

Aus der Neurochirurgischen Universitäts-Klinik Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. T. RIECHERT)

Die intraventrikuläre Injektion basischer Vitalfarbstoffe als neue Methode zur Beeinflussung des frühkindlichen Hydrocephalus hypersekretorius communicans

Von

F. MUNDINGER

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 23. Februar 1960)

Die Behandlung des frühkindlichen Hydrocephalus hypersekretorius communicans ist trotz der zahlreich angegebenen *operativen* Methoden heute noch unbefriedigend. Auch sind die verschiedenen Liquorableitungsverfahren in die körpereigenen Resorptionsräume, in die Ausscheidungsräume oder in die ableitenden Blutgefäße sowie die Plexus-chorioideus Exstirpation mit einer relativ hohen Operationssterblichkeit belastet. Sie liegt bei den einzelnen Operationsverfahren zwischen 7—38% und kann bis auf 58% ansteigen. Von den anderen überleben, wie eine neuere vergleichende Zusammenstellung von UMBACH (1959) ausweist, nur 24—46% der Kinder die ersten 2 Jahre. Die Spätresultate sehen noch erschütternder aus. BACHS u. WALKER (1952) finden nach 5 Jahren nur etwa 10% der Kinder am Leben. Hinsichtlich der Entwicklung der Intelligenz scheinen dabei weniger als 50% eine normale geistige Entwicklung aufzuweisen.

Die *konservative* medikamentöse Behandlung beschränkt sich im wesentlichen auf kurzdauernde entwässernde Maßnahmen (z.B. hochprozentige Traubenzuckerlösung, Carbo-anhydrasehemmer usw.). Ihre Wirkung erstreckt sich erfahrungsgemäß nur auf Stunden bis wenige Tage. Demzufolge ist die Dehydrierung auch ausschließlich zur Vorbereitung operativer Eingriffe oder bei akutem bedrohlichem Hirndruck als Notmaßnahme indiziert. Darüber hinaus ist keine der bisherigen bekannten konservativen medikamentösen Maßnahmen erfolgversprechend. Diese niederschmetternden Tatsachen, Erfahrungsgut eines jeden Neurochirurgen, haben uns veranlaßt, jeder Möglichkeit, die eine Einschränkung der Liquorproduktion und eine eventuelle Einflußnahme auf den Hydrocephalus hypersekretorius erwarten läßt, nachzugehen und zu prüfen.

Im folgenden wollen wir erstmalig über die Wirkung intraventrikulärer Injektionen einer *Kombination von basischen Vitalfarbstoffen* auf den frühkindlichen Hydrocephalus hypersekretorius communicans sowie

über die bisherigen Resultate berichten. Die Farbstoffkombination, die wir für diese neue Indikation benutzen, ist:

Brillanteresylblau, Cresylechtviolett, Bismarckbraun (BCB), sowie in 2 Fällen Nilblau A.

Woraus können wir die Berechtigung für eine sinnvolle Anwendung dieser Vitalfarbstoffkombination beim frühkindlichen Hydrocephalus hypersekretorius communicans ableiten?

Zu unserer Arbeitshypothese führten uns die experimentellen Befunde von WILHELMI u. STEINMANN (1950). In Fortsetzung ihrer früheren Untersuchungen fanden sie bei der Prüfung einer Reihe von Vitalfarbstoffen heraus, daß mit Nilblau A und speziell mit einem Gemisch der basischen Vitalfarbstoffe Cresylechtviolett, Brillantcresylblau und Bismarckbraun — bei einem Minimum toxischer Beeinflussung — eine optimale regenerationshemmende Wirkung auf die Neubildung von Augen enthaupter *Planarien* (*Dendrocoelum lacteum*) zu erreichen war. Bei bestimmten Konzentrationen erhielten die Autoren sogar eine vollständige Unterdrückung der Augenregeneration. Auch beim albinotischen *Axolotl* konnten sie einen wachstumshemmenden Einfluß dieser Vitalfarbstoffe auf excidierte kleine Gewebeteile des Schwanzsaumes sicherstellen. WILHELMI u. STEINMANN erklären diesen Effekt damit, daß durch die Vitalfärbung, die in bestimmten, aktiv an der Regeneration teilnehmenden Zellen (Granula im Cytoplasma) ansetzt, die Teilungsbereitschaft blockiert wird, weil diese aktivierten hochaktiven Zellen eine ausgeprägt starke Affinität zu der basischen Farbstoffkombination besitzen. Jeder der 3 Einzelfarbstoffe hat dabei zu bestimmten Gewebeelementen eine besondere Affinität, die von der physiologischen Bereitschaft der entsprechenden Zellen abhängt. Weiterhin, bei Hyperregeneraten und spontanen — sowie experimentellen Tumoren der Maus ist ebenfalls eine teilweise Färbung und eine Wachstumshemmung durch die Verabreichung der genannten Vitalfarbstoffen zu erreichen gewesen, so von WILHELMI u. STEINMANN (1950), WILHELMI (1951) mit dem BCB-Gemisch und von RILEY (1948) mit Brillantcresylblau, von LEWIS u. Mitarb. (1946, 1947) mit Cresylechtviolett und Nilblau. Bismarckbraun wurde schon 1896 von MOSETIG u. MOORHOF bei Carcinomen des Menschen verwendet.

Wie also WILHELMI u. STEINMANN zeigten, ist gerade der aktuelle Zustand des Zellplasmas (die Zellkerne bleiben ungefärbt!) entscheidend wichtig, ob der Farbstoff aufgenommen wird, somit eine Blockierung der Zellen erfolgen kann. Der Vitalfärbungsprozeß selbst wirkt entmischend und führt zur Ausscheidung von Anteilen des Plasmas, wodurch wahrscheinlich deren Aktivität und Vitalität beeinflußt wird. Der genaue Wirkungsmechanismus des Plasmaentmischungsvorganges ist allerdings noch nicht bekannt.

Die selektive Anfärbbarkeit der aktivierten hochvitalen Zellen und die Blockierung derselben durch die basischen Vitalfarbstoffe BCB waren es nun, die uns im Analogieschluß bei den Plexus-chorioideus-Epithelien als Hauptproduktionsstätten des Liquor cerebrospinalis eine eventuelle Wirksamkeit der Farbstoffe erwarten ließen, und zwar davon ausgehend, daß eine aktive Sekretionsleistung der Plexus chorioidei der Liquorproduktion auch — Überproduktion zugrunde liegt. Die energieliefernden Reaktionsprüfungen, die von KREBS u. ROSENHAGEN (1931) angestellt worden sind, sowie ältere histologische Beobachtung könnten ja im Sinne einer aktiven Sekretionsleistung interpretiert werden. Der basische pH der BCB-Farbstoffgruppe läßt zudem erwarten, daß die Vitalfarbstoffe von der Stroma zum Epithel hin wandern, was wir aus den Untersuchungen des Redoxpotentials von STIEHLER u. FLEXNER (1938) schließen können. Aber auch die Annahme der Dialyse Theorie, die in neuerer Zeit für die Erklärung der Liquorproduktion ausreichend erscheint, nämlich daß der Liquor eine Dialysat (Mestrezat 1927) und Ultrafiltrat des Blutes darstellt (FREMONT u. SMITH 1927; zit. nach SCHALTENBRAND u. DORN 1955), stände unserer Überlegung nicht entgegen, da sich durch eine Funktionsänderung der Plexusepithelien auch der Dialysevorgang wahrscheinlich verändern würde.

In vorbereitenden Tierversuchen prüften wir zunächst an 11 Katzen und 1 Hund die Verträglichkeit und wirkungsweise der intrazisternalen Injektionen von Brillanteresylblau, Cresylechtviolett und Bismarekbraun zu gleichen Teilen. Bei Gaben von 2,5 mg BCB wurden Einzelinjektionen, auch Reinjektionen in mehrtägigen Abständen reaktionslos vertragen. Bei allen Tieren war nach 6 Tagen noch eine Aliquorrhoe festzustellen. Bei geringerer Dosierung als 2,5 mg war ein Liquorunterdruck zu beobachten (die Details unserer tierexperimentellen Prüfungen und die histologischen Befunde werden gesondert an anderer Stelle mitgeteilt). Die Farbstoffkombination BCB hatte nach diesen orientierenden tierexperimentellen Befunden zumindest auf die normale Liquorproduktion einen deutlichen Einfluß.

Ermutigt durch die tierexperimentellen Befunde haben wir in den letzten 7 Jahren bei 19 frühkindlichen Hydrocephali intraventrikuläre Farbstoffinjektionen gegeben. 17 Kinder erhielten das BCB-Gemisch und 2 Kinder Nilblau.

Durch anamnestische und klinische Untersuchungen (Röntgen, Encephalographie, Passageprüfungen, Doppelpunktion) diagnostisch gesichert umfaßte die Gesamtzahl:

I: 8 Hydrocephali hypersekretorii communicantes ungeklärter Genese (davon 1 congenital).

II: 5 Hydrocephali hypersekretorii communicantes mit intrauterinen oder geburts-traumatischen Ventrikelblutungen und Pachymeningosis

haemorrhagica (davon 1 kongenital), 3 Hydrocephali hypersekretorii communicantes bei Meningo-(myelo)-cele.

III: 2 Hydrocephali obstructivi, 1 Hydrocephalus obstructivus et aresoptivus congenitus.

Für die *Präparation und Sterilisation des Farbstoffgemisches* hat sich folgendes einfaches Vorgehen bewährt. Die 3 Vitalfarbstoffe werden im Verhältnis 1:1:1 als Trockensubstanzen mit einer Analysenwaage abgewogen und in einem durch Gummipfropfen dicht verschließbaren Fläschchen in Aqua bidestillata gelöst, z.B. 30 mg BCB-Gemisch/1 cm³ Aqua bidestillata. Der Gummipfropf wird zusätzlich mit Heftpflasterstreifen am Gläschenhals gesichert und dann eine Kanüle Nr. 18 durch ihn zum Ausgleich von Druckschwankungen für die Dauer der Sterilisation im Wasserbad (30 min) eingeführt. Das derartig präparierte Fläschchen wird zu $\frac{2}{3}$ im Wasserbad mit Hilfe eines Spatels aufgehängt. Mit diesem einfachen Sterilisationsverfahren haben wir in keinem unserer Fälle (70 Punktionen) eine Infektion beobachtet, wie die laufenden Liquoruntersuchungen und Bakterienkulturen zeigten.

Die *Dosierung* erfolgte anfangs einschleichend mit 3 mg/injektione. Heute beginnen wir mit 10–15 mg (je nach Größe des Hydrocephalus) und steigern in mehrtägigem Abstand abhängig von der Verträglichkeit bzw. Reaktionsweise um jeweils 5–10 mg bis auf 30–45 mg/injektione (bei extrem großen Hydrocephalus bis zu 60 mg/injektione). Nach 4–7 Injektionen wird, wenn der erhöhte intracerebrale Druck nachgelassen hat, ein immer größeres injektionsfreies Intervall eingelegt ($\frac{1}{2}$; 1; 3 Monate usw.) oder bei einer erneuten Progredienz mit einer weiteren Injektionsserie begonnen. In den ersten Wochen verbinden wir die Farbstoffinjektionen in der Regel mit einer druckentlastenden Liquorpunktion, solange, bis feststeht, daß die Farbstoffinjektionen einen Einfluß auf die Liquorproduktion haben oder eine operative Intervention aus prognostischen Gründen nicht weiter hinausgezögert werden sollte.

Für die intraventrikuläre Injektion bevorzugen wir den rechten Seitenventrikel, der vom lateralen Rand der großen Fontanelle aus punktiert wird. Die Injektion der körperwarmen BCB-Lösung erfolgt langsam innerhalb $\frac{1}{2}$ –1 min nach vorhergehender zusätzlicher Verdünnung mit dem Ventrikelliquor.

Verträglichkeit. Nach der ersten Injektion und bei zu rascher Steigerung der Dosis beobachten wir häufig eine 12–48 Std anhaltende mittlere Temperaturerhöhung (38–38,5°) und vereinzelt gehäuftes Erbrechen nach den Mahlzeiten. Mit zunehmender Gewöhnung des Ventrikelsystems nimmt der Fremdkörperreiz an Intensität ab, ähnlich den klinischen Erfahrungen, daß wiederholte Ventrikel- oder Lumbalpunktionen bei Säuglingen oder Kleinkindern mit zunehmender Gewöhnung reaktionsloser vertragen werden. Die *Ausscheidung* der Farbstoffe erfolgt über den

Übersichtstabelle 1. *Katamnästische Zusammenstellung*

Fall Nr.	Name	geb.	Diagnose	Neurolog. Befund		Liquor	
				vor	nach	vor	nach
9	J. Gabriele	29. 7. 52	Hydroc. hypersekr. ungekl. Genese (Frühgeburt)	o. B.	o. B.	o. B.	o. B.
18	S. Wolfgang	25. 5. 55	Hydroc. hypersekr. ungekl. Genese	o. B.	sek. Optic. Atrophie	Hypal- bumi- nose	o. B.
11	L. Christine	1. 8. 54	Hydroc. hypersekr. ungekl. Genese	o. B.	o. B.	o. B.	o. B.
6	G. Mathias	17. 8. 56	Hydroc. hypersekr. ungekl. Genese	o. B.	o. B.	o. B.	o. B.
7	G. Franz	10. 10. 57	Hydroc. hypersekr. ungekl. Genese	o. B.	o. B.	o. B.	o. B.
12	L. Dietmar	15. 6. 59	Hydroc. hypersekr. congenit. unekl. Genese	o. B.	o. B.	o. B.	o. B.
14	M. Wilfried	8. 4. 59	Hydroc. hypersekr. ungekl. Genese	Stp. bds.	Stp.	o. B.	o. B.
5	Gr. Peter	13. 3. 55	Hydroc. hypersekr. ungekl. Genese	o. B.	o. B.	o. B.	o. B.
8	H. Ute	11. 8. 51	Hydroc. hypersekr. n. frühkindl. Hirn- schaden	Para- parese bd. Beine	Besse- rung	o. B.	o. B.
19	W. Jutta	3. 8. 54	Hydroc. hypers. n. fragl. intrauterine Ventrikelblutung	o. B.	o. B.	pathol.	o. B.
1	B. Petra	27. 10. 53	Hydroc. hypers. n. Pachymeningosis haemorrh.	o. B.	o. B.	pathol.	o. B.
2	E. Kurt	16. 3. 59	Hydroc. hypers. n. Pachymeningosis haemorrh. int. u. ext. angeb. Herz- vitium	o. B.	o. B.	pathol.	pathol.
15	Sch. Karin	30. 3. 58	Hydroc. hypers. n. Pachymeningosis haemorrh. int.	o. B.	o. B.	pathol.	pathol.
3	G. Siegfried	22. 6. 55	Hydroc. hypersekr. bei lumbaler Meningomyelocele	Pero- neuspa- rese re.	o. B.	o. B.	o. B.
4	G. Marianne	10. 5. 52	Hydroc. hypersekr. bei occip. Meningo- encephalocele	Hirn- stamm- schädli- gung	idem	Hypal- bumi- nose	o. B.
17	Sch. Berthold	13. 5. 54	Hydroc. hypersekr. bei großer sakraler Meningomyelocele (Mutter: Röteln während Graviditas)	Para- parese beider Beine	idem	o. B.	o. B.

der mit Farbstoffinjektionen angegangenen Hydrocephali

Max. Kopfumfang bei Inj.-Beginn (cm)	Inj.-Zahl	Gesamt-Menge mg	Max. Kopfumfang am 30. 11. 59 bzw. beim Tod (in cm)	Entwicklung der körperl. Funktionen	Entwicklung der geistigen Funktionen	Lebensalter in Jahren	Beobachtungszeit in Jahren**
51 (+ 4)	2	10 BCB	55 (+ 3)	normal	$\simeq 1/2$ —1 Jahr	7,33	6,92
59 (+ 14)	18	527 BCB	67,5(+ 15,5)	nachgeholt	nachgeholt jetzt altersgemäß	4,50	3,25
51,1(+ 4,1)	3	47 BCB	53,5(2,5)	nachgeholt	altersgemäß	3,29	1,63
43,5(+ 8)	3	45 BCB	44,5(+ 0,6)	normal	altersgemäß	0,46	0,38
52 (+ 5)	1	9 BCB	54 (+ 3)† Op.	normal	altersgemäß	4,25	3,08 †
51 (+ 4)	2	80 BCB	52,2(+ 2)	normal	retardiert	2,09	0,67
49,5(+ 8)	4	110 BCB	52 (+ 6)	retardiert	retardiert	0,58	0,33
59 (+ 12)	3	22 BCB	59,5(+ 13,5) † Op.	retardiert	retardiert	0,75	0,09 †
62,5(+ 15,5)	2	18 BCB	69 (+ 18)	retardiert	$\simeq 1$ Jahr	6,09	4,75
56 (+ 10)	2	25 NB	61 (+ 10)	retardiert 2 Jahre	— 2 Jahre	8,50	6,83
42 (+ 2)	3	9 BCB	52,5(+ 1,5)	normal	altersgemäß	4,47	5,00
43 (+ 2)	4	105 BCB	44 (+ 1)† Op.	retardiert	retardiert	0,51	0,25 †
42 (+ 3)	7	175 BCB	58 (+ 14) †	retardiert	retardiert	0,75	0,50 †
39 (+ 2)	1	3 BCB	52 (+ 1,4)	normal	altersgemäß	4,42	4,09
68,5(+ 21)	1	10 BCB	72 (+ 22) † Op.	retardiert	retardiert	2,17	1,04 †
55,5(+ 12,5)	4	21 BCB	66 (+ 20) †	retardiert	retardiert	1,09	0,67 †

Übersichtstabelle 1

Fall Nr.	Name	geb.	Diagnose	Neurolog. Befund		Liquor	
				vor	nach	vor	nach
16	Schn. Brigitte*	26. 3. 52	Hydroc. obstructivus totalis	Opticus-atrophie bds.	Opticus-atrophie bds.	pathol.	pathol.
13	M. Alois	19. 8. 59	ungek. Hydroc. obstructivus partialis-totalis	StP.	StP.	pathol.	pathol.
10	K.*	9. 1. 51	Hydroc. congenit. aresorpt. et obstructivus part.	StP.	StP.	pathol.	pathol.

* keine Katamnese; NB Nilblau; () Kopfumfang über den altersgemäßen Mittel-

Darm und die Niere, eine Nierenschädigung ist jedoch in keinem unserer Fälle nachzuweisen gewesen.

In der *Übersichtstab. 1* sind auf Grund der Krankenunterlagen¹ und katamnestischen Erhebungen bis zum 30. 11. 1959 für die 19 Fälle die neurologischen und klinischen Befunde, die maximalen Kopfumfangsmaße, Zahl und Menge der intraventrikulären Farbstoffinjektionen, das Lebensalter und der Zeitraum der Nachbeobachtung vereinfacht zusammengestellt.

Die *Kurve 1* zeigt als Funktion der Zeit das Verhalten der maximalen Kopfumfangsmaße nach den Farbstoffinjektionen. Aufgetragen sind die Umfangsmaße (in Zentimeter), die über die altersgemäßen Normalwerte (P_{50}) nach den statistischen Ermittlungen von MEREDITH hinausgehen. Die Nulllinie der Abszisse entspricht den jeweiligen altersgemäßen P_{50} Kopfumfangswerten. Mit durchgezeichneten Linien haben wir die Fälle der Gruppe I mit Hydrocephalis hypersekretoris communicantibus ungeklärter Genese gekennzeichnet, mit unterbrochenen Linien die Fälle mit Hydrocephalis hypersekretoris communicantibus bei frühkindlichen Hirnschädigungen, Pachymeningosis und Meningo-(Myelo-)celen. Nicht aufgetragen sind die Hydrocephali obstructivi. Die Kreise am Anfang einer jeden Linie markieren den Injektionsbeginn, die darin eingetragenen Zahlen geben den Hinweis auf die jeweilige Protokollnummer des Falles.

Aus der *Kurve 1* wird ersichtlich, daß in einer gewissen Anzahl von Fällen das Kopfwachstum entweder zum Stillstand gekommen oder erheblich verlangsamt weitergegangen ist, oder daß es sich während der

¹ Bei einigen Fällen haben wir die Vitalfarbstoffinjektionen während des stationären Aufenthaltes in der Univ.-Kinderklinik, Freiburg verabfolgt. Wir möchten daher Herrn Prof. Dr. KELLER für sein Entgegenkommen und die Überlassung der Krankenunterlagen an dieser Stelle herzlich danken.

(Fortsetzung)

Max. Kopfumfang bei Inj.-Beginn (cm)	Inj.-Zahl	Gesamt-Menge mg	Max. Kopfumfang am 30. 11. 59 bzw. beim Tod (in cm)	Entwicklung der körperl. Funktionen	Entwicklung der geistigen Funktionen	Lebensalter in Jahren	Beobachtungszeit in Jahren **
49,5 (+ 7,5)	2	15 NB	56 (+ 12) †	∅	∅	1,00	0,67 †
45 (+ 7)	7	140 BCB	53 (+ 12)	retardiert	retardiert	0,29	0,21
67 (+ 25)	1	40 NB	fehlt †	∅	∅	0,50	0,50 †

werten P₅₀; ** am 30. 11. 59 bzw. beim Tod.

weiteren Allgemeinwachstumsperiode den Mittelwertsmaßen des Normalkollektivs (P₅₀) wieder angenähert hat. Demgegenüber stehen auch völlige Versager mit rascher Progredienz und baldigem tödlichen Ausgang.

In Tab. 2 haben wir den Versuch unternommen, den Einfluß der Farbstoffinjektionen auf den Krankheitsverlauf der 3 diagnostisch abgrenzbaren Gruppen zu bewerten. Zusätzlich sind die Todesfälle zusammengestellt. Insgesamt leben noch 11 von 19 Kindern.

Wenn wir zunächst nur die Gruppe I und II analysieren, so zeigen die Katamnesen, daß in 3 der 16 Fälle ein Wachstumsstillstand des Kopf-

Tabelle 2

Diagnose	Σ	Bewertung				Todesfälle	
		∏	++	+	—	an Progredienz des Hydrocephalus	als Operationsfolge
I. Hydrocephalus hypersekretorius communicans ungeklärter Genese	8	1	2	3	2	—	2
II. Hydrocephalus hypersekretorius nach frühkindlichem Hirnschaden oder bei Meningo-(myelo-)cele	8	2	1	2	3	2	2
III. Hydrocephalus obstructivus	3	—	—	—	3	2	—
	19	3	3	5	8	4	4
		11				8	

∏ = Wachstumsstillstand mit normaler körperlicher und geistiger Entwicklung.
 ++ = Wachstumsstillstand des Kopfumfanges, Retardierung der geistigen Entwicklung.
 + = deutliche Wachstumsverlangsamung des Kopfumfanges.
 — = kein Effekt, rasche Progredienz des Hydrocephalus.

umfanges mit normaler körperlicher und geistiger Entwicklung (+++) zu erreichen war. In 3 weiteren Fällen war ebenfalls ein Wachstumsstillstand zu erzielen. Zwei Kinder sind jedoch in ihrer körperlichen und geistigen Entwicklung um $1\frac{1}{2}$ –1 Jahr, das dritte bis zu 2 Jahren retar-

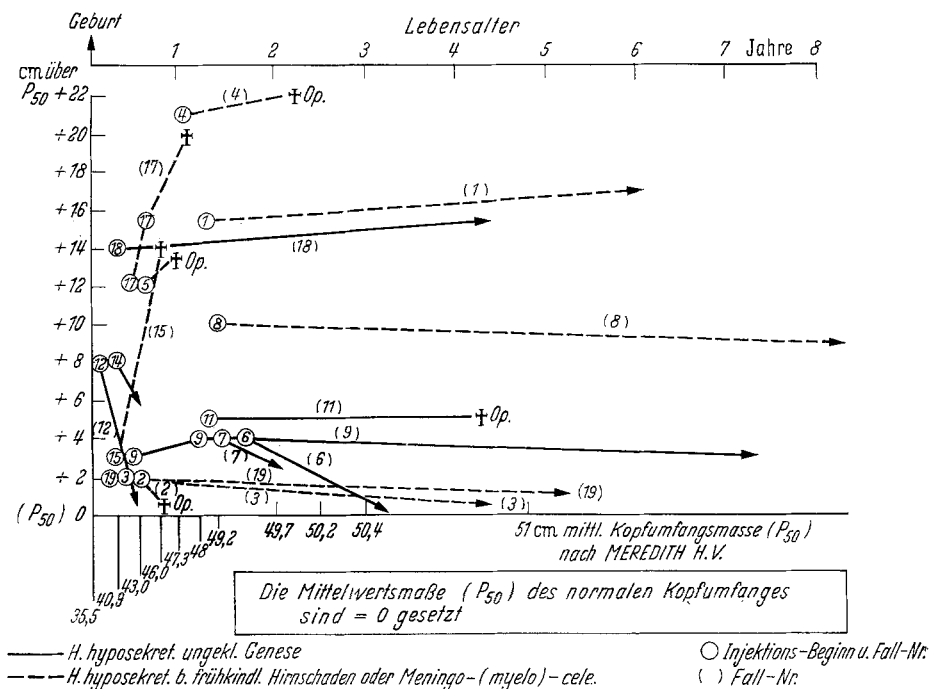


Abb. 1. Verhalten der Kopfumfangsmaße im Vergleich zu den normalen Mittelwertsmaßen (P_{50}) und als Funktion der Zeit nach intraventrikulären Farbstoffinjektionen

diert (++). Bei 5 weiteren Patienten ist eine deutliche Wachstumsverlangsamung des Kopfumfanges gegenüber vor den Injektionen zu verzeichnen (+). Ihre körperliche und geistige Entwicklung verlief befriedigend. Die bisherigen Überlebenszeiten sind aus der Übersichtstab. 1 zu ersehen. Sie liegen bei 6 von 11 Kindern zwischen 3 und 7 Jahren.

Ein signifikanter Unterschied im Sinne eines wirksameren Einflusses der Farbstoffinjektionen auf die eine oder andere der beiden ersten Gruppen kann der Tab. 2 nicht entnommen werden. Möglicherweise erlaubt erst eine größere Fallzahl diese Unterscheidung.

Mortalität. Insgesamt 8 Kinder sind inzwischen verstorben. Bei 4 Patienten hat die Progredienz zu einer raschen durch Farbstoffinjektionen praktisch unbeeinflussbaren Zunahme des Kopfumfanges mit zunehmender Verdünnung des Hirnmantels geführt (—), weshalb

2 dieser Kinder schon nach kurzer Zeit ad exitum gekommen sind, 4 weitere sind an den Folgen eines operativen Eingriffes verstorben. Diese operativen oder postoperativen Todesfälle sollen im folgenden kurz zusammengefaßt erläutert werden.

Fall Nr. 11. Im Anschluß an die Farbstoffinjektionen, die in einem Alter von 14 Monaten verabfolgt worden sind, hat für einen Zeitraum von 3 Jahren der Kopfumfang nur um 2 cm zugenommen. Die hydrocephale Vergrößerung ist gegenüber den Mittelwerten P_{50} mit +5 gleichgeblieben. Wegen eines akuten Hirndruckes der, wie gesagt, nach 3 Jahren innerhalb von 14 Tagen aufgetreten ist — vorher war die körperliche und geistige Entwicklung ungestört verlaufen — haben wir eine Plexuskoagulation ausgeführt, zumal als Lokalbefund eine generalisierte akute Ependymitis gefunden worden ist. Das Kind ist dann an einer postoperativen Ventrikeltampnade infolge einer Blutung aus den Plexus chorioideus-Gefäßen verstorben. Wir haben diesen Fall „einfach positiv“ beurteilt, da unter dem Einfluß der Vitalfarbstoffe die Liquorhypersekretion offensichtlich normalisiert worden ist und anscheinend erst die akute generalisierte Ependymitis zu einem Verschuß geführt hat.

Fall Nr. 2. Bei diesem Säugling mit einer Pachymeningosis haemorrhagica ext. und int. ist durch die BCB-Injektionen der Hydrocephalus internus encephalographisch nachgewiesenermaßen zum Rückgang gebracht worden. Das Kind ist nach der doppelseitigen Entleerung eines subduralen Mantel-Hygroms während der Operation verstorben. Nach dem Operationsverlauf kommt als Todesursache am ehesten ein angeborenes Herzvitium in Frage. Wir haben diesen Fall trotzdem „negativ“ beurteilt.

Fall Nr. 4. Der Exitus ist nach der Operation der occipitalen Meningoencephalocle erfolgt. Der Kopfumfang war gegenüber der Vorperiode nach einer BCB-Injektion verlangsamt weitergewachsen. Der maximale Umfang betrug bei Injektionsbeginn 68,5 cm, die Größenzunahme im Verlaufe eines Jahres (bis zum Operationsdatum) 3,5 cm. Der Tod erfolgte an einer postoperativen mit Antibiotika unbeherrschbaren eitrigen Meningoencephalitis. Es mußte nämlich wegen einer Liquorfistel der perforierten occipitalen Meningoencephalocle die operative Abtragung des Cysten-sackes als Notoperation durchgeführt werden. Diesen Fall haben wir „negativ“ bewertet.

Fall Nr. 5. Die BCB-Injektionen blieben ohne Einfluß auf das Kopfwachstum. Es war daher eine Plexuskoagulation vorgesehen. Der Patient verstarb aber zuvor nach vorbereitender knöcherner Dekompression an der Spontanperforation der stark verdünnten Kopfschwarte mit konsekutiver eitriger Meningoencephalitis.

Erwartungsgemäß ist bei der Gruppe III (Tab. 2 und Übersichtstab. 1), also den Hydrocephali obstructivi, mit den basischen Farbstoffen kein lebensverlängernder Einfluß zu erzielen gewesen. 2 von den 3 Fällen sind infolge der raschen Progredienz bereits verstorben.

Bei *Fall Nr. 16* war außer dem Todesdatum keine Katamnese zu erheben. Der zweite Säugling (Fall Nr. 10) soll nach unseren Erkundigungen $\frac{1}{2}$ Jahr nach der Klinikbehandlung verstorben sein. Er ist seinerzeit in desolatem Zustand aus der Klinik entlassen worden, nachdem — ohne Wirkung — doppelseitig eine Ventrikulo-orbitostomie angelegt und eine intraventriculäre BCB-Injektion mit 40 mg verabfolgt worden war. Zu diesem Zeitpunkt betrug bei dem 7 Monate alten Kind der maximale Kopfumfang bereits 67 (+ 25!) cm.

Beim dritten Säugling (Fall Nr. 13) nimmt der Kopfumfang unaufhaltsam zu. Die Farbstoffinjektionen haben wir deshalb inzwischen abgebrochen.

Für den Hydrocephalus obstructivus ergibt sich demnach unverändert die Forderung, daß so früh wie möglich eine operative Umgehungsdrainage versucht werden sollte. Die operative Intervention ist in unseren Fällen unterblieben, da der Allgemeinzustand sehr schlecht und der Hirnmantel schon vor Injektionsbeginn bereits so sehr verdünnt war, daß die Operation nicht mehr sinnvoll erschien.

In anders gelagerten Fällen wäre aber durchaus zu prüfen, ob nicht nach Anlegen einer funktionierenden Umgehungsdrainage durch zusätzliche BCB-Farbstoffinjektion die Plexussekretion eingeschränkt werden kann.

Im folgenden wollen wir drei weitere Fälle gesondert herausstellen und ausführlicher beschreiben.

Fall Nr. 19. (W. Jutta, geb. 3. 8. 1954). *Diagnose.* Hydrocephalus hypersekretorius nach fraglicher intrauteriner Ventrikelblutung.

Der weibliche Säugling kam als Spontangeburt 20 Tage zu früh zur Welt. Die Schwangerschaft der Mutter verlief normal, interkurrente Erkrankungen fehlten. Vom 7. Tage post partum war wegen des ständigen Gewichtsabfalles eine stationäre Behandlung des Säuglings mit Sondenernährung notwendig, und zwar zunächst in der Kinderklinik in Pf., anschließend in der Univ.-Kinderklinik Freiburg (Prof. Dr. KELLER). Aus dem Entlassungsbrief der Univ.-Kinderklinik vom 17. 9. 1954 geht hervor, daß der seinerzeit einmonatige Säugling in reduzierten AZ sehr viel bei Sonderernährung erbrach und auffällig schläfrig war. Die Befunde ergaben eine großklaffende und vorgewölbte Fontanelle, stark xanthochromen lumbalen und Ventrikelliquor, einen positiven Pandy mit $16/3$ Zellen. Die Encephalographie zeigte „riesig erweiterte Vorderhörner und eine deutliche Asymmetrie rechts und links mit einer ausgedehnten Luftblase, die fast den ganzen Hinterschädel einnimmt“. Der Sabin-Feldman-Test war negativ. Eine RH-Faktor- oder andere ABO-System-Unverträglichkeit fehlte, der Wa.R. war negativ. Es wurde die Diagnose eines „sehr starken Hydrocephalus internus“ wahrscheinlich durch eine schon intrauterin erfolgte Blutung gestellt.

Während der 3wöchigen stationären Beobachtung in der Univ.-Kinderklinik, Freiburg, ist der Kopfumfang um weitere 3 cm gewachsen und in den folgenden 5 Wochen um nochmals 3 cm auf insgesamt 42 cm ($P_{50} + 2$ cm).

Im Verlaufe der stationären Beobachtung in unserer Klinik vom 5. — 17. 11. 1954 gaben wir rechts intraventrikulär 2 Injektionen mit insgesamt 6 mg BCB. In der Folgezeit machte der Säugling laut Bericht der behandelnden Kinderärztin (Dr. B. in Pforzheim) einen gesunden Eindruck und nahm regelmäßig 125 g wöchentlich an Gewicht zu. Es entwickelte sich auch psychisch und geistig durchaus normal. Bis zum 15. 1. 1955 erfolgte eine Zunahme des Kopfumfanges auf 44 (+2) cm, die Fontanellen waren aber jetzt nicht mehr gespannt.

Am 18. 1. 1955 gaben wir eine erneute intraventrikuläre BCB-Injektion von 3 mg. Danach entwickelte sich der Kopfumfang ebenso wie die körperlichen und geistigen Funktionen völlig normal. Mit einem Jahr konnte das Kleinkind ganz „sicher“ gehen. Es war mit dem 2. Lebensjahr sauber. Das Sprechen lernte es mit 10 Monaten, zusammengesetzte Worte bildete es mit $1\frac{1}{2}$ Jahren, Körperteile und Spielsachen bezeichnete es mit 10—12 Monaten durch richtige Namensgebung.

Heute ist das Kind $5\frac{1}{2}$ Jahre alt, der Kopfumfang beträgt 52,5 (+1,5) cm. Es ist ein „aufgewecktes und kluges Kind“ an allem sehr interessiert, leicht lenkbar, so daß es in der „Erziehung keine Schwierigkeiten macht“. Das Sehvermögen beider Augen ist nach fachärztlicher Untersuchung normal.

Epikrise. Ein sich nach der Geburt rasch entwickelnder progredienter Hydrocephalus hypersekretorius internus (wahrscheinlich nach intrauterin erfolgter Ventrikelblutung), dessen Prognose nach den mehrfachen klinischen Vorbeobachtungen als infaust angesehen wurde, war mit insgesamt 3 intraventrikulären BCB-Injektionen (9 mg) kompensiert worden. Die Entwicklung der körperlichen und geistigen Funktion verlief ungestört. Dieser Fall wurde von uns mit +++ (siehe Tab.2) bewertet.

Fall Nr. 9. (J. Gabriele, geb. 29. 7. 52). *Diagnose.* Hydrocephalus hypersekretorius unbekannter Genese. Die Schwangerschaft der Mutter verlief ungestört normal. Vorgeschichte: Frühgeburt mit 6½ Monaten, weshalb der Säugling 3½ Monate in der Wärmebox (mit O₂-Netz) gelegen hat. 8 Tage nach der Geburt beginnt eine schnelle hydrocephale Größenzunahme des Kopfes. Die Stimmungslage wurde zunehmend mißvergnügt, dabei viel Schreien (Hirndruck!). Stationäre Aufnahme: 8.1.53 bis 1.2. 53. AZ und EZ relativ gut, gestörte Zuwendung, Greifen von Gegenständen und Opposition der Daumen nicht möglich. Große stark gespannte und klaffende Fontanelle, Kopfumfang 43 (+3) cm. Es wurden rechts intraventrikulär 10 mg Nilblau, die reaktionslos vertragen wurden injiziert, danach trat eine deutliche Verlangsamung des Kopfwachstums auf. Eine 2. intraventrikuläre Injektion von 1 mg BCB verabreichten wir bei einem Kopfumfang von 51 (+4) cm 10 Monate später (17. 10. 53). Das weitere körperliche und geistige Wachstum verlief von da an befriedigend. Die Zähne waren mit 10 Monaten komplett, Sitzen mit 9 Monaten, Gehen mit 1½ Jahren, Sauberkeit mit 1 Jahr. Zusammenhängende Sätze konnten mit 2 Jahren gesprochen werden, ebenso war zu diesem Zeitpunkt das Erkennen und Bezeichnen von Körperteilen und Spielsachen sicher möglich.

Ende November 1959 war nach dem Befund der behandelnden Kinderärztin (Dr. B. in Pf.) das jetzt 7 Jahre alte Mädchen altersgemäß normal ausgewachsen, 124,5 cm lang, 27,8 kg schwer. Die Fontanellen sind geschlossen. Der maximale Kopfumfang beträgt 55 (+3) cm. Das Kind ist leicht lenkbar, im ganzen gut einfügbar, wenn auch ab und zu verstimmt und jähzornig, ansonsten an allen Dingen sehr interessiert. Eine funktionelle Beeinträchtigung der Augen ist nicht nachweisbar. Die geistige Entwicklung ist nach der Testung der behandelnden Kinderärztin um ½—1 Jahr gegenüber Gleichaltrigen zurückgeblieben. Das Kind wurde daher vom Schulbesuch um 1 Jahr zurückgestellt.

Epikrise. Bei einem weiblichen Säugling, bei dem sich 8 Tage nach der 2½ Monate zu früh erfolgten Geburt aus unbekannter Ursache ein Hydrocephalus hypersekretorius communicans entwickelte, konnte durch 2malige intraventrikuläre Farbstoffinjektionen ein Einfluß auf die Liquorfunktionsstörung genommen werden. Der Kopfumfang des heute 7jährigen normal ausgewachsenen Mädchens ist mit +3 cm über den Mittelwert nur mäßig vergrößert, die geistige Entwicklung gegenüber Gleichaltrigen um ½—1 Jahr retardiert. Wir haben diesen Fall mit ++ bewertet (siehe Tab.2).

Fall Nr. 18 (S. Wolfgang, geb. 20. 5. 55). *Diagnose.* Hydrocephalus int. et. ext. permaximus hypersekretorius communicans ungeklärter Genese.

In der Vorgeschichte beider Eltern keine Auffälligkeiten, keine Bluttransfusionen. Die Schwangerschaft der Mutter verlief ungestört.

Normale Geburt. Kurz nach der Geburt bemerkte die Mutter eine stetige Zunahme des Kopfumfanges. Bei der ersten ambulanten Untersuchung in unserer Klinik am 17. 11. 55 betrug bei dem annähernd 6 Monate altem Säugling der maximale Kopfumfang bereits 52 (+9) cm. Am 23. 1. 56 erfolgte die erste stationäre Aufnahme. Das Kind war in gutem, kräftigem Ernährungszustand aber nur mäßigem Allgemeinzustand. Der internistische Befund war o.B. Rachitische Zeichen fehlten. Die Motorik war dem Alter entsprechend ausgebildet, der neurologische Befund

regelrecht. Der Maximalkopfumfang betrug jetzt 55,5 (+ 11,5) cm. Die große Fontanelle klappte 5×6 cm, die kleine $1\frac{1}{2} \times 1$ cm, beide waren stark gespannt und vorgewölbt. Außerdem bestanden weitere typische hydrocephale Zeichen: Dünne glänzende Kopfhaut mit gestauten Venen, „Sonnenuntergangsstellung“ der Augen. Dem Säugling war es unmöglich den Kopf aufrecht zu halten. Die Röntgenaufnahmen des Schädels zeigten eine starke Nahtsprengung mit sehr dünn ausgezogener Corticalis. Der ventrikulär und lumbal entnommene Liquor war klar, Zellen fehlten. Das Gesamteiweiß war mit 0,5 im Sinne einer Hypalbuminurie erniedrigt, die Fällungskurven waren nicht pathologisch. Die Passageprüfung ergab eine ungestörte Durchgängigkeit. Die von lumbal aus durchgeführte Encephalographie ließ ein in

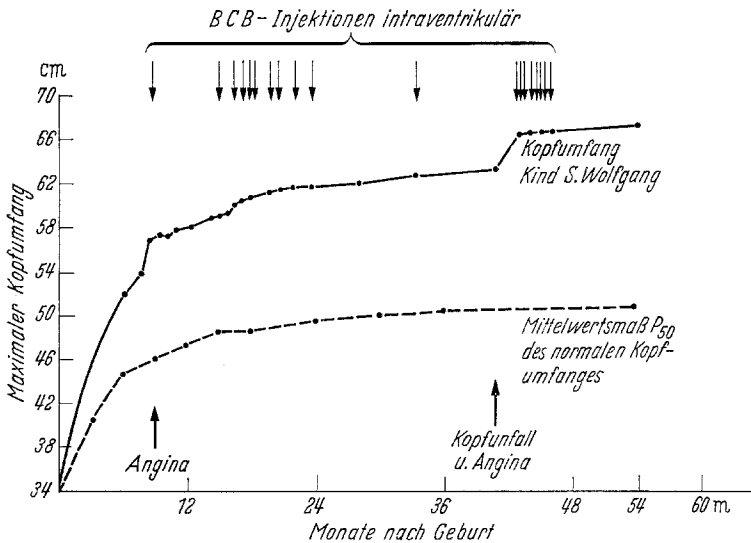


Abb. 2. Verhalten des Kopfumfanges des Kindes S. Wolfgang im Vergleich zum normalen Mittelwertsmaß (P_{50}) nach intraventrikulären Farbstoffinjektionen

allen Teilen sehr stark, plump erweitertes Ventrikelsystem mit einem Hirnmantelrest von 2 bis 3 cm Dicke erkennen. Ophthalmologisch war die Motilität und Pupillomotorik sowie der übrige Befund normal (Univ.-Augenklinik, Freiburg: Prof. Dr. WEGENER). Sabin-Feldman-Test und Wa.R. negativ, keine RH-Faktor oder ABO-Systemunverträglichkeit. Es handelt sich demnach um einen Hydrocephalus internus permaximus ungeklärter Genese.

Vom 28. 1. bis 11. 2. 56 gaben wir 3 Injektionen BCB intraventrikulär durch die große Fontanelle rechts mit insgesamt 28 mg. Die Injektionen wurden reaktionslos und ohne Temperaturanstieg vertragen. Von den ersten Injektionen an verlangsamte sich gegenüber der Vorperiode das Kopfwachstum (siehe Kurve 2). Am 11. 2. 56 erfolgte die Entlassung nach Hause. Die Farbstoffinjektionen wurden danach abgesetzt.

Nach Angaben der Mutter hat erst wenige Wochen vor der erneuten stationären Aufnahme (10. 8.—23. 8. 56) der Kopfumfang wiederum um insgesamt 2 cm zugenommen. Das Kleinkind war jetzt in einem guten Allgemein- und Ernährungszustand mit ausgeprägter Adipositas. Bis auf den ersten Praemolaren waren alle

Zähne vorhanden. Der Kopfumfang betrug aber schon maximal 59 cm. Trotzdem konnte es den Kopf ohne Unterstützung halten und in der Bauchlage von der Unterlage ohne Schwierigkeiten anheben. Auch das Stehen war mit Unterstützung möglich. Ansonsten zeigte es eine gute Zuwendung und war freundlich und zutraulich. Die geistigen Funktionen sind (nach WECHSLER und BÖGER) nur gering retardiert! Auf dem Encephalogramm vom 18. 8. 56 ist außer der riesigen hydrocephalen Schädelkalotte eine (59 cm) Ausweitung des gesamten inneren Ventrikelsystems erkennbar. Der Hirnmantel ist aber immer noch 2–3 cm dick und somit gegenüber der früheren Encephalographie gleichgeblieben. Der Liquor zeigte wieder mit einem Gesamteiweiß von 0,5 eine Hypalbuminurie, Zellen fehlten, normale Fällungsreaktionen. Der Hirnmantel war auch nach dem Punktionsergebnis immer noch etwa 3 cm stark. Da die vorgeschlagene Plexuskoagulation von Seiten der Eltern abgelehnt wurde, begannen wir am 23. 8. 56 erneut mit Farbstoffinjektionen, die alle ambulant verabfolgt wurden. Die Anzahl der Injektionen und das weitere Verhalten des maximalen Kopfumfanges im Vergleich zu den normalen Mittelwerten (P_{50}) gehen aus der *Kurve 2* hervor.

Am 27. 8. trat interkurrent eine Angina mit Temperaturanstieg bis $39,6^{\circ}$ auf, die aber durch Antibioticagaben innerhalb 5 Tagen zum Abklingen gebracht werden konnten. Die Entwicklung der körperlichen und geistigen Funktionen verlief in den folgenden Monaten leicht retardiert weiter, wenn auch den Eltern im Vergleich zu dem 1 Jahr älteren Geschwister kein Unterschied auffiel.

Mit $2\frac{1}{2}$ Jahren konnte das Kind sicher stehen und gehen, mit 3 Jahren war das Kind sauber, Worte bilden war mit 9 Monaten möglich. Dabei war es immer gut lenkbar und an allem interessiert. Verglichen mit der Binet-Bobertagschen Stufenleiter konnte es die Aufgaben altersgemäß ausführen. Die große Fontanelle war zu diesem Zeitpunkt bis auf $\frac{1}{4}$ cm zugewachsen und eingefallen, die kleine Fontanelle vollständig geschlossen.

Mit $3\frac{1}{4}$ Jahren konnte das Kind alles verstehen und vollständige Sätze bilden, so daß man sich mit ihm gut und sinngemäß verständigen und unterhalten konnte. Es spielte allein, zeichnete und malte, und machte einen zufriedenen, ungestörten Eindruck. Es zeigte lediglich eine gewisse Angst vor dem Hinfallen. Es konnte jedoch alleine, ohne Hilfe, vom Boden aufstehen. Mehrfache Kontrollen des Ventrikelliquors (3. 11., 15. 11., 20. 12. 56, 7. 12. 57, 2. 1. 58, 26. 3. 58, 14. 6. 58) ergaben jeweils eine normale Zusammensetzung des Liquors. Der ophthalmologische Befund war unauffällig.

Diese Entwicklung wurde mit $3\frac{1}{2}$ Jahren im September 1958 durch ein Unfallereignis mit heftigem Aufschlagen des Kopfes auf den Boden unterbrochen. Das Kind war anschließend für mehrere Tage benommen, erbrach öfter und klagte über starke Kopfschmerzen beim Aufstehen. Komplizierend kam 8 Tage später noch eine hochfieberhafte Angina mit Temperaturen bis 40° hinzu. Wir erhielten erst 3 Monate später von dem Unfallereignis Kenntnis, da die vorgesehenen Kontrolluntersuchungen von den Eltern unterbrochen worden sind. In diesem Zeitraum von 3 Monaten ist das Kopfumfangsmaß von 63 cm auf 67,4 cm angewachsen. Der ventrikuläre Liquordruck betrug 310 mm H_2O ! Die ophthalmologische Untersuchung vom 10. 1. 59 ergab jetzt eine frische Stauungspapille von 3 bis 4 Dptr. re. und 4 Dptr. li. mit mehreren Strichblutungen. Die Stauungspapille ging 2 Monate später in eine sekundäre Optikusatrophie (Befund vom 18. 3. 59) mit falscher Lichtprojektion li. und re. 0,3 Löhlein in 1 m Abstand über (Univ.-Augenklinik: Prof. Dr. WEGENER).

Trotz dieses ungünstigen Verlaufes mit der akuten wahrscheinlich trauma- bzw. infektionsbedingten Exacerbation haben wir auf Drängen der Eltern uns erneut zu einer Farbstoffinjektionsserie entschlossen und vom 10. 1. bis 25. 3. 59 sechs Injek-

tionen mit insgesamt 325 mg BCB intraventrikulär re. verabreicht. Die gesteigerte Liquorproduktion konnte daraufhin nochmals abgebremst werden. Der maximale Kopfumfang beträgt seit über 1 Jahr unverändert 67,3 cm. Die körperliche und geistige Entwicklung nimmt seither einen ungestörten Verlauf, das jetzt 4½-jährige Kind hat inzwischen auch gut gelernt, sich mit dem annähernd erloschem Augenlicht zu behelfen.

Epikrise. Bei einem Kind mit einem stetig progredienten Hydrocephalus hypersekretorius communicans ungeklärter Genese, der kurze Zeit nach der Geburt durch eine rasche Größenzunahme des Kopfes bemerkbar wurde und bis zu einem Alter von 3 Monaten bereits zu einem maximalen Kopfumfang, der + 10 cm über dem mittleren Normalmaß lag, geführt hatte, konnte durch die erste — wie wir heute wissen — zu niedrig dosierte Farbstoffserie (28 mgr) eine vorübergehende Verlangsamung des hydrocephalen Kopfwachstums erreicht werden. Die zweite Farbstoffserie im Alter von $\frac{5}{4}$ Jahren (insgesamt zehn Injektionen mit 142 mg BCB vom 23. 8. 56 bis 8. 3. 58) zeitigte eine deutliche Verlangsamung des Kopfwachstums. Auffällig war dabei die gute körperliche Erholung und die befriedigende Entwicklung der geistigen Funktionen. Die breit klaffende 6×5 cm Fontanelle hatte sich mit $2\frac{1}{2}$ Jahren auf einen $\frac{1}{4}$ cm² kleinen Spalt geschlossen. Durch eine akute Exacerbation zu Beginn des 4. Lebensjahres, wahrscheinlich infolge einer Commotio und Contusio cerebri (evtl. mit kleinen Ependymblutungen) oder durch die in unmittelbarem Anschluß daran aufgetretene hochfieberhafte Angina setzte innerhalb weniger Wochen nach vorherigem etwa $1\frac{1}{2}$ -jährigem Sistieren des Kopfwachstums eine erneute Größenzunahme ein (4,5 cm innerhalb 3 Monate). Es kam infolge des gesteigerten Hirndruckes zu einer akuten Stauungspapille (3—4 Dptr. bds.) mit frischen Blutungen und — konsekutiv — zu einer sekundären Opticusatrophie. Durch eine 3. Injektionsserie (27. 12.—25. 3. 59) mit sechs intraventrikulären BCB-Gaben (325 mg) konnte der gesteigerte Hirndruck nochmals aufgefangen werden.

Bemerkenswert erscheint uns an diesem Fall, daß — trotz der ungünstigen Ausgangslage (+ 10 cm) — durch konsequente und individuell dosierten BCB-Injektionsserien eine Verlangsamung und schließlich ein Sistieren des Kopfwachstums erreicht werden konnte. Auch nach der akuten Exacerbation war nochmals ein Einfluß der Farbstoffinjektion zu beobachten.

Bei 6 Kindern (Fall Nr. 1, 4, 8, 10, 11, 16) ist vor der Farbstoffbehandlung eine Ventrikuloorbitostomie versucht worden. Sie hat jedoch, wie wir aus dem Vergleich mit anderen Fällen wissen, lediglich einen kurzdauernden liquordrainierenden Effekt, der nur wenige Tage anhält; denn der vom Vorderhorn in das orbitale Fettgewebe liquorableitende Kanal verklebt meist sehr rasch. Abgesehen davon, ist das orbitale Fettgewebe ein unphysiologischer Resorptionsraum mit sehr begrenzter resorptiver Fähigkeit, die zudem nach kurzer Zeit ganz zum Erliegen kommt. Von diesen 6 Fällen sind 4 bereits verstorben, woraus sich ableiten läßt, daß der Ventrikuloorbitostomie ein Dauereffekt nicht zuzusprechen ist. Allerdings haben auch die nachfolgenden Farbstoffinjektionen die Progredienz bei diesen 4 Verstorbenen nicht aufhalten können.

Diskussion

Mit dem vorliegenden Bericht wollten wir erstmals den Einfluß und die Einwirkung der intraventrikulär verabfolgten basischen Vitalfarbstoffe, insbesondere der Kombination: *Brillanteresylblau*, *Cresylechtviolett* und

Bismarckbraun aa auf den Hydrocephalus hypersekretorius communicans auf Grund von 7 jährigen katamnestischen Beobachtungen mitteilen und zur Diskussion stellen. Von den insgesamt 19 Kindern waren am 31. 11. 1959 noch 11 Kinder — bei einer Nachbeobachtungszeit von bisher meist 3—6 Jahren — am Leben. Das noch kleine Kollektiv erlaubt also bereits die Feststellung, daß mit den genannten Vitalfarbstoffen bei 11 unserer 19 Patienten die gesteigerte Liquorproduktion zu beeinflussen und dadurch bis zu einem gewissen Grade das Kopfumfangswachstum mit der konsekutiven Verdünnung des Hirnmantels deutlich zu verzögern oder zum Stillstand zu bringen war. In Anlehnung an die Beobachtungen von WILHELM I u. STEINEMANN (1950, 1951), daß die drei basischen Vitalfarbstoffe aktivierte, hochvitale Zellen nahezu selektiv anfärben und durch Plasmaentmischung blockieren (untersucht an der Regenerationshemmung von Strudelwürmern, Kaulquappen und Fischen) erklären wir in ähnlicher Weise die blockierende Wirkung der Farbstoffe auf die hochaktiven Epithelien des Plexus chorioideus. Bemerkenswert erscheint uns, was schon WILHELM I bei Carcinompatienten beobachtet hat, die auch bei allen unseren Fällen immer wieder festzustellende Verbesserung des allgemeinen körperlichen Zustandsbildes.

Die operativen Methoden bleiben durch die Farbstoffinjektion in ihrer gesicherten Indikation unangetastet. Bereits nach wenigen Farbstoffinjektionen wird nämlich nach unseren bisherigen Erfahrungen erkennbar sein, ob ein Einfluß auf die Liquorüberproduktion zu erzielen ist. Wenn nicht eine deutliche Verlangsamung oder ein Stillstand des hydrocephalen Wachstums eintritt, sollte nicht zu lange mit der operativen Intervention zugewartet werden und die Plexusexstirpation oder die üblichen Ableitungsverfahren in die Fremd- und Ausscheidungsräume ausgeführt werden, damit nicht der geeignete Zeitpunkt verpaßt wird und die zunehmende druckbedingte Verdünnung des Hirnmantels schließlich auch die operativen Methoden wenig aussichtsreich und sinnvoll erscheinen lassen. Es wäre aber durchaus denkbar, daß in Kombination mit den operativen Methoden die Vitalfarbstoffinjektionen die Liquorfunktionsstörung günstig beeinflussen können.

Selbstverständlich werden noch größere Erfahrungen gesammelt werden müssen, bevor eine Entscheidung darüber möglich ist, ob die intraventrikulären Injektionen der Vitalfarbstoffkombination sich zu einer konservativen Behandlungsmethode ausbauen lassen. Ebenfalls erscheinen unseres Erachtens hinsichtlich der Dosierung und des Mengenverhältnisses noch weitere praktische und experimentelle Untersuchungen notwendig.

Auch muß bei dem einen oder anderen unserer Fälle daran gedacht werden, ob nicht eventuell eine spontane Kompensation des funktionell-gestörten Liquorgeschehens — auch ohne die Wirkung der Farbstoff-

injektionen — eingetreten sein kann und somit ein Stillstand des hydrocephalen Kopfwachstums.

Ungeklärt, weil noch ungeprüft, ist schließlich, inwieweit in der Hirntumorchirurgie postoperative akute Liquorfunktionsstörungen im Sinne einer Überproduktion mit ihren den Behandlungsverlauf verzögernden Auswirkungen, (z.B. nach der operativen Ventrikeleröffnung mit Ausbildung einer Liquoreyste oder nach einer intraoperativen Blutung in das Ventrikelsystem z.B. bei Ventrikeltumoren, Akustikusneurinomen usw. mit ihren Reizerscheinungen auf die Plexus chorioidei). durch derartige intrathecale Farbstoffinjektionen abgekürzt oder eingeschränkt werden können.

Zusammenfassung

Intraventrikuläre Injektionen der basischen Vitalfarbstoffkombination: **Brillanteresylblau, Cresylechtviolett und Bismarckbraun** \overline{aa} führen zu einer deutlichen Einflußnahme auf die Liquorfunktionsstörung des frühkindlichen Hydrocephalus hypersekretorius communicans. Unsere bis 7jährigen katamnестischen Beobachtungen zeigen, daß von insgesamt 19 Kindern, denen wir die Farbstoffe verabreicht haben, am 30. 11. 59 noch 11 Kinder am Leben waren. Von ihnen war in 6 Fällen ein Wachstumsstillstand, in 5 Fällen eine signifikante Wachstumsverlangsamung der hydrocephalen Größenzunahme des Kopfes zu erreichen gewesen. 4 Kinder verstarben an der unaufhaltsamen Progredienz, 4 andere an den Folgen von operativen Eingriffen, die nach den Farbstoffinjektionen vorgenommen worden sind, weil zum Teil das hydrocephale Wachstum nicht befriedigend aufzuhalten gewesen ist.

Die liquorproduktionshemmende Wirkung der bei dieser Indikation von uns erstmals angewendeten 3 basischen Vitalfarbstoffe führen wir auf ihre nahezu selektive Anfärbung der aktivierten, hochvitalen Zellen — bei intraventrikulärer Verabreichung speziell der Plexusepithelien —, die dann durch Plasmaentmischung blockiert werden, zurück.

Literatur

KREBS, H. A., u. H. ROSENHAGEN: Über den Stoffwechsel des Plexus chorioideus. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **134**, 643 (1931). — LEWIS, M. R., H. A. SLOVITTER and P. P. GOLAND: In Vivo Staining and Retardation of Growth of Sarcomata in Mice. *Anat. Res.* **95**, 89—96 (1946). — LEWIS, M. R., P. P. GOLAND and H. A. SLOVITTER: Selective Action of certain Dyestuffs on Sarcomata and Carcinomata. *Anat. Res.* **96**, 201—220 (1946). — LEWIS, M. R., and P. P. GOLAND: In Vivo Staining and Retardation of Tumors in Mice. *Anat. Res.* **99**, 369—377 (1947). — MOSETIG-MOORHOF, R.: Weitere Erfahrungen über die Tinktionstherapie in operabler maligner Neoplasmen. *Zbl. ges. Ther.* **14**, 1—9 (1896). — RILEY, I. F.: *Cancer Res.* **8**, 183 (1948). — SCHALTENBRAND, G. u. E. DORN: *Plexus und Meningen. Hb. Mikroskop. Anat., IV.* Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1955. — STEINMANN, P., u. G. WILHELMI: Blockierung hochaktiver Zellen durch Vitalfärbung und deren praktische Anwendungsmöglichkeiten. 1. Mitteilung: Einfluß

basischer Vitalfarbstoffe auf die Regeneration bei Planarien und Axolotl. Wilhelm Roux' Arch. Entwickl.-Mech. Org. **144**, 329—342 (1950). — Blockierung hochaktiver Zellen durch Vitalfärbung und deren praktische Anwendungsmöglichkeiten. 2. Mitteilung: Versuche über die Beeinflussung der Wachstumsenergie von Mäusetumoren durch Vitalfarbstoffe. Wilhelm Roux' Arch. Entwickl.-Mech. Org. **144**, 343—354 (1950). — Blockierung hochaktiver Zellen durch Vitalfärbung und deren praktische Anwendungsmöglichkeiten. 4. Mitteilung: Theoretische Betrachtungen über die Wirkungsweise basischer Vitalfarbstoffe auf lebende Zellen (Schluß). Wilhelm Roux' Arch. Entwickl.-Mech. Org. **144**, 561—571 (1951). — STICHLER, R.D., and L. B. FLEXNER: A mechanism of secretion in the chorioid plexus. The conversion of oxidation-reduction energy into work. J. biol. Chem. **126**, 603 (1938). — UMBACH, W.: Zweckmäßige Verfahren für die Diagnose und Therapie des Hydrocephalus im Kindesalter. Neurochirurgia **2**, 1—25 (1959). — WILHELMI, G.: Blockierung hochaktiver Zellen durch Vitalfärbung und deren praktische Anwendungsmöglichkeiten. 3. Mitteilung: Über den Einfluß basischer Vitalfarbstoffe auf das Wachstum von Tumoren, speziell von menschlichen malignen Geschwülsten. Wilhelm Roux' Arch. Entwickl.-Mech. Org. **144**, 555—561 (1951).

Priv.-Dozent Dr. F. MUNDINGER,
Neurochirurgische Universitätsklinik Freiburg i. Br., Hugstetterstraße 55