

(Aus der Universitäts-Nervenlinik München [Direktor: Prof. Bumke].)

## Studien zur pathologischen Physiologie des Liquor cerebrospinalis.

III. Mitteilung:

### Die kataphoretische Untersuchung der Liquoreiweißkörper bei Geschwülsten des Zentralnervensystems.

Von

K. F. und L. Scheid.<sup>1</sup>

Mit 19 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. April 1944.)

#### A. Methodik.

In der I. Mitteilung<sup>2</sup> ist die Methodik der Kataphorese nach *Tiselius* eingehend beschrieben worden. Es sei hier auf diese Darstellung, sowie auf die Originalarbeiten von *Tiselius* verwiesen. Von uns selbst wurde ein verhältnismäßig einfaches Verfahren zur mengenmäßigen Schätzung der einzelnen bei der Kataphoreses gefundenen Eiweißkomponenten entwickelt. Dieses Verfahren wurde ebenfalls in der erwähnten Mitteilung geschildert. Im Verlauf der weiteren Arbeit mit der Apparatur stellte sich das Bedürfnis nach drei wichtigen Verbesserungen heraus: erstens wurde es zur genaueren Messung der Wanderungsgeschwindigkeiten notwendig, eine Stromquelle *konstanter* Spannung zu verwenden. Das städtische Leitungsnetz zeigte teilweise erhebliche Spannungsschwankungen. Zweitens standen in vielen Fällen nur verhältnismäßig geringe Mengen Liquor zur Verfügung. Es mußte daher ein Verfahren entwickelt werden, das die Kataphorese auch von kleinen Liquormengen gestattet. Endlich erwies es sich bei sehr geringem Eiweißgehalt als zweckmäßig, die Rückenmarksflüssigkeit zu konzentrieren bzw. die Eiweißkörper anzureichern.

1. *Stabilisierung der Stromquelle.*<sup>3</sup> Sie erfolgt mit Hilfe von Glimmröhren und beruht auf der Tatsache, daß bei einer Glimmentladung in Edelgasen der Spannungsabfall an einer derartigen Entladungsstrecke praktisch unabhängig von der Stromstärke ist. Eine Übersicht über die Schaltung gibt Abb. 1. Auf der linken Seite der

<sup>1</sup> Frl. H. Dauser und Frl. E. Strauss, technische Assistentinnen an der Universitäts-Nervenlinik in München, sind wir für die gewissenhafte Ausführung der zahlreichen und teilweise schwierigen Versuche dieser Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

<sup>2</sup> K. F. u. L. Scheid: Arch. Psychiatr. (D.) 117, 219 (1944).

<sup>3</sup> Herrn Dr. Rohde, Physikalisch-Technisches Entwicklungslabor. München, sind wir für wertvolle Ratschläge und Beschaffung von Apparaturteilen zu größtem Dank verpflichtet.

Skizze ist der Transformator-Gleichrichter-Kreis der Stromquelle dargestellt. Der Netzstrom (220 Volt Wechselstrom) geht über den regulierbaren Widerstand  $R_1$  zu

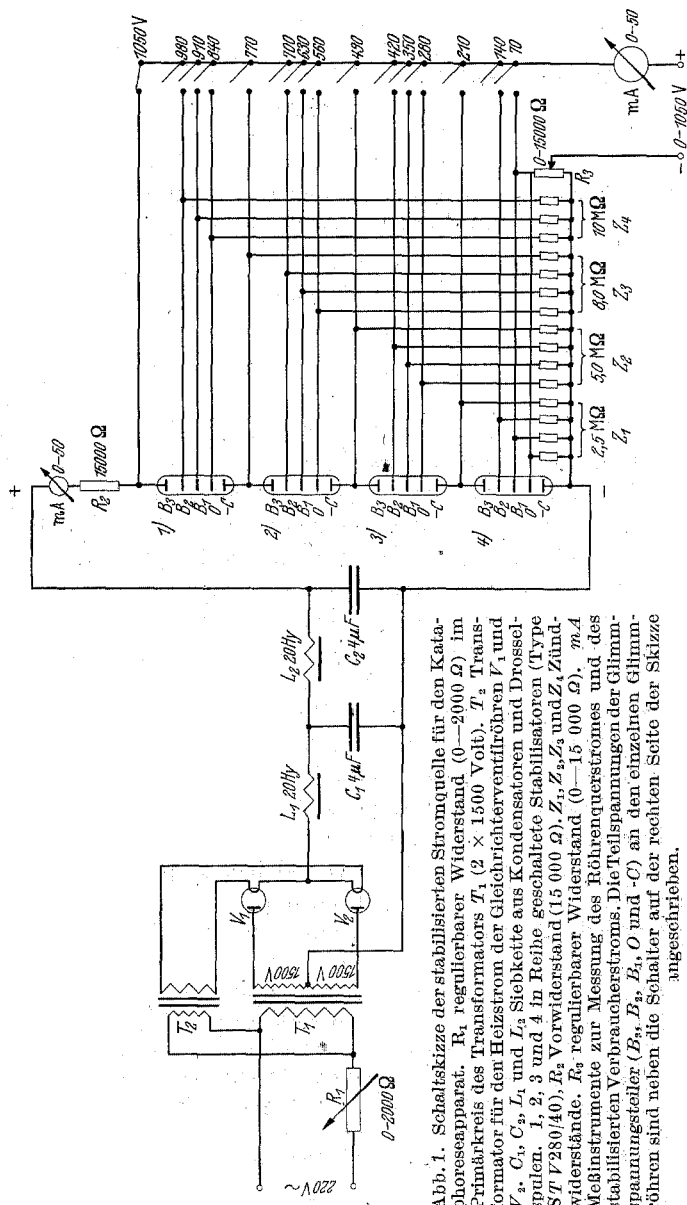


Abb. 1. Schaltskizze der stabilisierten Stromquelle für den Kathodenstrahlröhre.  $R_1$  regulierbarer Widerstand (0—2000  $\Omega$ ) im Primärkreis des Transformators  $T_1$  ( $2 \times 1500$  Volt).  $T_2$  Transformator für den Heizstrom der Gleichrichterventilröhren  $V_1$  und  $V_2$ .  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $L_1$  und  $L_2$  Siebkette aus Kondensatoren und Drosselspulen. 1, 2, 3 und 4 in Reihe geschaltete Stabilisatoren (Type ST V280/40).  $R_2$  Vorwiderstand (15 000  $\Omega$ ).  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  und  $Z_4$  Zündwiderstände.  $R_3$  regulierbarer Widerstand (0—15 000  $\Omega$ ).  $mA$  Meßinstrumente zur Messung des Röhrenquerschnittes und des stabilisierten Verbraucherstroms. Die Teilspannungen der Glühmagnetstabilisatoren ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_4$ ,  $O$  und  $-C$ ) an den einzelnen Glühmagnetstabilisatoren sind neben die Schalter auf der rechten Seite der Skizze angegeben.

dem in der Mitte angezapften Transformator  $T_1$ , der  $2 \times 1500$  Volt liefert. Der Strom wird in den Ventilgleichrichterröhren (Type B. G. 6, Telefunkn) gleichgerichtet und geht zur Siebkette  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $C_1$ ,  $C_2$ . Hier wird er geglättet, d. h. seiner

noch vorhandenen Wechselstromkomponenten beraubt. Die Spannung liegt nun an vier hintereinandergeschalteten Glimmröhren (Stabilisatoren der Firma *Stabilivolt*<sup>1</sup>, Type ST.V. 280/40). Die Stabilisatoren sind in der Skizze mit 1, 2, 3 und 4 bezeichnet. An den einzelnen Elektroden der Röhren ( $B_s$ ,  $B_2$ ,  $B_1$ , 0 und -C) bleibt die Spannung konstant, auch wenn die vom Transformator  $T_1$  gelieferte schwanken sollte. Ein Vorwiderstand  $R_2$  und die hochohmigen Zündwiderstände  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  und  $Z_4$  sorgen für richtige Belastung und Zündung der Röhren. An den Elektroden der Glimmröhren läßt sich nun eine stabilisierte Spannung von 0–1050 Volt abgreifen. Zur Feinregulierung für den Zwischenbereich zwischen den einzelnen Teilspannungen dient der regulierbare Widerstand  $R_3$ . Der durch die Stabilisatoren fließende Strom (Röhrenquerstrom) wird zweckmäßig mit Hilfe eines kleinen Meßinstrumentes gemessen. Der zur Aufrechterhaltung der Glimmentladung der Röhren notwendige Mindestquerstrom beträgt 10 mA, so daß der Stromquelle bis zu 30 mA Strom entnommen werden können, eine für unsere Zwecke völlig ausreichende Menge. Die Summe Querstrom plus entnommener Verbraucherstrom soll minimal 30, maximal 40 mA betragen. Dies läßt sich durch Betätigung des Widerstandes  $R_1$  im Primärkreis des Transformators  $T_1$  bequem erreichen. Die Konstanz der Spannung beträgt  $\pm 0,1$ – $0,2\%$  bei Netzspannungsschwankungen von 10%. Die Stabilisierung ist also gut, die Apparatur bedarf, einmal eingebaut keiner besonderen Wartung.

2. *Der Kataphoreseversuch mit geringen Liquormengen* (3,5 ccm). Das U-Rohr wird in üblicher Weise mit einer eiweißhaltigen Flüssigkeit gefüllt, die eine wesentlich höhere Dichte hat als der zu untersuchende Liquor. Zumeist wurde mit Pufferlösung verdünntes Serum 1 : 10 verwandt. Das U-Rohr wird dann in den Thermostaten zum Temperatúrausgleich für etwa eine Stunde gestellt; dann wird das Rohr durch Verschieben des Unterstücks ( $b$  in Abb. 4 der ersten Mitteilung) in üblicher Weise geöffnet und eine Viertelstunde gewartet. Hierbei gleichen sich mögliche Druckunterschiede in den einzelnen Abteilungen des U-Rohrs aus. Dann wird die Apparatur wieder geschlossen, aus dem Thermostaten herausgeholt und das Mittel- und Oberteil ( $c$  und  $d$  in Abb. 4 der ersten Mitteilung) so verschoben, daß sich das Unterteil  $b$  entleeren und ausspülen läßt, während das Bodenteil  $a$  von den übrigen Teilen abgeschlossen bleibt und die Serumlösung enthält. Nun wird der eine Schenkel des Unterteils  $b$ , und zwar der Kathodenschenkel mit dem zu untersuchenden Liquor gefüllt, der andere (Anoden-) Schenkel von  $b$  mit einem Serum, das möglichst die gleiche Konzentration an Eiweißkörpern enthält wie der Liquor. Jetzt wird das Mittel- und Oberteil ( $c$  und  $d$ ) nach der Seite geschoben und das gefüllte Unterteil  $b$  von ihnen abgeschlossen. Diese beiden Teile des U-Rohrs sind nun noch auszuspülen und mit Pufferlösung zu füllen. Nach Einsenken in den Thermostaten und Warten bis zum Temperatúrausgleich (mindestens eine Stunde bei gekühlten Lösungen) wird das Unterteil  $b$  so verschoben, daß das U-Rohr geöffnet ist. Die Serumlösung im Bodenteil der Apparatur ist jetzt überschichtet, und zwar auf der Kathodenseite mit dem zu untersuchenden Liquor, dem die Balance durch ein verdünntes Serum auf der Anodenseite gehalten wird. Beide sind wiederum von der Pufferlösung überschichtet. Die Überschichtungsgrenzen bleiben bei diesem Verfahren stabil, sie lassen sich in der üblichen Weise durch vorsichtiges Entfernen von Flüssigkeit aus einem Elektrodengefäß mit Hilfe einer 1 ccm Rekordspritze sichtbar machen. Nach Einschalten des Stromes läßt sich die Grenze Liquor-Puffer in der normalen Weise beobachten. Das Verfahren hat den Nachteil, daß die Trennung der Liquoreiweißkörper ausschließlich auf der Kathodenseite sichtbar wird. Dieser Nachteil fällt kaum ins Gewicht. Ein großer Vorteil des beschriebenen Vorgehens ist der, daß auf der Anodenseite die Wanderung der Eiweißkörper des Serums unter fast genau den gleichen Bedingungen beobachtet werden kann wie

<sup>1</sup> Berlin W 35, Lützowstr. 96.

die der Liquorproteine. Für manche Fragen der Liquorphysiologie ist dies von großer Bedeutung.

Die Firma *Hellige* bietet übrigens eine Mikroausführung des Kataphoreseapparates an, mit einem Gehalt des U-Rohrs von etwa 1,5 cm. Diese Ausführung ist jedoch zur Zeit nicht lieferbar. Es erscheint uns überdies fraglich, ob bei kleineren Cuvetten die gleiche Empfindlichkeit bezüglich der optischen Nachweisbarkeit von Eiweißkörpern geringer Konzentration vorhanden ist wie bei der normalen Ausführung. Eine solche große Empfindlichkeit ist aber bei Liquoruntersuchungen unbedingt erforderlich.

3. Die Konzentrierung von Liquores mit geringem Eiweißgehalt erfolgte mit Hilfe des Ultrafiltrierapparates nach *Thiessen*. Mit eiweißdichten Filtern läßt sich eine Konzentrierung bis etwa 1 : 3 innerhalb eines Tages erreichen. Wie *Duensing* fanden auch wir, daß trotz Eiweißdichtigkeit der Membran der Proteingehalt der so konzentrierten Lösung niedriger liegen kann als nach der Berechnung, daß also offenbar die Membran Eiweiß adsorbiert. Die Ultrafiltration stellt also noch keine ideale Methode zur Konzentrierung eiweißhaltiger Flüssigkeiten dar. Inzwischen haben wir eine wesentlich bessere Versuchsanordnung entwickelt, die auf der Ammonsulfatfällung beruht und die in der nächsten Mitteilung beschrieben wird.

## B. Die Untersuchungsergebnisse.

Das den Untersuchungsergebnissen zugrunde liegende *Material* umfaßt im ganzen 22 Fälle von Geschwülsten des Zentralnervensystems. Diese Ziffer erscheint verhältnismäßig klein, wenn man sie mit dem großen Krankengut z. B. von *Scheller* oder *Sorgo* vergleicht. Nicht jeder Liquor eines Hirn- oder Rückenmarktumors eignet sich aber zu kataphoretischen Studien. Etwa ein Drittel aller Hirntumorkranken hat bekanntlich eine normale Rückenmarksflüssigkeit. Bei wenigstens einem weiteren Drittel sind die Veränderungen geringfügig, insbesondere der Gesamteiweißgehalt so niedrig, daß sich eine Trennung auf elektrischem Wege wegen zu geringer Proteinkonzentration ohne Anreicherung nicht mehr exakt durchführen läßt. Hierzu sind aber verhältnismäßig große Liquormengen erforderlich, die oft nicht zur Verfügung stehen. Aus diesen Gründen blieb nur die oben genannte Ziffer von 22 Fällen aus dem reichen, einige Hundert Kranke umfassenden Tumormaterial dieser Klinik in den letzten 2 Jahren übrig. Die geschilderten Verhältnisse erklären auch den prozentual starken Anteil der Rückenmarktumoren am Gesamtmaterial. Die überwiegende Mehrzahl der Fälle ist übrigens nach der Operation oder Obduktion histologisch verifiziert worden. Nur bei einem kleinen Teile mußten wir uns mit der auf Grund der neurologischen Untersuchung und der Luft- bzw. Jodipinfüllung gestellten Diagnose begnügen.

Es wurde versucht, die *Darstellung der Untersuchungsergebnisse* auch für den reinen Kliniker übersichtlich zu gestalten. Die mengenmäßige Zusammensetzung der einzelnen Liquores an Eiweißkörpern wurde in einem einfachen Schema aufgezeichnet (Abb. 4 u. folgende), das sich optisch ebenso leicht einprägt, wie etwa die *Mastix-* oder *Goldsolkurven*; und zwar sind in den Schemen die Liquorproteine als schwarze Kolonnen aufgetragen,

wobei die Höhe der einzelnen Kolonne sofort die Menge des betreffenden Eiweißkörpers angibt. Man kann sich also in übersichtlicher Weise un-

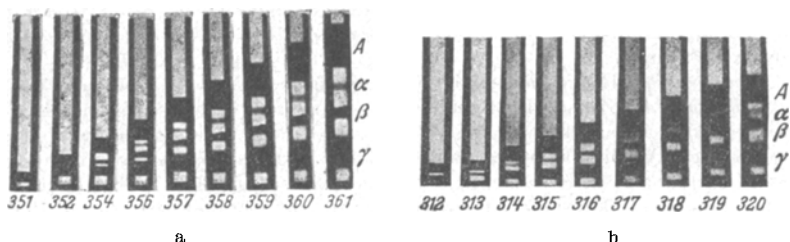


Abb. 2a) und b). a) Schlierenaufnahme eines verdünnten Blutserums. b) Schlierenaufnahme des Liquors von Fall 3 (I/118). Der Vergleich zeigt augenfällig die Identität der in beiden Fällen gefundenen Eiweißkörper.

mittelbar über den quantitativen Anteil der einzelnen Liquorproteine am Gesamteiweißgehalt orientieren.

Bei der Darstellungsweise, wie sie Abb. 3 zeigt, gelingt dies nur dem Geübten, da hier der *Flächeninhalt* unter den einzelnen Gipfeln dem prozentualen Anteil der betreffenden Eiweißkörper proportional ist, wie in der ersten Mitteilung eingehend gezeigt wurde. Die Schlierenbilder der Abb. 2a und b machen zwar die Gleichheit der Serumproteine mit den meisten Liquoreiweißkörpern unmittelbar deutlich, sie lassen aber direkt *keine* genaue quantitative Auswertung zu. Sie wurden daher zwar in allen Fällen angefertigt, in der vorliegenden Arbeit aber nicht veröffentlicht.

Wir beginnen mit der Besprechung der katalytischen Liquorbefunde zunächst bei den Rückenmarktumoren, um dann zu den Hirngeschwülsten überzugehen. Kurze klinische Daten sind den einzelnen Fällen beigefügt.

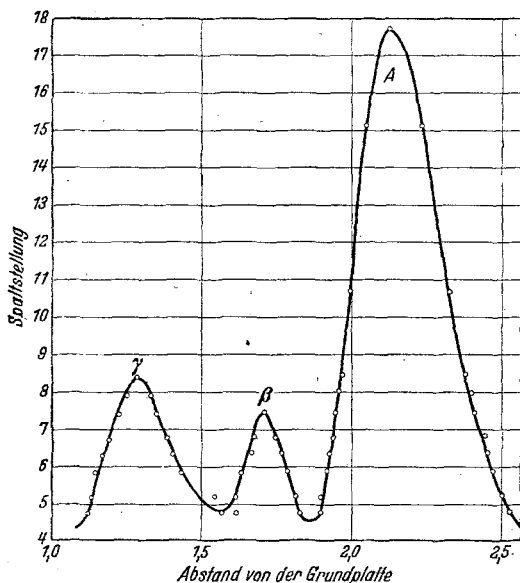


Abb. 3. Quantitative Auswertung der elektrophoretisch getrennten Eiweißkörper von Fall 11 (II/47). Der Flächeninhalt unter den einzelnen Gipfeln ist der Konzentration der einzelnen Komponenten proportional. Vergleiche diese Darstellung mit der Abb. 11.

#### a) Rückenmarksgeschwülste.

Es handelt sich durchweg um Fälle, die ein mehr oder weniger ausgeprägtes *Froinches* Syndrom im Liquor boten.

*Fall 1* (II/58). Wilhelm K., geboren 28. 12. 99. *Neurinom in Höhe des 9. BWK.* Seit Oktober 1943 Empfindung der Ermüdbarkeit im rechten Bein, im November

1943 wurden die Zehen des rechten Fußes pelzig, später auch die des linken. Das taube Gefühl entwickelte sich dann bis zu den Knöcheln beiderseits. Im Verlauf des Monats Januar 1944 allmähliche Abnahme der groben Kraft in beiden Beinen, rechts mehr als links, dabei Unsicherheitsgefühl beim Gehen. Seit Oktober 1943 gürtelförmige Schmerzen unter dem Rippenbogen links, die beim Pressen und Husten zunehmen.

**Neurologisch:** Mäßige Parese aller Muskeln des rechten Beines, besonders in den Dorsalflexoren der Zehen. PSR beiderseits sehr lebhaft, rechts mehr als links. Unerschöpfbarer Patellarklonus beiderseits. ASR sehr lebhaft, unerschöpfbarer doppelseitiger Achillesklonus. Beiderseits Babinski, Rossolimo rechts. Hochgradige Lageempfindungsstörung in den Zehen rechts stärker als links. BDR fehlen in den beiden unteren Quadranten. Hypästhesie für alle Qualitäten rechts ab Th X, links ab Th XI. Nach Jodipinfüllung Totalstop in der Höhe der unteren Partien des 9. BWK. Knochen o. B. *Liquor:* Am 18. 1. 44 36/3 Zellen, Gesamteiweiß 4,0,

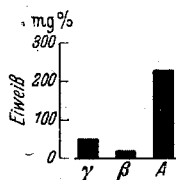


Abb. 4. Fall 1, (II/58). A Albumin, β β-Globulin, γ γ-Globulin.

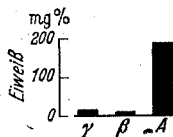


Abb. 5. Fall 2 (II/60).

Globuline 2,0, Albumine 2,0. Mastixkurve I, VII, IX, X, X, X, VII, VI, III, I. Am 12. 2. 44 Spur xanthochrom. Gesamteiweiß 13,3. Mastixkurve I, IV, VIII, XI, XII, X, VI, III, I. — *Operation:* Nach Eröffnung der Dura pflaumengroßer länglicher Tumor. *Histologisch:* Typisches Neurinom.

*Fall 2. (II/60) Fritz Sch., geboren*

15. 11. 10. *Neurinom in Höhe des*

2. BWK. Seit September 1943 Schmerzen in der Schulter und Brust, besonders beim Husten und Niesen mit späterem Übergreifen auf die Arme, die zugleich kraftloser wurden. Seit Mitte Oktober 1943 pelziges Gefühl im rechten Bein, das langsam bis zum Nabel stieg. Später wurde auch das linke Bein pelzig. Keine Blasen-Mastdarmlstörungen.

**Neurologisch:** Ausgeprägte Parese des rechten, leichte des linken Beins mit gesteigerten Sehnenreflexen, unerschöpfbarer Fußklonus beiderseits. Leichte Störung des Lagegefühls rechts. Rechts Hypästhesie und Hypalgesie ab Th IX, Hyperpathie in Höhe von Th III. Nach Jodipinfüllung partieller Stop in Höhe des 2. BWK. Keine Knochenveränderungen. — *Liquor:* 3/3 Zellen, Gesamteiweiß 5,1, Globuline 1,1, Albumine 4,0, Mastixkurve I, II, VI, VIII, VI, IV, II, I. 10 Tage später Gesamteiweiß 14,0. *Operation:* Nach Eröffnung der Dura taubeneigroßer Tumor. *Histologisch:* Typisches Neurinom.

*Fall 3 (II/118). Herta K., geboren 25. 1. 14. Neurinom in Höhe des 9. BWK.* Seit Juli 1941 Kreuzschmerzen, zeitweise Gürtelgefühl mit Brennen in der Gegend des Rippenbogens. Seit Sommer 1942 pelziges Gefühl in beiden Zehen, das sich allmählich nach oben ausdehnte. Seit Beginn des Jahres 1943 zunehmende Schwäche beider Beine, verbunden mit Gangunsicherheit. Keine Blasen-Mastdarmlstörungen.

**Neurologisch:** Spastische Parese mit positivem Rossolimo und Mendel-Bechterew bei gesteigerten Sehnenreflexen und doppelseitigem unerschöpfbarem Achillesklonus. Hypästhesie für alle Qualitäten bis Th XII. Nach Jodipinfüllung Totalstop in Höhe des 9. BWK. *Liquor:* 5/3 Zellen, Gesamteiweiß 140,0, xanthochrom. *Operation:* Rückenmark nach Duraeröffnung plattgedrückt auf der linken Seite, 10 cm langer, 2 cm dicker Tumor von einer hauchdünnen Kapsel umgeben. *Histologisch:* Neurinom, zellreich.

*Fall 4 (II/44), Max Z., geboren 25. 5. 18. Neurofibrom der Cauda equina.* Seit 1941 ischiasähnliche Beschwerden links. Seit August 1943 zunehmende Schwäche bei Zehenbewegungen beiderseits, zugleich Herabsetzung des Empfindungsvermögens an den Beinen.

**Neurologisch:** Paresen im Glutaeus maximus, den Unterschenkelbeugern und -streckern beiderseits. Atrophie der Wadenmuskulatur. ASR fehlt links, rechts schwach. Hypästhesie von L II abwärts, besonders deutlich perianal. Nach Jodipinfüllung Totalstop in Höhe des 12. BWK. *Liquor:* 25/3 Zellen. Gesamteiweiß 80,0, Globuline 31,0, Albumine 49,0, xanthochrom. **Operation:** Nach Eröffnung der Dura 4 cm langer, 1½ cm dicker Tumor mit höckeriger Oberfläche, die Wurzeln der Cauda sind nach links und vorn verlagert. **Histologisch:** Plexiformes, teilweise stark ödematöses Neurofibrom.

**Fall 5 (II/59).** Peter H., geboren 2. 4. 05. *Recklinghausensche Erkrankung, Neurofibrom der Cauda equina.* Seit dem 13. Lebensjahr langsame Entwicklung einer allgemeinen Neurofibromatose, seit 1939 ischiasähnliche Beschwerden rechts, seit Juni 1943 wird das rechte Bein dünner und kraftloser, vorübergehend leichte Störungen beim Urinieren.

**Neurologisch:** Schlaffe Lähmung der gesamten Fußmuskulatur rechts mit starker Atrophie und fehlendem ASR. Anästhesie im Bereich des rechten Fußes, perianale Hyperpathie. Nach Jodipinfüllung partieller Stop in Höhe des 4. LWK. *Liquor:* 2. 1. 44: 20/3 Zellen, Gesamteiweiß 2,8, Globuline 1,0, Albumine 1,8, Mastixkurve I, IV, VII, IX, X, VI, III, II, I. — 12. 2. 44: Gesamteiweiß 18,0, Mastixkurve I, II, VIII, IX, X, XI, VI, III, II. **Operation:** Nach Eröffnung der Dura pflaumengroßer, teilweise mit der Dura verwachsener derber Tumor. **Histologisch:** Neurofibrom.

**Fall 6 (II/23).** Johann M., geboren 9. 4. 20. *Intramedulläre Arachnoidealcyste des Halsmarks.* Am 21. 11. 42 plötzlich Schmerzen in den Schulterblättern mit Ausstrahlen in die Arme. Im Verlaufe von zwei Wochen wurden die Arme zunehmend kraftlos. Die Störungen gingen dann bis auf eine Kraftlosigkeit in den Fingern zurück. Anfang Dezember 1942 entwickelte sich eine spastische Paraparese beider Beine mit flüchtigen Blasenstörungen und erheblichen Parästhesien, die in den Zehen begannen und sich bis zu den Brustwarzen erstreckten.

**Neurologisch:** Hochgradige spastische Paraparese beider Beine, schlaffe Paresen in den Fingern und Händen ohne wesentliche Atrophien. Hypästhesie für alle Empfindungsqualitäten ab Th III. **Röntgenologisch:** Totalstop in der Höhe der oberen Umrandung des 6. HWK. Scharfe kuppenförmige Begrenzung des Stops. *Liquor:* 2/3 Zellen, Gesamteiweiß 4,2, Globuline 1,1, Albumine 3,1, Mastixkurve I, VI, VIII, IX, V, IV, II, I. **Operation:** Graublau gefärbte Blase, die nach Eröffnung der Dura durch das Halsmark hindurchschimmert. Das Halsmark wird längsgeschlitzt, Eröffnung der Cyste, Absaugen des Inhalts. Die Cystenwand ist sehr dünn, läßt sich aber leicht von der Rückenmarksubstanz abpräparieren bzw. abziehen. Der obere und untere Pol der Cyste hängen in der Gegend des Zentralkanals fest. Die Cyste hat die Größe eines halben kleinen Fingers. **Histologisch:** Die Cystenwand besteht aus kollagenem Bindegewebe, eine epithelische Innenbekleidung findet sich nicht. Arachnoidealcyste.

**Fall 7 (II/51).** Georg R., geboren 26. 5. 05. *Carcinommetastase in Höhe des 6. BWK.* Seit 5 Jahren Schmerzen im Rücken, die in die Gegend der Rippenbogen und des Oberbauchs ausstrahlen und mehrere Tage dauerten. Etwa 14 Tage vor der Aufnahme pelziges Gefühl in der Höhe der Rippenbogen, das sich im Verlaufe von 2—3 Tagen in die Beine und bis in die Zehen erstreckt. Gleichzeitig kam es zu einer von oben nach unten fortschreitenden Lähmung der Beine. Seit 4 Tagen Retention des Urins.

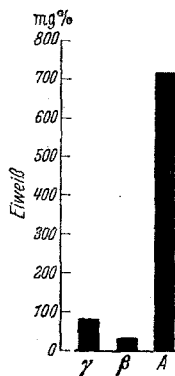


Abb. 6 (Fall 4 (II/44)).

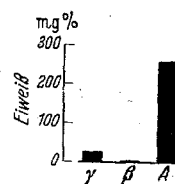


Abb. 7. Fall 5 (II/59).

**Neurologisch:** Schlanke Paraplegie beider Beine mit Reflexverlust, Fehlen der BDR. Hypästhesie für alle Qualitäten von Th VIII abwärts. **Liquor:** 2/3 Zellen, Gesamteiweiß 7,0, Globuline 2,2, Albumine 4,8, leicht xanthochrom, Mastixkurve I, II, III, V, VII, IX, X, X, IX, VI. **Röntgenologisch:** Totalstop in der Höhe des 6. BWK. **Histologisch:** Bösartiger, epithelialer Tumor vom Aussehen eines undifferenzierten Pflasterepithelkrebses.

**Fall 8 (II/31).** Josef St., geboren 18. 9. 06. **Hoden-Sarkometastase in der Höhe des 8. BWK.** Im Frühjahr 1940 Entfernung eines rechtsseitigen durch histologische Untersuchung diagnostisch gesicherten Hodensarkoms. Im Dezember 1942 Schmerzen in der rechten Leistengegend, die bald wieder verschwanden. Anfang 1943 wiederum Schmerzen in der rechten Leistengegend, die 3 Monate dauerten und dann wieder verschwanden. Anfang August 1943 Rippenfellentzündung mit Erguß links, der punktiert wurde. 8 Tage nach der Punktion sehr heftige Schmerzen in der Lendenwirbelsäule und nach einigen Wochen wieder Schmerzen in der rechten

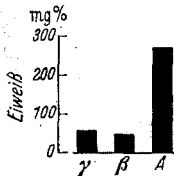


Abb. 8. Fall 7  
(II/51).

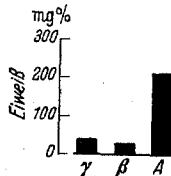


Abb. 9. Fall 9  
(II/26).

Leiste. Anfang November 1943 plötzliche Lähmung des rechten Beines. 3 Tage später auch Lähmung des linken Beines. Zugleich vorübergehende Störung des Wasserlassens. Seit der Lähmung leichte Schmerzen im Rücken und zuckendes Reißen in beiden Beinen.

**Neurologisch:** Vollkommene Lähmung beider Beine. Gesteigerte Reflexe. Mendel-Bechterew und Rossolimo beiderseits positiv. Wechselnder Tonus der

unteren Extremitäten. Obere Bauchdeckenreflexe auslösbar, die übrigen fehlen. Hypästhesie von Th X abwärts. **Röntgenologisch:** Totalstop in der Höhe des 8. BWK. Auf den Leeraufnahmen am Knochen nichts sicher Krankhaftes. **Liquor:** 0/3 Zellen, Gesamteiweiß 31. Durchführung einer Röntgentiefenbestrahlung.

**Fall 9 (II/26).** Josef M., geboren 30. 11. 07. **Destruierender Knochenprozeß (maligner Tumor) der oberen Brustwirbelsäule mit Totalkompression des Rückenmarks in der Höhe des 2. BWK.** Früher immer gesund. Seit Dezember 1941 ringförmiges Gefühl um die Brust, seit Ende Februar 1943 zunehmende Schwäche in den Beinen. Im April 1943 Blasen- und Mastdarmstörungen. Im Laufe der letzten Monate zunehmende Schwäche in den Beinen bis zur völligen Lähmung. Taubes Gefühl, langsam aufsteigend bis in die Höhe der Brustwarzen.

**Neurologisch:** Vollkommene Lähmung aller Bauchmuskeln. Bauchdeckenreflexe fehlen. Spastische Paraparese beider Beine. Spontanklonus und Babinski. Massenreflexe. Pseudospontanbewegungen. Aufhebung des Lagegefühls. Hypästhesie von Th IV abwärts. Hyperpathie im Gebiet von Th II und III. Ischuria paradoxa. Spontaner Abgang von Stuhl. **Röntgenologisch:** Schwere Knochenveränderungen am 4. BWK., der verschmälert und strukturlos verdichtet ist. Auch der Bogen des 3. BWK zeigt ähnliche Verdichtungen, ebenso dessen Körper. An der 3. und 4. Rippe rechts schwere Veränderungen. Die Gelenkverbindungen zur BWS sind nicht mehr zu erkennen. Die Knochenstruktur ist ganz verwaschen, zum Teil aufgeheilt zum Teil verdichtet. Jodipinstop in der Höhe des 2. BWK. **Liquor:** 4/3 Zellen, Gesamteiweiß 14,8, Globuline 2,8, Albumine 12,0, leicht xanthochrom, Mastixkurve II, III, IV, VI, VIII, IX, VII, VI, III. **Obduktion:** Vom Knochen ausgehende Geschwulst des 3. und 4. Brustwirbels mit Einengung des Wirbelkanals und Druckatrophie des Rückenmarks. Eitrige Cystitis. Bronchopneumonie der linken Lunge und des rechten Unterlappens mit frischer fibrinös-eitriger Pleuritis. **Histologisch:** Zellreiches Spindelzellensarkom.



Die vorliegenden Ergebnisse sind in Tabelle I zusammengefaßt, die zugleich eine Übersicht über die gemessenen Wanderungsgeschwindigkeiten der kataphoretisch gefundenen Eiweißkörper gibt.

Was zunächst die *Art* dieser Proteine angeht, so wurde in *allen* Fällen *Albumin* mit den elektrochemischen Kriterien des Serumalbumins gefunden. Die Schwankungen der gemessenen Werte sind nicht größer als beim Serumalbumin. Wir können hier auf die Tabelle 4 unserer ersten Mitteilung verweisen. Bei Fall II/23 ist die Wanderungsgeschwindigkeit deutlich erhöht wegen der niederen Eiweißkonzentration, wie es auch theoretisch durch die Theorie von *Debye-Hückel* gefordert wird. In dem einzigen Liquor, der  $\alpha$ -*Globulin* enthielt (I/118), zeigt dieses Protein normale Geschwindigkeit. Es kann also kein Zweifel daran bestehen, daß es sich hier wirklich um diesen Körper handelt. Etwas anders liegen die Verhältnisse beim  $\beta$ -*Globulin*. In den Liquores: I/118, II/44, II/51 und II/26 kann dieses Protein mit Sicherheit diagnostiziert werden. Bei Fall II/59 findet sich eine Substanz mit der Wanderungsgeschwindigkeit  $2,6 \times 10^{-5}$ , deren Konzentration aber so niedrig ist, daß die Richtigkeit der Messung zweifelhaft erscheint. In der Rückenmarkflüssigkeit II/58 jedoch ergab die Kataphorese ein Protein ebenfalls mit einer ähnlichen Zahl ( $2,4 \times 10^{-5}$ ) bei einer für die Messung ausreichenden Konzentration. Die Wanderungsgeschwindigkeit liegt also zwischen der des  $\beta$ - und der des  $\gamma$ -Globulins. Falls es sich nicht um einen Meßfehler handelt, wäre an *Fibrinogen* zu denken, dessen elektrochemische Eigenschaften zwischen denen des  $\beta$ - und  $\gamma$ -Globulins stehen. Das  $\gamma$ -Globulin war wiederum in *allen* Fällen eindeutig vorhanden. *Niemals konnten serumfremde Eiweißkörper festgestellt werden.*

Bezüglich der *quantitativen Zusammensetzung* des Gesamtproteins in den Liquores ist zunächst festzustellen, daß wie im normalen Serum das Albumin in allen Fällen die Globuline bei weitem überwiegt. Einige der Liquores verhalten sich wie verdünnte Sera und haben auch einen ähnlichen Globulin-Albuminquotienten, der nach unseren Messungen im normalen Blutserum zwischen 0,2 und 0,5 liegt (Fall II/58, II/51 und II/26). Bei anderen ist aber der Quotient deutlich niedriger als im Serum (II/60, II/14 und II/5a), in einem Fall (II/31) so niedrig, daß die Globuline trotz ausreichender Gesamtkonzentration überhaupt nicht mehr bestimmt werden konnten. Der Liquor enthält also fast ausschließlich Albumin. Es sei noch nachdrücklich darauf hingewiesen, daß die durch Salzfällung bestimmten Globulin-Albumin-Quotienten nur teilweise mit den kataphoretisch gewonnenen Ziffern übereinstimmen. So wies der Liquor II/44 einen Quotient von 0,6 mit Ammonsulfat auf, während kataphoretisch die Ziffer 0,19 gewonnen wurde, die sicher richtig ist. *Es wurde schon in der ersten Mitteilung erwähnt, daß durch Ammonsulfatfällung keine exakte Trennung der Albumine von den Globulinen möglich ist und erhebliche Fehler entstehen können.*

Tabelle 1. Übersicht über die

Nr.	Diagnose	Eiweißkonzentration in mg%				
		Ge-samt	Al-bumin	$\alpha$ -Glo-bulin	$\beta$ -Glo-bulin	$\gamma$ -Glo-bulin
II/58	Neurinom in Höhe des 9. BWK.	290	224	—	21,5	44,7
II/60	Neurinom in Höhe des 2. BWK.	210	184	—	11,0	14,0
I/118	Neurinom in Höhe des 9. BWK.	875	—	—	—	—
II/44	Neurofibrom der Cauda	825	715	—	34	79
II/59	<i>Recklinghausensche</i> Erkrankung. Neurofibrom der Cauda	290	257	—	7	26,7
II/23	Intramedulläre Arachnoidealeyste des Halsmarkes	68	—	—	—	—
II/51	Carcinommetastase in Höhes des 6. BWK.	375	271	—	52	55
II/31	Hoden-Sarkommetastase in Höhe des 8. BWK.	200	200	—	—	—
II/26	Knochensarkom der oberen Brust- wirbelsäule	299	212	—	35	42

Das Verhältnis  $\beta$ -Globulin :  $\gamma$ -Globulin ist bei den Liquores mit *Froin*-schen Syndrom wie im Serum schwankend. In allen Fällen überwiegte das  $\gamma$ -Globulin den  $\beta$ -Körper; das ist im Serum auch das gewöhnliche. Immerhin liegt der  $\beta$  :  $\gamma$ -Quotient bei Fall II/51 in der Nähe von 1,0, ebenso bei Fall II/60. Im Serum kommen derartige Quotienten ebenfalls vor (Tabelle 3 unserer ersten Mitteilung), manchmal ist hier sogar das  $\beta$ -Globulin quantitativ stärker vertreten, so daß der Quotient über 1,0 zu liegen kommt.

Die Farbstoffe, die oft beim *Froin*schen Syndrom auftreten, sollen in einer besonderen Studie eingehender behandelt werden. Hier sei nur erwähnt, daß die Xanthochromie mit dem Albumin zu wandern scheint. Nach *Bennhold* ist im Serum das Bilirubin an das Albumin adsorbiert und läuft im elektrischen Feld mit diesem. In der Tat konnte auch beim *Froin*schen Syndrom festgestellt werden, daß die gelbe Farbe anscheinend zum größten Teil aus Bilirubin besteht, das eine schöne Diazoreaktion gibt, falls man frisch untersucht.

#### b) Hirngeschwülste.

Wie eingangs schon gesagt wurde, stellt unser Material eine Auslese nach hohen Gesamteiweißwerten dar.

Fall 10 (II/50). Eleonora W., geboren 4. 1. 09. *Acusticusneurinom links*. Seit ungefähr 3 Jahren Kopfschmerzen, die stundenlang anhielten. Kein Brechreiz oder

## Eiweißkörper bei Rückenmarktumoren.

Wanderungsgeschwindigkeit in $\text{cm}^2 \times \text{sec.}^{-1} \times \text{Volt}^{-1} \times 10^6$				Bemerkungen
Al- bumin	$\alpha$ -Glo- bulin	$\beta$ -Glo- bulin	$\gamma$ -Glo- bulin	
7,7	—	2,4?	0,7	Liquor 1 : 5 verdünnt, Stromquelle nicht stabilisiert. Keine quantitative Auswertung.
8,6	—	—	—	
7,4	5,6	4,4	1,4	
8,2	—	4,4	0,15	
7,6	—	(2,6?)	0,36	
9,3	—	—	—	Liquor 1 : 3 verdünnt. Stromquelle nicht stabilisiert.
8,0	—	4,2	0,0	
7,8	—	—	—	Globulin nur in Spuren vorhanden.
7,4	—	4,0	0,53	Stromquelle nicht stabilisiert.

Erbrechen. Etwas später Nachlassen der Hörfähigkeit links. Seit Ostern 1943 Zunahme der Kopfschmerzen, meist im Hinterkopf und Nacken, zeitweise Torkeln beim Gehen mit Gangabweichung nach rechts. Seit einigen Monaten Hörfähigkeit links erloschen, gleichzeitig Nachlassen der Sehkraft beider Augen. Seit etwa 2 Jahren sei die ganze linke Gesichtshälfte pelzig einschließlich der linken Zungenhälfte.

*Neurologisch:* Doppelseitige Stauungspapille von 2—3 Dioptrien. Beim Blick nach links grobschlägiger, nach rechts feinschlägiger Nystagmus. Hypästhesie der ganzen linken Gesichts- und Zungenhälfte. Facialiskontraktur links. Völlige Taubheit links. Erhebliche quantitative Herabsetzung der Vestibularisierbarkeit links. Übrige Hirnnerven o. B. Zeigefingernasenversuch und Kniehakenversuch zielunsicher. Romberg positiv. Gang mit geschlossenen Augen schwankend, torkelnd, ataktisch. Wirkt organisch wesensverändert. Zeitweise schwer besinnlich.

*Röntgenologisch:* Deutliche Erweiterung des Porus acusticus internus links bei Aufnahme in der Projektion nach *Stenvers*. *Liquor:* 3/3 Zellen, Gesamteiweiß 3,5, Globuline 1,8, Albumine 1,7, Mastixkurve IX, X, XI, XII, VIII, IV, II, I. *Operation* (1. 2. 44): Typische Freilegung. Derbes Neurinom im Brückenwinkel, das durch Auslöffen verkleinert wird. *Histologisch:* Typisches Neurinom.

*Fall 11 (II/47), Anna B., geboren 14. 3. 95, Acusticusneurinom rechts.* Seit Jahren Kopfschmerzen, die sich seit Beginn dieses Jahres erheblich verstärkt haben. Im Jahre 1939 zwei ungeklärte Anfälle. Seit 2 Jahren zunehmende Ertaubung rechts. Seit 6 Wochen Sausen im ganzen Kopf, verstärkter Schwindel, Unsicherheit beim Gehen; weicht beim Gehen nach rechts ab. Seit einigen Monaten pelziges Gefühl in der rechten Gesichtseite und Abnahme des Sehvermögens.

*Neurologisch:* Doppelseitige Stauungspapille. Cornealreflexe rechts abgeschwächt. Hypästhesie im Gebiet des Trigeminus rechts. Mimische Facialisschwäche rechts. Innenohrschwerhörigkeit rechts. Vestibularisierbarkeit quantitativ herabgesetzt. Gangabweichung nach rechts. Breitbeiniger unsicherer Gang. *Röntgenologisch:* Beginnende Drucksella. Erweiterung des Porus acusticus rechts bei den Aufnahmen

in der Projektion nach *Stenvers*. *Liquor*: Zellzahl 4/3, Gesamteiweiß 22,0, Globuline 5,0, Albumine 17,0, deutlich xanthochrom. Absetzung eines feinen Gerinnsels. Mastixkurve XI, XII, VI. *Operation* (22. 2. 44): Typische Operation, Auslöfflung eines fast kleinhühnereigroßen Neurinoms. *Histologisch*: Typisches Neurinom.

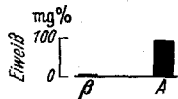


Abb. 10. Fall 10.  
(II/50)

*Fall 12 (II/53)*. Katharina H., geboren 22. 9. 99. *Parasagittales Meningeom im mittleren Sinusdrütel rechts*. Seit der Jugend migräneartige Kopfschmerzen mit Erbrechen. Seit 2½ Jahren dauernde Kopfschmerzen über der rechten Kopfseite, gleichzeitig Gefühl der Unsicherheit beim Gehen. Seit einigen Monaten gehäuftes Erbrechen.

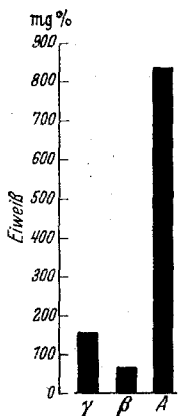


Abb. 11. Fall 11  
(II/47).

*Neurologisch*: Leichte linksseitige Hemiparese, geringe Gangunsicherheit, sonst o. B. *Röntgenologisch*: Schwere Zerstörung der hinteren Sattellehne mit erweitertem Sellaeingang. Ventrikulographie: Verlagerung beider Seitenkammern zusammen mit der dritten Hirnkammer nach links. Die linke Seitenkammer enthält nur wenig Luft und erscheint in frontaler Richtung spaltförmig eingengt; die rechte ist hydrocephal erweitert, im Bereich der Pars centralis deutlich in der Richtung von oben nach unten eingengt und basal verschoben. *Liquor*: 30/3 Zellen, Gesamteiweiß 3,8. *Operation*: Faustgroßer Tumor, der gut abgrenzbar ist und an der Falx cerebri festsetzt. *Histologisch*: Typisches Meningeom.

*Fall 13 (II/27)*. Josef J., geboren 10. 5. 24. *Glioblastoma multiforme der Stammganglien rechts*. Wurde an 6. 12. 43 in erheblich bewußtseinsgetrübtem Zustand aufgenommen. Vorgeschichte konnte nicht erhoben werden.

*Neurologisch*: Linksseitige offenbar zentrale Facialislähmung neben einer mäßigen Parese im linken Arm und Bein. Stauungspapille beiderseits, links mehr als rechts. Tod am übernächsten Tag. *Liquor*: 0/3 Zellen, Gesamteiweiß 5,0, Globuline 1,0, Albumine 4,0. Mastixkurve II, III, VII, IX, VIII, III, II, I. *Obduktion*: Im Bereich der rechten inneren Kapsel findet sich eine grauviolette Geschwulstmasse. Das umgebende Gewebe, insbesondere der rechte Linsenkern, der Kopf des Schwanzkerns und des Marklagers des Stirnhirns sind ödematös verändert. Zwischen Hypophysenstiel und Brücke findet sich ebenfalls eine zehnpfennigstückgroße tumorartig veränderte Stelle. Bei einem Längsschnitt durch das Mittelhirn zeigt sich, daß das Gewebe hier in etwa Haselnußgröße auch in derselben Weise verändert ist und

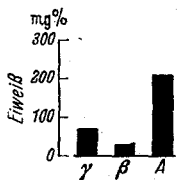


Abb. 12. Fall 12  
(II/53).

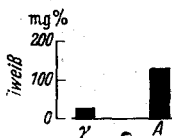


Abb. 13. Fall 13  
(II/27).

den Sehnerven hinter seiner Kreuzung förmlich einmauert. *Anatomische Diagnose*: Glioblastoma multiforme im Bereich des 3. Ventrikels und der rechten inneren Kapsel mit hochgradigem terminalem Ödem der Umgebung. Otitis media rechts. Beginnende Bronchopneumonie. Herabgesetzter Allgemeinzustand.

*Fall 14 (II/43)*. Rolf J., geboren 4. 1. 24. *Glioblastoma multiforme der mediobasalen Hirnabschnitte*. Im Jahre 1935 schwere

Gehirnerschütterung mit eintägiger Bewußtlosigkeit. Im November 1941 nachts heftige Anfälle von Kopfschmerzen in der Stirn, verbunden mit Erbrechen. Seit dieser Zeit Herabminderung des Sehvermögens.

*Neurologisch*: Nasal leicht verwaschene Grenzen der Papille. Beginnende Stauungspapille? Sonst kein sicher krankhafter Befund. *Röntgenologisch*: Bei der Encephalographie symmetrischer Hydrocephalus der beiden Seitenkammern. Ein großes

Cavum septi pellucidi und Cavum Vergae sind luftgefüllt. Weder die Basaleysterne noch der 3. Ventrikel enthalten Luft. Am Morgen nach der Encephalographie plötzlicher Tod. *Liquor*: 96/3 Zellen, Gesamteiweiß 3,9, Globuline 1,2, Albumine 2,7, Mastixkurve I, V, IV, III, II, I. *Obduktion*: Schwere allgemeine Hirnschwellung. Seitengleicher Hydrocephalus. Das breite Cavum septi pellucidi und das Cavum Vergae kommunizieren durch einige große, offenbar künstlich entstandene Öffnungen mit den Seitenkammern. Auf Frontalschnitten sieht man einen großen bunten Tumor, der an der Schädelbasis zwischen Chiasma und Brücke beginnt und sich von hier aus genau in der Mitte nach oben in die zentralnervöse Substanz entwickelt. Die Geschwulst reicht bis zum Boden der Septum pellucidum-Cyste. *Anatomische Diagnose*: Glioblastoma multiforme.

*Fall 15 (II/21)*. Josef M., geboren 5. 9. 89. *Glioblastoma multiforme des Balkens*. Seit  $\frac{1}{2}$  Jahr starke Müdigkeit. Vor 10 Tagen gestürzt, konnte sich allein nicht mehr aufheffen. Einige Tage später der gleiche Zustand, war anschließend zeitweise wirr und desorientiert. Klagte über Kopfschmerzen, erbrach einige Male.

*Neurologisch*: Schwerbenommener Kranker, kann keine verwertbaren Angaben machen. Augenhintergrund beiderseits o. B. Links positiver Oppenheim, sonst kein sicher krankhafter Befund. *Encephalographie*: Großer Füllungsdefekt in der Pars centralis, der durch Tumormassen bedingt

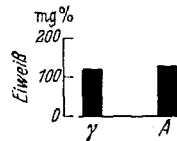


Abb. 14. Fall 16 (II/20).

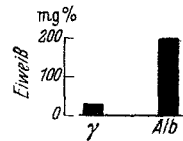


Abb. 15. Fall 16 (II/64).

ist. Nach dem Encephalogramm handelt es sich um einen großen zentralen Tumor, der von der Gegend des Fornix ausgeht und von hier in beide Seitenkammern hineinwächst. Tod unter Verschlechterung des Allgemeinzustandes. *Liquor*: Am 14. 9. 43 (lumbal): 359/3 Zellen, Gesamteiweiß 18,8, Globuline 3,1, Albumine 15,7, xanthochrom, Mastixkurve I, II, III, IV, VI, VIII, IX, VIII, V, III. Am 18. 9. 43 (suboccipital): Gesamteiweiß 16,1, Globuline 2,8, Albumine 13,3, Mastixkurve I, II, III, VI, VII, VI, IV, III. *Sektion*: Erhebliche allgemeine seitengleiche Hirnschwellung. Bei Flachschnitten großes Glioblastom, vom Balken ausgehend, das die beiden Seitenventrikel im zentralen Teil fast vollkommen ausfüllt. Der Tumor selbst ist von zahlreichen Blutungen durchsetzt. Xanthochrome, rostbraune Verfärbung der Ventrikelwände. *Anatomische Diagnose*: Glioblastoma multiforme.

*Fall 16 (II/20)*. Rudolph P., geboren 21. 9. 17. *Glioblastoma multiforme des linken Stirnhirns*. Früher immer gesund. Seit April 1943 Kopfschmerzen, etwas später Sehverschlechterung beiderseits mit Schleier und Verdunkelungserscheinungen vor beiden Augen. Zugleich Abnahme des Hörvermögens.

*Neurologisch*: Innenohrschwerhörigkeit links mehr als rechts. Doppelseitige Stauungspapille rechts 3,5, links 3,0 Dioptrien Prominenz. Sonst o. B. *Ventrikulographie*: Hochgradiger doppelseitiger Hydrocephalus. Der 3. Ventrikel ist etwas nach rechts verschoben und schräg gestellt. Kleiner Füllungsdefekt im vorderen und medialen Abschnitt des linken Vorderhornes. Die Stammganglien auf der hinterhaupt-anliegenden halbschrägen Aufnahme zeigen links eine wesentlich verwischene Zeichnung als rechts. Die Bilder sprechen für einen Tumor der linksseitigen Stammganglien mit einem ungewöhnlich hochgradigen Hydrocephalus internus. *Liquor*: Am 14. 7. 43 (Ventrikelliquor): 2/3 Zellen, Gesamteiweiß 7,3, Globuline 2,0, Albumine 5,3, Mastixkurve VI, IX, X, X, X, IX, VIII, V, III. Am 31. 8. 43 (lumbal): 4800/3 Zellen, Gesamteiweiß 10,0, Globuline 2,0, Albumine 8,0, Mastixkurve II, III, IV, VI, VIII, IX, VI, III, I. — *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Fast hühner-eigroßes, ausgedehnt hämorrhagisch erweichtes Glioblastoma multiforme im Mark des linken Stirnhirns. Vollständige Substitution des linken Vorderhorns durch die Geschwulst und Verdrängung des Nucleus caudatus nach rückwärts. Verschluss

des linken Foramen Monroi. Verdrängung und Einengung des rechten Foramen Monroi. Erweiterung der Seitenventrikel, insbesondere des linken Hinterhornes. Zeichen erheblichen Hirndruckes.

*Fall 17 (II/48).* Martin M., geboren 26. 8. 15. *Cystisches Astrocytom des linken Parietalhirnes.* Früher immer gesund. Seit Beginn des Jahres 1943 Kopfschmerzen zunächst über der Stirn links. Erst seit 6 Wochen heftige Kopfschmerzen, die in den Nacken ausstrahlen. Seit Anfang Juli 1943 heftiges Erbrechen, ferner Unsicherheit beim Gehen. Gelegentlich Gefühl des Drehschwindels. Seit einer Woche wegen der Unsicherheit beim Gehen bettlägerig. Mitunter taubes Gefühl in der rechten Hand.

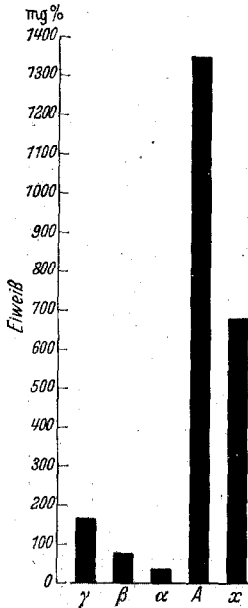


Abb. 16.  
Fall 17 (II/48). x Makro-  
molekularer Körper, der  
im Serum nicht  
vorkommt.

*Neurologisch:* Gang unsicher, nach beiden Seiten taumelnd. Doppelseitige Stauungspapille. *Röntgenologisch:* Vermehrung der Impressiones digitatae. *Ventrikulographie:* Auf der linken Seite werden 40 ccm dunkelgelbe Cystenflüssigkeit entleert. Auf der rechten Seite wird die Kammer punktiert. Die rechte Seitenkammer ist nicht sicher gefüllt. Die linke Seitenkammer ist klein und nach der rechten Seite verlagert, hinten sehr stark basal verschoben. In den lateralen und oberen Abschnitten des linken Scheitellhirns erkennt man eine kleinapfelgroße, ziemlich glattrandig begrenzte luftgefüllte Cyste. *Operation:* Osteoplastische Freilegung der linken Parietalgegend. Punktion der Cyste, dann Eröffnung und Auslösung der Cystenwand in toto. *Histologisch:* Astrocytoma fibrillare.

*Fall 18 (II/16).* Martin P., geboren 3. 11. 07. *Multiples cystisches Astrocytom des linken Scheitellappens und des linken Stirnlappens.* Seit Juni 1943 Kopfschmerzen, Brechreiz mit Erbrechen und Schwindelgefühl. Die Kopfschmerzen werden hauptsächlich in den Hinterkopf lokalisiert. Zu gleicher Zeit Nachlassen des Sehvermögens.

*Neurologisch:* Zentrale Facialisparese rechts, Herabsetzung des Geruchsvermögens links. Doppelseitige Stauungspapille. Unsicherer uncharakteristischer Gang. Allgemeine psychische Verlangsamung. *Ventrikulographie:* Bei der Punktion der beiden Hinterhörner entleert sich links 5 ccm dunkelgelbe Flüssigkeit, dann nach leichter Verschiebung der Nadel Liquor. Beide Seitenkammern sind

erweitert und mit dem schräg gestellten 3. Ventrikel nach rechts verschoben. In der Tiefe des linken Scheitellhirns erkennt man eine luftgefüllte zweimarkstückgroße Cyste. *Operation:* Osteoplastische Trepanation über dem linken Scheitellappen. Bei Punktion gerät die Nadel in 5–6 cm Tiefe in eine mit gelblicher Flüssigkeit gefüllte Cyste. Die Hirnrinde wird bei liegender Nadel gespalten. Die Cyste ist nach Entleerung gut kirschgroß, sie wird exstirpiert. *Histologische Untersuchung:* Fibrilläres cystisches Astrocytom. Bei der am 8. 11. 43 erfolgten Obduktion fand sich ein zweites cystisches Astrocytom im Marklager des linken Stirnlappens.

*Fall 19 (II/45).* Walter Sch., geboren 30. 12. 03. *Angioma racemosum im Bereich der Arteria cerebri anterior.* Leidet seit 20 Jahren an migräneartigen Anfällen mit Kopfschmerzen, Flimmerskotom und pelzigem Gefühl in den Fingern und in der Zunge, ferner mit Sprachstörung. Die Anfälle dauerten  $\frac{1}{4}$  Stunde bis 2 Tage. Seit September 1943 Kopfschmerzen beim Niesen, Räuspern und Husten. Am 25. 11. 43 plötzliche Bewußtlosigkeit. Am Morgen des nächsten Tages hellte sich das Bewußtsein auf, Sch. war aber korsakoffähnlich desorientiert, hatte keinerlei Erinnerung für seinen komatösen Zustand. Er füllte die Gedächtnislücke mit Konfabulationen

aus. Im Laufe der nächsten Tage besserte sich der Zustand, die psychischen Störungen gingen zurück.

**Neurologisch** o. B. Bei der Aufnahme fanden sich deutliche psychische Störungen im Sinne einer eigenartigen Indolenz und Ungeniertheit. **Röntgenologisch:** Tumor in der Gegend des Septum pellucidum. Der Tumor wächst von dieser Stelle aus vorwiegend nach der rechten Seite herüber und bricht in das rechte Vorderhorn ein. **Liquor:** Am 7. 12. 43 (suboccipital): blutig und xanthochrom, 184/3 Zellen, Gesamteiweiß 1,1, Globuline 0,3, Albumine 0,8, Mastixkurve normal. Am 19. 12. 43 (lumbal) sehr bluthaltig und xanthochrom. Zellen nicht zählbar, Gesamteiweiß 30,0, Globuline 13,0, Albumine 17,0. Mastixkurve II, III, IV, VI, VIII, X, XI, XI, VI. — **Obduktion:** Angioma racemosum im Bereich der Arteria cerebri anterior. Ausbildung eines konglomerierten, etwa taubeneigroßen Hämatoms im basalen Sulcus zwischen den beiden Stirnlappen, dem Rostrum corporis callosi und dem Septum pellucidum. Verlauf von mehreren, teils dickwandigen Gefäßen (Arterien) mit fast lumenverschließenden Hyperplasien der Intima innerhalb der geronnenen Blutmassen. Frischer Einbruch einer Blutung in den Seitenventrikel. Ausfüllung

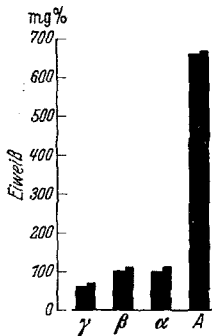


Abb. 17. Fall 18 (II/16).

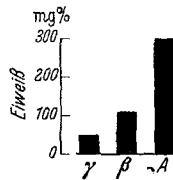


Abb. 18. Fall 19 (II/45).

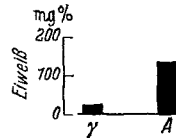


Abb. 19. Fall 21 (II/46).

des linken Seitenventrikels, des 3. Ventrikels und des Aquäduktes, sowie des 4. Ventrikels mit geronnenen Blutmassen. Frische Blutungen im Bereich des Balkens mit Übergreifen der Blutung auf das Marklager des linken Stirnlappens. Ausgedehnte flächenförmige Blutungen in den weichen Hirnhäuten sowie zwischen Durainnenfläche und Arachnoidea, im Bereich aller Schädelgruben vor allem links.

**Fall 20 (II/30).** Herbert U., geboren 10. I. 14. **Craniopharyngeom.** Seit Sommer 1940 Zunahme des Körpergewichtes, im Frühjahr 1941 zum ersten Male heftige Kopfschmerzen. Später einmal Ohnmachtsanfall. Seit Oktober 1941 Sehstörungen (Flimmern und Schleier) vor den Augen, seit wenigen Tagen Gesichtsfeldeinschränkung. Seit einem Jahr Potenzstörungen. Die Haut wurde spröder und trockener.

**Neurologisch:** Sehschärfe rechts 5/5, links 5/10. Gesichtsfeld rechts deutliche Einsparung temporal für rot, weiß normal. Links temporale Hemianopsie einschließlich der Macula. Fundus: beiderseits leichte temporale Abblassung der Papille. Adipositas mäßigen Grades, trockene pastöse Haut, sonst o. B. **Röntgenologisch:** Erweiterung des Sellaeingangs, Vergrößerung und Schalenform der Sella. Encephalographie: Füllungsdefekt in den mittleren und vorderen Partien des 3. Ventrikels, Hochhebung und Auseinanderdrängung des Vorderhornes. **Liquor:** 95/3 Zellen, Gesamteiweiß 16,0, Mastixkurve I, I, I, I, I, I, II, V, VII, IX. **Operation:** Großer suprasellärer Tumor, der bei Punktion eine zähe gelbe Flüssigkeit ergibt. Excision eines Wandstücks der Cyste.

**Fall 21 (II/46).** Anna G., geboren am 28. 7. 04. **Basomedialer Tumor der linken mittleren Schädelgrube** (operativ nicht bestätigt). Seit Ende Oktober 1943 Kopfschmerzen. Gelegentlich Verschwommensehen, manchmal auch Doppeltsehen. Seit Oktober 1943 Erweiterung der linken Pupille und Schiefstellung des Mundes.

Tabelle 2. Übersicht über die

Nr.	Diagnose	Eiweißkonzentration in mg-%				
		Ge-samt	Al-bumin	$\alpha$ -Glo-bulin	$\beta$ -Glo-bulin	$\gamma$ -Glo-bulin
II/50	Acusticusneurinom links	96	92	—	4	—
II/47	Acusticusneurinom rechts	1065	835	—	66	155
II/53	Parasagittales Meningeom (mittleres Sinusdrittel rechts)	300	204	—	22	73
II/27	Glioblastoma multiforme der Stammganglien rechts	151	130	—	—	21
II/43	Glioblastoma multiforme der medio-basalen Hirnabschnitte	96	96	—	—	—
II/21	Glioblastoma multiforme des Balkens	125	—	—	—	—
II/20	Glioblastom des linken Stirnhirns	250	131	—	—	119
II/64	gleicher Fall wie II/20	228	198	—	—	31
II/48	Cystisches Astrocytom des linken Parietalhirns	2313	1352	37,7	74,1	165
II/16	Multiple cystische Astrocytome des linken Scheitel- und Stirnlappens	936	664	104	104	65
II/45	Angioma racemosum im Bereich der Arteria cerebri anterior	451	298	—	108	45
II/30	Craniopharyngeom	178	178	—	—	—
II/46	Basomedialer Tumor der mittleren Schädelgrube rechts	151	124	—	—	25
II/77	Schlafenlappentumor rechts	212	—	—	—	—

*Neurologisch:* Mimische Facialisschwäche rechts. Augenhintergrund normal, sonst o. B. *Röntgenologisch:* Encephalographie. Beide Vorderhörner sind leicht aber doch deutlich nach der rechten Seite verlagert, so daß das Septum pellucidum, welches annähernd senkrecht steht, etwas rechts neben der Mittellinie liegt. Der Boden des linken Vorderhorns scheint auf der a. p.-Aufnahme etwas höher zu stehen als der Boden des rechten. Sonst ist an den Seitenkammern nichts Besonderes zu erkennen mit Ausnahme eines geringen Größenunterschiedes der linken Kammer gegenüber der rechten. Die Unterhörner zeigen nichts Pathologisches. Besonders auffallend sind die Veränderungen am 3. Ventrikel. Er ist sehr stark nach der rechten Seite herüber verschoben und zwar mit seinem Boden so, daß er auf der a. p.-Aufnahme eine Neigung von links medial nach rechts lateral zeigt. Die Subarachnoidalfüllung ist rechts ausgeprägter als links. Die Bilder sprechen im Zusammenhang mit dem klinischen Befund für einen basomedialen Tumor in der linken mittleren Schädelgrube. *Liquor:* Leicht xanthochrom, Gesamt-



## Eiweißkörper bei Hirntumoren.

Wanderungsgeschwindigkeit in $\text{cm}^2 \times \text{sec}^{-1} \times \text{Volt}^{-1} \times 10^5$				Bemerkungen
Al- bumin	$\alpha$ -Glo- bulin	$\beta$ -Glo- bulin	$\gamma$ -Glo- bulin	
8,3	—	3,9	—	Durch Ultrafiltration angereichert.
8,7	—	3,6	0,4	
9,5	—	5,2	0,2	
8,6	—	—	0,0	
9,4	—	—	—	Globulin nur in Spuren, Mengen- und Wanderungsgeschwindigkeit nicht bestimmbar.
8,9	—	4,6	?	Quantitative Auswertung und Bestimmung der Wanderungsgeschwindigkeit des $\gamma$ -Globulins wegen zu geringer Konzentration nicht möglich.
—	—	—	—	Wanderungsgeschwindigkeit wegen technischen Versehens nicht bestimmt.
8,5	—	—	0,1	Ein Eiweißkörper mit der Wanderungsgeschwindigkeit 10,7 in einer Menge von 684 mg-% wurde außerdem nachgewiesen.
8,5	4,6	3,1	0,4	
8,4	5,9	4,0	1,77	
8,3	—	—	0,15	Wanderungsgeschwindigkeit vom $\beta$ -Globulin nicht bestimmt.
8,3	—	—	—	Liquor verdünnt, Globuline nicht mehr darstellbar.
8,9	—	4,6	0,2	Liquor durch Ultrafiltration 1:2 eingeeengt. $\beta$ -Globulin in so geringer Menge, daß zwar die Wanderungsgeschwindigkeit gemessen, die Menge aber nicht bestimmt werden konnte.
9,0	—	—	—	

eiweiß 2,2, Globuline 1,0, Albumine 1,2, Mastixkurve I, III, V, VII, VI, III, II, I, I, I. Keine Operation.

*Fall 22 (II/77).* Xaver M., geboren 20. 5. 92. *Schlafenlappentumor rechts* (operativ nicht bestätigt). Seit Ende November 1943 Magenbeschwerden. Kurze Zeit später Schläfenkopfschmerzen rechts und Auftreten von Absencen. Wurde zunehmend rasch vergeßlich. Das Sehvermögen ließ nach.

*Neurologisch:* Rechte Pupille ist etwas enger als die linke. Die linke Pupille reagiert träge auf Licht, die rechte ist lichtstarr. Beide Pupillen reagieren unausgiebig auf Naheinstellung. Links homonyme Hemianopsie mit Aussparung der Macula. Stauungspapille von 3—4 Dioptrien. Ausgesprochenes Zwangsgreifen beiderseits. Leichte Bewußtseinstörung. Taumeliger Gang. *Röntgenologisch:* Ventrikulographie. Die linke Seitenkammer ist sehr stark erweitert und zusammen mit dem schräggestellten 3. Ventrikel und der rechten Seitenkammer weit nach links herüber verlagert. Das Septum pellucidum ist zur gesunden Seite geneigt und

bildet mit dem schräggestellten 3. Ventrikel einen nach der kranken Seite hin offenen Winkel. Der laterale obere Winkel des rechten Vorderhorns erscheint zugespitzt, sein lateraler Rand ist vermehrt konkav eingedellt. Man erkennt weiter eine sehr deutliche Verschiebung des rechten Unterhorns nach vorn oben (Seitenbild in Seitenlage) sowie nach medial (hinterhauptanliegende halb-schräge Aufnahme). Nach dem Ventrikulogramm handelt es sich um einen Schläfenlappentumor rechts mit ausgesprochen basomedialen Wachstum (Stammganglien). *Liquor*: Am 25. 1. 44:  $1/3$  Zellen, Gesamteiweiß 1,3, Quotient 1,6, Mastixkurve VI, VIII, X, XI, VIII, VII, IV, II, I, I. Wa.R. und MKR. II negativ. Am 25. 2. 44:  $17/3$  Zellen, Gesamteiweiß 3,0, Globuline 1,7, Albumine 1,3, Quotient 1,3. Mastixkurve VI, VIII, X, XI, VIII, VII, IV, II, I, I. Keine Operation.

Die Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die bei Hirntumoren gefundenen Ergebnisse. Es sind hier wieder die Wanderungsgeschwindigkeiten und die quantitativen Verhältnisse dargestellt.

Mit Ausnahme von Fall II/48 wurden ausschließlich Eiweißkörper beobachtet, deren Wanderungsgeschwindigkeiten innerhalb der Fehlergrenze mit denen der Serumproteine übereinstimmen. Bei Fall II/53 liegen die Werte für das  $\beta$ -Globulin relativ hoch. Da aber auch das Albumin sehr rasch wandert, ist es kaum zweifelhaft, daß es sich tatsächlich um diesen Körper und nicht um  $\alpha$ -Globulin handelt. Bei Fall II/48 liegen dagegen abnorme Verhältnisse vor. Zunächst wurde ein Eiweißkörper mit einer sehr hohen Wanderungsgeschwindigkeit ( $10,7 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \times \text{sec}^{-1} \times \text{Volt}^{-1}$ ) in reichlicher Menge gefunden, während das Albumin den normalen Wert von 8,5 zeigt. Das  $\alpha$ - und das  $\beta$ -Globulin wandern etwas langsam. Nach der ganzen Art des Schlierenbildes dürfte es sich aber trotz der vom Durchschnittswert relativ weit abweichenden Zahlen tatsächlich um diese Körper handeln. Der schnell wandernde hochmolekulare Körper — um einen solchen muß es sich handeln, weil der Liquor vorher gründlich audialysiert wurde — kommt mit Sicherheit *nicht* im Serum vor. Bei einer zweiten Cyste (II/16) wurde er nicht gefunden. Da nur kleine Liquormengen zur Verfügung standen, kann über die Natur dieses Körpers keine weitere Aussage gemacht werden. *Abgesehen von dieser Ausnahme konnten also auch bei Hirntumoren keine serumfremden Eiweißkörper festgestellt werden.*

Die *quantitative Zusammensetzung des Gehirntumorliquors* zeigt im allgemeinen das gleiche Verhalten wie die Cerebrospinalflüssigkeit der Rückenmarksgeschwülste. In allen Fällen überwiegt mengenmäßig das Albumin die Summe der Globuline. Der Globulin-Albuminquotient liegt, von einer Ausnahme abgesehen (II/20), wie im Serum unter 0,5, zum Teil ist er niedriger als im Serum gelegen. Der Fall II/20 stammt von einem Ventrikelliquor, der bluthaltig war. Es ist aber nicht ganz ausgeschlossen, daß ein Meßfehler vorliegt, da der gleiche Patient bei einer späteren Punktion einen niedrigen Quotienten von 0,15 hatte. Die Tabelle 3 vergleicht die kataphoretisch bestimmte Eiweißrelation mit den durch Ammonsulfat-

fällung gewonnenen Werten. Wieder ist die geringe Übereinstimmung bei manchen Fällen deutlich.

Über die pathologische Physiologie des xanthochromen Liquors bei Hirntumoren soll in einer gesonderten Studie berichtet werden.

Tabelle 3. Die Eiweißquotienten mit Ammonsulfat und kataphoretisch bestimmt.

Nr.	Diagnose	Ammonsulfat	kataphoretisch
II/50	Acusticusneurinom	1,00	0,04
II/47	„	0,30	0,30
II/53	Parasagittales Meningeom	—	0,50
II/27	Glioblastoma multiforme	0,25	0,20
II/43	„ „	0,40	niedrig
II/21	„ „	0,20	niedrig
II/20	„ „	0,30	0,90
II/64	gleicher Fall wie II/20	0,25	0,15
II/48	Astrocytom	—	0,20
II/16	„	—	0,40
II/45	Angioma racemosum	0,80	0,45
II/30	Craniopharyngeom	—	niedrig
II/46	Basomedialer Tumor der mittleren Schädelgrube	0,80	0,20
II/77	Schlafenlappentumor rechts	1,30	—

### C. Zur pathologischen Physiologie der Liquorveränderungen.

Die pathologisch-physiologische Deutung der Liquorveränderungen bei Geschwülsten des Zentralnervensystems bereitet heute noch gewisse Schwierigkeiten, wie aus den widersprechenden Ansichten der einzelnen auf diesem Gebiete tätigen Autoren hervorgeht (*Kafka, Bannwarth, Scheller, Sörgo* u. a.). Auch aus unseren mit einer ganz neuartigen Methode gewonnenen Befunden läßt sich kein lückenloses Bild über die Entstehung der Eiweißvermehrung im Liquor bei raumbeengenden Prozessen der Schädelhöhle und des Rückenmarkkanals gewinnen. Immerhin scheinen unsere Untersuchungen eine Teilfrage des ganzen Problemenkreises der Lösung nähergerückt zu haben, nämlich *die Frage nach der Herkunft der Eiweißkörper*. Von einer einzigen Ausnahme, die den Cysteninhalte eines Astrocytoms betrifft, abgesehen, fanden wir ausschließlich Proteine im Tumorliquor, welche die elektrochemischen Kriterien der *Serumeiweißkörper* zeigen. Auch in der erwähnten Cyste waren neben einer im elektrischen Feld schnell wandernden Substanz alle Serumproteine vertreten. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, daß die eiweißreiche Cerebrospinalflüssigkeit bei Geschwülsten des Zentralnervensystems in quanti-

tativer Hinsicht entweder eine serumähnliche Zusammensetzung zeigt oder daß das verhältnismäßige kleinemolekulare Albumin mengenmäßig besonders stark in Erscheinung tritt. *Der proteinreiche Tumorigliquor hat also im wesentlichen den Charakter eines Transsudates im Sinne der allgemeinen Pathologie.* Damit erhält die Beweisführung derjenigen Autoren eine starke Stütze, die den Eiweißreichtum des Liquors bei Geschwülsten des Zentralnervensystems auf capillare Transsudationsprozesse zurückführen. Hier ist in erster Linie *Bannwarth* zu nennen, der sich in mehreren Arbeiten bemüht hat, vorwiegend auf Grund klinischer Beobachtungen derartige Transsudationsvorgänge infolge von Kreislaufstörungen und Capillarschädigungen wahrscheinlich zu machen.

Die Abgabe von eiweißartigen Substanzen, die aus der Geschwulst selbst stammen, an den Liquor in nachweisbarer Menge, scheint demnach ein *seltenes* Ereignis zu sein. Hier liegen die Dinge nicht anders als bei den geformten Elementen, z. B. bei Echinococcushaken, den Cholesterinkrystallen, dem melanotischen Pigment bei Melanosarkomen. *Roeder* fand talgartige Stoffe im Liquor bei einer Dermoidcyste, die mit dem Ventrikelsystem in Verbindung stand. Wenn man berücksichtigt, wie selten ein derartiger Nachweis auch in einem Laboratorium mit großem Untersuchungsmaterial glückt, so ist es nicht auffallend, daß bei unseren Fällen nur einmal ein hochmolekularer Körper gefunden wurde, der mit Sicherheit *nicht* die Eigenschaften der Serumproteine zeigte. Er stammte von einem Astrocytom des Parietalhirns, dessen Cyste bei der Ventrikulographie entleert wurde. Dabei gelangte der Cysteninhalte in den Liquor. Über die Natur dieser Substanz lassen sich, wie schon erwähnt wurde, zur Zeit keine sicheren Aussagen machen. Es ist aber anzunehmen, daß es sich um ein aus dem Tumor selbst stammendes Produkt handelt, ähnlich wie es bei den talgartigen Substanzen der eben angeführten Dermoidcyste von *Roeder* der Fall war.

Die *Ursachen der Transsudation von Serum in den Liquor* bei Geschwülsten des Zentralnervensystems sind sicher nicht einheitlich. Es müssen überdies besondere Bedingungen vorliegen, damit es überhaupt zu einer Anreicherung von Eiweißkörpern im Liquor kommt, weil ein nicht kleiner Teil von Gehirntumoren eine normale oder praktisch normale Cerebrospinalflüssigkeit aufweist. Von einer befriedigenden Deutung *aller* dieser Verhältnisse sind wir noch entfernt, wie oben schon auseinandergesetzt wurde. Immerhin ergeben sich aus dem Schrifttum und aus unseren eigenen Untersuchungen heute schon wichtige Gesichtspunkte für die Entstehung der genannten Liquorveränderungen, so daß eine kurze Darstellung an dieser Stelle angezeigt ist.

Die Anreicherung von Eiweißkörpern, die aus den Capillaren stammen, in der Cerebrospinalflüssigkeit setzt zunächst als *allen Transsudationsvorgängen gemeinsamen Faktor eine Durchlässigkeit der Haargefäßwände*

für die Serumproteine voraus. Wir übersehen heute schon einigermaßen drei Momente, die ursächlich für die Eiweißdurchlässigkeit der Capillaren verantwortlich gemacht werden müssen:

1. *Pathologisch gebaute Capillaren des Tumors.* Bekanntlich sind keineswegs alle Haargefäße des Körpers unter normalen Bedingungen eiweißdicht. Nach Krogh lassen vor allem die Lebercapillaren reichlich Proteine durch. Diese Verhältnisse sind für den Eiweißstoffwechsel dieses Organs von besonderer Bedeutung. Der Organismus ist also in der Lage, derartige Haargefäße schon unter normalen Bedingungen aufzubauen. Nun haben neuere Studien über die Gefäße in Hirntumoren zeigen können, daß die Vascularisation dieser Geschwülste bemerkenswerte Besonderheiten aufweist. Bei der Gliomgruppe wurden von H. J. Scherer, später von Zülch, Bertha u. a. glomerulusartige Gefäßknäuel beschrieben, ferner unregelmäßige Capillarbildungen, die sich als dicker Filz in der Randzone zwischen Nekrosen und Tumorgewebe oder am Rand von Cysten erstrecken. Auch bei Meningeomen und beim Acusticusneurinom (Krücke<sup>1</sup>) konnten schwerste Gefäßveränderungen festgestellt werden. Die Annahme liegt durchaus nahe, daß diese pathologischen Gefäßbildungen auch mit einem veränderten Feinbau der Capillarmembranen einhergehen, der eine Eiweißundichtigkeit zur Folge hat. Auf diese Weise läßt sich die Transsudation von Serumeiweißkörpern in Cysten beim Astrocytom zwanglos erklären. Die glomerulusartigen Gefäßknäuel und die ausgebreiteten Capillarnetze in der Wand der Hohlräume wären demnach als die Spender der Blutproteine anzusehen, die dann durch künstlich gesetzte oder natürlich entstandene Kommunikationen mit den Liquorräumen in die Cerebrospinalflüssigkeit gelangen. Das letzte Beweisstück für diese Auffassung ist naturgemäß nur durch die Untersuchung des Feinbaues dieser Capillarmembranen selbst zu erbringen, wobei das Lichtmikroskop allerdings wegen seiner geringen Auflösungsfähigkeit kaum das entscheidende Untersuchungsmittel sein dürfte.

Bei den nichtcystischen Gliomen und bei den anderen soliden Tumoren liegen die Verhältnisse weit weniger übersichtlich als bei den cystischen. Gewiß wäre der beschriebene Mechanismus auch denkbar bei Geschwülsten, die mit ihrer Oberfläche zu den Liquorräumen Beziehungen haben. Für die fast pathognomonischen hohen Liquoreiweißwerte des Acusticusneurinoms nimmt Bannwarth einen Austritt von Serumeiweiß aus veränderten Tumorgefäßen an. Es handelt sich aber fast immer nur um verhältnismäßig kleine Capillargebiete, und es erscheint uns fraglich, ob sich die mitunter außerordentlichen Eiweißerhöhungen in der Lumbalflüssigkeit beim Acusticusneurinom auf diese Weise allein erklären lassen.

<sup>1</sup> Auf Anregung von Bannwarth (s. dort).

## 2. Pathologisch veränderte Capillaren infolge der Stauungshyperämie.

Es ist das Verdienst von *Bannwarth*, dieses ursächliche Moment für die Entstehung des eiweißreichen Tumorliquors eingehend analysiert zu haben. Wegen des durch die venöse Stauung erhöhten Capillardrucks verändert sich das Gefüge der normalen Capillarmembran in der Weise, daß sie Serumeiweiß durchläßt. Es ist dies eine alltägliche Erfahrung der allgemeinen Pathologie. Wahrscheinlich haben wir uns den Vorgang so vorzustellen, daß sich das Maschenwerk der die Membran aufbauenden Fadenmoleküle durch Sprengung von sog. *van der Waalschen* Bindungen infolge des erhöhten Innendrucks lockert. Durch die entstandenen Lücken treten die Eiweißkörper, bevorzugt das verhältnismäßig kleine Albuminmolekül hindurch. Derartige venöse Stauungen kommen bei Geschwülsten des Zentralnervensystems mit Sicherheit häufig vor und lassen sich bei der Operation unmittelbar beobachten. *Bannwarth* konnte diesen Mechanismus der Liquorveränderungen vor allem beim Rückenmarktumor und beim Meningeom überzeugend herausarbeiten. Gerade die Geschwülste des Spinalkanals führen bekanntlich konstant zu dem Syndrom von *Froin-Nonne*, das nach *Bannwarth* ein Stauungsstranssudat darstellt. Die von verschiedenen Autoren, namentlich von *Kafka* vorgetragene Erklärung, nämlich, daß das *Froinsche* Syndrom durch Kommunikationsunterbrechung der Liquorsäule des Spinalkanals und Flüssigkeitsresorption in dem abgeschnittenen Raum zustande käme, hat demgegenüber nicht die gleiche Überzeugungskraft. Zwar nimmt auch *Kafka* an, daß die Eiweißkörper des Sperrliquors aus dem Blut stammen. Die Anreicherung geschehe aber durch Transsudation „ex vacuo“, d. h. in den abgesperrten Raum hinein, aus dem der Liquor vorher resorbiert wurde. Eine solche Transsudation würde also gleich der kapillaren Stauung eine Durchlässigkeit der Capillarwand für Eiweißkörper voraussetzen, die bei der Hypothese von *Kafka* aber ganz unerklärt bleibt. Ob die Tatsache einer Kommunikationsunterbrechung der Liquorsäule ganz ohne Einfluß auf die Entstehung des *Froinschen* Syndroms ist, scheint uns andererseits unbewiesen zu sein. Eine solche Unterbrechung ohne Capillardurchlässigkeit für Eiweißkörper infolge einer Stauungshyperämie ruft allein jedenfalls keinen Tumorliquor hervor, wie die Fälle von Cysternenverquellung (*Bannwarth*) zeigen. Dagegen ist es nicht ausgeschlossen, daß infolge mangelhafter Resorptionen der transsudierten Eiweißkörper eine weitere Anreicherung dieser Substanzen entsteht und daß diese mangelhafte Resorption selbst wieder durch die fehlende Liquorzirkulation im abgesperrten Gebiet bedingt wird.

Ebenso können die Beobachtungen von *Sorgo*, der bei Tumoren mit schwersten venösen Stauungen normale Liquorbefunde fand, die Bedeutung der Capillarwandschädigung infolge venöser Stauungshyperämie nicht herabmindern. Wenn bei der Operation prall gefüllte und erweiterte, d. h. also anscheinend gestaute Venen in der Umgebung des Tumors fest-

gestellt werden, so ist ein Rückschluß auf die Druckverhältnisse in den mit den Liquorräumen in Zusammenhang stehenden Capillaren, auf die es allein ankommt, nicht ohne weiteres möglich. Überdies kann nach *Bannwarth* eine bestehende Hirnschwellung die Subarachnoidealräume so einengen, daß eine Transsudation in den freien Liquor aus den Gefäßen nicht mehr möglich ist.

3. *Pathologisch veränderte Capillaren infolge symptomatischer Entzündung.* Der Tumorliquor ist im allgemeinen trotz seines Eiweißreichtums zellarm. In einzelnen Fällen, so bei Meningealcarcinosen, bei gewissen zentralen Glioblastomen, besonders Balkengliomen, nach Tumorblutungen usw., können reichlich Zellen in der Spinalflüssigkeit erscheinen. Es liegt dann eine abakterielle symptomatische Entzündung bestimmter Bezirke des Zentralnervensystems bzw. seiner Hüllen im Sinne *Spielemeyers* vor (*Scharpf*).

Es ist sehr naheliegend, daß diese symptomatische Entzündung sich nicht nur auf den Durchtritt von geformten Elementen aus den Gefäßen beschränkt, sondern auch zu Exsudation von Eiweißkörpern Anlaß gibt, die sich dem Liquor beimengen. Auch hier geht wieder der Weg über eine Schädigung der Capillarwand mit erhöhter Permeabilität für Proteine des Serums.

Die drei genannten Faktoren überlagern sich in wechselndem Ausmaß und in einer Weise, die beim Einzelfall oft schwer zu übersehen ist. Der Stauungsstranssudation kommt dabei zweifellos die größte Bedeutung zu, wogegen der dritte Faktor, die symptomatische Entzündung, verhältnismäßig zurücktritt und nur bei besonderen Fällen bestimmter Hirntumoren eine Rolle zu spielen scheint.

Wenn auch die erhöhte Capillardurchlässigkeit für Eiweißkörper eine notwendige Bedingung für das Auftreten von Liquorveränderungen bei Geschwülsten des Zentralnervensystems ist, so erscheint es uns doch zweifelhaft, ob sich die mitunter außerordentlich hohen Eiweißkonzentrationen im Tumorliquor durch die Transsudation *allein* erklären lassen. Die Verhältnisse liegen hier anders als bei den entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. Es sind bei diesen Leiden meistens sehr große Capillargebiete entzündlich geschädigt, wie am Beispiel der Meningitiden deutlich wird. Auch bei normaler oder sogar erheblich erhöhter Resorption des entzündlichen Eiweißexsudates wird es zu einer positiven Eiweißbilanz und damit zu einem Ansteigen seiner Konzentration im Liquor kommen. Erst während des Rückgangs der Entzündung, d. h. mit zunehmender Abdichtung der Capillaren sinken die Proteinwerte, bei manchen entzündlichen Erkrankungen bekanntlich bis zur Norm, weil dann die Resorption überwiegt. Wie oben schon erwähnt wurde, sind dagegen bei den Geschwülsten des Gehirns und Rückenmarks meist nur kleinere Gefäßgebilde von der Erkrankung mittelbar

oder unmittelbar betroffen, so daß die mitunter sehr hohen Eiweißwerte, die auftreten können, noch einer besonderen Erklärung bedürfen. Mit *Bannwarth* sind wir der Meinung, daß hier die Liquorzirkulation eine besondere Rolle spielt. Durch den gestörten, normalerweise offenbar lebhaften Umlauf der Spinalflüssigkeit infolge Blockade durch den Tumor scheint die Resorption der Liquoreiweißkörper in den abgesperrten Liquorräumen so behindert zu sein, daß auf diese Weise ein *Anreicherungseffekt* stattfindet. Es ist zur Zeit noch nicht möglich, weitere und genauere Aussagen über den Mechanismus dieses Anreicherungseffektes zu machen, weil wir über die Resorption der Liquoreiweißkörper nur ganz ungenügend unterrichtet sind. Wir wissen vor allem nicht, wo die Resorption der Eiweißkörper aus dem Liquor stattfindet. Die Frage nach dem Eiweißreichtum des Liquors beim Acusticusneurinom wird aber durch die Annahme von Liquorzirkulationsstörungen immer noch nicht erklärt und muß deshalb vorerst offen bleiben.

Zum Schluß soll noch auf zwei weitere Fragen kurz eingegangen werden, die durch unsere Untersuchungen eine bis zu einem gewissen Grade endgültige Beantwortung erfahren:

a) Das *Lipoidproblem des Tumorliquors* erledigt sich durch unsere Ergebnisse von selbst. Quantitative Cholesterin- bzw. Phosphatidbestimmungen lassen keine auch nur einigermaßen sicheren Rückschlüsse auf Abbau- oder Stoffwechselvorgänge im Tumor zu. Das Cholesterin des Tumorliquors stammt aus dem Serum, wo es normalerweise einen Eiweißsymplex mit dem  $\gamma$ -Globulin bildet, wie aus den Untersuchungen der Schule von *Svedberg* hervorgeht. Das gleiche gilt für die Phosphatide, nur daß diese an das  $\beta$ -Globulin im Serum gebunden sind. Die Cholesterinbestimmung nach *Plaut* und *Rudy*, die übrigens in methodischer Hinsicht nicht ohne kritische Einwände (*Hinsberg*) geblieben ist, hat im großen und ganzen eine ungefähre Parallelität zwischen Eiweiß und dem Cholesterin ergeben. Etwas anderes war nach den hier dargestellten Untersuchungen auch nicht zu erwarten.

b) Die Frage nach dem Wesen der *Xanthochromie* im Tumorliquor soll in einer besonderen Studie behandelt werden. Es sei hier nur soviel gesagt, daß der gelbe Farbstoff zum ganz überwiegenden Teil aus *Bilirubin* besteht. Das Bilirubin des Serums ist normalerweise an das Albumin adsorptiv gebunden und wandert mit diesem zusammen im elektrischen Feld. Kataphoretisch dargestelltes Albumin sieht in genügender Konzentration zitronengelb aus. Tritt nun Albumin infolge der Transsudationsprozesse in genügender Menge in den Liquorraum über, so muß sich die Spinalflüssigkeit gelblich färben, weil das verhältnismäßig fest gebundene Bilirubin mit dem Eiweißkörper zusammen durch die Capillarmembranen hindurch geht. Auf diese Weise erklärt sich in einfachster Weise die Xanthochromie des Sperrliquors, ebenso die des Acusticusneurinoms und mancher anderer Geschwülste des Gehirns. Die Xantho-



chromie nach Blutungen in die Subarachnoidealräume hat einen völlig anderen Entstehungsmodus. Zwar scheint es sich auch hier vorwiegend oder ausschließlich um Bilirubin zu handeln, das aber im Subarachnoidealraum selbst entstanden ist, und zwar durch die Tätigkeit der die Räume auskleidenden Zellen. Diese bauen die Hämkomponente des Hämoglobins zu dem eisenfreien und einfacher strukturierten Bilirubin ab. Ob dieser lokal entstandene Farbstoff dann noch sekundär wieder eine Verbindung mit den Liquoreiweißkörpern eingeht und schließlich mit ihnen resorbiert wird, hierüber sind unsere Untersuchungen noch nicht abgeschlossen.

### Zusammenfassung.

1. Die hochmolekularen Substanzen im Tumorliquor zeigen bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die elektrochemischen Eigenschaften der Serumeiweißkörper. Diese Serumeiweißkörper, das Albumin, das  $\alpha$ -, das  $\beta$ -, und das  $\gamma$ -Globulin treten also bei Geschwülsten des Zentralnervensystems in die Cerebrospinalflüssigkeit über.

2. Nur in einem Fall, der ein cystisches Astrocytom betrifft und dessen Cyste sich in den Liquor entleert hatte, fand sich ein hochmolekularer Körper, der auf Grund seines kataphoretischen Verhaltens mit Sicherheit *nicht* als Serumeiweißkörper anzusprechen ist. Er stammt sehr wahrscheinlich aus dem Tumor selbst. Aussagen über die Natur dieser Substanz sind zur Zeit noch nicht möglich.

3. Der Tumorliquor zeigt in seiner quantitativen Zusammensetzung die Kriterien eines Serumtranssudates, d. h. es finden sich die Serumeiweißkörper in einem mengenmäßigen Verhältnis wie im Serum oder es tritt das Albumin bevorzugt in den Liquor über. Die Bestimmung des Eiweißquotienten mit Hilfe der Ammonsulfatfällung gibt zum Teil unrichtige Werte und deshalb oft ein falsches Bild über die Zusammensetzung des Tumorliquors.

4. Diesem Transsudationsvorgang liegt als gemeinsame Ursache eine erhöhte Durchlässigkeit der mit den Liquorräumen in Beziehung stehenden Capillaren für die Eiweißkörper des Serums zugrunde. Eine erhöhte Durchlässigkeit kann durch drei Momente bedingt sein. Die Transsudation erfolgt:

a) durch pathologisch gebaute Capillaren des Tumors selbst, deren Wand eiweißundicht ist,

b) durch Capillaren, deren Wand infolge des erhöhten Innendrucks bei lokalen Gefäßstauungen pathologisch verändert ist,

c) durch Capillaren, deren Wand infolge einer symptomatischen Entzündung geschädigt wurde.

Störungen der Liquorzirkulation reichern das Eiweißtranssudat oft erheblich an.

5. Der Übertritt des Bilirubins, das normalerweise an das Serumalbumin gebunden ist und mit diesem kataphoretisch wandert, zusammen mit dem Albumin erzeugt einen xanthochromen Liquor. In diesen Fällen weist also die Xanthochromie nur auf eine hohe Albuminkonzentration hin. Die Phosphatide und das Cholesterin permeieren zusammen mit dem  $\beta$ - bzw. dem  $\gamma$ -Globulin. Quantitative Bestimmungen dieser Stoffe im Liquor lassen keinen Rückschluß auf Stoffwechsel- oder Abbauprozesse in Tumoren zu.

#### Literatur.

- Bannwarth, A.*: Arch. Psychiatr. (D.) **104**, 292, 690 (1935/36); **107**, 61 (1937); **115**, 566 (1943). — *Bennhold, H., E. Kylin u. St. Ruzsnyák*: Die Eiweißkörper des Blutplasmas. Dresden u. Leipzig 1938. — *Bertha, H.*: Z. Neur. **167**, 593 (1939). — *Demme, H.*: Die Liquordiagnostik in Klinik und Praxis. München 1935. — Dtsch. Z. Nervenhk. **136**, 211 (1935). — *Duensing, F.*: Z. Neur. **169**, 471 (1940). — *Glettenberg, O.*: Dtsch. Z. Nervenhk. **136**, 288 (1935). — *Kafka, V.*: Die Zerebrospinalflüssigkeit. Leipzig u. Wien 1930. — Dtsch. Z. Nervenhk. **146**, 35 (1938). — *Plaut, F. u. H. Rudy*: Z. Neur. **146**, 229, 262 (1933). — *Rein, H.*: Einführung in die Physiologie des Menschen, 5. u. 6. Aufl. Berlin 1941. — *Roeder, F. u. O. Rehm*: Die Cerebrospinalflüssigkeit. Berlin 1942. — *Scharpf*: Z. Nervenhk. **96** (1927). — *Scheid, K. F. u. L. Scheid*: Arch. Psychiatr. (D.) **117**, 219 (1944). — *Scheller, H.*: Nervenarzt **10**, 132 (1937). — Z. Psychiatr. (D.) **95**, 257 (1937). — *Sorgo, W.*: Zbl. Neurochir. **5**, 135 (1940). — *Zülch, K. J.*: Z. Neur. **167**, 585 (1939).