II. Aus der I. medicinischen Universitätsklinik in Berlin.
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. v. Leyden.)

Klinische und experimentelle Erfahrungen über die Duralinfusion.¹⁾

Von Privatdocent Dr. Paul Jacob, Assistenten der Klinik.

Wohl selten hat im Verlauf von wenigen Jahren eine neue diagnostische Methode eine so grosse Bedeutung gewonnen, wie die im Jahre 1891 von Quincke beschriebene Methode der Lumbalpunktion. Während in den ersten Jahren nach der Mittheilung Quincke's nur in einzelnen Kliniken die Lumbalpunktion ausgeführt wurde, ist dieselbe während der letzten drei oder vier Jahre fast allgemein in den Bestand des diagnostischen Armamentariums aufgenommen worden. Daher lässt sich jetzt auch ein einigermaassen abschliessendes Urtheil über den wirklichen Werth dieser Methode abgeben.

Nach den umfassenden Arbeiten einer Reihe von Autoren sowie den Vorträgen und Discussionen, welche sowohl auf dem Congress für innere Medicin wie in dem hiesigen Verein stattgefunden haben, steht der hohe diagnostische Werth der Quincke'schen Lumbalpunktion nunmehr fest, und es giebt wohl kaum einen Autor, welcher auf Grund eigener Erfahrungen denselben bestreiten möchte. Fast ebenso einstimmig lautet aber das Urtheil über die therapeutische Bedeutung dieser Methode. Ausserordentlich spärlich sind die Mittheilungen über wirkliche und vor allem dauernde Erfolge. Die hohen Erwartungen, welche man gerade in dieser Hinsicht anfangs an die Quincke'sche Lumbalpunktion gestellt hatte, haben sich zum grössten Theil nicht erfüllt.

Diese und andere Erwägungen haben mich vor nunmehr fast vier Jahren veranlasst, zu versuchen, die Quincke'sche Lumbalpunktion durch Combination mit einem anderen Verfahren zu einer therapeutisch wirksamen Methode zu gestalten. Ich unternahm zunächst bei Thieren den Versuch, unmittelbar im Anschluss an die Lumbalpunktion die Infusion von mehr oder minder grösseren Mengen von Flüssigkeiten in den Subarachnoidealraum vorzunehmen.

Zunächst galt es die Frage zu entscheiden, ob im Anschluss an derartige Infusionen irgend welche Symptome auftreten könnten, welche die vita zu gefährden im Stande wären. Auf Grund der experimentellen Arbeiten über Hirndruck, welche in den 60er bis 80er Jahren ausgeführt worden waren, erschienen derartige Bedenken wohl begründet. Bereits im Jahre 1866 hatte v. Leyden ausgedehnte Versuche über Hirndruck angestellt; ihm gebührt unstreitig das Verdienst, als Erster in systematischer Weise hierbei vorgegangen zu sein. Seine Versuchsanordnung war die, dass er Hunde trepanirte, an der betreffenden Stelle ein Stück der Dura entfernte und nunmehr in geeigneter Weise dünne Lösungen von Kochsalz oder Eiweiss unter höherem oder niederem Druck direkt in die Schädelhöhle hineintrieb. Leyden kam auf Grund seiner umfangreichen Versuche zu dem Resultat, dass bei einem bestimmten Druck, der für eine im ganzen Subarachnoidealraum verbreitete Flüssigkeit auf gleicher Höhe gehalten wird, den jeweiligen Druckhöhen genau correspondirende Symptome auftreten. Diese bestehen in Schmerzen, Alterationen des Bewusstseins bis zum Coma, Krämpfen, Erweiterung der Pupillen, Aenderungen der Pulsfrequenz (zunächst Verlangsamung, später Beschleunigung), desgleichen der Respiration.

Die von Leyden ersonnene Methode zur experimentellen Erzeugung des Hirndrucks wurde im Laufe der nächsten 10—15 Jahre von einer Reihe von Autoren, die gleichfalls über Hirndruck experimentell arbeiteten, befolgt; nur Naunyn und Schreiber modificirten das Verfahren noch in der Weise, dass sie in ihren Versuchen zum Theil die Flüssigkeit nicht von oben her durch das Trepanationsloch der Schädelhöhle, sondern von unten in den Subarachnoidealraum der Medulla spinalis hineintrieben, nachdem sie vorher an der betreffenden Stelle den Wirbelcanal eröffnet und die Dura freigelegt hatten. Sie kamen aber auch bei dieser Versuchsanordnung zu denselben Resultaten wie Leyden.

¹⁾ Nach einem am 20. November im Verein für innere Medicin gehaltenen Vortrage.

Ein zweites von der Leyden'schen Methode abweichendes Verfahren wurde von Pagenstecher angewendet; dieser injicirte bei Hunden, nachdem er deren Schädel gleichfalls trepanirt hatte, zwischen Schädel und Dura unter starkem Druck eine vorher auf ca. 50° erwärmte, aus Talg und Wachs zusammengesetzte Masse, welche nach der Injection allmählich erstarrte und dadurch einen im Schädelraum befindlichen raumbeengenden Fremdkörper darstellte. Die hiernach auftretenden Symptome unterschieden sich im wesentlichen nicht von denen, welche Leyden bei seinem Versuchsverfahren beobachtet hatte. Die Versuchsanordnung Pagenstecher's wendeten später andere Untersucher über Hirndruck häufig an.

Die Deutung für die mit dem Collectivnamen „Hirndruck“ bezeichneten Erscheinungen ist hauptsächlich durch v. Bergmann gegeben worden, welcher bereits in den 80er Jahren eine Theorie über Hirndruck aufgestellt, hat, die noch heute fast allseitig acceptirt ist. Nach v. Bergmann beruhen die Hirndruckerkrankungen hauptsächlich auf einer vermehrten Spannung des Liquor cerebrospinalis; v. Bergmann stellt die Theorie auf, dass, wenn der Druck im Liquor cerebrospinalis künstlich gesteigert wird und eine Höhe erreicht, bei welcher er dem in den Capillaren herrschenden Drucke sich nähert, bezw. denselben erreicht oder übertrifft, dadurch die Capillaren verengt, das Blut in ihnen zum Stauen gebracht und somit eine Ernährungsstörung im Gehirn bedingt wird. Auf eine Kritik dieser Theorie und auf die Angriffe, welche von verschiedenen Seiten, namentlich von Adamkiewicz hiergegen erfolgt sind, möchte ich an dieser Stelle nicht näher eingehen; ich werde diesen Punkt in einer ausführlichen, mit Herrn Dr. Weber angestellten Arbeit des Näheren berücksichtigen.

Diese auf Grund umfassender Experimente von v. Bergmann aufgestellte Theorie musste aber zunächst von Versuchen abschrecken, zu therapeutischen Zwecken eine grössere Menge von Flüssigkeit in den Subarachnoidealraum zu infundiren; immerhin glaubte ich die Berechtigung hierfür in mehreren Erwägungen zu finden. Zunächst bot sich durch die Quincke'sche Lumbalpunktion die Möglichkeit, in einfachster Weise eine bestimmte Menge des Liquor cerebrospinalis zu entfernen und an dessen Stelle die gleiche Quantität einer medicamentösen Flüssigkeit zu infundiren; zweitens aber ergaben die Versuchsergebnisse der früher über Hirndruck angestellten Arbeiten einen direkten Anhaltspunkt zur Ausführung der Duralinfusion. Verfolgt man besonders die in den Naunyn'schen und Schreiber'schen Arbeiten niedergelegten Protokolle und Curven, so zeigt sich, dass die nach den Infusionen auftretenden schweren Symptome nur dann entstanden, wenn innerhalb kurzer Zeit grössere Mengen von Flüssigkeit unter starkem Druck in den Subarachnoidealraum hineingetrieben wurden. Dagegen beobachteten Naunyn und Schreiber, dass diese Symptome fast völlig ausblieben, wenn die Flüssigkeit unter einem nur geringen Drucke allmählich in den Subarachnoidealraum infundirt wurde.

Auf diesen Erwägungen beruhten meine Versuchsanordnungen. Es handelte sich darum, zunächst im Thierexperiment zu entscheiden, ob es gelänge, nach der Entfernung einer bestimmten Quantität des Liquor cerebrospinalis die Infusion verschiedener Flüssigkeiten vorzunehmen; zweitens musste untersucht werden, ob nur die der herausgelassenen Quantität des Liquor cerebrospinalis entsprechende oder eine grössere Menge von Flüssigkeit infundirt werden könnte; drittens mussten die Resorptionsverhältnisse im Subarachnoidealraum des Gehirns und Rückenmarkes näher studirt und schliesslich noch die Frage geprüft werden, ob und in welcher Weise die verschiedenartigen Flüssigkeiten das gesunde und das erkrankte Centralnervensystem beeinflussen. Zu den Versuchen konnten naturgemäss nur grössere Thiere benutzt werden; ich wählte hierfür Hunde, Ziegen und Hammel. Die Technik der Duralinfusion habe ich bereits an anderer Stelle¹⁾ beschrieben, ich will daher hier nur das wesentlichste wiederholen (Demonstration). Ich steche mit dem zur Ausführung der Duralinfusion construirten Apparat zunächst in der gleichen Weise, wie Quincke dies vorgeschrieben hat, beim Menschen zwischen dem dritten und vierten Lumbalwirbel — bei den einzelnen Thierspecies muss man je nach den anatomischen Verhältnissen den Raum zwischen zwei anderen Wirbeln wählen — ein, ziehe den

Stachel aus dem Apparat heraus und lasse nunmehr eine bestimmte Quantität des Liquor cerebrospinalis herauslaufen; alsdann werden sämtliche drei Hähne des Apparates geschlossen. Der schräg verlaufende Schenkel des Apparates wird jetzt mit dem Gummischlauch verbunden, welcher am unteren Ende des graduirten, mit der Infusionsflüssigkeit gefüllten Rohres befestigt ist. In der früher beschriebenen Weise werden zunächst die Luftblasen aus den beiden Schenkeln des Apparates entfernt, und schliesslich wird die Infusionsflüssigkeit in den Subarachnoidealraum infundirt. Die Infusion geschieht ausserordentlich langsam. Sobald 1, höchstens 2 ccm in den Subarachnoidealraum hineingeflossen sind, wird jedesmal der untere Hahn des Apparates geschlossen und eine mehr oder minder lange Spanne Zeit gewartet, bevor abermals 1 bis 2 ccm hineingelassen werden. Um also die Infusion des gewöhnlich zur Anwendung kommenden Quantums von Flüssigkeit, d. h. 25 ccm vorzunehmen, gebraucht man im ganzen mindestens 15—20 Minuten. Ich kann gerade an dieser Stelle, bei der Beschreibung des Versuchsverfahrens, nicht eindringlich genug betonen, die Infusion in dieser langsamen Weise auszuführen, da sonst allerhand schwere und schwerste Erscheinungen auftreten können.

Die Thierversuche führte ich zum grössten Theil in Gemeinschaft mit meinen früheren Volontärassistenten, den Herren DDr. Weber und Bergell, aus; in der ausführlichen Publication werden wir die Versuchsergebnisse in Protokollen mittheilen. Ich will daher hier auf die Vorversuche, durch welche die Frage entschieden werden sollte, ob es überhaupt möglich wäre, in der geschilderten Weise Flüssigkeiten in den Subarachnoidealraum zu infundiren, nur mit wenigen Worten eingehen. Es zeigte sich im allgemeinen, dass, wenn man Hunden oder Ziegen nach der Punction von 5—15 ccm Liquor cerebrospinalis 25—50 ccm einer 0,1%igen Kochsalzlösung infundirte, keinerlei Erscheinungen danach auftraten, welche mit den als Hirndruck gedeuteten Symptomen hätten in Einklang gebracht werden können. Weder wurde Puls- und Respirationsverlangsamung während oder nach der Infusion beobachtet — im Gegentheil war in einzelnen Versuchen eine Beschleunigung der Herzaction besonders zu constatiren —, noch traten jemals Bewusstseinsstörungen oder Krämpfe bei den Versuchsthieren auf. Es musste daher ein Zweifel darüber gehegt werden, ob die Flüssigkeit überhaupt in den Subarachnoidealraum bei der Infusion gelangt wäre; zweitens wäre die Möglichkeit vorhanden gewesen, dass die infundirte Flüssigkeit innerhalb weniger Sekunden aus dem Subarachnoidealraum wieder resorbirt worden wäre und dass infolgedessen eine grössere Ansammlung derselben in dem Subarachnoidealraum, mithin auch Hirndrucksymptome nicht eintreten konnten.

Allerdings hatte bereits im Jahre 1873 Quincke Versuche in der Weise angestellt, dass er lebenden Hunden eine Zinnober-Emulsion in die Hirn- und Rückenmarkshöhle spritzte. Bei der Section fand er den Zinnober durch den ganzen Subarachnoidealraum bis zur Basis des Gehirns verbreitet, ferner an sämtlichen Hirn- und Rückenmarksnerven, sowie bisweilen noch über den Bereich der Cerebrospinalhöhle hinaus. Immerhin hielt ich es für nothwendig, eine Nachprüfung dieser Frage vorzunehmen; denn bei meinen Versuchen handelte es sich darum, zu entscheiden, in welcher Weise sich die Flüssigkeit verbreitet, wenn eine grössere Menge derselben innerhalb einer verhältnissmässig langen Zeitdauer in den Subarachnoidealraum infundirt wird.

Deshalb wurde zur Infusion eine Flüssigkeit gewählt, deren Verbreitung bis zum Gehirn hinauf leicht bei der Section nachgewiesen werden konnte. Herr Professor L. Lewin hatte die Freundlichkeit, mir einen geeigneten Farbstoff zur Verfügung zu stellen, welcher in Wasser verrieben eine ausserordentlich feine Emulsion darstellt und sich selbst bei der Alkohohlärtung vorzüglich hält. Dieser Farbstoff wurde in eine wässrige, sehr wenig concentrirte Methylenblaulösung gebracht, und die Duralinfusion dieses Gemischs bei Ziegen und Hunden vorgenommen.

Ich brauche Ihnen keine langen Auseinandersetzungen darüber zu geben, ob und wie weit sich das Gemisch während der Duralinfusion im Subarachnoidealraum verbreitet (Demonstration). Sie sehen hier an dem Präparate die Oberfläche des ganzen Rückenmarks vom untersten Lumbalmark an, woselbst die Duralinfusion vorgenommen wurde, bis hinauf zur Gehirnbasis prachtvoll blau gefärbt. (Zur Conservirung des Rückenmarks war das von Bethe angegebene Ammoniummolybdat-Verfahren angewendet worden). Ich bemerke im übrigen, dass das Präparat von einer Ziege stammt, bei

¹⁾ Paul Jacob, Duralinfusion. Berliner klinische Wochenschrift 1898, No. 21.

welcher ca. 50 ccm des Gemischs innerhalb $1\frac{1}{4}$ Stunden subarachnoideal infundiert wurden, ohne dass irgend welche Erscheinungen danach auftraten; 20 Stunden nach der Infusion wurde das Thier behufs Gewinnung des Präparats getödtet. Das Präparat liefert übrigens auch einen neuen Beweis für die bereits früher von anderen Autoren gemachte Angabe, dass zwischen Dura und Arachnoidea, am untersten Ende des Rückenmarks wenigstens, ein grösserer Raum nicht existirt; denn niemals fand sich nach der Infusion eine Spur der Farbstofflösungen in dem Subduralraum vor, sondern die Gesamtmenge war stets in den Subarachnoidealraum infundiert worden. Der für die Methode gewählte Name „Duralinfusion“ ist daher, wie ich bereits früher hervorhob, nur deshalb vorgeschlagen worden, um die lange Bezeichnung „Subarachnoidealinfusion“ zu vermeiden.

Das hier demonstrierte Präparat, wie zahlreiche andere, zeigen also deutlich, dass, wenn die Duralinfusion in dem untersten Abschnitte des Subarachnoidealraums vorgenommen wird, sich die infundirte Flüssigkeit innerhalb kurzer Zeit bis zum Cerebrum verbreitet.

Der zweite Nachweis, welcher geliefert werden musste, war der, ob die infundirte Flüssigkeit, zum Theil wenigstens, längere Zeit in dem Subarachnoidealraum verbleibt, oder ob sie schon innerhalb weniger Sekunden, bzw. Minuten vollständig resorbirt wird. Diese Frage zu entscheiden, war von grösster Wichtigkeit; denn die Duralinfusion konnte nur in dem Falle Aussicht auf einen therapeutischen Erfolg haben, wenn das in der Infusionsflüssigkeit gelöste Medikament zum Theil wenigstens längere Zeit in dem Subarachnoidealraum verweilen konnte und dadurch die Bedingungen geschaffen wurden, dass dasselbe auf die Substanz des Centralnervensystems, bzw. die erkrankte Partie direkt einzuwirken im Stande wäre. Um diesen Nachweis zu erbringen, war es nicht angängig, eine 0,1%ige oder physiologische Kochsalzlösung zu infundiren; denn es hätte der Einwand erhoben werden können, dass, wenn einige Zeit nach der Infusion einer derartigen Lösung bei der Lumbalpunktion mehr oder minder grosse Quantitäten von Flüssigkeit zurückgenommen worden wären, dieselben nicht die vorher infundirte Kochsalzlösung, sondern frisch secernirten Liquor cerebrospinalis repräsentirten.

Infolgedessen infundirten wir erstens Methylenblaulösungen. Es zeigte sich, dass mehr oder minder lange Zeit nach der Duralinfusion der Methylenblaulösung eine blau gefärbte Flüssigkeit bei der Lumbalpunktion wieder gewonnen wurde. Allerdings wich der Farbenton erheblich von dem der Stammlösung ab; schon wenige Minuten nach der Infusion hatte die infundirte Flüssigkeit einen bedeutend helleren, grünlich schimmernden Farbenton angenommen, sodass die bereits früher aufgestellte Theorie von der besonderen Affinität des Centralnervensystems für das Methylenblau auch durch diese Versuche wieder bekräftigt wird. Die allmähliche Ausscheidung des Methylenblau war durch die Grünfärbung des Urins wenige Stunden nach der Duralinfusion zu constatiren; die Grünfärbung des Urins dauerte meist 24—48 Stunden an.

Ein zweiter, ich möchte sagen eleganterer Nachweis dafür, dass die Infusionsflüssigkeit, bzw. die in ihr gelöste Substanz zum Theil wenigstens längere Zeit im Subarachnoidealraum verbleibt und letztere direkt von der Substanz des Centralnervensystems aufgenommen wird, wurde durch die chemischen Untersuchungen erbracht. Ich komme hierauf bei der Besprechung der Infusion der einzelnen medicamentösen Flüssigkeiten noch einmal zurück und möchte daher an dieser Stelle nur erwähnen, dass, wenn wir einige Stunden nach der Infusion die Lumbalpunktion vornahmen und hierauf Flüssigkeiten aus dem Subarachnoidealraum entleerten, wir in dieser auf chemischem Wege mehr oder minder beträchtliche Spuren von der in der Stammlösung enthaltenen Substanz fast immer nachweisen konnten. Das Gleiche gelang uns mit der Substanz des Centralnervensystems, wenn das Versuchsthier einige Stunden nach der Duralinfusion getödtet und die Organe sofort chemisch untersucht wurden.

Selbstverständlich lässt sich ein allgemein gültiges Gesetz bezüglich der Resorption der verschiedenen Arten von Flüssigkeiten im Subarachnoidealraum nicht aufstellen, sondern es wird je von der Natur der betreffenden Substanz abhängen, ob die Resorption aus dem Subarachnoidealraum, bzw. die Aufnahme von der Substanz des Centralnervensystems mehr oder minder

schnell erfolgt. Die osmotischen Verhältnisse spielen hierbei die grösste Rolle, und es wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein, gerade diese Frage näher zu ergründen. (Schluss folgt.)