

(Aus der Chir. Klinik der Med. Akademie Düsseldorf [Prof. Dr. Frey].)

Experimentelle Untersuchungen über die Reliefdarstellung (Umrißzeichnung) des Zentralnervensystems im Röntgenbild durch Thoriumkontrastmittel¹.

Von

Privatdozent Dr. O. Wustmann.

Mit 16 Textabbildungen (22 Einzelbildern).

(Eingegangen am 7. IX. 1932.)

Fortschritte auf dem Gebiete der Gehirn- und Rückenmarkschirurgie sind weitgehend abhängig von neuen diagnostischen Leistungen. Der neurologischen und der klinischen Symptomatologie sind heute noch natürliche Grenzen gesetzt. Der direkte Nachweis raumbeengender Vorgänge auf röntgenographischem Wege aber ist ein Fortschritt. Die Encephalographie durch Einbringen von Luft und die Myelographie mit Hilfe von Jodölen sind wichtig für Erkenntnis und Beurteilung chirurgisch beeinflussbarer Hirn- und Rückenmarksleiden.

Nur selten und dann meist im Spätstadium werden sekundäre Veränderungen der Knochenstruktur indirekte röntgenologische Zeichen für den Sitz der Neubildung abgeben. Im allgemeinen sind Druckusuren am Knochen in der Umgebung von Geschwülsten des Zentralnervensystems nicht häufig und dann unsicher zu beurteilen. Ebenso selten ist der unmittelbare Röntgennachweis einer kalkhaltigen Neubildung. Daher hat man schon seit Jahren versucht, im Röntgenbild die Liquorräume darzustellen, um hierdurch Aufschluß über gewebliche Veränderungen an der Oberfläche des Zentralnervensystems zu erzielen.

Der erste Vorschlag, schattengebende Kontrastmittel in den Liquorraum zu bringen, stammt von *F. Krause* ². Im gleichen Jahr füllte unabhängig von *Krause* *A. Simons* beim Hund den Lumbalsack mit $\frac{1}{2}$ - bis 20%iger Kollargollösung. Im Anschluß an die Injektion starben die Tiere. Die Darstellung des Lumbalsackes im

¹ Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft ausgeführt. Die Veröffentlichung der Arbeit im Drucke wurde durch äußere Gründe verzögert; eine kurze Mitteilung der experimentellen Ergebnisse war am 1. VIII. 31 der Schriftleitung der Dtsch. Z. Chir. zur vorläufigen Kenntnisnahme übersandt worden. -- ² Dtsch. med. Wschr. 6. VI. 12.

Röntgenbild ist *Simons* niemals gelungen, da die Kontrastunterschiede zu gering waren. Einige Jahre später führten Versuche von *Lippmann* ebensowenig zum Ziele wie solche von *Berberich* und *Hirsch*.

Von *Dandy* wurden als schattengebende Stoffe in den Liquorraum des Hundes Thorium, Jodkalium, Kollargol, Argyrol, Bismutum subnitricum in den verschiedensten Konzentrationen eingeführt. Die Versuche schlugen fehl. Die Tiere starben. *Dandy* hält es demnach für ausgeschlossen, eine kontrastgebende Lösung irgendwelcher Art zu finden, die man ohne Gefahr in Ventrikel und Subarachnoidealräume einspritzen könnte. Denselben Standpunkt vertritt *Schück*, der alle Schwermetalle für zu giftig hält.

Praktisch haben sich bis heute die gasförmigen Kontrastmittel für die Ventriculographie (*Dandy*, 1919) und Jodöle für die Myelographie (*Sicard*, 1921) bewährt.

Die Versuche, durch stereoskopische Aufnahmen luftgefüllte Ventrikel im Raumbild plastisch zu erfassen, haben sich in der Praxis nicht einbürgern können. *Liebermeister* lehnt daher die Stereoskopie für die Ventriculographie mit Luft als wenig brauchbar ab.

Die Ventriculographie kann uns bei raumbeengenden Vorgängen in der vorderen und mittleren Schädelgrube wichtige diagnostische Fingerzeige geben. Sie vermag aber nicht, eindeutig Veränderungen in der hinteren Schädelgrube, insbesondere am Kleinhirn, zu klären. Wir haben bis jetzt keine sicheren Anhaltspunkte, um diese Fälle nach dem Ventrikelbild beurteilen zu können. Völlig läßt uns diese Methodik im Stich bei beginnender Tumorbildung in der Peripherie und an den Gehirnhäuten.

Versuche, durch schattengebende leichtere Jodöle die Subarachnoidealräume des Gehirns und somit seine Oberfläche und Buchten darzustellen, scheiterten an der physikalischen Unzulänglichkeit der angewandten Mittel, die, liquorunlöslich, im besten Falle eine umschriebene tropfige Emulsion, nie aber eine homogene Kontrastfüllung der Subarachnoidealräume entstehen ließen. Anwendung in größeren Mengen verbieten die klinisch und experimentell nachgewiesenen Schäden am Zentralnervensystem.

Die von *Moniz* eingeführte, von *Löhr* ausgebaute röntgenographische Darstellung der Gehirnarterien und die von *Sicard* und *Wallich* zuerst geübte Füllung der venösen Hirnsinus mit Kontrastmitteln hat sich für die topische Diagnostik von raumbeengenden Hirnprozessen noch nicht recht einbürgern können.

Dagegen hat mit Recht die mehr zufällig von *Sicard* (1921) gefundene Anwendung der im Rückenmarksliquormantel auf- und absteigenden Jodöltropfen mit „Stops“ an der Stelle raumbeengender Vorgänge einen gesicherten Platz für die Segmentdiagnose erhalten.

Die Myelographie leistet unter Berücksichtigung des klinischen Gesamtbildes für die Tumor- und Segmentdiagnose wertvolle Dienste. Bei der Empfindlichkeit des Verfahrens, das genaue Kenntnisse der anatomischen Verhältnisse in dem Subarachnoidealraum des Rückenmarks voraussetzt, werden immer auch Fehldeutungen der Leistungen dieser Methodik

möglich sein. Infolge der Liquorunlöslichkeit der Jodöle vermissen wir im Bereich des Stops häufig die so wichtigen Beziehungen zu der Umgebung. Bei dem Herauslesen von Einzelheiten ist Vorsicht am Platze. In jedem Fall müssen die Ergebnisse der Jodölmyelographie mit denen der klinischen Untersuchung in Einklang gebracht werden.

Von der Überlegung ausgehend, daß die Ergebnisse der intravenösen Hepatolienographie mit dem Thoriumdioxidpräparat von *Heyden 1073a* (Thorotrast) auch zur Darstellung des Subarachnoidealraumes herangezogen werden könnten, haben wir die folgenden experimentellen Versuche ausgeführt.

Das Präparat von *Heyden 1073a*, mit dem wir zunächst arbeiteten, ist nach Angaben der Herstellungsfirma eine stabilisierte, hochdisperse, 25%ige Thoriumdioxysolverbindung mit Kohlehydratschutzkolloidzusatz. Es ist hitzebeständig und steril. In der Aufsicht stellt es eine milchige, in der Durchsicht eine bräunliche Flüssigkeit dar, die, im Gegensatz zu molekulardispersen Stoffen, keine auf osmotischen Vorgängen beruhende Schäden lebender Membranen auslöst. Es soll sowohl in alkalischer wie saurer Lösung als homogenes Kolloid beständig sein. Bei starker röntgentechnischer Kontrastwirkung wird die Reizlosigkeit für Gewebe gerühmt. Auf Grund der Untersuchungen von *Groß* (Pharmakol. Institut Leipzig) soll es bei ganz belangloser Radioaktivität in kleineren Mengen für den Organismus praktisch ungiftig sein.

Ein ideales Kontrastmittel soll bei starker Röntgenschatte Wirkung für den Organismus möglichst reizlos sein, nach nicht allzulanger Zeit wieder ausgeschieden werden.

So haben fast alle, die sich experimentell und klinisch mit dem Präparat 1073a beschäftigt haben, die Zell- und Organwirkungen des Thorotrastes und seine Ausscheidungswege verfolgt.

Nach den bisherigen Erfahrungen wird das intravenös verabreichte Thorotrast aus dem Blutstrom von den Speicherzellen des reticulo-endothelialen Systems (im engeren Sinne *Aschoffs*) abgefangen und namentlich in der Milz und der Leber gespeichert. Als weitere Speicher kommen die histiocytären Elemente des Blutes, Knochenmarks, der Niere, Nebenniere, Lunge, ferner die Endothelien und adventitiellen Zellen der Blutbahn usw. in Frage. In ihnen ist histologisch sowohl im mikroskopischen Normalbild, als auch mit der später noch näher zu besprechenden Dunkelfeldtechnik das Thorium nachgewiesen worden.

Auf Grund der Untersuchungen von *Leipert*, *Randerath*, *Schlesinger* und *Anders* scheint eine Ausscheidung des Thoriums durch aktive Zellleistung nicht in nennenswertem Maße stattzufinden. Ob durch große Thoriumdepots im Körper Schädigungen zu erwarten stehen, wird noch weiter zu prüfen sein. Auch Spätfolgen sind noch nicht auszuschließen, wiewohl *Radt* an Tieren, die jetzt schon 3 Jahre im Versuch sind, solche nicht beobachtet hat.

Eigene Versuche.

Wir haben zunächst die Angaben der chemischen Fabrik von *Heyden* über die Löslichkeitsverhältnisse des Thorotrastes im frisch entnommenen menschlichen Liquor geprüft.

Felton, Hussey und *Bayne-Jones* stellten im Liquor eine mittlere p_{H^+} von 7,75 fest. Ihnen fiel es auf, daß die p_{H^+} -Werte bei eben entnommenem Liquor niedriger waren als bei abgestandener Cerebrospinalflüssigkeit. *Leopold* fand i. D. p_{H^+} -Frischwerte von 7,32 in Cerebrospinalflüssigkeiten, die normalen Zell- und Eiweißgehalt aufwiesen. *Levinson* hat dann die p_{H^+} -Differenzen zwischen frischem und abgestandenem Liquor eingehender untersucht: i. D. stiegen Frischliquorwerte von p_{H^+} 7,4 bis 7,6 schon nach $\frac{1}{2}$ St. auf 7,6, nach 1 St. auf 7,7, später auf 8,1 bis 8,6.

Die Ursache für diese Verschiebung der H-Ionenkonzentration im Liquor ist in dem Austreten von CO_2 zu suchen. Man muß auf diesen Vorgang bei der Bestimmung der H-Ionenzahl im Liquor achten. Alle Werte, die höher als 7,6 liegen, sind meist auf ungenügende Technik, bzw. auf das Unterlassen der sofortigen Überschichtung des frisch entnommenen Liquors mit sterilem Paraffinum liquidum zurückzuführen.

Ferner erfahren bei pathologischen Vorgängen am Zentralnervensystem die p_{H^+} -Werte eine Veränderung.

Bei Meningitis fand *Levinson* unter Beachtung der Technik p_{H^+} -Werte von 7,2 bis 7,3. *Eskuchen* und *Lickint* 7,36 bis 7,5. Bei Syphilis, Epilepsie, Hydrocephalus beobachteten sie keine Abweichungen von der Norm. Bei urämischem Koma, besonders aber beim diabetischen konnten p_{H^+} -Verschiebungen des Liquor nach der sauren Seite festgestellt werden. *Leopold* ist der Ansicht, daß für Liquor und Blut übereinstimmende p_{H^+} -Zahlen als physiologisch anzusehen sind, die hartnäckig festgehalten werden.

Wir haben bei unseren Liquoruntersuchungen diese Feststellungen berücksichtigt und technische Fehlerquellen auszuschalten versucht. Wir verwendeten frisch entnommenen Liquor, der bei Luft-Encephalographien, bei Lumbalanästhesien usw. gewonnen wurde. Wir haben in allen Fällen, wenn die Versuchsbedingungen dem nicht entgegenstanden, unmittelbar nach der Entnahme den Liquor mit sterilem Paraffinum liquidum überschichtet. Ein Entweichen der CO_2 war daher nicht möglich. In einer Reihe von Tierversuchen haben wir den punktierten, in der Spritze verbliebenen Liquor unmittelbar nach der Entnahme in die Elektroden der Gaskette überführt und die Bestimmungen des p_{H^+} -Wertes angeschlossen. Diesem Vorgehen sind jedoch Grenzen gesetzt, da für einwandfreie Liquorgaskettenbestimmungen größere Liquormengen erforderlich sind. Im Tierversuch sind diese ohne Schädigung des Tieres nicht zu erhalten. Wir haben daher, wenn das Versuchstier am Leben erhalten werden sollte, uns mit der Entnahme geringerer Liquormengen begnügt, mußten dann aber zu der p_{H^+} -Folienbestimmung nach *Wulffs*chen Indicatoren greifen. Auf Grund von Paralleluntersuchungen mit Gaskette und Folienbestimmungen konnten wir feststellen, daß die Fehlergrenze der Folienbestimmung bei geübten Untersuchern etwa um

0,2 p_H-Differenz liegt, ein Unterschied, der bei manchen Untersuchungen keine große Rolle spielt.

Zur Prüfung der Löslichkeit von 1073a wurde Liquor durch Lumbalpunktion entnommen, in Reagensgläsern durch Wattepfropfen steril verschlossen und zum Abdunsten der CO₂ 2—4 Wochen lang aufgestellt.

Nach dieser Zeit wurde mit dem nun alkalisch gewordenen Liquor eine Liquor-1073a-Mischung, in dem Verhältnis 1 Teil 1073a : 1 Teil Liquor bis 1 Teil 1073a : 20 Teilen Liquor, unter Vermeidung von Schüttel- und Rührbewegungen im Reagensglas hergestellt. Vorher wurde der p_H-Wert des ungemischten Liquors (Folienmethode) ermittelt. Die Lösungen zeigten in allen Konzentrationen homogene, leicht molkenartige Beschaffenheit. Später Röntgenaufnahme, um die Schattentiefen dieser Lösungen zu prüfen.

Die Röntgenschatten dieser Lösungen wechseln auf dem Bildabzug mit abnehmender Konzentration von tiefem Sepiaschwarz (1 : 1) zum röntgentechnisch noch völlig brauchbaren helleren Grauschwarz (1 : 13) über. Die Abnahme der Schattentiefe zwischen den Lösungen 1 : 10 bis 1 : 20 ist geringfügig.

Nach 6 Stunden wurden die Liquor-1073a-Mischungen auf ihren p_H-Wert untersucht. Alle p_H-Werte der Lösungen wiesen eine mehr oder minder starke Verschiebung nach der sauren Seite auf. Der p_H-Höchstwert des Präparates 1073a ist 7,11 (Gaskettenbestimmung), der niedrigste 6,68 (Gaskette).

Wir haben diese Lösungsreihe unter den gleichen Bedingungen 14 T. lang im Zimmer, dem Licht nicht direkt ausgesetzt, stehen lassen.

3 T. später änderte sich ihr Aussehen. Die niedrigeren Lösungskonzentrationen, von 1 : 8 abwärts, verloren ihre homogene, molkenartige Beschaffenheit und zeigten ein mehr milchiges Aussehen. In den folgenden 11 T. kam es zu vollkommener Ausflockung des Kontrastmittels 1073a, das sich als weißlich-käsiges Masse am Boden des Reagensglases ansammelte. Auffällig war, daß die Lösungen 1 : 1 und 1 : 2 fast homogen blieben, während die Lösungen 1 : 4 bis 1 : 13 in steigendem Ausmaße ausflockten.

Auf die Ursachen der Ausflockung von 1073a, die der herstellenden Fabrik bisher unbekannt waren, werden wir noch zurückkommen.

Nachdem wir festgestellt hatten, daß Präparat 1073a, im Reagensglasversuch mit Liquor gemischt, in geringerem Mischungsverhältnisse als homogenes Kolloid *nicht* beständig bleibt, sondern ausflockt, haben wir zunächst im Modellversuch die Wirkungen des Präparates auf lebende Membranen und Zellen untersucht.

Von *Groedel* und *Schneider* liegen Untersuchungen über die biologischen Wirkungen der Röntgenstrahlen an Paramaecien (Pantoffeltierchen) vor. Sie bestimmen auch die H-Ionenkonzentration von Medien, in denen diese einzelligen Wesen am Leben bleiben, und sie beobachteten ihre Lebensäußerungen in veränderten sauren oder alkalischen Flüssigkeiten.

Das Paramaecium schien uns für unsere Zwecke besonders geeignet, da es in außerordentlich feiner Weise auf den jeweiligen physikalisch-

chemischen Zustand des umgebenden wässrigen Mediums durch kontrollierbare Lebensäußerungen reagiert.

Wir verwendeten einen nach den Vorschriften von *Rößle* in Rein- kultur gezüchteten *Paramaecium caudatum*-Stamm und einen Misch- stamm: *Paramaecium caudatum* mit *Chilodonparamaecien*.

Zusammenfassung der Ergebnisse von Paramaecienversuchen.

Große *Paramaecien* (*Paramaecium caudatum*) werden in alkalischen Lösungen schnell geschädigt und getötet. Geringer ist die Schädigung in leicht saueren Lösungen. In neutralen oder annähernd neutralen Lösungen vermehren sie sich. Kleine (*Chilodon*-)*Paramaecien* sind wider- standsfähiger. In reinem 1073a geht *Paramaecium caudatum* innerhalb von 14 Stunden zugrunde. In einer Lösung von 1 Teil 1073a : 2 Teilen physiologischer Kochsalzlösung überleben sie 50 Stunden.

In frisch entnommenem Menschen-, Hunde- und Katzenliquor gehen eingesetzte *Paramaecien* im Laufe von Stunden zugrunde, da diese Liquorarten durch CO_2 - Abdunstung alkalisch werden.

Werden diese Liquorarten mit 1073a gemischt, so zeigen sie ebenfalls in den ersten Stunden nach der Mischung eine Verschiebung ihres p_{H} -Wertes nach der alkalischen Seite, die jedoch bald gebremst wird und einer neu einsetzenden Ver- schiebung nach der sauren Seite Platz macht. Durch die Säuerung können die Lösungen p_{H} -Werte bekommen, die sich dem Neutralpunkt nähern, bzw. diesen nach der sauren Seite zu überschreiten.

Große, aber namentlich kleine *Paramaecien*, die jetzt noch in den Lösungen überleben, können sich vermehren, ohne Schädigung durch 1073a zu zeigen.

Mit zunehmender Verschiebung des p_{H} -Wertes nach der sauren Seite kann 1073a in Form fädiger Gallerte oder amorph ausfallen. In einigen Fällen wurde eine Anlagerung von 1073a an die lebenden *Paramaecien*membranen festgestellt.

In einer Versuchsreihe mit bluthaltigem Menschenliquor blieb die nachfolgende Säuerung aus, so daß im Hinblick auf das Versuchsergebnis 1 die Annahme gerecht- fertigt erscheint, daß das kolloide 1073a leichter in saurem Liquor ausflockt.

Um die Brauchbarkeit des Präparates 1073a für die Röntgendar- stellung der Subarachnoidealräume zu prüfen, hängten wir ein frisch gewonnenes Hundehirnmedullapräparat in eine 1073a-Lösung und er- zielten eine Kontrastfüllung der Subarachnoidealräume im Röntgenbild.

Nach diesen Vorversuchen konnte mit der Kontrastdarstellung des Zentralnervensystems im Tierversuch begonnen werden.

Durch 2malige suboccipitale Injektion von je 4 ccm 1073a gelang beim narkotisierten Hund die Reliefdarstellung des Zentralnervensystems im Röntgenbild.

Das Sterben des Tieres am 5. T. wurde nicht beobachtet. Es wird vermutet, daß es in erster Linie durch eine Azidose im Liquorraum bedingt wurde. Dafür spricht die in den Vorversuchen festgestellte Verschiebung des p_{H} -Wertes der

Kontrastmittel-Liquormischungen nach der saueren Seite. Die pathologische Säuerung muß verstärkt werden durch die sterile Meningitis, die sich als Folge der Fremdkörperreizwirkung auf die Meningen einstellt. Makroskopisch fanden sich bei der Sektion keine Zeichen einer Meningitis, dagegen mikroskopisch eine aseptische Hirnhautentzündung, namentlich in den Furchentiefen. Über die mikroskopisch erkannten Kontrastmittelwirkungen auf die Meningen, das Hirn und Rückenmark wird zusammengefaßt später berichtet.

Der ungünstige Ausgang des I. Tierversuches veranlaßte uns, die Technik abzuändern. Wir erkannten, daß kurz aufeinander folgende suboccipitale Injektionen von 1073a schlecht vertragen werden. Der bei der 2. Einspritzung nicht vermiedene Hirndruck schädigt. Außerdem beschlossen wir, den vor der Injektion entfernten Liquor steril aufzufangen und einen Teil künstlich im Wasserbad durch CO_2 -Abdunstung alkalisch zu machen. Den alkalischen Liquor verwendeten wir als Lösungsmittel und Puffer für das liquorsäuernde Präparat 1073a. Dieses Vorgehen bewährte sich. Wir erzielten bei Hund 2 eine sehr gute Darstellung aller Windungen, Furchen und Zisternen am Hirn und eine vollständige Darstellung des Rückenmarks im Röntgenbild (Abb. 1 und 1a). Die plattennahen Hirnteile sind besonders gut erkennbar. Die Röntgenübersichtsaufnahmen 34 Stunden nach der Einspritzung (Abb. 2) ergaben scharf umschriebene neue Röntgenshatten an beiden Kieferwinkeln und in Höhe des Zungenbeins, die den submaxillaren und parapharyngealen Drüsen entsprechen. Bei schwächerer Kontrastzeichnung des Hirn- und Rückenmarkreliefs sind auf den Röntgenkontrollaufnahmen feinste streifige Schatten vorhanden, die vom Riechhirn zur Nasenseidewand hinziehen.

Der Hund machte in den ersten Tagen nach der Einspritzung einen müden Eindruck. In erneuten Röntgenkontrollen war eine weitere Abblassung des Hirn-Rückenmarkreliefs und eine Ansammlung des Kontraststoffes an den tiefsten Punkten des Rückenmarks nachweisbar. Vom 3. T. ab war der Hund fast dauernd auf den Läufen und sprang bei gutem Allgemeinzustand aus dem Käfig.

Die analytische Untersuchung von 50 ccm Urin des ersten Tages ergab eine Spur Thorium, in der Gesamtmenge unter $\frac{1}{10}$ mg liegend. Die wiederholten fachärztlichen Augenuntersuchungen ließen keine nachweisbaren Schädigungen am Auge erkennen.

Da das Thoroxyd ein chemisch außerordentlich indifferentes Stoff ist, war von vornherein zu erwarten, daß Resorption und Ausscheidung des ThO_2 äußerst langsam erfolgen würden. Es geht in die Lymph- und Blutbahnen über und wird in dem Reticuloendothel der Lymphdrüsen, der Milz und der Leber gespeichert. Ob die Speicherung bei unserer Technik hier eine bleibende ist, konnte noch nicht sicher entschieden werden. Wir sahen später wieder eine Aufhellung des Leber- und Milzschattens. Es wäre denkbar, daß das schutzkolloidberaubte ThO_2 sich anders verhält als das schutzkolloidhaltige Präparat 1073a bei intravenöser Injektion zur Hepatolienographie.

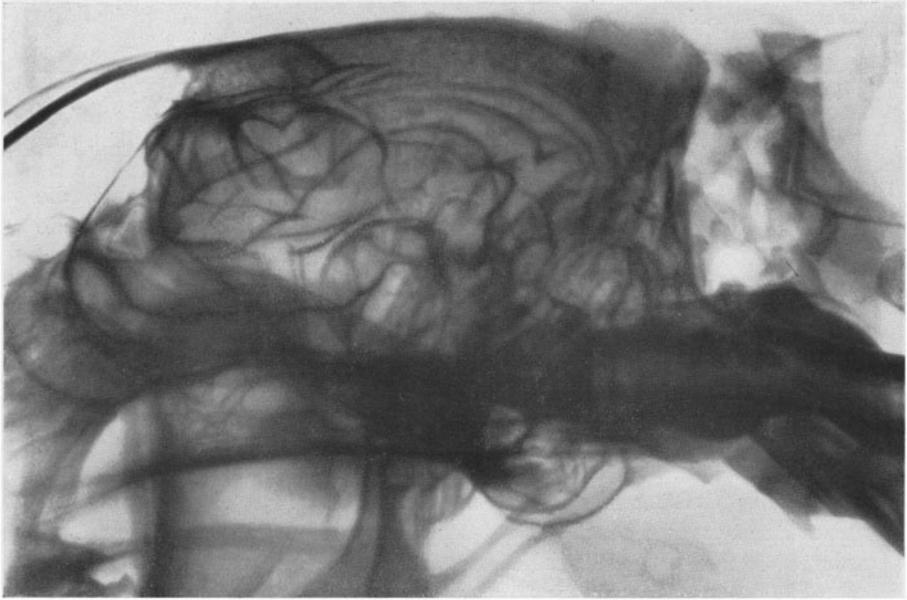


Abb. 1. Reliefdarstellung des Groß- und Kleinhirns sowie des gesamten Rückenmarks bei einem im Dauerversuch lebenden Hund. Einzelheiten: Abb. 1a.

Zur Kontrastdarstellung des Zentralnervensystems werden weit geringere Mengen des Stoffes benötigt, von denen ein verhältnismäßig großer



ThO₂ gespeicherte submandibuläre und parapharyngeale Lymphdrüsen. Abblässung der Kontrastschatten am Zentralnervensystem.

Abb. 2. Derselbe Hund (Abb. 1) nach 34 St.

Teil zunächst noch in den Subarachnoidealräumen des Zentralnervensystems verbleibt. Sie können durch Lumbalpunktion teilweise entfernt

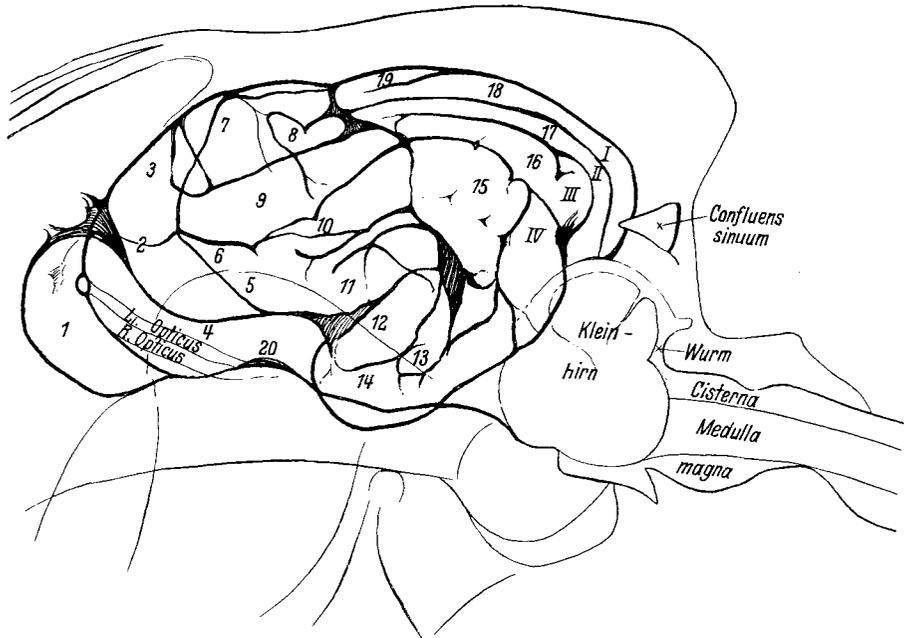


Abb. 1a. 1. Lobus olfact. 2. Lobus orbit. 3. Prorea. 4. Gyrus olfact. 5. Gyrus comp. nas. 6. Gyrus sigmoid. 7. Gyrus centr. nas. 8. Gyrus centr. caud. 9. Gyrus coron. 10. Gyrus ectosylv. nas. 11. Gyrus sylv. nas. 12. Gyrus sylv. caud. 13. Gyrus ectosylv. caud. 14. Gyrus compos. 15. Gyrus ectolat. med. 16. Gyrus suprasylv. med. 17. Gyrus ectolat. 18. Gyrus margin. 19. Gyrus suprasplen. 20. Cisterna chiasmatis. I. Gyrus arcuat. prim. II. Gyrus arcuat. sec. III. Gyrus arcuat. tert. IV. Gyrus arcuat. quart.

werden. Somit ist nach dem, was uns bisher hierüber bekannt ist, eine wesentliche Zellschädigung der Organe durch die geringen ThO_2 -Mengen nicht zu befürchten. Der 10 Monate anhaltende gute Gesundheitszustand des Hundes spricht für diese Annahme.

Da bei Hund 2 ein nachträglicher Kontrastmittelaustritt aus der Punktionsstelle der Membrana atlanto-occipitalis im Röntgenbild nachweisbar war, beschlossen wir, bei Hund 3 diese Fehlerquelle für die Beurteilung der bisher noch nicht beobachteten ThO_2 -Speicherung in den Unterkieferwinkel- und Halsdrüsen auszuschalten.

Nach operativer Freilegung der Membran wurde eine Kreuzstichnaht durch die Weichteile der gewählten Punktionsstelle gelegt, die erst nach der Injektion von ungepuffertem 1073a beim Herausziehen der Kanüle geknüpft wurde. Dadurch wurde ein sicherer Verschuß der Punktionsstelle erzielt.

Die Röntgenkontrolle 30 St. später ergab intensive neue Drüsenschatten. Da ungepuffertes 1073a verwendet wurde, verendete der Hund unter Krämpfen am 2. T. nach der Injektion. Der Nachweis, daß es sich um thoriumgespeicherte Lymphdrüsen handelt, wurde durch Röntgenaufnahmen der herausgenommenen, vergrößerten Unterkieferwinkel- und Halsdrüsen erbracht. Im histologischen Schnitt dieser Drüsen ist bei Dunkelfelduntersuchung eine beträchtliche Speicherung mit Thorium ohne Schutzkolloid nachweisbar. Die Röntgenkontrollbilder lassen eine verstärkte Streifenzeichnung der vom Riechhirn ausgehenden Olfactoriusäste an

der Nasensecheidewand erkennen. Histologisch und analytisch-chemisch wurde der Thoriumnachweis in der Nasenschleimhaut erbracht.

Beachtlich sind auch der Thoriumbefund in den Trachealdrüsen und der histologische Nachweis von Thorium in mediastinalen Lymphbahnen, der vielleicht zur Klärung der Zusammenhangsfrage: „Lungencarcinom — isolierte, oft einzige Hirnmetastase“ beiträgt.

Hirn und Rückenmark wurde durabekleidet im Zusammenhang herausgenommen und geröntgenet. Der metallische Thoriumschatten läßt den Aufbau der Subarachnoidealräume beim Hund erkennen.

Die histologischen Untersuchungen klärten die Todesursache. Das Schutzkolloid war großenteils in den Subarachnoidealräumen ausgefallen und zu Gebilden, ähnlich hyalinen Zylindern, zusammengesintert. Neben einer in den Spaltentiefen beträchtlichen sterilen Meningitis sind hier im Hirncapillarbezirk petechiale Blutungsherde der äußeren Körner- und Pyramidenschicht nachweisbar.

Die Ausflockung von 1073a war in den Reagensglasversuchen mit auftretender Säuerung der Cerebrospinalflüssigkeit eingetreten. Hieraus schlossen wir, daß ähnliche Vorgänge intravital sich abspielen mußten. Unsere weiteren Versuche waren der Klärung dieser Frage zu widmen. Andererseits hatten die bisherigen Versuche ergeben, daß nur ein Teil des Thoriums aus den Subarachnoidealräumen in andere Körperdepots übergeht. Da dieses mit geglückter Röntgenaufnahme seinen Zweck erfüllt hat und nun durch den Übertritt in Gefäße, Lymphbahnen, Lymphdrüsen, Reticuloendothel usw. einen dem Organismus nicht gleichgültigen Fremdkörper darstellt, beschloßen wir, das Thorium durch Lumbalpunktion wieder zu entfernen.

Bei Hund 4 haben wir das gepufferte Präparat 1073a nach der Röntgenaufnahme durch Punktion z. T. wieder entfernt und Luft nachgefüllt. Eine Luftfüllung der Ventrikelräume war nicht erkennbar. Reizerscheinungen blieben auch im Dauerversuch aus. Die rectale Messung ergab in den ersten Tagen nach der Injektion leichte Fieberwerte. Der angesammelte Urin und Stuhl zeigten, fortlaufend auf Thorium untersucht, dauernd geringe Thoriumwerte.

Bei Hund 5 prüften wir die Wirkung großer, ungepuffertter 1073a-Mengen auf frische Rückenmarksverletzungen (Medullastich, Querschnittsverletzung des Lendenmarks). In Röntgenstereoaufnahmen wurde eine übersichtliche Darstellung der gesamten Subarachnoidealräume und damit eine Reliefzeichnung der Hirn- und verletzten Rückenmarksoberfläche erzielt (*Periencephalomyelographie, Liquidographie*).

Ein centrales Fortschreiten der operativ bedingten Lendenmarkslähmung durch 1073a-Einwirkung war nicht zu bemerken. Da ungepuffertes 1073a verwendet war, verendete der Hund am 3. T. unter allgemeinen Krämpfen.

Das Zentralnervensystem wurde sorgfältig unter Erhaltung der Dura entknocht und freigelegt. Augen, Optici und Augenhöhleninhalt wurden in Verbindung mit dem Zentralnervensystem gelassen.

Die Röntgenaufnahmen des herausgenommenen Zentralnervensystems zeigten Kontrastfüllung der Opticusscheiden und des Subarachnoideal-sackes von Hirn und Rückenmark. Thorium war im Abtransport durch die Augäpfellymphbahnen nach dem inneren Augenwinkel zu nachweisbar. Hier fanden sich linsenförmige Thoriumablagerungen in der Umgebung der V. angularis. Die vordere Kammer enthielt keine nachweisbaren Thoriummengen. Am Rückenmark war die Anhäufung des Kontrastmittels an den Abgangsstellen der Segmentnerven und in den Caudasträngen zu beachten. Im epiduralen Fett- und Bindegewebe war es nachweisbar.

In Lymphdrüsen, Blut, Leber, Milz, Lunge, Urin, Stuhl und Speichel ist in wechselnder Menge nach Veraschung analytisch-chemisch Thorium von uns nachgewiesen worden. Die Stichverletzung der Medulla führte zu Zuckerausscheidung im Urin. Die Querschnittsverletzung des Lendenmarks löste absteigende, aber nicht aufsteigende Degenerationserscheinungen am Mark mit Lähmungen aus. Histologisch war 1073a nur am Ort der Verletzung, nicht aber in den benachbarten Rückenmarksabschnitten nachweisbar.

Die Röntgenbilder und histologischen Untersuchungen ergaben bemerkenswerte Aufschlüsse über die Abbeförderung des Thorium aus den Subarachnoidealräumen. Es wird beim Hund aus dem Gehirn auf dem Lymph- und auf dem Blutwege fortgeschafft, wobei z. T. ein Abbau des Schutzkolloids stattfindet. Die jetzt in ihrer Teilchengröße kleineren Thoriumdioxydkörnchen sind in den Lymphbahnen und den größeren peripheren und basalen Hirngefäßen nachweisbar. Der Ort des Übertrittes in die Blutbahnen ist histologisch nicht eindeutig zu klären. Wir sahen ThO_2 -Körnchen sowohl in der Lichtung der großen peripheren subarachnoidealen Venen, als auch in den Venen der Furchentiefen. vereinzelt auch in größeren, graslilienartigen Hirnvenen der Rindenschicht, deren *Virchow-Robinsche* Räume mit 1073 gefüllt waren.

Aber auch Hirnarterien zeigten in geringerem Ausmaße Thoriumteilchen in ihrer Lichtung.

Auf dem Lymphwege erfolgt beim Hund die Abbeförderung des ThO_2 hauptsächlich entlang den perineuralen Liquor- und Lymphwegen der Riechnervenäste, in geringen Mengen auch entlang den begleitenden Lymphbahnen der Hirnbasisnerven und Gefäße. Eine besondere Rolle spielen auch die Lymphbahnen der Augenhöhlenweichteile. Die in Verbindung mit der Cisterna chiasmatis stehenden liquorführenden Augennervenscheiden sind stark kontrastgefüllt, so daß *am lebenden Tier die Gestalt und der intrakranielle Verlauf des Sehnerven im Röntgenbild dargestellt werden kann.*

In der Umgebung der Papille liegt das Thorium epichoroideal in den Lymphräumen des Augapfels. Ferner wird das Kontrastmittel durch die perivascularären und im Fettgewebe verlaufenden Lymphspalten der Bulbusweichteile nach dem inneren Augenwinkel zu befördert. Hier häuft sich das Thorium in der Umgebung der V. angularis. In den reticulären Lymphbahnen der V. facialis wird das Thorium mit dem Lymphstrom nach den Drüsengruppen am Unterkieferwinkel verschleppt.

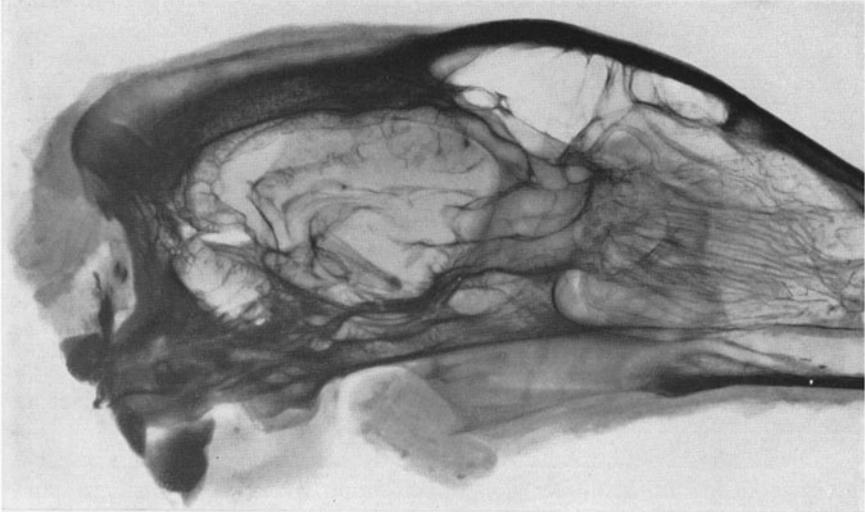


Abb. 3a. Schädel von Hund 7, durch frontale Sägeschnitte geviertelt. R. medianer Schädelteil in der Kopfmittellinie plattennahe aufgelegt und geröntgenet. Einzelheiten in Abb. 3b.

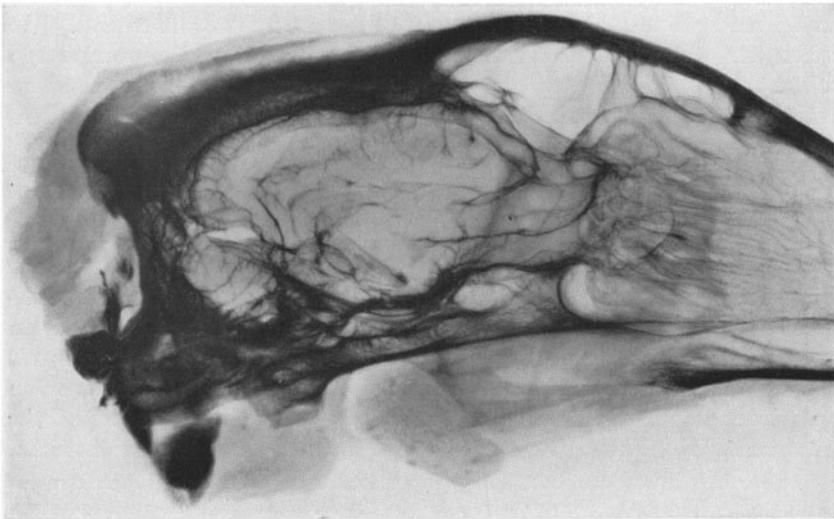


Abb. 3c. Derselbe Kopfteil mit der lateralen Schnittfläche plattennahe aufgelegt und geröntgenet. Einzelheiten in Abb. 3d.

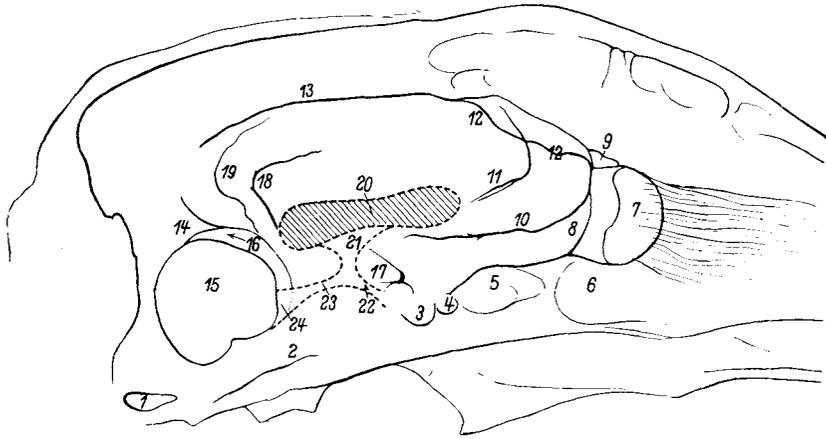


Abb. 3b. 1. Cisterna pontis. 2. Hypophyse. 3. Cisterna chiasmatis. 4. Subarachnoidalscheiden der Vv. cerebri prof. et epiphysis. 4a. Subarachnoidalscheide der V. magna *Galenii*. 5. Seitenventrikel (nicht kontrastgefüllt). 6. Thalamus opticus mit Massa intermedia. 7. Sulcus praesylyvius. 8. Sulcus rhinalis nasalis. 9. Riechhirn mit Olfactoriusästen. 10. Obere Riechhirnzisterne (Falxansatz). 11. Confluens sinuum mit interossalem Sinus communicans.

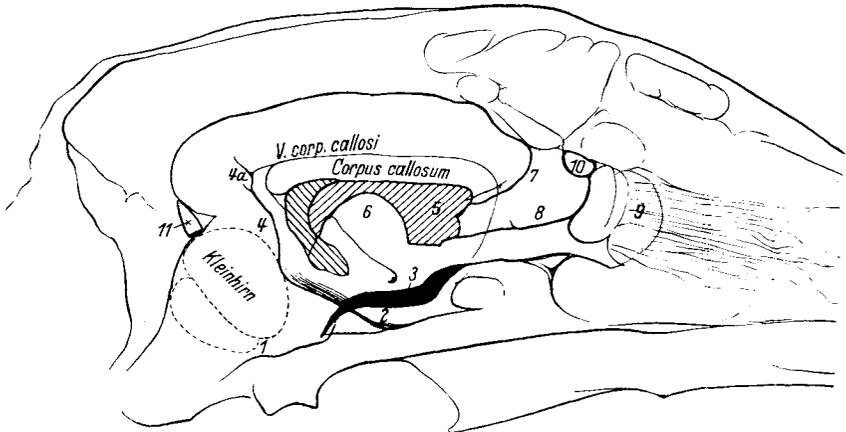


Abb. 3d. 1. Foramen occ. magn. 2. Clivus. 3. Hypophyse. 4. Chiasma. 5. Keilbeinhöhlen. 6. Nasenhöhle. 7. Riechhirn. 8. Gyrus olfact. 9. Obere Riechhirnzisterne. 10. Sulcus praesylyv. 11. Sulcus cruciat. 12. Prorea. 13. Sulcus margin. 14. Confluens sinuum. 15. Kleinhirn. 16. Hohlraumartefakt durch das Zurücksinken des Kleinhirns. 17. Präpontosche, gegen die Proc. clinoidi gerichtete Basalzisterne (Projektion!). 18. Subarachnoidalscheiden der V. magna *Galenii*. 19. Sulcus arcuat. prim. 20. Projektion der Balkenschnittfläche, auf dem Röntgenbild nicht erscheinend. 21. Dritter Ventrikel (nicht kontrastgefüllt). 22. Foramen *Monroi* (nicht kontrastgefüllt). 23. Aquaeductus (nicht kontrastgefüllt). 24. Vierter Ventrikel (nicht kontrastgefüllt).

Aus den Arachnoidealtaschen der abgehenden Segmentnerven tritt am Rückenmark das Thorium aus dem Subarachnoidealraum in die epiduralen Rückenmarksfetttlager über. Die Hauptmasse wird in den perineuralen Lymphsträngen unter Umgehung der Spinalganglien in dem perineuralen Fett- und Bindegewebe weit peripherwärts weggeschafft und örtlich gespeichert. Dieser Vorgang ist besonders schön an den Caudasträngen zu verfolgen. Von hier aus ist ein Übertritt in die regionären Drüsengruppen, bzw. in die Venen möglich.

Bei Hund 6 wurde durch suboccipitale Überdruckeinspritzung von 12 ccm des ungepufferten 1073a Kontrastfüllung der Ventrikel *nicht* erzielt.

Die nachträgliche Luftenblasung nach Entnahme von 9 ccm des intravitalen Liquorkontrastmittelgemisches ergab Luftfüllung der Ventrikel. Die Röntgenkontrollaufnahme zeigte, daß das Kontrastmittel durch die Absaugung weitgehend aus den Subarachnoidealräumen wieder entfernt werden konnte. Die H-Ionenkonzentration des Hundeliquor (p_{H} 7,93) erfuhr durch die intravitale Mischung mit 12 ccm des ungepufferten 1073a (p_{H} 7,11) eine Verschiebung auf p_{H} 7,21 (Gaskettenbestimmungen). Es wird angenommen, daß die beträchtliche p_{H} Verschiebung im Liquorraum nach der Injektion von 1073a mitverantwortlich zu machen ist für die beobachteten Krampfzustände.

Bei Hund 7 prüften wir die hirnanatomische Ausbreitung großer Kontrastmittelmengen.

Nach der Injektion von 10 ccm des gepufferten 1073a wurde bei fehlender Ventrikelfüllung eine gute Reliefdarstellung von Hirn und Rückenmark erzielt.

Eine erneute Einspritzung von 12 ccm des ungepufferten 1073a bringt den Hirnstamm und die Liquorräume des Corpus callosum zur Darstellung und läßt das Kontrastmittel entlang den Subarachnoidealräumen der Fissura chorioidea in die Seitenkammern übertreten, die dadurch z. T. erkennbar werden.

Nach dem am 6. T. eingetretenen Tode des Versuchstieres (insgesamt 22 ccm 1073a, suboccipital injiziert) wurde der Schädel durch frontale Sägeschnitte zerlegt, um die in dem Röntgenbild erkennbaren Kontrastlinien auf ihre hirnanatomische Lage untersuchen zu können. Über Einzelheiten gibt die den Röntgenbildern (Abb. 3a bis 3d) beigegefügte Beschriftung Aufschluß.

Im allgemeinen ist auf Grund der eingehenden Untersuchungen zu sagen, daß der Kontraststoff bei suboccipitaler Einspritzung *nicht* nennenswert in die Ventrikel übertritt. Bei zweizeitiger Injektion unter Überdruck dringt 1073a auf dem Wege der Arachnoidealscheiden der Gefäße in die liquorführenden Räume des Corpus callosum und z. T. entlang den Subarachnoidealscheiden der Fissura chorioidea bis an die Plexus. Von hier erfolgt anscheinend unter Sprengung zarter physiologischer Grenzmembranen ein Übertritt in die Ventrikel. Auch histologisch ist es dann im Ventrikelsystem in größeren Mengen nachzuweisen.

Bei Hund 8 konnte eine operative Stichverletzung des Stirnhirns im Röntgenbild dargestellt werden.

Die Ventrikelpunktion mit nachfolgender Einspritzung von $3\frac{1}{2}$ ccm gepuffertem 1073a ergab bei Hund 9 eine Kontrastzeichnung des Ventrikelsystems. Der Kontraststoff tritt auffallend rasch in die peripheren Subarachnoidealräume der Hemisphären und der Hirnbasis über. Er ist nach Ablauf von $1\frac{1}{2}$ Monaten fast völlig aus dem Ventrikelsystem verschwunden. Nur an den Abgangsstellen der Rückenmarksnerven und im Caudabereich — hier auch im Zentralkanal des Rückenmarks — ist er röntgenologisch und histologisch in größeren Mengen noch nachzuweisen.

Durch eine subdural operativ eingelegte Paraffinplombe wurden typische Erscheinungen akuten Hirndrucks bei Hund 10 ausgelöst. Durch die sofort nach dem Tode ausgeführte suboccipitale Einspritzung von 1073a war im Röntgenbild die Lage der Plombe abzugrenzen.

Durch die Druckwirkung des künstlichen Tumors werden die benachbarten röntgenographisch darstellbaren Gehirnfurchen pathologisch verdrängt. Die unter unmittelbarem Plombendruck stehenden Subarachnoidealräume der Hemisphären weisen eine Füllungslücke des Kontrastmittels auf. Es ist anzunehmen, daß im Bereich echter Tumoren ähnliche Füllungsdefekte im Röntgenbild nachweisbar werden und somit eine Abgrenzung und Lokalisation namentlich peripherer Tumoren möglich wird.

Der Versuch, ein bei Hund 12 vorhandenes Hautcarcinom operativ als Metastase in das Gehirn zu überpflanzen, mißlang. Die Narbenbildung an der Überpflanzungsstelle konnte später durch Periencephalographie röntgenographisch erkannt werden.

Zur Überprüfung der Versuchsergebnisse bei der Kontrastdarstellung des Zentralnervensystems des Hundes wurden gleichartige Versuche auch an Katzen vorgenommen. Ein teilweiser Abschub des Kontrastmittels aus den Subarachnoidealräumen findet, wie bei den Hundeversuchen, auf dem Lymph- und Blutwege statt. In noch stärkerem Ausmaße wie beim Hund erfolgt nach suboccipitaler Einspritzung bei der Katze eine Wanderung des Thorium gegen die basalen Zisternen, die Augäpfel und das Rückenmark. Entsprechend seinem spezifisch höheren Gewicht sammelt sich 1073a an den tiefsten Punkten des Liquorraumes an. Dies erscheint bedeutungsvoll für die Möglichkeit der teilweisen Entfernung des Kontraststoffes durch Lumbalpunktion.

Unter Ausschaltung aller in Betracht kommenden technischen Fehlerquellen prüften wir bei Katzen den Abtransport des Thorium aus dem Subarachnoidealsack von Hirn und Rückenmark. Wir konnten nachweisen, daß schon innerhalb der ersten 3 Minuten nach der suboccipitalen Einspritzung von 1073a in den Liquorraum aus ihm Thorium in die venösen Sinus übertritt. Es ist bei fortlaufenden Blutentnahmen aus den Sinus bis zum Verblutungstode chemisch analytisch in allen Blutportionen nachweisbar.

Ferner konnte in einwandfreier röntgenographischer Darstellung (Abb. 4) gezeigt werden, daß das Thorium nicht nur auf dem Blutwege, sondern auch in beträchtlichem Ausmaße auf dem Lymphwege weggeschafft wird. Hierbei spielen Lymphbahnen der Augapfelweichteile und der Riechnervenäste für die Subarachnoidealräume des Hirns, die der segmentären Spinalnerven für die Subarachnoidealräume des Rückenmarks eine besondere Rolle. Die perineuralen und perivascularären Lymphbahnen der Hirngefäße und Hirnnerven werden zur Abbeförderung von Thorium in geringem Ausmaße herangezogen.

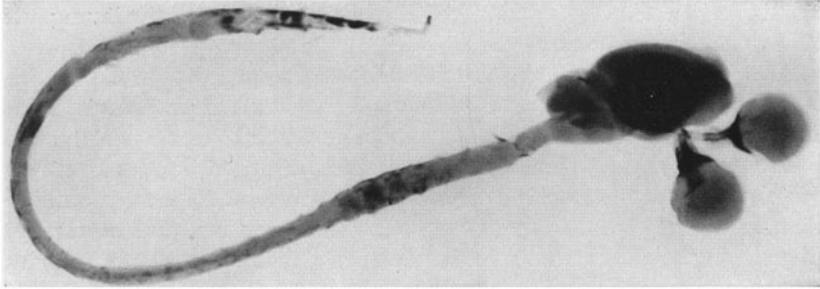


Abb. 4. Röntgenaufnahme des herausgenommenen Zentralnervensystems und der Augäpfel von einer Katze, die 4 W. zuvor suboccipital 1073d erhalten hatte. Hirn fast thoriumfrei. Thorium im Abtransport becherartig an der Papille und nach dem inneren Augenwinkel zu fortgeschwemmt. Fleckige Thoriumrestlager intraarachnoideal im Brustmark- und Caudabereich.

In weiteren Versuchen an Katzen erwiesen sich die jodhaltigen Kontrastmittel ferner kolloidales Wismut in schattengebenden Konzentrationen in den Liquorraum eingebracht, als unbrauchbar und hochgiftig. Die Tiere verendeten.

Da das Zentralnervensystem schon durch geringe p_{H} -Verschiebung des Liquor geschädigt wird, versuchten wir, durch Pufferung des 1073a die liquorsäuernde Wirkung auszugleichen.

Hierfür war es notwendig, einen Überblick über die Ausmaße der Säuerung zu erhalten. Diese überschritt ganz wesentlich die physiologisch zulässigen Grenzen von 0,2 bis 0,3.

Bei der intravitralen Verschiebung des p_{H} -Wertes im Liquorraum nach Injektion von 1073a spielen auch andere Umstände eine Rolle. Es muß die durch Morphium- und Äthernarkose erzeugte Azidose berücksichtigt werden. Wir konnten jedoch im Kontrollversuch nachweisen, daß hierbei die Verschiebungen der p_{H} -Werte weitaus geringer sind. Sie bewegen sich zwischen 7,64 und 7,56 (Gaskette).

Ebenso wichtig wie die H-Ionenkonzentration ist die Höhe des CO_2 -Bindungsvermögens, der Alkalireserve.

Guillaumin hält die Bestimmung der Alkalireserve im Liquor für nötig zur Wertung einer Azidose. Er fand bei gesunden Erwachsenen Zahlen zwischen 50,6 bis 55,3 Vol.-%, bei Kindern 51,5 bis 58,2 Vol.-%. Nach ihm ist die Feststellung der p_{H} - und Alkaliereservewerte für die Beurteilung von Azidoseerscheinungen auf Grund von meningitischen Reizungen von besonderem Wert.

Kafka hat diese Werte nachprüfen lassen und betont, daß die Alkalireservebestimmung des Liquor eine sehr empfindliche Methode sei, die über den Biochemismus des Liquor oft mehr aussagt als die p_{H-} -Bestimmung.

Wir haben eine Anzahl Alkalireservebestimmungen bei normalem, paraffinüberschichteten, menschlichen Liquor ausgeführt und fanden zwischen 52,8 und 54,4 Vol.-%.

Bei Reagensglasmischungen von Liquor und 1073a in Verdünnungen von 1 : 1 bis 1 : 15 fanden wir keine wesentlichen Veränderungen der Liquoralkalireserve. Die geringen Verschiebungen lagen innerhalb der Fehlergrenze. 1073a hat einen Alkalireservewert von 0. Wir bestimmten bei Hund 11 die p_{H-} - und Alkalireservewerte des Liquor vor und nach der Injektion von ungepuffertem 1073a.

Es wurden von dem Normalliquor bestimmt:

p_{H-} 7,64 (Gaskette); Alkalireserve 62 Vol.-%.

Vom intravitalem 1073a-Liquorgemisch (30 Min. nach der Injektion):

p_{H-} 6,99 (Gaskette); Alkalireserve 53,9 Vol.-%.

p_{H-} -Wert des 1073a-Liquorgemisches nach 4 St.: 6,96.

Die Gaskettenbestimmungen bestätigten das Sinken des p_{H-} -Wertes auf 6,99 nach der Einspritzung von 1073a. Entsprechend war eine Verminderung der Alkalireserve um 8,1 Vol.-% eingetreten. Zur Erklärung dieser Azidose im Liquorraum, die den p_{H-} -Wert des injizierten 1073a nach der saueren Seite überschreitet, müssen andere Umstände herangezogen werden. In erster Linie dürfte eine Rolle spielen die auf die Fremdkörperreizwirkung hin ausgelöste, mehr oder minder in Erscheinung tretende, sterile, liquorsäuernde Meningitis. Es war fernerhin zu prüfen, ob bei dem Abbau des Kohlehydratschutzkolloides Säuren (darunter Milchsäure) entstehen.

Wir prüften deshalb mit der Methode von *Hagedorn-Jensen* den Gehalt des 1073a-Schutzkolloids und des Präparates 1073a an reduzierenden Substanzen. Wir fanden: Schutzkolloid allein 1840 mg-% reduzierende Substanzen;

Präparat 1073a 556 mg-% reduzierende Substanzen.

Im menschlichen Normalliquor sind reduzierende Substanzen nachzuweisen, die Kupferoxyd in alkalischer Lösung reduzieren.

Kelley fand, daß der Zuckergehalt des normalen Liquor zwischen 40 und 95 mg-% schwankt. Auf dem Wege von den Ventrikeln über die Zisternen zum subarachnoidealen Lumbalraum findet eine Verminderung des Zuckergehaltes statt.

Hellmuth, *Riser* und *Mériel* fanden Normalwerte von 60 mg-% i. D.

Im Normalliquor stellten wir einen Zuckerwert von 62 mg-% i. D. fest und können die Befunde von *Hellmuth*, *Riser* und *Mériel* bestätigen.

In dem uns zugänglichen Schrifttum waren Angaben über die Liquorzuckerwerte des mit Morphinum und Äther narkotisierten Hundes nicht enthalten.

Bei Hund 13 wurde der Blut- und Liquorzuckerwert des narkotisierten Hundes vor und nach der Injektion von 1073a bestimmt.

Die Blutzuckerwerte haben durch die suboccipitale Einspritzung von 7 ccm 1073a keine nennenswerten Veränderungen erfahren. Dagegen ist der anscheinend infolge der Morphium-Äthernarkosewirkung schon erhöhte Hundeliquorgehalt an reduzierenden Substanzen von 120 mg-% vor der Injektion auf 460 mg-% nach dieser gestiegen. Nach der Mitteilung von *Heyden* ist Traubenzucker in dem außerordentlich kompliziert zusammengesetzten Schutzkolloid in elementarer Form nicht enthalten. Eine Analysierung der reduzierenden Stoffe, die die starke Vermehrung auf 460 mg-% im Mischungsliquor ergaben, erscheint daher zunächst nicht möglich.

Wir können auf Grund dieses und der folgenden Versuche der Ansicht von *Leipold* beipflichten, daß die zu gleicher Zeit vorgenommenen Blut- und Liquorprüfungen auf reduzierende Substanzen nicht geeignet sind zur Beantwortung von Permeabilitätsfragen der Blutliquorschranke.

Wir haben im Reagensglasversuch die Erhöhung des Liquorzuckers durch das Schutzkolloid und 1073a ebenfalls nachweisen können.

Menschlicher Liquor hatte einen Wert von 62 mg-%. Bei einer Mischung dieses Liquor mit Schutzkolloid im Verhältnis 15:1 erhöhte sich der Wert der reduzierenden Substanzen auf 169 mg-%, bei einer Mischung desselben Liquor mit 1073a (15:1) auf 110 mg-%. Die Mischungszahl 15:1 (Liquor : Kontrastmittel) dürfte röntgentechnisch für die geplante Anwendung beim Menschen genügen.

Bei den schätzenswerten liquorlöslichen und röntgentechnischen Eigenschaften des Präparates 1073a suchten wir den störenden, für den Liquorraum ungeeigneten p_{H} -Wert abzuändern. Nach zahlreichen Versuchen wurde in enger Zusammenarbeit mit der chemischen Fabrik *von Heyden* ein Thoriumoxydpräparat mit sehr erheblichem Alkaliüberschuß hergestellt, der jedoch beim Sterilisieren unter Aufnahme durch das Kohlehydrat wieder verschwindet. Es besteht die Möglichkeit, die Alkaliaufnahme bis zu dem Grade zu steigern, daß ein weiterer Alkalizusatz auch beim Sterilisieren nicht mehr gebunden wird. Eine Verschiebung des Normalliquor- p_{H} -wertes konnte nun durch Abstimmung vermieden werden.

Das neue Präparat von Heyden 1073d bewährte sich in den Tierversuchen. Bei Hunden und Affen traten keine wesentlichen Störungen auf.

Tiere sind im Dauerversuch von 9 Monaten in gutem Zustand am Leben.

Da der Schutzkolloidgehalt bei 1073d nicht verändert ist, wurde nach suboccipitaler Einspritzung von 7 ccm des neuen Präparates bei Hund 14 ein Ansteigen der reduzierenden Substanzen von 93 mg-% auf 426 mg-% festgestellt. Die Blutzuckerwerte blieben durch die Injektion fast unbeeinflusst.

Auch die Gasketten- und Alkalireservebestimmungen vor und nach der Einspritzung von 1073d bei Hund 15 zeigten nur geringfügige Veränderungen.

Gaskette: Liquor vor der Einspritzung	p_{H} 7,64
„ nach „ „	p_{H} 7,72

Alkalireserve (*v. Slyke*): Liquor vor der Einspritzung 60 Vol.-%
 „ nach „ „ „ 58 „

Erstmalig wurde ein unbedeutendes Ansteigen des Liquor-p_H-Wertes nach der Injektion von 8 ccm 1073d festgestellt. Der p_H-Wert von Präparat 1073d ist p_H 8,31. Auch das Ergebnis der Alkalireservebestimmungen war befriedigend. Die Differenz von 2% ist praktisch belanglos.

Präparat 1073d weist im Gegensatz zu 1073a einen Eigenalkalireservewert von 8,5 Vol.-% ohne Sättigung und einen solchen von 32,7 Vol.-% mit Sättigung auf.

Der Parallelversuch mit ungepuffertem 1073a bei Hund 16 zeigte das Auftreten einer Liquorazidose, die unter Krampferscheinungen nach 11 Stunden den Tod des Tieres herbeiführte.

p_H Bestimmungen (Folie): Liquor vor der Einspritzung p_H 7,8
 „ nach „ „ „ p_H 7,1

Alkalireservebestimmung (*v. Slyke*): Liquor vor der Einspritzung 62 Vol.-%
 „ nach „ „ „ 48 „

Die Nachprüfung dieser Ergebnisse bei Hund 17 und anderen Versuchstieren, die 1073d suboccipital erhielten, ergaben:

Liquor vor der Einspritzung p_H 7,9 (Folie)
 „ nach „ „ „ p_H 7,9 „

Alkalireservebestimmungen (*v. Slyke*): Liquor vor der Einspritzung 61 Vol.-%
 „ nach „ „ „ 60 „

Während Hund 16, gleich kräftig, unter gleichen Bedingungen nach der Injektion von 1073a 11 Stunden später verendete, zeigte Hund 17 u. a. nach der Einspritzung von 1073d keine wesentlichen Allgemeinstörungen. Die rectale Messung ergab am 1. Tage nach der Injektion Fieberwerte.

Da das Schutzkolloid von 1073a und 1073d ein Kohlehydratkörper ist, untersuchten wir auch den Milchsäurespiegel im Liquor vor und nach der Einspritzung von 1073d.

Untersuchungen von *Donath* über den Milchsäurespiegel des Normalliquor ergaben nach der *Clausenschen* Methodik Werte von 9–13 mg-%.

Nach *Kafka* entsteht die Milchsäure zum großen Teil aus dem Zucker. Dieser Vorgang ist das Ergebnis der Lebenstätigkeit von Zellen, und Bakterien. Die so im Liquorraum gebildete Milchsäure könnte man als endogene Milchsäure bezeichnen; denn ein anderer Teil dieses Stoffes, der exogene, stammt aus dem Blut.

Bei Hund 18 fanden wir vor und nach der suboccipitalen Injektion von 5 ccm 1073d:

Liquor vor der Einspritzung p_H 7,9 (Folie)
 „ 15 Min. nach der Einspritzung p_H 7,9 „
 „ 4 W. „ „ „ p_H 7,8 „

Milchsäurebestimmungen (*Fürth-Charnaß*):

Liquor vor der Einspritzung 12,8 mg-%
 „ 15 Min. nach der Einspritzung 40 „
 „ 29 St. „ „ „ 28 „
 „ 4 W. „ „ „ 14,1 „

Auch bei Hund 18 ist nach der Injektion von 5 ccm 1073d mit der Folienmethode keine Veränderung des Liquor-p₁₁-Wertes festzustellen. Auf die Alkalireservebestimmung mußte verzichtet werden.

Der Milchsäurewert im Liquor stieg nach der Einspritzung auf etwa das Dreifache des Ausgangswertes an. Außer Fieberwerten am ersten Tage wurden Krankheitserscheinungen bei dem Hund nicht beobachtet. Er ist im Dauerversuch.

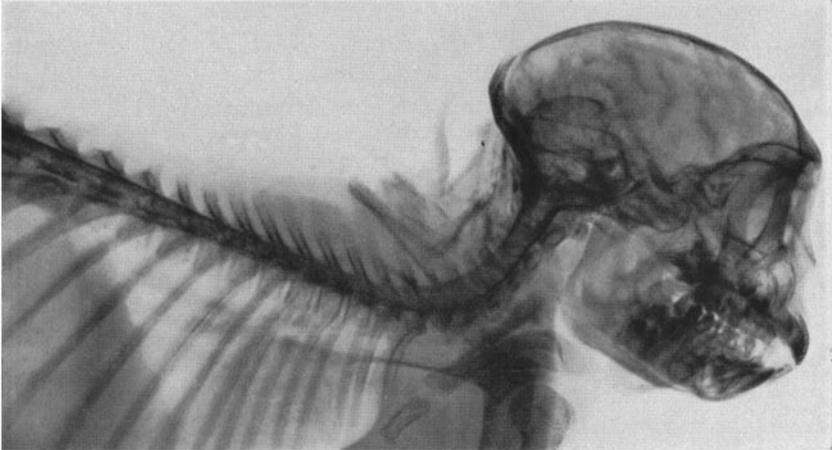


Abb. 4a. Stereoaufnahmen. Lebender Affe, 9 Mon. im Dauerversuch. Kontraststoff 1073 d suboccipital. Röntgendarstellung der Groß- und der Kleinhirnhemisphären, des Rückenmarks, der Brücke mit den basalen Zisternen, des Chiasma, beider Sehnerven, der Falx cerebelli und cerebri. Nicht im Röntgenbildabzug, aber im Stereooriginalfilm deutlich erkennbar die Reliefzeichnung der Hemisphärenoberfläche mit allen Gehirnwindungen und Furchen.

Bei der Beurteilung der Erhöhung des Milchsäurespiegels im Liquor nach der Injektion muß man den Milchsäuregehalt von 1073d berücksichtigen. Er beträgt nach unseren Bestimmungen (*Fürth-Charnaß*) 70 mg-%.

Ferner spielt die sterile Fremdkörpermeningitis für die Erhöhung des Milchsäurespiegels eine Rolle. Vielleicht entsteht auch intravital durch Glykolyse des Schutzkolloids von 1073d Milchsäure. Modellversuche, die wir zur Klärung dieser Frage unternahmen, ergaben bisher keine eindeutigen Werte. Wir möchten jedoch annehmen, daß ein Zuckerabbau des Schutzkolloids nur bei dem Vorhandensein von an Zellen gebundenen glykolytischen Fermenten möglich ist.

Bei Hund 19 und vielen anderen Tierversuchen gingen wir so vor, daß zunächst durch Suboccipitalpunktion Liquor für Untersuchungszwecke entnommen wurde. Wir füllten dann die Spritze mit vorgewärmtem 1073d und verdünnten das Kontrastmittel durch weiteres Ansaugen

von körperwarmem Liquor. Dreiviertel des Spritzengemisches wurde zur Periencephalomyelographie langsam reinjiziert, $\frac{1}{4}$ für Kontrolluntersuchungen verwandt.

Die vorherige Verdünnung des Kontraststoffes durch angesaugten Liquor erleichtert die Abstimmung und Angleichung des Gemisches an die p_{H-} und Alkalireserveausgangswerte des Liquor und liefert infolge homogener Füllung der Subarachnoidealräume bessere Röntgenbilder. Beachtet man diese Vorsichtsmaßnahme nicht und spritzt unverdünntes Präparat 1073d ein, so ist eine deutliche, wenn auch nur kurz dauernde Einwirkung auf die Carotiskurve (Hund 20) nachzuweisen.

Nachdem in Dauerversuchen bei *Hunden* Präparat 1073d zur Periencephalomyelographie sich bewährt hatte, gingen wir dazu über, auch an *Affen* die Leistungen der Methode zu prüfen.

Wir erzielten nach suboccipitaler Injektion von 5 ccm 1073d in Stereobildern eine Reliefzeichnung der Windungen und Furchen der Großhirnhemisphären, beider Sehnerven, des Chiasma, der Brücke mit den basalen Zisternen und eine Umrißzeichnung des gesamten Rückenmarks. In Röntgenstereobildern konnte erstmalig eine eindrucksvolle *Organdarstellung* des Zentralnervensystems mit wichtigen hirnanatomischen Einzelheiten bei lebenden Affen gewonnen werden (Abb. 4a und 4b).



Abb. 4b. Fronto-occipitale Stereoaufnahmen desselben Affen. (Vgl. Abb. 4a.) Röntgendarstellung der Falx cerebri, des subtentoriellen Raumes, der unteren Hinterhauptslappengrenzen, der r. und der li. Kleinhirnhemisphäre, des li. und des r. Sehnerven, des Hals- und Brustmarks.

Die Tiere zeigten eindeutig die Wanderung, bzw. die Abbeförderung von 1073d aus den Subarachnoidealräumen des Gehirns in die des Rückenmarks. Das Gehirn von Affen war nach $2\frac{1}{2}$ Monaten fast frei von dem Kontraststoff. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit, daß das Mittel nach Röntgenaufnahmen z. T. durch Lumbalpunktion wieder entfernt werden kann.

Das spezifische Gewicht des Liquor beträgt 1002 bis 1009, das des Präparates 1073a 1242. Dementsprechend sind die Bewegungen des Kontrastmittels im Liquorraum den Einwirkungen der Schwerkraft unterworfen. Hierdurch ist eine gewisse Lenkbarkeit des Stoffes gegeben.

Wird z. B. bei r. Kopfseitenlage das Mittel suboccipital eingespritzt, so erfolgt rascher und intensiver die Füllung der r. Subarachnoidealräume des Gehirns, die dann den tiefsten Punkt des kommunizierenden Liquorsystems darstellen. Will man z. B. einen vermuteten rechtsseitigen Hirnherd zur Röntgendarstellung bringen, so wird man bei Kopflage die suboccipitale Injektion vornehmen. Diese Kopfseite muß bei der Aufnahme dann plattennahe liegen. Will man eine möglichst gleichmäßige Füllung und Darstellung beider Hirnhälften und der basalen Zisternen erzielen, so muß die suboccipitale Injektion bei hängendem Kopf (dorsoventral) erfolgen. Hierbei füllen sich gleichzeitig und gleichmäßig auch die Liquorräume des Rückenmarks. Will man hauptsächlich eine Darstellung des Rückenmarks erreichen, so ist die Einspritzung vom Suboccipitalstich aus bei herabhängendem Schwanzteil, umgekehrt vom Lumbalstich bei herabhängendem Kopfteil des Versuchstieres erwünscht.

Die Bewegungen des Kontrastmittels im Liquorraum werden aber noch durch die Eigenbewegung der Cerebrospinalflüssigkeit und durch aktive Zelltätigkeit der Uferzellen des Subarachnoidealsackes beeinflusst.

Eine langsame, sofort nach der Injektion eintretende Abbeförderung des Stoffes findet auf dem Lymph- und Blutwege statt.

Als Bahnen für den Abtransport des Thorium aus den Subarachnoidealräumen des Gehirns und Rückenmarks dienen auf Grund unserer Untersuchungen:

I. Venöse und auch arterielle Blutleiter des Gehirns und Rückenmarks.

II. Saftlücken und Lymphsysteme 1. der Gehirn- und Rückenmarkshäute, 2. der Hirn- und Spinalnerven, 3. der Hirn- und Rückenmarksgefäße, 4. der Weichteile, namentlich a) im Bereich der Augäpfel, b) des Kopfes, c) des Halses, d) des Mittelfelles, e) der paraaortalen, f) der inguinalen Körpergegenden.

Das neue, auf die p_H - und Alkalireserveverhältnisse des Liquor abgestimmte Präparat 1073d hat sich also im Tierversuch bewährt.

Bei 1073a beobachtete Reizerscheinungen traten nicht mehr oder nur geringfügig in Erscheinung. Die Kontrasttiefe des Mittels im Röntgenbild ist dem Präparat 1073a gleichwertig. Eine Verschiebung des Liquorwasserstoffexponenten und der Alkalireserve trat nicht ein oder hielt sich in physiologischen Grenzen. Histologisch sahen wir keine Ausflockungen und Blutungsherde, jedoch in wechselnder Stärke eine mäßige Fremdkörpermeningitis in der ersten Zeit nach der Injektion.

Die Behandlung feinerer geweblicher und zelliger Veränderungen der Gehirn- und Rückenmarksstruktur nach arachnoidealer Anwendung von Thoriumdioxydpräparaten möchten wir Fachpathologen überlassen, zumal erst im Dauerversuch hierüber Endgültiges zu sagen ist.

Wir beschränken uns im folgenden daher nur auf den rein histologisch-anatomischen Nachweis der Kontrastmittel.

Mit den üblichen Bindegewebsfärbungen sind die Präparate 1073a und 1073d im histologischen Schnitt nachzuweisen, da das kohlehydrathaltige Schutzkolloid die Farbstoffe annimmt. Mit der Methode nach *van Gieson* färben sich die Stoffe weißlich-rosa bis schmutzig blau-rot, je nach der Einwirkungsdauer der Farbwirkung. Besonders schöne Färbungen erhält man bei der Färbung nach *Nissl*. Die Farbtöne spielen dabei von einem leichten Blau nach einem stärkeren blau-violetten Farbton hinüber; mitunter sind rosafarbige und grünliche Töne vorhanden. Diese Färbungen sind aber an die Anwesenheit des Schutzkolloids gebunden. Reines Thoriumdioxid nimmt die Farben nicht an. Es ist in schwärzlicher Stäubchen- und Schollenform bei gewöhnlicher mikroskopischer Betrachtung mit der Ölimmerslinse nachweisbar.

Der feinste und untrügliche histologische Thoriumnachweis ist jedoch im Dunkelfeld an ungefärbten Schnitten zu erzielen. Bei der Herausnahme der zu untersuchenden Gewebe, wie bei der Herstellung der mikroskopischen Präparate ist peinlichste Sauberkeit zu beachten. Man sucht zunächst an gefärbten Schnitten einen allgemeinen Überblick über die Gewebsstruktur und die hauptsächlichsten Thoriumlager zu gewinnen. Dann bringt man den nächsten, am besten nach Celloidineinbettung gewonnenen ungefärbten Mikrotomschnitt unter das Dunkelfeldmikroskop. Bei völlig geöffneten Irisblenden wird der Lichtstrahl einer starken Lichtquelle gegen den Planspiegel gerichtet und dieser auf die Kondensormitte eingestellt.

Die schon bei der Durchsicht des ungefärbten Schnittes erkennbaren weißlich-gelben Thoriumlinien- und -felder leuchten nun bei der Betrachtung als helle Silberstreifen und Silberfelder auf. Das noch schutzkolloidhaltige Präparat erscheint dabei in Form von weiß-silberig glänzenden kleinen Kügelchen, die sich in den Maschen und an die Stränge und Wände der Subarachnoidealräume angelagert vorfinden. Sie sind gewöhnlich größer als Blutzellen. Unter Verklumpung und Auflösung der Kugelform in watteartige Gebilde, wobei anscheinend das Schutzkolloid einen Abbau erfährt, werden die amorphen, viel kleineren, stäubchenartigen Thoriumdioxidteilchen frei. Sie legen sich membranartig an und können z. T. von histiocytären Wandzellen gespeichert werden.

Vgl. die Dunkelfeldaufnahmen (47f. Vgr.) Abb. 5—11.

Die Füllung der *Virchow-Robinschen* Gefäßräume ist nur in unmittelbarer Nähe der Hirnoberfläche und Furchen zu beobachten. Sie reicht nicht in die Tiefe. In den centralen Hirnabschnitten sind die perivascularären *Virchow-Robinschen* Räume frei von Thoriumteilchen.

Eine Verstopfung der *Virchow-Robinschen* Räume etwa an den Pia-trichtern und eine intravitale Aufhebung der Zirkulation der Cerebrospinalflüssigkeit findet durch die Anwesenheit des dosierten kolloiden Mittels auf Grund zahlreicher anderer Befunde sicher nicht statt. In allen bisher untersuchten Hirnschnitten (über 1300) haben wir gesetzmäßig diese Erscheinung beobachtet.

Die im Mikroskop nur staubförmige Teilchengröße des Thorium in den *Virchow-Robinschen* Räumen ist so gering, daß ein gegen deren Tiefe gerichteter Flüssigkeitsstrom die Thoriumteilchen dorthin verschleppen müßte. Unsere histologischen Ergebnisse sprechen *gegen*

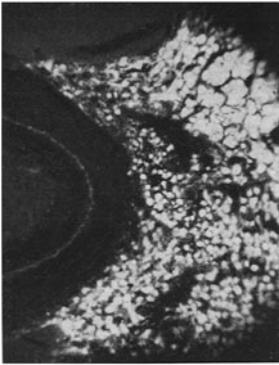


Abb. 5. Ungefärbt, 1073d in der Cisterna pontis. Oben Pons, II. A. basilaris. Intima zeigt leichte membranartige Thoriumauflagerung. Media thoriumfrei. Der Adventitia angelagert und in den Maschen der Subarachnoidealräume 1073d, z. T. schutzkolloidhaltig.

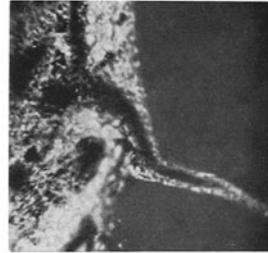


Abb. 6. Nisslfärbung, 1073a. Li. der 1073a-gefüllte Subarachnoidealraum. R. ein in die Hirnmasse einstrahlendes Hirngefäß, dessen Lichtung durch den Schnitt eröffnet ist. Der mit Thorium gefüllte Piatrichter setzt sich in den ebenfalls gefüllten *Virchow-Robinschen* Raum fort.



Abb. 7. Ungefärbt, 1073d. Furchentiefe. Anreicherung des 1073d, das nicht, wie 1073a, zusammengesintert ist, sondern sich den Arachnoidealstrukturen angelagert hat.

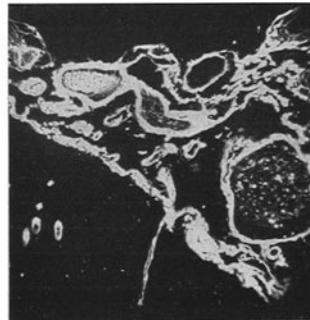


Abb. 8 (Hund 16). Ungefärbt, 1073d. Periphere Subarachnoidealräume des Kleinhirns. Venen enthalten Thorium. Unten Kleinhirngewebe mit einem längs getroffenen und mehreren quer getroffenen Gefäßen, deren Arachnoidealscheiden thoriumgefüllt sind.

die Ansicht von *Sepp*, der eine Liquorströmung gegen das „innere Milieu des Gehirnes“ entlang den arteriellen *Virchow-Robinschen* Räumen annimmt.

Die zu den Subarachnoidealräumen gehörigen Hirnfurchen und Hirnspalten zeigen im histologischen Bild ähnliche Verhältnisse wie die

peripheren Liquorräume. Die Füllung der Furchentiefen ist entsprechend dem zeitlichen Abstand zwischen Injektion und Sektion geringer oder

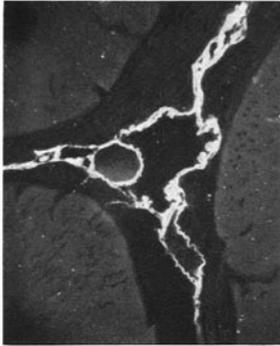


Abb. 9. Kleinhirnfurchentiefe. (Die Vene enthält kein Thorium.)

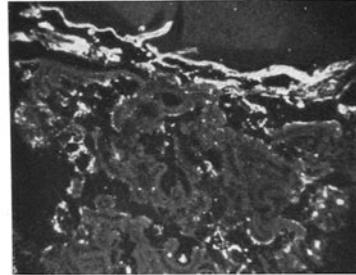


Abb. 10. Plexus des 4. Ventrikels. Oben thoriungefüllter Subarachnoidealraum zwischen Kleinhirn (oben) und 4. Ventrikel (unten). Erkennbar der papillomartig gebaute Plexus, der nur Anlagerung von Thoriumteilchen zeigt.

größer. Im allgemeinen ist, wie dies auch schon aus den Röntgenkontrollaufnahmen hervorging, in den ersten Tagen und Wochen nach der Einspritzung zunächst eine Zunahme des Kontrastmittels in den

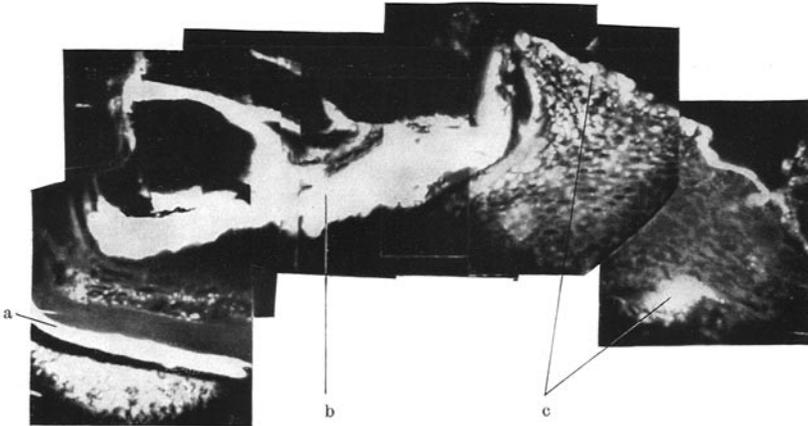


Abb. 11. Dunkelfeldreihenaufnahme einer Intercostalnervenabgangsstelle vom Brustmark. Nerv und Rückenmark vom Mikrotomschnitt waagerecht getroffen. Hierdurch die mit dem Liquorraum a des Rückenmarks (li. unten) kommunizierende und daher thoriungefüllte Arachnoidealnerventasche b teilweise eröffnet. Aus ihr das Thorium in das vom Mikrotomschnitt getroffene perineurale Gewebe (r. Bildseite) des Intercostalnervensprungs ausgeschwemmt.

Furchen- und Spaltentiefen festzustellen, später durch Abbeförderung des Thorium in den Subarachnoidealräumen eine Verringerung.

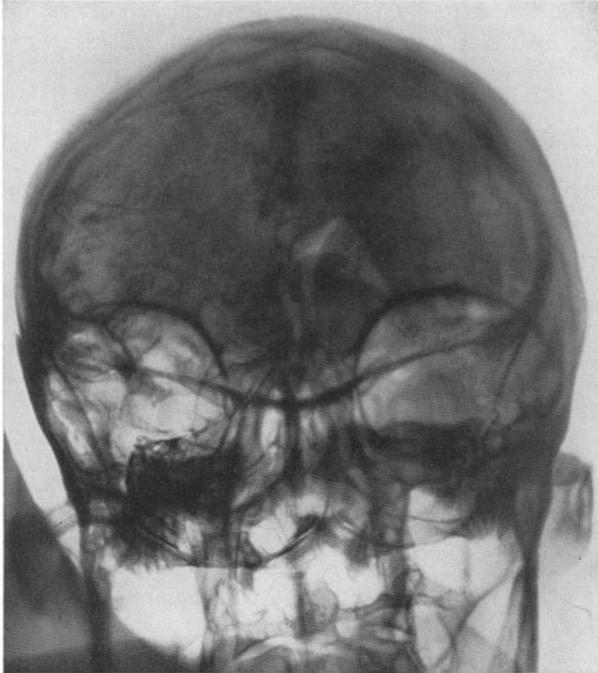


Abb. 12. Kleinhirn und basale Subarachnoidealräume in frontaler Richtung (Leiche).

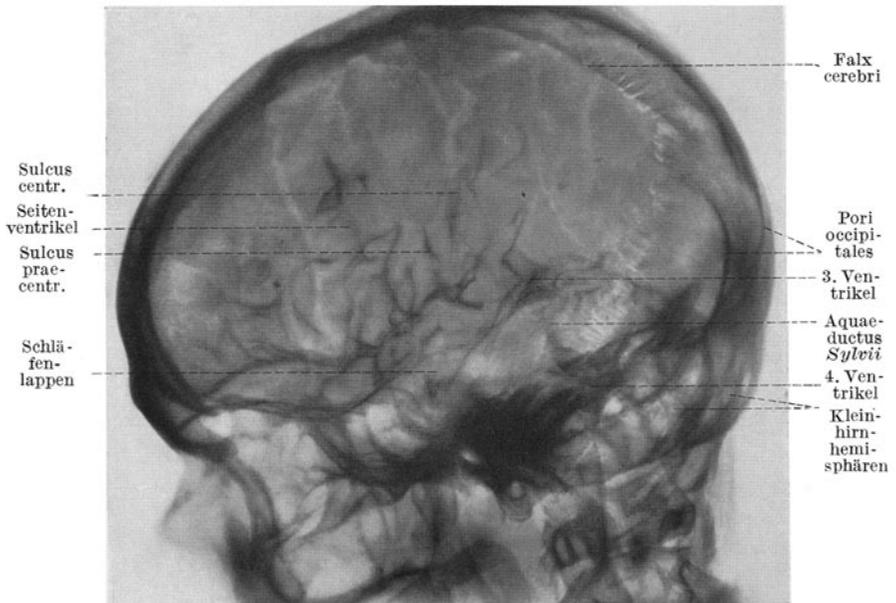


Abb. 13. Groß- und Kleinhirnrelief mit dem 3. und dem 4. Ventrikel. Seitenansicht (Leiche).

Wir sahen aber nie einen Übertritt des Thorium in die Hirnmasse, in das „innere Milieu“ *Sepps*, am nicht-hirngeschädigten Tier und nie eine Thoriumanhäufung in den präcapillaren Blindsäcken der Hirngefäßarachnoidealscheiden.

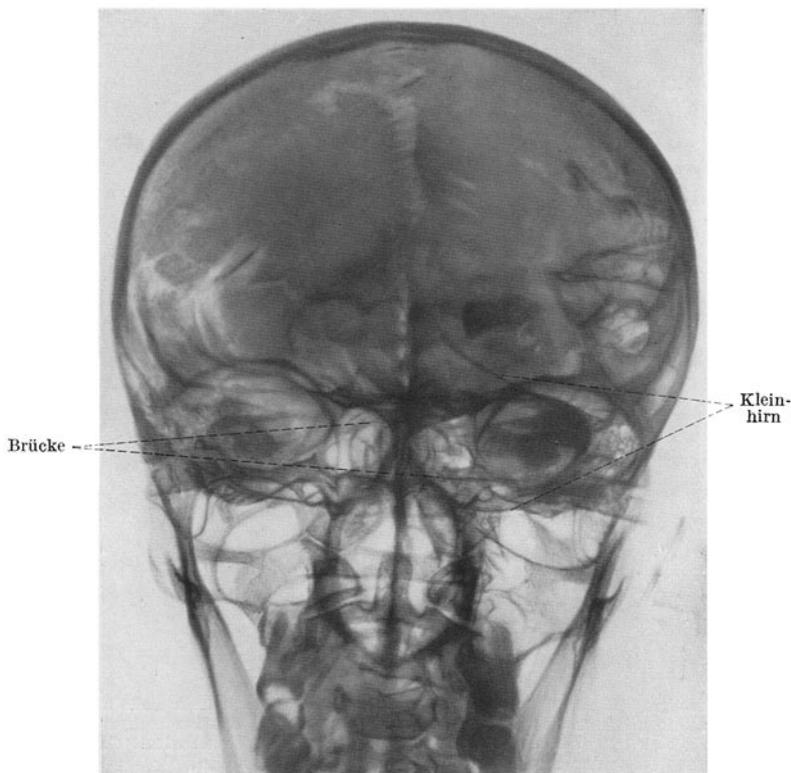


Abb. 14. Bei entsprechender Einstellungstechnik Umrißzeichnung der Brücke und des Kleinhirnbrückenwinkels (Leiche).

Die Thoriumresorption in den peripheren Subarachnoidealräumen scheint im allgemeinen stärker als in den Furchen und Spalten zu sein. Namentlich in den Gefäßen der Fissura chorioidea fehlt oft eine stärkere Thoriumgefäßspeicherung. Das Thorium liegt hier fast immer silberglänzend extravasculär, selten goldglänzend intravasculär.

Abb. 11 zeigt in Reihenaufnahme den Übergang des 1073d aus dem Liquorraum des Rückenmarks über die Arachnoidealscheide der Wurzeln in das perineurale Gewebe und die Sammlung des Thorium in perineuralen Gewebsspalten und Lymphbahnen.

Der linke untere weiße Querstrich (a) zeigt den 1073d gefüllten Liquorraum des Rückenmarks. Darüber die Dura.

Der Übertritt des kolloiden 1073d aus der Arachnoidealwurzeltasche (b) in das perineurale Gewebe (c) ist erkennbar. Das Thorium sammelt sich in perineuralen Gewebsspalten und Lymphbahnen zum weiteren peripheren Schube.

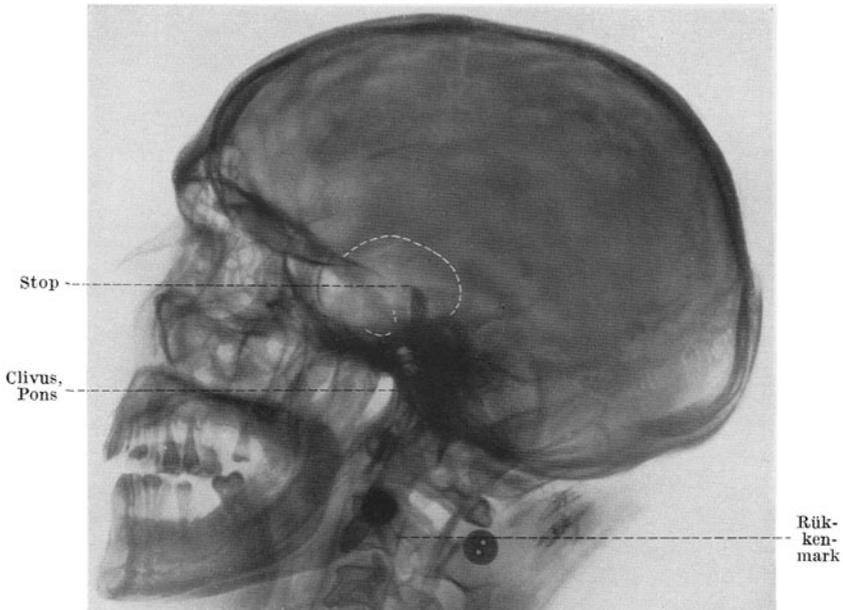


Abb. 15. Kranker mit Hirntumor; vor der Operation †. Nach dem Tode sofortige Periencephalographie mit nur 5 ccm Kontraststoff. Die bei der Sektion festgestellte Tumorausbreitung gestrichelt in das Röntgenbild eingezeichnet. Kontrastmittelstop in Höhe der durch Tumormassen zerstörten Proc. clin.

Auch an menschlichen Leichen wurden Technik und Leistungen der Methode erprobt.

Eine passive Auffüllung der Subarachnoidealräume ist nur unmittelbar nach dem Tode möglich, weil der Leichenliquor rasch resorbiert wird. Schon durch wenige Kubikzentimeter des Kontrastmittels werden die Cisterna magna und interpeduncularis sowie die Fissura Sylvii und die Basis der Groß- und Kleinhirnhemisphären im Röntgenbild sichtbar. Bei stärkerer Füllung erscheinen der Kleinhirnumriß und der Verlauf des Tentoriums, ferner die äußeren und inneren Subarachnoidealräume des Groß- und des Kleinhirnes, des Sehnerven, der Fissura choroidea, des Corpus callosum und der Falx cerebri, sowie der gesamte Rücken-

marksumriß bis zu den feinsten Caudasträngen. Wiederholt sahen wir auch eine Umrißzeichnung der kontrastgefüllten Ventrikelbinnenräume an menschlichen Leichen.

Abb. 12 gibt an der Leiche die Darstellung des Kleinhirns und der basalen Subarachnoidealkräume in frontaler Richtung, Abb. 13 das Groß- und Kleinhirnrelief mit dem 3. und 4. Ventrikel in Seitenansicht wieder.

Bedeutungsvoll ist auch Abb. 14. Sie zeigt bei entsprechender Einstellungstechnik die Umrißzeichnung der Brücke und des Kleinhirnbrückenwinkels.

Abb. 15 stammt von der Leiche eines Kranken mit Hirntumor, der vor der geplanten Operation verstarb. Nach dem Tode wurde sofort die Periencephalographie mit nur 5 ccm Kontraststoff ausgeführt. Es ist uns durch Stereoaufnahmen vor der Sektion gelungen, im Röntgenbild den Hirntumor örtlich zu bestimmen und abzugrenzen. Die Seitenbestimmung war durch Opticusaufnahmen leicht möglich, die auf der Seite des Tumorsitzes einen Kontrastausfall, auf der anderen Seite eine deutliche Kontrastumrahmung des Sehnerven (Abb. 16) zeigten. Die Röntgenaufnahmen des nach der Sektion sorgfältig herausgenommenen Gehirns bestätigten unsere röntgenologischen Beobachtungen an künstlichen tierexperimentellen Hirntumoren.

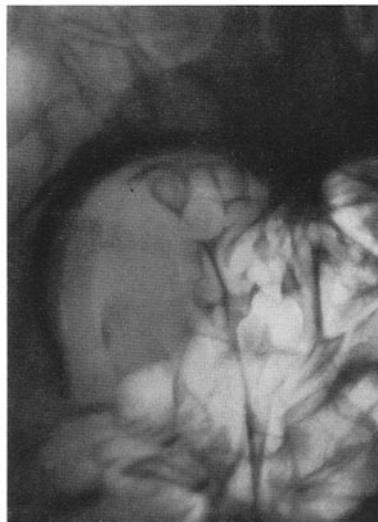


Abb. 16. Opticusaufnahme zu Abb. 15. Linsengroße, kreisrunde Kontrastumrahmung der gesunden Opticusseite.

Die Deutung der in den Röntgenbildern auftretenden Schatten scheint im einzelnen für den Beobachter schwierig zu sein. In Stereobildern formen sie sich jedoch zu anatomisch scharf umschriebenen Gebilden.

Eine umfassende Darstellung über die normale und pathologische Architektur der kontrastgefüllten Subarachnoidealkräume von Hirn und Rückenmark beim Menschen wird später veröffentlicht werden.

Zusammenfassung der histologischen Ergebnisse und die Beziehungen der Kontrastmittelbewegungen zur Liquorzirkulation.

Die hochdispersen kolloiden Thoriumdioxydpräparate von Heyden eignen sich im Tierversuch sehr gut zur intravitalem und histologischen Darstellung der zentralen und peripheren Liquorräume.

Mit Sepp und Aschoff verstehen wir unter dem peripheren liquorhaltigen Arachnoidealsack die physiologische Einheit von Arachnoidea und

Pia, die aus reticulo-endothelialeem Gewebe aufgebaut ist. Die cerebralen und spinalen Nervenwurzeln, die durch den Arachnoidealsack hindurchtreten, weisen Arachnoidealtaschen auf, die peripher z. B. bei der Papille olfactoria bis in die Nasenschleimhaut, beim Sehnerven bis zu der Papille, bei den ganglienhaltigen cerebralen und spinalen Nervenwurzeln etwa bis zur Höhe des Ganglions reichen. Das perilymphatische Innenohrsystem stellt ebenfalls eine unmittelbare Fortsetzung des Arachnoidealsackes dar. Auch jedes Gefäß, das von der Hirnoberfläche, von den Furchen und Spalten aus in die Gehirnmasse eindringt, wird von einem Fortsatz des Arachnoidealsackes, dem perivascularärem *Virchow-Robinschen* Raume, begleitet.

Wir haben mitunter diese Gefäßarachnoidealscheiden bis in ihre feinsten Verzweigungen hinein mit Thorium gefüllt gefunden, nie jedoch im eigentlichen Capillargebiet Thorium feststellen können. Dies spräche für die Auffassung von *Sepp*, daß die Capillaren des Zentralnervensystems nicht mehr perivascular von Liquor umspült werden. In den Röntgenbildern von lebenden Tieren, von frischen menschlichen Leichen und von herausgenommenen Zentralnervensystemen konnten wir die Ausdehnung und die Gestalt der Arachnoidealhöhle, insbesondere ihre geräumigen Kammern, die Zisternen, Flumina, Rivi und Rivuli durch Thorium darstellen. Zu den größten Zisternen gehören die subcerebellaren und die basalen Zisternen, die durch 3 Flumina, längs der A. basilaris und beiderseits an den Seitenflächen der Brücke, miteinander in Verbindung stehen. Wie bereits erwähnt, folgen die von uns angewandten Kontrastmittel wegen ihres gegenüber dem Liquor höheren spezifischen Gewichtes bei der Einspritzung den Schwerkraftgesetzen. Sie sind bis zu einem gewissen Grade im Liquorraum lenkbar, was praktisch von großem Vorteil ist. Bei besonderer Technik kann jedoch eine fast homogene, gleichmäßige Durchmischung der peripheren Liquormengen mit dem Kontrastmittel erreicht werden. Bei den meisten Tierversuchen haben wir diese Technik angewandt. Es zeigte sich, daß alle peripheren Kammern ungeachtet des Spinnwebes miteinander kommunizieren.

Damit ist die Möglichkeit gegeben, in Röntgenkontrollen die Bewegungen des Kontrastmittels in den zentralen und peripheren Liquorräumen intravital zu verfolgen. Diese Kontrastmittelbewegungen lassen Rückschlüsse auch auf die Liquorbewegungen zu.

Solche Rückschlüsse sind bei der kolloiden Natur und dem höheren spezifischen Gewicht des Kontrastmittels nur bedingt gestattet. Außerdem wird durch Injektion des liquorfremden Stoffes ein nachweisbarer Reizzustand in dem Subarachnoidealsack erzeugt, der u. U. die physiologischen Liquorbewegungen verändert. Weitere Fehlerquellen (insbesondere den Austritt von ThO_2 -Mischliquor durch die Punktionsstelle, Überdruck-

einspritzungen usw.) haben wir technisch ausschalten können, nicht dagegen die Fehlerquellen, die gegeben sind durch die örtliche Speicherung des Kontraststoffes in reticuloendothelialen Uferzellen der Subarachnoidealräume. Immerhin werden die Bewegungen des nicht örtlich gebundenen Kontraststoffes in den Liquor- und Lymphräumen in großen Zügen die Bewegungsrichtungen der physiologischen Liquorströmungen widerspiegeln. Ebenso wie das Geröll und die Sandmassen der Tobel und der Torrenti die Gießbach- und Stromrichtungen kennzeichnen, auch dann noch, wenn diese versiegt sind, wird auch das histologische Bild durch die Ablagerungsstätten und durch die Transportwege des Kontrastmittels uns eine Vorstellung über Liquorbewegungen und Liquorresorptionswege vermitteln.

Auch unsere Beobachtung — insbesondere der Ventrikelinjektionsversuch bei Hund 9 — sprechen dafür, daß die Ventrikeladergeflechte die Haupt-, wahrscheinlich sogar die alleinige Quelle der normalen Cerebrospinalflüssigkeit darstellen und daß die Auffassung von *Sepp*, der ihnen Drüseneigenschaften zuspricht, richtig ist. Die geringe Adsorption von Thorium durch das Plexus- und Ventrikelependym kann nicht zum Beweis für eine wesentliche Resorption der Cerebrospinalflüssigkeit durch das Epithel herangezogen werden. Vielmehr ist auch aus klinischen Beobachtungen bei Ventrikelfisteln erwiesen, daß die Plexus ununterbrochen Liquor hervorbringen können, der nach allgemeiner Ansicht auf 3 Wegen resorbiert wird: 1. durch die arachnoidealen Venensysteme und die großen Sinus der Dura mater, 2. längs der lymphatischen Scheiden der Schädelnerven und großen Hirngefäße, 3. durch die perineuralen Lymphbahnen der spinalen Nerven.

Zu 1. Eine Aufnahme des Thorium und damit wahrscheinlich auch des Liquor durch die Venensysteme der Subarachnoidealräume könnte auf Grund unserer histologischen Untersuchungen angenommen werden, die Resorption in die großen Durasinus durch den schon 3 Minuten nach der Einspritzung positiven chemischen Thoriumnachweis im punktierten Sinusblut.

Gesichert ist auf Grund unserer röntgenologischen, chemischen und histologischen Untersuchungsergebnisse der Weg des Kontraststoffes und somit höchstwahrscheinlich auch des Liquor entlang den lymphatischen Bahnen der Hirn- und Rückenmarksnerven und der ein- und austretenden Gefäße.

Die bedeutendste Rolle bei der Abbeförderung des Kontraststoffes aus dem Gehirn spielen die Riechnerven, die Seh- und Hirnbasisnerven.

Ähnliche Befunde, wie wir sie histologisch sahen, haben andere mit der Injektion von *Tusche*, von Farbstoffen, erzielt oder beim Sarkom des Arachnoidealsackes beobachtet. Die Tusche ist jedoch zu grobkörnig, und den verwendeten Farbstoffen haften Fehlerquellen infolge Diffusionsströmungen an (*Laewen*).

Sicard, Foix, Gumener u. a. untersuchten nach Tuscheinjektionen, *Key, Retzius, Quinke, Goldmann, Baum, Spatz, Iwanow, Gärtner* u. a. nach Farbstoffinjektionen. Nach ihnen erfolgt am raschesten und intensivsten der Abtransport der eingespritzten Mittel entlang der Fila olfactoria nach der Nasenhöhle zu. Von der Nase führen dann weitere Wege zu den Lymphknoten des Halses. Ferner füllen sich die perilymphatischen Räume des Innenohres und die Opticusscheiden, die Hirnnerven bis zu den Austrittsstellen aus dem Schädel und die Rückenmarksnerven bis in Höhe des Ganglions. Wiederholt wurden Farbstoffteilchen in regionären Drüsengruppen gefunden.

Auf dem Blutwege sollen die Stoffe fortgeschafft werden nach Resorption durch Arachnoidealsackgefäße und, erheblich langsamer, nach dem Übertritt durch die *Pacchionischen* Granulationen in die Sinus. Nach der Meinung der meisten Autoren wird auch die Cerebrospinalflüssigkeit auf den gleichen Wegen resorbiert, nachdem sie, aus den Plexus kommend, im allgemeinen von kranial nach caudal das Ventrikelsystem und den Subarachnoidealsack passiert hat. Es wird angenommen, daß die Hauptmenge des Gehirnliquor von den arachnoidealen Gefäßen und den gekennzeichneten Lymphwegen, die des Rückenmarksliquor durch die perineuralen Lymphbahnen abgeführt wird.

Unter der Wirkung der absondernden und aufsaugenden Kräfte, die sich normalerweise das Gleichgewicht halten, wird eine stetige Bewegung der Cerebrospinalflüssigkeit erhalten. Atmung, Kreislauf, Körperbewegungen tragen dazu bei, daß diese Bewegung wellenartigen Charakter erhält.

Unsere Beobachtungen können zur Stützung dieser Anschauungen herangezogen werden. Zu erwähnen ist ferner die Feststellung, daß der Kontraststoff erst später von den peripheren Subarachnoidealsräumen in die Hirnfurchen und Spalten übertritt. Mit diesem intravital zu verfolgenden Übertritt ist eine Ansammlung des Kontraststoffes in den Sulcusendigungen und Fissurentiefen auch histologisch nachweisbar, ebenso eine verstärkte, aber nach der Tiefe zu abnehmende Füllung der *Virchow-Robinschen* Gefäßräume an den von den Furchentiefen aus in das Gehirn einstrahlenden Hirngefäßen. Arterien und Venen wiesen hierbei keinen Unterschied in der Thoriumfüllung auf.

Dies erscheint uns im Hinblick auf die Anschauungen von *Sepp* bemerkenswert. *Sepp* ist der Ansicht, daß die Cerebrospinalflüssigkeit aus den Hauptzisternen von den Arterien über die gesamte Gehirnoberfläche bis in das blinde Ende der arteriellen Gefäßarachnoidealscheide (= arterieller *Virchow-Robinscher* Raum) und von dort in das „innere Gehirnmilieu“ hineingepumpt wird. Somit erfolgt nach *Sepp* die Fortbewegung der Cerebrospinalflüssigkeit nicht kraft hydrostatischer und hydrodynamischer Verhältnisse, sondern als Effekt der Fortpflanzung der Pulswelle.

Nach *Sepp* ist also die Gehirnarterie mit ihrer Arachnoidealscheide eine Pumpe, die abwechselnd die Cerebrospinalflüssigkeit ansaugt und sie dann in die Tiefe des Gehirns hineinpumpt. Somit wird nach *Sepp* das Nervengewebe nicht passiv überflutet.

Wir haben bei der Durchsicht unserer histologischen Präparate besonders die *Seppschen* Anschauungen beachtet. Hierzu war es notwendig, mit Sicherheit Gehirnarterien und -venen im histologischen Bild unterscheiden zu können.

Pfeiffer hat in schönen Präparaten von injizierten Gehirngefäßen nachgewiesen, daß das *Roussche* Abzweigungsgesetz bei den Gehirnarterien, die an Zahl weit geringer als die Hirnvenen sind, Geltung hat. Die Gehirnarterien sind somit an ihrer Korkzieherform mit Zickzackverlauf erkennbar.

Die Hirnvenen zeigen nach *Pfeiffer* eine graslilienartige Verzweigung und unterscheiden sich auch in ihrer Verlaufsrichtung deutlich von den Arterien.

Da die Arachnoidealscheiden der Hirngefäße bei unseren Präparaten entsprechend dem zeitlichen Zwischenraum von der Injektion bis zur Sektion mehr oder minder thoriumgefüllt sind, war uns die Unterscheidung zwischen Hirnarterien und Hirnvenen häufig möglich. Wir konnten feststellen, daß Venen und Arterien eine oft gleich starke, aber mit der Tiefe abnehmende Thoriumfüllung ihrer Arachnoidealscheiden zeigten und daß eine Anhäufung von Thorium, wie sie nach den hypothetischen Auffassungen von *Sepp* am blinden Ende der arteriellen Arachnoidealscheide erwartet werden müßte, *nicht* nachweisbar ist.

Schwere Hirnschädigungen, die wir bisher auch histologisch bei unserer Methodik mit 1073d vermißten, wären dann sicher nicht ausgeblieben. Wir können nur soweit folgen, als wir die von *Sepp* angenommene Liquorbewegung von den basalen und peripheren Subarachnoidealräumen nach den Sulcustiefen mit Randfüllung der *Virchow-Robinschen* Räume nachweisen konnten. Die Beurteilung der Thoriumbewegung im Auge und etwaiger Spätschädigungen am Zentralnervensystem im Dauerversuch werden wir Fachpathologen überlassen.

Pfeiffer lehnt die Auffassungen von *Sepp* ab.

Periencephalographie und akuter Hirndruck.

Ein akuter Hindruck tritt dann auf, wenn im Schädelinnern plötzlich ein raumbeengender Vorgang auf die Hirn- und Medullamasse einwirkt. Bei der suboccipitalen Einspritzung des Kontrastmittels ist ein akuter Hirndruck nicht zu befürchten, wenn vorher entsprechende Liquormengen entnommen werden. Unterschiede von 2—3 ccm spielen beim Hund praktisch keine Rolle, da infolge des Injektionsüberdruckes im Liquorraum überschüssiges Hirnvenenblut in die nicht-kompressiblen Sinus übertritt und so ein Druckausgleich geschaffen wird. Nach *Reichhardt* werden die Verhältnisse um so günstiger liegen, je größer von vornherein die Differenz zwischen Schädelinnenraum und Hirnvolumen ist, die im allgemeinen 10—12% beträgt. Solange diese Kompensations-einrichtung die Raumbegung zu überwinden vermag, bleibt der Hirndruck entweder latent oder er tritt überhaupt nicht auf.

Wir haben uns auch die Frage vorgelegt, ob durch die Injektion des Kontraststoffes die Liquorerzeugung vermehrt wird. Es ist bekannt, daß durch den Reiz einer Neubildung und durch den Hirndruck selbst die normalerweise langsame Liquorproduktion schätzungsweise auf das

Zehnfache gesteigert werden kann. In histologischen Schnitten ist bei 1073a manchmal eine beträchtliche, bei 1073d meist aber nur eine geringfügige kleinzellige Infiltration der kontrastgefüllten Subarachnoidealräume zu finden. Sie ist als Ausdruck einer sterilen Fremdkörpermeningitis zu werten. Auf Grund dieser Befunde möchten wir annehmen, daß nach der Injektion des Kontraststoffes als Reaktion auf den Fremdkörperreiz eine vermehrte Liquorbildung einsetzt, die auch die klinischen Erscheinungen namentlich nach 1073a-Einspritzung erklären dürfte. Wir haben auch am freigelegten Hundehirn nach 1073a-Injektion suboccipital ein verstärktes Hervorquellen der Hirnmasse beobachtet, was nach Einspritzung von 1073d nicht erkennbar war. Nun ist 1073a isotonisch, 1073d leicht hypertonisch gegenüber der Cerebrospinalflüssigkeit. Es ist möglich, daß, ebenso wie bei der intravenösen Osmotherapie des Hirndruckes, hier auch osmotische Vorgänge eine Rolle spielen.

Wir werden in weiteren Versuchen diese Erscheinungen noch näher zu klären haben.

Im allgemeinen werden bei der geschilderten Injektionstechnik mit 1073d keine klinischen Erscheinungen eines akuten Hirndruckes beobachtet. Die im Dauerversuch befindlichen Tiere sind frisch und zeigen bisher keine Spätschäden.

Zusammenfassung.

Die Prüfung der Löslichkeit des Präparates von Heyden 1073a ergab im Reagensglasversuche, daß das Mittel in menschlicher und tierischer Cerebrospinalflüssigkeit nur bei veränderter H-Ionenkonzentration, höherer Verdünnung und pathologischem Eiweißreichtum des Gemisches ausflokt.

Zur Prüfung der Wirkungen von 1073a auf lebende Membranen und Zellen schienen uns Paramaecien geeignet zu sein. Paramaecien sterben schnell in alkalischen Lösungen. Daher ist der durch CO₂-Abdunstung alkalisch gewordene Liquor für Paramaecienversuche nicht brauchbar. Geringer ist die Schädigung der Paramaecien in leicht saueren Lösungen. In neutralen oder annähernd neutralen Lösungen, die das Kontrastmittel enthalten, vermehren sich die Paramaecien, ohne durch 1073a erkennbar geschädigt zu werden.

Schon im ersten Tierversuch gelang durch suboccipitale Einspritzung des kolloiden Thoriums die Reliefdarstellung des gesamten Zentralnervensystems im Röntgenbild. Das Tier, das nach der 2. Einspritzung Krämpfe bekommen hatte, verendete am 5. Tage.

Dieser ungünstige Ausgang veranlaßte uns, die Technik abzuändern. Kurz aufeinander folgende Einspritzungen werden vom Versuchstier schlecht vertragen. In Vorversuchen hatten wir festgestellt, daß die H-Ionenkonzentration der Cerebrospinalflüssigkeit nach Zusatz von

1073a eine ungünstige Verschiebung nach der sauren Seite erfährt. Da frisch entnommener Liquor, namentlich im Wasserbad durch CO_2 -Abdunstung, schnell alkalische p_{H} -Werte erhält, verwendeten wir künstlich alkalisch gemachten Liquor als Lösungsmittel und Puffer für das liquor-säuernde 1073a. Der Versuch, durch Zusatz von alkalischem Liquor die Schädigungen am Zentralnervensystem zu mildern, hat sich beim Hund bewährt.

Durch die suboccipitale Injektion von gepuffertem kolloiden Thoriumdioxyd wurde eine ausreichende Röntgendarstellung aller Windungen, Furchen und Zisternen am Hirn und eine vollständige Darstellung des Rückenmarks beim Hund erzielt. *Wir nennen diese Reliefdarstellung des gesamten Zentralnervensystems Periencephalomyelographie oder Liquidographie.*

Die Röntgenkontrollen ergaben wichtige Aufschlüsse über die Wege der Thoriumbeförderung aus den Subarachnoidealräumen von Hirn und Rückenmark. Da das Thoroxyd ein chemisch außerordentlich indifferentes Stoff ist, war von vornherein zu erwarten, daß Resorption und Ausscheidung des ThO_2 äußerst langsam erfolgt. Es geht in die Blut- und Lymphbahnen über und wird in Lymphdrüsen, Milz und Leber gespeichert. Bei unserer Methodik ist eine wesentliche Zellschädigung von Leber und Milz, wie bei der Hepatolienographie, nicht zu erwarten, weil weit geringere Thoriummengen zugeführt werden, die zudem durch spätere absaugende Lumbalpunktionen gemindert werden können.

Auf dem Lymphwege erfolgt beim Hund der Abschub des ThO_2 hauptsächlich entlang den perineuralen Liquor- und Lymphwegen der Riechnerven nach der Nasenschleimhaut zu, von wo es weiterhin in die Lymphbahnen des Gesichtsschädels, in die Unterkieferwinkel- und tiefen Halsdrüsen übertritt. In geringerem Ausmaße findet ein Abtransport in die begleitenden Lymphwege der großen Hirngefäße und Nerven statt.

Die in Verbindung mit der Cisterna chiasmatis stehenden, liquorführenden Sehnervenscheiden sind bis an die Papille stark thoriumgefüllt, so daß am lebenden Tier Gestalt und intrakranieller Verlauf der Sehnerven dargestellt werden kann. Aus den Opticusscheiden tritt das Thorium in die Lymphbahnen des Augapfels, auf dem Wege der perivasculären Lymphgefäße der V. angularis und facialis in die Lymphdrüsen am Unterkiefer und Hals über. Aus den Arachnoidealtaschen der Spinalnerven gelangt Thorium aus den Subarachnoidealräumen des Rückenmarks in die epiduralen Fettlager. Die Hauptmasse wird in den perineuralen Lymphbahnen unter Umgehung der Spinalganglien weit peripherwärts weggeschafft oder z. T. örtlich gespeichert. Durch suboccipitale Überdruckeinspritzung wurde eine Auffüllung der Subarachnoidealräume des Hirns und des Rückenmarks mit dem Kontraststoff

erzielt. Es wurden im Röntgenbild nicht nur das Relief der Hirn- und Rückenmarksoberfläche, sondern auch die Zisternen, Furchen, Spalten am Hirngrunde, am Hirnstamm und am Kleinhirn usw. darstellt.

Ein Hundeschädel wurde durch frontale Sägeschnitte in einzelne Teile zerlegt, die ihrerseits wieder geröntgenet wurden. Unter Auswertung der histologischen Untersuchungen konnten die im Röntgenbild erkennbaren Schatten und Strukturen in bezug auf ihre hirnanatomische Lage untersucht werden. Hierbei wurde festgestellt, daß beim Tier nach suboccipitaler Überdruckeinspritzung der Kontraststoff in die Arachnoidealscheiden der Hirngefäße dringt und u. a. bis an die Plexuswurzeln gelangt. Unter Sprengung zarter physiologischer Membranen kann er in das Ventrikelsystem übertreten, das dann im Röntgenbild sichtbar wird.

Durch Einbringen in die Ventrikel wird eine bessere Darstellung der Liquorbinnenräume erzielt. Nach Ablauf von $1\frac{1}{2}$ Monaten ist der Kontraststoff fast völlig aus dem Ventrikelsystem verschwunden. Reste finden sich in den nach der Hirnbasis zu gerichteten Ventrikelrecessus, im Zentralkanal des Rückenmarks, ferner in den Subarachnoidealräumen des Hirngrundes und des Caudabereiches.

Durch die Druckwirkung experimenteller peripherer Hirntumoren werden die benachbarten, röntgenographisch darstellbaren Subarachnoidealräume der Hirnoberfläche verdrängt, durch künstliche Hirnverletzungen diese verödet, so daß bei nachfolgender Periencephalographie Reliefverzeichnungen und Füllungslücken im Röntgenbild auftreten, die eine Ortsbestimmung erlauben.

Zur Überprüfung der Versuchsergebnisse der Kontrastdarstellung des Zentralnervensystems des *Hundes* wurden gleichartige Versuche auch an *Katzen* und *Affen* vorgenommen.

Unter Ausschaltung aller technischen Fehlerquellen konnte nachgewiesen werden, daß schon innerhalb der ersten 3 Minuten nach der suboccipitalen Injektion von kolloidem Thorium dieses im Sinusblut chemisch nachweisbar ist. Ferner konnte einwandfrei röntgenographisch gezeigt werden, daß das Thorium schon 30 Minuten nach der suboccipitalen Einspritzung aus dem Liquorraum des Rückenmarks unter Umgehung der Ganglien weit peripherwärts in die Lymphbahnen der segmentären Nerven übergetreten ist.

In zahlreichen, nach dem Folienindikatorenverfahren von *Wulff* und mit der Gaskette ausgeführten p_H -Bestimmungen wurden die Unterschiede zwischen dem p_H -Wert der frisch entnommenen überschichteten Cerebrospinalflüssigkeit und dem p_H -Wert der wechselnden 1073a-Liquormischungen festgestellt. Ebenso prüften wir im Modell- und Tierversuch das Verhalten der Liquoralkalireserve bei Zusatz von kolloidem Thorium zum Liquor.

Wir fanden ein konstantes Sinken des p_{H} - und Alkalireservewertes im Liquor nach Mischung mit 1073a. Die intravitale Liquorazidose nach Einspritzung von Thorotrast (1073a) dürfte in erster Linie durch den für den Liquorraum ungünstigen p_{H} -Wert des Präparates 1073a und durch die sterile, liquorsäuernde Fremdkörpermeningitis bedingt sein. Nach der Methode von *Hagedorn-Jensen* wurde der Gehalt des Schutzkolloids und des Präparates 1073a an reduzierenden Substanzen geprüft, daraufhin, ob beim Abbau des Kohlehydratschutzkolloids Säuren (darunter Milchsäure) entstehen.

Der anscheinend infolge der Morphin-Äthernarkosewirkung schon erhöhte Hundeliquorgehalt an reduzierenden Substanzen ist nach der Injektion von 1073a i. D. auf das Vierfache des Ausgangswertes gestiegen.

Bei den schätzenswerten liquorlöslichen und röntgentechnischen Eigenschaften des Präparates 1073a änderten wir den störenden, für die Cerebrospinalflüssigkeit ungeeigneten p_{H} -Wert ab. Es wurde ein neues Thoriumdioxydpräparat mit sehr erheblichem Alkaliüberschuß hergestellt. Eine Verschiebung des Normalliquor p_{H} -Wertes konnte durch Abstimmung vermieden werden.

Das neue Präparat *von Heyden 1073d* hat sich in den Tierversuchen gut bewährt.

Eine wesentliche Veränderung des p_{H} - und Alkalireservewertes war nach suboccipitaler Injektion von 1073d im Liquorraum nicht mehr festzustellen. Dementsprechend war und blieb der Gesundheitszustand der Tiere nach der Einspritzung von 5 ccm 1073d, die zur Kontrastdarstellung des Zentralnervensystems ausreichten, auch im Dauerversuch gut.

Da mit der Injektion des Präparates 1073d noch eine erhebliche Vermehrung der reduzierenden Substanzen im Liquorraum verbunden ist, wurden die Milchsäurewerte vor und nach der Verabfolgung von 1073d geprüft. Der Milchsäurewert stieg etwa auf das Dreifache des Ausgangswertes an. Nach 4 Wochen war der Normalwert wieder erreicht.

Durch die vorherige Verdünnung mit angesaugtem Liquor werden Abstimmung und Angleichung des Kontrastgemisches an die p_{H} - und Alkalireservewerte des Normalliquor erleichtert. Beachtet man diese Vorsichtsmaßnahme nicht, so ist eine deutliche, wenn auch nur kurz dauernde Einwirkung auf die Carotiskurve nachzuweisen.

In 3 Affenversuchen wurden eindrucksvolle Röntgenstereobilder mit wichtigen hirnanatomischen Einzelheiten erzielt. Die Ergebnisse der Periencephalomyelographie mit 1073d berechtigen dazu, die röntgenographische Organdarstellung des Zentralnervensystems im Tierversuch als gelöst zu betrachten. In Dauerversuchen zeigte sich, daß ein langsamer, aber stetiger Abschub des Kontrastmittels aus den Subarachnoidealräumen erfolgt.

Auch in histologischen Dunkelfelduntersuchungen konnte die Brauchbarkeit von 1073d festgestellt werden.

Derliquorhaltige, aus reticuloendotheliale Gewebe aufgebaute Arachnoidealsack und seine Fortsätze und Taschen werden durch Thoriumimprägnation der Wandflächen und durch Thoriumspeicherung in den Uferzellen histologisch im Dunkelfeld gut erkennbar. Alle peripheren Kammern des Arachnoidealsackes kommunizieren ungeachtet des Spinnwebes miteinander.

Die Bewegungen des Kontrastmittels in den zentralen und peripheren Liquorräumen waren in Röntgenkontrollen intravital zu verfolgen. Unter Beachtung möglicher Fehlerquellen waren daher auch aus den histologischen Bildern Rückschlüsse über Liquorbewegungen und Liquoresorptionswege erlaubt.

Unsere Beobachtungen, insbesondere der Ventrikelinjektionsversuch, sprechen dafür, daß die Ventrikeladergeflechte die Hauptquelle der normalen Cerebrospinalflüssigkeit darstellen. Die geringe Adsorption durch das Plexus- und Ventrikelepndym kann nicht zum Beweis für eine wesentliche Resorption der Cerebrospinalflüssigkeit durch das Epithel herangezogen werden.

Eine Resorption des Thorium und damit wahrscheinlich auch des Liquor durch die subarachnoidealen Venensysteme kann angenommen werden.

Gesichert ist auf Grund unserer röntgenologischen, chemischen und histologischen Untersuchungsergebnisse der Weg des Kontraststoffes und somit höchstwahrscheinlich auch des Liquor entlang den lymphatischen Bahnen der Hirn- und Rückenmarksnerven und der in den Arachnoidealsack ein- und austretenden Gefäße.

Die bedeutendste Rolle bei der Abbeförderung des Kontraststoffes aus dem Gehirn spielen die Riechnerven, die Seh- und Augenmuskelnerven, der Vagus und die Hirngefäße. Aus dem Liquorraum des Rückenmarks tritt das Thorium in die Lymphbahnen der segmentären Rückenmarksnerven über. Auch entlang den Caudasträngen wird in beträchtlichen Mengen der Kontraststoff aus den Subarachnoidealräumen in die Lymphwege übergeführt.

Anhaltspunkte für die Richtigkeit der Meinung von *Sepp*, daß der Liquor das „innere Gehirnmilieu passiere“, haben wir mit unserer Methodik nicht gefunden. Unsere Untersuchungsergebnisse entsprechen der Ansicht über die Resorptionswege der Cerebrospinalflüssigkeit, die, aus den Plexus kommend, von kranial nach caudal das Ventrikelsystem und den Subarachnoidealsack durchströmt und in die erwähnten Lymph- und Blutbahnen übertritt. Unter der Wirkung der absondernden und aufsaugenden Kräfte, die sich normalerweise das Gleichgewicht halten, wird eine stetige Bewegung der Cerebrospinalflüssigkeit erhalten. Atmung,

Kreislauf, Körperbewegungen tragen dazu bei, daß diese Bewegung wellenförmig ist.

Wir waren bisher bei der klinischen Anwendung des Verfahrens besonders zurückhaltend, weil wir bestrebt sind, die in der vorstehenden Arbeit geschilderte Reliefdarstellung des Zentralnervensystems noch weiter auszubauen, zu verbessern und zu einem verhältnismäßig gefahrlosen Eingriff zu machen. Die intralumbale Einspritzung von Präparat 1073d bei einer Kranken mit Caudatumverdacht ergab so aufschlußreiche Röntgenbilder, daß wir das Vorliegen eines Tumors ausschließen konnten. Die klinischen und subjektiven Erscheinungen waren geringer als bei der früher an dieser Kranken ausgeführten Myelographie mit Jodipin. Die Kranke, die in dauernder fachneurologischer Kontrolle steht, zeigte nach Jahresfrist keine Spätschäden. Auch *Löhr*, *Jakobi*, *Radovici* und *Meller*, die später, aber unabhängig von uns, das im Handel befindliche Präparat 1073a (Thorotrast) für den gleichen Zweck bei Kranken anwandten, sahen keine unmittelbaren schwereren Nachwirkungen, warnen aber noch ausdrücklich vor allgemeiner intraarachnoidealer Anwendung, weil die Zahl der bisherigen Beobachtungen und die Zeitspanne für ein endgültiges Urteil noch zu gering sei. Wir können dem nur beistimmen. Das Thorotrast gehört, wie unsere Paramaecienversuche ergaben, zu den reizlosesten Kontrastmitteln, die wir zur Zeit besitzen. Für die intraarachnoideale Anwendung sind verbesserte, den physiologischen Bedingungen des Liquorraumes angepaßte Kontraststoffe zu fordern. Durch Veränderungen der Viscosität, des Schutzkolloid- und Thoriumgehaltes erhielten wir letztthin Präparate, die im Tierversuch noch günstiger als 1073d zu beurteilen sind. Da wir nachwiesen, daß die die Abbeförderung verzögernde Flockung der Thoroxydkolloide, die bei großen Gaben zu einem Hydrocephalus führen könnte, durch Eiweißkörper (Globuline) verursacht wird, besteht die berechtigte Hoffnung, zu Präparaten zu gelangen, die diese vielleicht störende Eiweißfällung überhaupt ausschaltet. Ist dies erreicht, dann wird bei strengster Anzeigestellung der Nutzen für die Diagnostik und für die Hirn- und Rückenmarkschirurgie wohl sicherlich nicht ausbleiben.

Das Schriftenverzeichnis steht auf Anforderung bei dem H. Verf. zur Verfügung. — Schriftleitung.
