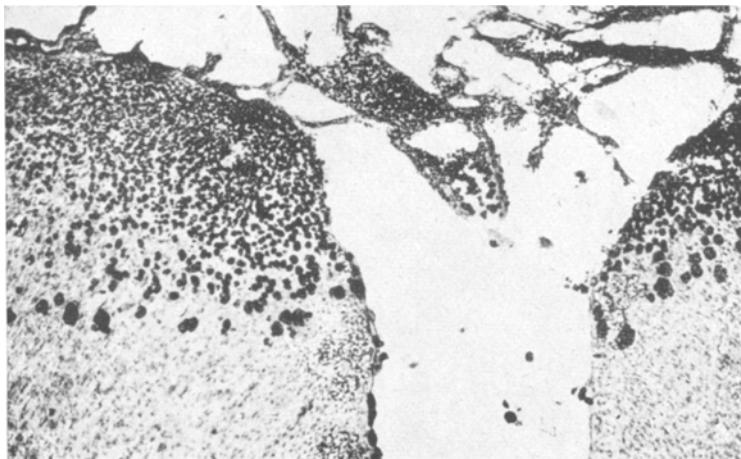


Abb. 7. Xanthydrolytkristalle im Katzenhirn nach Hirngewebsschädigung durch Dekompression. Vergr. 60fach.

Die *histochemischen* Untersuchungen zeigen bei der Katze 3 ein mäßiges Befallensein der Rinde mit Xanthydrolytkristallen. In einzelnen Rindengebieten zeigen die Drusen zur Tiefe hin nur ganz geringe Größenveränderungen. Es finden sich nur kleinere Drusen, die aber auch teils in ihrer Mitte einen dunklen Schatten zeigen. Einzelne Drusen finden sich auch hier in den Gefäßwandungen (Abb. 7), deren Lumen verschieden stark mit Drusen und Krystallen erfüllt ist. Bei Katze 4 fand sich der gleiche Befund. Katze 23 zeigte in ihren Rindenteilen verschiedene starke Einlagerungen. Sind einzelne Gebiete völlig drusenfrei, so finden sich in anderen wieder sehr starke Drusenanhäufungen in der typischen Anordnung. Auch die Gefäßwandungen und ihre Lichtungen sind von Druseneinlagerungen betroffen.

Man sieht also auch in dieser Gruppe eine Bestätigung der Vermutung, daß sich Drusen nicht nur bei dem Krankheitsbild der Hirnschwellung, sondern auch bei Hirnschädigungen, die chemisch sich eindeutig als Ödemzustände abgrenzen lassen, zeigen. Dies soll an weiteren Versuchsgruppen bestätigt werden.

### Abscesse.

Versuchsdurchführung bei 3 Tieren (6, 7 und 20).

Bei den Tieren dieser Versuchsgruppe wurde 0,4—0,6 ccm frischen Staphykokkeneiters und etwas Gelatine in die linke Parietalgegend (bei Tier 6 in die rechte) injiziert. Am darauffolgenden Tage waren die Tiere verendet.

Die Sektion ergab bei allen Tieren neben einer stark gespannten, getrübten und verdickten Dura der Injektionsseite eine Vergrößerung der pathologischen Hemisphäre mit Abflachung der Windungen und Verstrichensein der Furchen. Sämtliche Liquorzisternen waren durch verdrängte Hirnmassen hochgradig ausgefüllt. Verschiebung

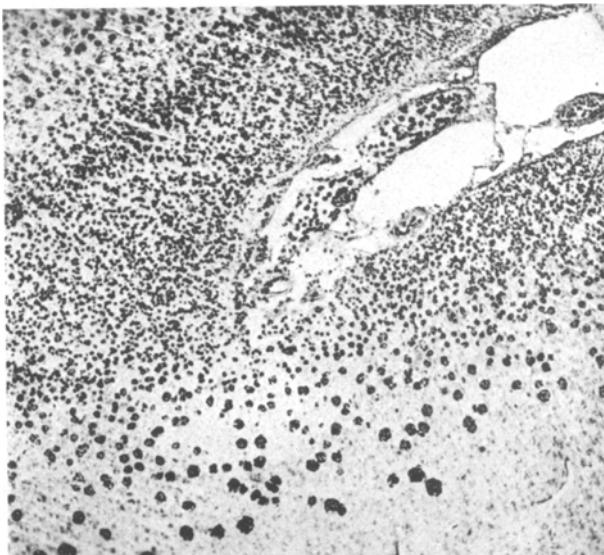


Abb. 8. Xanthohydroharnstoffkristalle im Katzenhirn nach Absceßsetzung. Vergr. 60fach.

der Medianebene zur gesunden Seite mit Vorwölbung des Gyrus cinguli unterhalb der Falx unter das Uncus in die Cisterna basales. Die Konsistenz im Vergleich zu gesunden Gehirnen war weicher, matschig und klebrig. Auf der Absceßseite waren Mark und Rinde verbreitert. Die Rinde hatte eine gelatineartige Konsistenz und zerfloß fast.

Chemisch ergab sich eine Erhöhung des Markwassergehaltes, bei einer Senkung des Mark- und Rindenstickstoffgehaltes. Die Volumenvermehrung, die wir bei Absceßbildung sahen, schloß sich in ihrer chemischen Charakteristik dem Wesen der vorausgehenden Versuchsergebnisse an. Wir fanden auch schon makroskopisch eine erhebliche Abweichung von dem Bilde der Reichhardtschen Hirnschwellung in der gleichzeitigen Rinden- und Markverbreiterung. Es handelte sich hier nach Perret und Selbach nicht um eine Hirnschwellung, sondern auch wieder um einen ödematischen Zustand, jedoch nicht im Sinne der aseptischen serösen Durchtränkung, sondern mit dem Bilde des schweren toxischen entzündlichen Ödems unter dem von Schade geforderten physikalisch-chemischen Voraussetzungen. Neuere histologische Untersuchungen Greenfields bestätigten die Annahme, daß es sich hier um das Bild eines entzündlichen Ödems handelt.

Die histochemischen Untersuchungen zeigen bei Tier 6 in weiten Rindengebieten mäßig zahlreiche Drusenbildungen (Abb. 8). Die Drusen

sind nur in den oberflächlichsten Rindengebieten zu erkennen. Bei Katze 7 finden sich nur in einzelnen Rindengebieten ganz spärlich dünne Xanthydrolyharnstoffdrusenanhäufungen, während sich bei Katze 20 keine Drusenbildung und keine Harnstoffkristalle erkennen lassen. Die Abscëßtiere sind also für uns uncharakteristisch. Die Harnstoffbildung kann durch die schwerentzündlichen Prozesse verschoben oder verhindert sein. *De Crinis* fand bei seinen Untersuchungen an menschlichen Gehirnen mit Hirnabscessen Xanthydrolyharnstoffdrusen in großen Mengen.

Setzt man bei der Entstehung des ödematischen Zustandes den pathologischen veränderten Liquor als mitwirkenden Faktor, so kann man durch intravenöse Injektion von Aqua destillata ähnliche chemische Veränderungen erzeugen im Sinne des osmotischen Ödems.

#### Injektion von Aqua destillata.

Versuchsdurchführung an 2 Tieren (8 und 9).

Bei Tier 8 wurde die rechte Carotis communis freigelegt. Injektion von 40 ccm Aqua destillata. Danach Carotisunterbindung. Katze gleich wieder munter.

*Sektion* nach 15 Min. ergab: Mäßigen Hydrocephalus, links mehr als rechts ausgeprägt. Frontalschnitte hochglänzend. Struktur etwas verwaschen. Linker Cyrus cinguli nach rechts vorgewölbt. Leichte Verquellung der Cisterna ambiens

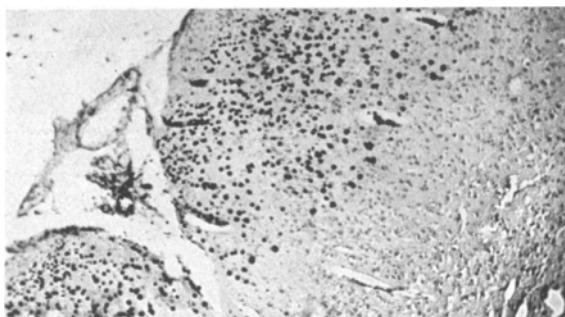


Abb. 9. Xanthydrolyharnstoffkristalle im Katzenhirn nach intraarterieller Injektion von Aqua destillata. Vergr. 60fach.

links. Leichte Kompression des Mittelhirns. Von der Schnittfläche ließ sich mit dem Messer keine Flüssigkeit abstreichen.

Bei Tier 9 wurde die linke Carotis communis freigelegt. Danach wie oben.

*Sektion* nach 20 Min. Mäßiger cerebellarer Druckconus. Befund sonst wie bei Tier 8.

Die Versuche ergaben also makroskopisch weder eine einseitige Volumenzunahme, noch eine Seitendifferenz. Jedoch waren die Zisternen eng, mit ange deuteten Massenverschiebungen, die für eine allgemeine Volumenzunahme sprechen, und die glasige, hochglänzende Schnittfläche zeigte verwaschene Struktur. Es war keine Flüssigkeit mit dem Messer abstrichbar. Beide Gehirne machten einen anämischen Eindruck.

Die *histochemicalen* Untersuchungen zeigen bei beiden Tieren zum größten Teil das Rindengebiet mäßig stark mit Drusen durchsetzt (Abb. 9). Der äußerste Teil der Rinde ist völlig drusenfrei, dann folgt die

Schicht dichtester und kleinster Drusenbildungen, die sich nach innen zu vergrößern und vermindern. In den schwächer betroffenen Rindenteilen sind die Drusen an den Übergangsstellen der Furchen zur Hirnoberfläche besonders dicht. Die Gefäße sind zum Teil in ihren Lichtungen mit Drusen dicht gefüllt. Es ist aus diesen Befunden die Annahme einer Beziehung zwischen Blutversorgung und Drusenbildung berechtigt.

### Normaltiere.

Es wurden 3 gesunde Katzen zur Kontrolle untersucht (42, 44 und 45).

Die *histochemischen* Untersuchungen der Normaltiere zeigten in 2 Fällen keinerlei Xanthydroharnstoffdrusenbildungen. In einem Falle jedoch fanden sich zarteste Drusenbildungen an vereinzelten Stellen, die in dem schmalen Streifen jedoch keinerlei Größenunterschiede erkennen ließen. Das gesamte sonstige Hirngebiet war drusenfrei.

Bevor wir an die *Auswertung* der histochemischen Untersuchungen gehen, sollen die bis heute bekanntgewordenen Abgrenzungsversuche zwischen Hirnödem und Hirnschwellung in großen Zügen angeführt werden.

Schon *Rokitansky* trennte die von ihm beschriebene trockene Hirnhypertrophie mit Konsistenzvermehrung von dem Hirnödem eindeutig ab. *Reichhardt* sah in beiden Prozessen manches Gemeinsame. Er fand beide Erscheinungen im gleichen Gehirn aus gleicher Ursache auftreten, besonders nach Krankheiten, die nach seinen Erfahrungen ebenso Hirnschwellungen wie Hirnödem bewirken können, wie Urämie, Pseudourämie, Hirninfektionen und Vergiftungen, vielleicht auch bei Hirngeschwülsten. Er sah in beiden reaktive Vorgänge, zu deren genauer Charakterisierung er die physikalische Hirnuntersuchung forderte. Beide gehören nach ihm in das größere Gebiet der Flüssigkeitsverschiebungen. Aber er trennte doch auch beide Begriffe scharf voneinander ab. Die *Hirnschwellung* ist die Volumenvergrößerung des Gehirns, die weder durch Hypertrophie, Hyperplasie oder entzündliche Neubildungen, noch durch Hyperämie oder freie Flüssigkeitsvermehrung zu erklären ist. Die makroskopisch-pathologischen Befunde zeigen eine Verbreiterung der Hirnwunden und Verstrichensein der Furchen, Trockenheit und Klebrigkeits der Schnittfläche, Liquorverminderung, Abnahme der Blutfülle, Verquollensein der Subarachnoidealräume, Konsistenzerhöhung (*Reichhardt*). „Die Hirnschwellungsvorgänge werden gefunden bei schweren akuten infektiösen und toxischen Hirnerkrankungen, so dann bei Epilepsie und Katatonie (und bei entsprechenden cerebralen Reaktionsformen), beim Hirntumor und als anscheinend selbständige Krankheitsbilder“ (*Reichhardt*). Das *Hirnödem* ist nach *Reichhardt* eine Reaktion des Gehirns, deren Erörterung in die Abschnitte über Blutkreislaufstörungen und Kreislaufschäden gehört. *Reichhardt* setzt sie gleich dem Begriff und Wesen des allgemeinen Ödems. Nach ihm ist das Hirnödem eine ausschließlich extracelluläre, d. h. interzelluläre und pericapilläre seröse Durchtränkung der Hirnsubstanz. Es handelt sich also um eine vermehrte Wasseransammlung in den Gewebsspalten. Diese Vergrößerung besteht also im Gegensatz zur Hirnschwellung in einer Flüssigkeitsvermehrung. Makroskopisch zeigt sich eine feuchtglänzende Schnittfläche und zumeist eine gleichzeitig bestehende Liquorvermehrung. Auch histologisch ist das Hirnödem klar zu zeichnen. Als Ursache werden nach *Reichhardt* im Schrifttum vor allem genannt die Urämie, Pseudourämie, Eklampsie, Hirntraumen und Hirntumoren. *Sruwe* erklärt bei der Trennung beider Hirnprozesse die makro-

skopischen Zeichen des Hirnödems im Gegensatz zu *Reichhardt* als besondere Festigkeit der Hirnsubstanz und große Feuchtigkeit der Schnittfläche, während er bei der Hirnschwellung „ein außerordentlich weiches, leicht zerreißbares und zerdrückbares Gehirn“ findet, „dessen Schnittfläche völlig trocken und stark klebend ist, so daß Fließpapier nicht durchfeuchtet und besonders am Markgewebe kleben bleibt“ (*Struve*). Auch *Fünfeld* hält beide Zustandsbilder für völlige Gegensätze. *Aschoff*, der auch beide Reaktionsformen voneinander trennt, zeichnet die echte Hirnschwellung mit vermehrter Spannung der harten Hirnhaut, Trockenheit der Dura mater-Innenfläche, Abplattung des Großhirnmantels, Vermehrung des Hirngewichtes, Trockenheit der Hirnsubstanz und Liquorverminderung in den wenig weiten Hirnhöhlen. *Aschoff* denkt jedoch noch an eine vermehrte Wasserbindung an die Lipoidsubstanzen. „Im Gegensatz zum Hirnödem, bei dem der Gehalt des Gewebes an freiem Gewebswasser vermehrt ist, handelt es sich bei der Hirnschwellung um eine vermehrte Wasserbindung an die nervösen Substanzen, also um eine kolloid-chemische Zustandsänderung, die keine morphologischen Veränderungen setzt“ (*Aschoff*). Im Gegensatz dazu ist beim Hirnödem die frei im Gewebe zirkulierende Liquormenge vermehrt und die hierbei auftretenden Veränderungen sind durch eine Lymphvermehrung im retikulären-gliösen Verband, der grobmaschig aufgelockert wird, gekennzeichnet (*Aschoff*).

Eine Trennung der beiden Zustandsbilder lehnt *Jabureck* ab, der im Verlauf seiner Untersuchungen schreibt: „Unsere Überzeugung ist es nun, daß schwächere makroskopisch allenfalls feststellbare Grade von Gehirnödem mikroskopisch negativen Befund zeigen können, wenn nicht schon müssen, und daß diese Fälle nur zu Unrecht als Fälle von Hirnschwellung so rätselhaft zu erscheinen vermögen.“ Er will also die Hirnschwellung als Vorstufe des Hirnödems, als Hirnödem leichten Grades kennzeichnen. Auch *Scheinker* trennt beide Begriffe nur graduell. „Auf Grund der morphologisch deskriptiven Betrachtungsweise müssen wir annehmen, daß Hirnschwellung und Hirnödem zwei wesensgleiche pathologische Reaktionsformen des Gehirns auf verschiedene Noxen darstellen, es handelt sich lediglich um graduelle Unterschiede ein und desselben pathologischen Geschehens“ (*Scheinker*). Auch *Zülch*, nach dessen Meinung die Pathogenese der Hirnvolumensveränderungen in einer Störung der Blut-Hirngewebs-Schranke liegt, nimmt nach der Ansicht von *Tönnis* nur einen graduellen Unterschied an und schreibt in seinen Arbeiten: „Es käme zu einer sekundären Flüssigkeitsaufnahme der Zellen, wobei das primäre Bild des entzündlichen Ödems von der Schwellung der Zellen gefolgt wäre.“ *Riebeling* führt diese Anschaufung wieder auf die Ausgänge bei *Rokitansky* und *Reichhardt* zurück und betont bei der Hirnschwellung die Wasserverminderung neben einer Trockensubstanzerreicherung und bei dem Hirnödem die Wasseranreicherung.

Es ist schwer, bei den sich teils widersprechenden Anschaufungen ein klares Bild über die Unterscheidung der beiden Prozesse zu gewinnen. Zur Erleichterung der Abgrenzung sei auf die tabellarische Gegenüberstellung von *Selbach* verwiesen.

Schon durch *Reichhardt* und viele andere wurde die Differenzierung dieser beiden Reaktionen in das Gebiet der physikalischen Chemie gewiesen. Die idiopathische Hirnschwellung, deren histologische Veränderungen unklar sind, und die eine rein physikalisch-chemische Zustandsänderung der Hirnsubstanz ist, kennzeichnet sich nach *Selbach* durch drei entscheidende Tatsachen: 1. Tritt die Hirnschwellung meist als terminaler Prozeß als Vorläufer oder Begleitsymptom anfallsartiger Störungen, wie Katatonie und Epilepsie, als Folge vegetativer Dysregulation vielleicht im Sinne einer relativen Vagotonie infolge bestehender Schwäche der sympathischen Ausgleichsfunktionen auf. Hierbei ist

2. der Rinden- wie Markwassergehalt eindeutig herabgesetzt. Durch diese reziproke Trockensubstanzvermehrung erklärt sich das erhöhte Wasserspeicherungsvermögen im Quellungsversuch des Hirngewebes Katatoner (28,7%) im Verhältnis zum Normalen (7% nach Heyde, zit. nach Reichhardt). Es sind 3. die stickstoffführenden Substanzen vermehrt. Es ergibt sich also für die Hirnschwellung eine Volumenvermehrung der Hirnsubstanz durch Einlagerung von kolloidal veränderten festen Substanzen in Rinde und besonders im Marklager. Es handelt sich demnach bei der Massenveränderung des Gehirnes, die zur Hirnschwellung führt, nicht um eine einfache Wassereinlagerung. Schon Riebeling ging dagegen an, die Hirnschwellung als intracelluläres Ödem dem intercellulären bei Hirnödem gegenüberzustellen. Am klarsten traf Henschens die Abgrenzung, wenn er die Hirnschwellung als trockene, das Hirnödem als nasse Hirnvolumensvermehrung bezeichnet. Dem Hirnödem liegt nämlich eine kreislaufbedingte Störung des Wasserstoffwechsels im Gewebe zugrunde, deren Ursache in osmotischen Dysregulationen liegt. Es kommt zuerst zu einem Zellödem (spätere Zellvakuolisierung), dem eine Wasseranreicherung in den Geweblücken (spätere Lückenfelder) folgt. Durch chemische Untersuchungen konnten Perret und Selbach gleichzeitig eine absolute Abnahme der stickstoffhaltigen Substanzen, also einen Abbau der Hirnsubstanz feststellen, der, wie auch die Wassereinlagerung, das Markgebiet in weiterem Umfang als die Rinde betrifft. Es treten diese Abbauvorgänge an der eigentlichen Nervensubstanz ein (Stickstoffabbau, Demyelinisation). Hier gehen Perret und Selbach aber weiter und zählen auch die Hirnvolumensvermehrung nach Traumen zum Hirnödem, wobei sie als Folge dieser erhöhten Durchtränkung ein sekundäres Quellungsvermögen der Zell- und Gewebskolloide erkennen wollen, die sie als irreversibles Hirnödem bezeichnen und somit den Begriff der postoperativen „Hirnschwellung“ ablehnen.

Nach diesen kurzen Zusammenfassungen sollen die histochemischen Befunde ausgewertet werden.

Es kann vorwegnehmend sogleich bemerkt werden, daß charakteristische und diagnostisch verwertbare Unterschiede in Größe, Form und Anordnung der Drusen bei den einzelnen Versuchsgruppen nicht festzustellen waren. Vielmehr finden sich bei genauer Durchsicht sämtlicher Präparate immer wieder übereinstimmende Merkmale, die in mehr oder minder großer Zahl selbst in den einzelnen Versuchsgruppen, d. h. also auch bei den verschiedensten zugrunde liegenden Schädigungen des Hirngewebes wiederkehren.

Während de Crinis wohl perivasculär Harnstoffanreicherungen fand, diese aber im Lumen der Gefäße nicht nachweisen konnte, finden sich in den vorliegenden Präparaten jedoch auch innerhalb der Gefäße Harnstoffkristalle und Drusen (s. Abb. 1, 2, 7, 8, 10 und 11). Östreicher wies

in seinen Arbeiten auch schon auf das Vorkommen kleiner und mittel-großer Drusen in den Gefäßen hin. *Bergner* fand in ihren Untersuchungen einen sicheren Zusammenhang zwischen den Gefäßen und der durch Diffusionsprozeß post mortem entstandenen angenommenen Drusenbildung. Auch unsere Befunde zeigen den Zusammenhang und die Abhängigkeit der Harnstoffdrusen vom Gefäßsystem, zu deren Entstehungserklärung *de Crinis* außerdem eine örtliche Harnstoffbildung ähnlich der Fettphanerose vermutete. Das klare Hervortreten der Beziehungen von Hirnvolumensveränderungen im Sinne des Ödems zum arteriellen Gefäßsystem erwähnen auch *Jaburek*, *Struve* und *Schade*. Besonders klar sieht man in vorliegenden Befunden den Gefäßfaktor bei dem osmotischen Ödem der *Aqua destillata*-Injektion. Aber auch bei den Abbildungen der Urämie, der Exstirpation und Dekompressionen sind zum Teil pralle Gefäßharnstofffüllungen zu erkennen. Auch in den Schnitten der Krankheitsgruppen, die nur in einzelnen Gebieten Drusenbildungen zeigen, lässt die Drusenanordnung teilweise Zusammenhänge zum Gefäßsystem vermuten. Ob auch Zusammenhänge zwischen der Dichte der Drusenbildungen und der Gefäßgröße bestehen, wie man es mit Ausnahmen einzelner Befunde nach der Anordnung der Drusenbildung annehmen könnte, ist nicht sicher zu entscheiden. Die Drusenbildung ist immer in den Schichten der Rinde und bei stärkerer Drusenbildung in den rindennächsten Markschichten zu erkennen. In einzelnen Befunden beginnt die Drusenbildung erst in einer gewissen Rindentiefe und lässt die äußersten Rindenschichten völlig drusenfrei. Die in Abb. 4, 5, 6 und 9 erkennbare drusenfreie Rindenzone bestärkt die Vermutung des Zusammenhangs der Drusenbildung und Lage mit dem Gefäßsystem. Wenn man nicht mit *de Crinis* eine örtliche Harnstoffbildung annimmt, könnte diese harnstofffreie Rindenzone durch Gefäßarmut dieses Gebietes erklärt werden. In Übereinstimmung hierzu stehen die Untersuchungen von *R. A. Pfeifer*. Dieser zeigt in seinen Untersuchungen Gefäßinjektionspräparate von *Macacus Rhesus*-Gehirnen, die größtenteils eine gefäßarme Rindenzone erkennen lassen. Da es sich bei unseren Katzen und der Affenart *Macacus Rhesus* um höhere Säuger handelt, dürfte man diese Befunde in Zusammenhang bringen und die drusenfreie Zone auch bei unseren Befunden als gefäßbedingte Erscheinung erklären können. Auffällig ist auch die besonders bei den nicht stark befallenen Präparaten hervortretende Anhäufung der Drusen an den Übergangsstellen der Hirnoberfläche zu den Furchen. In einem artifiziell sehr aufgelockerten Schnitt zeigten sich auch Drusenbildungen in den zerrissenen Markteilen ohne Zusammenhang mit Drusenschichten der Rinde. In einzelnen Schnitten fanden sich neben der Drusenbildung auch reine Harnstoffkristalle im Gewebe und in den Gefäßen.

Zur Klärung der Frage, ob es sich bei der Drusenanordnung unserer Tiere ausschließlich um gefäßbedingte oder um reine Diffusionsvorgänge

der Reaktionslösung handelt, wurden noch folgende Versuche an zwei Katzen angesetzt.

Bei einer *normalen* Katze wurden in Narkose 10 ccm einer 100 mg-%igen *Harnstofflösung intrakardial* injiziert. Nach 15 Min. wurde das Tier durch Dekapitation getötet; das Gehirn wurde sofort post mortem nach der *Östreicherschen* Reaktion verarbeitet.

Histochemisch zeigen sich an diesem Gehirn folgende Veränderungen. In einzelnen Rindengebieten finden sich Drusen in der gleichen Anordnung, wie bei den hirngeschädigten Katzen, in den äußersten Rinden-schichten zeigen sich viele kleinste Drusen, die nach Innen zu an Zahl ab, an Größe aber nur wenig zunehmen (Abb. 10). In anderen Teilen wie auch in einzelnen peripheren Rindengebieten zeigen sich regellos verstreute Drusenbildungen von erheblicher Größe (Abb. 11). Vereinzelt finden sich Harnstoffbildungen in astförmiger Anordnung. Diese Drusenanordnung läßt auch eine Fällungsreaktion des aus den Gefäßen ausgetretenen Harnstoffes vermuten.

Die Tatsache, daß in dem an sich ungeschädigten Gehirn Harnstoff zur Ausfällung gelangt, liegt selbstverständlich einmal in der Versuchsanordnung, durch die eine Harnstoffanreicherung im Kreislauf erreicht wird, andererseits ist zu überlegen, ob nicht auch die Ausfällung zu einem Teil auf einer durch die kurze Narkose hervorgerufenen Schädigung des Hirngewebes zurückzuführen ist. Diese Frage, die hier nicht zu klären ist, ist für den weiteren Untersuchungsverlauf nicht von Bedeutung. Aus der Tatsache, daß hier die Harnstofffällung in der Nähe der Gefäße sitzt, es also dort zur Ausfällung kommt, wo auf Grund der Versuchsanordnung der Harnstoff am leichtesten faßbar sein muß, darf nicht analogisiert werden, daß generell eine Abhängigkeit des Fällungsprozesses und der Drusenanordnung vom Gefäßsystem besteht. Vielmehr weisen daneben die in der vorliegenden Versuchsreihe gefundenen auch andersartigen Anordnungen, bei denen sich, zum Teil entsprechend am grob pathologischen Gewebe, kleine und zahlreiche Drusen in der Peripherie, gröbere und besser auskrystallisierte, bis zu Solitärkrystallen auftretende Drusen in den tieferen Gebieten des Gewebes finden, auf die Möglichkeit hin, daß dem geschilderten Phänomen ein einfacher Diffusionsprozeß zugrunde liegt. Die Drusenanordnung wäre dann als Ausschnitt des Diffusionsgefäßes der Xanthydrollösung ins Gewebsstück anzusehen. Um diese Frage genauer zu prüfen, wurden weiterhin Hirnteile einer gesunden *normalen* Katze in 100 und 200 mg-%iger *Harnstofflösung* 1, 2, 4, 8, 12 und 24 Stunden getränkt und dann nach *Östreicher* weiter behandelt. Die Harnstofflösungen griffen das Gewebe stark an, so daß der Hirnteil, der 24 Stunden in 200 mg-%iger Harnstofflösung lag, völlig zerfiel und zur weiteren Bearbeitung unbrauchbar wurde. Die Drusenanordnung zeigte bei allen Präparaten die gleiche typische Anordnung wie bei den hirngeschädigten Katzenpräparaten (Abb. 12).



Abb. 10. Xanthydrolharnstoffkrystalle im Katzenhirn nach intrakardialer Harnstoffinjektion. Vergr. 145fach.

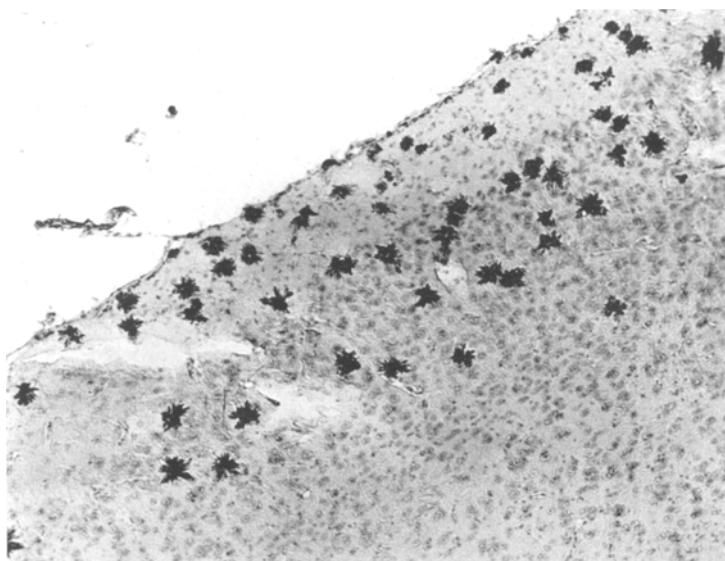


Abb. 11. Xanthydrolharnstoffkrystalle im Katzenhirn nach intrakardialer Harnstoffinjektion. Vergr. 100fach.

Besonders ähnlich war das Bild des 2- und 4stündigen 100 mg-% igen Harnstofflösungspräparates, das dem Bilde der Urämie fast glich, da hier auch die Rindenpartien noch nicht von der Harnstofflösung angegriffen waren (wie bei Abb. 12).

Es weicht also die Drusenanordnung und Größe in solchen Versuchen, bei denen der Harnstoff nicht auf dem Kreislaufwege, sondern *in vitro*

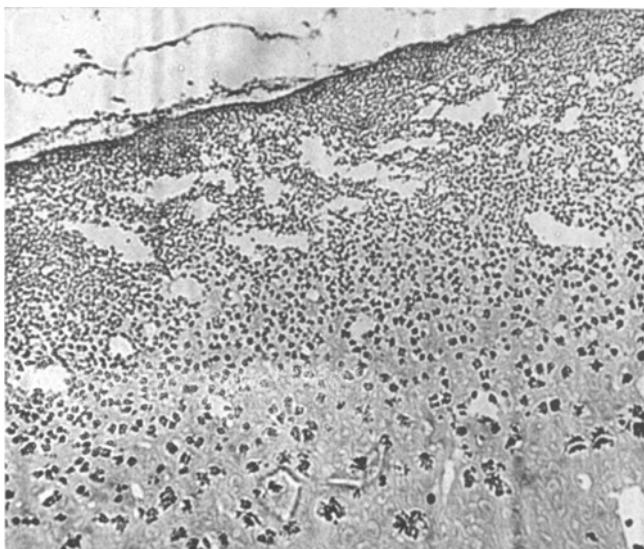


Abb. 12. Xanthineharnstoffkrystalle im Katzenhirn nach Durchtränkungsversuch.  
1 Stunde in 200 mg %iger Harnstofflösung. Vergr. 130fach.

durch einfache Diffusion von Außen ins Hirngewebe gelangte, im wesentlichen *nicht* von den Befunden bei den *in vivo* hirngeschädigten Tieren ab. Hieraus darf geschlossen werden, daß das Zustandekommen des Phänomens von der Diffusion des Xanthinols ins Gewebe (s. auch *Bergner*) einerseits und dem Entgegenkommen des Blutharnstoffes auf dem Gefäß- oder Gewebsspaltenwege andererseits abhängt, wobei keine Notwendigkeit zur Annahme besteht, daß der Harnstoff im geschädigten Gewebe eine *Anreicherung* erfahren müsse.

Die Drusenanordnung bei den hirngeschädigten Katzen ist in allen Präparaten gleich. So finden sich in den äußersten Rindenschichten je nach der Quantität des Betroffenseins mehr oder minder dicht kleinste Drusen. Zur Tiefe des Gehirns hin nehmen die Drusen an Zahl ab und an Größe zu, so daß sich in wenigen Markteilen nur ganz vereinzelte große Drusenbildungen zeigen. In den schwächer betroffenen Präparaten sind die Vergrößerungen der Drusen nach Innen zu nur sehr geringfügig und lassen sich zum Teil überhaupt als Größendifferenzen nicht

erkennen. Eine Lokalisation des Drusenbildungsbeginnes auf bestimmte Rindenzellschichten ließ sich wegen der Kleinheit der Objekte nicht durchführen und zeigte auch keine gruppentypischen Merkmale.

Die auffallendsten und klarsten Befunde der Druseneinlagerungen fanden sich bei der Urämie. Hier ist der Harnstoff im Gehirn erklärlich, da sich bei Urämifällen in allen Geweben eine hochgradige Harnstoffvermehrung findet (*Östreicher*). Die Tiere zeigten makroskopisch und chemisch Befunde, die denen bei Hirnschwellung ähnlich sind. Es liegt hier bei der Urämie ein Zustand vor ähnlich dem, wie ihn *Reichhardt* als Hirnschwellung kennzeichnete. Er vermutete in ihm neben einer intracellulären Wassereinlagerung die Möglichkeit der gleichzeitigen Einlagerung fester Substanzen.

Die Drusenbildung bei den Tieren nach Cardiazolschock ist nicht so stark, daß man sie als besonders auffallend für die Gehirnbefunde erwähnen müßte, immerhin ist sie eindeutig vorhanden und sofern nicht die schockbedingte Hyperämie als ihre Ursache anzusehen ist, darf sie auch hierbei als Zeichen einer Veränderung des Hirnstoffwechsels gewertet werden.

Bei den Tieren der Paraffinplombengruppe fanden sich ebenfalls mehr oder minder starke Drusenbildungen, die auch intravasculär zu erkennen waren. Es besteht bei dieser Versuchsgruppe zwar keine Reaktion der Gehirne auf „Tumoren“, denen mit ihren eigenen Wachstums- und Stoffwechselgesetzen unsere Plombe nicht vergleichbar sind, sondern Hirngewebsreaktionen auf gesteigerten Schädelinnendruck und auf Fremdkörperreize im Sinne des aseptischen Ödems. Die raumverdrängenden Substanzen wirken nur in dieser rein mechanischen Beziehung tumorähnlich auf die örtliche und allgemeine Durchblutung, die Liquorzirkulation und die lokalen Gewebsanteile. „Wir haben also hier die Voraussetzungen zur Entstehung des akuten Hirnödems als Folge einer traumatischen Schädigung des gesunden Hirngewebes“ (*Selbach*). Zu dieser Gruppe gehören im gewissen Sinne auch die Dekompressionstiere und die der Exstirpationsgruppe. Beide Gruppen bestätigen in ihren chemischen Untersuchungsergebnissen die Annahme, daß es sich hier um Hirnvolumensvermehrungen bei Störungen des Wasserhaushaltes des Gewebes sowie des Gehaltes an stickstoffführenden Substanzen im Sinne des traumatischen Hirnödems handelt. Wir haben hier dasselbe Bild, welches bisher irreführenderweise als postoperative „Hirnschwellung“ bezeichnet wurde. Man sieht bei den Plombenversuchen, zu deren operativen Erzeugung die Hirne nur wenig direkt geschädigt wurden, sondern vorwiegend einer indirekten Druckschädigung unterlagen, eine Drusenbildung, die quantitativ erheblich das von *Östreicher* als normal befundene Drusenmaß überschreitet. Bei den Tieren der Dekompressionsgruppe zeigt sich die Drusenbildung besonders deutlich vermehrt. Am stärksten von diesen Tieren fallen die der Exstirpationsgruppe auf, deren

Drusendichte fast der der Urämie gleicht. War wohl im Sinne der Unterscheidung bei diesen Tieren vor allem nach den chemischen Befunden der Ödemcharakter festgestellt, so soll die Möglichkeit, ob man, wie *Jorns* angibt, neben dem posttraumatischen Ödem auch Hirnschwellungsvorgänge in weiterer Entfernung vom Trauma als Folge traumatischer Hirnschädigung anzunehmen berechtigt ist, offenbleiben, ebenso wie die Frage, ob die Hirnschwellung als Ödemfolge an gleicher Stelle aufzutreten vermag. Gegen letztere Ansicht spricht jedoch schon der mangelnde histologische Befund bei der Hirnschwellung, die im Falle einer Sekundär-entstehung doch Reste des vorangegangenen Ödemzustandes (Lückenfelder, Vakuolisierung) erkennen lassen müßte. Eindeutiger führen uns die nächsten Versuchsgruppen zu Hirnödembefunden. Bei Absceßtieren ist der prozentuale Wasseranstieg neben denen der Exstirpationsgruppe am höchsten. Es handelt sich hier, wie schon makroskopisch ersichtlich und auch bei Operationen in Absceßnähe von *Tönnis* beschrieben, sowie auch in den chemisch-physikalischen Untersuchungen bewiesen, keinesfalls um das Bild der Hirnschwellung von *Reichhardt*, sondern um das des „schweren toxischen entzündlichen Ödems unter den von *Schade* geforderten physikalisch-chemischen Voraussetzungen“ (*Selbach*). Die histologischen Kennzeichen des Ödems in der Umgebung von Abscessen zeigte *Greenfield* in seinen Untersuchungen. *Jorns* schreibt in seiner Arbeit über das Hirnödem, daß bei der Entstehung der Entzündung das osmotische und durch „membranogene Hyponkie“ bedingte Gewebsödem eine große Rolle spielt. In unseren Präparaten findet sich bei 2 Tieren nur mäßig zahlreiche Drusenbildung. In den Gefäßlumina und perivascular sind keine Harnstoffkrystalle zu erkennen. Das Gehirn der 3. Katze war sogar völlig drusenfrei. Wir haben hier im Gegensatz zu den blauen Plomben schwere entzündliche Veränderungen, die vielleicht infolge des stärkeren Saftstromes die Drusenbildung verhindern oder überdecken, jedenfalls stark beeinflussen. Bei der letzten Versuchsgruppe tritt besonders deutlich die Abhängigkeit der Hirnvolumensveränderung vom Gefäßsystem hervor. Wir haben es hierbei mit dem experimentell erzeugten, osmotisch bedingten Hirnödem nach intravenöser Injektion von Aqua destillata zu tun. *Selbach* bezeichnet es im Gegensatz zum entzündlichen als osmotisches Ödem. *Weed*, *MacKibben* sowie *M. Ernst* beschrieben die Hirnvolumensvergrößerung bei in gleicher Weise vorbehandelten Tieren. *Jorns* bestätigte diese Befunde durch seine Untersuchungen. *M. Ernst* stellte histologische Gewebsveränderungen im Sinne des Ödems bei dem erhöhten Wassergehalt des Gehirns fest. *Jorns* fand entsprechend eine verminderde Quellungsfähigkeit dieser Ödemhirngewebsstücke. Diese Versuchsgruppe zeigt deutlich die Schnelligkeit der Flüssigkeitsverschiebungen, die zum Zustand der pathologischen Volumensvergrößerung führen können. Man findet bei diesen Tieren, deren Hirnbefund sich also eindeutig als Hirn-

ödem kennzeichnen läßt, in den histochemischen Schnitten ein gehäuftes Auftreten von Xanthydrolyharnstoffdrusen. Bei beiden Tieren sind fast die gesamten Rindengebiete mit mehr oder minder dichten Drusenbildung durchsetzt. Bei einer Katze zeigen sich auch besonders die Gefäße in ihrem Lumen dicht mit Drusen und Harnstoffkristallen gefüllt. Die zur Kontrolle untersuchten Normaltiere waren völlig drusenfrei, bis auf eine Hirnseite einer Katze, die ganz vereinzelte Drusenbildung erkennen ließ. Wir sehen also, daß die Harnstoffeinlagerungen bzw. der ungenügende Harnstoffabtransport in irgendeinem Zusammenhang mit pathologischen Hirnprozessen stehen müssen, insbesondere auch mit chemisch eindeutig als Ödem erfaßten Prozessen<sup>1</sup>.

Frühere Untersucher fanden Drusenbildung in Gehirnen, bei denen sie eine Hirnschwellung annahmen. Sie glaubten, daß „Harnstoffanreicherung und Hirnschwellung in einem ursächlichen Zusammenhang“ stünden und erklärten die Quellungserscheinungen, die zur Hirnschwellung führen, mit den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Harnstoffs. *Schlüter-Seifert* stellten in ihren chemischen Untersuchungen des Harnstoffgehaltes der Hirnsubstanz fest, daß sich keine unmittelbare Abhängigkeit des Harnstoffgehaltes vom Schwellungsgrad des Hirnes erkennen ließe. Auch *Riebeling* hat sich bei seinen mikrochemischen Untersuchungen nicht von einer Harnstoffanreicherung bei Hirnschwellung überzeugen können. *Bergner* fand gleichfalls keinen Zusammenhang zwischen Harnstoffeinlagerung und Hirnschwellung bei ihren Fällen. Wir sehen bei unseren Versuchsgruppen wohl einen Zusammenhang zwischen pathologischen Hirngewebsreaktionen und Harnstoffeinlagerungen, nicht aber zwischen Volumenvergrößerung des Gehirns und Ausmaß der Drusenbildung. Ebensowenig ließ sich ein symptomatologisch typischer Zusammenhang zwischen Harnstoffeinlagerung und Hirnschwellung feststellen. Es findet sich in allen unseren Versuchsgruppen, also bei den verschiedensten pathologischen Reaktionen des Gehirns, Harnstoff über das von *Östreicher* als normal angegebene Maß hinaus, zum Teil sogar wesentlich vermehrt. *Selbst bei den Tieren, deren chemische Befunde eindeutig zum Hirnödem weisen, finden sich erhebliche Drusenbildungen.* Ein positiver Ausfall der Xanthydrolyharnstoffreaktion am Hirngewebe kann daher nicht als ein für das Vorliegen einer Hirnschwellung typischer Befund angesehen werden.

### Zusammenfassung.

1. Es werden *histochemische* Untersuchungen angestellt zu der Frage, ob die Xanthydrolyharnstoffreaktion nach *Östreicher* einen für das Vorliegen einer *Hirnschwellung* typischen Befund liefert oder ob das

<sup>1</sup> Die histologische Auswertung des Versuchsmaterials, die an anderer Stelle veröffentlicht wird, bestätigt ebenfalls das Vorliegen ödematischer Prozesse in der Umgebung der experimentell erzeugten Hirngewebschädigungen.

Auftreten einer Drusenbildung im Hirnpräparat auch bei andersgearteten Volumsvermehrungen z. B. ödematösen Schädigungen des Hirngewebes bzw. seines Stoffwechsels feststellbar ist.

2. An 25 Katzen werden gleiche Hirnteile (hinteres Frontalhirngebiet) nach der Methode von *Östreicher* untersucht, nachdem in vivo verschiedeneartige Störungen am Zentralnervensystem gesetzt worden waren. Es wurden folgende Veränderungen experimentell erzeugt: Urämie (mit Hirnvolumensvermehrung ähnlich der Hirnschwellung), Cardiazolschock (mit starker Hyperämie), intercerebrale Raumbeschränkungen durch Einführen subcorticaler, extracerebraler und ventrikelnaher Paraffinplombe, Exstirpation und Dekompression (mit Zeichen des aseptischen kollateralen Hirnödems), Abscesse (mit Hirnvolumensvermehrungen im Sinne des toxischen entzündlichen Hirnödems), Aqua destillata-Injektionen (mit Zeichen des osmotischen Hirnödems) und, im Vergleich zu Normaltieren, durch intrakardiale Harnstoffinjektionen sowie durch Diffusionsversuche *in vitro*.

3. Bei sämtlichen genannten Veränderungen, die am gleichen Tiermaterial bereits von *Perret* und *Selbach* sowohl makroskopisch-anatomisch (Massenverdrängungen des Gehirnes) als auch chemisch (Wassergehaltszunahme und Stickstoffabnahme) charakterisiert waren, fanden sich auch histochemisch in *jedem* Falle Harnstoffdrusen. Eine Differenzierung der gesetzten Schädigungen konnte auch unter Berücksichtigung von Form, Größe und Anordnung der Drusen nicht erreicht werden, vielmehr scheint die Drusenbildung eigenen Regeln zu folgen, die mit der speziellen Schädigung des Gewebes nicht im direkten Zusammenhang stehen. Es wird an das Vorliegen eines Diffusionsprozesses aus den Hirngefäßen gedacht. Auch der Vergleich der relativ drusenarmen Randzone mit dem angioarchitektonischen Bild weist auf eine Abhängigkeit von der Gefäßanordnung in der Rinde hin.

4. Es ergibt sich also, daß die *Bildung von Xanthydroharnstoffdrusen als Zeichen einer allgemeinen Schädigung des Zentralnervensystems*, insbesondere auch bei *Hirnödem* angesehen werden muß und *nicht* als typisches Symptom der Hirnschwellung gelten darf. Diese ist eine Hirnvolumensvermehrung, die durch Zunahme der Trockensubstanz ohne typischen histologischen Befund gekennzeichnet ist im Gegensatz zum Hirnödem, bei dem es sich um eine Vermehrung der Gewebsflüssigkeit mit entsprechenden histologischen Sekundärmerkmalen (Zellvakuolisierung und Lückenfelderbildung) handelt.

#### Schrifttum.

*Alzheimer*: Histol. Arb. Großhirnrinde 3, 401 (1910). — Ref. Jverslg. Ges. dtsch-Nervenärzte Breslau, Sept. 1913. — Arch. f. Psychiatr. 63 (1906), zit. nach *Schlüter*. Never. — *Apelt*: Dtsch. Z. Nervenheilk. 39, 119 (1910). — *Aschoff*: Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 2, S. 322, 344. Jena 1936. — *Bergner*: Z. Neur. 169,

208 (1940). — *de Crinis*: Z. Neur. **161**, 149 (1937); **162**, 646 (1938). — Z. ärztl. Fortbildg **36**, 680 (1939). — *Ernst*: Dtsch. Z. Chir. **226**, 221 (1930). — *Foerster*: Bruns' Beitr. **137** (1926) zit. nach *Perret-Selbach*. — *Fünfgeld*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **114**, 209 (1930). — *Greenfield*: Brain **62**, 129 (1939), zit. nach *Selbach*. — *Gross*: Zbl. Chir. **58**, 2414 (1931). — *Hammarsten*: Lehrbuch der physiologischen Chemie, 8. Aufl., S. 531f. 1914. — *Heim*: Biochem. Z. **291**, 88 (1937). — *Henschen*: Zbl. Chir. **91**, 3169 (1927), zit. nach *Selbach*. — *Jabureck*: Arch. f. Psychiatr. **104**, 518 (1935). — *Jorns*: Zbl. Neurochir. **1**, 58 (1937). — *Koranyi-Lindemann*: Zit. nach *de Crinis*. — *Laves*: Wien. klin. Wschr. **1928 II**, 1403. — *Östreicher*: Virchows Arch. **257**, 614 (1925). — *Perret*: Arch. f. Psychiatr. **112**, 385 (1940). — Zbl. Neurochir. **4**, 1 (1940). — *Perret u. Selbach*: Arch. f. Psychiatr. **112**, 441 (1940). — *Pfeifer*: Die angioarchitektonische areale Gliederung der Großhirnrinde. Leipzig: Georg Thieme 1940. — *Reichhardt*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **28**, 306 (1905). — Allg. Z. Psychiatr. **62**, 787 (1905). — Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 10, S. 103. 1927. — *Henke-Lubarsch*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 13 (im Druck). — Z. Neur. **131**, 289 (1931). — *Riebeling*: Dtsch. med. Wschr. **1937 II**, 1440. — Zbl. Neur. **88**, 605 (1938). — Z. Neur. **166**, 149 (1939). — *Rokitansky*: Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd. 2, S. 430. Wien: Wilhelm Braumüller 1856. — *Rosenhagen*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **114**, 29 (1930). — *Schade*: Die physikalische Chemie in der inneren Medizin, S. 444. Dresden: Theodor Steinkopff 1923. — Die Molekularpathologie der Entzündung. Dresden: Theodor Steinkopff 1935. — *Scheinker*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **147**, 137 (1938); **148**, 1 (1939). — *Schlüter-Never*: Z. Neur. **140**, 172 (1932). — *Schlüter-Seifert*: Z. Neur. **156**, 302 (1936). — *Selbach*: Arch. f. Psychiatr. **112**, 409 (1940). — Zbl. Neurochir. **1**, 27 (1938). — *Spatz*: Arch. f. Psychiatr. **88**, 790 (1929). — Zbl. Neur. **54**, 316 (1930). — *Stössel*: Arch. f. Psychiatr. **114**, 699 (1942). — *Strobel*: Z. Neur. **166**, 161 (1939). — *Struwe*: Z. Neur. **133**, 503 (1931). — *Stübel*: Anat. Anz. **54**, 237 (1921). — *Tönnis*: Arch. klin. Chir. **193**, 130, 669 (1938). — Dtsch. Mil. Arzt **4**, 446 (1939). — *Weed-McKibben*: Amer. J. Physiol. **38** (1919), zit. nach *Perret u. Selbach*. — *Zülch*: Zbl. Neurochir. **4**, 166 (1940).