

Aus dem MAX-PLANCK-Institut für Hirnforschung  
Neuropathologische Abteilung in Gießen (Prof. Dr. J. HALLERVORDEN).

**Zur Pathogenese der Hirnschwellung\*.**  
**Zugleich ein Beitrag zur Frage der katalysierenden Wirkung**  
**des Hirngewebes auf Polymerisationsvorgänge\*\*.**

Von

GÜNTHER WILKE

unter Mitarbeit von HERBERT GENSEL, Leverkusen.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Oktober 1951.)

Bei unseren Versuchen, die bisher übliche Fixierung mit Formol zu ersetzen durch indifferente, das Hirngewebe nicht angreifende fixierende Substanzen, gingen wir von der Vorstellung aus, daß es mit *monomeren* chemischen Körpern, die nach Durchtränkung des Gewebes zur *Polymerisation* gebracht werden, möglich sein muß, eine solche ideale Fixierung zu erreichen. Neben diesem von uns seit einem Jahr verfolgten Zweck ergaben sich bei unseren Versuchen Beobachtungen, die uns geeignet erscheinen, eine neue Vorstellung von den zur *Hirnschwellung* führenden pathophysiologischen Vorgängen im Gewebe zu gewinnen.

Niedermolekulare Verbindungen von bestimmter chemischer Konstitution besitzen die Eigenschaft, unter ausgewählten Bedingungen zu hochpolymeren Verbindungen zusammenzutreten. Diesen Vorgang bezeichnet man allgemein als *Polymerisation*. Erfolgt die Vereinigung niedermolekularer Körper zu hochpolymeren Stoffen unter Austritt eines niedermolekularen Reaktionsproduktes, z. B. unter Wasseraustritt, so spricht man von *Polykondensation*. Lösungen niedermolekularer Substanzen oder derer Reaktionskomponenten gehen hierbei über aus einem flüssigen in einen hochviscosen oder *festen Zustand*.

In der Technik spielen solche Vorgänge hauptsächlich bei der Kunststoffsynthese eine hervorragende Rolle. Damit wurde es Aufgabe des Chemikers, die besonders zur Polymerisation neigenden monomeren chemischen Substanzen aufzufinden und die Bedingungen, unter denen die Polymerisation besonders leicht eintritt, zu erforschen. Hierbei ergab sich, daß zur Bildung von Polymerisaten im wesentlichen solche *monomeren Substanzen* geeignet sind, die *ungesättigten Charakter* zeigen und

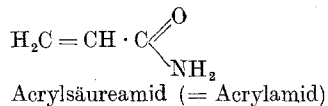
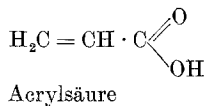
\* Herrn Prof. Dr. Martin REICHARDT, dem Begründer der Lehre von der Hirnschwellung gewidmet.

\*\* Nach einem am 28. September 1951 auf der Tagung der Gesellschaft Deutscher Neurologen und Psychiater in Stuttgart gehaltenen Vortrag.

zwar ganz besonders solche, die *Kohlenstoffdoppelbindungen* enthalten. Aber auch Doppelbindungen zwischen Kohlenstoff und Sauerstoff bzw. Kohlenstoff und Stickstoff können eine günstige Wirkung im Sinne der Polymerisationsneigung ausüben. In besonderem Maße neigen auch zur Polymerisation solche Monomeren, die sogenannte *konjugierte* Kohlenstoff-Doppelbindungen führen, wobei einfache Bindungen mit Doppelbindungen hintereinander abwechseln.

In bezug auf die von uns bei unseren Versuchen verfolgte *Anwendung derartiger Körper auf das Hirngewebe* kamen von vornherein nur eine geringe Anzahl von Monomeren in Betracht, da eine Schädigung des Hirngewebes durch diese Stoffe selbst ausgeschlossen sein mußte. Auch Monomere von ausgesprochener Fettlöslichkeit schieden somit aus. Die von uns benutzten chemischen Körper mußten auch zumindest in monomerem Zustand wasserlöslich sein. Für unsere Zwecke besonders *geeignet* erwies sich das *Acrylamid*, welches neutral und wasserlöslich ist und unter besonders milden Bedingungen bereits zur Polymerisation neigt. Bei Anwendung histologischer Färbemethoden zeigte das Acrylamid weiterhin den Vorteil, daß es sich selbst nicht mit anfärbt und dadurch auch die feinhistologische Untersuchung nicht stört.

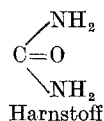
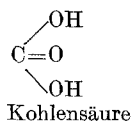
Das Acrylamid ist das Amid der Acrylsäure:



Es enthält eine ungesättigte C = C-Bindung, die wie erwähnt für die Bildung von Polymerisaten besonders geeignet ist.

Bezüglich der *Auswertung* unserer *Versuchsergebnisse* für eine *pathogenetische Betrachtung* der zur *Hirnschwellung* führenden pathophysiologischen Vorgänge ist hervorzuheben, daß Acrylsäure als Abbauprodukt im Eiweißstoffwechsel vorkommt. Hinsichtlich des Acrylamids ist zu sagen, daß es sich hier um einen biologischen *Modellversuch* handelt, wobei aber besonders hinzuzufügen ist, daß sehr enge *Beziehungen* chemischer Art zwischen *Acrylamid* und im Gewebe tatsächlich *vorkommenden Substanzen* bestehen.

Es sei erwähnt, daß z. B. der *Harnstoff* ebenfalls ein Säureamid darstellt und zwar das *Diamid der Kohlensäure*. Die Möglichkeit einer Bildung von *Polyharnstoffen* durch Polykondensation ist auch bekannt.

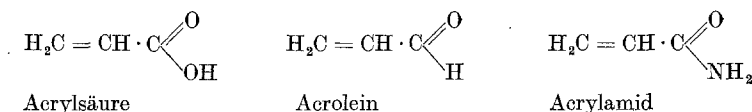


Aber noch engere Beziehungen chemischer Art zu im Hirngewebe vorhandenen Substanzen sind in unserem Modellversuch gegeben. Bei der *Acrylsäure* handelt

es sich um eine *ungesättigte Fettsäure*. In der *Hirnsubstanz* sind bekanntlich Lipoidsubstanzen, die zumindest zum Teil ebenfalls *ungesättigte Fettsäuren* wie z. B. die eine Kohlenstoff-Doppelbindung aufweisende Ölsäure ( $C_{17}H_{33}COOH$ ) enthalten, die zwar zunächst nicht als freie Säuren, sondern als Glycerinester vorkommen.

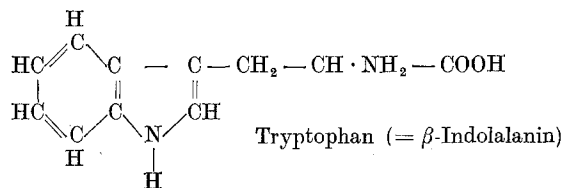
*Hoch-ungesättigte leicht zur Polymerisation neigende Fettsäuren* der Kettenlängen von  $C_{18}$ ,  $C_{20}$  und  $C_{22}$  mit bis zu fünf oder mehr Kohlenstoffdoppelbindungen im Molekül spielen ganz allgemein im Fettstoffwechsel der Wirbeltiere eine wichtige Rolle. Die Fraktion *ungesättigter Fettsäuren* macht etwa zwei Drittel der aus den ätherlöslichen Phosphatiden des Gehirns zu erhaltenden Gesamtfettsäuren aus. Die Lecithine und Kephaline des Hirngewebes sind durch einen verhältnismäßig hohen Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren ausgezeichnet (s. hierzu KLENK und Mitarbeiter in Zschr. f. Physiol. Chem. 1930—1935). Von den als Spaltprodukte phosphorfreier Cerebroside auftretenden Fettsäuren sind fast die Hälfte *ungesättigt* (KLENK, 1944).

Durch Verbrennung von Fetten und zwar deren Glycerinkomponente tritt nun weiterhin *in vitro* und höchstwahrscheinlich auch *intermediär* im Gewebstoffwechsel *Acrolein* auf, das nichts anderes darstellt als den der *Acrylsäure* konfiguriell sehr nahestehenden Aldehyd des Allylalkohols.

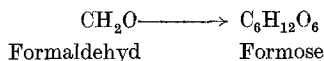


Es ist bekannt, daß Acrolein sehr leicht zur Polymerisation neigt. Man sieht also aus diesen Beispielen, daß von uns für unseren Modellversuch mit *Acrylamid* eine Substanz gewählt wurde, die sehr enge chemische Beziehungen zu beim Fettstoffwechsel auftretenden Substanzen besitzt.

Schließlich ist das von uns gewählte *Acrylamid* auch noch in *Parallele* zu setzen zu *ungesättigten Bausteinen von Eiweißkörpern*, also zu *ungesättigten Aminosäuren* und deren Abbauprodukten, die im Eiweißstoffwechsel des Gewebes auch nachweisbar sind. Aus dem Abbau von Alanin im Gewebe kann sich z. B. *Acrylsäure* ergeben (EDLBACHER). In dieser Verbindung sei weiterhin erinnert an das *Tryptophan*, das einen ungesättigten Kohlenstoff-Doppelbindungen-haltigen Körper darstellt. Wie aus der Strukturformel ersichtlich, handelt es sich hier um eine an den Indolring gekoppelte Aminopropionsäure, wobei noch besonders die *konjugierten Doppelbindungen* hervorzuheben sind.



*Polymerisationsvorgänge* spielen bekanntlich bei der *physiologischen Assimilation* der Kohlenhydrate eine große Rolle, so daß im weiteren Sinne hier auch noch die Bildung von Kohlenhydraten wie Stärke und Zucker aus Formaldehyd zu erwähnen wäre, der bekanntlich durch Polymerisation die sogenannte Formose, ein Gemisch von Zuckerarten ergibt:



Wie an solchen Beispielen gezeigt werden kann, bestehen *also* sehr *enge chemische Beziehungen zwischen* dem für unseren *Modellversuch* von uns gewählten Acrylamid *und im Fett- und Eiweißstoffwechsel intermediär auftretenden ungesättigten Verbindungen* der verschiedensten Art.

Lassen wir nun *Acrylamid* in monomerer Form in das *Hirngewebe* hineindiffundieren und bringen es dann zur *Polymerisation*, so erhält das Gehirn hinsichtlich seiner Konsistenz und Schnittfähigkeit etwa die Merkmale, wie wir sie bei der *Hirnschwellung* (REICHARDT) zu sehen gewohnt sind. Die Konsistenz des Hirngewebes ist im Sinne einer elastischen Festigkeit deutlich erhöht, die Schnittflächen sind trocken und von klebriger Beschaffenheit. Auf die Quellungsbereitschaft derartig veränderter Gehirne und die damit verbundene Neigung zu Volumenvergrößerung, ganz ähnlich wie bei der Hirnschwellung, kommen wir unten noch näher zurück.

Diese Übereinstimmung der bei echter Hirnschwellung am menschlichen Gehirn erhobenen makroskopischen Befunde mit der von uns im Modellversuch mit Acrylamid am Mäusegehirn erzeugten Hirnveränderung fordert auf zu einer *Betrachtung der Bedingungen*, unter denen im Reagensglas oder im Großversuch eine Polymerisation besonders leicht eintritt.

Für das Zustandekommen einer Zusammenlagerung von monomeren Substanzen zu einer polymeren Verbindung sind verschiedene *Bedingungen* einzuhalten, aus denen sich teilweise auch der Mechanismus der Polymerisationsreaktion erklären läßt. Rein experimentell ist zu beobachten, daß die *Polymerisation* bei erhöhter *Temperatur* leichter vonstatten geht und daß durch Zugabe sogenannter *Katalysatoren* die Reaktion eingeleitet, bzw. stark beschleunigt wird. So genügt z. B. bei Acrylamid unter Auswahl geeigneter Katalysatoren schon die Körperwärme (37°). Über die Wirkung der Katalysatoren existieren je nach Art des Katalysators spezifische Theorien. Im wesentlichen handelt es sich bei den katalysierenden Substanzen um solche, die entweder eine *oxydierende* oder eine *reduzierende* Wirkung entfalten und schließlich führt das Zusammenwirken beider Prinzipien in Form der *Redoxsysteme* in vielen Fällen zu besonders starker Beschleunigung des Polymerisationsvorganges. Durch ein nach dem heutigen Stande unseres Wissens noch nicht restlos geklärtes Zusammenwirken derartiger Katalysatoren mit den Monomeren können sich offenbar Polymerisationskeime in Form von Radikalen der monomeren Verbindungen bilden, deren freie Valenz ganz allgemein das Bestreben hat, sich mit dem nächsten Molekül der monomeren Verbindung kettenförmig fortschreitend zu vereinigen. Aus dieser Erfahrung heraus bedient sich auch die Technik bei der

Großpolymerisation (Kautschuksynthese) oxydierender oder reduzierender Substanzen und in neuester Zeit auch spezieller Redoxsysteme. Die polymerisationsfördernde Wirkung letzterer kann dabei weitgehend durch das *Verhältnis des reduzierenden und oxydierenden Anteils* des Redoxsystems geleitet werden.

Bei der *Polykondensation* spielt außer der Temperatur und dem  $p_H$ -Wert auch noch der herrschende Druck, unter dem das Reaktionssystem steht, eine Rolle.

Legt man nun ein frisch seziiertes *Mäusegehirn* unter geeigneten Bedingungen in toto in eine wäßrige Acrylamidlösung ein und bringt



Abb. 1. Katalysierende Wirkung des Hirngewebes auf den Polymerisationsvorgang von Acrylamid in den Röhren 2, 3, 4 und 8 entsprechend der Tabelle (vgl. Text).

dieses im gleichen Gefäß durch Zusatz geeigneter Katalysatoren zur Polymerisation, so läßt sich beobachten, daß die Umwandlung des *gelösten* monomeren Acrylamids zu einem hochpolymeren *festen* Polyacrylamid am schnellsten an der äußeren Oberfläche des Gehirns einsetzt. Aus diesen Versuchen haben wir geschlossen, daß *im Gehirn selbst katalysierende* polymerisationsfördernde Stoffe enthalten sind, die aus diesem in die umgebende monomere Lösung diffundieren.

Wiederholt man diese Versuche *ohne Zusatz* katalysierender Substanzen, legt man also unter geeigneten Bedingungen ein frisch seziiertes Mäusegehirn in eine Acrylamidlösung ein, so beobachtet man daß das *Hirngewebe* tatsächlich *von sich aus* eine *polymerisationsfördernde Kraft* entfaltet. Die *Konsistenz des Gehirns* wird erhöht im Sinne einer *elastischen Festigkeit*, das umgebende Acrylamid bleibt flüssig.

Wiederholt man diese Versuche unter gleichen geeigneten Bedingungen mit einer frischen *Hirngewebssuspension*, zerquetscht man also im Gewebemörser ein frisch seziiertes Mäusegehirn direkt in einigen Kubikzentimetern *Acrylamidlösung* bis zur Erhaltung einer Hirngewebsschwemmung, so zeigt der Versuch, daß die *Polymerisationskraft* der Gewebssuspension eines Mäusegehirns offenbar durch Freiwerden katalysierender Substanzen ausreicht, diese Acrylamidlösung bei Körperwärme (37°) bis zu einem festen Zustand durchzupolymerisieren. Wir haben damit den Beweis, daß es sich bei der Verfestigung des Gehirns im Sinne der *Hirnschwellung* nach Durchtränkung desselben mit Acrylamidlösung ohne Zusatz hirnfremder Katalysatoren wirklich um einen *Polymerisationsvorgang* handelt, der durch gewebeeigene Katalysatoren in Gang gesetzt wird.

Das Ergebnis eines solchen Versuches (Abb. 1) zeigt die Tabelle.

Tabelle. *Polymerisationskraft des Hirngewebes in Abhängigkeit vom Sektionstermin:*  
Mäusegehirn nach Tötung durch Dekapitation in 4,2 cm<sup>3</sup> Acrylamidlösung im Gewebemörser zur Gewebssuspension zerrieben, Temperatur 37° (Brutschrank). Aufbewahrung bis zur Hirnsektion und unmittelbar anschließenden Verarbeitung in Kellertemperatur.

1. *Kontrolle:* 4,2 cm<sup>3</sup> Acrylamid ohne Hirngewebe bei 37°. Keine Verfestigung, Beobachtung bis zum 8. Tag.
2. *Sektion sofort:* Beobachteter Beginn der Polymerisation nach etwa 45 Std, durchpolymerisiert nach etwa 72 Std.
3. *Sektion nach 4 Std:* Beobachteter Beginn der Polymerisation nach etwa 40 Std, durchpolymerisiert nach etwa 72 Std.
4. *Sektion nach 8 Std:* Beobachteter Beginn der Polymerisation nach etwa 45 Std, durchpolymerisiert nach etwa 75 Std.
5. *Sektion nach 14 Std:* Keine Verfestigung, Beobachtung bis zum 7. Tag bei 37°.
6. *Sektion sofort, — Kontrolle bei Zimmertemperatur:* Keine Verfestigung.
7. *Kontrolle:* 4,2 cm<sup>3</sup> Acrylamid ohne Hirngewebe: bei Zimmertemperatur und gleichzeitiger *Sonnenbestrahlung:* Keine Verfestigung, Beobachtung bis zum 7. Tag.
8. *Sektion sofort, — Kontrolle bei Zimmertemperatur und gleichzeitiger Sonnenbestrahlung:* Durchpolymerisiert nach 24 Std.

Die Tabelle zeigt aber auch eine deutliche *Abhängigkeit* der polymerisationsfördernden Kraft des Hirngewebes vom *Sektionstermin*, indem die katalysierende Wirkung des Hirngewebes auf den Polymerisationsvorgang, wie auch aus anderen ähnlichen Parallelversuchen hervorgeht, längere Zeit nach dem Tode offenbar abnimmt.

Wir haben uns nun die Frage vorgelegt nach der *Natur* der den Polymerisationsvorgang im Hirngewebe *katalysierenden Substanzen*. Wie oben schon dargelegt, mußte es sich im wesentlichen um solche handeln,

die entweder eine oxydierende oder reduzierende Wirkung entfalten, bzw. durch Zusammenwirken beider Prinzipien in Form eines Redoxsystems, wie sie ja physiologisch im Gewebe vorkommen, den Polymerisationsvorgang im Hirngewebe einleiten. Bei unseren Versuchen am frisch seziierten Mäusegehirn konnten wir in zahlreichen Versuchen feststellen, daß die polymerisationsfördernde Wirkung des Hirngewebes zu einer der Hirnschwellung makroskopisch identischen Hirnveränderung besonders dann führt, wenn wir das Hirngewebe durchtränken mit solchen monomeren Systemen, die im Reagensglas unter Anwesenheit *reduzierender* Katalysatoren, wie etwa Benzolsulfinsäure, besonders leicht zur Polymerisation neigen. Wir haben daraus den Schluß gezogen, daß auch im Hirngewebe selbst die polymerisationsfördernde Kraft in einem überwiegenden *Reduktionspotential* katalysierender Substanzen zu suchen ist. Was in dieser Beziehung unsere Versuche mit Hirngewebssuspensionen betrifft, so ist ja auch bekannt (MICHAELIS u. a.), daß Messungen von Potentialen in frischen Gewebssuspensionen besonders bei Abwesenheit von Sauerstoff ein starkes Reduktionspotential zeigen.

Aber noch weitere Hinweise auf eine vorwiegend *reduzierende* Wirkung der den Polymerisationsvorgang im Hirngewebe katalysierenden Substanzen haben sich bei unseren Versuchen ergeben.

*Hochpolymere Substanzen* in festem Zustand vom Typ des Polyacrylamids *neigen* nun, in ein wäßriges Milieu gebracht, *zu erheblicher Quellung unter Erhaltenbleiben ihrer äußeren Form*. Bringt man z. B., wie wir es getan haben, Acrylamid im Reagensglas zur Polymerisation und dann weiter dieses Polymerisat in destilliertes Wasser, so quillt ein solcher Polymerisationsblock von einem Ausgangsvolumen von 0,6 cm<sup>3</sup> in 17 Std auf 3,5 cm<sup>3</sup>, in 41 Std auf 6,0 cm<sup>3</sup>, in 8 Tagen auf 14,0 cm<sup>3</sup>, in 16 Tagen auf 20,0 cm<sup>3</sup>, in 27 Tagen auf 36,0 cm<sup>3</sup>, in 55 Tagen auf 55,0 cm<sup>3</sup>, in 70 Tagen auf 66,0 cm<sup>3</sup> und so fort. Das Ausgangsvolumen des Polymerisats hat sich also schon in 17 Std auf das 6fache, in 41 Std auf das 10fache, nach 27 Tagen auf das 60fache, nach 55 Tagen auf das 92fache, nach 70 Tagen auf das 110fache vermehrt. Unter Erhaltenbleiben der äußeren Form des Polymerisationsblockes wird dieser lediglich an den *Berührungsflächen* mit dem Glasbehälter *abgeplattet*. Dieser Versuch demonstriert anschaulich die starke Quellungsfähigkeit und Quellungsneigung eines einmal entstandenen Polymerisates vom Typ des Polyacrylamids im Sinne einer *unbegrenzten Quellung* in wäßrigem Milieu (Abb. 2).

Zu erwähnen ist hier, daß viele Polymerisate oder Polykondensate von linearer Struktur durch Seitenketten- oder Brückenbildungen eine *Verzweigung* bzw. *Vernetzung* aufweisen, wobei die Vernetzung flächenartig oder sogar räumlich, dreidimensional erfolgen kann. Zu besonders starker Quellung neigen *schwach* vernetzte makromolekulare Körper.

Es stellt sich nun die Frage, inwieweit man Anhaltspunkte dafür gewinnen kann, daß *im Gehirn polymerisationsfähige Substanzen* vorhanden sind, welche mit Hilfe uns bekannter den Polymerisationsvorgang katalysierender Substanzen zur Polymerisation gebracht werden können. Hierfür ergibt sich insofern ein indirekter Hinweis, als wir ohne Durchtränkung des Gehirns mit polymerisationsfähigen Substanzen allein bei Zusatz von uns bekannten den Polymerisationsvorgang fördernden Stoffen und zwar ganz besonders solcher mit *reduzierender* Wirkung eine derart starke Quellungsneigung des Gehirns beobachten

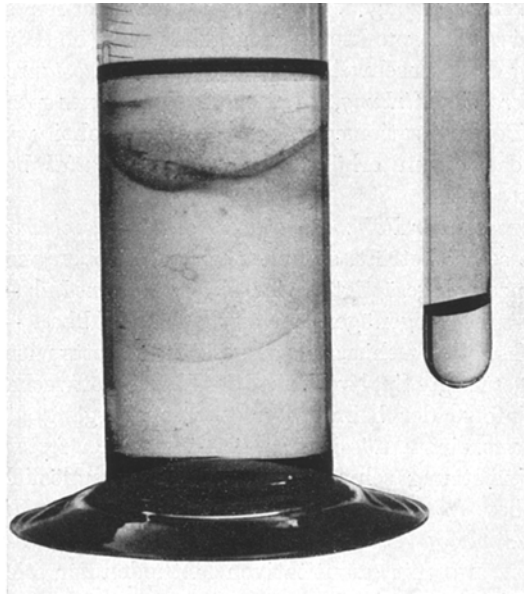


Abb. 2. Unbegrenzte Quellung eines Polymerisates vom Typ des Polyacrylamids in wäßrigem Milieu. Unter Erhaltenbleiben der äußeren Form des Polymerisates erfolgt dabei lediglich eine Abplattung an den Berührungsflächen mit dem Glasbehälter (vgl. Text). Ausgangspolymerisat rechts im Reagensglas.

können, wie uns das aus Quellungsversuchen mit hypotonischen Lösungen oder Säurequellungsversuchen sonst nicht bekannt ist. Die überaus starke Quellungsneigung des Hirngewebes nach Zusatz polymerisationsfördernder reduzierender Substanzen wurde auch wegen ihres unsere Fixierungsversuche störenden Quellungseinflusses für uns der Ausgang, die *Polymerisationskraft des Hirngewebes selbst für eine Fixation mit Monomeren auszunutzen*.

Wiederholt man diese Versuche unter Verhinderung allzu starker Quellung, legt man z. B. ein Mäusegehirn in 0,5—1,0 cm<sup>3</sup> einer nur Spuren Sulfinsäure enthaltenden RINGER-Lösung in einem speziell dazu



hergerichteten und unter Druck verschlossenen Gefäß ein, so beobachtet man bei geringer Wasseraufnahme eine erhebliche *trockene Verfestigung* des Hirngewebes mit *leichter Schwellung* des ganzen Gehirns.

Auf Grund aller dieser sich bei unseren Versuchen ergebenden Beobachtungen haben wir die Vorstellung gewonnen, daß es sich bei der *Hirnschwellung* um einen *Vorgang* handelt, *der zur Bildung hochmolekularer, mehr oder weniger vernetzter, gegebenenfalls auch stark quellbarer Substanzen führt*. Eine der REICHARDTSchen Hirnschwellung makroskopisch identische Hirnveränderung läßt sich experimentell im Modellversuch mit Acrylamid unter Ausnutzung der Polymerisationskraft des Hirngewebes selbst erzeugen. Nach unseren Versuchen scheinen uns auch genügend Anhaltspunkte dafür gegeben, daß im Hirngewebe bei der Entstehung der Hirnschwellung *katalysierende Substanzen* oxydierender und *reduzierender Wirkung*, eventuell im Sinne eines speziellen Redoxsystems, den Polymerisationsvorgang auslösen, wobei wir auf Grund unserer Versuche einem erhöhten *Reduktionspotential* besondere Bedeutung beimessen.

Was die Frage der *zur Polymerisation neigenden chemischen Substanzen im Hirngewebe* selbst betrifft, so haben wir schon oben ausgeführt, daß solche Substanzen ungesättigten Charakters *intermediär* — möglicherweise besonders bei ungenügendem oxydativem Abbau — sowohl im Lipoidstoffwechsel des Gehirns als ungesättigte Fettspaltungsprodukte als auch als ungesättigte Spaltprodukte des Eiweißstoffwechsels genügend vorkommen. Infolge der beim Polymerisationsvorgang stattfindenden Umwandlung aus einem flüssigen gelösten in einen festeren im Falle zusätzlicher Vernetzung schwerer löslichen, bzw. unlöslichen Zustand kann es offenbar *im Rahmen der Entwicklung einer Hirnschwellung* zu einer *Ansammlung derartiger Substanzen im Hirngewebe* kommen, wie diese RIEBELING mit quantitativen Methoden für stickstoffhaltige Substanzen nachgewiesen hat.

Betrachten wir nun noch unter dieser sich aus unseren Versuchen ergebenden Vorstellung kurz die *Klinik der Hirnschwellung*. Wie bekannt tritt diese im Verlaufe der verschiedensten Erkrankungen auf, vorwiegend bei akuten Katatonien, beim Status epilepticus, bei Urämie und anderen Intoxikationen, bei Tumoren und Gehirntrauma, bei Unfällen durch elektrischen Strom, nach Strangulation und Dekapitation, bei Verblutung und schließlich auch als postmortale Hirnschwellung. Unsere auf Grund unserer Versuche gewonnene Vorstellung, daß es sich bei der Hirnschwellung um eine allgemeine Reaktion des Hirngewebes handelt im Sinne eines Polymerisationsvorganges, ausgelöst durch funktionelle Störungen reduzierender, bzw. oxydierender Systeme steht mit den Beobachtungen der Klinik *nicht im Widerspruch*. Vielmehr spricht gerade das Vorkommen der Hirnschwellung bei *Krankheitszuständen*, die ihrer

*Natur nach* mit einem *Sauerstoffaufbrauch* im Gewebe einhergehen, dafür, daß gemäß unserer bei unseren Versuchen gewonnenen Vorstellung von der *polymerisationsauslösenden Wirkung eines erhöhten Reduktionspotentials* ein solches auch den Polymerisationsvorgang im menschlichen Gehirn im Sinne der Hirnschwellung auslösen kann. Die sogenannten „Übergänge“ der Klinik zwischen Hirnschwellung und Hirn-ödem können sich zwanglos herleiten aus der beschriebenen Quellungsneigung eines einmal gebildeten Polymerisates, wobei wir aber hervorheben möchten, daß wir auf Grund der hier gewonnenen Vorstellung die *Hirnschwellung* REICHARDTS ihrem Wesen nach als *Polymerisationsvorgang* deuten und in Übereinstimmung mit anderen Autoren den zur Hirnschwellung führenden Vorgang vom Hirn-ödem trennen<sup>1</sup>.

### Zusammenfassung.

Läßt man *Acrylamid* in monomerer Form in das *Hirngewebe* hineindiffundieren und bringt es dann zur *Polymerisation*, so erhält das Gehirn hinsichtlich seiner Konsistenz und Schnittfähigkeit die bekannten Merkmale der *Hirnschwellung*.

An Hand von Modellversuchen an in Acrylamidlösung eingelegten Mäusegehirnen und in Acrylamidlösung hergestellten Hirngewebssuspensionen wird gezeigt, daß es sich bei der Verfestigung des Gehirns im Sinne der *Hirnschwellung* nach Durchtränkung desselben mit Acrylamidlösung ohne Zusatz hirnfremder Katalysatoren um einen *Polymerisationsvorgang* handelt, der durch *gewebeeigene Katalysatoren* bei Körpertemperatur (37°) in Gang gesetzt wird.

Aus den Versuchen ergeben sich Anhaltspunkte, daß auch im *Hirngewebe* bei der Entstehung der Hirnschwellung *katalysierende Substanzen*

<sup>1</sup> Die hier entwickelten Prinzipien der Bildung von *quellungsfähigen Polymerisaten* aus ungesättigten zur Polymerisation neigenden Stoffwechselprodukten spielen sicher nicht nur bei der Hirnschwellung, sondern auch bei *Schwellungszuständen der Leber und anderer parenchymatöser Organe* eine erhebliche Rolle. Soweit ein derartiger Polymerisationsvorgang mit *Vernetzungserscheinungen* verbunden ist, kann es außer der mehr oder weniger starken Konsistenzverfestigung dabei gegebenenfalls bis zur Unlöslichkeit kommen. Auch bei mit stärkerer Gewebsschädigung einhergehenden pathologischen Vorgängen wie etwa der *Koagulationsnekrose* oder auch der *Verkäsung* von Tuberkeln dürfte ein solcher Vorgang aller Wahrscheinlichkeit nach mitbeteiligt sein.

*Toxisch* wirkende Stoffwechselprodukte *ungesättigten* Charakters scheinen auch im Organismus durch den *Polymerisations-, bzw. Vernetzungs Vorgang* selbst eine *weitgehende Entgiftung* zu erfahren. Dafür sprechen Injektions- und Verfütterungsversuche mit monomeren Stoffen und deren Polymerisaten.

*Biologisch wichtige Substanzen* von hohem Molekulargewicht wie z. B. das Squalen, gewisse Vitamine, das Xanthophyll, das Chlorophyll u. a. zeigen in ihren mehrfach aneinandergeketteten monomeren Bausteinen die *typische Struktur eines Polymerisats*.

oxydierender und *reduzierender Wirkung*, eventuell im Sinne eines speziellen Redoxsystems, den Polymerisationsvorgang auslösen, wobei auf Grund der Versuche einem erhöhten *Reduktionspotential* besondere Bedeutung beigemessen wird.

Zur *Polymerisation* neigende chemische Substanzen *ungesättigten* Charakters kommen intermediär sowohl im Lipidstoffwechsel des Gehirns als ungesättigte *Fettspaltungsprodukte* als auch als ungesättigte *Spaltprodukte des Eiweißstoffwechsels* vor. Zu diesen hat das für den Modellversuch gewählte *Acrylamid enge chemische Beziehungen*.

Infolge der beim Polymerisationsvorgang stattfindenden Umwandlung aus einem flüssigen in einen festen Zustand kann es offenbar *im Rahmen der Entwicklung einer Hirnschwellung* auch zu einer *Ansammlung derartiger Substanzen im Hirngewebe* kommen.

Es wird darauf hingewiesen, daß außer durch Polymerisationsvorgänge eine Verfestigung des Gehirns auch durch Bildung hochmolekularer Körper im Rahmen von Polykondensationsvorgängen erfolgen kann.

*Hochpolymere Substanzen* im festen Zustand vom Typ des Polyacrylamids *neigen* in wäßrigem Milieu unter Erhaltenbleiben ihrer äußeren Form zu *unbegrenzter Quellung*, welche, soweit es sich um *vernetzte Hochpolymere* handelt, von deren Vernetzungsgrad abhängt. Die sogenannten „Übergänge“ der Klinik zwischen Hirnschwellung und Hirnödem können sich aus dieser Quellungsneigung eines einmal gebildeten Polymerisats vom Typ des Polyacrylamids zwanglos herleiten, wobei aber hervorzuheben ist, daß auf Grund der aus den Versuchsergebnissen gewonnenen Vorstellung die *Hirnschwellung REICHARDTS ihrem Wesen nach als Polymerisationsvorgang* gedeutet und der zur Hirnschwellung führende Vorgang vom Hirnödem getrennt wird.

Die sich aus den Versuchen ergebenden Beobachtungen begründen ganz allgemein die Vorstellung, daß es sich bei der *Hirnschwellung* um einen *Vorgang* handelt, der zur *Bildung hochmolekularer*, mehr oder weniger *vernetzter*, gegebenenfalls auch stark quellbarer *Substanzen führt*.

### Literatur.

- DOSTAL, H., u. H. MARK: Österr. Chem.-Ztg **40** (1937). — DREHER, E.: Kunststoffe **27** (1937). — EDLBACHER, S.: Physiol. Chemie. Berlin 1938. — KERN, W.: Makromolekulare Chem. **1** (1947/48). — Angew. Chem. **61** (1949). — MARK, H.: Naturwiss. **25** (1937). — MICHAELIS, L.: Oxydations-Reduktions-Potentiale. Berlin 1929. — MÜNSTER, A.: Kolloid-Z. **120** (1951). — REICHARDT, M.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **28**, 306 (1905). — Z. Neur. **131** (1931). — RIEBELING, C.: Z. Neur. **166** (1939). — WILKE, G. u. H. GENSEL, Naturwiss. H. **22** (1951).

Dozent Dr. med. habil. G. WILKE, (16) Gießen, MAX-PLANCK-Institut für Hirnforschung, Friedrichstr. 24.