

(Aus der Psychiatrischen Klinik in Wien [Vorstand: Prof. Dr. Otto Pötzl].)

Histologischer Gehirnbefund nach Insulinkoma.

Von
Fritz Kobler.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Oktober 1937.)

Histologische Untersuchungen des Gehirns solcher Fälle, bei denen der durch das Insulin hervorgerufene hypoglykämische Zustand zum Tode geführt hat, sind nur ganz vereinzelt bekannt geworden. Aus diesem Grunde erscheint die ausführliche Darstellung des histologischen Befundes des Gehirnes einer Patientin berechtigt, die wegen einer Schizophrenie einer Insulinshockbehandlung unterzogen wurde.

Die 24jährige Hausgehilfin J. S. wurde am 16. 2. 35 der psychiatrischen Klinik eingeliefert. Sie bot das Bild einer akuten schizophrener Psychose mit paranoiden Ideen, Wahnsideen sexuellen Inhalts, akustischen Halluzinationen und war auf der Klinik zerfahren, etwas maniert und zeitweise erregt. Die Pat. wurde einer Insulinshockbehandlung nach *Sakel* unterzogen, die zunächst darin besteht, daß mit steigenden Insulindosen jene Dosis ermittelt wird, bei der der Kranke in das hypoglykämische Koma kommt. Durch tägliche Verabreichung dieser Insulindosen wird immer wieder tiefe Bewußtlosigkeit des Pat. hervorgerufen und nach einiger Zeit durch Ernährung mit Hilfe der Nasensonde unterbrochen. Sehr häufig kommt es aus dem Koma oder vor dessen Eintreten zu einem epileptiformen Anfall, der zu rascher Aufhebung des hypoglykämischen Zustandes zwingt, was meist durch intravenös zugeführte Traubenzuckerlösung gelingt. Auch bei unserer Pat. kam es am 4. Tag der Behandlung bei einer Dosis von 60 Insulineinheiten zu einem solchen Anfall mit Zuckungen am ganzen Körper, Pupillenstarre und Cyanose. In der Folgezeit wurde Pat. vom 5.—15. 3. 35 mit 75 I.E. täglich behandelt und kam damit in das hypoglykämische Koma. 5 Wochen nach der Aufnahme wurde Pat. mit Hausrevers entlassen, mußte jedoch 8 Wochen später, wieder paranoid und deutlich schlechter zur Aufnahme an die Klinik kommen. Am 1. Tag der neuerrlichen Insulinbehandlung erhielt Pat. 2mal 70 E., am 2. und 3. Tag je 70 E. und kam damit in das Koma. Am 4. Tag erhielt Pat. wegen psychischer Verschlechterung 3mal 75 E., jedesmal von reichlicher Nahrungsaufnahme gefolgt und ohne daß die Kranke komatos wurde. Am 5. Tag kam es 4 Stunden nach der Darreichung von 75 E. zu einem „nassen Shock“ mit Schweißausbruch und klonischen Zuckungen, der nach einer Viertelstunde durch Nahrungszufuhr mittels der Nasensonde abgebrochen wurde. 25 Min. später neuerlich Shockerscheinungen, tonisch-klonische Krämpfe, Zungenbiß, Cyanose. Auf i.v. Zufuhr von 400 ccm Osmon setzen die Krämpfe aus. Wegen Zeichen von Lungenödem erhält Pat. Pantopon. Die Herzaktivität ist sehr schlecht und bleibt es trotz Anwendung reichlicher Cardiaca auch weiterhin, ferner kommt es zu Erbrechen galliger Massen. Die ursprünglich vorhandenen Pyramidenzeichen schwinden 2 Stunden nach dem epileptiformen Anfall.

Noch am selben Tage treten Unruhebewegungen auf, und zwar Wischbewegungen, Streichen mit den Händen über den Kopf, Beugen und Strecken der Beine, alles ohne deutliche Seitendifferenz. Bei der Lumbalpunktion wird leicht

blutiger Liquor gewonnen, dessen Untersuchung ergibt: Pandy +++, Nonne Appelt —, Nissl 6 T.Str., Zellen 8/3 ?, zahlreiche Erythrocyten.

Am nächsten Tag ist der Zustand der Pat. unverändert, Puls ständig 100—140. Am 3. Tag öffnet Pat. zeitweise die Augen, wendet den Blick den Ärzten zu; es scheint als wäre bei Blick nach rechts der Bulbus nicht die Extremstellung erreichen. Die r. Lidspalte ist zeitweilig enger als die li., die li. Wange ist stark geschwollen. Die Unruhebewegungen sind in gleicher Weise wie an den vorhergehenden Tagen vorhanden. Bei Schmerzapplikation kommt es zu ziemlich adäquaten Flucht- und Abwehrbewegungen. Ein Anhaltspunkt für eine Parese lässt sich nicht gewinnen. Bei Druck auf das Abdomen besteht mäßige Défense, r. mehr als li. und es erfolgen Schmerzreaktionen in Form von Stöhnen, wobei Pat. versucht, die drückende Hand mit ihrer li. wegzuwerfen. Bei Kneifen der Mamma sind die Abwehrreaktionen wesentlich geringer. PSR. li. sehr schwach auslösbar, r. nur angedeutet, ASR. bds. schwach auslösbar. Pathologische Reflexe nicht auslösbar; Puls 140—160 trotz reichlicher Herzmittel.

Am 4. Tag wird Pat. anscheinend immer mehr wach, bei den immer noch vorhandenen Unruhebewegungen werden einzelne Bewegungen zweckentsprechender. Im Laufe des Nachmittags tritt Fieber auf, möglicherweise von einer Vereiterung des Zungenbisses und einer Schleimhautverletzung an der Mandibula herrührend. Die Temperatur steigt abends gegen 40°, die Atmung wird immer oberflächlicher, der Puls bleibt ständig auf 160 und im Laufe der Nacht tritt der Tod ein.

Bei der Obduktion findet sich die harte Hirnhaut gut gespannt, die weichen Hirnhäute stark hyperämisch und ödematos, die Hirnwunden über der Konvexität abgeplattet, die Furchen verstrichen, die Kleinhirntonsillen vorspringend, die Gefäße zart. Am Schnitt ist die Hirnsubstanz stark hyperämisch, die Schnittfläche ist feucht glänzend, die zahlreichen Blutpunkte rasch zerfließend. Von Befunden an den übrigen Organen ist hervorzuheben: ein lobulärpneumonischer Verdichtungsherd im li. Unterlappen, die eitrige Einschmelzung der Zungenmuskulatur, ferner überinsengroße Blutungen in der Cauda pancreatis, durchsetzt von zahlreichen gelblichweißen Parenchym- und Fettgewebsnekroseherden mit ebensolchen Nekrosen im Fettgewebe der Umgebung.

Zur genaueren histologischen Untersuchung werden Teile aus den verschiedenen Regionen der Hirnrinde, aus dem Zwischen- und Mittelhirn, der Brücke, Medulla oblongata und dem Kleinhirn in Paraffin eingebettet und mit Färbungen nach *Nissl* und *Hämatoxylin-Eosin* untersucht. Ferner werden von diesen Gegenenden Markscheidenfärbungen nach *Spielmeyer* sowie Fibrillenfärbungen nach *Biel-schowsky* durchgeführt, im Zwischenhirn auch die *Weigertsche Markscheidenfärbung*. Die Medulla oblongata in der Höhe des Nucl. nervi abducentis, ferner ein Stück der Hirnrinde sowie das Ammonshorn wurden mittels Scharlachrot auf Fett untersucht, letzteres auch nach *Best* auf Glykogen und nach *Holzer* auf eine Veränderung der Gliafasern.

Die pathologischen Veränderungen waren an allen untersuchten Stellen gleicher Art, wenn auch nicht überall in allen Einzelheiten und in gleichem Ausmaße ausgeprägt. Im Bereich der Hirnrinde konnte man an den Ganglienzellen eine Auflösung der *Nissl*-Schollen ohne Bevorzugung einer bestimmten Zellregion wahrnehmen, meist verbunden mit deutlicher Kernwandhyperchromatose und leichter Vergrößerung des Kerns. Einzelne dieser Zellen ließen Wabenbildung und an ihrer Oberfläche kleinste, meist sehr scharf begrenzte oft guirlandenförmig angeordnete Vakuolen erkennen. Die Zellfortsätze konnten oft weithin verfolgt werden, wobei die Dendriten fein und schlank aussahen, oft ziemlich unvermittelt entspringend, während der Neuritfortsatz an seinem Ursprung hier und da etwas verdickt, in seinem weiteren Verlauf aber unverändert zu sein schien. In der 2. Temporalwindung und auch an einigen wenigen anderen Stellen zeigte sich eine merkwürdige Absetzung der Fortsätze derart, daß zwischen diese und die zugehörige Zelle eine

helle, schmale, ungefärbte Zone eingeschoben schien, wobei die Zelle oft so sehr zerstört war, daß fast nur der Kern und, in einiger Entfernung beginnend, die Fortsätze zu sehen waren. Während die Veränderungen des Zellkörpers an den Pyramidenzellen der 3. und 5. Schichte am deutlichsten ausgeprägt waren, zeigten sich die feinen Dendriten vorwiegend in der 2. und 4. Schichte. Viele der Fortsätze ließen einen Zusammenhang mit ihrem Ursprung gar nicht mehr erkennen, da sie anscheinend so weithin sichtbar geworden waren, daß die Zelle selbst nicht mehr derselben Schnittebene angehörte. Einzelne dieser Fortsätze waren deutlich geschlängelt, gezackt und ließen sich zu sklerosierten Zellen zurückverfolgen, die entweder *in toto* geschrumpft und dunkler waren und eine scharfe Begrenzung aufwiesen, oder noch einzelne hellere, deutlich verschmälerte ungefärbte Streifen, sowie einen dunklen, manchmal auch schwarze Bröckel enthaltenden Kern mit

sonst verwaschener Struktur erkennen ließen. Andere Zellen zeigten ein auffälliges Verhalten, als sie nur teilweise sklerosiert, im übrigen aber schattenhaft verändert waren, beides scharf ineinander übergehend, wobei die Begrenzungslinie einige Male durch den Kern selbst ging, ihn selbst in einen dunklen und hellen Abschnitt teilend. Andere Zellen waren überhaupt nur mehr als Schatten ohne deutliche Struktur, oft auch ohne Kern zu erkennen. Unterschiede in den einzelnen Regionen der Rinde ergaben sich insoferne, als an manchen Stellen die Zahl der dunklen sklerosierten Zellen häufiger war (Temporalwindungen, Limen peristriatus gigantopyramidalis der Calcarinarinde), an anderen Stellen Vakuolisierung nicht zu bemerken war (Zentralregion). Die Area striata der li. Seite zeigte fast keine Veränderungen, die Zellkerne waren hier eher groß, hell, blasig mit etwas aufgelockerter Struktur, während rechts doch auch Sklerose und Kernwandhyperchromatose zu sehen war. Im Occipital- und Temporalpol konnte etwas Lipofuscin in den Zellen nachgewiesen werden, in der 2. r. Temporalwindung sowie in der li. Area striata fanden sich helle, aufgelockerte Zellkerne mit deutlicher Vergrößerung des Kernkörperchens und Auflösung eines Teiles der basophilen Kernsubstanz. Besonders ausgeprägt war die Vakuolenbildung an den Zellen des Ammonshorns, namentlich li., wobei in vielen Zellen auch mehrere solcher heller, hier scharf begrenzter und im Gegensatz zu Lipofuscin nicht gelblich gefärbter Aufhellungen zu sehen waren, die häufig auch die Oberfläche der Zellen vorbauchten, an anderen Stellen wieder ein Stück des Kernes in sich faßten, so daß in ihrem Bereich ein Teil der zumeist hyperchromatischen Kernmembran fehlte und durch eine gegen das Kernkörperchen konvexe Begrenzungskontur ersetzt war, als ob ein Stück des Kernes an seinem Rande herausgestanzt worden wäre (Abb. 1). Andere Vakuolen schienen den Kern ganz zu ersetzen (Abb. 2), zeigten dann manchmal eine eckige, immer scharfe Begrenzung, wobei vielfach diese den Kern ersetzen Vakuole die

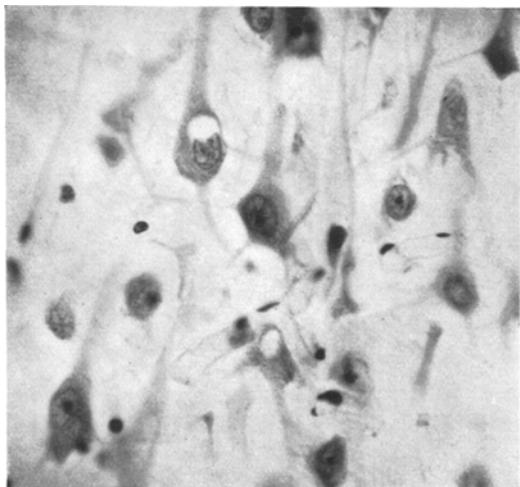


Abb. 1. Rechtes Ammonshorn. *Nissl*-Färbung. Vergr. D-Linse, Ok. 4, Balgauzug 40 cm.

carinarinde), an anderen Stellen Vakuolisierung nicht zu bemerken war (Zentralregion). Die Area striata der li. Seite zeigte fast keine Veränderungen, die Zellkerne waren hier eher groß, hell, blasig mit etwas aufgelockerter Struktur, während rechts doch auch Sklerose und Kernwandhyperchromatose zu sehen war. Im Occipital- und Temporalpol konnte etwas Lipofuscin in den Zellen nachgewiesen werden, in der 2. r. Temporalwindung sowie in der li. Area striata fanden sich helle, aufgelockerte Zellkerne mit deutlicher Vergrößerung des Kernkörperchens und Auflösung eines Teiles der basophilen Kernsubstanz. Besonders ausgeprägt war die Vakuolenbildung an den Zellen des Ammonshorns, namentlich li., wobei in vielen Zellen auch mehrere solcher heller, hier scharf begrenzter und im Gegensatz zu Lipofuscin nicht gelblich gefärbter Aufhellungen zu sehen waren, die häufig auch die Oberfläche der Zellen vorbauchten, an anderen Stellen wieder ein Stück des Kernes in sich faßten, so daß in ihrem Bereich ein Teil der zumeist hyperchromatischen Kernmembran fehlte und durch eine gegen das Kernkörperchen konvexe Begrenzungskontur ersetzt war, als ob ein Stück des Kernes an seinem Rande herausgestanzt worden wäre (Abb. 1). Andere Vakuolen schienen den Kern ganz zu ersetzen (Abb. 2), zeigten dann manchmal eine eckige, immer scharfe Begrenzung, wobei vielfach diese den Kern ersetzen Vakuole die

einige der ganzen Zelle war, eine Veränderung, die an der r. Seite nicht beobachtet werden konnte. Die stärksten Veränderungen fanden sich li. im Felde h_1 , jedoch gab es auch in der Fascia dentata helle Kerne und Zellschattenbildung.

Die Zerstörung der Glienzellen hatte in der Zentralregion, ferner in der 1. Temporalwindung beiderseits und in der Calcarinarinde zu kleinsten fleckförmigen, in geringer Anzahl vorhandenen Zellausfällen mit darin enthaltenen Zellschatten geführt (Abb. 3), die keinen Zusammenhang mit Gefäßen erkennen ließen und namentlich in der 3. Schichte lokalisiert waren. Im li. Occipitalpol und in der 3. li. Temporalwindung fand sich Ähnliches auch in der 5. und 6. Schichte.

Die Veränderung der Glia im Bereich der Hirnrinde erwies sich als sehr geringgradig. Einzelne Neuronophagen, einzelne Kernmitosen sowie einzelne auffallend dunkle pyknotische Gliazellkerne bilden die ganze gliöse Reaktion, mit Ausnahme des Feldes h_1 , des Präsubiculum und des Subiculum, wo Neuronophagien zahlreich zu sehen waren. Amöboide Gliaformen waren nicht zu finden. Am rechten Ammonshorn war eine Vermehrung der Randglia im Holzer-Präparat nachweisbar.

Im Thalamus opticus zeigten sich schwere Veränderungen von derselben Art wie in der Großhirnrinde, jedoch mit starker Lipofuscinvermehrung und zahlreichen Neuronophagien, ferner mit leichten periganglionären Inkrustationen. Das Lipofuscin fand sich teils in kleinen Häufchen, teils in Kammern, die durch Scheidewände voneinander getrennt waren, manchmal an der Zellperipherie, oft wieder die ganze Zelle einnehmend, wodurch sie ein zerklüftetes Aussehen bekam. An sklerosierten dunklen Zellen waren die Fortsätze oft auffallend hell, schattenhaft, an anderen wieder in

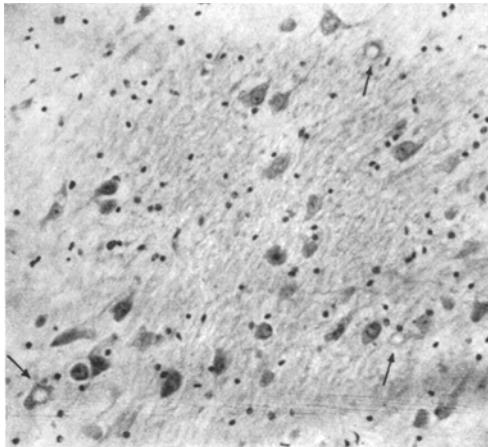


Abb. 2. Linkes Ammonshorn. ↑ Kernvakuolen. Nissl-Färbung. Vergr. A-Linse, Ok. 4, Balgauszug 60 cm.

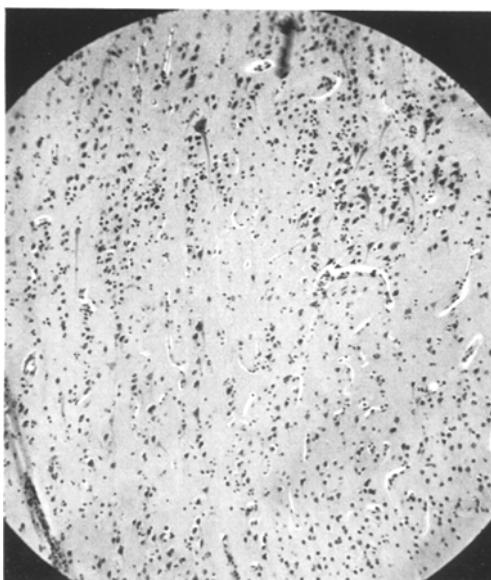


Abb. 3. 1. Temporalwindung rechts. Nissl-Färbung. Vergr. A-Linse, Ok. 4, Balgauszug 35 cm.

entsprechender Art geschlängelt und dunkel. Innerhalb des Zellprotoplasmas fanden sich sehr häufig kleine runde Körperchen, die nur im *Spielmeyer*-Präparat blau gefärbt gesehen werden konnten und am ehesten als Prälipide anzusprechen waren (Abb. 4).

Dem Thalamus ähnlich ist der N. paraventricularis in seinen Veränderungen sowie das Corpus Luysi, der N. campi Forel, der rote Kern, der viele Neuronophagien und wenig Lipofuscin aufwies. In der Substantia nigra war die große Zahl deutlich sichtbarer Fortsätze auffallend, die, sich netzartig überschneidend, das mikroskopische Bild beherrschten. Die sonstigen Zellveränderungen waren quantitativ gering und ergaben nichts Neues. Einzelne Zellen zeigten Verminderung des Pigmentes sowie Vakuolen, von denen auch 2 im Kern einer Zelle gesehen werden

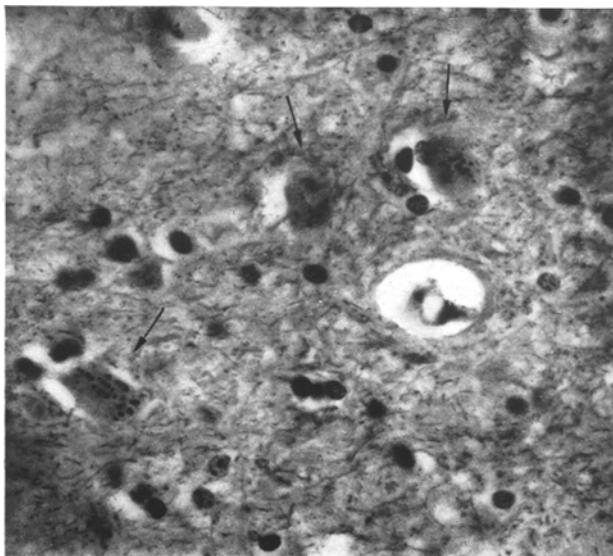


Abb. 4. Thalamus opticus. *Spielmeyer*. ↑ Prälipoidkörnchen in Ganglienzellen.
Vergr. D-Linse, Ok. 4, Balgauszug 45 cm.

konnten. Die Zellen der Vierhügel zeigten nur geringe Erkrankungsscheinungen, schwere Veränderungen gab es jedoch im Oculomotoriuskerngebiet, in dem die Vakuolen keine runde glattrandige, sondern eine zerrissene Begrenzung aufwiesen. Sklerosierte Zellen zeigten sich namentlich im Mediankern. Ebenso schwer erkrankt waren die Zellen der Raphe, des N. centralis sup. et inf. sowie der Substantia med. und lat. im Bereich der Brücke und der Medulla oblongata, wobei in den medialen Kernen der Subst. reticularis neben allen anderen Veränderungen die enorme Lipofuscinvermehrung hervorzuheben ist, an den lateralen dagegen die schwere Tigrolyse und das starke Hervortreten der Fortsätze. An einzelnen in primärer Reizung befindlichen Zellen schien der peripher liegende Kern vakuolig degeneriert zu sein. In erster Linie zeigten sich die großen Zellen betroffen. In dieser Gegend fiel eine leicht diffuse Gliavermehrung und geringgradige Neuronophagie auf.

Von den Hirnnervenkernen in der Brücke und in der Medulla oblongata wies der Abducenskern eine große Zahl zum Teil isoliert stehender, zum Teil zu Wabengbildung führender runder Vakuolen auf, so daß sich oft mehrere von der verschiedensten Größe im Plasma fanden. Eine beträchtliche Anzahl von Zellkernen war

durch eine Vakuole ersetzt, was sich an einem Hämatoxylin-Eosinpräparat beweisen ließ, in dem sich eine Zelle fand, in der um eine Kernvakuole die an die Kernmembran gedrückten Reste der basophilen Kernsubstanzen zu sehen waren (Abb. 5).

Die als Kernvakuolen anzusprechenden Gebilde waren bald größer, bald kleiner, bald rund oder zackig begrenzt. Das übrige mikroskopische Bild war hier wieder beherrscht durch die starke Färbbarkeit der Fortsätze, wie sie ähnlich auch schon in der Substantia nigra gesehen werden konnte, wobei sie dem histologischen Bild nach keine weitere pathologische Veränderung aufwiesen; ferner durch die deutliche Tigrolyse, die stellenweise zu Zellschattenbildung führte, gelegentlich auch hier wieder nur die halbe Zelle betreffend. An einer zweikernigen Ganglienzelle war diese Art der Erkrankung instruktiv zu sehen (Abb. 6). An dunklen sklerosierten Zellen fiel ihre geringe Schrumpfung neben ihrer hochgradigen Deformierung auf. Sie machten oft den Eindruck größer zu sein als es der Norm entspricht. Wenige Vakuolen waren von Lipofuscin erfüllt, das sich an manchen, primär gereizten Zellen, der Erkrankung entsprechend, kappenförmig an der Peripherie der Zelle vorfand, ferner auch oft zu beiden Seiten des Kerns, hier und da auch neben einer Aufhellung, die man als Kernvakuole ansprechen mußte. Stellenweise reichte das Lipofuscin in das Anfangsstück der Zellfortsätze hinein, die dann an ihrem Beginn verbreitert waren. Oft war von einer Ganglienzelle nur ein kleiner Rest übrig geblieben, manchmal ein ringförmiges Gebilde, in dessen Mitte sich eine große, sicherlich den Zellkern mit einschließende Vakuole befand (Abb. 7). Im Facialiskerngebiet konnten Vakuolen im Kern nicht gesehen werden, auch war die Tigrolyse hier geringer ausgeprägt, so daß in vielen Zellen normale Nissl-Schollen zu erkennen waren.

Pathologische Veränderungen gleicher Art wie bisher beschrieben, boten sich am dorsalen Vaguskern jedoch ohne Vakuolenbildung, ferner in den Acusticus-, Vestibularis-, Hypoglossus- und Trigeminuskerngebieten, sowie im N. Monakow, wobei die Vestibulariskerne nur geringgradig befallen waren. In diesen zuletzt

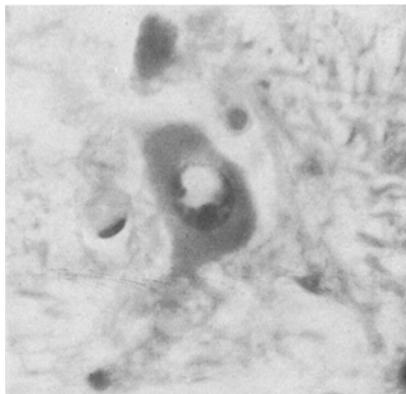


Abb. 5. Abducenskern. Hämatoxylin-Eosin.
Vergr. D-Linse, Ok. 4, Balgauszug 60 cm.

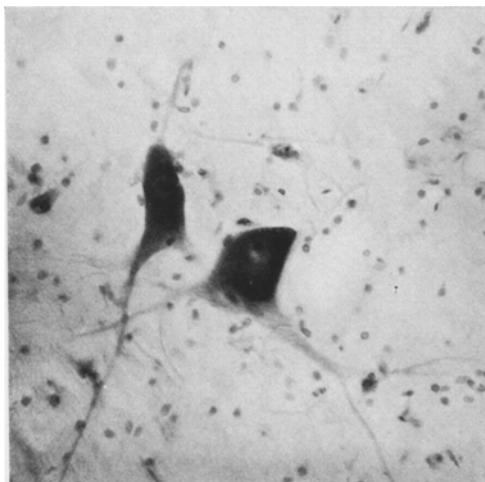


Abb. 6. Boden des IV. Ventrikels. Nissl-Färbung.
Vergr. A-Linse, Ok. 4, Balgauszug 70 cm.

erwähnten Zellgebieten war es in den Zellkernen häufig zu einer teilweisen Zerstörung der basophilen Substanzen gekommen, derart, daß sie zwar nicht zur Vakuolenbildung, aber zur Entstehung kleinster weißer ungefärbter Löcher im Bereiche des Kerns führte (Abb. 8). Auch an einzelnen anderen Stellen (Thalamus opticus, Ammonshorn) fand sich im Hämatoxylin-Eosinpräparat diese Lockerung der Kernstruktur, bestehend in Auflösung seiner basophilen Substanz und Durchsetzung mit weißen ungefärbten Fleckchen und bandförmigen Streifen. Im Hypoglossuskern war nur geringe Tigrolyse wahrzunehmen. Leichte Veränderungen ohne Bildung von Kernvakuolen gab es im N. eminentiae teretis, ferner im Kleinhirn, wo lediglich an einzelnen Purkinjezellen Tigrolyse und Kernwandhyperchromatose,

Abb. 7. Abducenskern. *Nissl*-Färbung. Vergr. D-Linse, Ok. 4, Balgauzug 60 cm.

sowie am Rand der Zellen gelegene Vakuolen zu sehen waren. Im N. dentatus waren primär gereizte Zellen und geringe Lipofuscinvermehrung nachweisbar. In den übrigen Kleinhirnkernen gab es einige sklerosierte Zellen, einige Zellschattenbildungen: In der Oliva inf. und in der Nebenolive bestand eine mächtige Lipofuscinvermehrung innerhalb der Zellen, diese oft so sehr erfüllend, daß kein Kern mehr zu sehen war, an anderen Stellen wieder in einer kleinen Ansammlung oder ringförmig um den Kern angeordnet. Einzelne Zellschattenbildungen sowie stellenweise Aufhellungen im Plasma, manchmal bandförmig die Zelle durchziehend, vervollständigten hier im Vereine mit den Zellfortsätzen, die an einzelnen Stellen ganz fein und zart in Erscheinung traten, das histologische Bild.

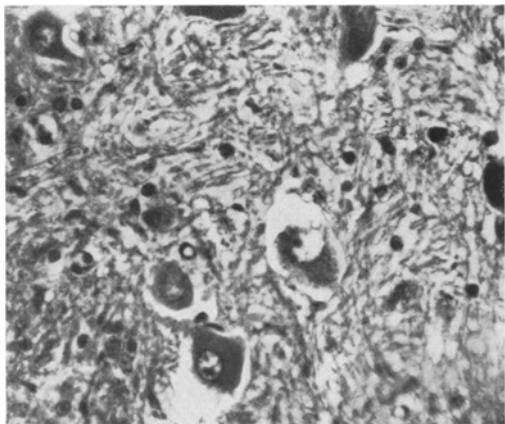


Abb. 8. Nucl. Burdach. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. D-Linse, Ok. 4, Balgauzug 35 cm.

der li. inneren Kapsel an ihrem Übergang zum Pedunculus cerebri, sonst aber mit Ausnahme einzelner Aufreibungen der Myelinscheiden im Thalamus opticus keinerlei pathologische Befunde. Silberfärbungen nach *Bielschowsky* zeigten einzelne verdickte Achsenzylinder in der Medulla oblongata und in der Hirnrinde, wobei sich die Veränderung stellenweise nur auf den Ursprung des Neuriten

Das Markscheidenbild ergab eine kleine Aufhellung in den medialsten basalen Teilen

oder der Dendriten beschränkte. In der Hirnrinde fanden sich auch einzelne geschlängelte Achsenzylinder, andere wieder mit kleinen knopfförmigen Verdickungen. Quantitativ waren die Achsenzylinder nur sehr geringgradig verändert, oft an Stellen, an denen sich schwere Zellveränderungen gefunden hatten völlig normal (Ammonshorn). Die Zellen selbst ließen im Fibrillenbild Veränderungen erkennen und zwar zeigten sich die Zellkerne argyrophil, wobei oft die Kernkörperchen als helle Flecke ausgespart waren (Medulla obl., namentlich Abducens- und Hypoglossuskern), was jedoch nicht überall der Fall war. An anderen Stellen war die Tinktion des Kernes normal, ein Beweis dafür, daß es sich nicht um Fehler der Technik handeln konnte, da ja oft der gleiche Schnitt in Frage kam. Die Kernkonturen erwiesen sich oft als zackig, in seinem Inneren war es stellenweise zu einer Auflösung in kleine Klümpchen gekommen. Vakuolen waren immer weiß, in ihrem Bereichen mußten die Fibrillen aufgelöst worden sein, denn es zeigte sich keine Verdrängung derselben an den Zellrand oder eine Anhäufung, bzw. Verklumpung um die Vakuolen (Ammonshorn, Medulla obl.). Gegen die Oberfläche der Zelle zu gab es gelegentlich argyophile Körnchen; manchmal waren in den Zellen überhaupt keine Fibrillen zu sehen. Dagegen waren einzelne Vakuolen im Bereich der Medulla obl. von einem argyophilen Ring umgeben, in dem keine weitere Einzelheiten zu erkennen waren. Verdickung der Kernmembran, ferner dunkle sklerotische Zellen konnten gesehen werden.

Fett konnte reichlich in den lipfuscinhaltigen Zellen der Oliva inf., der Substantia reticularis der Medulla obl., ferner in geringem Ausmaß perivaskulär im Ammonshorn nachgewiesen werden. Die Bestsche Glykogenfärbung ergab im Bereich des Ammonshornes kleine Glykogenkugelchen in nicht allzugroßer Zahl im Gewebe liegend, oft auch um Gefäße angeordnet, ohne daß ein Zusammenhang mit Zellen oder gar mit deren Vakuolen erkennbar war.

Abgesehen von den bisher beschriebenen Veränderungen an den ektodermalen Gehirnanteilen fanden sich vielfach kleine Gefäßinfiltrate, aus Lymphocyten und gliösen Elementen bestehend (Mark des Großhirns, Thalamus opticus, Forellsche Felder, Pedunculus cerebri, Oliva inf.). Häufig fand sich im Bereich dieser Infiltrate Eisenpigment. Nur an einer einzigen Stelle war eine geringe Zahl von Leukocyten, Plasmazellen und Makrophagen zu sehen. Perivaskuläres Ödem und Blutungen waren hier und da zu bemerken, letztere oft ohne Zusammenhang mit Gefäßen (Umgebung des 3. Ventrikels), an einer Stelle in der Gefäßwand liegend, diese selbst in 2 Blätter spaltend (Thalamus opticus) (Abb. 9). An manchen Gefäßen waren deutliche Gliabegleitstreifen zu sehen, die sich gelegentlich zu kleinen Häufchen an den Teilungsstellen der Gefäße verdichteten. Überall fand sich starke Füllung der Gefäße. Die Gefäßwand selbst erwies sich zumeist als unverändert. Nur an einigen wenigen Stellen, auch die Capillaren betreffend, war eine geringe Verdickung zu bemerken, in Verbindung mit geringer Zellwucherung im Bereich der Adventitia. Endothelveränderungen konnten nirgends gesehen werden. Stellen-

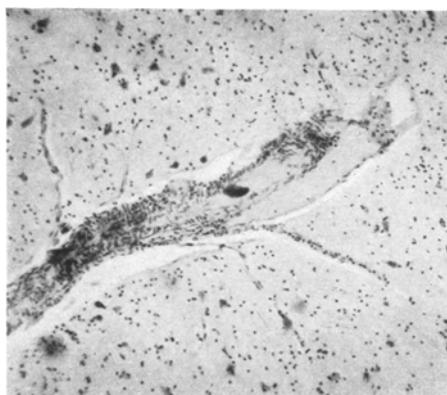


Abb. 9. Thalamus opticus. *Nissl*-Färbung.
Vergr. A-Linse, Ok. 4, Balgauszug 35 cm.

weise schien die Gefäßwand etwas gequollen, aufgelockert, an einigen Stellen verdickt, homogen und zellarm, also im Sinne einer Hyalinisierung verändert.

Die mikroskopisch sichtbare Blutung in der Arachnoidea des li. Occipitalpoles konnte auch mikroskopisch gesehen werden. Ähnliches fand sich in den Kleinhirnmeningen und über der 1. li. Temporalwindung. Die Meningen selbst erwiesen sich als unverändert bis auf einige wenige Stellen in deren Bereich es zu einer geringen Verdickung gekommen war.

Zusammenfassend ergab sich das Vorhandensein von Zellveränderungen, die teils der primären Reizung, teils der schweren Zellerkrankung mit folgender Zellauflösung bzw. Sklerose zuzurechnen waren, wobei die gliöse Reaktion im allgemeinen geringgradig, an einzelnen Stellen aber massiver in Erscheinung trat. Als auffälligster Befund ist die stellenweise besonders deutliche Zerstörung des Zellkernes im Sinne einer Auflösung seiner Struktur bis zu seinem völligen Ersatz durch eine Vakuole zu bezeichnen. Die Parenchymveränderungen, gelegentlich zu Zellausfällen führend, zeigten keine Gefäßabhängigkeit, wie auch die Gefäße selbst nur in geringstem Grade erkrankt waren.

Die Analyse des Befundes muß in erster Linie klar zu legen suchen, wie weit er mit der Anwendung von Insulin in Zusammenhang gebracht werden kann. Postmortale Veränderungen könnten ähnliche histologische Bilder verursachen, doch fällt die ausgeprägte Kernanfälligkeit, die als Leichenerscheinung bisher nicht beschrieben wurde, aus diesem Rahmen. Dasselbe gilt für die Behauptung, daß die Schizophrenie zur Deutung des Befundes genüge. Die leichten entzündlichen Veränderungen an den Gefäßen und damit im Zusammenhang die kleinen Blutungen können mit dem terminalen septischen Prozeß in Verbindung gebracht werden; zweifellos bietet auch für einen großen Teil der Substanzveränderungen des Gehirns die 3 Tage lang bestehende Agonie ein genügend ursächliches Moment. Immer aber muß solchen Überlegungen entgegengehalten werden, daß Kernveränderungen bei der schweren Zellerkrankung *Nissls* in Kernwandhyperchromatose (wie sie auch in diesem Fall zu sehen war), weiterhin aber in diffuser Färbbarkeit des ganzen Kerns, die schließlich zur Pyknose führt, bestehen, während hier stellenweise das Gegenteil, also geringe Färbbarkeit, Auflösung der Struktur, Vakuolenbildung vorliegt.

Aus früheren Arbeiten geht hervor, daß die erhobenen Befunde recht uncharakteristisch sind. *Ehrmann* und *Jakoby* beschrieben an 10 Fällen von Diabetes, die mit Insulin behandelt worden waren, subpiale Blutungen vorwiegend in der Occipitalgegend, aber auch an den Schläfenlappen, Kleinhirn und Brücke, verbunden mit Hyperämie der Gefäße, in einzelnen Fällen mit Blutungen im ganzen Gehirn, und waren der Meinung, diese Veränderungen seien auf dem Boden einer Gefäßschädigung entstanden. *Bodechtel* fand Veränderungen ähnlich jenen, die sich bei Luft- und Fettembolie oder bei Carotisunterbindung finden. Es handelte sich um eine homogenisierende Erkrankung besonders der kleinen Striatum-

zellen und um zellreiche Zellausfälle. *Wohlfahrt* fand makroskopisch das Gehirn trocken, brüchig, mikroskopisch die schwere Zellerkrankung *Nissl* verbunden mit Quellungsvorgängen und Gliaamöboidose und spricht von intravital eingeleiteten, postmortal fortschreitenden Veränderungen, die letzten Endes in der durch die Insulinhypoglykämie entstehenden Alkalose ihre Ursache haben sollen. *Terbrüggen* sah bei Spontanhypoglykämie im Gefolge multipler Pankreasinseladenome kleine Infiltrate und Blutungen um die Gefäße, Tigrolyse, Kernwandhyperchromatose und Fetteinlagerungen in den Zellen, namentlich in der Olive, bei geringer gliöser Reaktion und fehlender Amöboidose, ein Befund, der dem hier zur Publikation gelangenden sehr ähnlich ist; *Terbrüggen* meint, daß es sich dabei um eine akut einsetzende Verfettung handle. *McClenahan* und *Norris* schreiben bei Spontanhypoglykämie von cerebraler Arteriosklerose und perivaskulären Rundzelleninfiltraten. *Morsier* und *Mozer* beobachteten nach einer mit Insulin durchgeführten Morphiumentziehungskur perivaskuläre Schädigungen und schließen daraus auf eine Wirkung über die Gefäße. Ähnlich unserem Falle trat hier der Tod nach 60stündigem Koma unter Temperaturanstieg bis auf 40° ein. *Baker* und *Lufkin* fanden neben diffusen Blutungen nur uncharakteristische Veränderungen der Ganglienzellen, die sie nach Kontrolluntersuchungen an Ratten für postmortale erklären. Auffällig ist es, daß jeder der drei mitgeteilten Fälle, die aus dem Insulinkoma nicht mehr geweckt werden konnten, eine Affektion des Pankreas aufwies, und zwar in einem Fall ein Pankreasshämatom, in den beiden anderen Fällen Pankreasadenome. Unser Fall einer Pankreasfettgewebsnekrose bildet dazu eine wertvolle Ergänzung.

Die ersten mir bekannten experimentellen Untersuchungen stammen von *Stieff* und *Tokay*. Diese fanden endarteriitische Veränderungen an den Gefäßen, gefolgt von diffusen Zellveränderungen, die der schweren Zellerkrankung *Nissl* am nächsten kamen, wobei akute und chronische Veränderungen nebeneinander bestanden. Die Glia zeigte wechselndes Verhalten, war bald passiv geblieben, bald reaktiv im Sinne von Rosettenbildung und Amöboidose verändert. Die Schwere der histologisch faßbaren Erkrankung war von Fall zu Fall verschieden und erwies sich als unabhängig von der dargereichten Insulindosis, ging aber parallel der Schwere der klinischen Erscheinungen. Immer wieder sprechen die Autoren von zahlreichen, ringförmig aussehenden Zellresten, die sie namentlich in der Hirnrinde fanden, ohne in Erwägung zu ziehen, daß hier in erster Linie der Zellkern der Zerstörung zum Opfer gefallen sein könnte. Am Fall 3 der Kaninchenserie, die untersucht wurde, werden auch im N. suprachiasmaticus blasenförmige, blasses, gedunsene Zellkerne beschrieben; bei einem Hund wird sogar von einer Vakuole in einem dunklen Zellkern gesprochen. Zahlreiche herdförmige, stellenweise auch laminäre Zellausfälle vervollständigen das histologische Bild.

Die genannten Autoren sprechen von nichtspezifischen Veränderungen, da Ähnliches bei allen möglichen Vergiftungen, am ehesten bei der Morphin-, Blei- oder Guanidinvergiftung gesehen wird und führen aus, die Wirkung des Insulins auf die Gehirnsubstanz gehe über die Gefäße. Als Beweis geben sie an, daß bei Kreislaufstörungen im Bereiche des Gehirns ähnliche Bilder, namentlich Zellausfälle der beschriebenen Art entstehen (*Spielmeyer*), ferner die an den eigenen Fällen gefundenen Veränderungen der Gefäße, namentlich der Plexus chorioidei, sowie die Tatsache, daß bei intracerebraler Applikation von Insulin nur dann Veränderungen zu sehen sind, wenn ein lebendes, nicht dagegen wenn ein totes Gehirn zum Versuch verwendet wurde, ein Argument, das jeder Stichhäßigkeit entbehrt, denn auch bei anderer Wirkungsart des Insulins als über die Gefäße wäre bei Anwendung an einem toten Gehirn keine Reaktion zu erwarten.

Weitere experimentelle Untersuchungen stammen von *Schmid* der an Kaninchen eine den Vorschriften *Sakels* entsprechende Insulinkur durchführte und dann ihr Gehirn histologisch untersuchte. Die Dürftigkeit der von ihm gefundenen Veränderungen bringt der Autor damit in Zusammenhang, daß es sich um Fälle von reversibel gebliebener Insulinwirkung handelte. Schwere Schädigungen fand *Tani* bei Kaninchen in Form von Ganglienzelldegenerationen und progressiver Veränderung der Glia.

Auf Grund des pathologisch-histologischen Befundes wird es kaum möglich sein, sich dafür zu entscheiden, ob die Hypoglykämie, die Alkalose, die Gefäßveränderung oder gar eine vierte Möglichkeit die letzte entscheidende Wirkung des Insulins ist. In dem von mir untersuchten Fall sind Endothelveränderungen an den Gefäßen überhaupt nicht, sonstige mesodermale Veränderungen in geringstem Grade vorhanden, wodurch jedoch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden kann, daß tatsächlich ein Spasmus der Gefäße bestanden haben mag oder gar bei noch längerer Anwendung des Insulins, bzw. bei individuell größerer Vulnerabilität des Gefäßsystems schwere Veränderungen entstanden wären. Sind sie aber zu sehen, ist die Annahme, das Insulin wirke auf dem Umwege über die Gefäße, verfrüht, selbst dann, wenn sich im Mikroskop eine mehr oder weniger deutliche Gefäßabhängigkeit der ektodermalen Gewebsschädigungen erkennen läßt. Spasmen der Hirngefäße werden vielen Beschwerden zugrunde gelegt, über die Patienten zu klagen haben, niemals wurde aber dabei ein Symptomenbild beobachtet, das auch nur annähernd dem Insulinkoma gliche, wenn man von den epileptiformen Anfällen absieht. Gefäßkrämpfe mögen ja bei der Insulinüberdosierung zustande kommen, aber sicher sind sie nicht allein verantwortlich für das sich bietende klinische Bild. Dieselbe Überlegung gilt auch für die in der Literatur beschriebenen endarteriitischen Veränderungen, die weder genügen um das Koma, noch um epileptiforme Anfälle zu erklären.

Darüber hinausgehend sind Veränderungen an den Zellkernen in dem von mir untersuchten Fall zu sehen, die vielleicht eine Vermutung über den Angriffspunkt und den Mechanismus der cerebralen Insulinwirkung zu äußern erlauben. *Dieser Befund legt nämlich die Annahme nahe, daß bei dieser hohen Dosierung unter anderem auch die Ganglienzelle selbst einer direkten Schädigung durch das Insulin ausgesetzt ist, ohne daß das Gefäßsystem als Mittler dazu nötig wäre.* Jeder Kliniker weiß, daß das Insulinkoma reversibel ist und dennoch kommt es ja immer wieder vor, sei es bei Diabetes- oder Insulinshockbehandlung, daß trotz reichlicher Gaben von Traubenzucker der Tod des Patienten eintritt, also anscheinend eine irreversible Schädigung gesetzt wurde. Vielleicht bietet nun unser histologischer Befund einer hochgradigen Kernschädigung der Ganglienzelle die Erklärung dieser Fälle. Im Übrigen könnte daran gedacht werden, die besondere Anfälligkeit des Kernes gegenüber dem Insulin, eine Anfälligkeit, die man bei anderen Giften nur selten sieht, durch seinen relativen Kohlehydratireichtum zu erklären. Gewiß ist die Wirkung des Insulins eine komplexe und nicht nur auf den Zellkern beschränkt. Gerade unser Befund hat dies auch vielfach bestätigt. Fanden sich doch Veränderungen der Tigmoidschollen, der Zellfortsätze, in geringem Grade auch der Glia und der Gefäße; jedoch wäre es durchaus möglich, daß in der Einwirkung auf den Zellkern ein Charakteristikum liegt. Auf das Klinische zurückkommend war in unserem Falle die allgemeine Wirkung des Insulins sicherlich bald abgeklungen, was sich schon aus dem Verschwinden der pathologischen Pyramidenreflexe 2 Stunden nach dem epileptiformen Anfall erschließen läßt; dennoch erholte sich die Patientin nicht, wobei die ständige Tachykardie auf eine Vagusläsion, also eine medulläre Störung hinwies und tatsächlich fanden sich auch dort neben dem Ammonshorn die schwersten Zellkernzerstörungen.

Wenn wir nun auf den Vergleich unseres Befundes mit den experimentellen Untersuchungen eingehen, muß in Betracht gezogen werden, daß *Stief* und *Tokay* eine andauernde Insulinwirkung zu erzeugen suchten, soweit sie nicht schon von Beginn an große Dosen in Anwendung brachten, während naturgemäß in der Klinik das Insulinkoma nach einiger Zeit, der epileptiforme Anfall sofort zu unterbrechen versucht wird, um eine möglichst vollständige restitutio ad integrum herbeizuführen. In Parenthese muß hier gesagt werden, daß weder nach dem Koma, noch nach den epileptiformen Anfällen jemals bleibende Störungen im Sinne einer neurologisch faßbaren Ausfallserscheinung beobachtet wurden. Es ist also bei den Versuchen von *Stief* und *Tokay* von einer chronischen Vergiftung zu sprechen, was die reichlichen Gefäßbefunde und auch das große Ausmaß der Zellausfälle erklären könnte, Befunde, die sich in unserem Falle nicht ergaben. Um so bedeutsamer sind deshalb die Zellveränderungen, namentlich die in dieser Form so überaus seltene Kernläsion.

Zusammenfassung.

An einem Fall einer nach der Methode von *Sakel* insulinshock-behandelten schizophrenen Patientin, die in einem schweren von epileptiformen Krämpfen begleiteten Koma starb, wurden diffuse Veränderungen im Bereich des ZNS. gefunden, teils in leichter, teils in schwerer Erkrankung der Zellen, geringer gliöser Reaktion und in geringen Gefäßveränderungen bestehend, wie sie bei schweren Vergiftungen vorkommen können. Darüber hinaus zeigten sich Auflösungen des Zellkerns, bis zur Vakuolenbildung führend, die in der bisherigen Literatur wenig Beachtung fanden und die wir mit der Darreichung hoher Insulindosen in Verbindung brachten. Ferner wurde daraus auf eine direkte Zellwirkung als einer Komponente der cerebralen Insulinwirkung geschlossen. Ein Befund, der die Einwirkung des Insulins auf dem Umwege über das Gefäßsystem wahrscheinlich machen würde, konnte nicht mit Deutlichkeit erhoben werden, was diesen Mechanismus jedoch nicht ausschließt.

Literurnachweis.

Baker, A. B. and N. H. Lufkin: Arch. of Path. **23**, 190 (1937). (Referiert.) — *Bodechtel, G.*: Arch. klin. Med. **175**, 188—201 (1933). (Referiert.) — *Bodechtel, G. u. G. Müller*: Z. Neur. **124** (1930). — *Bumke*: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 7 u. 9. — *Ehrmann, R. u. Artur Jacoby*: Dtsch. med. Wschr. **1924 II**, Nr 5. — Klin. Wschr. **1925 II**, 2151. — *Kirschbaum, H.*: Z. Neur. **87**, 50 (1923). — *Morsier, G. de et J. J. Mozer*: Ann. Méd. **39**, 474 (1936). (Referiert.) — *Popper u. Jahoda*: Klin. Wschr. **1930 I**, 1585. — *Schmid, H.*: Schweiz. med. Wschr. **1936 II**, 960—961. — *Stief u. Tokay*: Z. Neur. **139**, 434—461 (1932); **153**, 561 (1935). — Psychiatr.-neur. Wschr. **1935 I**, 193. — *Spielmeyer*: Z. Neur. **123** (1930). — *Tani, N.*: Psychiatr. et Neur. japonica (jap.) **39**, H. 2 (1935). (Referiert.) — *Terbrüggen*: Beitr. path. Anat. **88**, 37 (1932). — *Wohlfwill*: Klin. Wschr. **1928 I**, 345.
