



Über die Darstellung des zentralen und peripheren Nervensystems im Röntgenbild

von

PROF. DR. WALTER JACOBI

Direktor der Nervenkl. im Städt. Krankenhaus
Magdeburg - Sudenburg

PROF. DR. WILHELM LÖHR

Direktor der Chirurg. Klinik des Städt. Krankenhauses
Magdeburg - Altstadt

und

PRIV.-DOZ. DR. OTTO WUSTMANN

Chefarzt der Chirurgischen Abteilung des St. Katharina-Krankenhauses
Königsberg i. Pr.

Mit einem pathologisch-anatomischen Beitrag

von

DR. JULIUS HALLERVORDEN

Oberarzt an der Landesirrenanstalt Landsberg-W.

Mit 34 Abbildungen



1

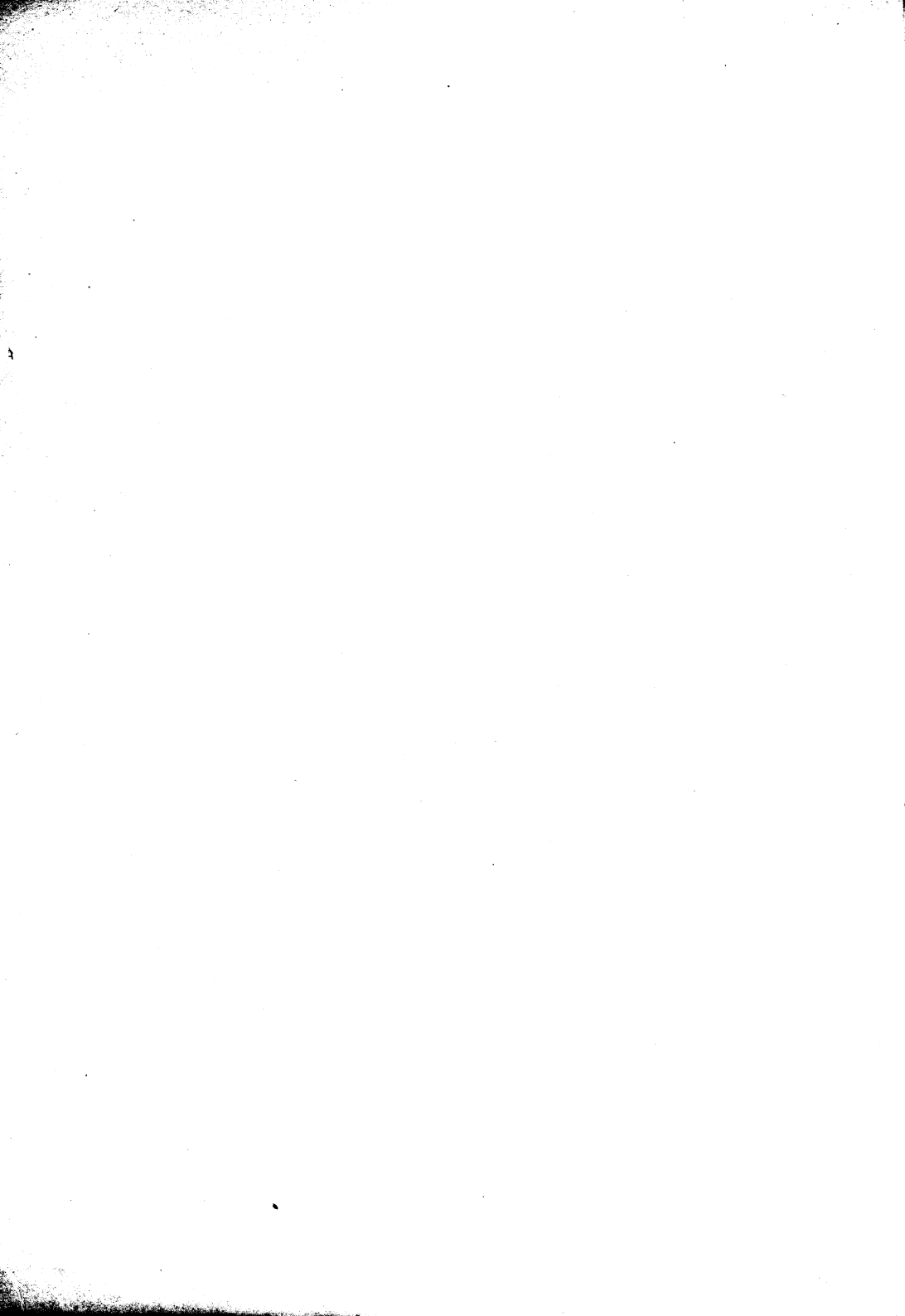
9

3

4

JOHANN AMBROSIOUS BARTH / VERLAG / LEIPZIG

*Max. B.
63.1*



Über die Darstellung des zentralen und peripheren Nervensystems im Röntgenbild

VON

PROF. DR. WALTER JACOBI

Direktor der Nervenkl. im Städt. Krankenhaus
Magdeburg-Sudenburg

PROF. DR. WILHELM LÖHR

Direktor der Chirurg. Klinik des Städt. Krankenhauses
Magdeburg-Alstadt

und

PRIV.-DOZ. DR. OTTO WUSTMANN

Chefarzt der Chirurgischen Abteilung des St. Katharina-Krankenhauses
Königsberg i. Pr.

Mit einem pathologisch-anatomischen Beitrag

VON

DR. JULIUS HALLERVORDEN

Oberarzt an der Landesirrenanstalt Landberg-W.

Mit 34 Abbildungen

Mix. B.
63. 1



1 9 3 1

JOHANN AMBROSIOUS BARTH / VERLAG / LEIPZIG

Copyright by Johann Ambrosius Barth Leipzig 1934

Printed in Germany

Druck von Ernst Hedrich Nachf., G. m. b. H., Leipzig

Vorwort

Nachdem auf den verschiedensten Gebieten der Medizin die Verträglichkeit der Thoriumsalze in Gestalt des Thorotrastes und seine hervorragende Brauchbarkeit als Kontrastmittel zur röntgenologischen Darstellung von Körperhöhlräumen erwiesen ist, wurden vor Jahren schon von JACOBI und LÖHR zwei Probleme in Angriff genommen, die Venographie und Arteriographie, insbesondere aber die Arteriographie der Gehirngefäße und ferner die Darstellung des zentralen Nervensystems durch das Hineinbringen von Thorium intraventrikulär, enzystalal und endolumbal. In einer Anzahl von Publikationen haben JACOBI und LÖHR über die Brauchbarkeit des Thoriums bei der Arteriographie des zentralen Nervensystems berichtet. Im Laufe der Jahre konnte eine so große Erfahrung mit dieser diagnostischen Untersuchungsmethode gewonnen werden, daß die Arteriographie als ein gesicherter und wertvoller Bestandteil der Hirn-diagnostik jetzt schon angesehen werden kann. Die Reliefdarstellung des zentralen und peripheren Nervensystems stellte uns vor schwerere Aufgaben. Es galt hier sehr viel mehr Schwierigkeiten zu überwinden, auf die in der vorliegenden Arbeit eingehend hingewiesen ist. Dieses in Angriff genommene Arbeitsgebiet ist auch noch nicht zum Abschluß gekommen und findet in der vorliegenden Arbeit keine vollkommene Abrundung. Unabhängig von JACOBI und LÖHR hat WUSTMANN tierexperimentell die Reliefdarstellung des Gehirns in Angriff genommen, worüber anderenorts wiederholt berichtet ist, Ergebnisse, die von ihm erstmalig auf dem Chirurgenkongreß 1931 veröffentlicht wurden und die sich mit den Erfahrungen an menschlichen Gehirnen, über die auf dem gleichen Kongreß von JACOBI und LÖHR berichtet wurde, in weitestgehendem Maße deckten. Es liegt in der Natur der Sache, daß zunächst einmal tierexperimentell versucht werden mußte, mit unseren Kenntnissen über die Reliefdarstellung des Gehirns durch Einverleibung von Thoriumpräparaten voranzukommen, denn die Schwierigkeiten lagen darin, daß die kolloiden Thoriumpräparate in dem Liquor ausflocken, während sie, in die Blutbahn hineingebracht, eine chemisch-physikalische Veränderung nicht erfahren. Hierdurch kommt es zu Reaktionen von seiten des zentralen Nervensystems sowohl beim Menschen als auch im Tierexperiment, die sich zwar in keinem Fall als bedrohlich erweisen, wohl aber als unerwünscht gelten können. Sie zu vermeiden ist eine noch nicht völlig gelöste Zukunftsaufgabe. Die Erfahrungen beim Menschen und die Tierexperimente haben aber eine solche Fülle von beachtenswerten Beobachtungen und Feststellungen ergeben, daß wir den Zeitpunkt für geboten halten, unsere gesammelten Erfahrungen im Experiment und am Menschen zusammenzulegen, um ein Bild des bis jetzt Erreichten zu zeichnen zu können und damit auch den Weg, der weiter begangen werden muß, vorzuzeigen.

Neben sorgfältigen tierexperimentellen Studien gebührt vor allen Dingen WUSTMANN das Verdienst, durch enge Zusammenarbeit mit der Firma von Heyden neue kolloidale Thoriumpräparate geschaffen zu haben, die verträglicher sind, die oben ange-

deuteten Allgemeinreaktionen in geringerem Maße auslösen und bei denen es gelingt, sie aus dem zentralen Nervensystem größtmöglich wieder zu entfernen, was im Tierexperiment nahezu restlos schon gelingt.

Wir versicherten uns der Mitarbeit des Hirnanatomen HALLERVORDEN, Landsberg a. d. W., der die Güte hatte, das ihm übersandte Hirnmaterial histologisch zu untersuchen und kritisch zu beurteilen.

Wir hoffen, in der vorliegenden Monographie eine Basis zahlreicher Vorarbeit geschaffen zu haben, die uns der Lösung des Problems der für den Menschen ungefährlichen Reliefdarstellung des zentralen Nervensystems näherbringt.

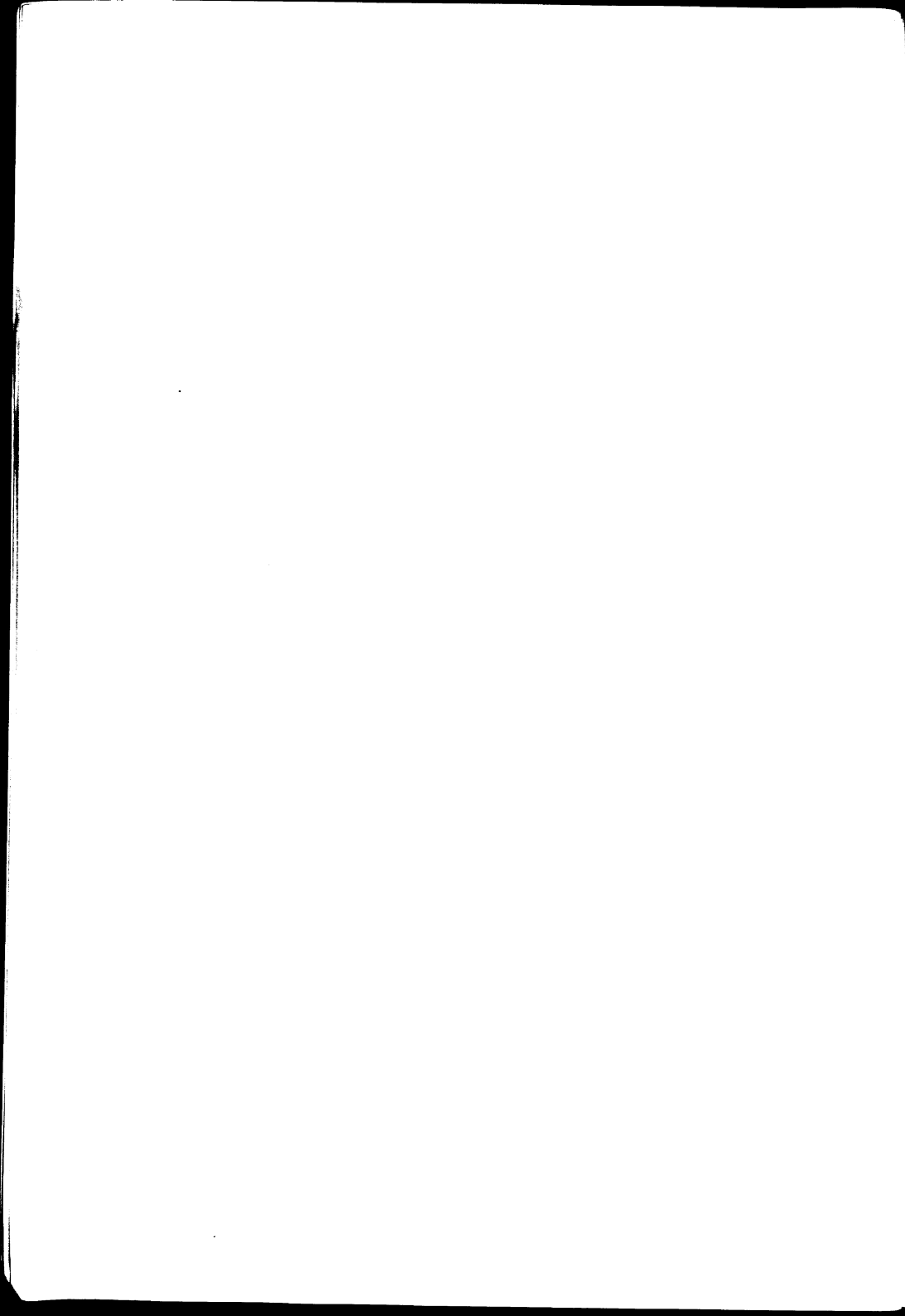
Dem Verlag sei für die Annahme der Arbeit und die prächtige Bildausstattung der vorliegenden Monographie aufs beste gedankt.

Dezember 1933

Jacobi, Löhr, Wustmann

Inhalt

Vorwort	III
Einleitung	1
Chemie und Pharmakologie der Thoriumdioxydkontraststoffe	17
Die Kontrastdarstellung des Zentralnervensystems im Tierversuch	25
Über die Bewegungsvorgänge kolloider Kontraststoffe im Liquorsystem.	28
Die röntgenographische Darstellung von Hirn- und Spinalnervenabschnitten im Tierversuch	32
Anatomische Befunde	37
Literaturverzeichnis	43



Einleitung

Seit dem Vortrag des einen von uns (LÖHR) über Thorotrast in der Medizinischen Gesellschaft Magdeburg am 19. XI. 1931 mit einer Demonstration von einer Reihe von Röntgenbildern von Patienten, die durch intravenöse Einverleibung von Thorotrast zur Speicherung dieses Präparates im retikuloendothelialen Apparat gebracht worden waren, ist eine größere Reihe von Arbeiten erschienen, die sich mit dem Thorotrast als neuem Mittel zur Diagnostik hauptsächlich der Erkrankung von Leber und Milz beschäftigt haben. Das übereinstimmende Urteil dieser zahlreichen Autoren, die zum Teil über recht stattliche Zahlen von Fällen schon verfügen, geht dahin, daß das Thorotrast, mit der nötigen Vorsicht intravenös einverleibt, einen Schaden der Patienten nicht herbeiführt. Demgegenüber steht eine Veröffentlichung von BÜNGELER und KRAUTWIG (Klin. Wschr. 1932, Nr. 4), die einen Fall von Endotheliose auf entzündlicher Basis von Milz und Leber mitteilen, bei dem nach Thorotrastinjektionen eine Milzthrombose beobachtet wurde mit tödlichem Ausgang. Es sind außer aus dem SENCKENBERG'schen Institut aber auch bereits aus dem STERNBERG'schen Institut und aus dem Düsseldorfer Pathologischen Institut (RANDERATH) Mitteilungen gekommen, die sich mit dem Thorotrast beschäftigen. Diese Arbeiten kommen zu dem Resultat, daß das intravenös einverlebte Thorium sich nahezu restlos in dem retikuloendothelialen System der Leber und Milz speichert und in anderen Organteilen sich nicht hält.

So hat RANDERATH (Klin. Wschr. 1932, Nr. 4) Fälle aus der Klinik EDENS und aus der Klinik FREYS systematisch untersuchen können, bei denen 180 ccm bzw. 70 ccm injiziert worden waren, ohne daß es klinisch hierbei zu irgendwelchen Störungen gekommen war. Die RANDERATH'schen Untersuchungen decken sich im großen und ganzen mit denen aus dem STERNBERG'schen Institut, d. h. es wird die Substanz ausschließlich in den Zellen des retikuloendothelialen Systems im engeren Sinne ASCHOFF's vorgefunden. Von Veränderungen in der Leber konnte selbst in den Fällen RANDERATH's (beides Karzinome) sonst nichts festgestellt werden, trotz der enormen Mengen einverlebten Thoriums. Während naturgemäß BÜNGELER auf Grund seiner Beobachtung vor der Anwendung des Thoriums in diagnostischer Hinsicht warnt, ist er der Meinung, daß trotz der Speicherung des Thoriums im retikuloendothelialen System die Verwendbarkeit des Thoriums nicht ausgeschlossen ist, da wir über die Funktion des retikuloendothelialen Systems noch nicht eindeutig unterrichtet sind. Sowohl hinsichtlich der bisher im Schrifttum vorliegenden Mitteilungen über die Beeinflussung experimenteller Infektionen bei Tieren, deren retikuloendotheliales System durch Injektion kolloidaler Substanzen der verschiedensten Art gespeichert ist, oder, wie man früher sich auszudrücken pflegte, „blockiert“ ist, als auch hinsichtlich analoger

Versuche über die Beeinflussung des Geschwulstwachstums beim Tiere sind die Resultate so widersprechend, daß man über die Funktion dieser blockierten Organe klare Schlußfolgerungen nicht abzuleiten vermag. Jedenfalls haben RANDERATH und SCHLESINGER bei thoriuminjizierten Tieren nachgewiesen, daß die so blockierten Zellen sehr wohl noch andere Kolloide aufzunehmen imstande sind, wie etwa Gold. Auch die sorg-

fältigen bisher vorliegenden klinischen Beobachtungen beim Menschen lassen irgendeine Funktionsänderung der besonders mit Thorium beladenen Organe Leber und Milz nicht erkennen¹⁾.

Da wir selbst auch eine Reihe von inoperablen Patienten mit Karzinom mit Thorium, wenn auch mit wesentlich geringeren Mengen, als in der Literatur meist mitgeteilt ist, intravenös behandelt haben, so können wir uns hinsichtlich der Beobachtungen nach Thoriuminjektionen genau den Beobachtungen anschließen, wie sie eigentlich durchweg in der Literatur niedergelegt sind. Trotz sorgfältiger Proben haben wir Funktionsausfälle der Leber usw. nicht beobachtet. Dabei müssen wir bemerken, daß wir unter unseren Kranken meist

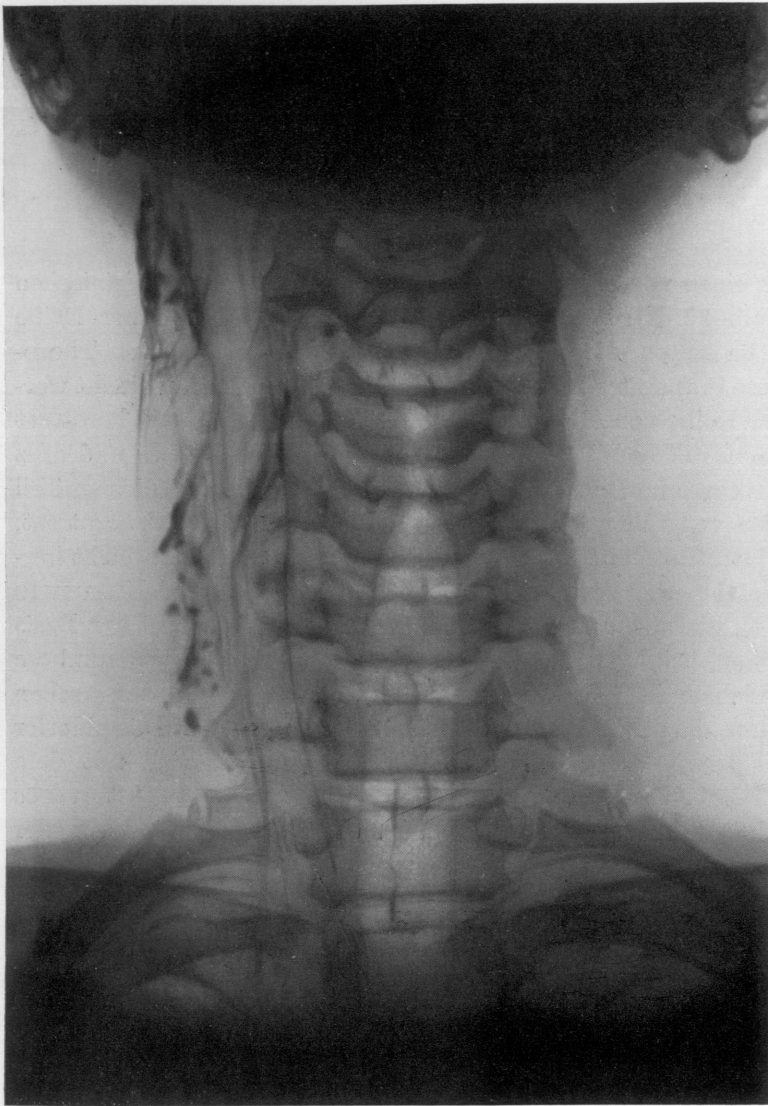


Abb. 1. 10jähriger Knabe mit Hirntumor. Abtransport des Thoriums auf dem Lymphwege

nur solche hatten, welche infolge ihres Grundleidens (Krebs) schon alle in einem sehr reduzierten Allgemeinzustand waren; ja, wir haben darunter einen Patienten, bei dem man nach Thoriuminjektion trotz hochgradiger Arteriosklerose und vorhandenem

¹⁾ Zu allen diesen Fragen hat KADRUNKA kürzlich kritisch Stellung genommen und nachgewiesen, daß das Thorium aus den Springerorganen wieder eliminiert wird und deshalb Befürchtungen hinsichtlich der Schädlichkeit des Thoriums bei längerem Verweilen im Körper nicht gehegt zu werden brauchen.

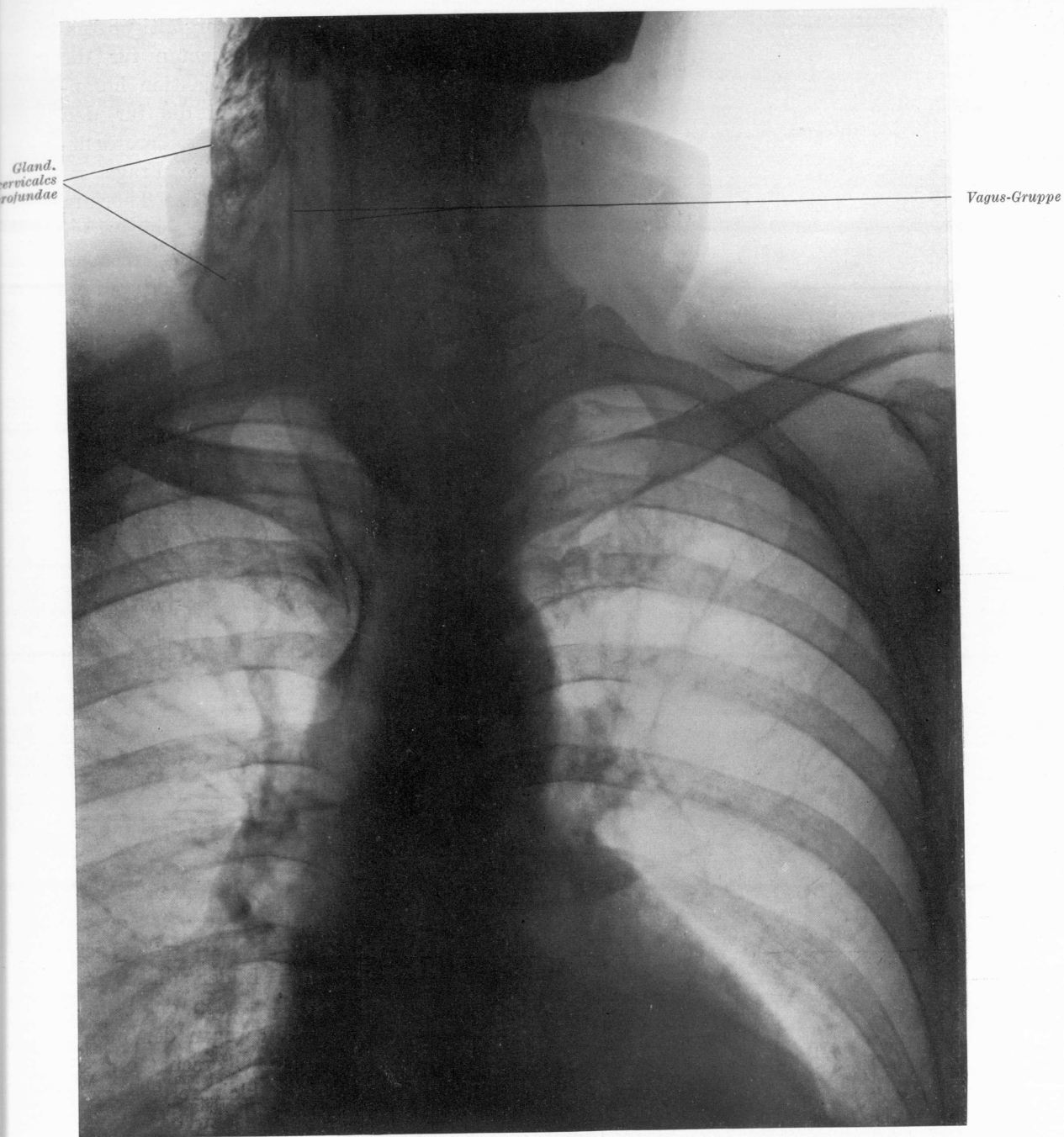
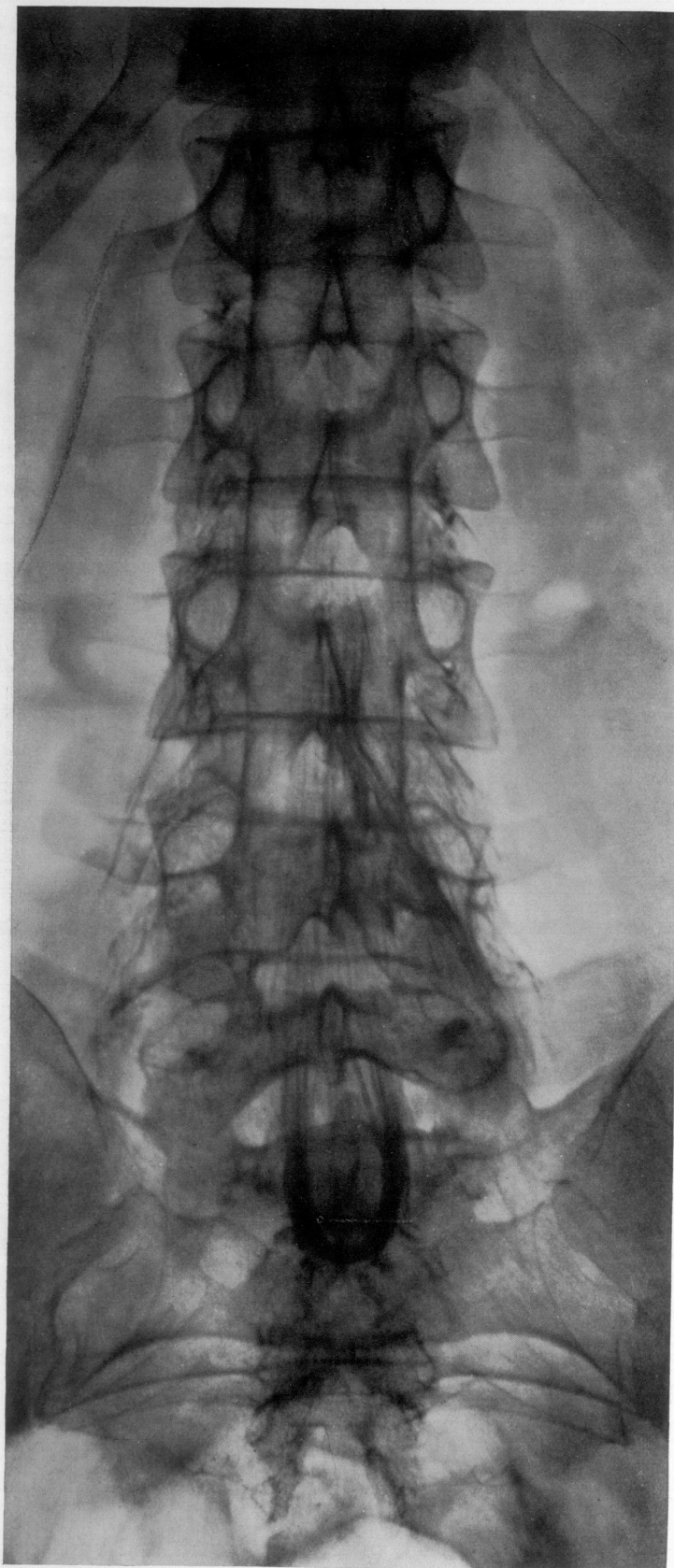


Abb. 2. 56jährige Patientin mit Lues cerebri. Glandulae cervicales profundae und Vagus-Gruppe

Diabetes irgendeinen Einfluß im Sinne einer Verschlimmerung des Diabetes nicht nachweisen konnte. Wir sind der festen Überzeugung, daß bei der heute schon soviel ventilierten Frage der Brauchbarkeit des Thoriums in der Diagnostik noch wesentlich mehr Injektionen gemacht worden sind, als der Veröffentlichung übergeben wurden. Es sei nur festgestellt, daß große und bedeutende Kliniken sich mit diesem Problem sehr eingehend befaßt haben.

Wir hielten es für selbstverständlich, daß wir nur ganz zögernd und vorsichtig



und mit sorgfältiger Auswahl Patienten für die Thoriuminjektion heranzogen, um die für den Chirurgen außerordentlich wichtige Frage zu prüfen, ob das Thorium uns in der schwierigen Diagnostik der rechten oberen Bauchseite Hilfsdienste leisten könne. Diese Versuche haben einen gewissen Abschluß gefunden, und zwar in dem Sinne, daß, die weitere Brauchbarkeit und Ungefährlichkeit dieses Präparates vorausgesetzt, man in der Speicherung der Leber und Milz in differentialdiagnostischer Hinsicht keinen wesentlichen Fortschritt erblicken darf, wenn es gilt, Tumoren oder Echinokokken gegen das Leber- und Milzgewebe abzugrenzen.

Es sei ganz ausdrücklich betont, daß trotz der guten Speicherung des Thorotrastes und trotz der guten Bilder, die damit erzielt werden, das Röntgenbild wegen der mancherlei Überschattungen uns kleinere Metastasen bis zu der Größe einer Kirsche oder Pflaume nicht mit Sicherheit zeigt und daß hier dieses diagnostische Hilfsmittel

Abb. 3.

48-jähriger Paralytiker. Darstellung der Cauda equina und der peripheren Nerven im unteren Bereich der Lendenwirbelsäule

versagt. Wir haben uns davon durch kontrollierende Operationen überzeugen können, indem wir bei der Operation reichlich Karzinommetastasen fanden, die wir in dem nachfolgenden Thorotrastbilde trotz guter Bilder nicht wiederfinden konnten.

Da zweifellos die ganzen Thorotraststudien sich noch im Anfangsstadium befinden, so ist zu betonen, daß nur weitere sorgfältige Beobachtungen uns darüber eine Aufklärung geben können, ob das Thorotrast auch für den Menschen ein akut oder chronisch schädigendes Mittel ist. Da das Thorotrast ursprünglich in der Urologie zur Verwendung kam und vielfach gebräuchlich ist, so konnten wir, wie wir das (Medizinische Gesellschaft Magdeburg vom 19. XI. 1931) demonstriert haben, nachweisen, daß ohne die geringsten subjektiven und klinischen Erscheinungen das Thorotrast z. B. aus der Urethra oder aus der Niere in Lymph- und Blutbahnen übertreten und dort auch lagern kann, ohne daß man die allergeringsten Funktionsbehinderungen, z. B. eines so empfindlichen Organes wie der Niere, jemals feststellen konnte. Die Untersuchungen aus dem STERNBERG'schen Institut haben nun schon den Beweis ge-

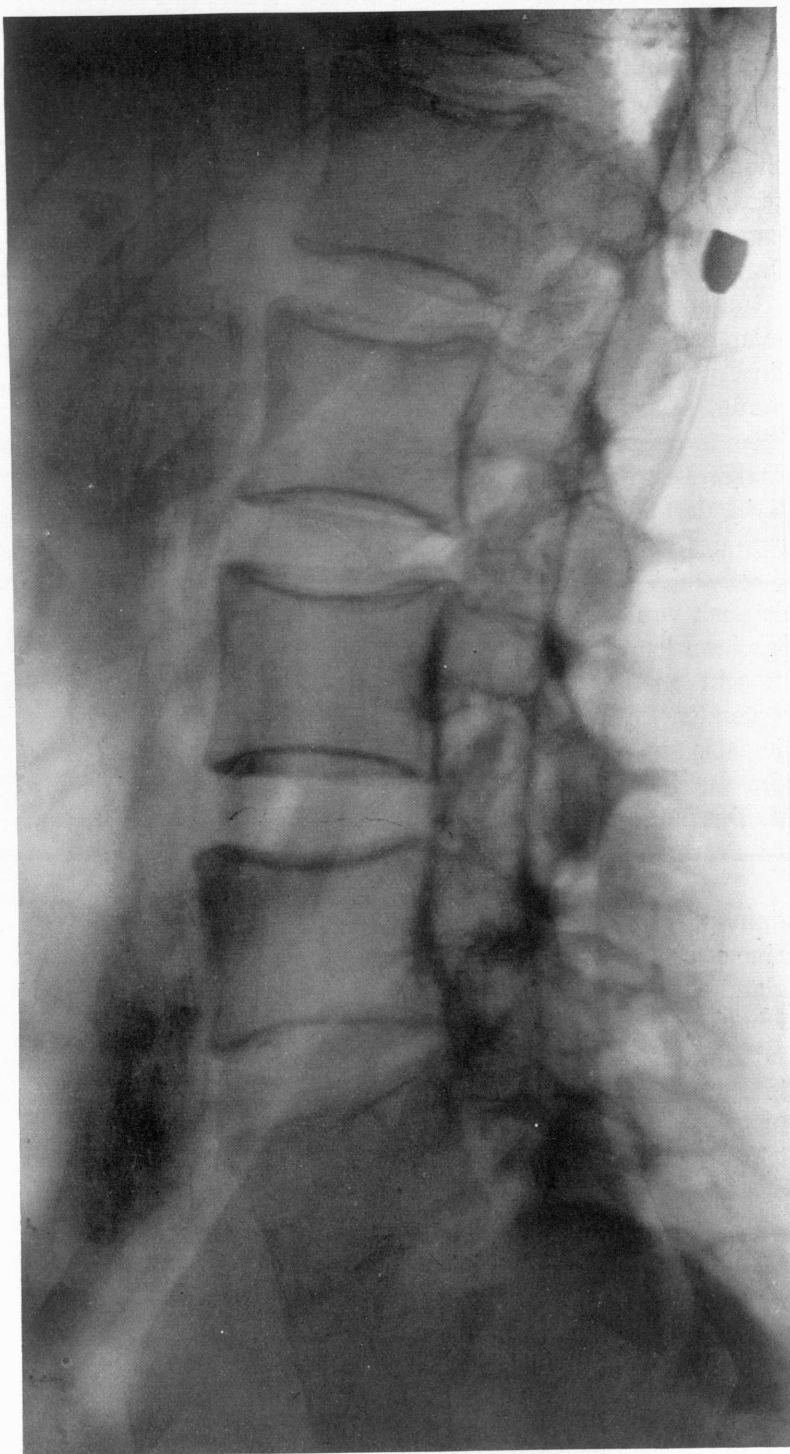


Abb. 4. 48jähriger Paralytiker. Seitliche Aufnahme wie Abb. 3. Darstellung des Lumbalsackes und seiner Lymphbahnen. Anfärbung der Knorpelscheibenränder in den unteren Partien der Lendenwirbelsäule

liefert, daß das Thorotrast nahezu vollständig in der Leber und Milz gesammelt wird und daß die übrigen Organe, welche mit einem retikuloendothelialen Apparat ausgestattet sind, praktisch das Thorotrast nicht speichern. So hat denn auch die Untersuchung des pathologischen Anatomen RÄNDERATH aus dem HÜBSCHMANNschen Institut in Düsseldorf gezeigt, daß bei den Untersuchungen nur in geringen Mengen Thorium in der Nebennierenrinde vorzufinden ist (Zona glomerulosa), daß aber Hypophyse, Pankreas, Schilddrüse, Epithelkörperchen, Epiphyse und Hoden völlig frei waren. Als thoriumfrei erwiesen sich ferner das Gehirn, die harten und weichen Hirnhäute, der Plexus chorioideus, das Ependym der Hirnkammern, der Herzmuskel, das Endo- und Epikard, die Aorta, die Vena cava inf., Lungen, Bronchien, Trachea, Gaumenmandeln, thorakale und zervikale Lymphknoten, Zunge, Epiglottis, Ösophagus, der Magen-Darm-Traktus, subkutanes und mesenteriales Fettgewebe, die Gallenblasenwand, die extrahepatischen Gallenwege, Ureteren, Harnblase, Prostata, Samenblasen, Ductus deferens, Rektum und die Extremitätenmuskulatur. Nicht sicher zu entscheiden war die Frage, ob in den Nieren eine Speicherung in den Epithelien der Hauptstücke vorkommt. Thorium findet sich in den Retikulumzellen der Milzpulpa, in den KUPFFERschen Sternzellen der Leber und in geringem Maße in dem Retikulum des Knochenmarks. Diese pathologisch-anatomischen Feststellungen zeigen sich ja auch klinisch darin, daß bei intravenöser Injektion mit nachfolgender Röntgenphotographie der Organe des Kopfes, des Halses und der Brusthöhle sowie der Knochen irgendein schattengebendes Bild sich nicht erzielen läßt. Bewiesen ist jedenfalls von anderen sowohl als auch von uns, daß die Einverleibung des Thoriumpräparates selbst absolut keine Beschwerden macht. Während man z. B. bei der Pyelographie mit anderen Mitteln oft sehr unangenehme, schmerzhaft Zustände erlebt, die manchmal den zu untersuchenden Patienten sehr belästigen, beobachtet man das bei Thoriuminjektionen niemals, auch dann nicht, wenn einmal Thorium durch eine vulnerable Harnröhre oder durch ein geschädigtes Nierenbecken in das Parenchym der Organe eingedrungen ist. Das Thorotrast ist also lokal außerordentlich gut verträglich, zweifellos ein Vorteil des Präparates.

Da wir uns bei der Urethrographie und bei der Pyelographie davon überzeugen konnten, daß das in die Gefäße und Lymphbahnen eingedrungene Thorium klinisch keine Entzündungserscheinungen hervorruft, vor allem nicht zu einer Lähmung oder Schädigung des Organs führt im Laufe der nächsten Wochen und Monate und auch nicht zu subjektiven Erscheinungen klinischer Art, so haben wir gemeinsam, Chirurg und Neurologe, Untersuchungen angestellt, ob das in die Gefäße oder zufällig neben die Gefäße gelangte Thorium irgendwelche Erscheinungen machen könne. Wir haben uns ferner davon überzeugt, daß auch das an Nervensubstanz herangebrachte Thorium nicht die allergeringsten Sensationen oder Ausfallserscheinungen auslöst und sind ganz durch Zufall zu Beobachtungen hierbei gekommen, die das Thorium als ein Mittel erkennen lassen, die peripheren Nerven im Röntgenbild hiermit darzustellen.

Es muß noch einmal betont werden, daß für diese Untersuchungen natürlich nur Kranke in Frage kommen, bei denen die Diagnostik der Nervenerkrankung zu einem gewissen Stillstand gekommen war, und wo man mit diesem neuen Diagnostikum, nachdem sich pathologisch-anatomisch sowie auch klinisch dessen Harmlosigkeit bezüglich des Nervensystems, in dem es sicher nicht gespeichert wird, erwiesen hatte, neue Wege erhoffte. Deswegen muß auch an dieser Stelle ausdrücklich betont werden, daß die hierbei gemachten Entdeckungen keineswegs das Endgültige darstellen und daß sowohl hinsichtlich der Verbesserung der Thoriumpräparate als auch der Technik bei diagnostischer Anwendung dieses Präparates wesentliche Verbesserungen

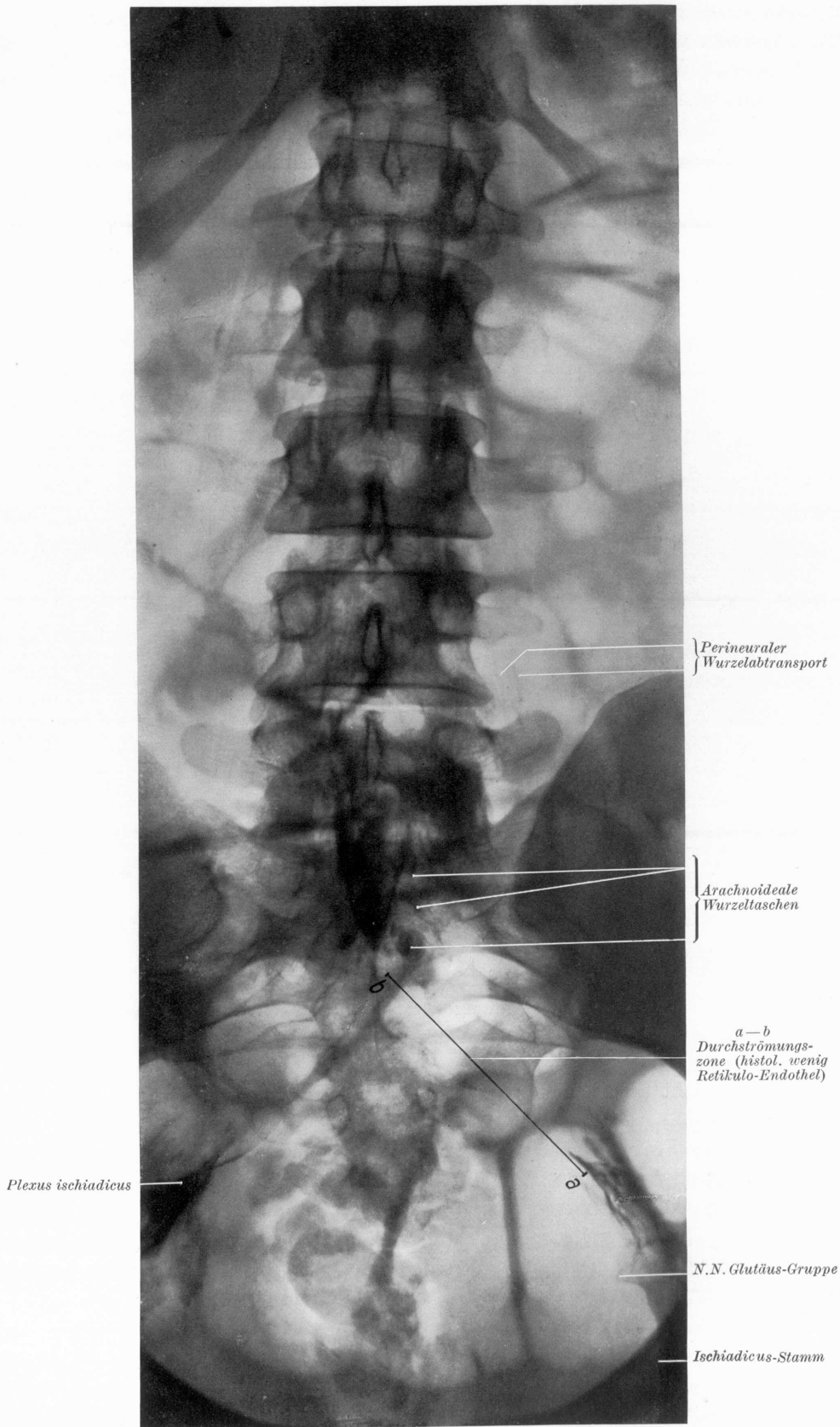


Abb. 5. 28jährige Paralytikerin. Thoriumabtransport nach intralumbaler Injektion von 3 ccm Thorotrast

zu erwarten und zu erhoffen sind. Keineswegs darf die Methode schon als Allgemein-gut angesehen werden.

Man muß unseres Erachtens bei der Thoriumeinverleibung in den Organismus außerordentlich scharf unterscheiden, auf welchem Wege das Thorium in denselben gelangt. Die übliche, schon oben besprochene Methode ist die intravenöse. Das Thorium kreist hierbei im Körper in der Blutbahn und wird allmählich in Leber und Milz, bzw. ihrem retikuloendothelialen Apparat, gefiltert und gespeichert. Allmählich laden sich also diese Organe voll Thorium. Dagegen dürften die Mengen von Thorium, die während des Blutumlaufes die übrigen Organe bespülen, außerordentlich gering sein, und wie wir schon oben gezeigt haben, speichern ja auch alle anderen Organe außer Leber,

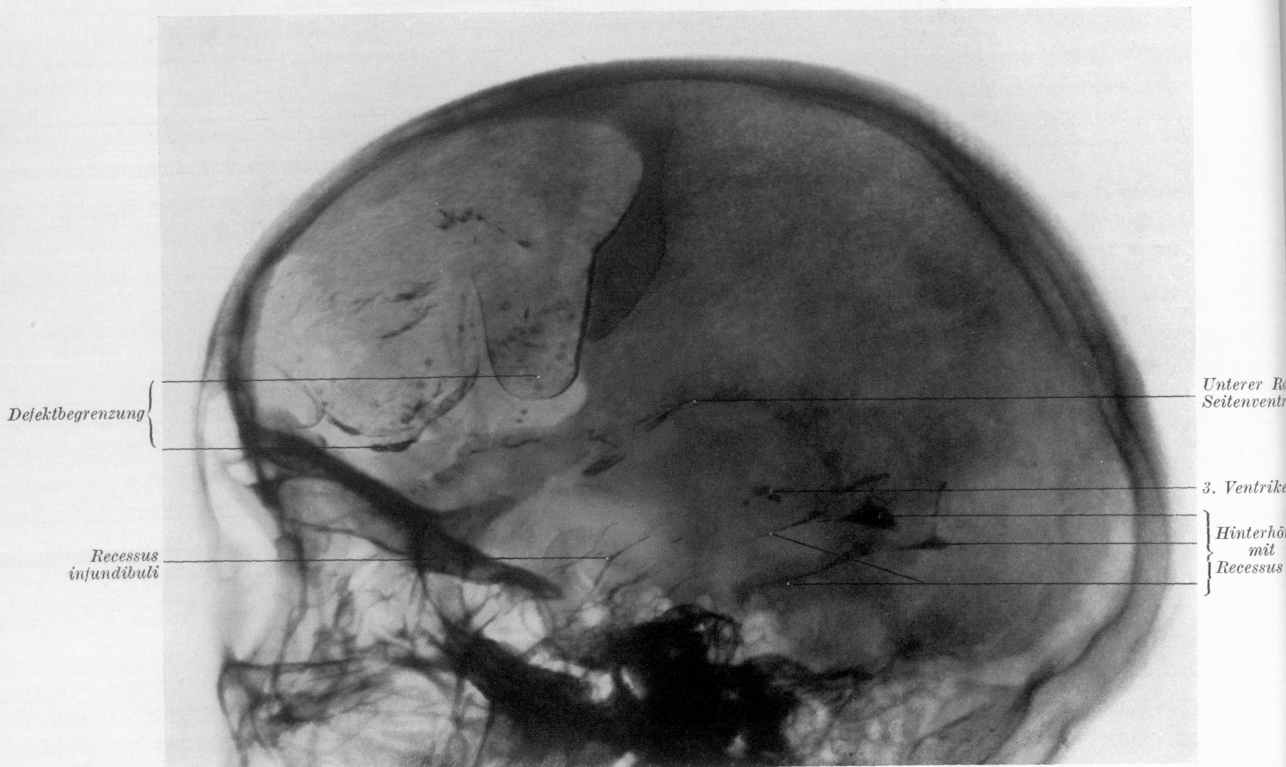


Abb. 6. Darstellung der Umrißzeichnung der Seitenventrikel, des Recessus opticus und infundibuli, sowie des Recessus supra- und infraspinalis

Milz und vielleicht auch Knochenmark bei der intravenösen Injektion des Thorium nicht.

Eine andere Frage ist die, wie mitten in Gewebsparenchym deponiertes Thorium, insbesondere größere Mengen Thorium, abgeführt werden, wie das geschieht und auf welchem Wege. Diese Frage ist von ganz besonderer Bedeutung deshalb, weil das Thorium ja an der Einspritzungsstelle länger lagert und man sich durchaus vorstellen könnte, daß der langdauernde Konnex des Thoriums mit dem umgebenden Gewebe zu schweren akuten oder chronischen entzündlichen Erscheinungen mit Gewebsreaktionen und schmerzhaften Zuständen führen könnte. Die Erfahrungen, die wir mit dem Thorotrast gemacht haben, sprechen schon gegen die Vermutung. Aber immerhin blieb die Frage, wie sich Thorotrast, als Depot in das Parenchym von Organen gesetzt, verhalten würde, außerordentlich wichtig. Wir haben uns

nun davon überzeugen können, daß das Thorotrast, selbst an Organe herangebracht, die ganz außerordentlich schmerzempfindlich sind, wie Nervenstämmen (N. ischiadicus) und Gelenke, nicht die allermindesten Sensationen hervorruft und auch objektiv irgendwelche Entzündungserscheinungen vermissen läßt. Wir haben unter anderem das Thorotrast mehrfach in geeigneten Fällen in das Kniegelenk gespritzt, so z. B. bei einem hochbetagten Patienten mit einer auf arteriosklerotischer Basis beruhenden, trockenen Beingangrän. Selbst eine Menge von 10 ccm Thorotrast intraartikulär löste nicht die allergeringsten Schmerzen oder Schwellungszustände bei diesem Patienten aus. Dieser Fall zeigte, daß das Thorotrast, als Depot angelegt, lediglich auf den



Abb. 7. 51jährige Paralytikerin. Darstellung der Cisterna venae magnae cerebri, des Kleinhirns und der vorderen Konturen der Brücke

Lymphbahnen fortgeschafft wird und sich in den Lymphdrüsen in der Kniekehle aufstapelt, um von dort langsam zentralwärts abgegeben zu werden.

Unsere zahlreichen Feststellungen an einer Reihe von Organen, die mit Thorotrast injiziert waren, lassen uns den Allgemeinschluß ziehen, daß überall da, wo Thoriumdepots angelegt sind, diese ganz allmählich auf dem Lymphwege abgeführt werden. Durch Füllung der perineuralen Lymphräume kann man auf diese Weise auch die peripheren Nerven im Röntgenbild sichtbar machen. Bei einigen Patienten mit Hirnerkrankungen, bei denen die Arteriographie der Gehirngefäße von der Arteria carotis interna aus vorgenommen war, gelangte bei der Injektion zufällig ein wenig Thorotrast in das Gefäßnervenbündel des Halses, das ja bekanntlich durch Bindegewebssepten und -binden eng verbunden und gut gegen das Nachbargewebe abgegrenzt ist.

Hierbei entdeckten wir im Röntgenbild den Abtransport des Thorotrastes auf den Lymphwegen, wie er z. B. auf Abb. 1 bei einem 10jährigen Knaben mit Hirntumor, bei dem eine Art Arteriographie ausgeführt worden war, zur Darstellung kommt. Geringe Mengen von Thorotrast, die in die Nervenscheiden neben die Carotis gelangt waren, werden allmählich in den recht engen Binden, die alle diese Gewebe umschlingen, brustwärts transportiert. Bei dieser Gelegenheit kommen die Lymphräume des Halses und die perilymphatischen Räume der Nerven- und vor allen Dingen die der Vagusgruppe zur Darstellung.

Wir haben diese Beobachtungen des Abtransportes von Thorium entlang den Nerven des Halses auf dem Lymphwege bei einer ganzen Reihe von Patienten beobachten können, zeigen hier aber nur noch den Verlauf des Thoriums entlang dem Vagus in die Brust bei einer Patientin mit Lues cerebri (Abb. 2). Neben den Gland. cervicales profundae präsentiert sich hier deutlich die Vagusgruppe.

Histologisch ergaben sich hierbei ganz analoge Bilder, wie sie z. B. bei KEY und RETZIUS durch Einstichinjektion oder Injektion von RICHARDSONSchem Blau oder von Asphalt-Chloroformmassen an den Spinalganglien oder dem peripheren Nervenstamme gewonnen worden sind und wie wir sie mit der H_2O_2 -Methode bereits vor Jahren darstellen konnten. Weiter wurde Thorotrast in bestimmten Mischungsverhältnissen endo-

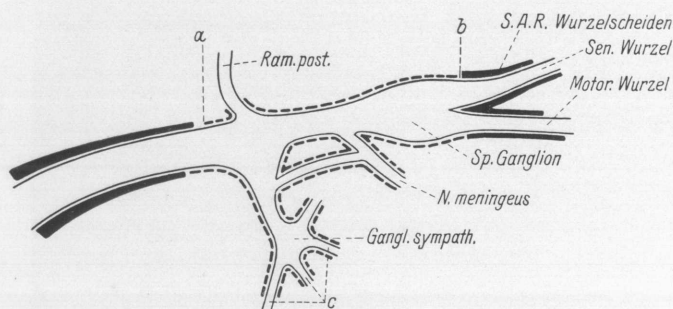


Abb. 8. Schematische Darstellung des Kontrastmittelabtransports in den perineuralen Lymphbahnen auf Grund histologischer Untersuchungen

a = Sammlung des Thoriums in den retikulären, perineuralen Lymphbahnen des Segmentnerven, *b* = Ende der Arachnoidealtasche

lumbal injiziert. Das Kontrastmittel sammelte sich zunächst am Boden des Lumbalsackes und wurde von hier unter Darstellung der spinalen Subarachnoidealräume langsam auf dem Wege der Lymphräume der Cauda equina und der hinteren Wurzeln der Nerven abtransportiert. So erklärte es sich, daß die Cauda equina, der Conus terminalis des Rückenmarkes und die hinteren Wurzeln in sehr plastischer Weise im Röntgenbild zur Darstellung kommen.

Auf Abb. 3, die von einem Paralytiker stammt, dem vor etwa 1 Monat geringe Thoriummengen in den Lumbalsack eingeführt waren, sieht man so in der eindrucksvollsten Weise die einzelnen Nervenstämme der Cauda equina angefärbt und die peripheren Nerven im unteren Bereich der Lendenwirbelsäule dargestellt. An Hand weiterer Aufnahmen wurden diese Vorgänge bei seitlicher Betrachtung, durch die besonders der ganze periphere liquorhaltige Arachnoidealsack, jene aus retikuloendothelialeem Gewebe aufgebaute Einheit, sehr schön zur Darstellung kommt, im Bilde gezeigt.

In Abb. 4 sehen wir die Lymphbahnen des Lumbalsackes in der prächtigsten Weise röntgenologisch erfaßt; die austretenden Lymphgefäße bzw. Nervenstämme in den Zwischenräumen unterhalb der Querfortsätze kommen deutlich zur Darstellung. Dabei fällt auf, daß der Rand der Knorpelscheiben sich außerordentlich stark in den Partien der unteren Lendenwirbelsäule abhebt. Es liegt so die Vermutung nahe, daß auch hier Verbindungen mit dem Lumbalsacklymphsystem bestehen, so daß es zu einer Thorotrastfüllung der Ränder der Zwischenwirbelscheibe kommt.

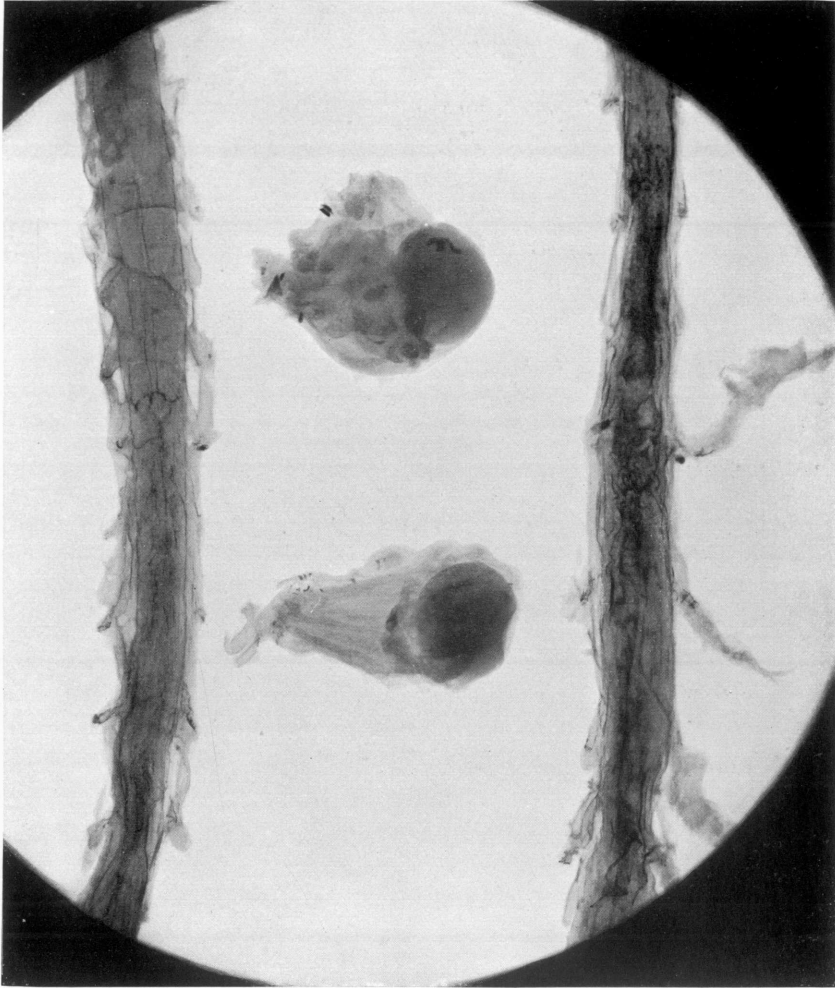


Abb. 9. Röntgenologische Darstellung der segmentären Rückenmarksnerven und des Opticus

Ein zweiter Fall (progressive Paralyse, Abb. 5) sei in diesem Zusammenhang noch erwähnt, bei dem ebenso wie bei dem ersten Patienten 3 ccm Thorotrast intralumbal einverleibt wurden und bei dem das Thorotrast, genau wie in den vorigen Abbildungen, sofort in streifenförmigem Verlauf entlang den Lymphbahnen der einzelnen Nerven in die Höhe zieht, um den Rückenmarkskanal zu verlassen. Hierbei gelang es uns, den Plexus ischiadicus, die N. N. der Glutäusgruppe und den Ischiadicusstamm röntgenologisch darzustellen.

Durch die soeben geschilderten Abtransportmechanismen des Thorotrast sind die Voraussetzungen gegeben, abnorme Vorgänge am Rückenmark und an seinen Häuten unter Benutzung physiologischer Vorgänge röntgenologisch im Bilde festzuhalten, was für den Ausbau der spinalen topischen Diagnostik große Ausblicke eröffnet. Der Thorotrast-Abtransport am Spinalnerven vollzieht sich nach histologischen Ergebnissen vorwiegend perineural an den motorischen Kabeln (cf. Schema: Abb. 8). Zwischen S. A. R.-Wurzelscheiden und den erst in einem gewissen Abstand vom Rückenmark voll ausgebildeten Lymphgefäßen ist das Thorotrast ungeordneter und diffuser im perineuralen Fettbindegewebe verteilt (Strecke a—b). Es greift auch auf das sympath.

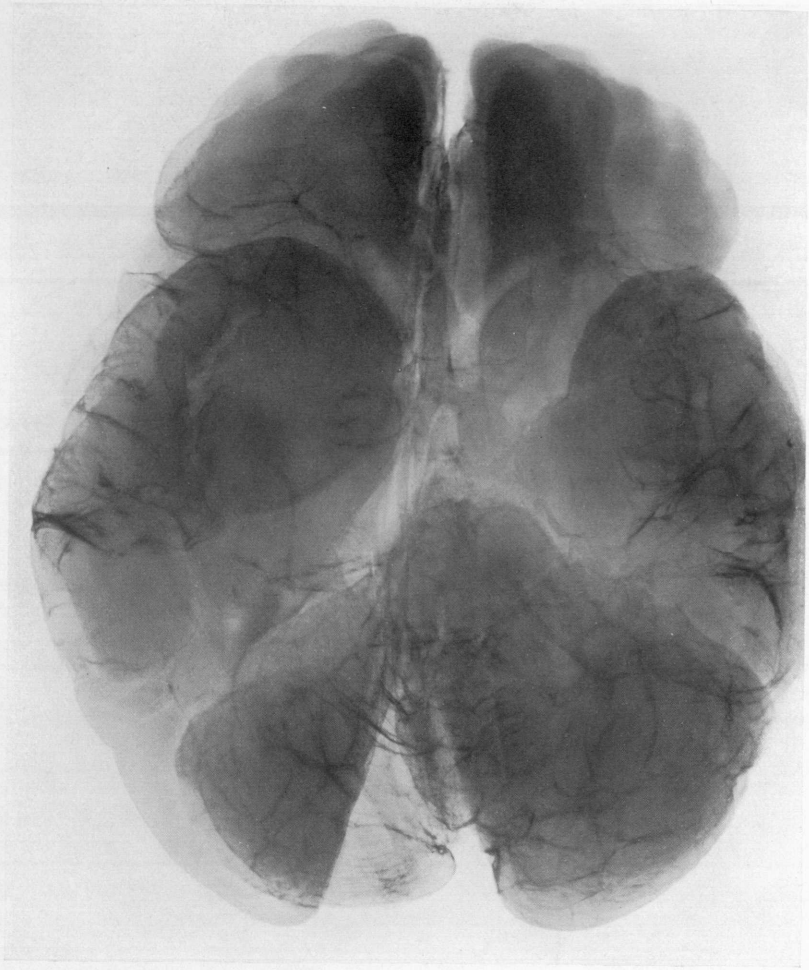


Abb. 10. Gehirnbasis

Ganglion über und folgt zum Teil seinen Ästen (c). Die Thorotrast-Speicherung am Sympathicus ist aber für Röntgenwirkung zu schwach. Ebenso folgt auch selten das Thorotrast dem Ramus posterior. Die Hauptmasse des Thorotrastes sammelt sich dann retikulär, den gemischten Nervenstamm umspinnend, immererst peripher vom Ganglion.

Schließlich injizierten wir in den ausgedehnten, liquorhaltigen Prolaps eines vor Monaten an einem linksseitigen Stirnhirntumor operierten Patienten in vorsichtiger Weise einige cem Thorotrast (Abb. 6), die sich im Laufe der nächsten Tage über das ganze Ventrikelsystem ausbreiteten. Man sieht die Umrißzeichnung der Seitenventrikel an der Ependymmembranspeicherung der Ventrikelwände mit Thorium, die sich in Form deutlich erkennbarer, wellenförmiger Linien darstellen. Weiter sind der Recessus opticus und infundibuli sowie der Recessus supra- und infrapinealis deutlich erkennbar. Bei dieser Injektion in die Ventrikel war der Zentralkanal des Lendenmarkes bis zum Filum terminale voll gefüllt. Der ganze Abtransport ging außerordentlich langsam vor sich. Im Verlaufe all dieser Studien kamen wir schließlich auf den Gedanken, durch Mischung der zerebrospinalen Flüssigkeit mit kolloidalem Thorium auch die Subarachnoidealräume röntgenologisch zu erfassen. Es gelang uns hierbei, die Umrißzeichnung der Groß- und Kleinhirnhemisphären, die wichtige Kontur der Brücke, die Fissura Sylvii sowie die Optici beim Menschen zur Darstellung zu bringen.

Abb. 7 zeigt die seitliche Schädelaufnahme einer 51jährigen Paralytikerin, der 5 Tage vor dem Tode 10 ccm Thorotrast injiziert worden sind.

Die Deutung des Bildes, auf dem wir die Cisterna venae magnae cerebri, das Kleinhirn und die vorderen Konturen der Brücke zu sehen glaubten, wurde durch die röntgenologische Untersuchung des Zentralnervensystems nach dem Ableben der Patientin bestätigt.

Die folgenden Bilder (Abb. 9, 10, 11) lassen nicht nur die topographischen Verhältnisse von Hirnstamm und Kleinhirn in übersichtlicher Weise erkennen, sondern demonstrieren vor allem im Zusammenhang mit den histopathologischen Untersuchungen den Übertritt des Thoriums aus den Sehnervenscheiden in die Bulbuslymphbahnen und einen Abtransport desselben aus dem spinalen Arachnoidealsack auf dem

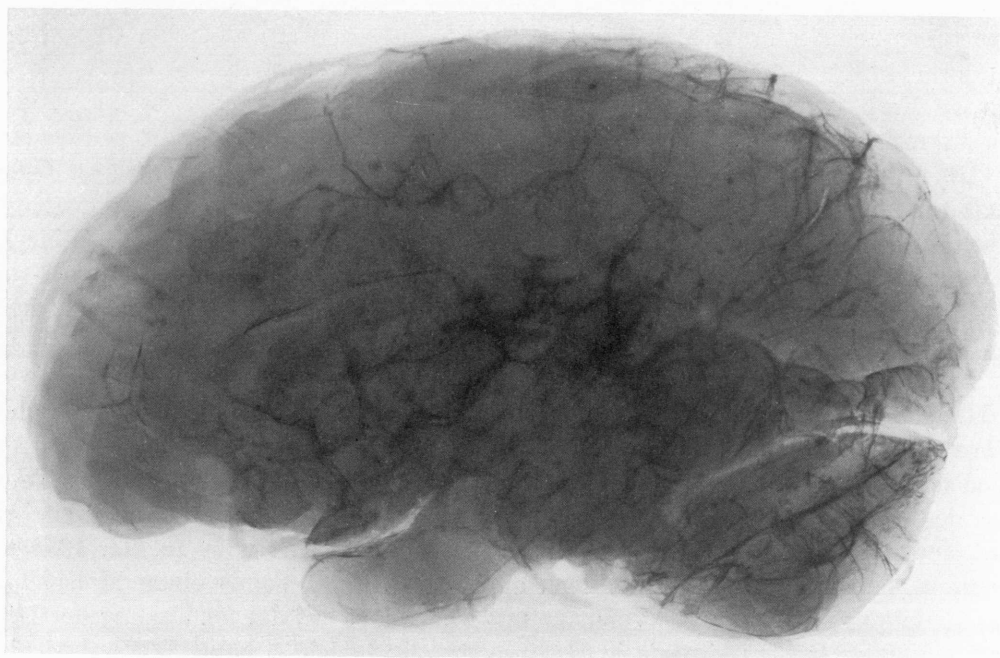


Abb. 11. Lage des Hirnstammes zu Groß- und Kleinhirn

Wege der perineuralen Lymphbahnen der segmentären Rückenmarksnerven. Auch die perivaskulären VIRCHOW-ROBINSchen Räume, die bekanntlich eine Fortsetzung der Subarachnoidealräume und der in das Gehirn eindringenden Piatrichter darstellen, konnten als deutlich erkennbare Begrenzungen zerebraler Gefäße zuweilen während des Thorotrastabtransportes erfaßt werden.

Abb. 12, das Bild einer 30jährigen Paralytikerin, der 16 Tage vor dem Tode Thorotrast injiziert war, zeigt, wie mit Tusche gezeichnet, das Relief des Zentralnervensystems.

Schließlich kommt es nach zisternalen Thoriuminjektionen zu einer Darstellung mandibularer und pharyngealer Lymphbahnen und Lymphdrüsen im Röntgenbildbefunde, die gut mit den klassischen Farbstoffversuchen von G. SCHWALBE, KEY und RETZIUS u. v. a. vereinbar sind.

Daß Beziehungen des Subarachnoidealraumes zu Nase, Auge, Ohr, zum Rachen, besonders aber zum peripheren Lymphsystem bestehen, machen nicht nur klinische und anatomische Erfahrungen wahrscheinlich, sondern ist auf Grund unserer Beobachtung zweifelsfrei. Das Vorhandensein von eigentlichen Lymphgefäßen im Hirn



dagegen, die bei unseren Studien bestimmt hätten in Erscheinung treten müssen, ist abzulehnen. Wir glauben vielmehr, daß es sich bei den z. B. von FR. ARNOLD beschriebenen Gebilden in den Seitenventrikeln und an der Vena magna cerebri lediglich um VIRCHOW-ROBINSche Räume handelt. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Resorptionswege des Liquors, gegeben durch die arachnoidealen Venensysteme und die großen Sinus der Dura mater, durch die lymphatischen Scheiden der Schädelnerven und großen Hirngefäße, durch die perineuralen Lymphbahnen der spinalen Nerven und ihrer Begleitgefäße und die Lymphräume der Cauda equina, gleichzeitig die Abfuhrwege zisternal injizierter Thoriumpräparate darstellen. Durch Resorption derselben in die Lymphscheiden der Hirnnerven, besonders des Opticus und Olfactorius, in die Pacchionischen Granulationen, die Lymphscheiden der Spinalnerven, wie auch nach dem Venenplexus und den perivaskulären Scheiden lassen sich diese röntgenologisch erfassen. Wir haben also Vorgänge am lebenden Organismus, und zwar röntgenologisch, in ihrem Zustandekommen studiert, die durch die bekannten Farbstoffversuche von KEY und RETZIUS, GOLDMAN, SPATZ u. v. a. unter dem Mikroskop auf das deutlichste anatomisch zur Anschauung gebracht worden sind.

Über unsere Untersuchungen haben wir erstmalig in der Medizinischen Gesellschaft zu Magdeburg berichtet. Unabhängig von uns hat WUSTMANN (Düsseldorf) dasselbe Problem in ausgedehnteren Tierversuchen in Angriff genommen. Seine Bemühungen galten besonders der Lösung der wichtigen Aufgabe, ein auf die pH- und Alkalireserverhältnisse des Liquor abgestimmtes Präparat zu finden, das keine oder nur geringfügige Reizerscheinungen verursacht.

In einer vorläufigen Mitteilung, die in der Akademie de Medizin in Paris am 18. II. 1932 vorgelegen hat und die daselbst am 1. III. 1932 gelesen wurde, machten RADOVICI und MELLER, Bukarest, Mitteilung über ähnliche Versuche wie wir, bei denen sie bestrebt waren, durch Verschattung des Liquor cerebrospinalis mittels Thorotrast das Relief des Zentralnervensystems im Röntgenbilde zur Darstellung zu bringen. Sie berichten hierüber in der Klinischen Wochenschrift vom 18. III. 1933 und bemerken, daß WUSTMANN, Düsseldorf, am 30. III. 1932, somit einen Monat nach ihrer Mitteilung, über ähnliche Versuche mit Thorotrast auf der 56. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie in Berlin erstmalig berichtet habe. Wir haben nicht das Bedürfnis, in einen Streit über Priorität und Vorrang einzutreten, müssen aber im Hinblick auf die kurze Mitteilung von RADOVICI und MELLER darauf hinweisen, daß Thorotrast in seiner jetzigen Form für die Periencephalographie ungeeignet ist, da es ungünstige pH-Werte ergibt und zu einer Schädigung des Zentralnervensystems führt. Es kommt zu einer Verschiebung der Wasserstoffkomponenten nach der sauren Seite und zu keiner rechtzeitigen Abpufferung durch die Liquoralkalireserve, die gleichzeitig nach der Injektion vermindert ist. Die Liquorsäuerung wird schließlich noch verstärkt durch die nach der Injektion auftretende sterile Meningitis und wahrscheinlich durch die Abbauprodukte des Schutzkolloids. Es kommt zu einer Ausflockung desselben besonders in den Subarachnoidealräumen der Hirnsuleustiefe, zu einer beträchtlichen Meningitis und zu Blutungsherden der äußeren Körner- und Pyramiden-schicht, welche die Suleustiefen kappenförmig umrahmen.

Gelang es auch in der Folgezeit, kolloidale Lösungen von Thoriumdioxid herzustellen, in denen sich Liquor- und Wasserstoffkomponenten und Alkalireserve in physiologischen Grenzen hielten, die keine Ausflockungen und keine Blutungsherde verursachten, so kam es jedoch zu einer beträchtlichen Erhöhung der reduzierenden Substanzen und der Milchsäure im Liquorraum.

Schließlich kam es zu einer Verlegung der Liquorabflußwege mit ausgefalltem



Abb. 12. Relief des Zentralnervensystems. Sinistro-dextrale Aufnahme

Kolloid, das nicht mehr resorbiert wurde und im Liquor zu einer Eiweiß- (Globulin-) Vermehrung bei gleichzeitiger geringer oder fehlender Pleocytose führte. Die klinische Erfahrung zeigte jedoch, daß dieses Syndrom nicht allzu schwer ins Gewicht fallen kann, denn wir verfügen über eine Reihe von Beobachtungen, wonach die entsprechenden Thorotrastgaben über Jahresfrist zurücklagen und ohne nachweisbare Schädigung geblieben sind. Bei fortlaufenden vergleichenden Röntgenaufnahmen ergab sich hierbei die überraschende Tatsache, daß das Relief des Zentralnervensystems nach wie vor unvermindert zur Darstellung kommt. Das hat seinen Grund darin, daß Thorotrast nur zu einem gewissen Prozentsatz auf dem Gefäßwege und längs der Lymphbahnen der Nerven abtransportiert wird, um nachher in den benachbarten Geweben und Lymphdrüsen gespeichert zu werden, sondern auch in den bindegewebigen Hüllen des Gehirns abgefangen wird. Noch monatelang nach der Injektion findet sich Thorotrast in den Liquorräumen an den äußeren und inneren Oberflächen des Gehirns, zumeist in Körnchenzellen gespeichert, die in den weichen Häuten oft dicht aneinandergedrängt liegen.

Damit die außerordentlich wertvollen Eigenschaften des Thorotrast für die menschliche Diagnostik nicht verloren gingen, mußte es Aufgabe weiterer Versuche sein, auch die letzten schädlichen Nebenwirkungen zu beseitigen und ein für die allgemeine Praxis brauchbares Präparat zu finden. So kann es als ein Abschluß des ersten Stadiums unserer Untersuchungen bezeichnet werden, daß WUSTMANN die Herstellung eines hochliquorstabilen Präparates gelang, das auf Grund analytisch-chemischer Untersuchungen zu 70 % aus den S. A. R., wahrscheinlich sogar in höherem

Ausmaße ausgeschieden und die Reizmeningitis und Dauerspeicherung im Retikuloendothel damit wesentlich herabgemindert wurden.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen fassen wir wie folgt zusammen:

1. Durch Verbringung geringer Thorotrastmengen in die Nähe peripherer Nerven gelang es uns, diese (Vagus, Plexus ischiadicus, N. N. der Glutäusgruppe und Ischiadikusstamm) dadurch röntgenologisch zur Darstellung zu bringen, daß das Thorium auf dem Wege der feinen, maschenförmigen, perineuralen Spalträume abtransportiert wird.
2. Der Abtransport der Thoriumpräparate aus den Liquorführenden Räumen des Zentralnervensystems geschieht auf Straßen, die als Liquorresorptionswege bekannt sind.
3. Hierdurch kommt es zu einer röntgenologischen Erfassung von Olfactorius, Opticus und besonders der segmentären Rückenmarksnerven.
4. Es kommt weiter zu einer Darstellung der Cauda equina und des Plexus lumbosacralis.
5. In vereinzelten Fällen konnten die VIRCHOW-ROBINSchen Räume in Form zarter Gefäßkonturen erfaßt werden.
6. Durch zisternale Thoriuminjektion wurde nicht nur eine Umrißzeichnung des Groß- und Kleinhirns, sondern auch eine röntgenologische Erfassung des Hirnstammes (Brücke) gewonnen.
7. Durch Ependymspeicherung und Plexusresorption wurden die Seitenventrikel in ihrer Umrißzeichnung, Recessus opticus und infundibuli, sowie der Recessus supra- und infrapinealis deutlich erkennbar.
8. Durch Übergang in die Blut- und Lymphbahnen kommt es nach zisternalen Injektion schließlich zu einer Thoriumspeicherung in Milz, Leber, Lunge, Niere und in den Lymphdrüsen, die besonders als mandibulare und parapharyngeale Drüsen röntgenologisch erfaßbar sind.
9. Die Methode verspricht für den Ausbau der Diagnostik spinaler Tumoren, der Kleinhirnbrückenwinkeltumoren und basalen Meningeome reiche Ergebnisse.
10. Für ausgedehnte klinische Versuche ist das Präparat nicht reif.

Chemie und Pharmakologie der Thoriumdioxid-kontraststoffe

Das Präparat von HEYDEN 1073a, das wir zunächst für die Reliefdarstellung des Zentralnervensystems im Tierversuch verwendeten, ist nach den Angaben der Herstellungsfirma eine stabilisierte, hochdisperse 25 % ige Thoriumdioxidsolverbindung 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 beruhenden 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 (Pharm. Institut, Leipzig) soll es bei ganz belangloser Radioaktivität in kleinen Mengen für den Organismus praktisch ungiftig sein.

Die von dem Radiumforschungsinstitut der Bergakademie Freiberg ermittelten Werte sind:

100g Thoriumdioxid haben eine γ -Strahlung = der γ -Strahlung von $1.24 \cdot 10^{-6}$ g Radium. Die Halbwertszeit ist 1.10^{10} Jahre. Die Radioaktivität ist also außerordentlich gering, etwa 10mal so stark als die des im Körper vorhandenen Kaliums.

Eigene Versuche:

Wir haben zunächst die Angabe der chemischen Fabrik von HEYDEN über die Löslichkeitsverhältnisse des Präparates 1073a (Thorotrast) im frisch entnommenen menschlichen Liquor geprüft. FELTON, HUSSEY und BEINE-JONES stellten im Liquor einen mittleren pH von 7.75 fest, ihnen fiel es auf, daß die pH-Werte bei eben entnommenem Liquor niedriger waren als bei abgestandener Zerebrospinalflüssigkeit. LEOPOLD fand im Durchschnitt pH-Werte von 7.32 in Zerebrospinalflüssigkeiten, die mittleren Zell- und Eiweißgehalt aufwiesen. LEVINSON hat dann die pH-Differenzen zwischen frischem und abgestandenem Liquor eingehend untersucht. Im Durchschnitt steigen frische Liquorwerte von pH 7.4 schon nach $\frac{1}{2}$ Stunde auf 7.6, nach 1 Stunde auf 7.7, später auf 8.1—8.6. Die Ursache für diese Verschiebung der H-Ionen-Konzentration im Liquor ist in dem Austritt von CO_2 zu suchen. Man muß auf diesen Vorgang bei der Bestimmung der H-Ionen-Zahl im Liquor achten. Alle Werte, die höher als 7.6 liegen, sind meist auf ungenügende Technik bzw. auf das Unterlassen der sofortigen Überschiebung des frisch entnommenen Liquors mit sterilem Paraffinum liquidum zurückzuführen. Auch muß man berücksichtigen, daß bei pathologischen Vorgängen am Zentralnervensystem die pH-Werte eine Veränderung erfahren. Bei Meningitis fand LEVINSON unter Beachtung der Technik pH-Werte von 7.2—7.3,

ESKUCHEN und LIKINT 7.36—7.5. Bei Syphilis, Epilepsie und Hydrocephalus beobachteten sie keine Abweichung von der Norm. Bei urämischem Coma, besonders auch beim Diabetes konnten pH-Verschiebungen des Liquors nach der sauren Seite festgestellt werden. LEOPOLD ist der Ansicht, daß für Liquor und Blut übereinstimmend pH-Zahlen als physiologisch anzusehen sind, die hartnäckig festgehalten werden. Wir haben bei unseren Untersuchungen der Zerebrospinalflüssigkeit diese Feststellungen berücksichtigt und technisch Fehlerquellen auszuschalten versucht. Wir verwendeten frisch entnommenen Liquor, der bei Encephalographien, bei Lumbalanästhesien und bei Hirndruckerscheinungen infolge traumatischer Hirnschäden gewonnen wurde. Wir haben in allen Fällen, wenn die Versuchsbedingungen dem nicht entgegen standen, unmittelbar nach der Entnahme den Liquor mit sterilem Paraffinum liquidum überschichtet und Eiweiß- und Luesreaktionen zum Ausschluß von pathologischem Liquor ausgeführt. In einer Reihe von Tierversuchen haben wir den durch Subokzipitalpunktion entnommenen, in der Spritze verbliebenen Liquor unmittelbar in die Elektroden der Gaskette übergeführt und die Bestimmungen des pH-Wertes angeschlossen. Diesem Vorgehen sind jedoch Grenzen gesetzt, da für einwandfreie Liquorgaskettenbestimmungen größere Liquormengen erforderlich sind. Wir haben uns, solange eine Chinhy-

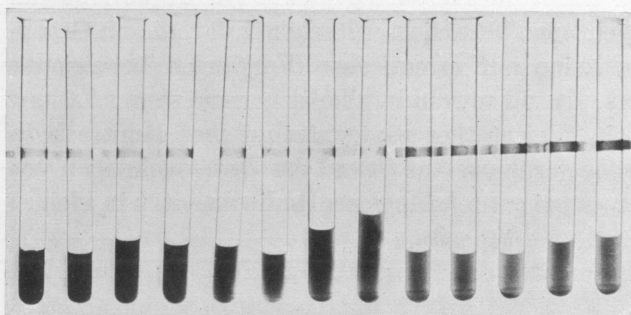


Abb. 13. Röntgenshattentiefe von Kontrastmittelverdünungen mit Liquor im Verhältnis 1:1 bis 1:20

drongaskette nicht zur Verfügung stand, mit der Entnahme geringerer Liquormengen begnügt, wenn das Versuchstier erhalten bleiben sollte, mußten dann aber zur pH-Folienbestimmung nach WULFFschen Indikatoren greifen. Auf Grund von Paralleluntersuchungen mit Gaskette und Folienbestimmungen konnten wir feststellen, daß die Fehlergrenze der Folienbestimmung zwischen pH 7—7.5

etwa um 0.2 Differenz liegt, ein Unterschied, der bei manchen Untersuchungen keine große Rolle spielt. Von pH 7.5—9 ist die Fehlergrenze bei Indikatoren wesentlich erweitert.

Zur Prüfung der Löslichkeit von 1073a (Thorotrast) wurde Normalliquor in Reagenzgläsern durch Wattepfropfen steril verschlossen und zum Abdunsten des CO₂ längere Zeit aufgestellt. Mit dem nun alkalisch gewordenen Liquor wurde Präparat 1073a in dem Verhältnis 1 Teil 1073a:20 Teilen Liquor unter Vermeidung von Schüttel- und Rohrbewegungen im Reagenzglas gemischt. Vorher wurde der pH-Wert des ungemischten Liquor (Folienmethode) festgestellt. Die Ansätze zeigten in allen Konzentrationen eine homogene stärker bis schwächer bräunliche molkenartige Beschaffenheit.

$\frac{1}{2}$ Stunde später erfolgte die Röntgenaufnahme, um die Schattendichte dieser Lösungen zu prüfen (s. Abb. 13). Die Röntgenshatten der Lösungen wechseln auf dem Bildabzug mit abnehmender Konzentration vom tiefen Sepiaschwarz (1:1) zum röntgentechnisch noch völlig brauchbaren helleren Grauschwarz. Es war weiterhin festzustellen, daß die Abnahme der Schattentiefe zwischen den Lösungen 1:10 bis 1:20 geringgradig ist. Nach 6 Stunden wurden die Liquor-1073a-Mischungen auf ihren pH untersucht. Alle pH-Werte der Lösungen wiesen eine mehr oder minder starke Verschiebung nach der sauren Seite auf. Der pH-Höchstwert des Präparats 1073a (Thorotrast) ist 7.11, der niedrigste 6.68. Wir haben diese Lösungsreihe unter den gleichen

Bedingungen 14 Tage lang im Zimmer, dem Licht nicht direkt ausgesetzt, stehen lassen. 3 Tage später änderte sich ihr Aussehen. Die niedrigsten Lösungskonzentrationen von 1:8 abwärts verloren ihre homogene molkenartige Beschaffenheit und zeigten ein mehr milchiges Aussehen. In den folgenden Tagen kam es zur vollkommenen Ausflockung des Kontrastmittels 1073a, das sich als weißlich käsige Masse am Boden der Reagenzgläser, die die niedrigen Konzentrationen enthielten, ansammelte. Die Lösungen 1:1 und 1:2 blieben wochenlang fast homogen, während die Lösungen 1:3 bis 1:13 in steigendem Ausmaß später flockten. Auf die Ursachen der Ausflockungen von 1073a (Thorotrast), die der herstellenden Firma bisher unbekannt waren, werden wir noch zurückkommen. Nach der Feststellung, daß Präparat 1073a bei geringem Mischungsverhältnis mit Zerebrospinalflüssigkeit im Reagenzglasversuch als homogenes Kolloid nicht beständig bleibt, sondern ausflockt, haben wir im Modellversuch die Wirkungen des Thorotrast auf lebende Zellen untersucht. GROEDEL und SCHNEIDER bestimmten die H-Ionen-Konzentration von Medien, in denen Paramaecien (Pantoffeltierchen) am Leben bleiben. Für unsere Zwecke erschien uns das Paramaecium ebenfalls geeignet, da es auf den jeweiligen physikalisch-chemischen Zustand seiner Umwelt durch kontrollierbare Lebensäußerungen reagiert. Wir verwendeten reine Kulturen vom Paramaecium caudatum und einen Mischstamm: Paramaecium caudatum mit Chilodonparamaecien. Wir stellten fest, daß in reinem Thorotrast erst nach $\frac{1}{2}$ Stunde die Mehrzahl der eingesetzten Pantoffeltierchen Lähmungserscheinungen zeigt, nach 6 Stunden ist der größte Teil getötet; es fanden sich jedoch bis 14 Stunden überlebende Paramaecien. Chilodonparamaecien sind widerstandsfähiger. In einer Lösung von 1 Teil 1073a : 2 Teilen physiologischer Kochsalzlösung überleben sie 4 Stunden. Große Paramaecien werden in alkalischen Lösungen schnell geschädigt und getötet, infolgedessen gehen in frisch entnommenen Menschen-, Hunde- und Katzenliquor 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 anfangs ebenfalls eine Verschiebung ihres pH-Wertes nach der alkalischen Seite, die jedoch gebremst wird und einer neu einsetzenden Verschiebung nach der saueren Seite hin Platz macht. Durch die auf Kontrastmittelzusatz beruhende Säuerung können die Lösungen pH-Werte bekommen, die sich dem Neutralpunkt nähern. Große, aber namentlich kleine Paramaecien können, wenn sie überleben, dann sich vermehren, ohne Schädigung durch 1073a-Zusatz zu zeigen. Wir sahen mehrfach Anlagerungen von Thorotrast an die Zellmembranen überlebender Tiere, ohne daß diese in ihren Lebensäußerungen hierdurch geschädigt waren.

In Reagenzglasversuchen war eine Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration des Liquor durch Thorotrastzusatz nachweisbar. Aus unseren Versuchen schlossen wir, daß ähnliche Vorgänge sich intravital abspielen würden. Es wurde daher bei Hunden durch Subokzipitalpunktion Liquor aus der Zisterne entnommen und durch Gaskette die H-Ionen-Konzentration des frischpunktierten Zisternenliquors vom Hund festgestellt. Sie betrug 7.63. Nach Absaugung von insgesamt 12 ccm Liquor wurde Thorotrast in einer Menge von 12 ccm subokzipital eingespritzt. 1 Stunde nachher bekam der Hund starke Krämpfe. Durch Subokzipitalpunktion wurde das intravitale Liquorkontrastmittelgemisch entnommen. Die Gaskettenbestimmungen ergaben jetzt einen pH von 7.21. Es wird angenommen, daß die beträchtliche, die physiologischen Grenzen weit übersteigende pH-Verschiebung im Liquorraum nach der Injektion von Thorotrast mitverantwortlich ist für das Auftreten der beobachteten Kramp fzustände. Bei der intravitale Verschiebung des pH-Wertes im Liquorraum nach Injektionen von 1073a spielen sicher auch andere Umstände eine Rolle. Es muß hierbei die durch

Morphium-Äthernarkose erzeugte Azidose und die durch den Kontraststoff ausgelöste Fremdkörpermeningitis berücksichtigt werden.

Die Narkoseazidose ist jedoch, wie Versuche ergaben, weitaus geringer. Wir beobachteten pH-Verschiebungen, die zwischen 7.64—7.56 lagen. Ebenso wichtig wie die H-Ionen-Konzentration ist die Höhe 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—55.3 Vol. %. Nach ihm ist die Feststellung der pH- 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 Alkaliereservebestimmung des Liquors eine sehr empfindliche Methode sei, die über den Biochemismus des Liquors oft mehr aussagt, als die pH-Bestimmung. Wir fanden im Durchschnitt bei menschlichem, frisch-entnommenem Liquor Alkaliereservewerte von 52.8—54.4 Vol. %.

Bei Reagenzglas-mischungen von Liquor 1073 a (Thorotrast) in Verdünnungen 1:1 und 1:15 fanden wir keine wesentlichen Veränderungen der Liquoralkalireserve. Die geringen beobachteten Verschiebungen sind auf das Mischungsverhältnis zurückzuführen, da 1073 a (Thorotrast) einen Alkaliereservewert von 0 hat. Wir bestimmten beim Hund die pH- und Alkaliereservewerte des Liquors vor und nach der Subokzipital-injektion von 1073 a (Thorotrast). Der Normalliquor ergab pH 7.64 (Gaskette); Alkaliereserve 53.9 Vol. %; pH-Wert des 1073 a-Liquorgemisches nach 4 Stunden 6.99.

Die Gaskettenbestimmungen bestätigen das Sinken des pH-Wertes von 7.64 auf 6.99 nach der intraarachnoidalen Einspritzung von 5 ccm 1073 a. Dementsprechend war eine Verminderung der Alkaliereserve um 8.1 Vol. % festzustellen. Zur Klärung dieser Azidose im Liquorraum, die den pH-Eigenwert des injizierten 1073 a nach der sauren Seite überschreitet, müssen noch andere Umstände herangezogen werden; einmal die sterile liquorsäuernde Fremdkörpermeningitis und die Möglichkeit, daß beim Abbau des Kohlehydratschutzkolloids Säuren (darunter Milchsäure) entstehen. Wir prüften deshalb mit der Methode von HAGEDORN-JENSEN den Gehalt des 1073 a-Schutzkolloids und des Präparates 1073 a (Thorotrast) an reduzierenden Substanzen und fanden:

Schutzkolloid allein 1840 mg % reduzierende Substanzen, darunter Präparat 1073 a (Thorotrast) 556 mg % reduzierende Substanzen.

KELLEY fand, daß der Zuckergehalt des normalen Liquors zwischen 40 und 95 mg % schwankt. Auf dem Wege von den Ventrikeln über die Zisternen zum Liquorraum findet eine Verminderung des Zuckergehaltes statt. Im Normalliquor des Menschen stellten wir einen Zuckerwert von 62 mg % im Durchschnitt fest und können die Befunde von HELLMUTH, RISER und MERIEL bestätigen.

Beim narkotisierten Hund wurde der Blut- und Liquorzuckerwert vor und nach der Injektion von 1073 a (Thorotrast) bestimmt. Die Blutzuckerwerte haben durch die subokzipitale Einspritzung von 7 ccm 1073 a (Thorotrast) keine nennenswerten Veränderungen erfahren. Dagegen ist der anscheinend infolge der Morphin-Äthernarkosewirkung schon erhöhte Hundeliquorgehalt an reduzierenden Substanzen von 120 mg % vor der Injektion auf 460 mg % nach dieser gestiegen. Nach der Mitteilung von v. HEYDEN ist Traubenzucker in dem außerordentlich kompliziert zusammengesetzten Schutzkolloid in elementarer Form nicht enthalten.

Eine Analysierung der reduzierenden Stoffe, die die starke Vermehrung von 460 mg % im Mischungsliquor ergaben, erscheint daher zunächst nicht möglich.

Bei den guten röntgentechnischen und liquorlöslichen Eigenschaften von 1073 a (Thorotrast) suchten wir den störenden, für den Liquorraum ungeeigneten pH-Eigen-

wert des Präparates abzuändern. In Zusammenarbeit mit der chemischen Fabrik von HEYDEN wurde ein Thoriumdioxydpräparat mit sehr erheblichem Alkaliüberschuß hergestellt, der jedoch beim Sterilisieren unter Aufnahme durch das Kohlehydrat wieder verschwindet. Eine Verschiebung des normalen Liquor-pH-Wertes konnte nun durch Abstimmung vermieden werden.

Das neue Präparat von HEYDEN 1073d bewährte sich in den Tierversuchen.

Die Gasketten- und Alkaliereservebestimmungen vor und nach der Einspritzung von 1073d zeigten jetzt nur geringfügige Veränderungen. Liquor vor der Einspritzung pH 7.64 (Gaskette), nach der Einspritzung pH 7.72. Alkaliereserve (v. SLYKE) Liquor vor der Einspritzung 60 Vol. %, nach der Einspritzung 58 Vol. %. Der pH-Wert von Präparat 1073d ist pH 8.31. Es weist im Gegensatz zu 1073a einen Eigenalkaliereservewert von 8.5 Vol. % ohne Sättigung und einen solchen von 32.7 Vol. % mit CO₂-Sättigung auf.

Der Gehalt an reduzierenden Substanzen (Schutzkolloid) beträgt bei 1073d 870 mg %. Daher ist nach subokzipitaler Einspritzung des neuen Präparates beim Hund auch ein Ansteigen der reduzierenden Substanzen von 93 mg % im Liquor vor Injektion auf 426 mg % im Mischungsliquor nach der Injektion festgestellt worden.

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

DONATH fand im Liquor Milchsäurewerte von durchschnittlich 9—13 mg % mit der CLAUSENSchen Methodik. Nach KAFKA entsteht die Milchsäure zum großen Teil aus dem Zucker. Sie ist das Ergebnis der Lebenstätigkeit von Zellen und Bakterien. Die so im Liquorraum gebildete Milchsäure könnte man als endogene Milchsäure bezeichnen, ein anderer Teil, der exogene, stammt aus dem Blut. Wir fanden beim Hund nach Einspritzung von 5 cem 1073d folgende Milchsäurewerte: Vor der Einspritzung 12.8 mg % (Fürth-Charnaß), 15 Minuten nach der Einspritzung 40 mg %, 4 Wochen 14.1 mg %. Veränderungen des Liquor-pH-Wertes sind nach der Einspritzung nicht feststellbar gewesen. Bei der Beurteilung der Erhöhung des Milchsäurespiegels im Liquor nach der Injektion muß man den Eigengehalt von 1073d an Aldehyd bildenden Substanzen berücksichtigen. Er beträgt 70 mg % nach unseren Bestimmungen (Fürth-Charnaß).

Ob intravital durch Glykolyse des Schutzkolloids Milchsäure entsteht, konnte auch in Modellversuchen nicht sicher entschieden werden. Sicher spielt die Fremdkörpermeningitis für die Erhöhung des Milchsäurespiegels eine Rolle.

Da an ein ideales Kontrastmittel die Forderung gestellt werden soll, daß es bei guter Röntgenschatteiwirkung auf Gewebe und Organe möglichst reizlos wirken und nach nicht allzu langer Zeit wieder ausgeschieden werden soll, wurden auch bei Präparat 1073d Flockungsversuche im Reagenzglas ausgeführt. Auf Grund histologischer Untersuchungen glauben wir zu der Annahme berechtigt zu sein, daß die Abbeförderung der kolloiden Kontraststoffe abhängig von der Stabilität und Korngröße des verwendeten Kontrastkolloids ist. Außerdem scheinen auch toxische Wirkungen bei Ausfällung der Kolloide und Bildung von Niederschlagsmembranen an den Meningen einzutreten. Ferner ist zu berücksichtigen, daß die Liquor- und Kontrastmittelabschubwege aus den Subarachnoidealräumen durch stärkere Flockung gewissermaßen versandet und verlegt werden können, so daß in diesem Falle mit der Entstehung eines Hydrocephalus zu rechnen wäre. Die Flockungsuntersuchungen von 1073d hatten folgendes Ergebnis:

Verdünnung im Verhältnis 1 : 1 bis 1 : 8 blieben unter Paraffinüberschichtung bei 37° im Brutschrank stabil, während die Verdünnung 1 : 16 und 1 : 32 nach 12 Stunden

ausgeflockt waren. Gleichartige Ansätze mit Hydrocelenflüssigkeit ergaben Kolloidstabilität in dem Verhältnis 1:1 bis 1:8 über 100 Stunden, Trübung im Verhältnis 1:10 bis 1:14 und Ausflockung im Verhältnis 1:16 bis 1:20.

Wir versuchten nun durch Veränderungen im Thoriumdioxid- und Schutzkolloidgehalt sowie in der Viskosität der Präparate eine Erhöhung der Kolloidstabilität zu erreichen. Die Verminderung des Schutzkolloidgehaltes bei Präparat 1073f (402 mg %, reduzierender Substanzen) hat sich im Tierversuch nicht bewährt. Ebenso bewährten sich nicht die dialysierten Präparate 1193, die ebenfalls eine Verminderung des Schutzkolloidgehaltes gegenüber 1073d aufwiesen. Wir stellten bei subokzipitaler Injektion von 1193 eine unerwünschte Stabilitätsverminderung sowie toxische Erscheinungen im Tierversuch in Gestalt von initialen Krämpfen mit tagelanger Abgeschlagenheit des Tieres fest. Bei höheren Dosen sahen wir Todesfälle. Im Modellversuch flockte 1193 bereits in Verdünnungen von 1:4 abwärts.

Da der pH-Wert unverändert gegenüber 1073d war, war die Frage zu klären, ob die Ausflockung bei Mischung von Liquor und Thoroxydkolloid auf die pH oder aber ein spezifisches Fällungsagens im Liquor zurückzuführen sei. Wir versuchten eine Klärung mit 50 %igen Thoroxydlösungen, die auf einen verschiedenen pH-Wert zwischen 7.6—8.3 eingestellt waren, herbeizuführen. Für die Annahme eines spezifischen Fällungsagens sprach an sich die Erscheinung, daß nur bei dem Verhältnis der Mischung von Liquor und Thoroxydsol von 5:1 bis 20:1 Flockung auftrat. Man könnte also annehmen, daß in den Verdünnungen 1:1 bis 1:4 das im Liquor vorhandene Flockungsagens nicht gegenüber dem Thoroxydsol wirksam wird. Es ist andererseits aber auch möglich, daß der pH-Wert allein die Erscheinungen erklärt, etwa so, daß ein Eiweißspaltprodukt im Liquor bei einer pH unter 7.2 und über 8 ausgeflockt wird, während bei noch stärkerer Alkalisierung und auch bei den Werten zwischen 7.2 und 8 die Löslichkeit erhalten bleibt. Das würde auch erklären, warum eine Mischung etwa gleicher Teile Liquor und Thoroxydsolpräparate ohne Flockung stabil ist. Es könnte sich also um Stoffe handeln, die bei ganz verschiedenen pH-Werten von saurem und alkalischem Milieu stabil bzw. instabil sind.

Wir ermittelten zunächst die Stabilität dieser neuen Präparate bei verschiedenem Mischungsverhältnis und abgestufter Wasserstoffionenkonzentration.

Die mit Hydrocelenflüssigkeit ausgeführten Versuche ergaben, daß die Lösungen wiederum mit niedrigem Mischungsverhältnis flockten, während gleichartige Kontrollen mit physiologischer Kochsalzlösung, Aqua dest. und durch Kochen mit Essigsäure enteiweißte Hydrocelenflüssigkeit auch bei niedrigem Lösungsverhältnis stabil blieben. Damit wurde es wahrscheinlich, daß ein Eiweißkörper ursächlich für die Flockung verantwortlich zu machen sei. Um eine fermentative Einwirkung auf die Flockung ausschalten zu können, haben wir im Wasserbad langsam Liquor bis auf 100° in der Art erhitzt, daß die Eiweißsubstanzen durch die Erwärmung nicht zur Fällung kamen. Hierdurch war mit Sicherheit eine Zerstörung etwaiger Fermente zu erwarten. Die mit derartig vorbehandelten Zerebrospinalflüssigkeiten angesetzten Flockungsversuche zeigten ebenfalls eine Fällung der Thoroxydsol in niedrigerem Mischungsverhältnis. Es war nun für uns die Frage zu klären, welche Eiweißarten in erster Linie für die Fällung der Thoroxydsol in Frage kämen. Wir verwendeten daher die Flockungsreaktion in verschiedensten Seren und Drüsensekreten. Im Verhältnis 32:1 (Serum zu Kontrastmittel) waren die Ansätze mit Rinder Serum, Schweineserum und Hundeserum nach 12 Stunden ausgeflockt. Enteiweißte man mit Trichloressigsäure diese Seren, so blieben die Ansätze stabil. Auch bei enteiweißtem Urin (Kochen mit Essigsäure) blieb die Flockung in allen Verdünnungen aus.

Da normalerweise im Ventrikel ein niedrig konzentrierter Liquor sich findet, der hauptsächlich durch seine Globulinarmut und seinen vollkommenen Mangel an Zellen sich auszeichnet, haben wir bei Ventrikulographien direkt frisch gewonnenen Ventrikelliquor zu Flockungsansätzen verwandt und im Parallelversuch den an Eiweiß und Zellen reicheren Lumbaliquor für eine zweite Flockungsreihe angesetzt. Merkliche Unterschiede in der Flockungsintensität und Flockungszeit ergaben sich hierbei nach unseren Beobachtungen nicht. Wir haben auch in Vitroversuchen die Frage, ob die Albumine oder Globuline für die Flockung verantwortlich zu machen sind, näher zu klären versucht. Es wurden Albumin-Globulinfraktionen aus Liquor und Seren hergestellt durch Voll- und Halbsättigung mit gesättigter Amonsulfatlösung. Die Niederschläge wurden durch wiederholtes Auflösen und Füllen gereinigt und dialysiert bis zur Sulfatfreiheit. Die Konzentration wurde durch Trockengewicht festgestellt. Die isolierten Albumin- und Globulinfraktionen wurden mit den Kontraststoffen in den vorerwähnten Mischungsverhältnissen angesetzt. Sowohl isolierte Albumin- und Globulinfraktionen, wie auch verschiedene Mischungsgrade von Albumin- und Globulinfraktionen ergaben jedesmal eine Ausfällung der Kontraststoffe in niedriger Konzentration. Wir haben auch nicht feststellen können, daß durch Zusatz von Albumin zum Liquor die Flockung verhindert werden konnte. Als weiter bemerkenswerte Tatsache stellten wir fest, daß das Ausmaß der Flockung abhängig ist von dem Verhältnis des Schutzkolloid- und Thoriumgehaltes in dem Präparat, in dem Sinne, daß ein erhöhter Thoriumgehalt die Stabilität der Präparate vermindert. Es wurden daher neue Präparate hergestellt, die bei einem 25%igen Thoroxydsolgehalt 50% Schutzkolloid enthielten (Präparat 1210).

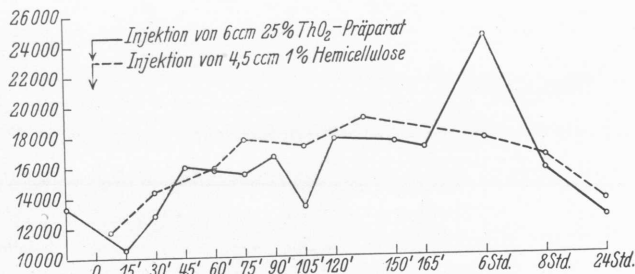


Abb. 14. Veränderungen des weißen Blutbildes nach subokzipitaler Injektion

In Flockungsversuchen wurde hierbei festgestellt, daß durch Verminderung des Thoroxydsolgehaltes und Vermehrung des Schutzkolloides allein die Flockung des Präparates 1210 in Liquorverdünnungen 1:16 und 1:32 nicht verhindert werden konnte. Im Tierversuch ergaben sich noch Reizerscheinungen selbst dann, wenn vor der Injektion des Kontraststoffes eine Injektion von reinem Schutzkolloid zeitlich vorausgegangen war. Die Injektion von 5 ccm reinem Schutzkolloid wurde von den Tieren anstandslos vertragen. Die Versuche, Kollodium als Schutzkolloid für das Thoroxydsol zu verwenden, scheiterten, deshalb versuchten wir Gelatinelösungen. Sie sind mit den Präparaten mischbar, befriedigten jedoch ebenfalls nicht in Tierversuchen. Wir versuchten durch Heparin- und Germaninzusätze zum Liquor die Flockung zu verzögern bzw. zu verhindern. In den Heparinreihen sahen wir keinen Einfluß, in den Germaninreihen waren die Versuchsergebnisse nicht so eindeutig, als daß eine Stabilitätserhöhung der Kontraststoffe durch Germaninzusatz aussichtsvoll erschien. Wir werden diese Frage noch näher zu bearbeiten haben. Da die bisherigen Versuche nicht zu einer Erhöhung der Stabilität der Präparate führten, verwendeten wir nunmehr ein neues zweites Schutzkolloid, und zwar eine fast molekulardisperse Hemizellulose. Es zeigte sich, daß diese mit dem Thoroxydsol allein nicht mischbar ist, wohl aber mit den bisher verwendeten Präparaten, z. B. mit 1073d. Eine Hemizelluloselösung wird ebenso wie die Thorotrastschutzkolloidlösung ohne wesentliche Reizerscheinungen selbst in größeren Mengen vom Hund intraarachnoideal vertragen. Wir verfolgten das Blut-

bild nach subokzipitaler Injektion von 4.5 ccm steriler 1%iger Hemizellulose, das nach 2 Stunden eine Erhöhung der Leukozytenwerte im Blut ergab (s. Kurve Abb. 14).

Über das Verhalten von Blutdruck und Atmung bei subokzipitaler Einspritzung von 1.7 ccm 20%iger ungereinigter Hemizellulose, ferner 1.7 ccm einer Mischung von 20%iger Hemizellulose und Thorotraststärkeschutzkolloid und 1.7 ccm von 30%iger

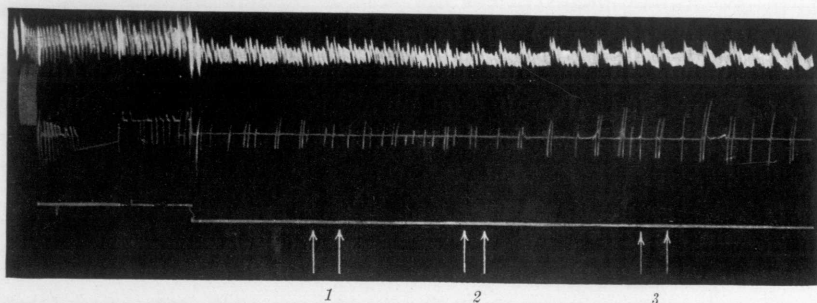


Abb. 15. Blutdruck- und Atmungskurve bei subokzipitaler Injektion von:

1. 1.7 ccm 20%iger Hemizellulose
2. 1.7 ccm Hemizellulose und Stärkeschutzkolloid
3. 1.7 ccm 30%igem Stärkeschutzkolloid

Stärkeschutzkolloidlösung allein gibt die beiliegende Kurve (Hund) Aufschluß (siehe Abb. 15).

Hieraus war zu entnehmen, daß von diesen Stoffen bei Injektion in den Subarachnoidealraum keine unmittelbaren toxischen Einwirkungen ausgehen.

Wir verwendeten von nun an nur frisch auf diese Art zubereitete Präparate, da wir die Beobachtung machten, daß alle bisher verwendeten schutzkolloidhaltigen Thoriumkontrastmittel mit der Zeit eine wesentliche pH-Verschiebung nach der sauren Seite hin zeigten. Diese Erscheinung beruht darauf, daß Alkali das Stärkemolekül — nach der heutigen Vorstellung ein ringförmiges Gebilde — unter Einlagerungen von NaOH sprengt. Es entstehen dabei Natronsalze organischer Säuren, und wenn der Prozeß weitergeht, freie Säuren. Eine Möglichkeit besteht, diesen Übelstand zu vermeiden. Man muß die Sterilisation der Präparate so lange ausdehnen, daß nachträgliche Veränderungen sich in einem äußerst bescheidenen Rahmen halten. Die Präparate werden hierdurch hypertoniischer, was auf Grund unserer Beobachtung jedoch gar nicht ungünstig zu sein scheint. Das Filtrieren dieser mit zwei Schutzkolloiden geschützten 25%igen Thoroxydsole durch SEITZsche Bakterienfilter zur Verkleinerung der Teilchengröße und zur Sicherung der Sterilität hat sich bewährt. Die Präparate wurden hierdurch stabiler und wesentlich verträglicher bei gleich guter Röntgenkontrasttiefe.

Die tierexperimentellen Versuche mit diesen letzten Präparaten befriedigen.

Aus Abb. 16 ist ersichtlich, daß 72 Stunden nach der subokzipitalen Injektion von 5 ccm dieses letzten Prä-

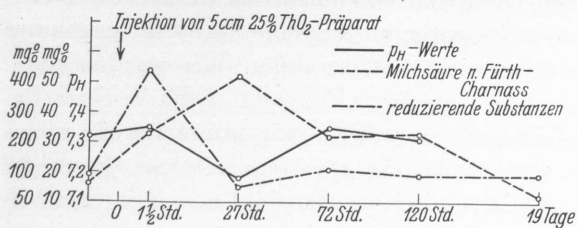


Abb. 16

parates die Wasserstoffionenkonzentration und der Gehalt an reduzierenden Substanzen im Liquor die Normalwerte wieder erreicht hat. Langsamer klingt die Milchsäure- und Globulin-erhöhung ab.

Die Kontrastdarstellung des Zentralnervensystems im Tierversuch

Die hochdispersen kolloiden Thoriumdioxydpräparate eignen sich im Tierversuch sehr gut zur intravitalen röntgenographischen Darstellung der zentralen und peripheren Liquorräume. Durch Subokzipitalstiche muß hierzu beim Hund und Affen 6 oder 7 ccm Liquor abgesaugt werden. Das vorgewärmte, unter Umständen durch den abgesaugten Liquor verdünnte Kontrastmittel wird nun in einer Menge von 5 ccm langsam unter Vermeidung von Überdruck injiziert. Hierbei ist zu beachten, daß die Menge des injizierten Kontrastmittels immer unter der des abgesaugten Liquor liegen muß, sollen Reiz-, Krampf- und Hirndruckerscheinungen beim Versuchstier vermieden werden. Die vorherige Verdünnung des Kontraststoffes im Verhältnis 1:3

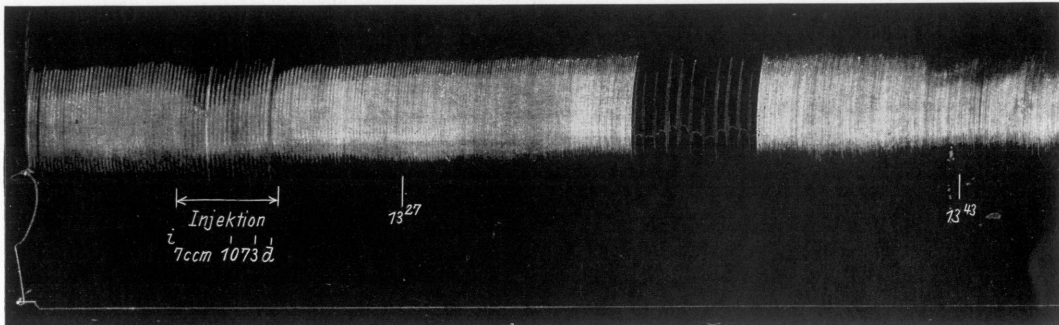


Abb. 17. Blutdruck, Karotiskurve, Frank-Petter-Manometer

durch angesaugten Liquor erleichtert die Abstimmung und Angleichung des Kontrastgemisches an die pH- und Alkalireserveausgangswerte des Liquors und liefert infolge gleichmäßiger Füllung der Subarachnoidealräume recht gute, aber kontrastschwächere Röntgenbilder, als die Einspritzung der unverdünnten Kontraststoffe. Beachtet man diese Vorsichtsmaßnahme nicht, so ist eine deutliche, wenn auch kurzdauernde Einwirkung auf die Karotiskurve (s. Abb. 17) nachzuweisen. Nach der in Äthernarkose ausgeführten Injektion werden bei dieser Technik keine Reizerscheinungen beobachtet, sofern man die auf die physiologischen Verhältnisse des Liquorraumes abgestimmten Präparate 1073d und folgende verwendet. Die Tiere sind nach Ablauf einer Stunde wieder auf den Läufen. Sie zeigen gewöhnlich in den ersten Tagen eine rektal gemessene Temperaturerhöhung bei klinischer Abgeschlagenheit und Müdigkeit. FreBlut ist vorhanden. Immer ist als Ausdruck der Fremdkörpermeningitis ein Leukozytenanstieg im Blut festzustellen, der i. D. nach 6 Stunden den Höchstwert erreicht. Wir haben dieses Ansteigen der Leukozytenwerte bei subokzipitaler

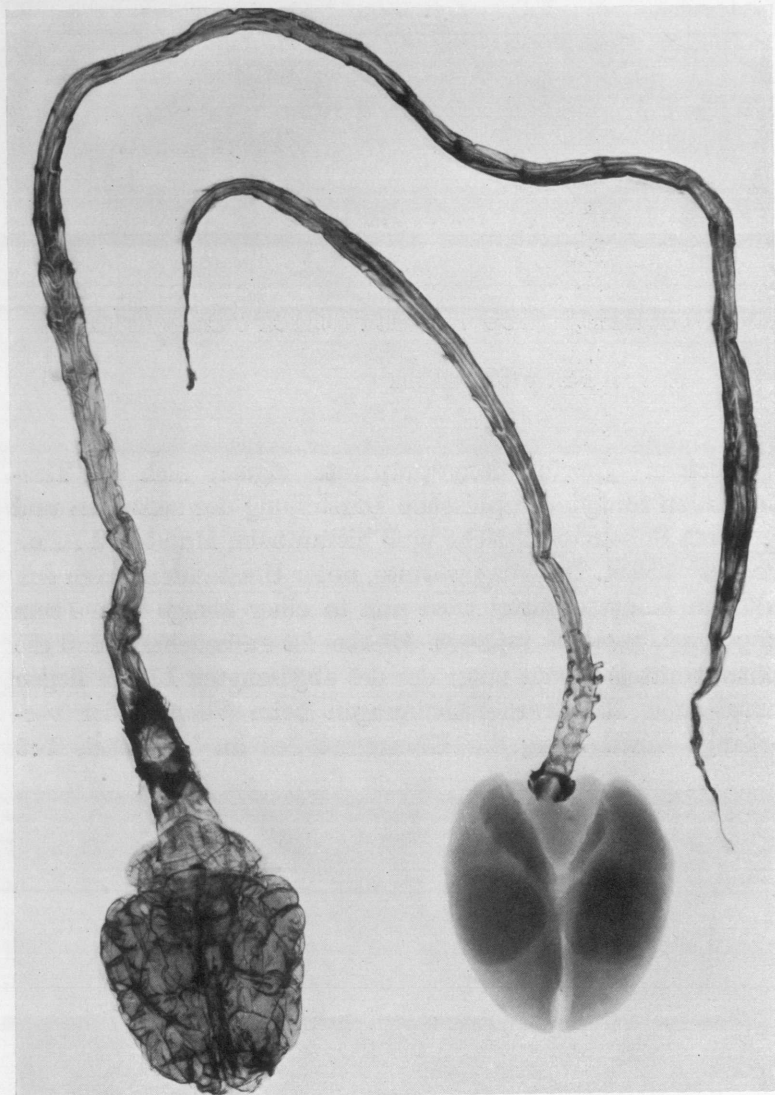


Abb. 18. Röntgenaufnahme des Zentralnervensystems
 Links: Hund. Thorotrastinjektion, 6 Monate im Dauerversuch. Starke Thoriumfüllung der Subarachnoidealräume
 Rechts: Affe. Injektion von 1073 d. Das Kontrastmittel ist nur noch im Rückenmarksbereich in größeren Mengen nachweisbar, das Hirn ist frei

Injektion von physiologischer Kochsalzlösung, Schutzkolloiden u. a. klinisch verwendeten pharmakologischen Stoffen ebenfalls nachweisen können. Bei subokzipitalen Injektionen von Thorotrast in Dosen über 4 ccm treten bei mittelkräftigem Hund fast immer, bei Dosen über 6 ccm immer tetanische Allgemeinkrämpfe auf, die etwa 1—2 Stunden anhalten. Namentlich bei zeitlich kurz aufeinanderfolgenden Injektionen von Thorotrast und bei Anwendung von Überdruck während der Injektion sahen wir diese jetzt vermeidbaren Folgeerscheinungen, die noch nach Tagen den Tod des Versuchstieres unter den Erscheinungen der zentralen Atem- und Kreislauffähmungen bedingen können. Die histologische Gehirnuntersuchung der verwendeten Tiere zeigte

in einigen Fällen petechiale Blutungen in der Rindensubstanz, namentlich in der Umgebung der Sulcustiefen. Ferner eine extreme bleibende Th.-Füllung der basalen Subarachnoidealräume im Bereich der Brücke und basalen Stammganglien. Weniger bedeutungsvoll für das Auftreten von pathologischen Reizzuständen scheint die Kontrastmittelfüllung der Arachnoidealscheiden von Hirngefäßen (Pia-trichter und VIRCHOV-ROBINSche Räume) zu sein. Diese Füllung ist auch nur in der Peripherie in größerem Ausmaße nachweisbar (s. Abb. 18).

Da das spezifische Gewicht der Kontrastmittel höher als das des Liquors ist, so erfolgt rascher und intensiver eine Kontrastfüllung in dem Bezirk des kommunizierenden Liquorsystems, der bei der Injektion den tiefsten Punkt darstellt. Will man z. B. einen rechtsseitigen Hirnteil zur Röntgendarstellung bringen, so wird man bei rechts-

seitiger tiefer Kopflage die Injektion vornehmen. Diese Kopfseite muß dann bei der stereoskopischen Röntgenaufnahme plattennahe zu liegen kommen. Will man eine möglichst gleichmäßige Füllung und Darstellung beider Hirnhemisphären und der basalen Zisternen erzielen, so muß die subokzipitale Injektion bei herabhängendem Kopfteil des Versuchstieres erfolgen. Hierbei füllen sich gleichzeitig und gleichmäßig auch die Liquorräume des Rückenmarks.

Man erhält durch die subokzipitale Injektion der hochdispersen liquorlöslichen Thoriumdioxydkolloide übersichtliche röntgenographische Umrißzeichnungen der Hirn- und Rückenmarksoberfläche (Periencephalomyelographie, Liquidographie, Dtsch. Z. f. Chir., Bd. 238, H. 9/10).

Über die Bewegungsvorgänge kolloider Kontraststoffe im Liquorsystem

Die Röntgenbildwirkung bei der Kontrastdarstellung des Zentralnervensystems wird durch eine fast homogene und gleichmäßige Durchmischung des Liquors und des Kontraststoffes im peripheren Arachnoidealsack erreicht. Dadurch war die Möglichkeit gegeben, in Röntgenkontrollen die Bewegungen des Kontrastmittels intravital zu verfolgen, die ihrerseits gewisse Rückschlüsse auch auf die normalen Liquorbewegungen zulassen. Wir stellten hierbei fest, daß alle peripheren Kammern des Arachnoidealsackes ungeachtet des Spinnengewebes miteinander und mit den Ventrikelbinnenräumen in Verbindung stehen. Wird der Kontraststoff in die Ventrikelräume eingespritzt, so tritt er rasch in periphere Subarachnoidealräume über. Er ist beim Versuchstier nach Ablauf von etwa 1—2 Monaten fast völlig aus den Binnenräumen verschwunden. Geringe Reste finden sich nur noch in den basalen Ventrikeltaschen und im Zentralkanal des kaudalen Rückenmarks. In den peripheren Subarachnoidealräumen von Hirn und Rückenmark sind gesetzmäßig bestimmte Wanderungen und Anhäufungen des gegenüber dem Liquor spezifisch schwereren Kontraststoffes festzustellen. Schon in den ersten Stunden nach der Einspritzung beginnt eine im allgemeinen kranialkaudal gerichtete Bewegung des Kontraststoffes im Arachnoidealsack. Verstärkte Ablagerungen sind zunächst an den tiefsten Punkten des kommunizierenden peripheren Arachnoidealsackes, so an der Hirnbasis, auf der ventralen Seite des Brustmarkes, zwischen den Schulterblättern und im Conus terminalis festzustellen. Gleichzeitig ist eine zunehmende Aufhellung der Kontrastschatten in den peripheren Subarachnoidealräumen der Groß- und Kleinhirnhemisphären nachzuweisen. Zu diesem Zeitpunkte treten die zentralen Subarachnoidealräume der Gehirnfurchentiefen und einstrahlenden großen Hirngefäße (Fissura choroidea, Subarachnoidealraum der Falx und des Corpus callosum der Vena magna Galeni) im Röntgenstereobild stärker hervor. Die feinen spinngewebsartigen Schatten vermitteln ein aufschlußreiches Bild über den Aufbau der inneren Subarachnoidealräume des Gehirns. Die einzelnen Phasen der Kontrastmittelbewegungen in den peripheren Liquorräumen wurden genauer mit folgender Methodik untersucht. Unter Ausschaltung aller technisch möglichen Fehlerquellen erhielten gleich kräftige Katzen subokzipital die gleichen Kontraststoffmengen. Sie wurden in bestimmten Zeiträumen getötet, das Zentralnervensystem im Zusammenhang mit den Sehnerven und Augäpfeln sorgfältig unter Schonung der Dura entknocht und später geröntgt.

Abb. 19 zeigt die Röntgenaufnahme eines derartig gewonnenen Präparates 24 Stunden nach der Injektion. Der Aufbau der kontrastgefüllten peripheren Subarachnoidealräume und basalen Zisternen des Gehirns der Katze ist noch erkennbar. Bemerkens-

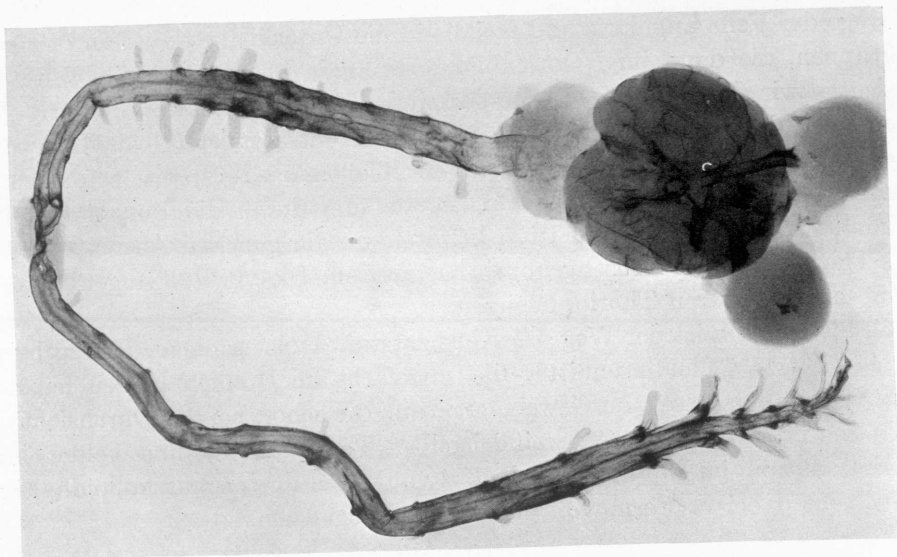


Abb. 19. Kontrastmittelbewegung im Liquorsystem (Katze), I. Phase



Abb. 20. 2. Phase

wert ist die beginnende Anhäufung des Kontraststoffes im Rückenmark an den Abgangsquellen der Segmentnerven. Abb. 20, die von einem Tier stammt, das 8 Tage nach subokzipitaler Injektion getötet wurde, zeigt die Subarachnoidealräume des Gehirns schon fast völlig frei von Kontraststoff, der noch in den Opticusscheiden und den Liquorräumen des Rückenmarkes nachweisbar ist.

Abb. 21 stammt von einem Tier, das 4 Wochen nach der Einspritzung getötet wurde. Hier sehen wir den Kontraststoff becherartig präpapillar die Augäpfel umgreifen. Er ist, wie histologische Untersuchungen ergaben, in die epichoroidealen Lymphbahnen der Augäpfel übergetreten und wird von hier durch die retikulären

Lymphwege der Vena angularis und facialis in die Unterkieferwinkel und tiefen Halsdrüsengruppen, die dann im Röntgenbild erscheinen, übergeführt. In weiteren Versuchen legten wir die Mebrana atlanto-occipitalis vor der Injektion operativ frei und schlossen nach der subokzipitalen Injektion des Kontrastmittels beim Herausziehen der Nadel eine die Punktionsstelle sicher verschließende Kreuznaht, so daß das Kontrastmittel nachträglich nicht aus dem Liquorraum durch die Punktionsstelle austreten konnte. Auch bei diesen Tieren konnten wir im gleichen Ausmaße den Übertritt des Thoriums in die Drüsengruppen nachweisen. Die vordere Augenkammer enthält keine nachweisbaren Thoriummengen.

Auch histologisch ist der Weg des Kontraststoffes zu verfolgen. Hierzu benützten wir alkoholfixierte Celloidinschnitte, die ungefärbt im Dunkelfeld den feinsten und sichersten Thoriumnachweis im Gewebe ergeben. Die schon bei der Durchsicht des ungefärbten Schnittes erkennbaren weißlichgelben Thoriumlinien und Felder leuchten bei der Betrachtung im Dunkelfeld hell-silbrig auf. Das noch schutzkolloidhaltige Präparat erscheint dabei in Form von glänzenden Kügelchen.

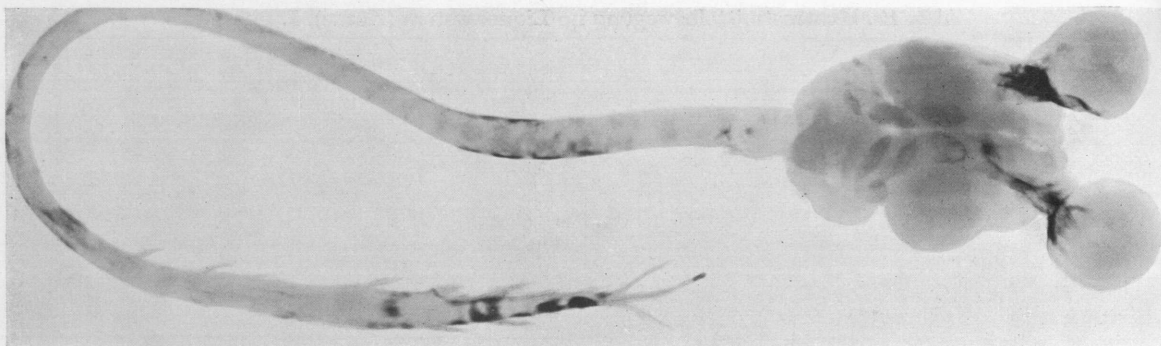


Abb. 21. 3. Phase

Nach dem Abbau des Kohlehydratschutzkolloids werden die amorphen viel kleineren, stäubchenartigen Thoriumdioxypartikelchen frei. Sie legen sich oft membranartig den auskleidenden Wandflächen an und können von histiozystären Wandzellen gespeichert werden.

Auf Grund unserer eingehenden röntgenologischen, chemischen und histologischen Untersuchungen wird der Kontraststoff aus den Subarachnoidealräumen von Hirn- und Rückenmark beim Versuchstier auf folgenden Wegen fortgeschafft:

1. Durch venöse, vielleicht auch arterielle Blutleiter des Gehirns und Rückenmarkes.
2. Durch Saftlücken und Lymphsysteme
 - a) der Gehirn- und Rückenmarkshäute,
 - b) der Hirn- und Spinalnerven,
 - c) der Hirn- und Rückenmarksgefäße,
 - d) der Weichteile im Bereich der Augäpfel, des Kopfes, Halses, Mittelfells, der paraaortalen und inguinalen Körpergegenden.

Bei diesem im allgemeinen herzwärts gerichteten Abschuß des Kontraststoffes aus den Liquorräumen wird das Thorium lebhaft von histiozystären Zellgruppen gespeichert. Es ist aber auch amorph frei in Lymphbahnen, sowie angelagert an Faserstrukturen des Gefäßbindegewebes und gespeichert in Bluthystiozyten auf seinen Ab-

schubwegen zu verfolgen. Man darf hierbei wohl annehmen, daß die Bewegungen des nicht örtlich gebundenen Kontraststoffes in den Liquor- und Lymphräumen in großen Zügen die Bewegungsrichtungen von Liquorströmungen widerspiegeln. Sie entsprechen auch der allgemeinen Ansicht über die normalen Resorptionswege der Zerebrospinalflüssigkeit, die aus dem Plexus kommend von kranial nach kaudal das Ventrikelsystem und den Subarachnoidealsack passiert und in die erwähnten Lymph-, aber auch in Blutbahnen abgeführt wird. Atmung, Kreislauf, Körperbewegung tragen dazu bei, daß diese Bewegung wellenförmigen Charakter erhält.

Die röntgenographische Darstellung von Hirn- und Spinalnervenabschnitten im Tierversuch

Bei den experimentellen Untersuchungen über die Reliefdarstellung des Zentralnervensystems im Röntgenbild durch subokzipitale Injektion unserer Kontrastkolloide konnten bei entsprechender Aufnahmetechnik u. a. auch der Verlauf und die Gestalt der Sehnerven erstmalig beim lebenden Tier in Röntgenbildern sichtbar gemacht werden (Abb. 22).

Über die histologisch nachweisbaren Thoriumlager in den Sehnervenscheiden geben die nachfolgenden Dunkelfeldaufnahmen in 47facher Vergrößerung Aufschluß.

Abb. 23 zeigt den thoriumumspülten Sehnerven des Hundes im Querschnitt. Im präpapillaren Abschnitt verläßt das Thorium durch die hier kontrastkolloiddurchlässigen Opticusscheiden den perineuralen Liquorraum des Opticus. (Abb. 24.) In der rechten unteren Bildecke ist der quergetroffene Sehnerv erkennbar.

Im Papillenbergende endet die das Kontrastmittel enthaltende Opticusscheide blind (Abb. 25, Bildmitte). Das Thorium tritt in die epichoroidealen Lymphbahnen des Augenbulbus (linke obere Bildseite) über und kann in ihnen bis zur Konjunktiva gelangen. Die Pigmentschicht der Retina (Abb. 25, rechte obere Bildecke) ist jedoch für den Kontraststoff nicht durchgängig, der nach unseren Beobachtungen niemals im Augennern, insbesondere auch nicht in der vorderen Kammer, festzustellen ist.

Aus den S. A. R. des Rückenmarks tritt das Thorium unmittelbar nach der subokzipitalen Injektion in die Arachnoidealscheiden der Segmentnerven über, die vor dem spinalen Ganglion endigend, an Ausdehnung und Größe vom Brustmark nach der Cauda hin zunehmen. Dadurch werden namentlich im Caudabereich die einzelnen Nervenwurzeln und Kabel plastisch in Stereoröntgenaufnahmen sichtbar.

Die mikroskopische Dunkelfeldaufnahme (Abb. 26) einer Lendenmarkswurzel (a), zeigt die mit Thorium gefüllte Arachnoidealtasche (b). Diese Taschen enden sowohl an der motorischen wie sensiblen Wurzel blind vor dem sensiblen Ganglion. Sie bilden aber im Gegensatz zu der Ansicht von SEPP keine absolute Liquor-Lymphbahnen-schranke, sondern sind für das hochdisperse Thorium stark durchlässig, das aus ihnen in die perineuralen Lymphbahnen (c) der Segmentnerven übertritt. Auch das sensible Ganglion wird perineural vom Kontraststoff umgangen (Abb. 27).

Das innere Durablatt weist bei Tieren im Rückenmarksbereich zahlreiche Stomata auf, die den Austritt des Thoriums aus den Liquorräumen in die epiduralen Fettlager gestattet. Das Thorium wird von hier teils durch epidurale Venensysteme direkt in die Blutbahn übergeführt oder gelangt in die perineuralen Lymphbahnen, der Spinalnerven. Infolgedessen finden wir schon frühzeitig nach subokzipitaler Kontrastmittelinjektion die spinalen Nervenstämme auf weitere Strecken peripherwärts

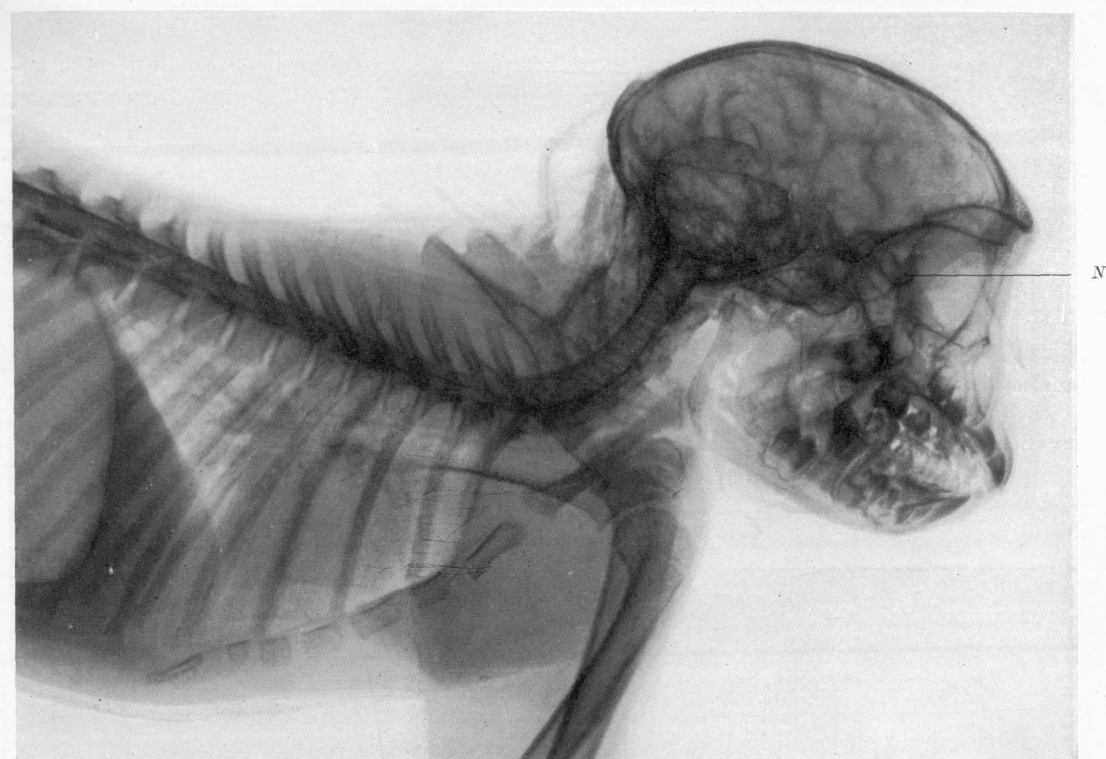


Abb. 22. Röntgendarstellung des Zentralnervensystems beim lebenden Affen. Stereobild. N = Darstellung der Sehnerven

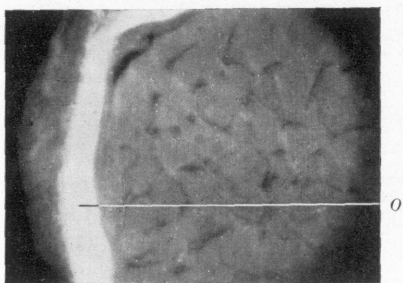


Abb. 23. O = Thoriumgefüllte Opticusscheibe

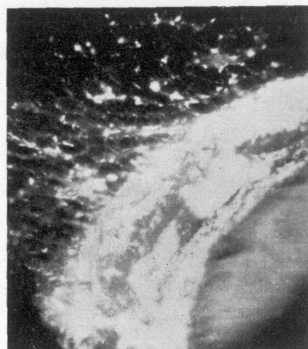


Abb. 24. Austritt des Thoriums aus der Sehnervenscheide

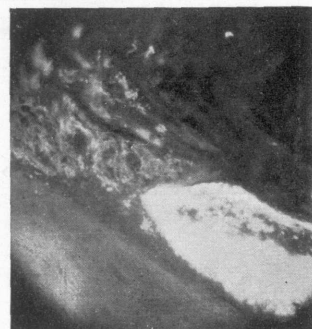


Abb. 25. Blindes Ende der thoriumgefüllten Sehnervenscheide im Papillenbereich

hin, von thoriumführenden Lymphbahnen und gespeicherten Thoriumlagern umspannen.

Über die Verhältnisse an der Peripherie einer Interkostalnervenzwurzel (Hund) gibt die aus 12 korrespondierenden Dunkelfeldmikroaufnahmen zusammengesetzte Abb. 28 Aufschluß.

Der thoriumhaltige Liquor in den S. A. R. des Rückenmarkes ist als breiter weißer konvexer Streifen am Unterrande der Abbildung erkennbar. Darüber findet sich die schmale, dunkler erscheinende Dura, die die nur in Originalschnitten erkennbaren feinen, den Thoriumdurchtritt gestattenden Stomata enthält.

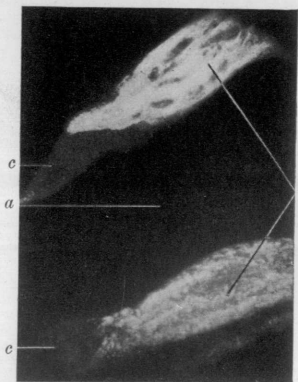


Abb. 26

a = Sensibles Ganglion, *b* = Kontraststoff, *c* = Thoriumübertritt am distalen Ende der Arachnoidealtasche

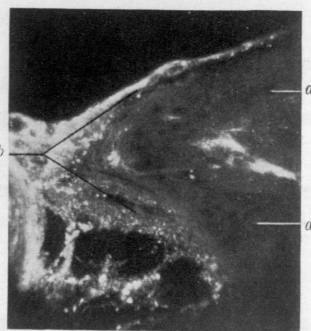


Abb. 27

In der Bildmitte liegt der Randteil der quer getroffenen Nervenwurzel (Abb. 28b), deren perineurales Fettbindegewebe mit Thoriummassen imprägniert ist.

In den Röntgenaufnahmen von lebenden Tieren, denen intralumbal der Kontraststoff injiziert wurde, ist der sichere, für die anatomische Lagebestimmung der Nerven erforderliche perineurale Schattennachweis uns nicht sicher gelungen. Die Weichteile und Knochen überdecken die nur am isolierten Rückenmarks-Nervenpräparat röntgenographisch in Erscheinung tretenden feinen perineuralen Schattengepinste (Abb. 29).

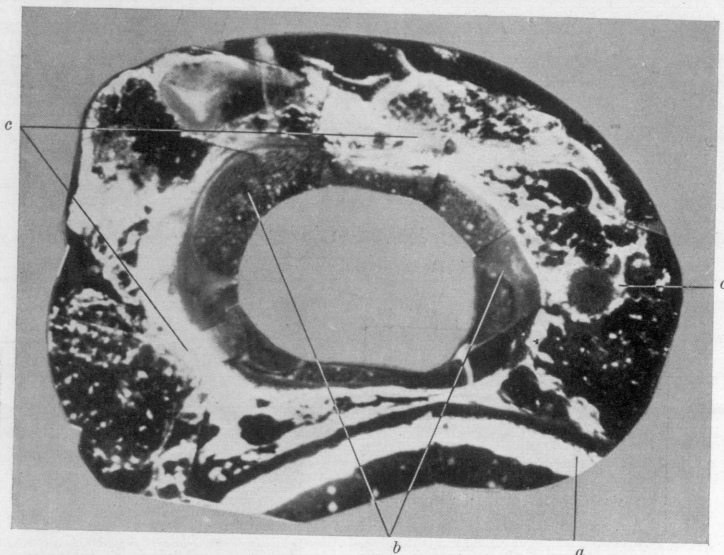


Abb. 28. *a* = Thoriumgefüllter Liquorraum des Rückenmarkes, *b* = quergetroffene Interkostalnervenwurzel, *c* = perineuraler Abschub des Kontraststoffes

Röntgenaufnahme eines durabeckleideten Brustmarksegmentes mit zugehörigen Interkostalnerven (Katze), 40 Min. nach subokzipitaler Injektion von Thoriumdioxydsol 1073d. Das Perineurium der Interkostalnerven zeigt die netzartigen Schatten des aus dem Subarachnoidealraum in die Lymphbahnen übergetretenen Thoriums.

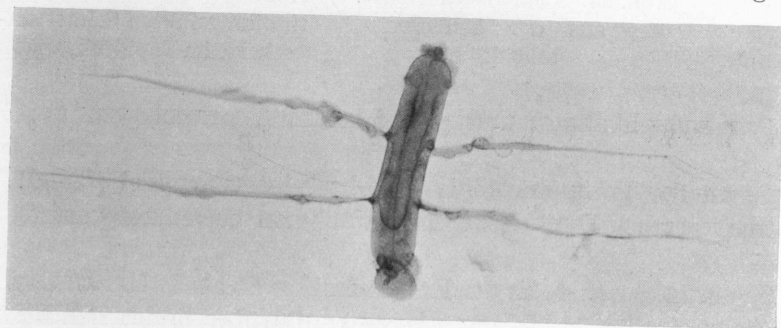


Abb. 29. Perineuraler Kontrastmittelabschub aus dem Brustmarkliquorraum der Katze

Ähnliche perineurale Schatten haben wir auch an den isolierten Olfaktoriusästen und den Vagi des Hundes röntgenographisch nach subokzipitaler Kontraststoffinjektion nachweisen können.

Da die Thoroxydsole im Gewebe keine



Abb. 30. Röntgenkontrollbild zu Abb. 22 nach $1\frac{1}{2}$ Jahren

wesentlichen Reizerscheinungen auslösen, haben wir auch tierexperimentell versucht, durch direkte extraarachnoideale Injektion in das Perineurium von Interkostalnerven die Schattentiefe der thoriumgefüllten Lymphbahnen zu vergrößern.

Wir gingen hierbei technisch wie bei der Leitungsanästhesie zur Thorako-

plastik vor und setzten bei Katzen paravertebral im Perineurium der einzelnen Interkostalnerven Kontrastmitteldepots. In Röntgenserienaufnahmen verfolgten wir ihr weiteres Schicksal. Bei zunehmender streifen- und fleckförmiger Verschattung der Brustwandweichteile war jedoch eine eindeutige isolierte Darstellung der Interkostalnerven beim Tier mit dieser Methodik nicht zu erzielen.

Wir haben hierbei den Eindruck gewonnen, daß der Kontraststoff nur zum geringen Teil und auf kurze Wegstrecken peripherwärts den perineuralen Lymphbahnen der Interkostalnerven folgt und mit der Hauptmasse in die retikulären Lymphbahnen der Brustwandweichteile übertritt. Er breitet sich zunächst zentrifugal von den Injektionsstellen nach allen Seiten hin aus und folgt dann außerordentlich langsam herzwärts verlaufenden Lymphbahnen, wobei regelmäßig mediastinale, hinter dem Sternum gelegene und paraortale Drüsengruppen durch Kontraststoffspeicherung im Röntgenbild sichtbar werden. Der Übertritt in die Blutbahn wird an der zunehmenden Verschattung von Milz und Leber kenntlich.

Die Weichteile und Organe zeigen eine langdauernde Speicherung mit Thoriumdioxid. Aus den Subarachnoidealräumen des Zentralnervensystems erfolgt mit der Zeit ein beträchtlicher Abschuß unserer Kontraststoffe. Dies ist aus unserer Abb. 30 ersichtlich, die die Röntgenkontrolle zu Abb. 22 nach $1\frac{1}{2}$ Jahren darstellt.

Auf Grund analytisch chemischer Untersuchungen ist mit einer ganz geringen, aber andauernden, anscheinend passiven Ausscheidung des Kontraststoffes im Stuhl und Harn zu rechnen.

Zusammenfassung

Durch subokzipitale Injektion von geeigneten Thoriumdioxydsolen wird beim lebenden Tier eine Oberflächendarstellung des Gehirns, des Rückenmarkes, des Sehnervens und der spinalen Wurzeln im Röntgenstereobild erzielt. Da der Kontraststoff aus den Subarachnoidealräumen des Zentralnervensystems u. a. in die perineuralen Lymphbahnen der Hirn- und Spinalnerven übertritt, können röntgenographische Umrißbilder isolierter Nervenpräparate gewonnen werden.

In den Röntgenaufnahmen von lebenden Tieren konnte auch bei direkter Kontrastmittelinjektion in das Perineurium die Verlaufsrichtung extraarachnoidealer Nervenabschnitte nicht mit Sicherheit bestimmt werden. Auf Grund experimenteller Ergebnisse ist jedoch bei dem Vorliegen von günstigeren anatomischen Vorbedingungen (Mensch) damit zu rechnen, daß auch extraarachnoideale Spinalnervenabschnitte im Röntgenstereobild sichtbar werden.

Anatomische Befunde

Zur vorläufigen Orientierung über die Auswirkung der Thorotrastinjektion in die Liquorräume des Menschen konnten vier Gehirne untersucht werden. Es handelt sich um Patienten mit fortgeschrittener Paralyse, deren jedem 10 ccm Thorotrast in die Zisterne eingespritzt worden waren (JACOBI und LÖHR):

1. Bö.,	51 Jahre alt;	Injektion	5 Tage vor dem Tode
2. Pu.,		10 „ „ „ „	
3. Fi.,	30 „ „ „ „	16 „ „ „ „	
4. La.,	44 „ „ „ „	3 Monate „ „	

Die Gehirne waren in Formol konserviert. Es wurden zunächst kleinere Stücke in üblicher Weise in Zelloidin eingebettet und untersucht, sodann aber auch, um einer Verschleppung von Thorotrast bei der Vorbehandlung möglichst vorzubeugen, von jedem Gehirn auch ganze Scheiben von 1 cm Dicke — und zwar je eine aus dem Frontal- und dem Okzipitalpol sowie aus der Mitte einer Hemisphäre, vom Kleinhirn in Zusammenhang mit dem Hirnstamm — in Zelloidin eingeschlossen und erst nachträglich zerteilt.

Die Untersuchung wurde mit den üblichen histologischen Methoden vorgenommen. Die Zell-, Markscheiden-, Fett-, Achsenzylinder- und Gliafärbungen ergaben in allen Fällen die typischen Befunde einer schweren Paralyse mit ausgebreiteten Entzündungserscheinungen in der Hirnsubstanz und in den weichen Häuten, nur bei La. sind als Besonderheit an einzelnen Rindenstellen „Kolloidablagerungen“ zu erwähnen. Eine eingehendere Darstellung der pathologischen Befunde erübrigt sich, da es ja hier nicht darauf ankommt, die besonderen Veränderungen der Paralyse zu studieren, sondern lediglich die Frage der Ausbreitung des Thorotrasts im Gewebe und einer eventuell möglichen Schädigung des Parenchyms zu klären.

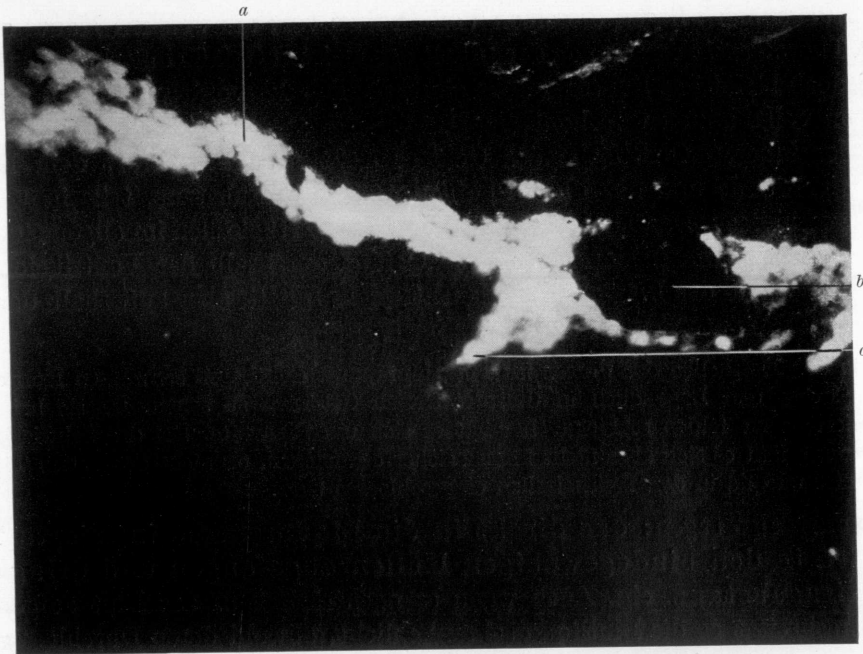
Die Beantwortung dieser Fragen ist dadurch erschwert, daß es zum Nachweis des Thorotrasts keine einfache chemische Reaktion gibt, welche es erlaubt, einwandfrei kleinste Mengen im Gewebe darzustellen und von anderen Bestandteilen zu unterscheiden, wie wir dies etwa bei der Turnbullblau-Reaktion für das Eisen kennen. Dafür ist es aber im Dunkelfeld leicht durch ein charakteristisches silbernes Aufleuchten zu erkennen, so daß schon die Betrachtung ungefärbter Schnitte einen guten Überblick gestattet. In den mit Thionin gefärbten Präparaten — diese Färbung erwies sich für den vorliegenden Zweck am geeignetsten — erscheint das Thorotrast mit seinem Schutzkolloid als graugelbliche körnige Masse; einzeln liegende Körnchen sind schwärzlich und gleichen dem Formolpigment. Die Untersuchungen wurden größtenteils mit dem Wechselkondensor vorgenommen, damit der Dunkelfeldbefund ständig mit dem histologischen Bilde am gefärbten Präparat verglichen werden konnte.

Die Anwendung der Dunkelfeldmethode allein könnte zu bedenklichen Irrtümern führen, denn nicht alles, was glänzt, ist Thorotrast. Wie man sich an mikroskopischen Präparaten, die niemals mit dem Mittel in Berührung gekommen sind, überzeugen kann, ergeben die gleichen Gewebsbestandteile durchaus nicht immer dasselbe Bild im Dunkelfeld, sondern sie können recht verschiedene Helligkeitswerte aufweisen. Weil die Beurteilung der Einzelheiten schwierig sein kann, muß hier etwas näher darauf eingegangen werden.

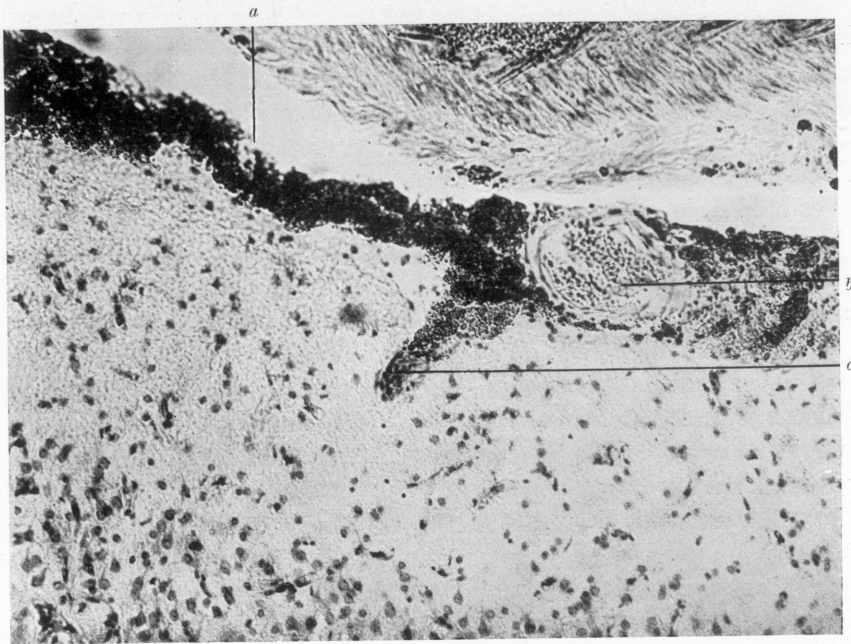
Man erkennt an gewöhnlichen — thorotrastfreien — Thioninpräparaten im Dunkelfeld die Nervenzellen und die Gliakerne, die Kerne des Bindegewebes und der Gefäße; der Gewebsgrund der grauen und weißen Substanz hat einen mattweißen Schimmer. Einzelne Fasern, namentlich des Bindegewebes, können als feine helle Streifen hervortreten. Dunkle Aussparungen im Mark, oft um die Gefäße gelagert, stellen Gewebslücken dar, die entweder leer sind oder einen ungefärbten homogenen Inhalt besitzen. Myelinschollen und andere Kunstprodukte der Fixierung können teils unsichtbar bleiben, teils auch als milchig leuchtende wolkige Gebilde auffallen; oft enthalten sie kleine glitzernde Kristalldrüsen mit feinen Nadeln. Der Inhalt von Gefäßen bleibt meist dunkel, doch kann er gelegentlich auch glänzen; wie eine Nachprüfung bei den verschiedenartigsten Krankheitsfällen ergab, scheint dies von der Bildung fädiger Fibrinausscheidungen im Blute abzuhängen. Ein Aufleuchten des Gefäßinhaltes in mikroskopischen Schnitten eines Thorotrastgehirnes muß also nicht notwendig auf den Gehalt des Blutes an dem Kontrastmittel bezogen werden; mitunter ist eine sichere Entscheidung kaum möglich. Alle körnigen Bestandteile und Pigmente können stark aufleuchten und daher mit Thorotrasteilchen verwechselt werden. Blutpigment in den Adventitialräumen der Gefäße leuchtet mitunter vordringlich hell, wobei aus nicht ersichtlichen Gründen einzelne Körner auch dunkel und daher unbemerkt bleiben, aber hier entscheidet immer der Vergleich mit dem Aussehen im Hellfeld. Melanin in den Chromatophoren der Pia, in Ganglienzellen der Substantia nigra, im Auge usw. hat einen eigenen goldigen Schimmer, der vom Silberglanz des Kontrastmittels absticht. Fast gar nicht ist das Formolpigment von den Thorotrastkörnern zu unterscheiden: im Hellfeld sind beide schwärzlich, im Dunkelfeld leuchten sie sehr hell, wenn auch das Formolpigment gewöhnlich mit einem mehr gelblichen Ton. Die Schwierigkeit wird dadurch vermehrt, daß sich das Formolpigment in feinkörniger Form ebenfalls innerhalb von Zellen befinden kann, wie dies z. B. sehr schön an weißen Blutzellen in den Gefäßen zu sehen ist.

Das Thorotrast findet sich überall in den Liquorräumen an der äußeren und inneren Oberfläche des Gehirns. In den weichen Häuten liegt es stellenweise als amorphe Masse frei im Gewebe, zumeist jedoch ist es bereits auch in Körnchenzellen aufgenommen, welche dichte Beete bilden und besonders die Adventitialräume der Gefäße füllen. Eine kurze Strecke weit folgen die Körnchenzellen den Gefäßen in die Rinde hinein, um dann bald zu verschwinden (Abb. 31). In den mittleren und unteren Rindenschichten ist Thorotrast weder in Körnchenzellen noch in den Wandzellen größerer oder kleinerer Gefäße und schon gar nicht an den Kapillaren zu finden. Wie WUSTMANN auseinandergesetzt hat, geht das Thoriumdioxid sehr bald in das Blut über; dementsprechend ist denn auch der Gefäßinhalt öfters leuchtend hell, und man sieht darin Zellen, die das Kontrastmittel gespeichert haben. In den Meningen sind die Gefäßwandzellen vielfach mit feinsten schwärzlichen Thoriumdioxidkörnern besetzt und leuchten deshalb; namentlich gut sieht man dies an den Venen. Bei den größeren Arterien bildet die Intima einen leuchtenden Saum, auch die Adventitialzellen sind dicht mit Thorotrastkörnern gefüllt, nur die Media bleibt frei und trennt im Dunkelfeld als schwarzer Ring die hellglänzende Innen- und Außenschicht. Bei weitem nicht alle Gefäße führen das Thorotrast im Blute, selbst nicht in der reichlich damit versehenen Pia; frei davon pflegen auch die Gefäße in der Rinde zu sein, dagegen sieht man in der Marksubstanz unterhalb der Rinde, weniger im tiefen Mark, Gefäßinhalt aufleuchten. In den zentralen Ganglien, besonders im Putamen, sind nicht selten die Adventitialräume der großen Gefäße mit thorotrasthaltigen Körnchenzellen besetzt, und auch der Gefäßinhalt läßt im Dunkelfeld eine Beimischung von Thorium erkennen.

Nirgends aber überschreitet das Kontrastmittel die gliöse Grenze: weder in der Glia noch in Ganglienzellen waren Spuren davon aufzufinden.



A



B

Abb. 31. Hirnrinde mit Pia. Thionin. Vergrößerung 1:150. A. Dunkelfeld. B. Hellfeld. Die beiden Bilder verhalten sich wie Negativ und Positiv: In A hebt sich das Thorotrast helleuchtend vom Grunde ab, in B tritt es dunkel hervor

- a* = Pia mit amorphen und in Zellen eingeschlossenen Thorotrastmassen
b = thorotrastfreies Gefäß
c = Anfangsteil eines in die Rinde einstrahlenden Gefäßes mit Thorotrast im Adventitialraum

Im Rückenmark liegen dieselben Verhältnisse vor; die weichen Häute enthalten reichlich Thorotrast, ebenso auch der Inhalt der meisten Gefäße innerhalb des Rückenmarks, jedoch bleibt das Nervengewebe einschließlich der vorderen und hinteren Wurzeln davon vollkommen verschont.

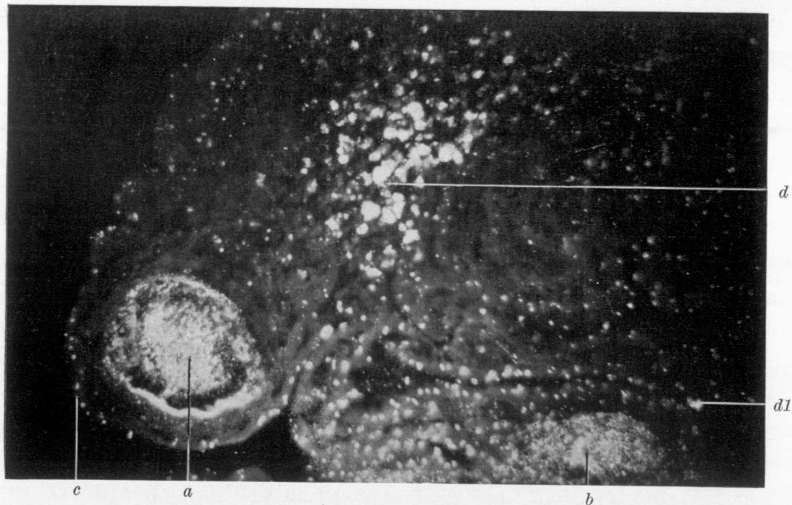
An der inneren Oberfläche des Gehirns sieht man Thorotrast dem Ependym der Ventrikelwände und der Plexus aufliegen, teils in Substanz, teils in Körnchenzellen eingeschlossen. Das Thorotrast wird von den Epithelzellen im allgemeinen offenbar nicht aufgenommen. Man sieht zwar Gefäße unterhalb der Ventrikeloberfläche und auch innerhalb des Plexus mit helleuchtendem Inhalt, aber außerhalb der Gefäße ist es nirgends anzutreffen (Abb. 32).

Die in den Epithelien der Plexus im Thioninpräparat sichtbaren schwarzen Körnchen sind in gleicher Form und Lage auch in thorotrastfreien Gehirnen zu sehen. Da sie bei primärer Alkoholfixierung zu fehlen scheinen, handelt es sich um Pigmente. Bei der Schwierigkeit der Unterscheidung läßt es sich aber nicht immer sicher ausmachen, ob nicht doch auch Thorotrastkörnchen hier und da in den Epithelzellen eingeschlossen sind.

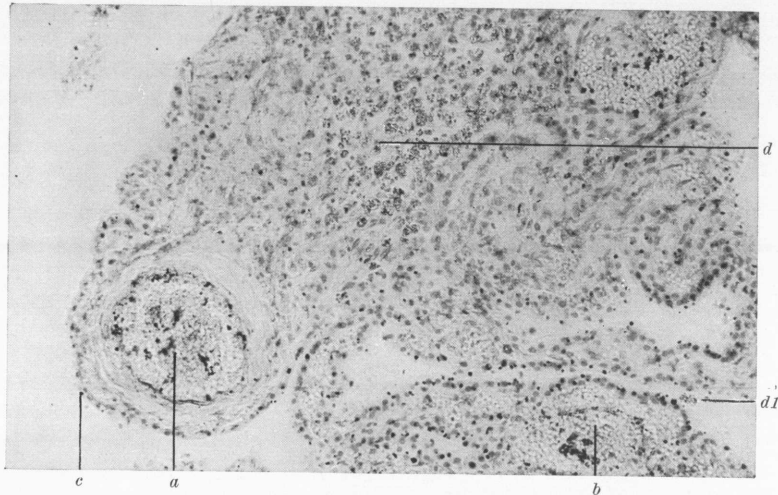
Man darf also sagen: das direkt in die Liquorräume injizierte Thorotrast wird in den bindegewebigen Hüllen abgefangen und dringt nicht in die Hirnsubstanz ein. Auch wenn es nachträglich in das Blut aufgenommen wird, überschreitet es die Blutliquorschranke nicht, obwohl deren Durchlässigkeit bei der Paralyse erhöht ist.

Wie WUSTMANN dargelegt hat, wird das Thorotrast auf dem Blutwege und in den Lymphbahnen der peripheren Nerven abtransportiert, doch können Reste des Mittels noch lange liegen bleiben, wie durch Röntgenaufnahmen beim Menschen und aus den Tierexperimenten bekannt ist. Von unseren vier Paralytikern hat nur einer (La.) die Einverleibung des Thorotrasts länger überlebt, und zwar um drei Monate. Bei ihm ist der Abräumprozeß daher auch etwas weiter vorgeschritten als in den drei anderen Fällen. Während man bei diesen noch ziemlich viel freies Thorotrast in den Meningen findet, ist es bei La. lediglich in Zellen anzutreffen, und die Bindegewebsmaschen der Pia, welche durch die anfänglich stärkere Besetzung vermehrt und erweitert sind, enthalten nur noch relativ wenig Körnchenzellen mit Thoriumdioxid.

Da also eine direkte Schädigung der Gehirnssubstanz durch das Thorotrast nicht stattfindet, so wäre immer noch eine indirekte Benachteiligung durch die Anfüllung der Liquorräume möglich. Bei unseren Patienten läßt sich dies nicht klarstellen, da die entsprechenden Veränderungen von den schweren paralytischen Gewebsalterationen nicht zu trennen sind. Das gilt jedenfalls von der entzündlichen Reaktion, welche das Eindringen auch relativ indifferenten Stoffe in den Liquor hervorzurufen pflegt; eine solche „Fremdkörpermeningitis“ hat SPATZ z. B. bei seinen Trypanblauexperimenten beobachtet. In allen unseren 4 Fällen war eine Meningitis vorhanden; es muß aber offen bleiben, wie weit man sie auf die Krankheit oder die Thorotrastwirkung zu beziehen hat. Hier entscheidet das Tierexperiment. Bei den Versuchstieren WUSTMANNs, von denen mir zahlreiche Schnitte freundlichst zur Durchsicht überlassen wurden, sind solche Reizerscheinungen zu erkennen. Bei Tieren, die mit den älteren Thorotrastpräparaten behandelt sind, waren die Entzündungen recht beträchtlich; weil aber diese Präparate nicht mehr zur Anwendung kommen, ist es unnötig, auf die Einzelheiten näher einzugehen. Das neue Kontrastmittel 1073d scheint nur sehr geringe Reizerscheinungen zu veranlassen. Bei zwei Affen, welche die Injektionen 20 Tage und mehr überdauert hatten, fand sich das Thorotrast nicht mehr frei in den Liquorräumen, sondern nur an Körnchenzellen gebunden in mäßiger Menge. Deutliche Infiltrate an den Gefäßen waren nicht vorhanden, nur ganz vereinzelt waren Lymphozyten und selten nur ein-



A



B

Abb. 32. Teil aus dem Plexus des Seitenventrikels. Thionin. Vergrößerung 1:150. A. Dunkelfeld. B. Hellfeld

a = Arterie und

b = Vene mit thorotrasthaltigem Blut

c = Plexusepithel mit Einschlüssen von Körnchen, die in A hell leuchten, in B als schwarze Punkte neben dem Zellkern deutlich zu erkennen sind; sie stellen größtenteils Pigment dar

d = stark lichtbrechende thorotrasthaltige Körnchenzellen, welche außerhalb des Plexusgewebes zwischen den Zotten liegen (sehr deutlich bei dl)

mal eine Plasmazelle zu sehen. In der ersten Rindenschicht aber bestand ein Reizzustand der Gliazellen, wenn auch nicht überall, so doch an vielen Stellen ganz unverkennbar. Die Zellen waren nicht nur an Zahl vermehrt, sondern besaßen auch reichlicheres Plasma, sowohl Astrozyten als auch Elemente vom Typus der Hortegazellen. Diese Reizerscheinungen waren am deutlichsten unmittelbar unter der Pia und nahmen nach der Rinde zu rasch ab, so daß in der zweiten Schicht bereits kaum noch etwas zu

bemerken war. Im ganzen handelt es sich also um eine recht geringe Reaktion. — Plexus und Ventrikelependym verhielten sich ebenso wie beim Menschen.

Die klinische Erfahrung zeigt, daß diese geringen Reizerscheinungen praktisch ziemlich belanglos sind. Da sie eine gesetzmäßige Reaktion darstellen, werden sie sich auch nie ganz beseitigen lassen; es kommt nur darauf an, sie auf ein Mindestmaß zu reduzieren. Ob das längere Zurückbleiben von Thorotrastbestandteilen im Zentralnervensystem schädlich ist, läßt sich noch nicht mit Sicherheit beantworten; einige klinische Beobachtungen und die pathologisch-anatomischen Untersuchungen an Körperorganen von Tieren haben in dieser Hinsicht bisher nichts Nachteiliges ergeben. Wir dürfen also erwarten, daß das Thorotrast mit weiter fortschreitender Verbesserung der Technik das unentbehrliche Kontrastmittel in der Röntgenologie des Zentralnervensystems bleiben wird.

Literaturverzeichnis

1. ASCHOFF, Das reticulo-endotheliale System. Erg. inn. Med., Bd. 26.
2. BETHE-BERGMANN, Handbuch der norm. und pathol. Physiologie, Bd. 10. 1927.
3. JÜNGLING, O., Ventriculographie usw. Erg. med. Strahlenforsch., Bd. II, S. 12.
4. KAFKA, V., Die Zerebrospinalflüssigkeit. Leipzig u. Wien 1930, Frz. Deuticke.
5. PEIPER, H., Die Myelographie usw. Erg. med. Strahlenforsch., Bd. II, S. 114.
6. PFEIFFER, Angioarchitektonik des Gehirns. Springer 1930.
7. SCHITTENHELM, Klinik des reticulo-endothelialen Systems. Enzykl. d. klin. med. Blutkrankheiten, Bd. II. Springer 1925.
8. SEPP, Die Dynamik der Blutcirculation im Gehirn. 1928.
9. BLUM, C., Über den Zuckergehalt d. Liquor cerebr. b. d. Erkrankungen des Z. N. S. Dtsch. Z. Nervenheilkd., Bd. 92, H. 1/3, S. 132. 1926.
10. BOKAY, Z., Kinderheilk., Bd. 109, 3. F., Bd. 59, H. 1/2. 1925.
11. — Bedeutung des Zuckergehalts des Liquor cerebrosp. aus diagn. u. progn. Gesichtspunkten. Orvosi Hetilap, Jg. 69, Nr. 12. 1925.
12. DONATH, Bedeutung des Cholin i. d. Epilepsie nebst Beiträgen zur Wirkung des Cholin und Neurins sowie zur Chemie der Cerebrospinalflüssigkeit. Dtsch. Z. Nervenheilk., Bd. 27, S. 71. 1904.
13. ESKUCHEN und LICKINT, Die Wasserstoffionenkonzentration im Liquor cerebrospinalis. Dtsch. med. Wsch., 1927, Nr. 16, S. 651.
14. FELTON-HUSSEY, BAYNE-JONES, Reaktionen of the cerebrospinal fluid H-ion concentration . . . Arch. int. med., Bd. 19, S. 1085. 1917.
15. GLASER, JEROME, I. J. of biol. Chem., Bd. 69, Nr. 2. 1926.
— 2. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., Bd. 24, Nr. 1. 1926.
16. GROHS, Pharm. Inst. Leipzig.
17. GUILLAUMIN, CH. O., Sur la mesure et le taux de la réserve alcaline dans le liquide céphalo-rachidien. C. r. Soc. Biol., Bd. 88, Nr. 4, S. 248/249. 1923.
18. HELLMUTH, K., I. Dtsch. med. Wschr., 1926, Nr. 19, S. 785. — 2. Zbl. Gynäk., Jg. 50, Nr. 43. 1926. — 3. Z. Geburtsh., Bd. 90, H. 1. 1926.
19. ISAAKS, R., The alkali reserve of the cerebrospinal fluid in various of the central nervous system. Amer. J. med. Sci., Bd. 166, Nr. 2. 1923.
20. KALISKI, The cerebrospinal fluid and its relation to health and disease. Practice of medicine Chapter, Bd. 9, S. 475.
21. KELLEY, A. G., Sugar findings in normal and pathological spinal fluids. South. med. J., Bd. 16, Nr. 6, S. 407—411. 1923.
22. LEIPERT, TH., Über die Verteilung des Thoriums im Organismus nach Injektion von Thorotrast. Wien. klin. Wsch. 1931, Nr. 36.
23. LEIPOLD, Durchlässigkeitsverhältnisse der Blutliquorschranke. Greifswald, Hans Adler 1928.
24. LEVINSON, Cerebrospinal fluid in health and in disease. II. Edition. London, Henry Kimpton 1923.
25. MESTREZAT, Le liquide céphalo-rachidien norm. et pathol. Paris, Maloine 1912.
26. MONIZ, E., A. PINTO, A. LIMA, Resultados Do emprêgo Do „Thorotrast“. Nach Prova Da Ecephalografia Arterial, Nov. 31.

- 44 JACOBI-LÖHR-WUSTMANN / Darstellung d. zentral. u. periph. Nervensystems im Röntgenbild
27. NISSEN, RUDOLF, Zur Frage der Wirkungen von Schutzkolloiden bei kolloidalen Metallösungen.
Z. exper. Med., Bd. 28, H. 1/4.
28. RADT, Röntgenologische Sichtbarmachung von Leber und Milz durch Injektion eines Kon-
trastmittels. Med. Klin. 1930, Nr. 45, S. 1692.
29. 1. RANERATH, Anatomische Befunde nach intravenöser Thorium-Injektion (v. HEYDEN 1073a)
bei Menschen zum Zweck der Hepatolinographie. Klin. Wschr. (z. Zt. noch im Druck).
2. RANERATH und SCHLESINGER, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des
Thorotrastes (v. HEYDEN 1073a) im Tierkörper. Z. exper. Med., Bd. 80, S. 245.
30. RISERET et P. MARIEL, Le mécanisme de la glycorachie Presse med., Jg. 35, Nr. 96. 1927.
31. 1. SCHNEIDER, Strahlentherapie, Bd. 22.
2. GROEDEL u. SCHNEIDER, Strahlentherapie, Bd. 23.
32. ZWEIFEL, E., u. R. SCHELLER, Über d. Milchsäuregehalt des Blutes u. Liquors bei der Eklampsie.
Klin. Wschr., Jg. 6, Nr. 15. 1927.
- 5001

Gehirnpathologie vornehmlich auf Grund der Kriegserfahrungen

Von Prof. Dr. **Karl Kleist**, Direktor der Städt. und Universitätsklinik für Gemüts- und Nervenkrankhe, Frankfurt a. M.

XV, 1067 Seiten mit 413 Abbildungen im Text und 6, teils farbigen Tafeln. 1934. 4°. RM 118.—, gebunden RM 122.—

(Sonderdruck aus dem Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege, herausgegeben von Otto v. Schjerning, Bd. IV: Geistes- und Nervenkrankheiten, redigiert v. Karl Bonhoeffer, Berlin)

Auf allen Gebieten konnten neue Feststellungen gemacht werden. Besonders bedeutungsvoll erscheinen die Ergebnisse an Störungen der Sprache, des Handelns, des Denkens und der Ichleistungen. Die Beobachtungen sind wichtig für die Ortsbestimmung, Behandlung und Begutachtung von Hirnkrankheiten. Die seelischen Einzelstörungen liefern zusammen eine Psychopathologie auf hirnpathologischer Grundlage. Im ganzen ergab sich ein in vielem neuer Bau- und Funktionsplan des Gehirns.

Die amyostatischen Unruheerscheinungen

Klinisch-kinematographische Analyse ihrer Kennzeichen und Begleiterscheinungen. Von Privat-Dozent Dr. med. **Ernst Herz**, Städtische und Universitätsklinik für Gemüts- und Nervenkrankhe, Frankfurt a. M. Mit einem Geleitwort von Prof. Dr. Karl Kleist, Frankfurt a. M. II, 182 Seiten mit 186 Abbildungen im Text. 1931. 4°. Steif broschiert RM 36.—

(Sonderdruck aus „Journal für Psychologie und Neurologie“, Band XLIII, Heft 1 und 2 Hirnpathologische Arbeiten Nr. 1 und 2)

Die Medizinische Welt: Der hier verfolgte Weg der kinematographischen Aufnahmen, z. T. mit der Zeitlupe, erlaubt es, die einzelnen Phasen einer Bewegung so aufzuklären, daß man ihre Charaktere erkennen kann. Da zeigt sich nun, daß ganz neue wichtige Erkenntnisse über Bewegungseffekt, -ablauf und -wechsel, über zeitliche Abstände und das Tempo der einzelnen Bewegung sich ergeben haben. Die Kleistsche Schule hat hier zum Aufgreifen eines ganz neuen Gebietes und seiner sorgfältigen Durcharbeitung geführt. F. H. Lewy

Beiträge zur ärztlichen Fortbildung: Die einzelnen Unruheformen werden an Hand der Laufbilder gekennzeichnet, Besonderheiten einzelner Beobachtungen hervorgehoben und schließlich aus den Mitteilungen mit anatomischen Befunden und anatomischen Feststellungen eine Orientierung über die anatomische Grundlage der im einzelnen erörterten Unruheformen gegeben. Kleist und Herz haben damit eine grundlegende Arbeit geschaffen, die um so mehr bedeutet, als sie nicht nur neue Tatsachen bringt, sondern gleichzeitig einen Weg zeigt, der ein weiteres Eindringen in hirnpathologische Zusammenhänge sichert. Ed. Gamper

Vom Lokalisationsproblem der artikulierte Sprache

Von Dr. med. et phil. **v. Niessl-Mayendorf**, a. o. Professor für Psychiatrie und Neurologie an der Universität Leipzig. VIII, 186 Seiten mit 70 Abbildungen im Text. 1930. 4°. RM 21,60

Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie: Das Buch stellt ein Glied der Untersuchungen dar, die der Verfasser über diesen Gegenstand angestellt hat. Es ist gegliedert in 7 Abschnitte, in deren erstem das Problem gestellt wird. Im zweiten wird das Wesen und die Definition der Amnesia verbalis kinästhetica besprochen, im dritten die Frage nach der Lokalisation des pathologischen Substrates der Amnesia verb. kin. dahin beantwortet, daß die zentrale Projektion der Lippen-, Zungen-, Gaumen- und Kehlkopfmuskulatur mit dem sogenannten motorischen Sprachzentrum identisch sei.

Die Werke können durch jede Buchhandlung bezogen werden

JOHANN AMBROSIOUS BARTH / VERLAG / LEIPZIG

Psychopathologie funktioneller Störungen

Von Prof. Dr. **William McDougall**. Gekürzte deutsche Ausgabe mit einem Nachwort von Hans Prinzhorn. XII, 256 Seiten. 1931. Gr.-8°. RM 13.50, geb. RM 15.12

(Aus: *William McDougall, „An Outline of Abnormal Psychology“, Auswahl übersetzt von Eva Kaiser und Hans Prinzhorn.*)

Zentralblatt für innere Medizin: Es wird in dem Werk nicht der Standpunkt des Klinikers oder des Spezialarztes vertreten, sondern mehr der eines Forschers, dem es um die ganze menschliche Natur zu tun ist. Der Autor will mit seinem Buche systematische Ordnung in ein weites und schwieriges Gebiet bringen, das bisher mehr in einzelnen Abschnitten als in seiner Gesamtheit bearbeitet worden ist. Das von hoher Warte aus geschriebene Buch hat für Internisten, Neurologen und Psychiater gleiches Interesse. Daher wird ihm eine weite Verbreitung sicher sein. Hartwich, Frankfurt a. M.

Struktur und Aufbau der biologischen Ganzheiten

Ein Beitrag zum Problem des Deszensus der Keimdrüsen der Säugetiere sowie der Tabes und der Paralyse. Von Dr. med. **Armin Müller**, Weimar.
Mit einem Geleitwort von Prof. Dr. **Hans André**, Braunschweig.

XVI, 192 Seiten. 1933. Gr.-8°. RM 9.—

Die Schrift Armin Müllers erscheint gerade zur rechten Zeit, jetzt, wo sich bei uns der Führergedanke auf allen Gebieten wieder durchsetzt. Der Verfasser zeigt, daß auch in den biologischen Ganzheiten aristokratische Prinzipien herrschen. Es gibt hier keine „Demokratie“; überall stoßen wir innerhalb der organischen Ganzheiten auf strenge hierarchische Gliederung. Diese Rangordnung prägt sich sogar topographisch deutlich den Lebewesen auf, indem alle übergeordneten Organe und Organteile die Tendenz zur Vorverlagerung oder Überlagerung zeigen. Prof. Dr. Grimpe, Leipzig

Erkrankungen der Großhirnrinde

im Lichte der Topistik, Pathoklise und Pathoarchitektonik

Von Dr. **Cécile Vogt**, Berlin und Professor Dr. **Oskar Vogt**, Berlin. 171 Seiten mit 23 Textabbildungen und einem Atlas von 112 Tafeln. 1922. 4°. geb. RM 74.—
(Bildet *Journal für Psychologie und Neurologie*, Band 28)

Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde: Das Buch enthält eine Fülle wertvoller Anregungen, die bei jeder weiteren Forschung eingehend berücksichtigt werden muß. Weigelt Anatomischer Anzeiger: Wenn auch das große Werk von Cécile und Oskar Vogt hauptsächlich der Erforschung erkrankter Großhirnrindenabschnitte dient, so bringt es doch auch ausgedehnte Beiträge zur Kenntnis der normalen Anatomie und Physiologie des menschlichen, teilweise auch des tierischen Gehirns. Der sehr schöne Atlas bringt auch 21 Bilder über die normale Architektur verschiedener Teile der Großhirnrinde beim geistig gesunden Menschen, *Cebus capucinus* und Katze.

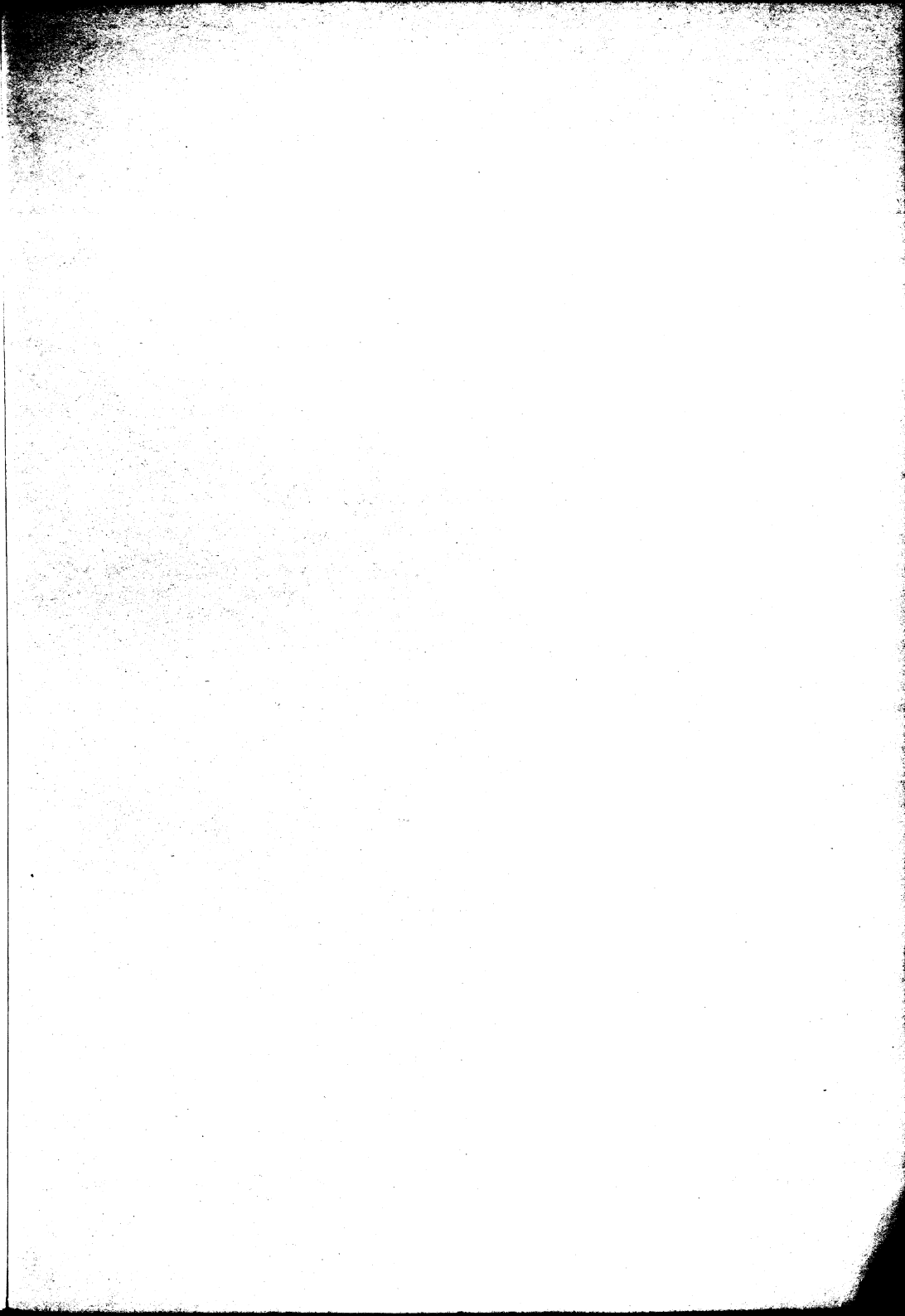
Journal für Psychologie und Neurologie

Mitteilungen aus dem Gesamtgebiet der Anatomie, Physiologie und Pathologie des Zentralnervensystems sowie der medizinischen Psychologie. Organ des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Hirnforschung, des neuro-biologischen Instituts der Universität Berlin und des Instituts für Hirnforschung Moskau. Mitgegründet von August Forel und K. Brodmann; herausgegeben von Cécile und Prof. Dr. Oskar Vogt; redigiert von Dr. Marthe Vogt. 6 Hefte, die zwanglos ausgegeben werden, bilden einen Band. 1934 erscheint Band 46. Die Berechnung erfolgt heftweise nach Umfang und Abbildungen.

Je Band RM 120.— bis höchstens RM 150.—

Die Werke können durch jede Buchhandlung bezogen werden

JOHANN AMBROSIOUS BARTH / VERLAG / LEIPZIG



Pathologische Physiologie der Wirbelsäule

Angeborene, konstitutionelle und funktionelle Veränderungen von Professor Dr. WALTHER MÜLLER

Oberarzt der Chirurgischen Klinik, Königsberg i. Pr.

VIII, 319 Seiten mit 274 Abbildung. im Text. 1932. Gr.-8°. RM 35.—, geb. RM 37.—

Prof. Dr. B. Valentin, Hannover: Müller hat uns die pathologische Physiologie der Wirbelsäule geschenkt. Wer in Zukunft über irgendeine Frage dieses Gebietes arbeiten oder sich Rat holen will, wird auf das Buch von M. als zuverlässigsten Ratgeber zurückgreifen können. Nicht nur die gesamte Weltliteratur ist mit staunenswerter Vollständigkeit bearbeitet, sondern der eigene Standpunkt des Verfassers ist stets klar herausgearbeitet. (*Klinische Wochenschrift*)

Prof. Dr. G. Hohmann, Frankfurt a. M.: Jeder Kliniker wird dieses Buch eingehend studieren müssen, um an ihm seine Befunde, Diagnosen und damit auch seine Therapie zu prüfen. Es bringt einen großen Stoff in musterhafter Durcharbeitung. (*Die Medizinische Welt*)

Stadt-Med.-Rat Dr. D. Campbell, Dresden: Der Verfasser stellt in dem vorliegenden Buche das Biologische und Funktionelle in den Vordergrund. Das verhindert ihn aber nicht, den Bedürfnissen der Praxis voll Rechnung zu tragen. Das Buch ist ein Werk für die Praxis und Klinik. Dies muß besonders betont werden. (*Zentralblatt für die gesamte Neurologie*)

Prof. Dr. W. V. Simon, Frankfurt a. M.: Der Verfasser hat mit großer Sachkenntnis den gegenwärtigen Stand der Wirbelsäulenpathologie gezeichnet. Wir müssen ihm für seine vorzügliche Arbeit dankbar sein, die noch an Wert durch ein sehr ausführliches Literaturverzeichnis gewinnt. Daß die Ausstattung, besonders die Abbildungen des Buches ganz vorzüglich sind, sei ebenfalls rühmend hervorgehoben. (*Zeitschrift für Tuberkulose*)

Lehrbuch der Röntgenkunde

Unter Mitwirkung von zahlreichen Fachgelehrten herausgegeben von Dr. med. **HERMANN RIEDER**, Universitäts-Professor in München, und Dr. phil. **JOSEF ROSENTHAL**, Dipl.-Ing. in München. Zweite, vermehrte Auflage.

Band I: IV, 769 Seiten mit 618 Abbildungen im Text, 13 schwarzen und 3 photographischen Tafeln. 1924. RM 36.45, geb. RM 39.15

Band II: IV, 1054 Seiten mit 751 Abbildungen im Text und 28 schwarzen, 2 photographischen und 2 farbigen Tafeln. 1925. RM 56.70, geb. RM 61.20

Band III: **Röntgentherapie**. IV, 865 Seiten mit 161 Abbildg. im Text, 7 schwarzen und 2 farbigen Tafeln. 1928. Gr.-8°. RM 54.—, geb. RM 58.50

Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen: Es wirkt befreiend, daß dem Standpunkte der modernen Erkenntnis und des sicher Erreichten in jedem einzelnen Kapitel von vornherein Rechnung getragen wird. Das Buch ist in seiner Gesamtanlage wie in seinen einzelnen Kapiteln so vorzüglich gelungen, daß es ein guter Ratgeber für jeden therapeutischen Röntgenologen werden wird. *Hofelder*

Dermatologische Wochenschrift: Dieses groß angelegte Werk bietet weit mehr, als man von einem Lehrbuch erwartet. Die Vollständigkeit des behandelten Stoffes, die Gründlichkeit der einzelnen Kapitel macht das Werk zu einem unentbehrlichen Berater für jeden Röntgenologen. Die souveräne Beherrschung des oft schwierigen Stoffes durch die einzelnen Autoren macht dieses Werk auch den Studierenden zugänglich. *E. Hornemann*

Die Werke können durch jede Buchhandlung bezogen werden

Johann Ambrosius Barth / Verlag / Leipzig