

(Aus der Psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik der kgl. ung. Pázmány Péter Universität zu Budapest [Vorstand: Prof. *Karl Schaffer*] und aus der Prosektur des Szt. István Krankenhauses zu Budapest [Prosektor: Doz. *E. Zalka*].)

Beiträge zur Neurohistopathologie der akuten gelben Leberatrophie.

Von

T. v. Lehoczky.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. September 1932.)

Die bei der akuten gelben Leberatrophie zu beobachtenden Veränderungen des Zentralnervensystems haben bereits längere Zeit die Aufmerksamkeit der Forscher erregt. Die Literatur greift gewöhnlich auf die Mitteilung des *Herzogs Carl v. Bayern* (1877) zurück, obwohl die Verwertbarkeit seiner Befunde durch jene Angabe des Autors, daß sie „wahrscheinlich durch Phosphorvergiftung erzeugt“ sind, nicht unwesentlich eingeschränkt wird. Die Gehirnveränderungen der Phosphorvergiftung sind nämlich nicht ohne weiteres mit denen der gelben Leberatrophie zu identifizieren; dafür spricht unter anderem, daß bei der experimentellen Phosphorvergiftung — abweichend von der gelben Leberatrophie — eine stärkere Verfettung des Nervenparenchyms fehlt (*Kirschbaum*). Außerdem stammt die oben erwähnte Arbeit aus einer so frühen Zeit der Histotechnik, daß ihre Angaben schon aus diesem Grunde schwer verwertbar sind.

Nach der Publikation des *Herzogs Carl v. Bayern* trat eine längere Pause ein, bis die Arbeit *Meyers* (1921), in der hauptsächlich das klinische Bild hervorgehoben wird, einen wesentlichen Schritt vorwärts geführt hat. *Meyer* kommt auf Grund der Literaturangaben (*Klippel*, *Jacobsen*, *Burr*) wie auch seiner eigenen zwei Beobachtungen zu dem Schluß, daß es sich um eine Autointoxikationspsychose handelt, die gewöhnlich den Delirien bei Infektionskrankheiten ähnelt oder bei längerem Verlauf das Bild der Amentia darbietet. Es scheint, daß das prägnante klinische und das weniger studierte anatomische Bild die Forscher interessierte, denn nach der Mitteilung *Meyers* sind einige äußerst genaue histologische Arbeiten über diese Erkrankung erschienen. So berichten *Kirschbaum* über 3, *Spaar* und *Schob* über je 1 Fall, während die

3 Fälle von *Pollak* nur flüchtig gestreift werden. Die Beobachtungen von *Spielmeier* sind bei *Weimann* besprochen.

Ein besonderes Interesse erlangen die neueren Forschungen dadurch, daß seit der Kenntnis der *Wilson*schen Krankheit die ganze Frage in ein neues Licht gerückt ist und viele Forscher ihr auch auf experimentellem Wege näherzutreten versuchten (*Kirschbaum*, *Rapaport*, *Mahaim*). Da weiterhin das Problem noch keineswegs als abgeschlossen betrachtet werden kann, *erscheint uns die Mitteilung von 12 histologisch genauer untersuchten Fällen von akuter gelber Leberatrophie als gerechtfertigt*. Infolge der größeren Zahl der Fälle konnten auch solche Detailfragen studiert werden, die bei einer geringeren Zahl der Fälle schwer zu beantworten sind. So verweise ich z. B. auf die Ansicht *Pollak*s, nach welcher die *Alzheimerschen* atypischen Gliazellen mit der hochgradigen Funktionsstörung der Leber zusammenhängen und zu ihrem Auftreten auch eine gewisse Chronizität des Prozesses notwendig ist. *Pollak* kam zu dieser Behauptung, indem er bei 2 Fällen von Lebercarcinom im Gehirn *Alzheimersche* Gliazellen vorfand, während er diese Zellen bei 3 Fällen von gelber Leberatrophie vermißte. Da die *Alzheimersche* Glia gerade für die Diagnose der *Wilson-Pseudosklerose*-Erkrankung ausschlaggebend ist, hat die Entscheidung der Frage, ob diese von *Pollak* gemachte Annahme den tatsächlichen Verhältnissen entspricht, d. h. ob das Fehlen der atypischen Glia bei der akuten gelben Leberatrophie als eine Regelmäßigkeit betrachtet werden kann, eine besondere Bedeutung. Endlich kommt meinem Material noch dadurch ein spezielles Interesse zu, daß in einigen Fällen sowohl im Zentralnervensystem als auch in der Leber dasselbe Abbauprodukt, das Lecithinoid, nachgewiesen werden konnte.

Die *klinischen Angaben* der 12 Fälle habe ich in folgenden Tabellen zusammengestellt:

Tabelle 1.

Nr. des Falles	Alter	Anamnese	Krankheitsdauer der akuten gelben Leberatrophie
1.	41 Jahre	Lues, antiluische Kur, nach 2 Salvarsaninjektionen Durchfall, Meteorismus, Gelbsucht.	2 Wochen
2.	24 Jahre	Nach Blinddarmoperation eine Weile Wohlbefinden, dann Erbrechen, Fieber, Hinfälligkeit.	Unbestimmt
3.	44 Jahre	4 Wochen lang Icterus catarrhalis. Plötzlich Verwirrtheit, Unruhe, Erbrechen, Schlucken.	3 Tage
4.	40 Jahre	Ist in moribundem Zustand aufgenommen.	Unbekannt
5.	53 Jahre	Seit 1 Monat roter Urin, seit 18 Tagen Ikterus, Appetitlosigkeit, Brechreiz.	4 Wochen

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Nr. des Falles	Alter	Anamnese	Krankheitsdauer der akuten gelben Leberatrophie
6.	38 Jahre	Seit $\frac{1}{2}$ Jahr perniziöse Anämie. Auf Arsenkur Besserung. Seit 2 Monaten Ikterus. Antiluische Kur.	2 Monate
7.	45 Jahre	3 Wochen lang Magendruck, danach Ikterus, roter Urin, heller Stuhl.	6 Wochen
8.	33 Jahre	Seit 5 Monaten Ulcus ventriculi. Beschwerden. 3 Tage vor der Aufnahme Hämatemesis.	Unbestimmt
9.	18 Jahre	Seit 2 Wochen Beschwerden wie vom verdorbenen Magen. In der 2. Woche Ikterus.	4 Wochen
10.	53 Jahre	Seit 4 Wochen Ikterus, Urin dunkel, Stuhl grau.	4 $\frac{1}{2}$ Wochen
11.	6 Jahre	Seit 6 Wochen zunehmender Ikterus. Dunkler Urin, heller Stuhl. Dauernder Leibschmerz.	7 $\frac{1}{2}$ Wochen
12.	25 Jahre	5 Tage vorher Schüttelfrost, seit 1 Tag Ikterus, Urin dunkel, Stuhl hell.	7 Tage

Tabelle 2.

Nr.	Nervensymptome	Innere Symptome	Verlauf	Bemerkung
1.	Linker Patellarreflex auch mit Kunstgriff nicht auslösbar.	Leber mit 2 Querfinger vergrößert. Im Urin Urobilinogen und Bilirubin.	Lebervergrößerung nimmt ab. Sopor, Koma.	Im Leben nicht diagnostiziert.
2.	Nicht vorhanden.	Leber nicht vergrößert, Lebergegend empfindlich.	Explorative Laparotomie: seröser Ascites, Ovariumexstirp. re	
3.	Pupillen maximal weit, lichtstarr. Beiderseits positiver Babinski. Lebhaft Reflexe. Psychomotorische Unruhe, Benommenheit.	Ikterus, untere Lebergrenze zu tasten.	Koma, Leukocytose (14000), fieberfrei.	
4.	Nicht vorhanden.	Ikterus:	Exitus am Tage der Aufnahme.	
5.	Nicht vorhanden.	Leber 3 Querfinger unter dem Rippenbogen Ödem der Extremitäten, im Urin Bilirubin.	Nach 10 Tagen Leberdämpfung verschwunden. Am nächsten Tage bewusstlos. Fiebermax. 38,8.	

Tabelle 2 (Fortsetzung).

Nr.	Nervensymptome	Innere Symptome	Verlauf	Bemerkung
6.	2 Tage vor dem Tode hochgradige Unruhe, Verwirrtheit	Icterus, im Urin Gallenfarbstoff, Urobilinogen. Leber und Milz zu tasten.	2 Tage vor dem Tode sehr starker Ikterus, in der Lebergegend druckempfindlich.	Cirrhosis gravis hepatis post atroph. flav.
7.	Nicht vorhanden.	Leber 4 Querfinger unter dem Rippenbogen, Oberfläche uneben.	Zunehmender Ikterus, Blutbilirubin 3,70 mg, Fieber 1 Woche 39,7 (Maximum).	Klinisch nicht diagnostiziert.
8.	Nicht vorhanden.	Icterus. Leib diffus empfindlich. Leber und Milz nicht zu tasten.	Am Tage nach der Aufnahme verwirrt. Hämatemesis. Am selben Tage Exitus.	Bei der Sektion außer der Atr. fl. 2 Pylorusgeschwüre
9.	3 Tage vor dem Tode verwirrt, den Tag vorher bewußtlos.	Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen, schmerzhaft. Im Urin Bilirubin +, Urobilinog. Ø.	Zunehmender Ikterus, an den letzten 2 Tagen Fieber.	
10.	Seit 1 Woche verwirrt, später bewußtlos.	Ikterus. Im Urin Gallenfarbstoff +, Urobilinog. Ø. Leber nicht zu tasten.	Cholecystostomie. Nach 2 Tagen Exitus.	Im Leben nicht diagnostiziert.
11.	Am Tage des Todes eklampische Krämpfe.	Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen. Bilirubin im Urin stark +, Blut WaR: +.	Lumbalpunktion: hoher Druck, wasserklar, serologisch Ø. Fieber: 40,2 Max.	Path.-anat. ganz frische Atr. hep. fl.
12.	Nur am Tage des Todes unruhig und verwirrt.	Gallenblasengegend druckempfindlich. Leukocyten 8000, im Urin Gallenfarbstoff +.	Ikterus nimmt zu, Leukoc.: 22000, starkes Schlucken. Explorative Laparotomie.	Im Leben nicht diagnostiziert.

Aus diesen Tabellen geht vor allen Dingen hervor, daß bei meinen Fällen das Alter innerhalb sehr weiter Grenzen — 6—53 Jahre — schwankte. Von den 12 Fällen war die Diagnose, gelbe Leberatrophie, bei 3 Fällen im Leben nicht gestellt worden; in diesen 3 Fällen sind wegen der schweren Krankheitserscheinungen verschiedene Bauchoperationen (Cholecystostomie, Ovarienexstirpation, explorative Laparotomie) ausgeführt worden; die Diagnose ist erst bei der Sektion gestellt worden. Die Krankheit dauerte im allgemeinen einige Tage oder einige Wochen lang; in einem Falle (6) ist ein zweimonatiger Krankheitsverlauf ver-

merkt und hier steht der pathologisch-anatomische Befund mit dem klinischen Bilde im Einklang: keine frische Leberatrophie, sondern Cirrhose nach gelber Atrophie. Entsprechend der vielfachen Ätiologie der gelben Leberatrophie sind auch die anamnestischen Angaben der 12 Fälle recht verschieden. Bei den Fällen 5, 7, 9, 10, 11 und 12, also in 6 Fällen, entstand die Erkrankung ohne nachweisbare Ursache. Andererseits traten die für die gelbe Leberatrophie charakteristischen schweren klinischen Symptome beim Fall 1 anschließend an eine Salvarsaninjektion, beim Falle 3 anschließend an einen Icterus catarrhalis auf. Beim Falle 2 ist in der Anamnese eine 2 Wochen vorher durchgemachte Blinddarmoperation vermerkt, nach deren Abklingen (Patient befand sich 8 Tage lang völlig wohl) die gelbe Leberatrophie plötzlich mit Erbrechen und 39° Temperatur einsetzte. Der Fall 4 kam in moribundem Zustand zur Aufnahme; deswegen fehlen die anamnestischen und klinischen Daten. Endlich wurde beim chronisch verlaufenden Falle 6 $\frac{1}{2}$ Jahr vor dem letalen Ende eine Perniciosa festgestellt (1 880 000 rote Blutkörperchen, Aniso-Poikilocytose), die sich nach Arsenmedikation sehr schön besserte (3 190 000 rote Blutkörperchen). Nach 4 Monaten trat jedoch ein Ikterus auf, im Urin waren Gallenfarbstoff und Urobilinogen positiv, und dieser ikterische Zustand hielt bis zum Tode an. Von den klinischen Daten möchte ich die positive Diazoreaktion des Blutserums hervorheben, weiterhin, daß beim Patienten einige Wochen vor dem Tode eine anti-luische Kur eingeleitet wurde, 5 Tage nach der vierten Neosalvarsaninjektion die Verschlechterung des Zustandes eintrat und Patient nach 2 Wochen gestorben ist.

Von den internistischen Symptomen waren die Lebervergrößerung, der später eine Leberverkleinerung folgte, weiterhin der Bilirubingehalt des Urins, der Ikterus usw. fast konstant zu beobachten. Erscheinungen von seiten des Nervensystems waren spärlicher anzutreffen, die Areflexie des Falles 1 erklärt sich offenbar durch die vorangegangene Lues; beim Falle 3 sind maximal weite, jedoch reagierende Pupillen sowie beiderseits positiver Babinski, beim Falle 11 am Tage des Todes „eklamptische“ Krämpfe beobachtet worden. Nebenbei bemerkt, die krampfartigen Zuckungen und die epileptiformen Krämpfe sind lange bekannte Symptome der in Frage stehenden Erkrankung.

Psychische Erscheinungen ließen sich in jedem Falle beobachten, wenn nicht eher, dann einige Tage vor dem Tode oder am Tage des Todes. Sie bestanden hauptsächlich in psychomotorischer Unruhe, Verwirrtheit, denen bald Bewußtlosigkeit, Sopor endlich Koma folgten. Auf Grund der Krankheitsbilder ist Meyer zuzustimmen, der „von einer spezifischen Autointoxikationspsychose“ spricht, deren Wesen in einer Überschwemmung des Organismus „mit Zerfallsprodukten des Leberparenchyms“ zu erblicken ist. In jedem meiner Fälle war das Auftreten der Verwirrtheit sozusagen ein Indicator für die Schwere des Krankheitsbildes, woraus

hervorgeht, daß der Tiefe der Bewußtseinsstörung eine prognostische Bedeutung zuzusprechen ist (*Siemerling*). Die psychischen Bilder entsprechen alle finalen Delirien, die von *Meyer* bei längerem Krankheitsverlauf beschriebene Amentia kam in meinem Material nicht zur Beobachtung. In dem einzigen Falle von 2 Monate lang dauerndem Verlauf (6) traten die psychischen Erscheinungen auch nur 2 Tage vor dem Tode in Erscheinung. Auf Grund der 12 Fälle können wir daher sagen, daß das psychische Bild der akuten gelben Leberatrophie völlig den *Bonhoeffer*schen symptomatischen Psychosen entspricht. „Das Gehirn reagiert hier auf eine heftige exogene Schädigung in typischer, einförmiger Weise.“

Die *Aufzeichnungen der Sektionsprotokolle* summarisch zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei jedem Falle eine typische akute gelbe Leberatrophie festgestellt werden konnte. Die Sektion der einzelnen Fälle erfolgte in verschiedenen Stadien der Erkrankung, dadurch kamen außer ganz frische, auch ältere Fälle zur Beobachtung, ja sogar auch ein Fall, in welchem nach *Atrophia flava acuta* eine Cirrhose sich entwickelt hatte. Die Gehirnveränderungen möchte ich nicht von Fall zu Fall besprechen, denn die überwiegende Mehrzahl der Fälle bot bis in die Einzelheiten das gleiche Bild dar. Aus diesem Grunde gebe ich nur eine summarische histologische Beschreibung; abweichende Befunde werden an Ort und Stelle besonders hervorgehoben.

I. Mesodermale Veränderungen. Unter diesen herrschte die Verfettung des Endothels, die in jedem Falle anzutreffen war und jede Region des Groß- und Kleinhirns diffus betraf, vor; neben ihr traten sämtliche übrigen mesodermalen Erscheinungen zurück. Die Verfettung war von 12 Fällen in 9 hochgradig, in 2 mäßig (in den Fällen 11 und besonders in 12), (in einem Falle mußte infolge Mangels an Material auf Fettpräparate verzichtet werden). Unter der Bezeichnung *hochgradig* verstehe ich, daß fast jede Capillare der grauen Substanz mit Fettkörnchen beladen ist, ja sogar ab und zu die Endothelzellen völlig mit Fettkörnchen erfüllt sind; dasselbe gilt für die adventitiellen Elemente der größeren Gefäße. Typische Fettkörnchenzellen habe ich in den perivascularären Räumen der Gefäße nur ganz vereinzelt angetroffen, nur bei einem Falle (11) waren um die Gefäße der weißen Substanz und des Striatums etwas mehr Fettkörnchenzellen.

Die Verteilung der Gefäßwandverfettung auf die verschiedenen Regionen zeigte mit Ausnahme von 3 Fällen an sämtlichen Rinden- und auch an anderen Regionen des Gehirns die gleiche Intensität. In diesen 3 Fällen (1, 6 und 8) war der Prozeß in den vorderen Teilen des Gehirns, in der frontotemporalen Gegend, schwer, in den hinteren Teilen und im Striatum mäßiger. Wenn also ein gradueller Unterschied zwischen den einzelnen Regionen vorhanden war, ließ der Cortex eine stärkere Affektion erkennen, als die basalen Ganglien.

Die übrigen mesodermalen Veränderungen sind nicht konstant, d. h. sie sind nicht bei jedem Falle anzutreffen. Noch verhältnismäßig am konstantesten war die mäßige faserige Verdickung der weichen Gehirnhüllen, die sich jedoch dadurch ausgezeichnet hat, daß sie sich meistens auf die frontale Gegend (beim Falle 10 auch auf die temporale) beschränkte und nur stellenweise vorhanden war. Weiterhin findet sich ziemlich häufig eine mäßige oder nur angedeutete Infiltration der weichen Gehirnhüllen ebenfalls eher an den vorderen Hirnteilen, aber auch

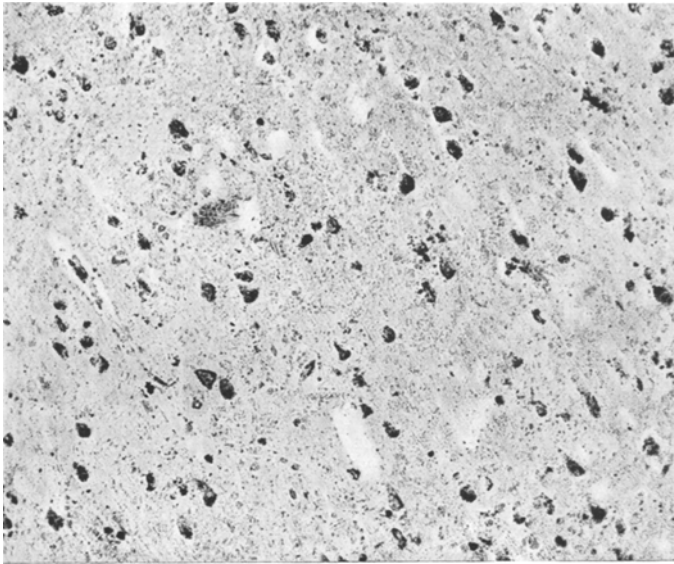


Abb. 1. Fall 5. Area temp. sup. Sudan-Hämatoxylin. Nervenzellverfettung. Auch in den Gliazellen und den adventitiellen Elementen viel Fett.

hier nur vereinzelt, z. B. in den Furchentiefen. In 2 Fällen (7, 8) wies der mäßige, jedoch deutliche infiltrative Prozeß diffuse Verbreitung auf. Die infiltrativen Elemente bestehen im allgemeinen aus Lymphocyten, weniger aus Wanderzellen, sehr vereinzelt auch aus Plasmazellen. Sonstige Veränderungen waren: stellenweise hyaline Degeneration und Bindegewebsvermehrung der Piagefäße. Derartige Gefäße sind ein andermal auch im Nervenparenchym zu sehen (so beim Falle 1 im Ammons-horn und im N. caudatus, beim Falle 5 und 10 subependymär und im Pallidum). Hie und da fanden sich um einzelne Gefäße des Nervengewebes sich auf die perivaskuläre Räume beschränkende Blutungen (im Cortex bei den Fällen 4 und 6, selten auch um subependymäre Gefäße), oder auch ganz vereinzelt infiltrative Elemente, auch dies hauptsächlich in der weißen Substanz (beim Falle 10 um Striatumgefäße). In der Mehrzahl der Fälle fehlten aber Blutungen oder Infiltrationen vollkommen.

II. Ektodermale Veränderungen. A. Die Nervenzellen ließen an Fettbildern (Sudan III) auffallende und fast konstante Veränderungen erkennen; es fehlte nämlich von den 12 Fällen nur im Falle 11 die Nervenzellverfettung des Cortex, sonst war sie immer vorhanden, und zwar bei 9 Fällen in schwerer, bei 2 Fällen (9 und 10) in mäßigerer Form. Die Abb. 1 zeigt ein schönes Beispiel der schweren Nervenzellverfettung, wo wir auch sehen, daß sämtliche Nervenzellen birnenförmig geschwollen und mit Fettkörnchen vollgepfropft sind, ihre Kerne zur Seite gedrängt usw. Die Ausbreitung der Verfettung zeigt einen diffusen Charakter, sie ist sowohl im Cortex als auch in den basalen Ganglien anzutreffen; im Kleinhirn sind sogar die lipophoben *Purkinje*-Zellen mit feinen Fettkörnchen bestäubt (Fälle 1, 2, 3, 4). Daneben gibt es aber auch lokale Unterschiede, die sich mit auffallender Regelmäßigkeit wiederholen. So ist die Nervenzellverfettung im allgemeinen am schwersten in den vorderen Teilen des Großhirns, in den Regionen des Front. conv. bas. temp. Hierzu ist in den meisten Fällen auch das Ammonshorn zu rechnen (hauptsächlich der Gyrus dentatus, der *Sommersche* Sektor). Eine Ausnahme stellt nur der Fall 8 dar, bei welchem die Nervenzellen des Ammonshorns nur spurenweise Fett enthielten, was um so auffallender ist, als die vorderen Gehirnteile ebenso schwere Verfettung zeigten, wie in anderen Fällen. Bei der Aufzeichnung der Fettkarte gaben wir freilich auf das Ammonshorn — als ein zur Verfettung im allgemeinen sehr stark neigendes Gebiet — nicht besonders acht. Andererseits ist sehr wichtig, daß die Nervenzellverfettung in der zentralen Gegend geringgradiger (Fälle 4, 6) und in der occipitalen Gegend entweder gar nicht (3, 4) oder nur spurenweise (1, 4, 5, 6, 8) zu beobachten ist. *Der lokale Unterschied in der Nervenzellverfettung des Cortex besteht also darin, daß die Intensität des Prozesses von vorne nach hinten deutlich abnimmt.*

Die Beurteilung der Nervenzellverfettung des Striatum wird dadurch erschwert, daß die kleinen und die großen Nervenzellen sich häufig nicht gleichmäßig an der Verfettung beteiligen. So ist bei den Fällen 2, 3, 4 in den großen Nervenzellen viel, in den kleinen sehr wenig Fett, oder bei den Fällen 6 und 8 in den großen Nervenzellen wenig, in den kleinen gar kein Fett. In diesen Fällen mußte also der Grad der Verfettung unter Berücksichtigung des Unterschiedes zwischen beiden Zellarten festgestellt werden. *Die Verfettung des Striatum steht in der Mitte zwischen frontaler und occipitaler Gegend.* Unter meinen Fällen befand sich nur einer, in welchem der Grad der Verfettung des Putamen denjenigen des Cortex erreichte (6), aber in keinem überschritt er diesen Grad. Im Pallidum enthalten die Nervenzellen entweder gar kein oder nur wenig Fett, im Thalamus reichlich, jedoch weniger als im Striatum, im Nucleus ruber ebenfalls reichlich, in der Substantia nigra gar kein Fett.

An *Nissl*-Bildern sind zwei Veränderungen am konstantesten vorhanden: *die kleinen herdförmigen Nervenzellausfälle des Cortex* und *die*

verschiedenen Erkrankungen der Nervenzellen. Erstere finden sich am häufigsten in den 3. und 5. Rindenschichten, doch kommt es vor, daß der Herd sich von der 3. auch in die 4. Schicht fortsetzt und in einzelnen Fällen auch in den Schichten 5 und 6 zu sehen ist. Die Abb. 2 zeigt einen zellfreien Herd, der in der 5. Schicht der Area front. agranul. sitzt. Ein Teil der Herde ist in der Umgebung von Gefäßen, doch ist ein konstantes Verhältnis zu den Gefäßen nicht festzustellen; die Herde sind nicht immer scharf umschrieben und in ihrem Gebiete sind häufig Zellschatten-

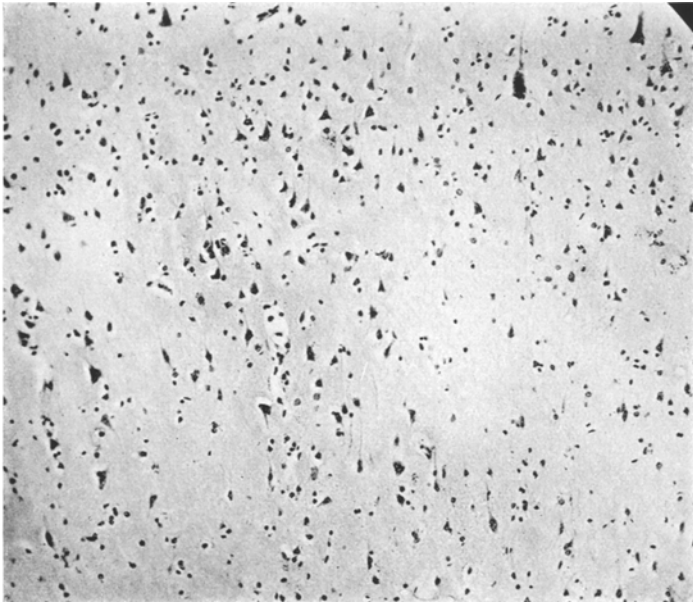


Abb. 2. Fall 6. Area front. agran. Alkohol-Toluidinblau. Lichtung in der 5. Schicht.

bildungen zu finden. Es zeigt sich keine Gliavermehrung. Die Herde ließen sich am häufigsten in der frontotemporalen Gegend beobachten, ziemlich häufig kamen sie auch in der zentralen und in der occipitalen zur Sicht. In den basalen Ganglien konnte ich keinen auffallenderen herdförmigen Nervenzellausfällen begegnen.

Die Nervenzellen weisen in der Mehrzahl der Fälle — den Fettpräparaten entsprechend — das Bild der „wabigen Zellerkrankung“ auf, es konnte aber auch deutliche vacuoläre Degeneration und staubförmiger Zerfall der *Nissl*-Substanz angetroffen werden. Die Nervenzellkerne sind dunkel gefärbt und sehr häufig sind auch Zellschattenbildungen zu sehen. In einzelnen Fällen kommen auch atrophische Exemplare vor. Weiterhin findet sich mehr oder weniger ausgeprägt in jedem Falle das Bild der *Nissl*-schen „schweren“ Zellerkrankung, während aber diese

bei 11 Fällen nur zerstreut zu finden war, ließ sie sich bei einem Falle (11) sozusagen in jeder Zelle des Zentralnervensystems feststellen. Sehr interessant erscheint, daß gerade bei diesem Falle die Nervenzellen nicht einmal spurenweise Fett enthielten, was sich eben dadurch erklärt, daß der Krankheitsprozeß generell in eine andere Gruppe gehörige histologische Veränderungen zustande gebracht hat. Ein weiteres Interesse verdient der Umstand, daß, abgesehen von der occipitalen Gegend, wo der Prozeß etwas weniger ausgeprägt war, sämtliche übrigen Regionen ungefähr das

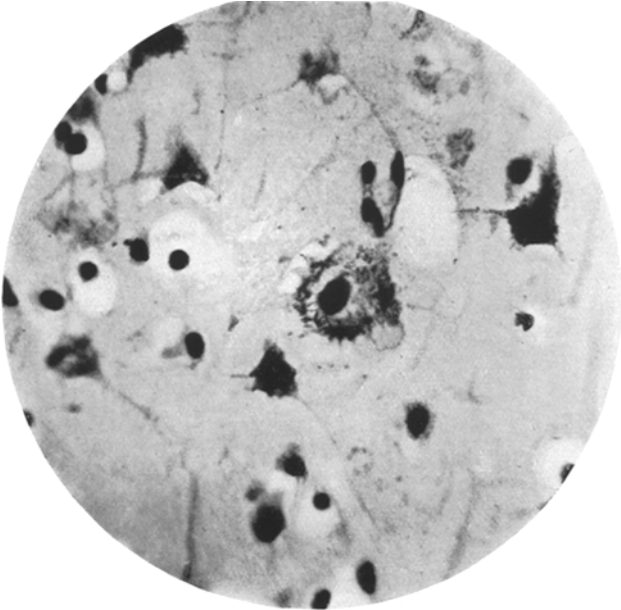


Abb. 3. Fall 11. Area front. agran. Alkohol-Toluidinblau. „Schwere Zellerkrankung“ in der Lamina ganglion.

nämliche Bild ergaben: dunklen Kern (Abb. 3), geschwollenen Zelleib, der kleine, feine blaue Ringelchen enthielt und häufig Neuronophagie (Abb. 4). Dieser Fall ist also völlig alleinstehend, da hier nicht die Nervenzellverfettung, sondern die schwere Zellerkrankung das histologische Bild beherrschte.

An *Bielschowsky*-Bildern ist die „silberkörnige Degeneration“ (*Schaffer*) der Nervenzellen ein häufiger Befund. Dies ist meistens dadurch charakterisiert, daß der Nervenzelleib birnenförmig anschwillt und an Stelle der intracellulären Fibrillen feine oder gröbere Silberkörnchen erscheinen. In den apikalen Dendriten findet sich oft noch eine intakte fibrilläre Struktur.

Betreffs der lokalisatorischen Verhältnisse der an *Nissl*- und *Bielschowsky*-Bildern zum Vorschein kommenden pathologischen Verände-

rungen der Nervenzellen fällt auch hier zunächst der diffuse Charakter derselben auf. Regionale Unterschiede zeigen sich in der Intensität der Veränderungen teils in dem Sinne, daß unter den kranken auch normale *Nissl*- und Fibrillen-Struktur aufweisende Zellen vorkommen (so in der zentralen Gegend die großen Pyramiden und vor allem die *Betz*-schen Zellen), teils auch darin, daß die Schwere der Veränderungen in den einzelnen Gebieten gewissen Schwankungen unterworfen ist. So findet sich z. B. in der occipitalen Gegend ebenfalls der körnige Zer-

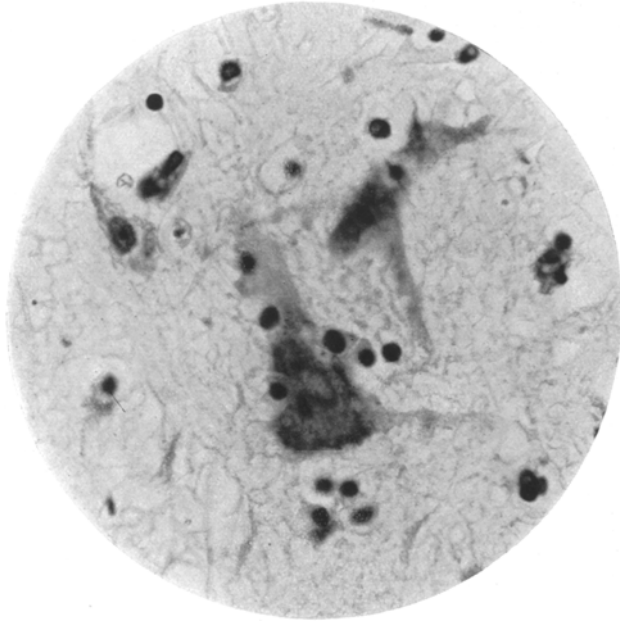


Abb. 4. Fall 11. Area praecentr. gigantopyramid. Alkohol-Toluidinblau. Ölimmersion. Neuronophagie in der Schicht 5.

fall der *Nissl*-Substanz und der fibrillären Struktur, doch in einer weniger ausgeprägten Form. Dasselbe gilt auch für das Striatum, dessen kleine und große Zellen die nämlichen Veränderungen, gleichfalls weniger deutlich erkennen lassen.

B. *Die Gliazellen* enthalten an Fettbildern (Sudan III) mit Ausnahme eines Falles (11) an sämtlichen Stellen des Gehirns feine Fettkörnchen. Der Fall 11 verhielt sich also nicht nur bezüglich der Fettspeicherung der Nervenzellen, sondern auch der der Gliazellen negativ. Von der Verfettung der Glia kann ganz allgemein gesagt werden, daß diese in jeder Region des Cortex gleichmäßig und diffus in Erscheinung tritt, also sowohl in den frontalen als auch in den zentralen und in den occipitalen Gegenden. Das morphologische Bild der Verfettung zeigte gewöhnlich an einer Seite des runden Gliakerns ein aus feinen Fetttröpfchen

gebildetes Häufchen. Eine Ausnahme stellt nur die Randglia des Cortex dar, die an einzelnen Stellen (hauptsächlich in den Furchentiefen) vermehrt und dabei so reichlich mit Fett beladen ist, daß die einzelnen Gliafortsätze (besonders die der Mikroglia) gut sichtbar werden. Ich hebe noch hervor, daß die Glia des Striatum bei den Fällen 1, 2, 4 und 6 mehr Fett enthielt, als die der am stärksten lädierten Gebiete des Gehirns (also die vorderen Gehirnteile); auf Grund der Fettbilder waren die einzelnen Gliaarten voneinander gut zu unterscheiden.

Mit der diffusen Verfettung der Glia steht ihre allgemein zu beobachtende *Inaktivität* im Einklang. Dieser Umstand kommt in folgenden Momenten zum Ausdruck: 1. durch das Fehlen einer Gliavermehrung an den Stellen der herdförmigen Nervenzellausfälle; 2. durch die Seltenheit der Neuronophagie mit Ausnahme eines Falles; in 2 Fällen war gar keine Neuronophagie zu sehen, in 8 nur ganz vereinzelt, in einem weiteren war sie in der Rinde etwas häufiger, doch konnten im Striatum nur „Umklammerungen“ um einige große Zellen gefunden werden. Bei dem Ausnahmefall (11) kam — wie oben erwähnt — die Neuronophagie häufig und diffus verbreitet zur Beobachtung (Abb. 4). Von den umschriebenen Gliavermehrungen konnten drei Arten angetroffen werden: 1. in 4 Fällen an den Randgebieten der Rinde plasmatische bzw. faserige Gliavermehrung; 2. Proliferation der *Bergmannschen* Kleinhirnelemente und zuweilen der Gliazellen der Molekularis; 3. in der weißen Substanz der zentralen Gegend des Falles 1 deutliche Gliakernreihen um einige Gefäße herum. Ad 1. und 2. möchte ich bemerken, daß die Gliaelemente reichlich Fett enthielten, ad 3. daß in den übrigen Fällen — obwohl ich jeden Fall mit eigens darauf gerichteter Aufmerksamkeit geprüft habe — keine Gefäßumscheidungen angetroffen werden konnten.

Die *Cajalschen* Gliabilder änderten sich von Fall zu Fall. Als gemeinsame Erscheinung erwähne ich, daß um die Gefäße herum, besonders in der grauen Substanz der Rinde, häufig eine breite Aufhellungszone zu sehen war, als Zeichen eines perivaskulären Unterganges der Glia. In der weißen Substanz sind zuweilen hypertrophische Elemente, ein andermal (Fall 9) findet sich grobkörniger Zerfall (s. Abb. 5). Interessant erscheint, daß beim letzteren Falle in der grauen Substanz verhältnismäßig intakte *Cajal*-Glia sich beobachten ließ, was auch wegen des sonst schweren Rindenprozesses (Verfettung) auffallend ist (s. Abb. 6). Zur Vollständigkeit des Gliabildes sei noch erwähnt, daß an *Penfield*-Präparaten wurstartige knötige Schwellungen und lokale kugelförmige Blähungen der Mikrogliaäste mit Vakuolenbildungen und Ausfressungen zum Vorschein kamen.

C. *Die Markscheiden an Spielmeyer-Bildern*: in einem Teil der Fälle (2, 3, 5, 11) war die Radiär- und Interradiärfaserung verarmt, besonders an den vorderen Gehirnteilen. Ein deutlicher herdförmiger Ausfall fand sich weder in der Rinde noch in den basalen Ganglien. Von den feineren

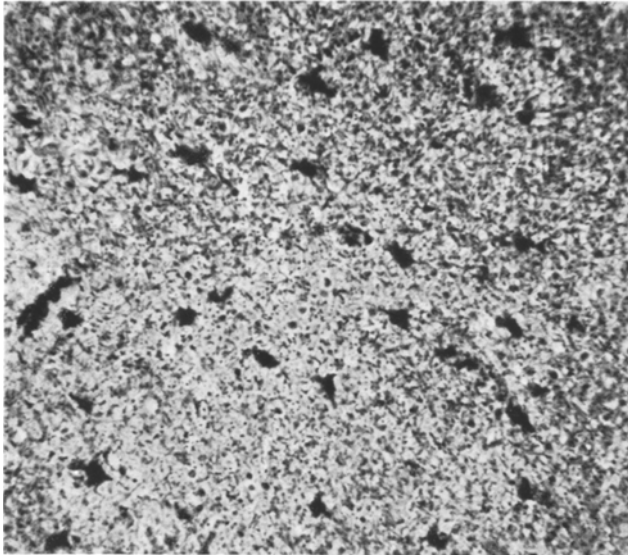


Abb. 5. Fall 9. Area temp. sup. Grobkörnige Clasmotodendrose in der weißen Substanz. *Cajal-Goldimpregnation.*

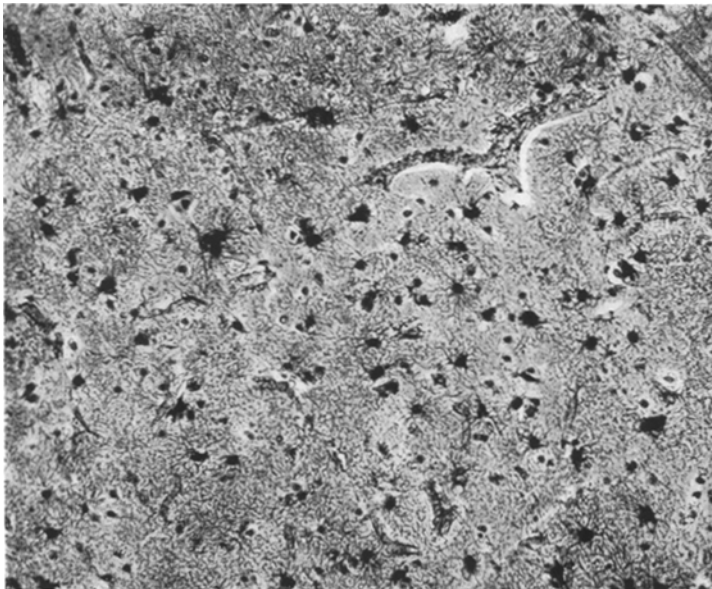


Abb. 6. Fall 10. Area gyri recti. *Cajal-Goldimpregnation.* Siehe Text.

Veränderungen war die Markblähung die häufigste, und zwar bei allen Fällen im Striatum zonale, an den supraradiären, interradiären und

radiären Faserungen dagegen nur vereinzelt (s. Abb. 7). Die Blähungen waren oft vakuolisiert, ein anderes Mal zeigten sich in ihnen Myelinkügelchen. Vereinzelt fanden sich knötige Schwellungen und Ausfresungen. In den Fällen 1, 2 und 4 kam auch ein beginnender Markzerfall vor. Alle diese Veränderungen waren diffus zu beobachten, sie ließen



Abb. 7. Fall 5. Gyrus front. I. Markblähungen der interradiären Markfasern.
Spielmeyers Markfärbung.

sich an verschiedenen Stellen der Rinde und des Striatums gleichsam feststellen.

I.

Der *allgemeine histologische Charakter* der 12 Fälle von akuter gelber Leberatrophie soll — mit Berücksichtigung der die anatomische Strukturanalyse von organischen Gehirnerkrankungen betreffenden Feststellungen *K. Schaffers* — im folgenden ausgeführt werden.

Dem Typ nach sind die Veränderungen ekto-mesodermalen Charakters. Die ektodermale Komponente wird durch die schwere und diffuse Erkrankung der neuronalen sowie der neuroglösen Elemente, die mesodermale durch die ebenfalls diffus verbreitete Gefäßwandverfettung dargestellt. Von den mesodermalen Veränderungen können die leichten Meningitiden, die hyaline Gefäßwanddegenerationen, die kleinen Blutungen usw. keine allgemein pathologische Bedeutung beanspruchen. Dem Strukturbilde nach sind die ektodermalen Veränderungen ekto-

dermotrop (*Schaffer*), was vor allem durch die diffuse Erkrankung des mesodermalen Gefäßsystems bewiesen wird und was schon allein eine Abgrenzung den Veränderungen ektodermogenen Typs gegenüber gestattet. Da weiterhin die Ektodermogenie eine inhärente Erkrankung der abiotrophischen Nervenelemente, die Ektodermotropie andererseits eine auf exogene Noxen zustandegekommene Schädigung derselben (*Schaffer*) bildet, geht bereits aus obiger histopathologischer Analyse hervor, daß es sich in meinen Fällen um durch exogene Läsion hervorgerufene Gehirnschädigungen handelt. Diese exogene Noxe ist das supponierte Hepatotoxin, das bei der gelben Leberatrophie auf dem Wege des Gefäßsystems in das Gehirn gelangt, wie aus der schweren diffusen Erkrankung der Gefäße hervorgeht. Da die ektodermalen Veränderungen im Vordergrund der Erkrankung stehen und die mesodermalen nicht entzündlicher, sondern degenerativer Natur (Gefäßwandverfettung) sind, möchte ich die Stelle der Gehirnveränderungen der gelben Leberatrophie in der Schafferschen Gruppierung so bestimmen, daß es sich um eine ektodermotrop-mesodermale Kombination handelt, „woselbst die degenerativ-ektodermotrope Komponente die mesodermale Komponente überragt“ (*Schaffer*).

Unter den Literaturangaben sind die histologischen Untersuchungen von *Kelly-Burr*, *Herzog Karl v. Bayern* und *Meyer* viel zu wenig ausführlich, um sie für eine genaue Charakterisierung des pathologischen Prozesses in Anspruch nehmen zu können, so daß strenggenommen die 3 Fälle *Kirschbaums* als der Ausgangspunkt der einschlägigen Untersuchungen zu betrachten sind. *Kirschbaum* fand im Nervenparenchym ebenfalls einen diffusen, rein degenerativen Prozeß, „der mit Befunden, wie sie bei den verschiedensten Vergiftungen, Autointoxikationen, infektiösen Delirien usw. zustande kommen, große Ähnlichkeit hat“. Das Wesen des degenerativen Prozesses erblickt er gleichfalls in einer akuten Nervenzellveränderung, hauptsächlich Verfettung, die mit einer nicht entzündlichen, degenerativen Gefäßveränderung Hand in Hand geht. Es wurde also bereits von *Kirschbaum* auf jene wesentlichen Züge des pathologischen Prozesses hingewiesen, die ich oben geschildert habe. Auch *Spaar* sah in einem Falle einen rein degenerativen Parenchymprozeß, da er aber über Fettfärbung nichts berichtet, kann ich seine Untersuchungen nur im ganz allgemeinen verwerten. *Schob* beobachtete ebenfalls deutliche Fettspeicherung in den Nerven-, Glia- und adventitiellen Zellen.

Ich muß allerdings bemerken, daß der diffuse Parenchymprozeß bei mir nicht in allen Fällen von gleicher Art war, denn im Falle 11 war die Verfettung der Nervenzellen nicht einmal spurenweise nachweisbar, anstatt dieser fand ich das Bild der ebenfalls diffus verbreiteten „schweren Zellveränderung“. Zu diesem histologischen Bilde gehört selbstverständlich auch eine gewisse Aktivität von seiten der Glia, was bei meinem Falle dadurch zum Ausdruck kam, daß — abweichend von den übrigen Fällen —

häufig Neuronophagien zu sehen waren (Abb. 4), ja, es ließen sich sogar Körnchenzellbildungen nachweisen. Warum in diesem Falle die übrigens so sehr vorherrschende Verfettung fehlte, läßt sich nicht ohne weiteres sagen. Klinisch ist nur das verhältnismäßig jugendliche Alter der Patientin (6 Jahre) auffallend, pathologisch-anatomisch nur der wichtige Umstand, daß dieser Fall das Bild einer ganz frischen Atrophia flava darbot. Es ist möglich, daß diese beiden Momente zusammen zur Verursachung des abweichenden histologischen Bildes beigetragen haben. Jedenfalls kann aus dieser Ausnahme soviel gefolgert werden, daß — so sehr auch die parenchymatöse Fettdegeneration für die histopathologischen Gehirnveränderungen der gelben Leberatrophie charakteristisch sein mögen — ausnahmsweise auch Veränderungen ganz anderen Typs, jedoch ebenfalls diffus verbreitet, vorkommen können.

Die diffuse Ausbreitung des Prozesses ist von prinzipieller Bedeutung, denn aus diesem Grunde kann selbstverständlich — zum mindesten für die gelbe Leberatrophie — ein engerer Zusammenhang zwischen Leber und basalen Ganglien nicht angenommen werden. Auch Kirschbaum kam zum selben Schluß, da nach ihm die diffusen Veränderungen in erster Linie die Großhirnrinde und erst dann die basalen Ganglien betreffen: „Von einem ausschließlichen oder auch nur vorzüglichen Befallen-sein des Striatum und Pallidum kann jedoch keine Rede sein.“ Nach Spaar sind der Schwere nach: zuerst der Cortex, dann die basalen Ganglien und zuletzt das Kleinhirn befallen.

Die große Zahl meiner Fälle ermöglichte die Feststellung von derartigen regionalen Unterschieden, die bei einem geringeren Material nicht zum Ausdruck kommen können. Dies erscheint mir aus dem Grunde als wichtig, weil die Zusammenstellung der Verschiedenheiten wiederum zur Klärung ihrer Entstehung beigetragen hat. Die Unterschiede fielen beim Vergleich der Fettkarten der einzelnen Fälle auf. Es fand sich nämlich, daß die Nervenzellverfettung der Großhirnrinde sich am schwersten in der frontalen Gegend zeigte, sie war mäßiger in der zentralen Region und am leichtesten in den occipitalen Areae; weiterhin zeigte sich, daß die Nervenzellverfettung des Striatum eine mittlere Stelle zwischen den frontalen und den occipitalen Rindenregionen einnimmt. Der Reihe nach kommt nach dem Striatum der Thalamus, während der Prozeß im Pallidum sehr leicht ist und in der Substantia nigra keine Spuren einer Verfettung nachzuweisen sind. Wenn wir nach dem Grund dieser regionalen Unterschiede forschen, so muß vor allem vor Augen gehalten werden, daß es sich bei den fraglichen Fällen um eine durch die Blutbahn in den Organismus gelangende Noxe handelt, daß also von vornherein die Möglichkeit ausgeschaltet werden kann, daß die Schädlichkeit nicht gleichmäßig auf das Nervenparenchym eingewirkt hätte. Dafür spricht übrigens auch die fettige Degeneration der Gefäßwände, die eben dadurch charakterisiert war, daß sie in der

Mehrzahl der Fälle nicht nur diffus verbreitet erschien, sondern auch in dem Grad der Schwere keine wesentlichen Unterschiede aufwies. Diese einander scharf gegenüberstehenden Befunde: *die völlig diffuse Verfettung der Gefäße und die regionenweise verschieden intensive Verfettung der Nervenzellen* deutet darauf hin, daß der Grund dieser Unterschiede im Nervenparenchym selbst zu suchen sein muß.

Eine Analogie mit den oben besprochenen Unterschieden fand ich in den Feststellungen *Schaffers* bei einem Falle von cerebellarer Heredodegeneration. Hierbei hat *Schaffer* gezeigt, daß die sensiblen und motorischen Projektionen völlig erhalten, „hingegen alle Assoziationssysteme der Großhirnhemisphären schwer degeneriert waren“. Dasselbe konnte *Schaffer* betreffs der Nervenzellen beobachten bei denen „... ebenso ein verschiedenes Degenerationstempo nach territoriellem Prinzip“ nachzuweisen war. Seine interessanten Befunde erklärt *Schaffer* folgendermaßen: „Die relative Verschonung der motorisch-sensiblen Rindenfelder stellen wir uns so vor, daß diese als resistenter Gebiete der Degeneration später erliegen.“ Betrachten wir nun meine Befunde, so fällt gleichfalls die verhältnismäßig schwere Läsion der frontalen, also assoziativen Region und die relative Verschontheit der zentralen Gegend auf. Bei letzterer hebe ich die Intaktheit oder annähernde Intaktheit der *Betz*-Zellen besonders hervor (normale *Nissl*- und fibrilläre Struktur in den Fällen 3—11). Beachten wir ferner, daß in meinen Fällen die Untersuchung der occipitalen Gegend sich immer auf die Calcarinaregion beschränkte, die eine eminent sensorielle Region ist, so erscheint die geringgradige Läsion der occipitalen Gegend auf Grund der Analogie des *Schafferschen* Falles als völlig verständlich. Das Bild wird noch dadurch ergänzt, daß in der nicht sensomotorischen parietalen Gegend gelegentlich (Fälle 4, 7, 8) genau so schwere Verfettung zu sehen war wie in der frontalen, andererseits in der hinteren temporalen Region (sensorisch) ein verhältnismäßig leichter Prozeß zu beobachten war. Mäßigere Läsion zeigte auch das Striatum, das als onto-phylogenetisch altes Gebiet einer auf das Hirn diffus einwirkenden Noxe gegenüber größere Resistenz aufweisen konnte. Dies wäre also eine Erklärung dafür, weshalb die Schwere der Striatumveränderungen nach der der Frontalregion kommt. Freilich läßt sich nicht sagen, warum in dieser Reihenfolge das Striatum zwischen der assoziativen (frontalen) und der sensorischen (occipitalen) Gegenden eine Mittelstellung einnimmt. Es ist möglich, daß hierbei auch die Neigung der einzelnen Regionen zur Verfettung eine Rolle zu spielen vermag. Zusammenfassend: *Wir glauben die lokalen Unterschiede der Nervenzellverfettung des Gehirns bei der gelben Leberatrophie dadurch zu erklären, daß die verschiedenen Regionen des Gehirns einer auf das Zentralnervensystem universell einwirkenden exogenen Noxe (Hepatotoxin) gegenüber in der phylogenetischen Reihe geringere bzw. größere Resistenz aufweisen können.*

Diese Erklärung kann ich noch mit einer wichtigen histologischen Angabe unterstützen. Betrachten wir nämlich in meinen Fällen die vergleichende Fettkarte der Nervenzellen mit derjenigen der Glia, so finden sich an zwei Stellen auffallende Abweichungen, das ist in der Occipitalgegend und im Striatum. Die Glia zeigte an diesen Stellen etwa gleichstarke Verfettung, wie in der Frontalregion, während in den Nervenzellen kaum eine oder überhaupt keine Fettdegeneration nachzuweisen war. Die Bedeutung dieses Gegensatzes erhellt daraus, daß ich ihn von 8 schwere Verfettung aufweisenden Fällen in 7 sehr deutlich beobachten konnte. In dem übrigbleibenden einen Falle fand sich sowohl in der Occipitalgegend als auch im Striatum auch in der Glia nur spurenweise Fett vor, so daß also hier gegenüber den ähnlich schweren Veränderungen der Nervenzellen kein Unterschied zu erkennen war. Dieser Gegensatz zwischen der Schwere der Nervenzell- und der Gliaverfettung erklärt sich dadurch, daß der Glia als Stütz-, Abräum- und Ernährungselement (*Schaffer*) des Zentralnervensystems keine regionenweise sich ändernde funktionelle Bedeutung zukommt. So erscheint es auch als durchaus verständlich, daß die Glia, da sie an sämtlichen Stellen des Zentralnervensystems im wesentlichen gleichwertige Funktion ausübt und auch entwicklungsgeschichtlich gleichwertig ist, auf eine diffus einwirkende Noxe diffus reagiert und auch in solchen Gebieten lädiert ist, in denen die neuronalen Elemente nicht oder nur wenig erkrankt sind. Wir sehen also, daß sich sämtliche Auffälligkeiten des histologischen Bildes einheitlich erklären lassen.

Nach der allgemeinen histologischen Charakterisierung möchte ich im folgenden einige *histologische Details* besprechen.

Die Lichtungen der Rinde. Diese wurden von *Kirschbaum* in allen 3 seiner Fälle beobachtet und zwar hauptsächlich in den 3. und 5. corticalen Schichten. Bei *Spaar* kamen unregelmäßige Nervenzellausfälle in den tieferen Schichten vor, *Schob* fand diffuse Nervenzellausfälle. Da ich Lichtungen in sämtlichen meiner Fälle begegnete, sind diese für die *Nissl*-Bilder der gelben Leberatrophy als charakteristisch zu betrachten. Dies kann um so mehr behauptet werden, da sie sogar in dem einen verfettungsfreien Fall (11) einen sehr häufigen Befund darstellten. Die Herde sah auch ich in den 3. und 5. Rindenschichten, doch waren sie auch in den 4. und 6. Schichten festzustellen. Die Prädisposition der 3. und 5. Schicht erklärt sich durch die auch sonst zu beobachtende Empfindlichkeit derselben. Die Häufigkeit dieser pathologischen Veränderung wird auf Grund der schweren und diffusen Nervenzellveränderungen ohne weiteres verständlich. Die Herde traf ich zum Teil in der Umgebung von Gefäßen, doch war dieses Verhalten durchaus keine regelmäßige Erscheinung. In einem Falle von *Spaar* hing der große Teil der Herde mit Capillaren zusammen, auch bei *Kirschbaum* verfolgten die Herde zum Teil den Verlauf der kleinen Gefäße (besonders

im Falle 1). Die Lichtungen kamen bei meinen Fällen am häufigsten an jenen Stellen zum Vorschein, die auch sonst die schwersten Läsionen aufwiesen (die vorderen Teile des Gehirns), doch ließen sie sich auch in den occipitalen und zentralen Regionen beobachten, freilich in leichter Form und auch seltener. In einigen Fällen und Regionen sind sie so häufig, daß durch sie auch die Architektur der Rinde gestört wird. In den basalen Ganglien traf ich auffallendere herdförmige Zellausfälle nicht an, was schon an sich eine im Verhältnis zur Rinde leichtere Läsion dieser Gehirnteile beweist.

Die Inaktivität der Glia. Diese ist in 11 Fällen meines Untersuchungsmaterials unzweifelhaft festzustellen und kommt in dem Ausbleiben der protoplasmatischen, faserigen und Ersatzgliawucherung, weiterhin in dem Fehlen von gliogenen Körnchenzellen und von Neuronophagien zum Ausdruck. Ihr histologischer Grund ist offenbar die diffus verbreitete Verfettung, d. h. die „Eigenerkrankung“ (*Schaffer*) der Glia, demzufolge die Glia im wahren Sinne des Wortes gelähmt wurde. Diese Erklärung wird dadurch erhärtet, daß das Gliafett beim Falle 11 fehlte und bei demselben Falle sehr häufig Neuronophagien zu beobachten waren, weiterhin, daß ebenfalls bei diesem Falle um einige größere Gefäße des Hemisphärenmarkes wie auch des Putamens und Caudatums Fettkörnchenzellen anzutreffen waren, die bei den übrigen Fällen eben fehlten. In diesem Falle erreichte also der Krankheitsprozeß einen verhältnismäßig leichteren Grad und somit konnte auch die Glia eine gewisse Aktivität entfalten. Auch *Kirschbaum* erwähnt das Fehlen fast jeder Gliareaktion, die Glia war auch bei ihm „zu Tode getroffen“. Andererseits konnte *Spaar* abweichend von diesem Verhalten deutliche progressive Gliawucherung, Vermehrung der Trabantzellen, Umklammerungen und um einzelne große Rindengefäße Körnchenzellen beobachten, bei ihm ließ sich also eine gewisse Aktivität feststellen. *Schob* erwähnt Gliaregression und amöboide Umwandlung.

Umschriebene Gliawucherung findet sich auch bei *Kirschbaum* erwähnt, und zwar beim Falle 1 im Pallidum, im Pons und in der Medulla, als locker gebaute Gliaherde, beim Falle 2 im Thalamus, als „geschlossene gruppierte Gliahaufen“. *Spaar* beschreibt im Kleinhirn außer einer allgemeinen progressiven Veränderung der Gliakerne „strauchwerkartige Gliakomplexe“ in der Molekularis. Mit diesen Befunden ist gleichbedeutend, daß bei der Mehrzahl meiner Fälle die Elemente der *Bergmannschen* Schicht und die Gliazellen der Molekularis häufig umschrieben gewuchert sind. Außer dieser umschriebenen Gliareaktion fanden sich weiterhin in 4 Fällen Randwucherungen der protoplasmatischen bzw. faserigen Glia der Rinde, die immer in der Tiefe der Furchen stärker ausgeprägt waren und auch mit Verfettung einhergingen. Hier war also die progressive Veränderung von einer Fettdegeneration gefolgt.

Eine eigenartige Form der lokalen Gliareaktion wird von *Kirschbaum* angegeben: die Gefäße der subcorticalen Marksubstanz waren von *Gliazellreihen* umgeben. Dieses Verhalten sah er besonders bei den Verzweigungen und es waren ein-, seltener zweireihige Gebilde. *Kirschbaum* verweist darauf, daß diese Erscheinung von *Levi*, *Pollak* bei schweren Lebererkrankungen gesehen worden ist und mit diesen Autoren ist er auch geneigt, diese „als Schutzwall gegen eindringende Toxine“ anzusehen. In meinem Material begegnete ich dieser Erscheinung trotz eigens darauf gerichteter Aufmerksamkeit nur ein einziges Mal (zentrale Gegend des Falles 1). Wenn wir dazu in Erwägung ziehen, daß die Gliakerne auch normalerweise eine gewisse perivaskuläre Anordnung aufweisen, so kann die *Mobilisierung der Glia als „Schutzwall“ wenigstens für die gelbe Leberatrophie, nicht als erwiesen betrachtet werden*. An Stelle der Schutzfunktion traf ich im Gegenteil eine sehr schwere Erkrankung der Glia, und zwar nicht nur an Fett, sondern auch an spezifischen *Cajal*-schen Gliapräparaten. Die durch das Gefäßsystem eindringende Noxe brachte auch hier sehr charakteristische Bilder zustande: das perivaskuläre Zugrundegehen der Glia, ihre Aufhellung um Gefäße herum usw. In einigen Fällen fand sich gerade in der weißen Substanz grobkörnige Clasmotodendrose (s. Abb. 5) vor, was schon an sich eine Schutzfunktion der Glia ausschließt. Die schwere Läsion der Glia geht auch aus den pathologischen Veränderungen der Mikroglia hervor: die Fortsätze sind wurstartig-knotig geschwollen, es sind lokale Blähungen an ihnen zu sehen usw.

In einem Teil meiner Fälle (1, 2, 4, 6) enthielt die Glia des Striatum häufiger und mehr Fett als die vorderen Gehirnregionen derselben Fälle. Dies kam morphologisch dadurch zum Ausdruck, daß auch die Fortsätze der Gliazellen mit Fett beladen waren, so daß die Differenzierung der einzelnen Gliaarten bereits auf Grund der Fettbilder möglich war. In diesen wenigen Fällen war die Erkrankung der Glia im Striatum am stärksten ausgeprägt. Da jedoch nach den übrigen Daten des histologischen Bildes (Nervenzellveränderungen) die Schwere der striären Veränderungen auch in diesen Fällen erst nach der des Cortex kommt, halte ich diese Akzentuierung, die ich allerdings nicht ausreichend genug erklären kann, von allgemein pathologischem Standpunkte aus nicht für wesentlich.

In Zusammenhang mit den herdförmigen Nervenzellausfällen fand *Kirschbaum* bei seinem ersten Falle auch *markfreie Herde* „mit völligem Verlust der Markfasern“. In seinen beiden anderen Fällen waren derartige Herde nicht zu sehen und sie sind auch in den übrigen Fällen der Literatur nicht erwähnt. *Da ich in keinem meiner 12 Fälle herdförmigen Markausfall antraf, kann mit Recht gesagt werden, daß dieser nicht zum typischen Bilde der gelben Leberatrophie gehört*. Dagegen konnte ich in meinem Material ausgedehnt feinere Markveränderungen (Blähung, Aus-

fressung, beginnender Zerfall) beobachten, von denen ein Beispiel auf der Abb. 8 zu sehen ist. Eine feinere Markerkrankung war infolge der das Gehirn betreffenden diffusen Noxe zu erwarten, und ihr Vorhandensein erscheint aus dem Grunde als interessant, weil dadurch *die Erkrankung des Neurons als Ganzes* noch mehr unterstrichen wird.

Die mesodermalen Veränderungen. Von diesen habe ich die wesentlichen mesodermalen Veränderungen des Nervenparenchyms bereits besprochen. Das Wesen war durch eine degenerative Erkrankung der Gefäßwände, ohne jede entzündliche oder proliferative Veränderung derselben gebildet. Außerdem sah ich in einigen Fällen (3, 4, 5) im subcorticalen Mark und um die subependymalen Gefäße des 3. Ventrikels herum kleine, auf den perivaskulären Raum beschränkte Blutungen. Blutungen waren also bei meinen Fällen verschwindend geringfügig vorhanden, was deshalb auffallend ist, weil sie bei den schweren Gefäßveränderungen bis zu einem gewissen Grade zu erwarten gewesen wären. *Kirschbaum* begegnete ihnen bei 2 seiner Fälle jedoch ganz vereinzelt, beim dritten Falle etwas häufiger. *Spaar* konnte in der Marksubstanz der Rinde, im Balken, im Pons, in der Medulla und im Kleinhirn reichlich kleine capillare „Ringblutungen“, gelegentlich mit Nekrosen, ein andermal mit palisadenartiger Gliavermehrung feststellen. *Spielmeyer* fand typische Gehirnpurpura (*Weimann*). Diesen vereinzelt beobachtungen gegenüber ist zu sagen, daß die Gehirnpurpura nicht zum typischen Bilde der gelben Leberatrophie gehört.

Die *Pia* erwies sich in allen 3 Fällen *Kirschbaums* als unversehrt. Dagegen zeigten sich bei *Spaar* reaktionslose Blutungen und geringfügige lymphocytäre Elemente hauptsächlich in der frontalen Gegend. Zu dieser Beobachtung schließen sich auch meine Fälle an, indem mehr oder weniger ausgeprägt bei allen geringgradige lymphocytäre Infiltrationen, besonders an den vorderen Gehirnteilen und ebenda mäßige umschriebene Piaverdickungen anzutreffen waren. Die Lymphocyten sah ich am häufigsten in den Furchentiefen, es kamen auch kleine Piaablutungen zu Gesicht. Da nur bei einem meiner Fälle (1) in der Anamnese eine Lues erwähnt wird, sind die Piaveränderungen wohl mit dem Grundprozeß in Zusammenhang zu bringen. In Angesicht der Tatsache, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Frontalgegend betroffen war, erscheint es am wahrscheinlichsten, daß der an dieser Stelle sich abspielende, schwere degenerative Prozeß einen reaktiv entzündlichen Reiz auf die *Pia* ausgeübt hat. Diese Annahme wird bis zu einem gewissen Grade dadurch gestützt, daß ich gerade in den Furchentiefen sehr ausgeprägtem degenerativen Prozesse begegnete, und ebenda fanden sich auch die Lymphocyten am häufigsten. Gegen sie spricht, daß in 2 Fällen (7, 8) der piale Prozeß diffus ausgebreitet war und der Parenchymprozeß ebenso die lokalen Unterschiede erkennen ließ, wie bei den übrigen Fällen. Was immer aber die Erklärung sein mag, von

allgemein pathologischem Standpunkte aus geht so viel jedenfalls hervor, daß ein mäßiger pialer Prozeß auch bei einem akuten, degenerativen parenchymatösen Gehirnprozeß regelmäßig angetroffen werden kann; dies ist besonders bei der histologischen Differentialdiagnose von zweifelhaften Fällen (z. B. Tabespsychose, stationäre Paralyse) zu beachten.

II.

In meinen histologischen Untersuchungen habe ich auch dem Studium der *Alzheimerschen atypischen Gliakerne* Aufmerksamkeit geschenkt. Dadurch bietet sich Gelegenheit, einige hierher gehörige aktuelle Frage-

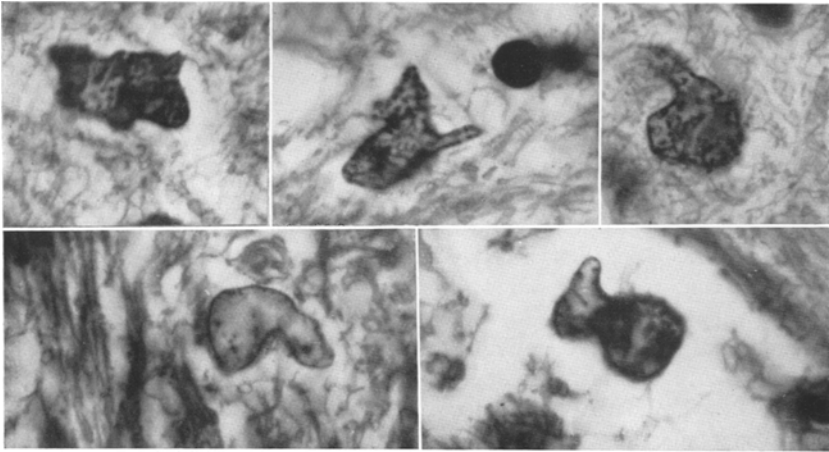


Abb. 8. Fünf atypische *Alzheimersche* Gliakerne aus fünf verschiedenen Fällen (Pallidum, Substantia nigra). Hämatoxylin-Eosinfärbung. Ölimmersion.

stellungen zu berühren. Ich schicke voraus, daß ich in meinen Fällen nur eine der von *Alzheimer* beschriebenen beiden Gliarten vorfand. Diese ist dadurch charakterisiert, daß ihr Plasma nicht sichtbar ist, ihr Kern das Zwei- oder Dreifache der Größe eines normalen Gliakernes erreicht, chromatinarm ist und auffallende Neigung zeigt, „eine oder mehrere Ausstülpungen in Lappenform zu bilden“ (*Alzheimer*). Die folgenden Besprechungen beziehen sich daher nur auf diese Gliart. Zwecks Kontrolle habe ich das Zentralnervensystem von 6 chronischen Leberfällen auf atypische Glia untersucht. Von den 6 Fällen waren 2 Carcinoma hepatis, 1 Cirrhosis hepatis und Coma hepaticum, die übrigen 3 Cirrhosis hepatis, entstanden auf Grund eines chronischen Alkoholismus.

Die atypischen Gliakerne konnte ich unter 12 Fällen von akuter Leberatrophie 9mal, unter 6 chronischen Fällen 4mal zu Gesicht bekommen. Die morphologische Erscheinung dieser Kerne entsprach in allen Einzelheiten der oben gegebenen Beschreibung. Anstatt einer Detaillierung

verweise ich auf einige, aus verschiedenen Fällen herstammende Photographie (Abb. 8).

Nach der Häufigkeit des Vorkommens bilden die einzelnen Regionen folgende Reihe: 1. *Akute Fälle*: An erster Stelle steht das Pallidum und der Nucleus dentatus (je 6 Fälle), dann folgen die Substantia nigra (5 Fälle), das Striatum bzw. in einem Falle die striopallidäre Grenze (3 Fälle), der Cortex (1 Fall). 2. *Chronische Fälle*: Nucleus dentatus (5 Fälle), Substantia nigra und Pallidum (je 4 Fälle), Cortex (2 Fälle), Putamen (1 Fall). *Demnach waren die fraglichen Gliakerne sowohl in meinen akuten als auch in den chronischen Fällen am häufigsten im Pallidum, Nucleus dentatus und in der Substantia nigra anzutreffen.*

Die atypischen Gliakerne fand ich an den erwähnten Stellen in folgenden Mengen: in akuten Fällen reichlich nur im Nucleus dentatus, Pallidum und in der Substantia nigra, im Striatum nur mäßig, im Cortex dagegen nur ganz vereinzelt (an der Grenze von Rinde und Mark). Dasselbe gilt im wesentlichen auch für die chronischen Fälle, mit dem Unterschiede, daß hier in einem Falle auch in der Rinde häufiger atypische Kerne vorkamen.

Betreffs der Bewertung meiner Befunde, möchte ich zunächst ganz kurz die einschlägigen Literaturangaben anführen. Ich erinnere hierbei an die Rolle der atypischen Glia bei der *Wilson-Pseudosklerose-Erkrankung* nur insofern, als diese Gliaart seit *Alzheimer* noch heute das wichtigste histologische Merkmal der Pseudosklerose darstellt. (Freilich hauptsächlich das Riesenelement mit großem Plasma.) Außerdem sahen aber *Spielmeyer* und *Jakob* die atypische Glia bei vielen infektiösen und toxischen Erkrankungen. *Bielschowsky* in mehreren Fällen von Paralysis agitans, *Bostroem* bei enterotoxischer Leber- und Gehirnläsion, *Jakob* bei *Addison'scher Krankheit* und chronischer katatonen Psychose, weiterhin bei epidemischer Encephalitis, multipler Sklerose, stationärer Paralysis progr., diffuser Sklerose und haischen Gefäßerkrankungen, endlich *Pollak* bei Lebercarcinom und Coma hepaticum. Uns interessieren hauptsächlich die Feststellungen *Pollaks*, da unter den chronischen Fällen sich 2 Lebercarcinome, 1 Coma hepaticum (Cirrhosis hepatis) und 3 alkoholische Lebercirrhosen (Delirium tremens, chronischer Alkoholismus) befinden, wodurch sich Gelegenheit bietet, die Befunde auch auf Grund der Ähnlichkeit des Materials hin mit denen von *Pollak* zu vergleichen.

Von den Schlußfolgerungen *Pollaks*, die er auf Grund von 2 Lebercarcinom-Fällen und 1 Coma hepaticum-Fall zieht, interessieren mich besonders zwei: erstens als er feststellt, daß das Vorkommen dieser Gliazellen bei den erwähnten Krankheiten „einen gewissen Grad von Konstanz zu besitzen scheint“; zweitens, daß das Zustandekommen dieser Zellen „auf die Lebererkrankung zu beziehen ist“. Die atypischen Gliazellen hält er nämlich für toxische Produkte, die hauptsächlich bei hochgradigen

Funktionsstörungen der Leber zur Beobachtung kommen. Er glaubt, daß bei geringgradigen Leberschädigungen „dieser Befund wahrscheinlich vermißt werden wird“, dabei bezieht er sich auf Befunde von französischen Autoren wie auch auf seine eigenen 3 Fälle von akuter gelber Leberatrophie, in denen *Alzheimersche* Glia nicht anzutreffen war. So kommt er endlich zu dem Schluß, daß zum Zustandekommen derselben „eine gewisse Chronizität des Prozesses notwendig zu sein scheint“.

Gegenüber den Feststellungen *Pollaks* möchte ich auf Grund meiner Untersuchungen vor allem hervorheben, daß *das Vorhandensein der atypischen Glia bei chronischen Lebererkrankungen kein derartig regelmäßiges Vorkommen darstellt, daß daraus weitere Schlußfolgerungen zu ziehen berechtigt erschiene*. Und zwar aus dem Grunde nicht, weil einerseits *in einem* meiner 6 chronischen Fälle überhaupt keine atypischen Kerne zu beobachten waren, andererseits diese Kerne in den übrigen 5 Fällen nur zweimal in der Rinde zu finden waren (1 Coma hepaticum und 1 Cirrhosis hepatis), in den anderen 3 Fällen dagegen nur in solchen Regionen (Pallidum, Nucleus dentatus, Substantia nigra), die in Hinsicht auf die Bildung der atypischen Glia gewissermaßen „Prädilektionsstellen“ darstellen. Zum Verständnis dieser Bezeichnung gehört, daß *Bielschowsky* die gelappten Gliakerne auch im Striopallidum solcher Fälle nachweisen konnte,“ die an Inanition, an chronischen Kachexien, an Hirngeschwülsten, an tuberkulöser Meningitis und an Salvarsanvergiftung zugrunde gegangen sind“. Ebenfalls *Bielschowsky* betont, verweisend auf seine eigenen wie auch auf die Untersuchungen von *Getzowa*, *Spielmeier* und *Lewy*, daß die großen und gelappten Gliakerne unter scheinbar normalen Verhältnissen und unter verschiedenen pathologischen Bedingungen auftreten können, . . . „die mit einem subakuten oder chronischen Zerfall parenchymatöser Gewebsbestandteile einhergehen. Am häufigsten findet man sie im Pallidum, ihm folgen in der Skala das Striatum und die äußeren Rindenschichten“. Aus all dem geht hervor, daß das Vorkommen der atypischen Glia an den erwähnten „Prädilektionsstellen“ eine so häufige Erscheinung darstellt, daß wir ihm irgend-eine besondere Bedeutung nicht einräumen können, daß also nur ihr Vorhandensein an einer anderen Stelle des Zentralnervensystems, z. B. in den inneren Teilen der Rinde, ein histologischer Befund wäre, aus welchem man weitere Schlüsse ziehen dürfte. Wohl sah *Pollak* in 3 seiner Fälle außer im Striatum auch im Cortex die *Alzheimersche* Glia, doch fand ich sie im Cortex, von 6 chronischen Leberfällen nur 2mal vor. Von diesen war sie auch bei einem Falle (I) nur in einer einzigen Gegend (Zentralregion), im anderen dagegen nur in Übergangsform und in geringer Zahl nachzuweisen. Ebenfalls im Falle I sah ich sie auch im Putamen, während in den übrigen auch das Striatum negativ war. *Meine Fälle vermögen also die die chronischen Lebererkrankungen betreffenden Beobachtungen Pollaks nicht zu stützen*. Von den Gehirn-

veränderungen der chronischen Lebererkrankungen ist somit die atypische Gliabildung nicht als derartig konstante Erscheinung zu beobachten, wie man es auf Grund der *Pollakschen* Beobachtungen anzunehmen geneigt wäre.

Was die Fälle von akuter gelber Leberatrophie angeht, so traf ich die atypische Glia wieder an ihren Prädilektionsstellen und nur bei einem Falle, in verschwindender Zahl, im Cortex. D. h. *zwischen meinen akuten und chronischen Fällen konnte ich betreffs der atypischen Glia keine wesentliche Differenz feststellen*. Dies spricht gegen die Annahme *Pollaks*, daß zum Zustandekommen der atypischen Glia eine gewisse Chronizität der Leberveränderungen notwendig wäre. *Pollak* glaubt dies auf Grund des negativen Befundes seiner 3 Fälle von gelber Leberatrophie behaupten zu können, nach den Untersuchungsergebnissen meines aus 12 Fällen bestehenden Materials findet sich jedoch die atypische Glia auch bei der akuten Leberatrophie; es entsprechen sogar ihre Lokalisationsverhältnisse denen der chronischen Fälle.

Alles in allem läßt sich jene prinzipielle Schlußfolgerung ziehen, daß *meine Untersuchungen für irgendeinen Zusammenhang zwischen Alzheimerscher Glia und Leber keine Stütze zu liefern vermögen*, kam sie doch bei meinen Fällen hauptsächlich an den Stellen zur Beobachtung, an denen sie bei den verschiedensten Erkrankungen auch sonst am häufigsten gesehen worden ist. Es kommt also den Lebererkrankungen bei der Hervorrufung der atypischen Glia keine erheblichere Bedeutung zu, als irgendeiner anderen Erkrankung des Organismus, welche mit Gehirnveränderungen einhergeht. Mit dieser Auffassung schließe ich mich — in schroffem Gegensatz zu *Pollak* — der Ansicht *Jakobs* an, nach dem *das wesentliche Moment bei dem Zustandekommen der atypischen Glia durch den Parenchymzerfall gebildet wird*, daß also die Bildung der atypischen Glia besonders häufig „sich in Verbindung mit schweren Parenchymstörungen rein toxischer Art entwickeln“. Damit steht meines Erachtens im Einklang, daß in den atypischen Gliakernen von *Getzowa* verschiedene Stadien der amitotischen Kernteilung gesehen werden konnten, was freilich gerade unter gewissen pathologischen Umständen einen besonders häufigen Befund darstellen kann. *Környey* kommt auf Grund von *Cajal*-Präparaten eines *Wilson*-Falles zu dem Schluß, daß die fragliche Gliaart „eine eigenartige degenerative Form der protoplasmatischen Glia darstellt“ und nimmt gegen die *Bielschowskysche* blastomatöse Auffassung Stellung.

Die Frage ist jedoch m. E. nicht als ganz so einfach anzusehen. So verweise ich darauf, daß in meinem Material gerade jene Gegenden die häufigsten Fundorte der atypischen Glia darstellten, in denen sowohl relativ (im Verhältnis zur Rinde) als auch absolut *ein leichterer Parenchymprozeß* sich erkennen ließ. Dies sind der Nucleus dentatus, das Pallidum und die Substantia nigra, von denen besonders letztere auffällt, da hier die

Veränderungen des Nervenparenchyms minimal waren, in vielen Fällen sogar sozusagen normale Verhältnisse vorherrschten. Es sei besonders betont, daß in den erwähnten Gebieten die pathologischen Veränderungen nicht nur der Nervenzellen, sondern auch der Glia auffallend leicht waren, wie sich das besonders an Fettbildern feststellen ließ (sehr wenig Gliafett, gelegentlich nur in Spuren, allein im Nucleus dentatus des Falles 5 häufig und reichlich). Diese Beobachtungen scheinen dafür zu sprechen, daß die erwähnte Gliaart nicht ohne weiteres als eine regressive Form der Glia angesehen werden kann, denn sonst wäre sie gerade an jenen Stellen häufig, wo der degenerative Prozeß schwer ist. Auf Grund dieses Gegensatzes ergibt sich nun die Frage, ob nicht die fragliche Form der atypischen Glia durch eine *Regression, die einer vorangegangenen Hypertrophie gefolgt wäre*, hervorgerufen sei. Für diese Möglichkeit sprechen folgende Umstände: 1. die Unregelmäßigkeit der Kerne ist die Eigenschaft jeder degenerierenden Zelle; 2. unter degenerierenden, pyknotischen Gliakernen ist häufig eine an die *Alzheimersche* Atypie erinnernde Unregelmäßigkeit zu sehen, so daß diese Gliakerne — wenn wir sie uns vergrößert und blaß gefärbt vorstellen — den atypischen Gliakernen gleichen; 3. in meinem Untersuchungsmaterial fand ich häufig angedeutete Atypien, die ein Verbindungsglied zwischen normalen und *Alzheimerschen* Gliazellen darstellen.

Man könnte sich also das Zustandekommen der atypischen Gliakerne so vorstellen, daß die in das Nervenparenchym gelangende Noxe zunächst nur einen progressiven Reiz für die Glia bedeutet, demzufolge sie hypertrophiert; später sind dann infolge einer Zunahme der Noxe an den hypertrophierten Gebilden regressive Veränderungen entstanden. Mit dieser Erklärung stünde meine Beobachtung im Einklang, daß ich die Atypien gerade an den verhältnismäßig verschonten Gebieten antraf, in diesen war nämlich die Möglichkeit zur Ausbildung der einzelnen Etappen des histologischen Prozesses eher vorhanden.

Die geschilderte Entstehung der atypischen Glia findet sich im Prinzip schon bei *Jakob* erwähnt: „... wir es hier mit Entwicklungen progressiver und regressiver Art zu tun haben“. In meinem Untersuchungsmaterial ließ sich jedoch die *Alzheimersche* Glia abweichend von *Jakob* nicht in den schwer, sondern in den verhältnismäßig leicht lädierten Gebieten nachweisen und deshalb habe ich versucht, gerade aus diesen Befunden Schlußfolgerungen auf die Bildungsweise derselben zu ziehen.

Zusammenfassend: Die *Alzheimersche* atypische Glia (bzw. deren von mir gefundene 2. Typ) kann nicht zu den Entwicklungsstörungen („fehlerhafte Anlage“) gerechnet werden, sondern sie stellt eine ungewöhnliche Form der Gliareaktionen auf verschiedene Noxen dar, die mit der Lebererkrankung nur insofern zusammenhängt, als die Lebertoxine im Gehirn schwere und ausgebreitete Parenchymschädigungen hervorrufen, wodurch auch die Möglichkeit zur Entstehung dieses eigenartigen Gliatyps gegeben

ist. Die Lebererkrankung bedeutet also für die *Alzheimersche* Glia nicht mehr als irgendeine sonstige das Nervenparenchym treffende Noxe.

III.

Eine der histologischen Besonderheiten meines Untersuchungsmaterials ist das Vorhandensein der *lecithinoiden Degeneration* im Zentralnervensystem. Es hat sich nämlich von der lecithinoiden (*Schaffer*) oder prälipoiden (*Alzheimer*) Degeneration im Laufe der Zeit herausgestellt, daß sie nicht nur bei der amaurotischen Idiotie, sondern auch bei Meningitis tuberculosa (*Lehoczky*), Urämie (*Uchida, Hechst*), striären Erweichungen (*Környey*), Schizophrenie (*Hechst*) und *Niemann-Pickschen* Splenohepatomegalie (*Bielschowsky, Landau*) vorkommen kann. Diese Beobachtungen haben mich bewogen, in 22 Fällen eingehende Untersuchungen zur Klärung der Frage nach der Häufigkeit der lecithinoiden Degeneration im Zentralnervensystem anzustellen¹. Die 22 Fälle wurden so ausgewählt, daß die beiden Bedingungen: die Akuität des nervösen Prozesses und die allgemeine Toxinwirkung erfüllt waren. Unter diesen Umständen konnte ich feststellen, daß das Zentralnervensystem in 15 von 22 Fällen sich in Hinsicht des Lecithinoids positiv verhielt. Bereits in der erwähnten Arbeit habe ich darauf hingewiesen, daß sich in meinen 12 Fällen von gelber Leberatrophie in 3, und in allen 3 der zwecks Kontrolle untersuchten Fälle von chronischen Lebererkrankungen (1 Cirrhosis hepatis, Coma hepaticum und 2 Carcinoma hepatis) im Zentralnervensystem mit entsprechenden Färbemethoden (*Spielmeyer, Smith-Dietrich*) Lecithinoid nachweisen ließ.

Die 3 Fälle von gelber Leberatrophie, in denen das Lecithinoid vorhanden war, sind die Fälle 3, 4, 5. Beim Falle 3 enthielten das Lecithinoid: die Randglia der Front. konv. und centr. Gegenden (die Nervenzellen erwiesen sich hier als negativ); die Nervenzellen und die runden Gliazellen des Gyrus dentatus, des *Sommerschen* Sektors und des Gyrus hippocampi, spurenweise einzelne Nervenzellen des Putamen. Von den erwähnten Stellen enthielten das Lecithinoid am reichlichsten die polygonalen Nervenzellen des Gyrus dentatus (Abb. 9). Im Falle 4: die Nervenzellen des Front. bas. (auch pericellulär), die Wandelemente der Gefäße; im Ammonshorn die Nerven-, Glia-, Endothel- und adventitiellen Elemente (und zwar im Gyrus dentatus, im Stratum radiat. und granulosum); die Nervenzellen des Striatum, der Substantia innominata Reichert. Im Falle 5: die polygonalen Nervenzellen, die runden Gliazellen und die Gefäßwandzellen des Gyrus dentatus.

Von den zwecks Kontrolle untersuchten 3 chronischen Fällen konnte ich das Lecithinoid beim Falle 1 nur in den Nerven-, Glia- und

¹ v. *Lehoczky*: Neue Beiträge zur Histopathologie der lecithinoiden Degeneration. Arch. f. Psychiatr. 92, 591 (1930).

Gefäßwandzellen des Gyrus dentatus, beim Falle 2 in der temporo-parietalen Gegend, in der Area dentata, im Putamen, Caudatum und in der Substantia innominata Reichert, im Falle 3 in dem Striatum und im Nucleus dentatus des Kleinhirns feststellen.

Auf Grund der drei akuten Leberatrophien und der drei chronischen Lebererkrankungen verschiedener Genese habe ich in meiner eben zitierten Arbeit betreffs des Vorkommens des Lecithinoids folgende Häufigkeitsreihe aufgestellt: „An erster Stelle steht das Ammonshorn (5 Fälle), danach folgt das Corpus striatum (4 Fälle), sodann die Gyri front. bas.

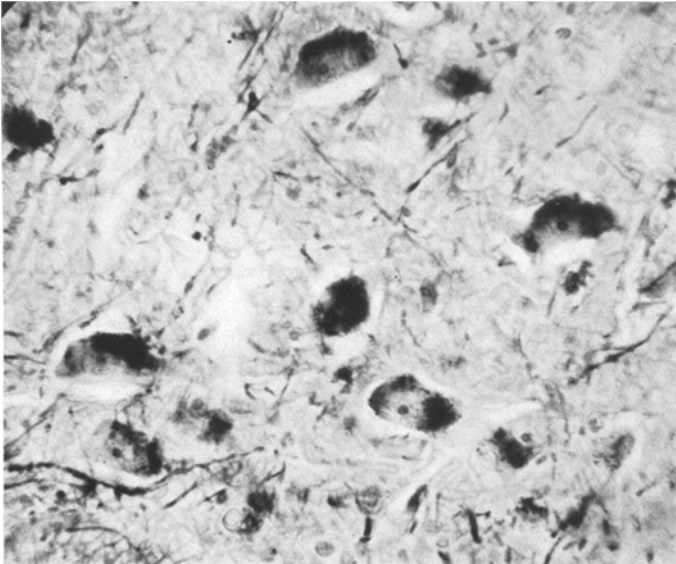


Abb. 9. Fall 3. Lecithinoide Körnchen in den polygonalen Zellen des Gyrus dentatus Hippocampi. *Spielmeyer*-Färbung. Ölimmersion.

und temp. (je 2 Fälle), während die Gyri front. und conv. centr. pariet., ferner der Nucleus dentatus des Kleinhirns und die Substantia innominata Reichert durch je einen Fall vertreten sind.“ Diese Reihe wurde durch meine späteren Untersuchungen (s. oben) völlig bestätigt denn es stellte sich heraus, daß das Lecithinoid im neuen Untersuchungsmaterial unter 15 positiven Fällen 14 mal im Ammonshorn, 8mal im Striatum, 7mal im Gyrus front. bas. und 5mal im Kleinhirn vorhanden war. Gerade diese Untersuchungen bildeten die Grundlage zu meiner damaligen Feststellung: „... Ammonshorn und Striatum vom Gesichtspunkte der Lecithinoidbildung im Nervensystem als Prädilektionsstellen angesehen werden können.“

Sehr interessant erscheint, daß sich das Lecithinoid unter den erwähnten 3 Fällen von gelber Leberatrophie zweimal auch in der Leber auffinden ließ. Also in 2 Fällen wies sowohl die Leber als auch das Zentral-

nervensystem die lecithinoide Degeneration auf. Abb. 10 zeigt ein Photogramm von der Leber eines derartigen Falles (5). Bei diesem Falle — wie auch im anderen Falle mit positivem Befund des Nervensystems — war das Lecithinoid in den Leberzellen nur in feinkörniger Form vorhanden, während in einem dritten Falle (Fall 10, gelbe Leberatrophie), in welchem das Nervensystem frei von Lecithinoid war, in den Leberzellen solche Mengen des Lecithinoids anzutreffen waren, daß die Leberläppchen bereits mit der Lupe gut gesehen werden konnten. Dies ist an der Abb. 1 meiner erwähnten Arbeit zu sehen. (Ich bemerke nebenbei, daß ich

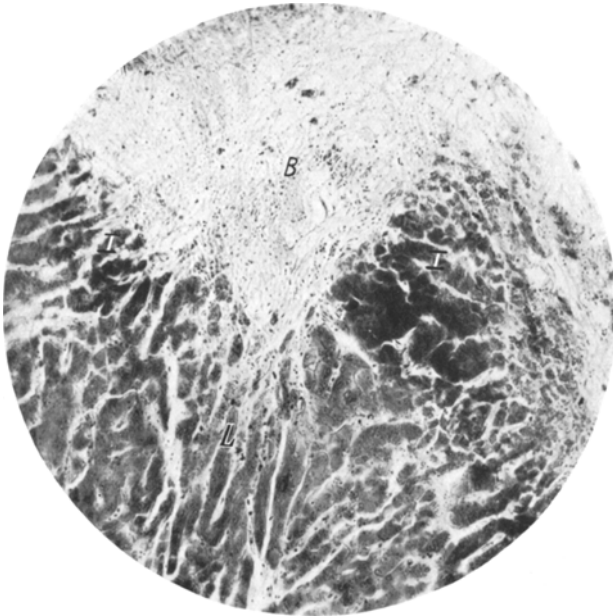


Abb. 10. Fall 5. Leber. Lecithinoide Körnchen enthaltende Inseln (I). B Bindegewebe; L Leberbalken. *Spielmeyers* Markfärbung. 100fache Vergrößerung.

in vorliegender Arbeit die Numerierung der Fälle aus technischen Gründen ändern mußte. So erhielten die Fälle 4, 6, 11 jetzt die Nummern 3, 5, 10 usw.) In derselben Arbeit berichte ich noch über einen Fall von Cirrhosis hepatis, bei dem sowohl in der Leber als auch im Nervensystem Lecithinoid vorzufinden war. Ebenda erörtere ich auch die Frage, ob denn die Möglichkeit besteht, daß das Lecithinoid auf dem Wege eines Transports von der Leber in das Zentralnervensystems gelangt ist? Auf Grund des histologischen Bildes kam ich zu dem Schluß, daß „zwischen dem Lecithinoidgehalt der Leber und dem des Nervensystems kein inniger Zusammenhang besteht“, d. h., daß das Lecithinoid des Zentralnervensystems aller Wahrscheinlichkeit nach nicht von der Leber

herstammt. Die Entstehung des Lecithinoid im Zentralnervensystem kann in der Weise erklärt werden, daß infolge der schweren Lebererkrankung Toxine (Hepatotoxine) in das Gehirn gelangten, „die dort verschiedene pathologische Veränderungen verursacht haben, von denen die lecithinoide Degeneration nur eine der verschiedenartigen Veränderungen darstellt“¹. Diese Auffassung entspricht völlig jenem Schluß, zu dem ich auf Grund meiner wiederholten Untersuchungen gekommen bin, nämlich, daß *die lecithinoide Degeneration eine seltenere Form der allgemeinen Fettdegeneration darstellt*, die unter gewissen Umständen in jeder Zellart vorkommen kann. Eine Stütze dafür ist der Befund von Lecithinoid in degenerierenden Leberzellen, wodurch die allgemein pathologische Bedeutung der lecithinoiden Degeneration besonders prägnant betont wird.

Die angeführten Fälle konnten daher zur Klärung der Frage der lecithinoiden Degeneration gerade in ihren wesentlichen Punkten beitragen. Allerdings kann dies nicht behauptet werden, wenn wir die Frage aufwerfen, ob meine Beobachtungen irgendein Ergebnis betreffs der Frage nach einem Zusammenhange *zwischen Leber und Gehirn* bedeuten. Soviel steht jedenfalls fest, daß die „Zelle“ in zwei voneinander entfernt liegenden Stellen des Organismus (Leber und Gehirn) demselben degenerativen Prozesse anheimgefallen ist. Da weiterhin dieser Prozeß eine seltenere Erscheinung darstellt, ist auch das Degenerationstempo des Gehirn- und des Leberparenchyms in diesen Fällen im großen und ganzen als gleich intensiv anzusehen. Dies bedeutet freilich nicht allzuviel, da die Möglichkeit besteht, daß beide Gebiete von einer dritten, bisher unbekannten Stelle die die Degeneration fördernde Noxe erhielten. In diesem Falle wären also die Gehirnveränderungen nicht durch die supponierten Hepatotoxine hervorgerufen. Hier möchte ich — ohne in weitläufige Betrachtungen eingehen zu wollen — die Beobachtung *Borbergs* nur streifen, nach welcher bei mit Lebermetastasen einhergehendem Pankreascarcinom funikuläre Myelose und Linsenkernerweichung zustande kamen. — *Baló* denkt in einem Falle von funikulärer Myelitis daran, daß der Übertritt der Pankreaslipase in die Blutbahn die schweren Veränderungen im Nervensystem verursacht haben könnte. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß außer der Leber möglicherweise auch mit der Erkrankung anderer Organe zu rechnen ist, daß folglich die Möglichkeit besteht, daß in der viel umstrittenen Frage nach dem Zusammenhange zwischen Leber und Gehirn schließlich die Erkrankung eines dritten Organs die Klärung herbeiführen wird. Hier denke ich besonders an die *Wilson-Pseudosklerose*-Gruppe, bei der auf Grund der obigen Betrachtungen zu klären wäre: Geht sie nicht evtl. mit pathologischen Veränderungen von seiten des Pankreas einher?

¹ v. Lehoczky: S. zit. Arbeit.

Die Frage erscheint um so begründeter, als im Falle *Borbergs* über Linsenkernerweichung berichtet wird und in den klassischen *Wilson*-Fällen dasselbe zur Beobachtung kommt. Die Wahrscheinlichkeit wird noch dadurch gesteigert, daß in den neueren *Wilson-Pseudosklerose*-Fällen (*Schob*, *Miskolczy*, *Hallervorden*, *Bielschowsky*, *Braunmühl*) nicht bzw. nicht nur im Linsenkern, sondern auch im Großhirn erweichte Gebiete anzutreffen waren. Dadurch erscheint nämlich nur das Vorhandensein einer symmetrischen Erweichung im Zentralnervensystem und nicht die Lokalisation derselben von Bedeutung zu sein.

All dies ist freilich vorläufig nichts anderes als die Erwägung von verschiedenen Möglichkeiten. Auf Grund meiner Untersuchungen steht so viel jedenfalls fest, daß bei der akuten gelben Leberatrophie *im wesentlichen der gleiche degenerative Parenchymprozeß sich im Gehirn und in der Leber abspielt*. Weitere Folgerungen, ohne in der erwähnten Richtung ausgeführte Untersuchungen, erscheinen rein hypothetischen Wertes zu sein.

Literaturverzeichnis.

In bezug auf die lecithinoide Degeneration s. das Literaturverzeichnis meiner Arbeit: *v. Lehoczky*: Neue Beiträge zur Histopathologie der lecithinoiden Degeneration. Arch. f. Psychiatr. **92**, 591 (1930).

Baló: Dtsch. Z. Nervenheilk. **102**, 2755 (1928). — *Bielschowsky*: J. Psychol. u. Neur. **27**, 233 (1922). — *Bielschowsky-Hallervorden*: J. Psychol. u. Neur. **36**, 103 (1928). — *Borberg*: Zbl. Neur. **49**, 260 (1928). — *Braunmühl*, v.: Z. Neur. **130**, 1 (1930). — *Herzog Carl v. Bayern*: Virchows Arch. **69**, 55 (1877). — *Höflin-Alzheimer*: Z. Neur. **183** (1912). — *Jakob*: Beitr. path. Anat. **69**, 197 (1921). — *Kirschbaum*: Z. Neur. **77**, 536 (1922); **87**, 50 (1923); **88**, 87 (1924). — *Környey*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **108**, 39 (1929). — *Lehoczky*, v.: Arch. f. Psychiatr. **95**, 481 (1931). — *Mahaim*: Schweiz. Arch. Neur. **16**, 17 (1925). — *Meyer*: Arch. f. Psychiatr. **63**, 261 (1921). — *Miskolczy*: Arch. f. Psychiatr. **97**, 28 (1932). — *Pollak*: Arb. neur. Inst. Wien. **30**, 148 (1928). — *Rapaport*: Z. Neur. **126**, 473 (1930). — *Schaffer*: Arch. f. Psychiatr. **86**, 16 (1929); J. Psychol. u. Neur. **27**, 12 (1922); Virchows Arch. **241**, 277 (1923). — *Schob*: Zbl. Neur. **31**, 49 (1923); Arch. f. Psychiatr. **87**, 689 (1929). — *Spaar*: Z. Neur. **93**, 18 (1924). — *Weimann*: *Bumkes Handbuch der Geisteskrankheiten*. Spezieller Teil VII. Bd. 11, S. 42. 1930.