

(Aus dem Luftfahrtmedizinischen Forschungsinstitut des LRM., Außenabteilung für Gehirnforschung [Leiter der Außenabteilung: Oberfeldarzt Prof. Dr. *Spatz*] und aus der Psychiatrischen und Nervenlinik Berlin [Vorstand: Prof. Dr. *de Crinis*].)

Über die Neutralisationsfähigkeit des Hirngewebes und ihre Beziehung zu den histopathologischen Veränderungen nach experimentellen Hirnkontusionen¹.

Von

Gerd Peters und Helmut Selbach.

Mit 8 Abbildungen und 1 Tabelle.

(Eingegangen am 30. April 1943.)

In der Pathophysiologie des Zentralnervensystems ist das Auftreten eines *Ödems* als biologische Reaktionsform des Hirngewebes auf die verschiedensten krankhaften Störungen eine häufige Erscheinung, deren Entstehungsweise auch heute noch nicht bis in alle Einzelheiten geklärt ist. Die von *Schade* für das Bindegewebe gewonnenen Erkenntnisse der Ödementstehung dürfen wegen der andersartigen histologischen und chemischen Konstruktion nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse im Zentralnervensystem übernommen werden.

Insbesondere ist es nicht ohne weiteres angängig, der Grundsubstanz im Zentralnervensystem, also der „ektoplasmatischen Zone“ der Gliazellen und deren protoplasmatischen Membranen und ihren fibrillären sowie gallertig oder flüssigen Inhalten (*Arnold*) die gleiche funktionelle Bedeutung zuzumessen, wie es *Schade* für die bindegewebigen Grundsubstanzen tut. Abgesehen von der rein theoretischen Bedeutung solcher Untersuchungen haben sie eine besondere Wichtigkeit auch für den Kliniker und gerade für den Neurochirurgen, da die Auswirkungen eines Ödems bei den besonderen anatomischen Verhältnissen innerhalb der Schädelkapsel zu Störungen führen können, die ein gründliches Eingreifen und therapeutisches Vorgehen und damit eine ausreichende Kenntnis der funktionellen Pathologie der Zustandsänderungen in der Hirnsubstanz voraussetzen. Exakte, zahlenmäßig belegbare Untersuchungen haben zudem noch einen weiteren Wert im Hinblick auf die durch Begriffskonfusion notwendig gewordene Abgrenzung des *Hirnödems* von der *Hirnschwellung*, einem ganz andersartigen Zustandsbilde veränderter Hirnsubstanz, das ebenfalls zur Hirnvolumsvermehrung und den damit in Zusammenhang stehenden gefahrbringenden Folgen führen kann.

¹ Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Die derzeitige Pathophysiologie der Gewebe sieht im Ödem eine durch Gleichgewichtsstörungen zwischen Zustrom und Rückstrom von Flüssigkeit hervorgerufene gesteigerte Wasseraufnahme der paraplasmatischen ungeformten Zwischensubstanz, die dadurch aufgelockert wird und an Volumen zunimmt. Die Grade dieser Veränderungen liegen auf einer Skala mit einer Reichweite von den noch durchaus physiologischen Durchströmungsverhältnissen der Gewebe bis zu denen schwerster Hydropisierung. Während, besonders im Beginn vorwiegend, die Zwischensubstanzen betroffen sind, können in späteren Stadien infolge der nunmehr eingetretenen Kreislauf- und Ernährungsstörungen auch die Zellen in gesetzmäßiger Weise der Verquellung und ödematösen Veränderung anheimfallen. Aus den Untersuchungen *Schades* wissen wir, daß zur Entstehung dieses Prozesses ein umfangreicher Komplex der verschiedensten physikalisch-chemischen Veränderungen als Voraussetzung anzusehen ist. Es sind dies Veränderungen der physiko-chemischen Konstanten sowohl auf der Blutseite wie auch innerhalb des anliegenden Gewebes und, obgleich man versucht hat, die verschiedensten Formen von Ödem zu charakterisieren, weiß man heute, daß wohl ein einzelner physikalisch-chemischer Faktor im Vordergrund stehen kann, daß jedoch schließlich bei jeder Ödemform der Gesamtkomplex aller Faktoren folgenschwere Veränderungen erfährt, wie bei der Auswertung unserer Versuchsergebnisse noch genauer gezeigt wird.

Auch am Zentralnervensystem kennen wir also das *Hirnödem* im Sinne der „*nassen Volumenvermehrung*“ des Gehirns, Rinde und Mark betreffend, wobei die Konsistenz des Gehirns herabgesetzt, seine *Quellungstendenz* ebenfalls *vermindert* ist. Schließlich führt sie zu *charakteristischen histo-pathologischen Zustandsbildern*, die insbesondere in dem siebartig erweiterten Grundgewebe, den regressiven Gliaveränderungen und auch in Zerstörungen der Markscheiden ihren Ausdruck finden, nachdem es schon in relativ frühen Stadien zu deutlicher Erweiterung der adventitiellen-perivasculären Räume gekommen war. Entscheidend ist, daß die vermehrte Flüssigkeit schließlich in tropfbarer Form im Gewebe angereichert liegt und daß gerade die *Zeichen der Flüssigkeitsvermehrung* das Leitsymptom nicht nur für die histopathologische, sondern auch für die physikalisch-chemische Diagnose darstellt.

Es ist kein Zweifel, daß neben der eindeutig *extracellulären* Flüssigkeitsanreicherung bei den verschiedenen Graden der Störung es schließlich auch zu einer *sekundären Durchtränkung* der Zellen und vor allem der Marksubstanz vielleicht im Sinne einer echten Quellung kommen kann, was auch *Reichardt* vermutet, der sagt, daß man diese sekundäre Quellung — wobei noch zu prüfen wäre, ob es sich wirklich um eine Quellung im physiko-chemischen Sinne handelt — von der später noch

zu besprechenden echten Hirnschwellung abzutrennen wäre. *Selbach*¹ bezeichnet diese Sekundärform des Ödems als „festes Ödem“, dessen Entstehungsweise insbesondere im Randgebiete des manifesten massiven Ödems mit unseren heutigen physikalisch-chemischen Kenntnissen bereits durchaus erklärbar ist. *Zülch* ist es gelungen, auf Grund färberischer Unterschiede nach *Masson* zwei Formen von Volumenvergrößerung voneinander abzugrenzen. Er findet um die ursprüngliche Ödemform einen Gewebsmantel, der durch Lückenfelder, Markscheidenvakuolen und Oligodendrogliaschwellung gekennzeichnet ist und in dem er den Ausdruck einer Hirnschwellung sieht. Nach unserer Meinung handelt es sich dabei nur um eine andere Form des Ödems, nämlich um das feste Ödem; denn die genannten histologischen Veränderungen sprechen auch im Sinne einer Wasservermehrung, die bei der Hirnschwellung nach den neueren Untersuchungen nicht vorliegt.

Die *Hirnschwellung* im Sinne der von *Reichardt* gegebenen Begriffsbestimmung ist etwas vom Hirnödem und seinen sekundären Erscheinungen völlig wesensverschiedenes. Zur Aufrechterhaltung einer sauberen Begriffsscheidung halten wir uns vorläufig an die Definition von *Reichardt* und sehen in der Hirnschwellung eine sog. „trockene“ *Hirnvolumsvermehrung*, die weder durch (auch nicht die geringsten Anzeichen von) Ödem noch durch Hyperämie, Hydrocephalus, Hypertonie oder entzündliche Neubildungen in ihrer Genese zu erklären ist. Bei der Hirnschwellung findet sich neben der Konsistenz eine *erhöhte Quellungstendenz* und eine Ausdehnung des Prozesses vorwiegend auf die Marklager. *Histologisch* sind außer unspezifischen Gliaveränderungen *keine Charakteristica* — und das ist ein wesentlicher, von *Reichardt* betonter negativer Befund — feststellbar. Gerade die neueren experimentellen wie klinischen Untersuchungen haben ergeben, daß die Hirnschwellung eine vom Hirnödem grundsätzlich streng zu trennende Zustandsänderung der Hirnsubstanz darstellt, die beide miteinander leglich das Symptom der Hirnvolumsvermehrung gemeinsam haben. Das entscheidende Merkmal für eine Hirnschwellung ist die Zunahme der *festen* Substanzen im Zentralnervensystem und die dadurch erzeugte gesteigerte Quellungsbereitschaft des an sich flüssigkeitsverarmten Gewebes. *Heyde* konnte in umfangreichen Versuchen zeigen, daß bei Schizophrenen² (im Gegensatz zu Tumorgehirnen) eine eindeutige Wasserverminderung bis auf 76% gegen normal etwa 82% feststellbar ist, so daß die Quellungsbereitschaft ganz außergewöhnlich groß mit 28% gegenüber normal

¹ *Selbach*: Vgl. Sitzgsber. Berl. Ges. Psychiatr. u. Neur. am 11. Nov. 1940 [Zbl. Neur. 102, 511 (1942)] und vom 9. Juni 1941 [Zbl. Neur. 103, 42 (1942)].

² Die Angaben der noch nicht veröffentlichten Untersuchungen verdanken wir der freundlichen Erlaubnis Herrn Prof. *Reichardts* aus seinem im Druck befindlichen Beitrag über das Hirnödem in *Henke-Lubarschs Handbuch* Bd. 13, Springer-Berlin. Die Volumenvergrößerung wurde bei den *Heydenschen* Untersuchungen mittels der *Reichardtschen* Methode zahlenmäßig erfaßt.

bis 8% das Gegenteil eines ödematösen Zustandes beweist. Zur gleichen Ansicht, daß der Hirnswellung eine Trockensubstanzvermehrung zugrunde liegt, ist auch *Riebeling*, jedoch auf Grund falscher Voraussetzungen gekommen.

Riebeling und Mitarbeiter fanden an Tumorgehirnen einen *Trockensubstanzanstieg* der Rinde und eine *Wasseranreicherung* im Mark. Aus den von ihnen mit der Diagnose „Hirnswellung“ angegebenen Werten errechneten wir einen Trockensubstanzanstieg der Rinde bis zu +2,7% und eine Senkung im Marklager mit -8,3%. Die gleichen Zahlen fanden *Perret* und *Selbach* in Tierversuchen, bei denen nach hirnchirurgischen Eingriffen sich sowohl chemisch wie histologisch eindeutig faßbare Veränderungen im Sinne des Hirnödems feststellen ließen, und zwar zeigte sich eine Trockensubstanzzunahme der Rinde bis +2,8% und eine Abnahme im Mark bis zu -8,1%. Durch diese Zahlenübereinstimmung konnte bewiesen werden, daß auch bei Ödem eine Trockensubstanzzunahme der Rinde vorliegen kann, die unter anderem wohl als Folge einer Druckwirkung des schneller an Raum zunehmenden ödematösen Marklagers anzusehen sein dürfte. Es ist also nicht statthaft, aus einer Trockensubstanzanreicherung in der Rinde allein den Zustand einer Hirnswellung zu diagnostizieren, vielmehr ist das letztgenannte Zustandsbild ja, wie bereits betont, vorwiegend durch Veränderungen in den Marklagern gekennzeichnet¹. Im übrigen haben die gründlichen Untersuchungen von *Stewart-Wallace* auch auf chemischem Wege den Beweis erbracht, daß in der Umgebung von Tumoren eine Hirngewebsveränderung im Sinne des Ödems und nicht in dem der Hirnswellung vorliegt, womit aber noch nicht gesagt sein soll, daß in weiterer Entfernung vom Tumorsitz nicht auch Veränderungen im Sinne der *Reichardtschen* Hirnswellung sich entwickeln könnten, was jedoch noch durch physiko-chemische Untersuchungen zu beweisen wäre. Es muß also zunächst dahingestellt bleiben, ob die „symptomatische Hirnswellung“ von *Spatz* wirklich Hirnswellung ist oder ob es sich um eine der Ödemformen handelt.

Auch die jüngst von *Stössel* eingeführte Behandlung der Hirnswellung durch Zufuhr großer Flüssigkeitsmengen bei akuten Katatonien und die dabei beobachteten Erfolge durch Herabsetzung der Mortalität sprechen dafür, daß bei der *Reichardtschen* Hirnswellung ein Zustand vermehrter Trockensubstanz vorliegt, vielleicht im Sinne einer „Eiweißanschoppung“ (*Riebeling*) oder vielleicht infolge mangelhaften Schlackenabtransportes durch verminderte Flüssigkeitsreserven des Gesamtorganismus (*Stössel*). Weiterhin ergeben sich aus klinischen Beobachtungen Grundlagen für die Annahme, daß sich die Hirnswellung im Gegensatz zum Ödem nachgewiesenermaßen als Begleiterscheinung (vielleicht sogar vorwiegend als präterminaler Zustand) im Status epilepticus, Status paralyticus, bei der Katatonie, aber auch bei gewissen Formen der Urämie, der Narkose und der Morphinumvergiftung findet und vielleicht gelegentlich im Insulinkoma, also in Zuständen, für die *Selbach* eine einseitig assimilatorisch-vagotone Stoffwechselrichtung (oft gefolgt von akutem Tod) als gemeinsames Symptom annimmt. Wieweit hierbei (neben

¹ Auch die Annahme, im positiven Ausfall der Xanthidrol-Harnstoff-Reaktion ein obligates Zeichen für das Vorliegen einer Hirnswellung zu sehen, ist hinfällig geworden, seitdem *Neumann-Collina* unter unserer Anleitung auch an eindeutigem Ödem (*Perret* und *Selbach*) positive Reaktionen, erzielten (Arbeit in dieser Zeitschrift).

konstitutionellen Faktoren bzw. hypothalamen Dysregulationen) eine örtliche Alkalisierung für die Entstehung der Hirnschwellung mitverursachend sein kann, soll dahingestellt bleiben, obwohl die von *Selbach* experimentell festgestellte schnellverlaufende und umfangreiche Volumenzunahme gerade der Marklager im alkalischen Milieu diesen Gedanken-gang sehr nahe legt. Im Gegensatz dazu findet sich beim Hirnödem, wie wir noch sehen werden, und zwar besonders in der Beginnphase ein Zustand mit selektiv gesteigertem dissimilatorischen Stoffwechsel im Sinne der sympathicotonen Abwehrphase, wie man sie auch im Beginn der Entzündung antrifft. Somit ist auch im Sinne der funktionellen Pathologie eine scharfe Begriffstrennung durchführbar. *Bei Anerkennung der Tatsache, daß bei der Hirnschwellung (Reichardt) eine Trockensubstanzvermehrung, beim Ödem jedoch in jedem Falle eine Vermehrung der Gewebsflüssigkeit als Grundsymptome vorhanden sind* und weiter bei einem Verzicht, zwischen beiden Zustandsbildern physikalisch-chemisch noch unbewiesene Kompromisse, z. B. im Sinne eines Übergangs von Hirnödem zu Hirnschwellung zu versuchen, wäre die Grundlage für eine exakte Weiterarbeit störungsfrei gegeben, wenn nicht immer wieder versucht würde, den *Reichardtschen* Begriff der Hirnschwellung bei postoperativen und posttraumatischen Hirnvolumsvermehrungen anzuwenden, wo es sich doch, wie *Perret* und *Selbach* bereits chemisch zeigen konnten und wie wir auch im folgenden sehen werden, um ödematöse Veränderungen und deren physiko-chemische Voraussetzungen handelt. Die Grundlagenforschung ist deshalb gezwungen, Schritt für Schritt bei den genannten Zuständen das Vorliegen ödematöser Veränderungen und auch ihre Folgeerscheinungen (festes Randzonenödem durch sekundäre Quellung; siehe die Arbeitsrichtung *Zülchs*) zahlenmäßig zu beweisen und damit einen Beitrag zur Begriffserklärung zu liefern.

Wir haben daher innerhalb einer umfangreichen Versuchsreihe des einen von uns (*P.*) in Gemeinschaftsarbeit, die physikalisch-chemisch und gleichzeitig histologisch ausgerichtet war, eine solche Klärung gerade für das Gebiet der Hirnkontusion versucht. Wie im Zusammenhange bei der Auswertung noch gezeigt werden soll, ist neben dem Kernsymptom der ödematösen Flüssigkeitsvermehrung ein weiteres Kennzeichen in der Verschiebung der Reaktionslage des betroffenen Gewebes, nämlich zur Säuerung, zum Beweise des Vorliegens eines Ödems zu sehen, das zudem durch sehr exakte Nachweismethoden registrierbar ist. Bereits *Knauer* und *Enderlen* haben im Jahre 1923 nach experimentell gesetztem Kopf-trauma an der Hundehirnrinde ein Umschlagen der Gewebsreaktion von alkalischer zu saurer Reaktion durch Prüfung mit Lackmuspapier grob nachgewiesen. Daß in späteren Stadien von dieser Umlagerung des lokalgestörten Stoffwechsels, z. B. nach aseptischen Operationen, auch der Liquormantel beteiligt wird, konnte unter anderem *Selbach*

unter Anleitung von *Tönnis* an 252 Hirnoperierten durch eine Senkung der Alkalireserve im Liquor um etwa 20,0 Vol.-% nachweisen. Es tauchte nunmehr die Fragestellung auf, ob diese nachgewiesene Säuerung sich einmal auch auf die *tiefen Hirnteile*, also auf die Marklager ausdehnt und zweitens, ob eine Verschiebung zum Säuren auch *in größerer Entfernung* vom eigentlichen Kontusionsherd und dem umgebenden manifesten Ödem nachweisbar ist. Dies wäre durch quantitative Bestimmung der Pufferungsfähigkeit des Gewebes bzw. seiner Neutralisationsfähigkeit möglich. Dieser Nachweis wäre umso bedeutsamer, wenn *histologisch* im gleichen Versuchsgange sich Zeichen vermehrten Flüssigkeitsgehaltes, also das andere Kardinalsymptom des Ödems, feststellen ließen. *Perret* und *Selbach* konnten dies in *chemischen* Untersuchungen nach operativen Eingriffen (insbesondere nach Exstirpationen, Dekompressionen, Hirndrucksteigerung durch Fremdkörper (Paraffinplomben) sowie auch nach Abscessen) unzweideutig auch im wundfernen Gebiet festlegen (s. Abb. 1). Über die genannte Fragestellung hinaus erschien es uns weiterhin von Interesse, nachzuweisen, ob *zeitlich* die funktionellen, also physikalisch-chemischen Veränderungen den schließlich organisch, also histologisch nachweisbaren Folgen vorausseilen.

Wir haben daher zur zahlenmäßig genauen Festlegung der veränderten Reaktionslage des Hirngewebes dessen *Neutralisationsfähigkeit*, getrennt nach Mark und Rinde, in vitro elektrometrisch gemessen, und zwar in zeitlich verschiedenen Abständen nach dem Kontusionsschlag. Es handelt sich also um Untersuchungen am Hirngewebe nach Verletzung durch stumpfe Gewalteinwirkung im Sinne der gedeckten Hirnverletzung, also im ersten Beginn der von *Tönnis* bezeichneten „aseptischen Hirndruckphase“. Die Versuche wurden am Kaninchen durchgeführt¹.

Die Beobachtung der Neutralisationsfähigkeit nimmt in der physikalischen Chemie der Gewebe eine wichtige Stellung ein, da in ihrem zahlenmäßigen Ausdruck, den man auch als Pufferungspotenz bezeichnet, eine Angabe über die Stärke der intravitalen Beanspruchung und Belastung eines Gewebes, also über dessen Funktionszustand, enthalten ist. Über die theoretischen Einzelheiten berichten neuere Arbeiten von *Mehring* und *Selbach* (hier auch das einschlägige Schrifttum). Die Fähigkeit des Gewebes, die Reaktion seiner Umgebung ausgedrückt in der Wasserstoffionenkonzentration (bzw. deren Logarithmus: p_H^+) zum Neutralpunkt hin zu verschieben, ist eine dem lebenden Protoplasma innewohnende Eigenschaft und, wie frühere Untersuchungen ergeben haben, ist deren genaue Messung in ungepufferten Lösungen instande, funktionelle Veränderungen im Gewebe in charakteristischer Weise erkennbar zu machen.

¹ Genauere Versuchsanordnung s. bei *Peters*: Über gedeckte Gehirnverletzungen (Rindenkontusionen) im Tierversuch. Erscheint im Ctbl. f. Neurochirurgie.

Versuchsanordnung.

Aus einer großen Zahl von etwa 1jährigen Kaninchen wurden 6 Tiere im Vergleich zu 4 Normaltieren gleichzeitig im oben genannten Sinne physiko-chemisch und anatomisch untersucht. Die Tiere waren vor Versuchsbeginn für einige Wochen unter gleichen äußeren Bedingungen gehalten. Die Versuche wurden zur gleichen Tageszeit, um gleiche Verhältnisse im Stoffwechsel anzutreffen, vorgenommen. Die Tötung erfolgte für die eine Gruppe 2 *Min.* nach Setzen eines Schlages gegen den Schädel im Bereiche beider Scheitelbeine, für die andere Gruppe 5 *Min.* nachher durch rasche Dekapitation und Entblutung. Die Gehirne wurden steril entnommen, Blutansammlungen mit den Häuten entfernt und Mark- bzw. Rindenanteile aus einem parieto-occipital gelegten Querschnitt in Stärke von einem halben Kubikzentimeter ausgestanzt. Der Schlag wurde durch ein Pendelgewicht von 3,0 kg Schwere, mit einem Elevationswinkel von 45° bei einer Pendellänge von 142 cm gegen den fixierten Tierschädel in Richtung des vorderen Parietalhirns gesetzt. Die Gewebstücke wurden innerhalb einer Zeitspanne von höchstens 15 Min. nach der Tötung in die Meßlösungen eingelegt, welche aus je 25 ccm (im 100 ccm Jenaer Becherglas) m/15 Na_2HPO_4 für den alkalischen Bereich und m/15 KH_2PO_4 -Lösung für den sauren Bereich bestanden. Die Lösungen waren vorher elektrometrisch auf ihren $\text{p}_{\text{H}}^{\pm}$ -Gehalt geeicht und zeigten einen Ausgangs- $\text{p}_{\text{H}}^{\pm}$ von 8,50 bzw. 4,70. Der weitere Versuchsgang gestaltete sich wie in der gemeinsam mit *Mehring* dargestellten Untersuchungsreihe. Ausgewertet wurden die $\text{p}_{\text{H}}^{\pm}$ -Verschiebungen (mit Hilfe des Kompensationspotentiometers von *Lautenschläger* mit Chinhydron-Elektrode gegen Kalomel-Bezugselektrode), die bis zur 10. Stunde nach Einlegen der Gewebstücke in die Versuchslösung erreicht waren. Jeder verwertete Zahlenbefund ergibt sich auch hier als Mittelwert aus 18 Werten, nämlich aus 3 übereinstimmenden Kompensationswerten in 2 Parallelversuchen pro Organ und 3 Tieren. Verwertet wurden nur solche Ergebnisse, bei denen die Differenz nicht mehr als 0,05 $\text{p}_{\text{H}}^{\pm}$ -Einheiten betrug. Aus Gründen einer besseren Darstellung wurden die Werte der einzelnen Tiere zu Mittelwerten als Grundlage für die Abbildung zusammengefaßt, was uns erlaubt schien, da die Werte keine großen Schwankungen untereinander zeigten. Außerdem wurde auch in dieser Arbeit die Verhältniszahl der erreichten Neutralisation im Alkalischen zu der im Sauren errechnet, die am lebenden Gewebe im allgemeinen den Quotienten 0,50 aufweist. Auch in den vorliegenden Versuchen hielten wir uns außerhalb der durch autolytische Vorgänge bewirkten Veränderungen der Neutralisationsfähigkeit.

Darstellung der Versuchsergebnisse.

Normaltiere. Die Neutralisation von Hirnrinde und Mark zeigt übereinstimmend die zu fordernde Verhältniszahl von etwa 0,50, also die bereits bekannte Tatsache, daß die Neutralisationsfähigkeit (NF) im alkalischen Bereiche etwa

nur die Hälfte derjenigen im Sauren beträgt. Auch in der absoluten Größenanordnung findet sich hierbei zwischen Mark und Rinde kein wesentlicher Unterschied. Die gefundenen Werte dienen zum Vergleich für die weiteren Untersuchungen.

Tiere der 2-Minutengruppe (Kaninchen Nr. 3, 4 und 5).

Tier Nr. 3 (Lu 85). Dekapitation 2 Min. nach dem Schlag auf beide Scheitelbeine. Das Tier kollabiert nach dem Schlag sofort und liegt reaktionslos mit fehlenden Cornealreflexen auf der Seite. Anatomisch zeigt sich eine starke Blutung der Kopfschwarte mit Fraktur der Schädeldecke, ausgedehnte subdurale Blutungen über beiden Scheitel- und Hinterhauptsclappen, vor allem links, subarachnoideale Blutungen in die Fissura interhemisphaerica und in beide Cisternae Fossae Sylvii vor allem in die Cisterna cerebello-medullaris, eine Kontusionsverletzung am Pol des linken Gyrus piriformis mit Blutungen in die Rinde und in das subcorticale Marklager (*Gegenstoßherd*). Sonst fanden sich im Innern des Gehirns keine pathologischen Veränderungen.

Tier Nr. 4 (Lu 86). Dekapitation nach dem parietal gesetzten Schlag; sogleich danach motorische Reizerscheinungen in Form von Lauf- und Paddelbewegungen der vier Extremitäten. Nach Herausnahme aus dem Apparat liegt das Tier mit erloschenen Cornealreflexen und kleinen, reaktionslosen Pupillen schlaff auf der Seite. Anatomisch geringgradige subdurale Blutung, über dem linken Vorderhirn mittelstarke Blutauffüllung der Cisterna basalis, chiasmatica, interhemisphaerica und cerebello-medullaris. Im Gehirn selbst waren keine krankhaften Veränderungen nachweisbar.

Tier Nr. 5 (Lu 95). Dekapitation 2 Minuten nach parietal gesetztem Schlage. Krankheitserscheinungen wie bei Tier Nr. 4. Anatomisch: Querverlaufende Frakturlinie über dem linken Scheitelbein mit Zerreißen der Dura dort selbst und Hervorquellen der Hirnmassen (*Hirnwunde*). Über beiden Scheitelhirnen ausgedehnte subarachnoideale Blutungen, Blutung in die Cisterna basalis, vor allem aber in die Cisterna cerebello-medullaris. Ausgedehnte Kontusionsverletzungen des linken Gyrus piriformis (*Gegenstoßherd*). Blut im 3. Ventrikel.

Tiere der 5-Minutengruppe (Kaninchen Nr. 13, 14 und 15).

Tier Nr. 13 (Lu 162). Tod 4 Min. nach parietal gesetztem Schlag. Nach dem Schlag liegt das Tier bewußtlos und bewegungslos auf der Seite; es zeigt kurz vor dem Tode geringe motorische Reizerscheinungen der Extremitäten. Anatomisch: Ausgedehnte subdurale Blutung über der Konvexität beider Hemisphären, vor allem über beiden Stirnhirnen. Blutung in die Cisterna basalis, chiasmatica interhemisphaerica und cerebello-medullaris.

Tier Nr. 14 (Lu 163). Dekapitation 5 Min. nach parietal gesetztem Schlage, sogleich danach geringe motorische Reizerscheinungen. Dann liegt das Tier mit erloschenen Cornealreflexen reaktionslos auf der Seite, die Atmung ist stoßweise. Anatomisch: Blutige Durchtränkung der Kopfschwarte über dem rechten Scheitelbein. Geringe subdurale Blutung. Leichte Blutung in die Cisterna basalis, in beide Cisternae Fossae Sylvii und in die Cisterna cerebello-medullaris. Subarachnoideale Blutung an der Seitenfläche des rechten Gyrus piriformis.

Tier Nr. 15 (Lu 164). Dekapitation 5 Min. nach parietal gesetztem Schlage. Sogleich danach motorische Reizerscheinungen in den hinteren Extremitäten (Laufbewegungen), erloschene Cornealreflexe, später extrem starke Lauf- und Paddelbewegungen aller 4 Extremitäten. Anfänglich auf der rechten Seite liegend, dreht sich das Tier rasch um seine eigene Achse stets nach derselben Seite. Die anfangs unterbrochene Atmung setzt stoßweise ein. Anatomisch: Subdurale Blutung über dem linken Occipitalhirn, subarachnoideale Blutung über dem rechten Parietalhirn. Blut in der Cisterna basalis, in beiden Cisternae Fossae Sylvii und in der Cisterna cerebello-medullaris.

Die physikalisch-chemischen Veränderungen in der Hirnrinde und im Hirnmark an der Grenze zwischen Parietal- und Occipitalhirn, also in einem Gebiet, daß makroskopisch keine krankhaften Veränderungen aufwies, ergeben nunmehr ein charakteristisches Bild, das im Vergleich zu den Normaltieren bereits 2 Min. nach dem gesetzten Schlage deutlich wird und nach 5 Min. ein klares Bild der Vorgänge im Großhirn liefert. Wir sehen bei sämtlichen Tieren (Tabelle sowie Abb. 2), daß die Pufferungs-

fähigkeit des Gewebes sowohl für Rinde wie für Mark nach Einlegen in saure Umgebungslösung deutlich abgenommen hat, und zwar an beiden Gewebsarten im Mittel um $-0,08 \text{ p}_\text{H}^+$. Im alkalischen Bereiche zeigt das Mark keine Veränderungen der NF, die Rinde dagegen einen leichten Anstieg von $+0,02 \text{ p}_\text{H}^+$, eine Größenordnung, die sich jedoch noch innerhalb der Fehlerbreite bewegt. Von deutlicherem Ausmaße und charakteristischer Prägung sind die Veränderungen jedoch schon nach 5 Min. Hier zeigt sich für beide Gewebs-

teile ein weiteres Absinken der NF gegenüber saurer Umgebung, und zwar für Rinde um $-0,15 \text{ p}_\text{H}^+$ und für Mark um $-0,17 \text{ p}_\text{H}^+$. Im Gegensatz dazu wird vom gleichen Gewebe eine zusätzliche alkalische Lösung jedoch um einen deutlichen Betrag besser neutralisiert als vom Normalgewebe. Es steigt die NF der Rinde nämlich über die Werte der Normaltiere um $+0,05 \text{ p}_\text{H}^+$ und die des Marks um $+0,04 \text{ p}_\text{H}^+$ eindeutig an. An dieser Stelle muß, wie bereits in Zusammenarbeit mit *Mehring* noch einmal darauf verwiesen werden, daß diese auf den ersten Blick gering erscheinenden Veränderungen zahlenmäßig jedoch lebhaft und gut verwertbare Verschiebungen anzeigen, wenn man sich daran erinnert, daß die Zahlenwerte den negativen Logarithmus eines Absolutwertes darstellen.

Aus den sog. Befunden am nicht unmittelbar zerstörten, sondern herdfernen Gewebe lassen sich nunmehr zwei Tatsachen zwanglos ableiten. Einmal findet sich mit zunehmendem zeitlichen Abstand von

Tabelle 1.

	Kaninchen Nr.	Rinde A : S	Mark A : S
Normal	7	0,12 : 0,23	0,14 : 0,27
	8	0,13 : 0,20	0,14 : 0,23
	9	0,13 : 0,25	0,14 : 0,22
	1	0,10 : 0,28	0,10 : 0,25
	im Mittel V.-Z.	0,12 : 0,24 0,50	0,13 : 0,24 0,54
Tötung 2 Min. nach Commotions- schlag	3	0,16 : 0,20	0,12 : 0,20
	4	0,12 : 0,19	0,12 : 0,19
	5	0,16 : 0,10	0,17 : 0,10
	im Mittel V.-Z.	0,14 : 0,16 0,87	0,13 : 0,16 0,81
Tötung 5 Min. nach Commotions- schlag	13	0,17 : 0,11	0,17 : 0,10
	14	0,16 : 0,11	0,18 : 0,05
	15	0,17 : 0,04	0,17 : 0,06
	im Mittel V.-Z.	0,17 : 0,09 1,88	0,17 : 0,07 2,42
Ausgangs- p_H		8,50; 4,70	8,50; 4,70

der gesetzten Schädigung bei allen Tieren gleicher Größenordnung eine Abnahme der NF des Gewebes gegenüber zusätzlicher Säuerung

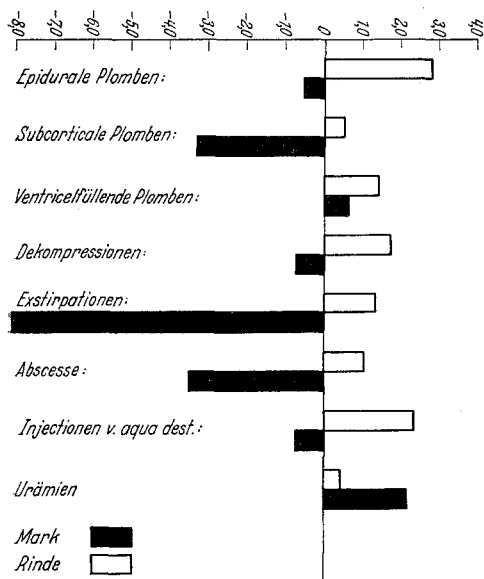


Abb. 1.

bracht. [Zugleich ist erwiesen, daß nicht nur die Rinde allein, sondern in fast gleichem Ausmaße auch die tiefer gelegenen Hirnanteile, also

	Normal	nach 2 Min.	nach 5 Min.
Tier Nr:	7, 8, 9, 1.	3, 4, 5.	13, 14, 15.
Rinde		+0,02 -0,08 	+0,05 -0,15
Mark		±0,0 -0,08 	+0,04 -0,17
Anfangs-pH:	8,50 4,70	8,50 4,70	8,50 4,70

Abb. 2.

in vitro. Daraus allein ist erfahrungsgemäß der Schluß erlaubt, daß in vivo eine mehr oder minder starke Belastung durch Entstehung von sauren Stoffwechselprodukten für das Gewebe bestand, die sich nicht postmortal entwickelt hat (Glykolyse), da sie sich bei den Normaltieren nicht findet, deren Werte im übrigen völlig mit den zahlreichen Normalwerten früherer Arbeiten übereinstimmen. Es ist hier also erstmalig mit quantitativer Methodik die Richtigkeit der qualitativen Beobachtung einer Hirnrindensäuerung nach Kontusion, wie sie *Knauer* und *Enderlen* 1923 ausgeführt haben, er-

bracht. Des weiteren ist gesichert, daß die gezeigten Veränderungen auch im wund- und kontusionsfernen Gebiete, also nicht nur an der Stelle der unmittelbaren Einwirkung allein, sondern im ganzen Gehirn mit der Dauer der Zeit in steigendem Maße erfaßbar sind.

Eine zweite wichtige Beobachtung, die über den

Rahmen dieser Versuche hinaus ein allgemein physiologisches Interesse hat, liegt nun in folgendem Befunde. Im Gegensatz zu den Neutralisationsversuchen, die unter anderem gemeinsam mit *Mehring* gemacht

wurden und teilweise an Gewebe nach Vollnarkose, teilweise nach Cardiazolschock bzw. in der allgemeinen Stoffwechselumstimmung im Insulinkoma, durchgeführt wurden, findet sich in der vorliegenden Versuchsreihe ein gänzlich anderes Verhalten der NF im Säuren zu der im Alkalischen. In den Versuchen mit *einseitig verschobenem Gesamtstoffwechsel* des Organismus, also z. B. in der ausgesprochenen Alkalose während des Insulinkomas, fand sich eine durchgehende Verminderung der NF im Säuren sowie auch im Alkalischen. Diese *Minderung der NF für beide p_H^+ -Bereiche* findet sich fast für alle Organe in gleicher Weise. Dagegen zeigt die NF in dem *isoliert geschädigten Organ* der vorliegenden Versuchsreihe ausgesprochen das Verhalten einer *Waagebalkenfunktion*, d. h. je stärker die Minderung gegenüber zusätzlicher Säuerung wird, um so mehr gewinnt die neutralisierende Kraft gegenüber zusätzlicher alkalischer Lösung. Dieses Verhalten findet seine Erklärung in einer Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte im untersuchten Gewebe. Der wesentliche Unterschied gegenüber der Neutralisationsfähigkeit in der Insulinalkalose, wo eine vermehrte Neutralisation entsprechend gegenüber zusätzlicher Säuerung nicht feststellbar war, darf nämlich in der Tatsache gesehen werden, daß bei den letztgenannten Versuchen der allgemeine Kreislauf weitgehend intakt war, so daß die Gewebe dorthin ihre puffernde Kraft abgeben konnten. Außerdem handelt es sich dabei um eine Stoffwechselverschiebung, von der sämtliche Organe und auch die Körpersäfte entsprechend betroffen waren. Bei unseren Kontusionsversuchen jedoch handelt es sich um eine an einem einzelnen Organ gesetzte, im Beginn vorwiegend örtlich begrenzte Gewebsschädigung, an der vorerst die übrigen Organsysteme nicht beteiligt sind, und eine Veränderung der Reaktionslage der Körperflüssigkeit nicht unmittelbar, sondern erst im späteren Verlaufe des Abräum- und Restitutionsprozesses Platz ergreift. Die dargestellte Waagebalkenfunktion der NF, selbst im wundfernen Gebiet des traumatisch geschädigten Gehirns, ist also ein deutlicher *Beweis für die Anhäufung von Stoffwechselprodukten sauren Charakters*. Diese Ansammlung ist nur als Folge gestörter örtlicher Kreislaufverhältnisse erklärbar, in ihrem Ausmaß vom Grad dieser Störung abhängig und je nach der Entfernung vom Ort des Traumas verschieden stark ausgeprägt. Daß *im Bereich der unmittelbaren Gewalteinwirkung* Verschiebungen der Reaktionslage zum Säuren eintreten, ist aus dem sogleich eintretenden Gewebsab- und -umbau erklärlich; die experimentell deutlich faßbare Reaktionsverschiebung *im herdfernen Gebiet* ist jedoch nur zu erklären, wenn man annimmt, daß es hier primär zu *Störungen des Blutdurchstromes* und damit zu einem herabgesetzten Reaktionsausgleich zwischen Blut und intaktem Gewebe gekommen ist. Als Beschleunigung für den Vorgang der Anhäufung saurer Spaltprodukte ist außerdem die Tatsache von Bedeutung, daß jede Störung, besonders in ihrem Beginn und bis

zu einem gewissen Stärkegrad, für das Gewebe einen Reiz zu gesteigertem dissimilatorischem Stoffwechsel darstellt. Wir müssen infolgedessen neben der örtlichen Anhäufung von Stoffwechselendprodukten noch den Beweis für das Vorliegen einer Störung im Flüssigkeitsdurchstrom des Gewebes und seiner Blutversorgung erbringen, so daß sich aus der Verbindung dieser beiden Tatsachen, nämlich aus gestörter Blutdurchströmung und zunehmender Säureanhäufung die vorliegenden Versuchsergebnisse erklären lassen. Die vitale Säuerung des Gewebes bewirkt in vitro gegenüber zusätzlicher Säurebelastung also eine Herabsetzung der NF in diesem Bereiche, gleichzeitig muß im Sinne der Waagebalkenfunktion eine über das Normalmaß hinaus gesteigerte NF gegenüber alkalischer Zusatzbelastung als Folge des Anhäufungsprozesses angesehen werden. Es ist somit das festgestellte gegensinnige Verhalten der NF in beiden Reaktionsgebieten ein Beweis für das Vorliegen einer Kreislaufschädigung im untersuchten Gewebsabschnitt und somit eine weitere Stütze für die im folgenden festgestellten pathologisch-anatomischen Veränderungen und deren Erklärung.

Ohne Zweifel darf man frei von Bedenken die Schädigungen des Gehirns durch stumpfe Gewalt in physikalisch-chemischer Hinsicht zwar nicht in der Quantität, aber doch qualitativ denen der aseptischen Phase nach scharfer Verletzung, also auch z. B. nach Schußverletzungen, Stichverletzungen (Ventrikelpunktionen!) und nach allen hirneingrifflichen Eingriffen gleichsetzen. In Erweiterung der Versuche von *Perret* und *Selbach*, die nach derartigen Eingriffen anatomisch und chemisch mit Sicherheit ödematöse Zustandsbilder fanden, lassen sich physikalisch-chemisch nunmehr auch in der vorliegenden Versuchsreihe Veränderungen im Sinne des Ödems festlegen, nämlich *Säureanreicherung im Gewebe*, und zwar auch in den tieferen Hirngebieten und in den traumafernen Regionen und weiterhin eindeutige physikalisch-chemische Kennzeichen für das *Bestehen örtlicher Kreislaufstörungen*. Hinzu kommt, daß diese erwiesenen Veränderungen, auf deren Bedeutung zusammen mit den pathologisch-anatomischen Folgezuständen nunmehr einzugehen sein wird, sich in *kürzester Zeit* nach eingetretener Schädigung, als in unserem Falle, bereits nach 2 Min., mit Sicherheit (außerhalb der Fehlerbreite der Methode) nach 5 Min. feststellen lassen.

Die *anatomisch-pathologischen* Veränderungen bestanden in *subduralen* und *subarachnoidealen* Blutungen (alle Tiere) und in *Kontusionsherden an der Gegenstoßstelle* (2 Tiere). In einem Fall wurde neben einem Kontusionsherd an der Gegenstoßstelle noch eine Hirnwunde durch das Trauma hervorgerufen. Alle Tiere zeigten also mehr oder weniger ausgedehnte Folgen des Traumas. Eine genauere Beschreibung dieser Veränderungen erübrigt sich. Hier sollen lediglich die feingeweblichen Veränderungen mitgeteilt werden, die das Auftreten eines Ödems in den ersten Stadien erkennen lassen.

Als anatomische Kriterien eines Ödems wurden von den verschiedenen Autoren (*Scheinker, Jaburek, Stengel, Anton, Bielschowsky, Greenfield, Fünfgeld, Jacob, Zülch* u. a.) eine Auflockerung des Grundgewebes mit Maschenbildung, im Marklager eine Auseinanderdrängung und

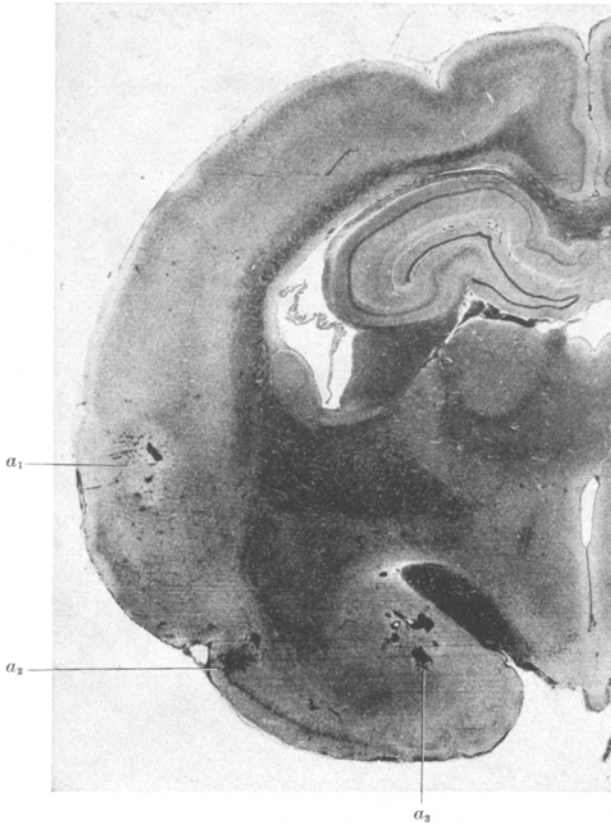


Abb. 3. Lu 101. Kaninchen. H. E. Vergrößerung 7 : 1. Nach 10 Minuten getötet. Bei *a1*, *a2* und *a3* Blutungen in die Hirnrinde (Rindenprellungsherd). Um *a1* Aufhellung des Grundgewebes.

mangelnde Anfärbbarkeit der Nervenfasern, in der Rinde eine Erweiterung der perivaskulären und pericellulären Räume, Veränderungen an der Oligodendroglia (Schwellung) und der Makroglia (amöboide Umwandlung, Klasmotodendrose) beschrieben. Als früheste Veränderung wird übereinstimmend eine *Auflockerung des Grundgewebes* geschildert.

Eine spongiöse Beschaffenheit des Grundgewebes war auch in einigen der vorliegenden Fälle schon sehr früh nach dem Trauma (5 Min.), jedoch nur auf die Nachbarschaft von Blutungen beschränkt vorhanden (s. Abb. 3). Sie besteht im Mark in einer Auseinanderdrängung der

Nervenfasern (s. Abb. 7) und in der Rinde in einer Erweiterung der pericellulären und perivaskulären Höfe (s. Abb. 4). In so frühen Stadien zeigen die Markscheiden keinerlei degenerative Veränderungen und auch keine mangelnde Färbbarkeit. In späteren Stadien (1 Stunde) färben sich die Markscheiden nur noch rauchgrau an. Die in den hellen

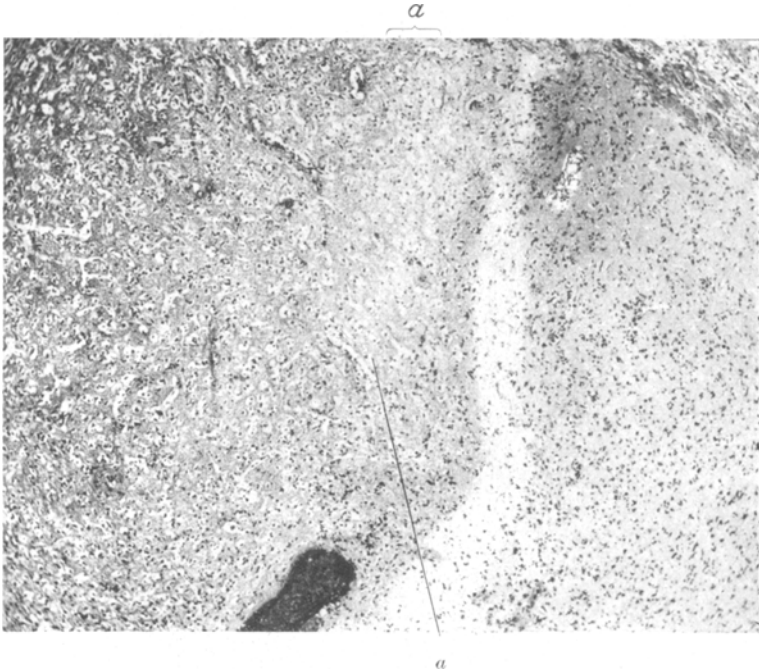


Abb. 4. Lu 244. Kaninchen. v. Gieson. Vergrößerung 50 : 1. $7\frac{1}{2}$ Stunden nach dem Trauma getötet. Auf der linken Seite aufgelockertes Grundgewebe mit deutlicher Darstellung der perivaskulären und pericellulären Räume. Auf der rechten Seite normales Grundgewebe. Bei a Grenzlinie zwischen gesundem und krankem Gewebe, in welchem die Auflockerung besonders ausgeprägt ist.

Höfen liegenden Ganglienzellen sind geschrumpft, sie sind im *Nissl*-Bild auffallend dunkel tingiert, die *Nissl*-Schollen sind verklumpt, die Fortsätze der Zellen eigenartig knorrig gewunden und geschlängelt. Man hat den Eindruck, als seien die Zellen durch die „Flüssigkeit“ zusammengepreßt worden. Manchmal sind die Zellen an den Rand der Maschen gedrängt. Der Inhalt der Maschen läßt sich — auch in späteren Stadien — durchweg mit den gebräuchlichen Färbemethoden (*v. Gieson*, *H. E. Nissl*) nicht anfärben. Auch Massonfärbungen haben in so frühen Stadien keinen färberischen Effekt. Diese spongiöse Auflockerung des Gewebes nimmt schnell mit wachsendem Zeitintervall an Ausdehnung zu und führt schon nach 1 Stunde zu einer Volumenvergrößerung umschriebener Hirnabschnitte (s. Abb. 5). Die Grenze zwischen dem auf-

gelockerten nekrotischen und dem gesunden Gewebe ist später meist deutlich erkennbar in Form einer zickzackförmig verlaufenden Demarkationslinie, in welcher das Gewebe besonders große Poren aufweist (s. Abb. 4).

In ganz frühen Stadien (3 und mehr Minuten nach dem Trauma) sahen wir aber *auch schon in weiterer Entfernung von Rindenkontusions-*

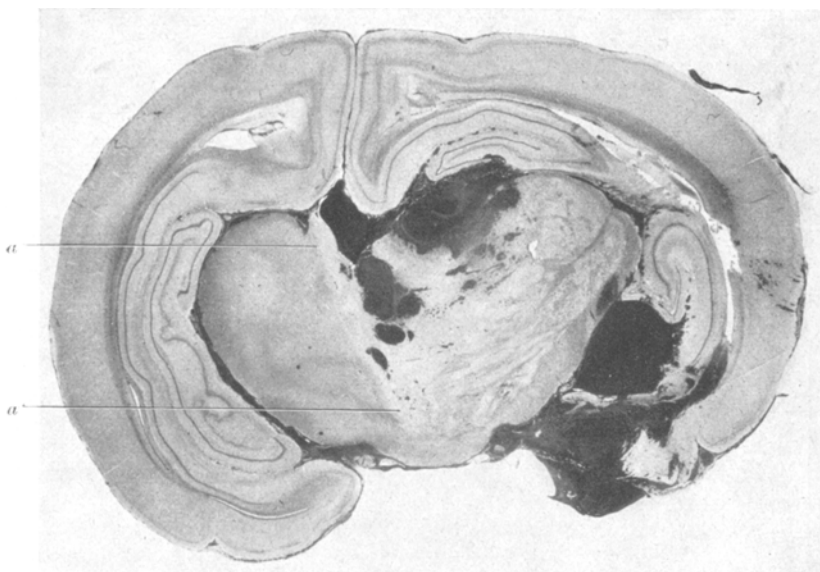


Abb. 5. Lu 87. Kaninchen. H.E. Vergrößerung 4 : 1. Nach 1 Stunde getötet. Die rechte Hälfte des Zwischenhirns ist, wie überhaupt die rechte Hemisphäre, vergrößert. Das Grundgewebe ist im Bereich einer frischen Nekrose deutlich aufgehell. Bei *a* Grenzlinie zwischen gesundem, dunkel angefärbtem und aufgelockertem, hell gefärbtem Grundgewebe. Die rechte Hemisphäre hat sich über die Mittellinie verschoben.

herden oder Markblutungen manchmal *um Gefäße einen „serösen Erguß“* (s. Abb. 6). Der *Virchow-Robinsche* Raum ist mit einer sich mit *v. Gieson* schwach gelb oder schwach orange rot anfärbenden homogenen Masse angefüllt (s. Abb. 6). Teilweise stellen sich nur erweiterte perivaskuläre Räume dar, deren Inhalt sich nicht angefärbt hat (s. Abb. 6). Ferner fanden wir schon wenige Minuten nach dem Trauma in einigen Fällen in der Umgebung von Blutungen, jedoch vorwiegend im Marklager, frei im Gewebe „Seen“ einer sich mit *v. Gieson* blaß gelb oder blaß orange rot gefärbten Flüssigkeit, die im Marklager die Markfasern zum Teil etwas auseinandergedrängt hat (s. Abb. 7). Beim Menschen konnten wir gleiche Befunde ebenfalls kurze Zeit nach einem Unfall feststellen (s. Abb. 8). Die Abbildung stammt von einem nach Flugzeugabsturz Verstorbenen. Das Bild zeigt einen „serösen Erguß“ um zahlreiche Rindengefäße. Die Gefäße sind zum größten Teil kollabiert. Sie sehen

wie zusammengedrückt aus. Der Abgestürzte soll laut ärztlichem Befunde sofort tot gewesen sein. Die Feststellung eines sofortigen Todes ist vor allem bei Flugzeugabsturz nicht ganz wörtlich zu nehmen. Mit größter Wahrscheinlichkeit hat in den meisten Fällen der Kreislauf noch einige Zeit funktioniert, wenn auch nur kurz. Ein längeres Über-

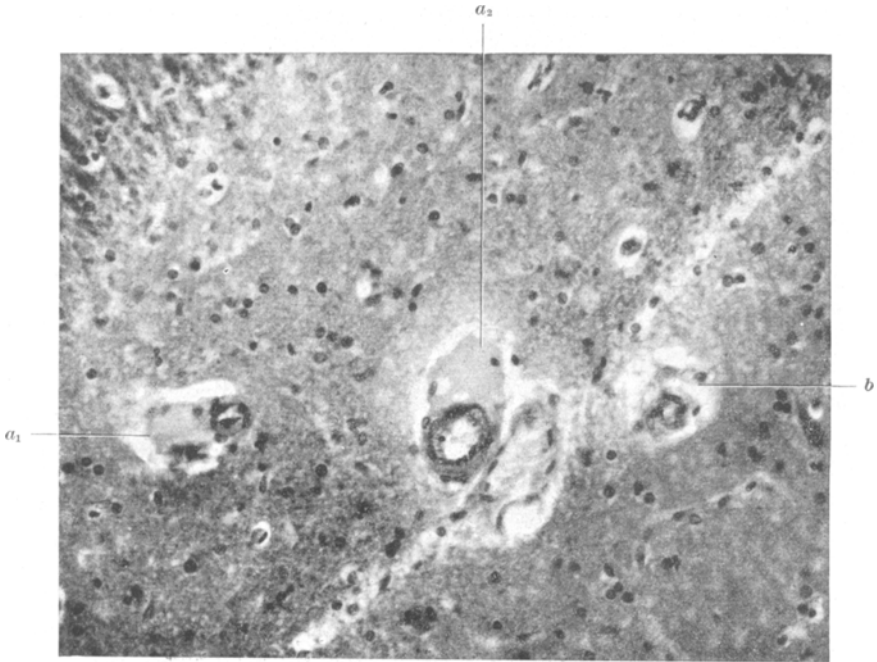


Abb. 6. Lu 229. Kaninchen. v. Gieson. Vergrößerung 275 : 1. 3 Minuten nach dem Trauma getötet. Bei a1 und a2 dilatierte Gefäße mit erweiterten *Virchow-Robinschen* Räumen, in welchen sich ein „seröser Erguß“ mit v. Gieson blaßgelb angefärbt hat. Bei b um ein Gefäß erweiterter *Virchow-Robinscher* Raum ohne färbetische Darstellung des Inhaltes. Im Gewebe überall Vakuolenbildung.

leben ist meist mit den bei der Sektion erhobenen Befunden nicht vereinbar. In anderen Fällen, die ebenfalls sofort tot waren, findet sich in weiterer Entfernung von eigentlichen Hirnverletzungen um Gefäße ein perivaskulärer seröser Erguß, die *Virchow-Robinschen* Räume weitend und ausfüllend. Manchmal hat die Flüssigkeit die perivaskuläre gliöse Membran durchbrochen und sich frei in das Gewebe ergossen.

Es handelt sich bei diesen bei Mensch und Tier in den allerersten Minuten nach dem Trauma festgestellten Beobachtungen doch zweifellos um den Austritt von Serum aus den Blutgefäßen infolge erhöhter Durchlässigkeit der Gefäßwände (Dysorie — *Schürmann*). Diese Tatsache des so frühen Austritts von Blutflüssigkeit ist nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, daß in den Rindenkontusionen selbst an Zahl

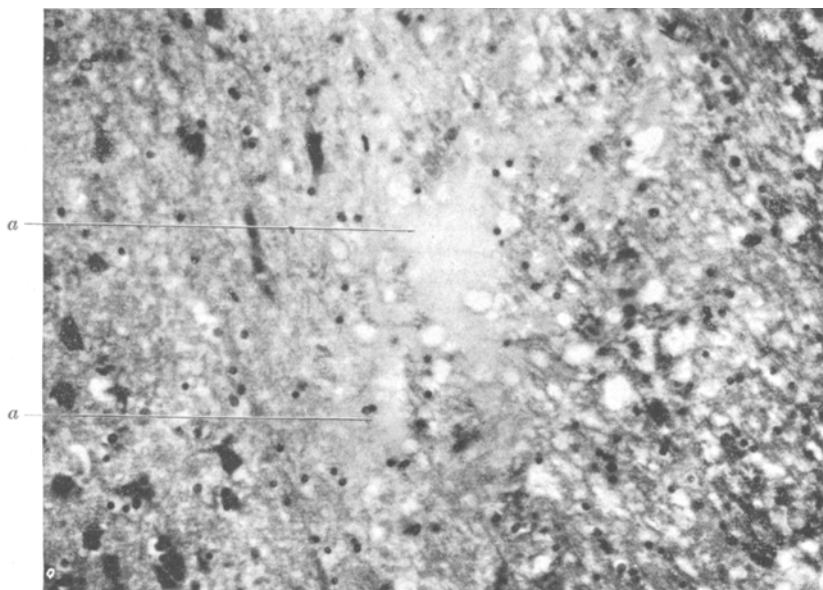


Abb. 7. Lu 285. Kaninchen. v. Gieson. Vergrößerung 275 : 1. 4 Minuten nach dem Trauma getötet. Bei a ein „seenartiger Erguß“ im Markgewebe. In der Umgebung porige Durchsetzung des Gewebes mit Auseinanderdrängung der Markscheiden.

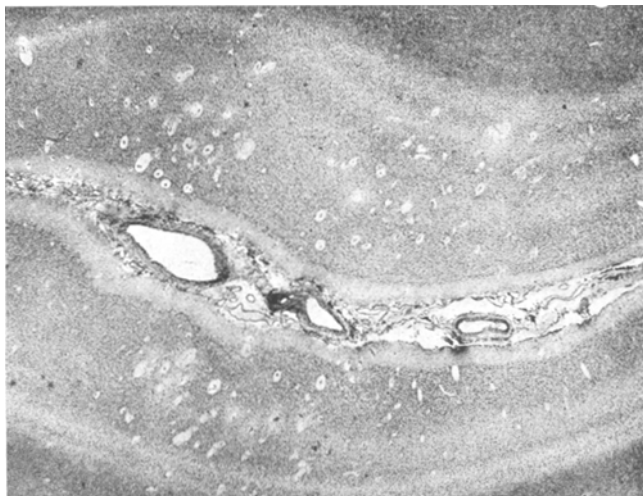


Abb. 8. Luk 504/41. Mensch. H.E. Vergrößerung 4 : 1. „Sofort tot“. Area striata. Überall in der Rinde erweiterte *Virchow-Robinsche* Räume, in deren Mitte das Gefäß deutlich erkennbar ist. Die *Virchow-Robinschen* Räume sind mit einem Inhalt angefüllt, der eine schwach gelbe Farbe mit v. Gieson annimmt.

wechselnde perivaskuläre Ansammlungen roter Blutkörperchen bei sofortiger Tötung nach dem Schlag bei unseren Versuchstieren vorhanden sind. Diese Blutungen sind — wie der eine von uns (P.) in der erwähnten Arbeit auseinandersetzte — vorwiegend per diapedesim entstanden. Eine Durchlässigkeit der Gefäßwände tritt demnach als Folge von Traumen in dem lädierten Gehirngewebe selbst wie auch in kontusionsferneren Gebieten sehr früh, ja „schlagartig“ ein, womit die Bedingungen für eine blutige und seröse Durchtränkung des Gewebes gegeben sind. Die Ursache der Gefäßwanddurchlässigkeit ist nicht zu erkennen. Die so schnelle, fast „schlagartige“ Entwicklung läßt in unseren Fällen in ihr nicht die Folgen einer Anoxie oder Hypoxie als wahrscheinlich annehmen, womit in keiner Weise verneint werden soll, daß nicht in späteren Stadien und auch bei anderen Zuständen in letzteren der Grund der Endothelschädigung zu suchen ist, wie das Büchner u. a. annimmt. Eher scheint sie in unseren akuten Fällen durch eine momentane durch das Trauma gesetzte Irritation des Strombahnnervensystems zu erklären zu sein, die sich übrigens nicht nur in erhöhter Durchlässigkeit, sondern auch lediglich in Erweiterung der Gefäße im Blutungsbereich äußert. Wir finden in den Kontusionsherden nämlich häufig maximal dilatierte Arteriolen und Capillaren ohne Blutaustritt.

In jedem Fall zeigen die erhobenen Befunde diapedetischer Blutungen und von *Serumaustritt sofort oder wenige Minuten nach dem Trauma im Bereich der Kontusionsherde und in weiterer Umgebung*, daß schlagartig in dem geschädigten Gehirn eine Kreislaufstörung eintritt, die in den einzelnen Hirnabschnitten verschieden akzentuiert ist. Die Folge ist eine ganz frühzeitig eintretende Störung der oxydativen Vorgänge im Gewebe und entsprechende physikalisch-chemische in der Arbeit nachgewiesene Veränderungen (Säuerung des Gewebes). Der Austritt von Blut und Serum in das Gewebe führt später zusätzlich noch zu einer „Erstickung“ des Gewebes.

Eine weitere Besprechung diesbezüglicher Veränderungen in späteren Stadien kann hier unterbleiben. Wir wollten lediglich an Hand anatomischer Präparate die physikalisch-chemischen Untersuchungen ergänzen, die einen so frühzeitigen Eintritt (2—5 Min. nach dem Trauma) eines Ödems auch im Bereich nicht sichtbar geschädigten Gewebes nachweisen konnten. Wir konnten tatsächlich aus den Präparaten ablesen, daß es schlagartig nach dem Unfall zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Gefäßwände und deren Folgen kommt. In späteren Stadien können wir uns übrigens durch den Befund vollständiger und unvollständiger Nekrosen leicht davon überzeugen, daß es in einem großen Teil traumatisch geschädigter Gehirne auch in weiterer Entfernung von eventuellen Kontusionsherden zu Kreislaufstörungen gekommen sein muß. Sie treten früh oft unmittelbar nach dem Trauma auf und spielen im Gefolge eines Traumas die größte pathogenetische Rolle. Wir müssen jedoch

betonen, daß es nicht nur dort zu einem Ödem gekommen sein muß, wo wir später anatomisch Nekrosen oder Narben finden. Das Ödem hinterläßt bei schnellem Verschwinden oder bei Austritt von nur wenig eiweißreicher und daher weniger gewebsfeindlicher Flüssigkeit aus dem Gefäßsystem keine oder nur geringe Spuren.

Die physikalisch-chemischen und histologischen Parallelversuche am gleichen Material ergeben nach den bisherigen Ausführungen Befunde, die sich gegenseitig auf das Beste ergänzen. Im Vordergrund stehend und fast unmittelbar nach gesetztem Trauma aber in herdfernem Gebiet fand sich eine zunehmende Säuerung des Gewebes, wie sie aus der fortschreitend verminderten Neutralisationsfähigkeit gegenüber zusätzlichen Säuren abzuleiten ist. Zugleich war festzustellen, daß es sich hierbei um eine fortschreitende *Anhäufung* von sauren Stoffwechselprodukten handelt, da gleichzeitig die Neutralisation gegenüber zusätzlichen Alkalien sich steigerte. Für diese Anhäufung wurde eine Störung in der Blutversorgung des Gewebes als Ursache gefordert, die sich pathologisch-anatomisch ebenfalls schon wenige Minuten nach erfolgter Kontusion im Auftreten seröser Ergüsse in den *Virchow-Robinschen* Räumen bemerkbar machte. Die weiteren histologisch festgestellten Veränderungen sind damit lediglich Folgen eines Prozesses, in dessen Beginn Säuerung und Flüssigkeitsvermehrung nicht nur im betroffenen, sondern mehr oder minder stark auch im herdfernen Gewebe stehen. Nach unseren bisherigen Kenntnissen über die physikalische Chemie des aseptisch-entzündlichen Ödems, um das es sich bei einer traumatisch-bedingten Zell- und Gewebsschädigung handelt, sind die beiden genannten Veränderungen von wesentlicher Bedeutung. Zur *Erklärung der Entstehung von Säuren* ist zweifelsohne zu berücksichtigen, daß unter mechanischer Einwirkung, sofern ein gewisser Grad nicht überschritten wird, jedes Gewebe einen Anreiz zur Steigerung seiner dissimilatorischen Stoffwechselphase erhält. Von den durch Gewebszerfall am unmittelbaren Ort der traumatischen Einwirkung entstehenden Säuren organischer Art darf hier nicht gesprochen werden, da wir lediglich im wundfernen Gebiet untersuchten. Für die Anhäufung der im gesteigerten Stoffwechsel entstandenen Endprodukte ist, wie nachgewiesen, die gestörte Durchblutung des Gewebes im wesentlichen verantwortlich. Mit der Dauer der Zeit wird es bei mangelhaftem Flüssigkeitsdurchstrom gleichzeitig zu einer Hypoxämie des Gewebes kommen, was sich um so eher bemerkbar machen wird, je lebhafter die durch das Trauma hervorgerufenen Stoffwechselvorgänge ablaufen. Infolgedessen wird es auch durch den relativen Sauerstoffmangel zu unvollständigen Verbrennungsprozessen in der Zelle und somit zu weiterer Säuerung kommen. Es ist daher kein Zweifel, daß sich im Zentralnervensystem schließlich auch die Reaktion des Liquors (*Selbach*), wie es nach Operationen eindeutig festgestellt wurde, zum Sauren verschiebt und es ist kein Wunder,

daß am Ende nicht harnpflichtige organische Säuren auch im Harn von Schädelverletzten gefunden werden (*Henschen*). Aus der Quellungsphysiologie ist weiterhin bekannt, daß gewisse Anteile nicht nur des Bindegewebes, sondern auch des Hirngewebes, insbesondere die zelligen Anteile, unter dem Einfluß der Reaktionsverschiebung zu veränderter Wasseraufnahme ihrer kolloiden Anteile und damit zur *Volumenzunahme* in mehr oder weniger starkem Umfange neigen (*Jorns, Selbach*).

Für die *Anreicherung von Flüssigkeit* im Gewebe sind ebenfalls in dem Gesamtkomplex der hier geschilderten Vorgänge die verschiedensten Einzelfaktoren verantwortlich. Die vermehrte Wasserbildung, die sich allein aus der Steigerung des dissimilatorischen Stoffwechsels als Traumafolge auch im herdfernen Gebiet ergeben könnte, darf hier vernachlässigt werden. Viel wichtiger ist primär der pathologische Austritt von Flüssigkeit aus den Gefäßen in den umgebenden *Virchow-Robinschen* Raum, wie wir es in kürzester Frist nach dem Unfall feststellen konnten. Ob diese erhöhte Gefäßdurchlässigkeit einer zentral ausgelösten vasomotorischen Innervationsstörung zuzuschreiben ist, ob hier der posttraumatisch festgestellte arterielle Blutdruckanstieg (*Le Beau und Bonvallet*) in seiner plötzlichen Auslösung mitwirkt oder ob schließlich rein mechanisch durch den Schlag der Gefäßinhalt als der am wenigsten kompressible Bestandteil innerhalb des Zentralnervensystems wenigstens in seinem serösen Anteil durch die Gefäßwand hindurchgepreßt wird, mag dahingestellt bleiben. Tatsache ist, daß sich an einer großen Zahl von Gefäßen bereits wenige Minuten nach dem Trauma eine Einscheidung durch seröse Flüssigkeit, also durch eine weitgehend funktionstote Masse findet. Waren die bisherigen Ursachen für die Flüssigkeitsanreicherung des Gewebes vorwiegend mechanischer Art, wobei eine deutliche Abhängigkeit von der speziellen Gefäßversorgung des betroffenen Abschnittes und dem Grad der Schädigung der *Pfeifer*-schen Querverbindung von Arterie zu Vene bestehen mag, so ändern sich nunmehr sehr schnell die physiko-chemischen Konstanten innerhalb des Gewebes. Ihre binnenregulatorische Aufgabe ist damit auf das stärkste bedroht. Die unter anderem durch den mangelhaften Zu- und Abstrom im Gewebe anfangs lebhaft angetriebene Stoffwechsel-tätigkeit führt kolloidechemisch gesprochen zu einer Umlagerung der kolloiden Anteile. Die feindispersen Kolloide reichern sich erheblich an, so daß ein Anstieg des onkotischen Druckes im Gewebe die Folge ist, womit eine erneute verstärkte Flüssigkeitsanreicherung hervorgerufen wird. Ein Ausgleich mit den onkotischen Kräften der Plasmakolloide ist um so weniger möglich, je stärker die seröse Umscheidung der Gefäße geworden ist. Daß neben den onkotischen Faktoren der Ödementstehung sich auch die osmotischen Verhältnisse durch Störung im Mineralstoffwechsel lebhaft verändern und ihrerseits zu Flüssigkeitsanreicherung führen, ist bekannt. Eine in späteren Stadien auftretende

erhöhte Liquorproduktion (*Apfelbach, Sharpe, Hoff*) mag die Flüssigkeitsanreicherung auch ihrerseits noch steigern.

Die beiden Hauptmerkmale der Veränderungen nach Kontusion, die Säureanreicherung, die Vermehrung der im Gewebe auftretenden freien Flüssigkeit führen sowohl isoliert als auch um vieles mehr in ihrer gemeinsamen Wirkung schließlich zur Volumenzunahme des Hirngewebes (s. Abb. 5). Diese Volumzunahme ist demnach charakterisiert durch Säuerung des Gewebes, Flüssigkeitsvermehrung, Abnahme der stickstoffführenden Substanzen und typische histologische Folgeerscheinungen. Damit steht sie unter der Bezeichnung *Hirnödem* scharf abgrenzbar im Gegensatz zu derjenigen Hirnvolumenvermehrung, die als *Hirnschwellung* bezeichnet und durch Zunahme der Trockensubstanz, Zunahme der stickstoffhaltigen Substanzen und Fehlen charakteristischer, histologischer Befunde gekennzeichnet ist.

Zusammenfassung.

Innerhalb einer umfangreichen Versuchsreihe über stumpfe Gewaltwirkung auf das Zentralnervensystem am Kaninchen werden an einzelnen Tieren physikalisch-chemische und pathologisch-anatomische Paralleluntersuchungen vorgenommen. Es wird dabei am Gehirngewebe, getrennt nach Rinde und Mark, die Neutralisationsfähigkeit 2 bzw. 5 Min. nach dem durch Fallgewicht parietal gesetzten Schlag im wundfernen Gebiet elektrometrisch gemessen.

Es wird festgestellt, daß mit der Dauer der Zeit die Neutralisationsfähigkeit gegenüber zusätzlicher Säurebelastung deutlich abnimmt und gegenüber zusätzlicher Alkalibelastung fast in gleichem Maße zunimmt. Unterschiede zwischen Mark und Rinde finden sich dabei nicht.

Mit diesen Befunden wird erstmalig quantitativ bewiesen, daß es zur Anreicherung von sauren Stoffwechselendprodukten in unmittelbarem Anschluß an die Kontusion auch in herdfernen und tieferen Hirnabschnitten kommt. Die anatomisch-pathologischen Untersuchungen zeigen in der gleichen Zeiteinheit das Auftreten seröser Ergüsse in den *Virchow-Robinschen* Räumen, sowie im späteren Verlauf die für Ödem typischen Veränderungen des Grundgewebes und Volumenvermehrung der betreffenden Hirnabschnitte.

Aus der Verbindung beider Versuchsrichtungen wird in dem fast schlagartig erfolgenden Serumaustritt aus den Gefäßen auch in der weiteren Umgebung des Kontusionsherdes die Ursache für den mangelnden Abtransport der sauren Stoffwechselendprodukte gesehen.

Frühzeitige Säureanreicherung und Flüssigkeitsvermehrung im Gewebe werden als charakteristische Symptome für das Hirnödem (nach stumpfer Gewaltwirkung) angesehen und eine scharfe Abtrennung vom Begriff der *Reichardt'schen* Hirnschwellung gefordert.

Schrifttum.

- Anton, G.: Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems von Flatau, Jacobsohn und Minor, S. 396. Berlin 1904. — Apfelbach, C. W.: Arch. Surg. **4**, 433 (1922). — Arnold, W.: Z. Neur. **175**, 142 (1942). — Büchner, F.: Luftfahrtmed. **6**, 281 (1942). — Fünfgeld, E.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **114**, 209 (1930). — Greenfield, J. G.: J. of Neur. **1/3**, 306 (1938). — Brain **62**, 129 (1939). — Häußler, G.: Zbl. Neurochir. **1936/37**, 247, 328. — Hallervorden, J.: Z. Neur. **167**, 527 (1939). — Henschen, C.: Zbl. Chir. **54**, 3169 (1927). — Hoff, H.: Z. Neur. **129**, 583 (1930). — Jaburek, L.: Arch. f. Psychiatr. **104**, 518 (1936). — Jacob, J.: Z. Neur. **167**, 161 (1939); **168**, 382 (1940). — Jorns, G.: Zbl. Neurochir. **1937**, 58. — Knauer, A. u. E. Enderlen: J. Psychol. u. Neur. **29**, 1—54 (1923). — Le Beau et Bonvallet: C. r. Soc. Biol. Paris **129**, 823. — Mehring, E. u. H. Selbach: Arch. f. Psychiatr. **1943** (im Druck). — Perret, G. E. u. H. Selbach: Arch. f. Psychiatr. **112**, 441 (1940). — Reichardt, M.: Das Hirnödem. Henke-Lubarsch' Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 13. Berlin: Springer (im Druck). — Riebeling, C.: Z. Neur. **166**, 149 (1939). — Schade, H. u. C. Häbler: Physiko-chemische Medizin nach H. Schade. Dresden: Theodor Steinkopff 1939. — Scheinker: Dtsch. Z. Nervenheilk. **147**, 137 (1938). — Schürmann, P. u. H. E. MacMahon: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — Selbach, H.: Z. Neur. **162**, 145 (1938). — Arch. f. Psychiatr. **112**, 409 (1940). — Sharpe, W.: Amer. J. med. Sci. **165**, 405 (1923). — Spatz, H.: Arch. f. Psychiatr. **88**, 790 (1929). — Zbl. Neur. **103**, 43 (1942). — Stengel, E.: Jb. Psychiatr. **54** (1927). — Steward-Wallace, A. M.: Brain **62**, 426 (1939). — Stössel, K.: Arch. f. Psychiatr. **114**, 699 (1942). — Strobel, Th.: Z. Neur. **166**, 161 (1939). — Tönnis, W.: Zbl. Neurochir. **3/6**, 158 (1941). — Tönnis, W. u. H. Selbach: Zbl. Neurochir. **3**, 27 (1938). — Zülch, K. J.: Zbl. Neurochir. **4**, 166 (1940); **3/6**, 212 (1941).