

(Aus Dikemark Krankenhaus, Asker [Direktor: Dr. R. Gjessing], Lier Asyl [Direktor: Dr. O. Lingjaerde] und Sannerud Krankenhaus [Direktor: Dr. E. Härne].)

Pathologisch-anatomische Veränderungen bei Todesfällen nach Insulin- und Cardiazolshockbehandlung¹.

Von

Jan Jansen und Erik Waaler,

Anatomisches Institut und Institut für Pathologie der Universität in Oslo, Norwegen.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Juli 1939.)

In Anbetracht der verbreiteten Anwendung der Shockbehandlung in den letzten Jahren erscheint das Material, das zur Beurteilung der anatomischen Veränderungen, die diese Behandlungsmethode herbeiführen kann, bisher vorliegt, erstaunlich bescheiden. Obwohl das reichliche tierexperimentelle Material die Bewertung des klinischen Materials ergänzt und erleichtert, darf man doch darin einig sein, daß das humanpathologische Material noch völlig unzureichend ist als Grundlage für die Beurteilung der Wirkung von Insulin- und Cardiazolshockbehandlung auf den menschlichen Organismus und der Gefahren, die diese Behandlung herbeiführt. Wir waren daher der Meinung, daß es von Interesse sein könnte, das uns von den Herren Direktoren Gjessing, Härne und Lingjaerde in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellte Material näher zu besprechen. Gleichzeitig sprechen wir diesen Herren unseren besten Dank für die für uns so wertvolle Zusammenarbeit aus.

Aus der ziemlich spärlichen Literatur geht hervor, daß das Zentralnervensystem in auffallender Weise der Sitz von Veränderungen bei Todesfällen nach Insulinshock ist. Es handelt sich hier in erster Linie um teils subpiale, teils perivaskuläre *Blutungen* bald in der grauen und weißen Substanz der Hemisphären, bald im Gehirnstamm (*Salm, Leppien und Peters, Cammermeyer*). Zweitens treten *Parenchymveränderungen* auf, teils in Form mehr diffuser Nervenzellveränderungen verschiedener Art, teils als massivere Veränderungen in der Rinde („pseudolaminäre“ Ausfälle — *Cammermeyer, Kastein, Leppien und Peters*) und im Corpus striatum (*Cammermeyer*) und schließlich in Form einer, in der I. Brodmann-Schicht besonders augenfälligen diffusen *Gliawucherung*.

Wie zu erwarten war, stimmen diese Veränderungen im wesentlichen mit denen überein, die *Ehrmann und Jacoby, Wohlwill, Bodechtel, Schleusing und Schuhmacher, Baker und Lufkin, Wolff* und andere bei Diabetikern, die im hypoglykämischen Shock starben, fanden.

¹ Vortrag, gehalten auf der Tagung der norwegischen Psychiater in Oslo, Juni 1939.

Die experimentellen Untersuchungen von *Stief* und *Tokay*, *Kastein* und anderen haben in großem Umfange ähnliche Veränderungen des Zentralnervensystems, wie oben beschrieben, ergeben. Wir wollen indes nicht näher auf diese Untersuchungen eingehen.

Über die Veränderungen in den übrigen Organen gibt *H. E. Schmid* eine ausgezeichnete Übersicht, in welcher auch auf die Literatur verwiesen wird. Pathologische Veränderungen scheinen in erster Linie in den Verdauungs-, Atmungs- und gewissen innersekretorischen Organen vorzukommen. So fanden *Ehrmann* und *Jacoby* bei Diabetikern, die in hypoglykämischem Shock starben, Blutungen in der Ventrikel- und Darmschleimhaut, während die Leber, nach *Timmers* und *Kasteins* Untersuchungen, fettreicher als normal erscheint. Experimentell sah *Schmid* in der Leber bei Fischen eine starke Umwandlung von Glykogen in Fett mit einer akuten Fettinfiltration als Folge. Die Veränderungen in den Atmungsorganen bestehen teils in Blutungen (*Ehrmann* und *Jacoby*, *Timmer*), teils in pneumonischen Infiltraten und Abscessen als Folge von Aspiration (*O'Neill* u. a.). Hinsichtlich der endokrinen Organe haben eine Reihe von Verfassern (*Schmid*) festgestellt, daß eine Vermehrung der eosinophilen Elemente der Hypophyse zu finden ist, was auch *Timmer* und *Kastein* betonen. Ebenso stellt *Schmid* u. a. im Pankreas eine Zunahme der *Langerhansschen* Inseln, sowohl an Zahl als Größe fest. Schließlich sind die Nebennieren Sitz ausgeprägter Veränderungen, und zwar sowohl im Mark (*Goormaghtight* und *Elaut*) als in der Rinde, an der letztgenannten Stelle in Form einer starken Verarmung an Lipoiden (*Kahn* und *Münzer*). *Schmid* konnte diese weitgehende Lipoidverarmung in seinen Experimenten nicht bestätigen, fand aber „eine gewisse fleckige Buntheit der Rinde derart, daß stellenweise mehr Neutralfette, stellenweise mehr Fettsäuren vorhanden sind“.

Selbst wenn man einräumt, daß es beim humanpathologischen Shockmaterial nicht immer leicht ist, festzustellen, in welchem Umfange die nachgewiesenen Veränderungen auf die *Behandlung* zurückzuführen sind, so lassen die vorliegenden Mitteilungen doch keinen Zweifel darüber, daß die Shockbehandlung unmittelbar tief eingreifende, ja letale krankhafte Veränderungen verursachen kann.

Der Zweck der gegenwärtigen Mitteilung ist die Vertiefung unserer Kenntnisse über Art und Umfang dieser krankhaften Veränderungen. Hat man die eingreifenden Veränderungen gesehen, die eine Shockbehandlung verursachen kann, so liegt auch die Frage nahe, ob die Shockbehandlung *stets* von anatomischen Veränderungen begleitet wird oder nicht. Die Antwort auf diese Frage muß notwendigerweise schwer ins Gewicht fallen, wenn das Balancekonto der Shockbehandlung abgeschlossen wird.

Eine andere Frage, die bereits Gegenstand umfassender Diskussion gewesen ist, ist die *Ursache* der pathologisch-anatomischen Verände-

rungen. Eine Reihe von Forschern (*Stief* und *Tokay*, *Bodechtel*, *Peters*, *Cammermeyer* u. a. m.) führen die Veränderungen auf eine *Kreislaufstörung* zurück. Andere (z. B. *Wohlwill*) sind geneigt, dem Insulin eine direkte *toxische Wirkung* auf die Gewebe zuzuschreiben. Daß die Shockbehandlung von bedeutenden Kreislaufstörungen begleitet ist, läßt sich nicht länger bezweifeln. Ob man daneben auch von einer direkten toxischen Wirkung sprechen kann, ist noch eine offene Frage; es ist jedoch von großem Interesse, in dieser Verbindung die Aufmerksamkeit auf die Untersuchungen der amerikanischen Forscher *Olmsted* und *Logan*, *Holmes*, *Wortis*, *Dameshek* und *Myerson*, *Gellhorn* u. a. zu lenken, die die Abhängigkeit des Nervenzellenstoffwechsels vom Glucosezugang zeigen. Bei abnehmender Blutzuckermenge werden die oxydativen Prozesse in den Nervenzellen gehemmt. *Weil* und seine Mitarbeiter sprechen von „intracellulärer Anoxämie“ und sehen hierin die Ursache der Gehirnveränderungen.

Auf diese Fragen werden wir nach der Besprechung unserer eigenen Untersuchungen zurückkommen.

Das Material.

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, besteht unser Material aus 7 Fällen, 2 Frauen und 5 Männern, im Alter zwischen 35 und 45 Jahren. 6 der Patienten litten an Schizophrenie, 1 an depressiver Psychose. Sie waren 1—16 Jahre krank gewesen. 6 der Patienten starben bei der Insulinkur,

Ta-

Fall	Alter Jahre	Krankheit	Krank- heit Dauer Jahre	Be- hand- lung Dauer Tage	Be- hand- lung Tage	Shock- zahl	Totale Koma- zeit Std.	Totale In- sulinmenge
1 O. B. F. ♂	37	Schizophrenie	2 $\frac{1}{2}$	8	7	3		680 I.E.
2 H. H. ♂	35	„	16	27	22	10/2+3	3 $\frac{1}{2}$	6120 I.E.
3 C. A. ♂	38	„	14	18	16	10		1860 I.E.
4 M. B. ♂	42	Depressive Psychose	1	57	45	5/2+35	60	7820 I.E.
5 B.W. O. ♂	38	Schizophrenie	9	82	48	8	7 $\frac{1}{2}$	10100 I.E.
6 B. K. ♀	37	„	10	6	5	4	3 $\frac{1}{2}$	180 I.E. Cardiazol 50 ccm
7 G. J. ♀	45	„	5	13	6	6		

Wo nichts angeführt ist, liegen keine

der 7. während einer Cardiazolbehandlung. Die Behandlung hat 6 bis 82 Tage gedauert mit 5—48 Behandlungstagen und mit 3—40 Shockanfällen. Die gesamte Komazeit variiert bei dem einzelnen Patienten zwischen 3 und 60 Stunden und die gesamte angewandte Insulinmenge schwankt in den einzelnen Fällen zwischen 180 und 10 100 Insulin-Einheiten (I.E.). Wir wollen nun die einzelnen Fälle betrachten:

Casus I. Der erste Fall, O. B. F., soll nur ganz kurz erwähnt werden, da er von *Cammermeyer* ausführlich behandelt worden ist¹. Es handelt sich um einen 37jährigen Mann, der seit mehreren Jahren an Schizophrenie gelitten hatte. Am 17. 3. 36 wurde eine nach untenstehendem Schema durchgeführte Insulinschockbehandlung begonnen.

17. 3. 36: 20 I.E.² 3mal täglich. 18. 3. 36: 30 I.E. 3mal täglich. 19. 3. 36: 40 I.E. 3mal täglich. 20. 3. 36: 50 I.E. 3mal täglich. 21. 3. 36: 60 I.E. 2mal täglich (Koma). 23. 3. 36: 70 I.E. (Koma). 24. 3. 36: 70 I.E. (Koma). 25. 3. 36: Tod.

Nach der Injektion am 24. 3. bekam der Patient Krämpfe, die nach und nach den Charakter eines „Status epilepticus“ annahmen. Erst nach energischer Glucose-, Cardiazol- und Adrenalinbehandlung kam der Patient 10 Stunden nach der Injektion wieder zu sich. Im Laufe der Nacht und am nächsten Morgen hatte er leichte klonische Krämpfe. Unter zunehmenden Symptomen der Atmungsorgane starb er etwa 36 Stunden nach der letzten Insulininjektion.

Obduktion 12—15 Stunden p. m. ausgeführt.

Bei der makroskopischen Untersuchung wurden zerstreute bronchopneumonische Infiltrate in der rechten Lunge gefunden. Die Leber zeigte einige gelbweiße Flecke an der Schnittfläche. Das Gehirn wog 1500 g. Die weichen Häute hyperämisch, etwas ödematös, milchartig gefleckt, mit begrenzter Blutung in der rechten Frontalregion. Im übrigen nichts Sicheres bei der generellen Untersuchung.

Mikroskopische Untersuchung der Organe. Lungen: Zerstreut beobachtet man einzelne Alveolen und kleine Bronchien mit einem Exsudat von Leukocyten und Fibrin. *Milz:* Normaler Befund. *Leber:* Fleckenweise bedeutende Vakuolisierung der Zellen, zum Teil auch mit verwischten Zellgrenzen und schlechter Kernfärbung. Sudanschnitte zeigen deutliche verbreitete Fettdegeneration. *Nieren:* Im Sudanschnitt ist eine leichte fleckenweise Fettdegeneration der Zellen einzelner Tubuli zu sehen. *Nebennieren:* Erhebliche Variation im Lipoidgehalt, man findet Stellen, die ganz frei von Lipoid sind, umgeben von Flecken mit erhöhtem Lipoidgehalt. *Pankreas:* Zeigt vollständig verwischte Zellgrenzen und keine Kernfärbung, doch

belle 1.

Maximale Dose	Gehirn	Lunge	Herz	Magen	Leber	Bauchspeicheldrüse	Nebenniere	Hypophyse	Schilddrüse	Niere
70 I.E.	++	+			+	++	+			+
420 I.E.	÷		÷	+		+	+		÷	
160 I.E.	÷	÷	+	+	÷	+	+			÷
240 I.E.	÷			+	÷	÷	+	÷	÷	÷
460 I.E.	÷		+		+	+	+	+		÷
40 I.E.	+++				÷	+	÷			÷
	+++									

mikroskopischen Untersuchungen vor.

weder celluläre noch vasculäre Reaktion. *Langerhanssche* Inseln sind nicht zu sehen. Im Sudanschnitt sieht man reichliche Fetttröpfchen in den Zellen.

Die mikroskopische Untersuchung des *Gehirns* ergab in Thioninpräparaten der Frontal-, Occipital- und Temporalregion Rindenveränderungen von wechselnder Intensität. Die am leichtesten ergriffenen Gebiete sind durch Nervenzellverände-

¹ *Cammermeyer*: Z. Neur. 163. — ² Insulin in internationalen Einheiten.

rungen vom ischämischen Typus charakterisiert. Am ausgesprochensten ist die ischämische Homogenisierung der Nervenzellen im *Sommerschen* Sektor (Abb. 1). In den stärker affizierten Rindengebieten ist ein deutlicher Ausfall von Nervenzellen zu beobachten. An einzelnen Stellen, wie um den Sulcus front. sup. sin. und um den Boden einzelner Furchen der rechten Occipitalregion, hat der Ausfall einen „pseudolaminären“ Charakter, während es sich an anderen Stellen um kleinere halbmondförmige Ausfälle in der 2. und 3. Schicht handelt. Die subpiaie Zone der 1. *Brodmannschen* Schicht ist der Sitz einer leichten Gliawucherung, die über den Windungskuppen am ausgesprochensten ist.

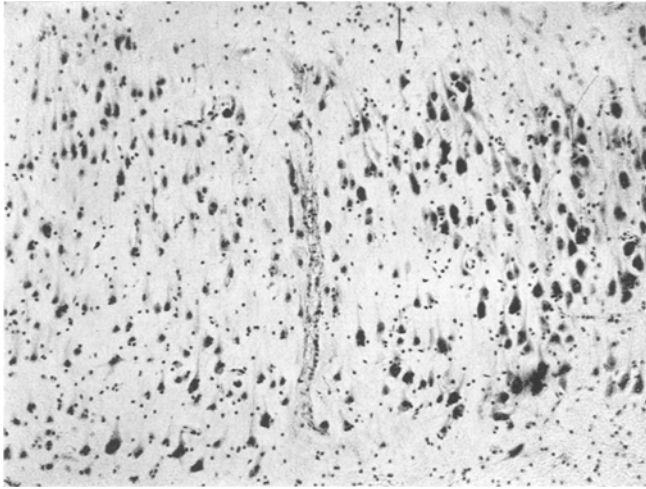


Abb. 1. Hippocampusrinde. Ischämische Zellveränderungen und Nervenzellenausfall im *Sommerschen* Sektor (links). Bei ↓ Übergang in das resistente Band (rechts). Thioninfärbung.

In den Basalganglien ist sowohl der Nucl. caudatus als das Putamen der Sitz einer umfassenden Erbleichung in den zentralen Abschnitten, teils durch Ausfall der kleinen Nervenzellen, teils durch herabgesetzte Färbbarkeit der Grundsubstanz bedingt. Die großen Nervenzellen sind besser erhalten, wenn auch zum Teil mit verblichenem, homogenisiertem Cytoplasma. Die Makroglia zeigt leichte progressive Veränderungen.

Das Endothel in den Capillaren und kleinen Adern zeigt leicht geschwollene Kerne. Die Adern sind blutüberfüllt, besonders in den abgeblaßten Gebieten, und es sind einige intrameningeale Blutergüsse sowie perivaskuläre Blutungen in der Rinde, in den Basalganglien und besonders im Hypothalamusgebiet zu sehen.

In Mesencephalon, Pons, Cerebellum und Medulla oblongata sind keine sicheren krankhaften Veränderungen nachgewiesen.

Zusammenfassung und Kommentar.

Der Patient hat während der Dauer der Kur vom 17. 3.—24. 3. insgesamt 7 Behandlungstage mit 3 Shocks gehabt und eine Gesamtmenge Insulin von 340 I.E. bekommen. Er starb etwa 36 Stunden nach der letzten Insulininjektion.

Bei der anatomischen Untersuchung wurden leichte Bronchopneumonie, verbreitete Fettdegeneration in der Leber, erhebliche Variation des Lipoidgehaltes der Zellen der Nebennierenrinde, sowie verbreitete degenerative (?) Veränderungen im Pankreas nachgewiesen. Das Gehirn zeigt in Rinde und Striatum Veränderungen, die infolge ihrer Art sowie ihrer Lokalisation als kreislaufbedingt anzusehen sind. Perivasculäre und intrameningeale Blutungen weisen in die gleiche Richtung.

Den Gehirnveränderungen muß wohl in diesem Falle das größte Gewicht als Todesursache beigemessen werden, die Bronchopneumonie und die Fettdegeneration in der Leber können aber auch eine Rolle gespielt haben. Was die nekrotischen Prozesse im Pankreas betrifft, so sind diese wohl kaum in ihrer Gesamtheit intra vitam entstanden. Wahrscheinlich haben wir es hier mit verhältnismäßig leichten degenerativen Veränderungen zu tun, die durch die postmortale Autolyse akzentuiert worden sind.

Casus II. H. H., 35 Jahre, geisteskrank seit seinem 18.—19. Jahre. Hauptsymptom: Stupor mit katatonen Unruheperioden von 1stündiger bis 1tägiger Dauer. Während der Unruheperioden, die mit ungefähr 14tägigem Zwischenraum auftreten, hat der Patient stark halluziniert. In der letzten Zeit hat er beständig zu Bett gelegen. Er hat ein kränkliches Aussehen, ist blaß und mager. Am 17. 6. 37 begann eine Insulinkur, die nach folgendem Schema durchgeführt wurde:

17. 6. 37 40 I.E. 18. 6. 80 I.E. 19. 6. 120 I.E. (Krampfanfall und nachfolgendes Erbrechen.) 20. 6. —. 21. 6. —. 22. 6. 140 I.E. 23. 6. 160 I.E. 24. 6. 180 I.E. 25. 6. 200 I.E. 26. 6. 220 I.E. 27. 6. —. 28. 6. 240 I.E. 29. 6. 260 I.E. 30. 6. 280 I.E. 1. 7. 300 I.E. 2. 7. 320 I.E. 3. 7. 340 I.E. 5. 7. 360 I.E. 6. 7. 380 I.E. 7. 7. 400 I.E. 4. 7. —. 8. 7. 420 I.E. (Shock. Erbrechen nach dem Erwachen.) 9. 7. 420 I.E. (Shock). 10. 7. 420 I.E. (Nach 2 Stunden Krampfanfall mit Cyanose und schlechter Respiration. Unterbrechung durch Zuckerwasser per Sonde + Adrenalin. Am Nachmittag [um 16 Uhr] neuer Krampfanfall. Bekam Adrenalin und Zuckerwasser.) 12. 7. 420 I.E. (Kein Shock.) 13. 7. 420 I.E. gegeben um 7⁴⁵ Uhr. (Um 10³⁰ Uhr starkes Schwitzen, leichte Krämpfe. Um 11 Uhr Shock. Um 11⁴⁵ Uhr Zuckerwasser per Sonde, um 12¹⁰ Uhr wach. Um 13 Uhr schläfrig. Krämpfe, erhielt Adrenalin + Zucker. Um 13³⁰ Uhr blaß, feuchtkalt, reichliches blutgefärbtes Erbrechen. Um 13⁴⁵ Uhr bekam er 20 g Glucose intravenös und reagierte sofort auf Anrede. Im Laufe des Nachmittags blaß, matt und schläfrig, bekam zweimal Glucose intravenös, hatte aber um 17⁴⁰ Uhr einen schweren Krampfanfall, wonach sich die Situation veränderte. Es folgten schwere Krampfanfälle mit halbstündige Zwischenraum und der Patient lag komatös da. Er erhielt reichliche herzanregendem Mittel. Glucose intravenös sowie Tropfklistier. Die Krampfanfälle wiederholten sich jedoch regelmäßig und mit großer Herzschwäche verbunden. Am 14. 7. um 0²⁵ Uhr war der Tod eingetreten.)

Obduktion 12¹/₂ Stunden post mortem. Bei der makroskopischen Untersuchung zeigte sich ein etwas schlaffes Herz. Gewicht 375 g. Die Lungen reich an Flüssigkeit und blutüberfüllt, aber überall lufthaltig. Die Leber (1140 g) etwas spröde, gelbgefleckt. Pankreasgewicht 90 g, schlaffe Konsistenz. Ventrikel und Därme zeigten bedeutende Hyperämie samt Blutungen in den Schleimhäuten, am deutlichsten im proximalen Teil. Das Gehirn wog 1470 g. Hyperämisch mit milchartiger Verfärbung der Häute in der Frontalregion, am stärksten in der Regio praecentralis. Mehrere intrameningeale Blutergüsse in der Frontal- und Occipital-

region sowie längs der Fissura Sylvii auf der linken Seite. Sonst keine krankhaften Veränderungen bei der makroskopischen Untersuchung zu bemerken.

Mikroskopische Untersuchung. Herz: Normaler Befund. Lungen: Etwas Ödemflüssigkeit in einzelnen Alveolen. Thyreoidea: Normaler Befund. Nebenniere: Bedeutende Unterschiede im Lipoidgehalt mit vollständigem Schwund an einzelnen Stellen. Ventrikel: Sehr dünne Schleimhaut mit wenigen Drüsen und diffuser Lymphocyteninfiltration. In einer Ecke des Präparates erhebliche Infiltration polynukleärer Leukocyten, die besonders die Mucosa und Submucosa durchsetzen, wo außerdem etwas Ödem zu sehen ist. Die celluläre Infiltration erstreckt sich durch die Muscularis, es ist aber kein Belag auf der Serosaseite. Pankreas: Fleckenweise ganz verwischte Zellkonturen und fehlende Kernfärbung, doch keine celluläre Reaktion an diesen Stellen. Die Langerhansschen Inseln sind klein, spärlich vorhanden und schlecht erhalten, sogar an den Stellen, wo das übrige Parenchym unverändert ist. Im Fettgewebe um den Pankreas herum sieht man an ein paar Stellen ein leichtes Ödem und etwas Leukocyteninfiltration.

Die mikroskopische Untersuchung von Nissl-, Hämatoxylin-Eosin-, van Gieson- und Sudanpräparaten aus den verschiedensten Teilen des Gehirns ergibt folgendes Resultat: In der Regio pontis sieht man mehrere perivaskuläre Blutergüsse subependymal im vorderen Teile der Fossa rhomboidea. Schnitte aus der Gehirnrinde zeigen subpiaie Blutungen; sonst sind keine sicheren krankhaften Veränderungen nachzuweisen.

Zusammenfassung und Kommentar.

Während der Kur, die vom 16. 6. bis 13. 7. 37 dauerte, wurde der Patient mit insgesamt 6120 I.E. Insulin, auf 22 Tage verteilt, behandelt. Die Shockdosis war 420 I.E. Der Zustand hielt sich während der Kur unverändert.

Die Befunde bei der Obduktion in diesem Kasus waren nicht sehr bedeutend. Sie bestanden in Hyperämie samt zerstreuten intrameningealen, perivaskulären Blutergüssen im Gehirn, etwas Lungenödem und fleckenweisem Schwund der Lipide in der Nebennierenrinde. Vorherrschend war die akute Gastritis, die jedoch anscheinend zu keiner Peritonitis geführt hat. Die erheblichen nekrobiotischen Vorgänge im Pankreas sind wohl hauptsächlich durch postmortale Autolyse bedingt, es waren aber einige reaktive Veränderungen vorhanden, leichtes Ödem und etwas Leukocyteninfiltration im Fettgewebe um den Pankreas. Diese Veränderungen können wohl ebensogut eine Reaktion auf die bedeutende akute Gastritis sein. Irgendeine anatomisch überzeugende Todesursache liegt also in diesem Kasus nicht vor, da die akute Gastritis allein, ohne peritoneale Komplikationen, den Tod kaum erklären kann.

Casus III. C. E. A., 38 Jahre, unverheirateter Elektriker. Eine Schwester geisteskrank. Der Patient hielt sich 5 Jahre in USA. auf. Bei der Rückkehr 1924 war er krank, Interessenlos, verschlossen, mit wunderlichen Ideen. Rastlos, periodenweise stumpfsinnig, glaubte sich beeinflusst. Am 7. 12. 26 in die psychiatrische Abteilung Ullevaal aufgenommen, am 3. 1. 27 ins Dikemark Asyl überführt. Bei der Aufnahme war er reizbar, abweisend, selbstzufrieden, meistens benommen, dazwischen explosionsartige Ausbrüche mit Sperrungen. Somatisch: Überwiegend athletischer Typus. Trockene, desquamierende Haut. Fibrilläre Zuckungen der Zunge, geringe Kräfte in den oberen Extremitäten. Einzelne defekte Zähne, chronische Tonsillitis. (Defokalisiert im Laufe des Jahres 1927.)

Psychischer Status. Orientiert, gute Auffassung. Gedächtnis und Urteilkraft defekt. Schlechte Konzentrationsfähigkeit, verlängerte Reaktionszeit. Fühlt sich erstarrt, verändert, beeinflusst. Spaltungsgefühl — der Körper an einer, die Seele an einer anderen Stelle. Gehörshalluzinationen. Hat Krankheitsgefühl. Kritik aber fehlt gänzlich. Wa.R. + im Blut am 18. 1. 27. Thyroxin- und Bulbocapninkur 1927. Zustand während des Aufenthaltes etwas wechselnd. Periodenweise stuporös. Dazwischen etwas wacher, beteiligt sich an leichteren Arbeiten. Im April 1927 neue Thyroxinkur ohne größere Wirkung. Vom 6. 11 bis 14. 12. 27 Cardiazolkur, im ganzen 52 ccm auf 12 Injektionen verteilt. 7 Shocks. Keine erhebliche Wirkung. Am 15. 2. 38 Insulinkur nach beifolgendem Schema:

15. 2. 38 20 I.E. 16. 2. 40 I.E. 17. 2. 60 I.E. 18. 2. 80 I.E. 19. 2. 100 I.E. (Zuckungen). 20. 2. — 21. 2. 120 I.E. 22. 2. 140 I.E. (Shock.) 23. 2. 140 I.E. (Shock.) 24. 2. 140 I.E. (Shock.) 25. 2. 140 I.E. (Shock.) 26. 2. 140 I.E. (Shock.) 27. 2. — 28. 2. 140 I.E. (Motorische Unruhe in der präkomatösen Periode, mehr oberflächlicher Shock.) 1. 3. 140 I.E. (Motorische Unruhe, oberflächlicher Shock.) 2. 3. 140 I.E. (Shock.) 3. 3. 160 I.E. (Shock, Zuckungen.) 4. 3. 160 I.E. (Protrahierter Shock. Lag bewußtlos bis 8. 3. Am 14. 3. Temperaturerhöhung, hervorgerufen durch Phlegmone um Rima internates herum. Am 15. 3. Erbrechen, davon die letzten kaffeesatzartig. Temperatur zwischen 38 und 40 variierend. Mors am 24. 3. 38.

Obduktion 14 Stunden post mortem. Die makroskopische Untersuchung zeigte ein etwas schlaffes Herz. Eine große Perforation durch die Speiseröhre mit Entleerung des Ventrikelinhaltes ins Mediastinum. Ventrikel adhärent an der Umgebung spröde und dünn, beim Herausnehmen zerrissen. Großer Absceß in Nates. Hirngewicht 1525 g. Bedeutende Hyperämie der weichen Häute. Die Windungen etwas breit, abgeflacht. Die Adern der Basis dünnwandig, ohne Zeichen von Arteriosklerose.

Mikroskopische Untersuchung der Organe. *Herz:* In einzelnen Muskelzellen findet man hyaline Tröpfchen. Der Sudanschnitt zeigt keine Fettdegeneration. *Lungen:* Normaler Befund. *Leber:* Normaler Befund. *Nieren:* Normaler Befund. *Nebennieren:* Auffallend lipoidarm mit großen Gebieten wo Lipide, ganz fehlen (Abb. 2). *Magen:* Schleimhaut dünn, zerfressen, zum Teil ohne Epitheldecke. An einzelnen Stellen eine leichte Lymphocyten- und Granulocyteninfiltration, doch weder Ödem noch Blutung oder Reste einer Blutung. Der Rupturrand zerfressen ohne wesentliche reaktive Veränderungen. Kein fibrinöser Belag auf der Peritonealseite. *Pankreas:* Hier und da sieht man Gebiete mit verwischten Zellgrenzen, aber keine celluläre Reaktion an diesen Stellen. Keine Fettdegeneration. Die Langerhansschen Inseln sind klein und schlecht erhalten. Die mikroskopische Untersuchung des *Gehirns* (Nissl-, Sudan- und Spielmeier-Präparate) ergab keine sicheren Veränderungen außer etwas Pigmentatrophie und Ausfall von Nervenzellen im Nucleus dentatus sowie perivascularäre Lymphocyteninfiltration um ein paar Adern des Pons herum.

Zusammenfassung und Kommentar.

Die Insulinkur dauerte vom 15. 2. bis 4. 3., während welcher Zeit der Patient 16 Behandlungstage hatte, 10 Shocks durchmachte und eine Gesamtmenge Insulin von 1860 I.E. erhielt. Nach der 10. Injektion folgte ein protrahierter Shock. Tod 20 Tage später unter dem Bilde eines septischen Zustandes.

Bei der anatomischen Untersuchung wurden leichte Veränderungen der Herzmuskulatur nachgewiesen, ebenso erhebliche Unterschiede im Lipoidgehalt der Nebennierenrinde, eine subakute Gastritis, degenerative

Veränderungen im Pankreas sowie eine große Phlegmone mit Absceßbildungen in der Glutealregion.

Bei diesem Patienten ist wohl die wichtigste Todesursache in der ausgedehnten Phlegmone der Glutealregion zu suchen. Möglicherweise hat auch die subakute Gastritis eine gewisse Rolle gespielt, indem sie in der letzten Lebenszeit des Patienten reichliche kaffeesatzartige Erbrechen verursachte. Die Veränderungen des Magensackes waren bei

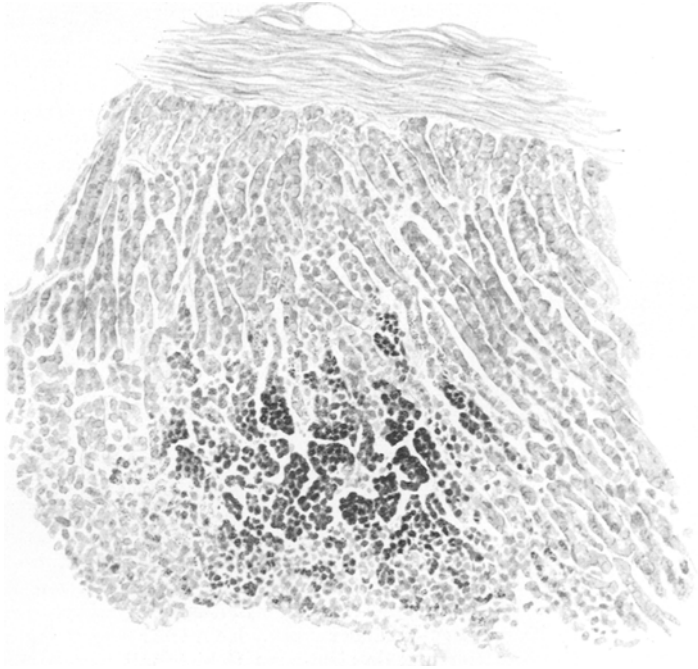


Abb. 2. Nebennierenrinde. Ausgesprochene Lipoidarmut. Lipide nur stellenweise (unten) vorhanden. Oben im Bilde Nebennierenkapsel. Zeichnung nach Sudan-Hämatoxylinpräparat.

der mikroskopischen Untersuchung nicht besonders deutlich, was aber aller Wahrscheinlichkeit nach der bedeutenden in den Schleimhäuten vorgegangenen postmortalen Verdauung zuzuschreiben ist. Die degenerativen Veränderungen im Pankreas werden im wesentlichen als postmortal entstanden aufgefaßt.

Casus IV. M. B., 42 Jahre alter Fuhrmann. 1914 ungefähr 1 Jahr im Asyl wegen Depression. War dann gesund bis nach dem Tode seiner Frau 1936, wo er wieder schwermütig wurde. Es entwickelte sich eine Depression mit Angst, Selbstvorwürfen und Selbstmordtendenzen. Vom 8. 1. bis 11. 1. 38 Thyroxinkur, die den Basalstoffwechsel von $\div 13,6$ bis zwischen $+ 18,4$ und $+ 52,4$ steigerte. Am 28. 2. 38 wurde eine nach untenstehendem Schema durchgeführte Insulinkur begonnen:

28. 2. 38 20 I.E. 1. 3. 40 I.E. 2. 3. 60 I.E. 3. 3. 80 I.E. 4. 3. 100 I.E. 5. 3. 120 I.E. (Shock. Erwachte nicht nach Zuckerwasser per os. Wurde mit Glucose

intravenös [30 ccm] geweckt.) 6. 3. —. 7. 3. 120 I.E. 8. 3. 120 I.E. (Große Unruhe.) 9. 3. 140 I.E. (Erwachte nicht nach Zuckerwasser, aber gleich nach 40 ccm Glucose intravenös.) 10. 3. 140 I.E. 11. 3. 140 I.E. 12. 3. 140 I.E. 13. 3. —. 14. 3. 140 I.E. 15. 3. 140 I.E. (Nicht erwacht $\frac{3}{4}$ Stunde nach Zuckerwasser, 40 ccm Glucose intravenös. 16. 3. 160 I.E. 17. 3. 180 I.E. 18. 3. 200 I.E. (Erwachte nicht nach Zuckerwasser. Geweckt mit 40 ccm Glucose intravenös.) 19. 3. 200 I.E. 20. 3. —. 21. 3. 200 I.E. 22. 3. 200 I.E. 23. 3. 200 I.E. 24. 3. 200 I.E. 25. 3. 220 I.E. 26. 3. 220 I.E. 27. 3. —. 28. 3. 220 I.E. 29. 3. 220 I.E. 30. 3. 220 I.E. 31. 3. 220 I.E. 1. 4. 200 I.E. 2. 4. 180 I.E. 3. 4. —. 4. 4. 200 I.E. 5. 4. 200 I.E. 6. 4. 200 I.E. (Erwachte nicht nach Zuckerwasser. Geweckt mit 40 ccm Glucose intravenös.) 7. 4. 200 I.E. 8. 4. 200 I.E. 9. 4. 200 I.E. 10. 4. —. (Mehrere Selbstmordversuche.) 11. 4. 200 I.E. 12. 3. 200 I.E. (Sehr starkes Schwitzen. Kein ordentlicher Shock.) 13. 4. 220 I.E. 14. 4—18. 4. —. (Ostern.) 19. 4. 180 I.E. (Starkes Schwitzen. Kein Koma.) 20. 4. 200 I.E. 21. 4. 200 I.E. 22. 4. 220 I.E. 23. 4. 220 I.E. 24. 4. —. 25. 4. 240 I.E. (Der Patient wurde sehr blaß nach Eingabe von Zuckerwasser. Im voraus hatte man auf übliche Weise aspiriert. Bei der Aspiration kam nichts, es ist aber angeführt, daß man, ehe die Lösung in den Schlauch gegossen wurde, Magengeräusche gehört hatte. Eine Viertelstunde später wurde er cyanotisch, erbrach schäumenden Mageninhalt. Es wurden reichlich Herz- und Respirationsstimulantia gegeben. Einige Stunden künstliche Respiration; er starb aber unter zunehmenden Atmungsbeschwerden. Die Obduktion ergab

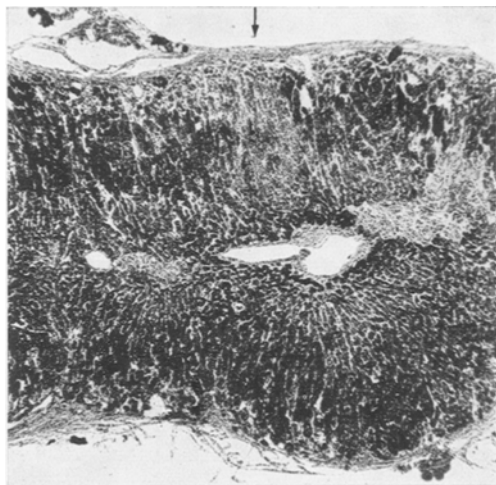


Abb. 3. Nebennierenrinde. Mittlerer Lipoidgehalt mit fleckenweisem Schwund (bei ↓). Sudan-Hämatoxylinpräparat.

schweres Lungenödem. Bei derselben wurde aus der Trachea 15 ccm leicht gefleckte, schwach gelbliche Flüssigkeit aspiriert, aus dem Magen 20 ccm Mageninhalt. Die Untersuchung beider Proben zeigte saure Reaktion auf Lackmus. Blutspur in beiden. In der Probe aus der Trachea waren 507 mg-% Glucose und 0,116% N. Im Ventrikelpunkt 1216 mg-% Glucose und 0,133% N. Eine etwa 20%ige Glucoselösung wurde angewandt.)

Obduktion 21 Stunden post mortem. *Makroskopische Untersuchung:* Das Herz war gut kontrahiert. Ventrikellmaß links 2,5 cm. Im Mediastinum fand man eine infiltrierende Blutung in einem Gebiete von ungefähr Kindskopfgröße. Keine Affektion der in der Nähe liegenden Gefäße nachzuweisen. Erhebliche Blutüberfüllung in sämtlichen Organen, sonst aber nichts zu bemerken bei der makroskopischen Untersuchung. Das Gehirn war groß, etwas ödematös, Gewicht 1685 g. Die oberflächlichen Adern hyperämisch. Einzelne flächenförmige subpiale Blutergüsse in der Zentral- und Occipitalregion; sonst keine sichtbaren pathologischen Veränderungen bei der makroskopischen Untersuchung.

Mikroskopische Untersuchung der Organe. Leber, Lungen, Milz, Nieren, Hypophyse, Pankreas zeigen keine sicheren pathologischen Veränderungen, abgesehen von etwas Hyperämie an einzelnen Stellen. *Magen:* Bedeutende Lymphocyt-

infiltration der Schleimhaut, kein Ödem, etwas Becherzellenmetaplasie. *Nebennieren*: Variation in Lipoidinhalt der Rinde, mit fast gänzlichem Schwund an einigen Stellen (Abb. 3).

Bei der mikroskopischen Untersuchung des *Gehirns* (Nissl-, Sudan- und *Spielmeyer*-Präparate) fand man im Cerebellum eine Läppchensklerose 5—6 Läppchen umfassend, die mit den Spitzen zueinander unten in einer der tiefen Furchen des Kleinhirns lagen. In dem sklerosierten Gebiet sind alle nervösen Elemente verschwunden. Keine lipoiden Zerfallsprodukte in den Sudanpräparaten desselben Gebietes. Sonst keine krankhaften Veränderungen, außer einigen perivaskulären Blutergüssen im Nuc. caudatus.

Zusammenfassung und Kommentar.

Der Patient hat während der Dauer der Kur vom 28. 2. bis 25. 4. insgesamt 45 Behandlungstage gehabt und eine Gesamtmenge Insulin von 7820 I.E. bekommen. Er hatte 5 halbe und 35 vollständige Shocks durchgemacht mit einer gesamten Komazeit von etwa 60 Stunden, als die Komplikation, die zum Tode führte, eintrat. Die anatomische Untersuchung enthüllte in diesem Falle eine Gastritis, wechselnden Lipoidgehalt in den Zellen der Nebennierenrinde sowie eine Läppchensklerose im Kleinhirn. Letztere ist sicher älteren Datums. Dieser Fall ist unklar. Keiner der verschiedenen Organbefunde kann mit Bestimmtheit als Todesursache betrachtet werden. Zweierlei Möglichkeiten sind zu besprechen. Die eine betrifft die Frage, ob der Patient den Erstickungstod gestorben ist, weil er Flüssigkeit in die Luftröhre bekam. Die klinischen Angaben könnten darauf deuten, da er 15 Min. nach Eingabe von Zuckerwasser starb. Der Bronchialinhalt war jedoch sauer, so daß die Flüssigkeit entweder aspiriert oder vielleicht zum wesentlichen Teil nach dem Tode dahin gekommen sein kann. Die behandelnden Ärzte waren sich auch sicher darin, daß der zur Zuckereingabe benutzte Schlauch im Magen und nicht in der Trachea lag. Ein zweites, was Aufmerksamkeit verdient, ist die große infiltrierende Blutung im Mediastinum. Diese kann sehr wohl als Todesursache aufgefaßt werden, doch haben wir hier die unbefriedigende Tatsache, daß der Obduzent keinen Ausgangspunkt dieser Blutung finden konnte. Die nachgewiesene Gastritis war eine ganz gewöhnliche chronische Gastritis, die in keiner Weise Beziehung zur Insulinbehandlung zu haben braucht. Wie dem auch sein mag, erscheint es nach den Befunden doch wahrscheinlich, daß die Insulinbehandlung an und für sich in diesem Fall den Tod nicht verschuldet hat.

Casus V. B. W. O., 38jähriger Bürstenbinder, wiederholt wegen Diebstahls bestraft, ist seit ungefähr 9 Jahren krank, stuporös, abweisend, gesperrt, hatte einzelne schwere Unruheanfälle, während deren er wahrscheinlich halluzinierte; versucht Inventar zu zerstören und schimpft furchtbar. Vom 18. 11 37 bis 13. 1. 38 Cardiazolkur, 13 Shocks, ohne sonderliche psychische Besserung. Am 14. 3. 38 wurde eine Insulinkur angefangen, die mit einigen längeren Unterbrechungen von zusammen 3 Wochen nach befolgendem Schema bis 3. 6. 38 fortgesetzt wurde.

14. 3. 38 20 I.E. 15. 3. 40 I.E. 16. 3. 60 I.E. 17. 3. 80 I.E. 18. 3. 100 I.E. 19. 3. 120 I.E. 20. 3. —. 21. 3. 140 I.E. (Motorische Unruhe, schwitzt etwas.) 22. 3.

160 I.E. (Motorische Unruhe, starkes Schwitzen.) 23. 3. 180 I.E. (Große motorische Unruhe.) 24. 3. 200 I.E. (Motorische Unruhe.) 25. 3. 220 I.E. (Erster Shock, klonische Zuckungen, starkes Schwitzen.) 26. 3. 220 I.E. (Große motorische Unruhe.) 27. 3. —. 28. 3. —. 29. 3. 240 I.E. 30. 3. —. 1. 4. 240 I.E. (Starkes Schwitzen, motorische Unruhe.) 2. 3. 260 I.E. (Große motorische Unruhe und Schwitzen.) 3. 4. —. 19. 4. —. (Pause wegen Wunden an den Knöcheln infolge Reibung gegen die Fußriemen.) 20. 4. 40 I.E. (Motorische Unruhe.) 21. 4. 60 I.E. 22. 4. 80 I.E. 23. 4. 100 I.E. (Starkes Schwitzen.) 24. 4. —. 25. 4. 120 I.E. (Motorische Unruhe.) 26. 4. 140 I.E. (Klonische Zuckungen.) 27. 4. 160 I.E. (Große motorische Unruhe.) 28. 4. 180 I.E. (Klonische Zuckungen, starkes Schwitzen.) 29. 4. 200 I.E. (Motorische Unruhe, klinische Zuckungen.) 30. 4. 220 I.E. (Motorische Unruhe, klonische Zuckungen, starkes Schwitzen. 1. 5. —. 2. 5. 220 I.E. (Klonische Zuckungen.) 3. 5. 220 I.E. (Motorische Unruhe.) 4. 5. 240 I.E. (Motorische Unruhe, angestrenktes Atmen.) 5. 5. 260 I.E. (Große motorische Unruhe, klonische Zuckungen.) 6. 5. 280 I.E. (Klonische Zuckungen, starkes Schwitzen, Glucose intravenös.) 7. 5.—11. 5. —. (Pause wegen etwas Blutes im Ventrikelninhalt. 12. 5. 60 I.E. (Große motorische Unruhe, starkes Schwitzen.) 13. 5. 120 I.E. (Große motorische Unruhe, starkes Schwitzen.) 14. 5. 180 I.E. (Große motorische Unruhe, starkes Schwitzen.) 15. 5. —. 16. 5. 220 I.E. (Angestrenzte Atmung, starkes Schwitzen und Speichelfluß.) 17. 5. 38 —. 18. 5. 240 I.E. (Starkes Schwitzen.) 19. 5. 260 I.E. (Epileptiformer Anfall 2 Stunden nach der Injektion. 1 ccm Adrenalin + Glucose intravenös.) 20. 5. 240 I.E. (Große motorische Unruhe und Schwitzen.) 21. 5. 260 I.E. (Große motorische Unruhe und Schwitzen.) 22. 5. —. 23. 5. 300 I.E. Starkes Schwitzen, angestrenzte Atmung.) 24. 5. 300 I.E. (Starkes Schwitzen, angestrenzte Atmung. Glucose intravenös.) 25. 5. 320 I.E. (Klonische Zuckungen.) 26. 5. —. 27. 5. 340 I.E. (Große motorische Unruhe und Schwitzen. 28. 5. 360 I.E. (Große motorische Unruhe und Schwitzen, klonische Zuckungen.) 29. 5. —. 30. 5. 380 I.E. (Große motorische Unruhe.) 31. 5. 400 I.E. (Große motorische Unruhe, starkes Schwitzen.) 1. 6. 420 I.E. (Starke klonische Zuckungen, cyanotisch, 1 ccm Adrenalin.) 2. 6. 440 I.E. 3. 6. 460 I.E. Um 7 Uhr Insulin, um 9 Uhr motorische Unruhe, um 10 Uhr sehr starkes Schwitzen, fiel um 11 Uhr in Shock. Er bekam um 12³⁰ Uhr Zuckerwasser per Sonde, zeigte jedoch 20 Min. später, um 12⁵⁰ Uhr kein Zeichen von Erwachen, im Gegenteil, der Puls wurde schneller und oberflächlicher, die Atmung aussetzend und der Patient wurde blaß, cyanotisch. Um 12⁵⁵ Uhr bekam er 150 ccm Glucose intravenös + 3 ccm Coramin intravenös + 1 ccm Lobelin und 1 ccm Adrenalin intramuskulär. Trotz diesem wurden Puls und Atmung fortgesetzt schlechter und man sah gleichzeitig eine schäumende Flüssigkeit aus dem Munde kommen. Der Patient wurde daher aufgerichtet und auf den Kopf gestellt. Hierbei kam etwas Flüssigkeit aus dem Munde, worauf man sofort mit künstlicher Atmung begann. Gleich nachher erholte sich der Patient etwas, die Atmung wurde etwas besser, der Puls war aber weiterhin schnell und weich. Diese leichte Besserung des Zustandes dauerte jedoch nicht lange, der Patient begann allmählich sehr unruhig zu werden, mit ziemlich kräftigen tonischen Krämpfen über den ganzen Körper. Trotzdem er weiterhin ziemlich große Mengen Glucose intravenös und sehr viele herzanregende Mittel, Adrenalin sowie künstliche Atmung bekam, wurde sein Zustand immer schlechter und um 15⁴⁵ Uhr konnte man weder den Puls fühlen noch mit Sicherheit die Herztöne hören. Um 15²⁰ Uhr war man völlig klar darüber, daß der Tod eingetreten war.

Obduktion 19 Stunden post mortem. Die makroskopische Untersuchung zeigte ein Herzgewicht von 315 g. Das Herz war sehr schlaff und schlecht kontrahiert, die Lungen groß, schwer, mit reichlicher Flüssigkeit. Gewicht der Leber 1350 g, fleckenweise leichte Gelbfärbung. Magen zeigte Hyperämie der Schleimhaut, doch keine Blutungen. Die weichen Häute des Gehirns waren hyperämisch, besonders in den frontalen Regionen. Sonst war nichts weiter bei der makroskopischen Untersuchung zu bemerken.

Mikroskopische Untersuchung der Organe. *Herz:* An einer Stelle des Perikardiums befindet sich ein kleines begrenztes Gebiet mit Leukocyteninfiltration und Fibrinbelag, sonst nichts Bemerkenswertes. *Lungen:* In den Alveolen etwas Ödemflüssigkeit, sonst kein Exsudat. *Milz:* Normaler Befund. *Leber:* Leichte Vakuolisierung der Zellen, im Sudanschnitt sieht man etwas Fettdegeneration. *Nieren:* Normaler Befund. *Nebennieren:* Fleckenweise etwas unregelmäßige Verteilung der Lipoide in der Rinde. *Pankreas:* An mehreren Stellen bedeutende Zerstörung der Zellenkonturen sowie schlechte Kernfärbung, doch keine leukocytaire Reaktion an diesen Stellen. Im Sudanschnitt keine Fettinfiltration. *Hypophyse:* Die Zellen sind gut erhalten, es scheinen aber auffallend viele eosinophile zu sein.

Die mikroskopische Untersuchung des Gehirns (*Nissl*-, Sudan- und *Spielmeyer*-Präparate) zeigt Leukostase in einigen der kleinen Adern der Gehirnrinde. Im rechten Schwanzkern sind die Adern hyperämisch und um einige herum sieht man perivasculäre Blutergüsse. Im übrigen sind keine krankhaften Veränderungen beobachtet worden.

Zusammenfassung und Kommentar.

Während der Dauer der Insulinkur vom 14. 3. bis 3. 6. hatte der Patient 48 Behandlungstage mit 8 Shocks und einer totalen Komazeit von $7\frac{1}{2}$ Stunden. Er hatte eine Gesamtmenge Insulin von 10 100 I.E. bekommen als er $8\frac{1}{2}$ Stunden, nach der letzten Injektion starb.

Anatomisch sind in diesem Falle nachgewiesen eine begrenzte Perikarditis, leichtes Lungenödem, einige Fettdegeneration der Leber, ungleiche Verteilung der Lipoide in der Nebennierenrinde, degenerative Veränderungen im Pankreas, Eosinophilie in der Hypophyse und leichte Anzeichen von Kreislaufstörung im Gehirn.

Im ganzen sind die nachgewiesenen Veränderungen bei diesem Casus auffallend gering, sowohl im Gehirn als in den übrigen Organen. Die leichte Perikarditis war begrenzt und wurde bei der makroskopischen Untersuchung übersehen und ihr kann daher kaum weitere Bedeutung als Todesursache beigelegt werden. Auch die sonst gefundenen geringen Veränderungen, wie die Fettdegeneration in der Leber, der fleckenweise Lipoidschwund in den Nebennieren und die Zunahme der eosinophilen Zellen in der Hypophyse können in bezug auf das Eintreten des Todes keine Rolle gespielt haben. Was die im Pankreas nachgewiesenen nekrobiotischen Vorgänge betrifft, so werden diese im wesentlichen als postmortal entstanden aufgefaßt.

Casus VI. B. K. ♀, 37 Jahre. Schizophrenie. 3 Kinder. 1. Geburtszangeneklampsie. Lier Asyl vom 24. 11. 28 bis 1. 6. 29, 6. 1. 31 bis 6. 9. 32, 14. 2. 33 bis 12. 2. 39 (Mors). Still, verschlossen, nervös, schlaflos, ängstlich, zerrfahren. Hört Stimmen, sieht häßliche Dinge — eine Stimme sagt ihr, sie solle ihre Kinder ertränken. Redete von „Strick um den Hals“, wollte sich ein Messer verschaffen. Redet flüsternd mit starrem Ausdruck. Inzwischen Anfälle von Unruhe, muß gehalten werden.

6. 1. 38 bis 7. 3. 38 machte die Patientin eine Cardiazolkur mit insgesamt 21 Shocks durch. Während der Kur trat bedeutende Besserung ein, sie wirkte wach und in ihrer Umgebung interessiert, war aber auch weiterhin etwas zerrfahren und rastlos. Schon 1 Woche nach der Kur Rückfall. Da kein Zeichen von Besse-

rung, neue Cardiazolkur vom 13. 10. 38 bis 17. 12. 38, mit 20 Shocks ohne nachweisbare Besserung. Am 3. 2. 39 wurde die Insulinkur nach beifolgendem Schema begonnen:

3. 2. 39 20 I.E. (Kein Koma.) 4. 2. 40 I.E. (Koma 35 Min., starke Myoklonien.)
6. 2. 40 I.E. (Koma 55 Min.) 7. 2. 40 I.E. (Koma 70 Min. Große Unruhe in der präkomatösen Phase, glitt auf den Fußboden nieder trotz Gürtel und Fußriemen.)
8. 2. 40 I.E. (Koma 64 Min., große präkomatöse Unruhe. Verzögertes Erwachen nach 100 ccm Glucose per Sonde und 35 ccm intravenös.)

Nach dem Erwachen zeigte sich bei der Patientin eine totale linksseitige Hemiplegie mit Schiefe im Gesicht, Sprachbeschwerden und vollständiger Paralyse des linken Armes sowie Parese des linken Beins. Sehnen- und Abdominalreflexe können linksseitig nicht hervorgerufen werden. Die Patientin kommt den ihr gestellten Aufforderungen nach. Am 9. 2. ist der Zustand unverändert. Spinalflüssigkeit blutig. Der Zustand bleibt an den folgenden Tagen fast unverändert. Am 12. 2. 39 starb die Patientin plötzlich um 21 Uhr.

Obduziert etwa 20 Stunden post mortem. *Makroskopische Untersuchung:* Herz und Lungen ergaben makroskopisch normalen Befund. Die Schleimhaut des Magensackes und der Därme zeigten keine Blutungen, keine Hyperämie. Gewicht der Leber 1570 g, etwas verwischte Zeichnungen. Pankreas und Nieren makroskopisch normal. *Mikroskopische Untersuchung der Organe.* *Thyreoidae:* Fleckweise etwas Kolloidschwund, sonst nichts zu bemerken. *Leber:* Leberzellen gut erhalten, keine Vakuolisierung. *Nieren:* Normaler Befund. *Nebennieren:* Zellen gut erhalten, keine erhöhte Pigmentmenge, der Lipoidgehalt zeigt nichts Auffallendes, der Sudanschnitt ist jedoch nicht untersucht worden. *Pankreas:* Totaler Schwund der Zellkonturen sowie ganz fehlende Kernfärbung. Die Veränderung ist diffus verbreitet, ist aber von keiner leukocytären Reaktion, Hyperämie oder Blutungen begleitet. *Gehirnbefund:* Gewicht des Gehirns 1470 g. Starke Hyperämie in der rechten Parietalregion mit spärlichem Bluterguß längs der Pia-adern. Bei Öffnung der Seitenventrikel zeigte sich die Flüssigkeit leicht blutgefärbt. Aus dem vorderen Horn des rechten Seitenventrikels fiel ein ungefähr mandelgroßes, weiches, loses Blutgerinnsel heraus. Bei der Aufteilung in frontale Scheiben sieht man im Mark des Frontallappens in Höhe des Genu corporis callosi mehrere kleine Blutungen. Auf der nächsten Scheibe hat man den Eindruck einer Erweichung des Markes dorsolateral und lateral vom Caput nuclei caudati. (Der vorhergehenden Bouin-Fixation wegen ist es schwierig, den Umfang der krankhaften Veränderungen mit Sicherheit festzustellen, sie scheinen sich aber nach dem Boden der Fiss. Sylvii hin zu erstrecken.) Caput nuclei caudati ist nach dem Ventrikel zu mit einem 4—5 mm dicken Blutgerinnsel bedeckt. Es ist nicht möglich, mit Sicherheit zu entscheiden, ob es sich um eine intraventrikuläre oder subependymale Blutung handelt.

In den folgenden beiden Scheiben (zusammen etwa 4 cm dick), ist das Striatumgebiet ganz aufgeweicht, zum Teil ausgefallen; die Inselrinde außerhalb ist jedoch besser erhalten. Weiter sieht man in der Zentralregion auf der rechten Seite eine sich ganz bis in den Boden der Furche erstreckende subpiale Blutung.

Am Schnitt durch den hinteren Teil des Temporallappens befindet sich eine Blutung (hämorrhagischer Infarkt) in der Rinde, die den Sulc. temp. sup. begrenzt. Das umgebende Gewebe scheint etwas weicher als normal zu sein. Möglicherweise handelt es sich hier um den caudalen Ausläufer der Erweichung in der Striatumregion.

In der linken Hemisphäre erscheint das Inselgebiet auf dem Frontalschnitt in Höhe des Corp. mam. verdächtig weich, ohne daß mit Sicherheit festzustellen ist, ob hier pathologische Veränderungen vorliegen.

Schnitte durch den Pons enthüllen viele Blutungen in den zentralen Teilen. Möglicherweise ist auch eine subependymale Blutung vor den Striae acusticae

an der rechten Seite vorhanden. Im Kleinhirn sind bei der makroskopischen Untersuchung keine krankhaften Veränderungen zu sehen.

Mikroskopische Untersuchung. Die Untersuchung der Schnitte aus verschiedenen Teilen der *rechten Hemisphäre* zeigt schon bei Betrachtung mit bloßem Auge eine Rindennekrose von bedeutend größerem Umfang, als es die makroskopische



Abb. 4. Frontallappen. Rindennekrose rechts (Gyr. front. inf. und med.). An der Orbitalfläche (unten) Übergang in normaler Rinde. Mark auch in großem Umfang mitbetroffen. Thioninpräparat.

Untersuchung vermuten ließ. In der Frontalregion (Abb. 4) findet man eine totale Nekrose der Rinde der Gyri front. med. et inf. mit kleineren Rindenveränderungen in den Übergangszonen zum oberen Teil der Konvexität auf der einen und zur Orbitalfläche auf der anderen Seite. Wie weit sich die Rindennekrose im Frontallappen nach hinten ausdehnt, läßt sich an den vorliegenden Schnitten nicht mit

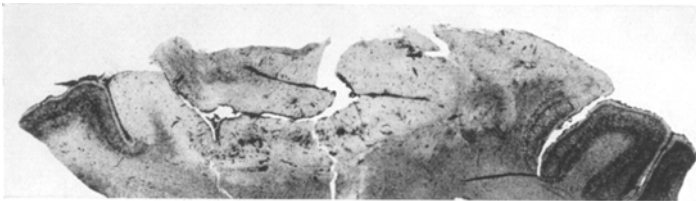


Abb. 5. Temporallappen. Ausgedehnte Nekrose mit erhaltener Rinde rechts und links. Thioninfärbung.

Sicherheit erkennen, doch nach einem Schnitt aus der Zentralregion zu urteilen, scheint die totale Nekrose an der vorderen Begrenzung des Gyr. praecentralis aufzuhören.

Auf dem Schnitt des Temporallappens (Abb. 5) bemerkt man ähnliche Rindenveränderungen. Die Rinde ist über mehrere Windungen total erbleicht, ohne daß sich der genaue Umfang des Schadens auf Grundlage des vorliegenden Schnittmaterials mit Sicherheit feststellen läßt.

Die Rindennekrose hat meistens den Charakter einer ischämischen Nekrose. Nur auf sehr begrenzten Gebieten, wie um den Sulc. temp. sup. herum, begegnen wir dem Bilde eines hämorrhagischen Infarktes.

Bei näherer Untersuchung der affizierten Rindengebiete bemerkt man an den meisten Stellen ein vollständiges Verschwinden der Nervenzellen, während die

gliösen Elemente zum großen Teil erhalten sind, wenn auch mit schwächerer Färbung als normal. Das auffallendste am histologischen Bild ist jedoch, außer den kleinen, zum Teil stark gewucherten Rindengefäßen mit verdickten intensiv gefärbten Wänden, ein feiner, blauer Streifen, der überall die Oberfläche der nekrotischen Rinde markiert. Bei starker Vergrößerung zeigt es sich, daß der Streifen aus mehreren Reihen von Makrophagen besteht, die im Begriffe zu sein scheinen, von der Oberfläche in die Rinde einzudringen, wo sie fast überall die äußere Hälfte der molekulären Schicht in Besitz genommen haben (Abb. 6).

An einzelnen Stellen der nekrotischen Rindengebiete sieht man einige unregelmäßig begrenzte, perivascular geordnete Haufen dichtliegender, intensiv gefärbter Kerne. Die Kerne sind ziemlich verschieden in Größe und Form. Die meisten

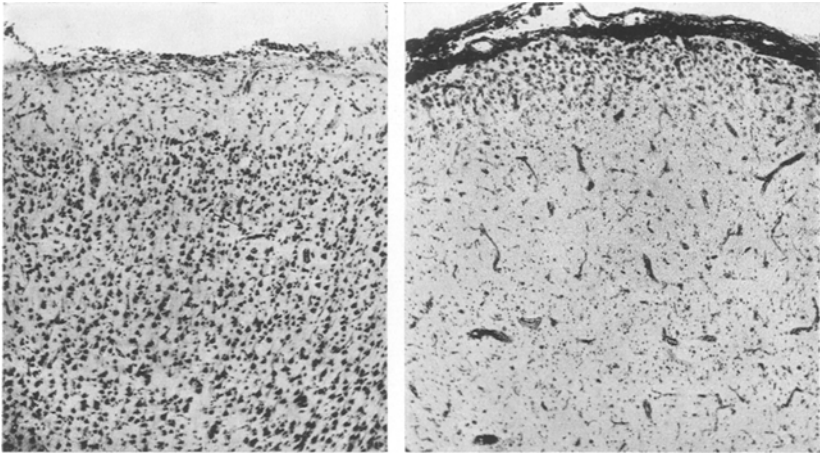


Abb. 6. Vergrößerte Ausschnitte aus Abb. 4 mit normaler (links) und nekrotischer Rinde (rechts). Plaininfiltration, Makrophagenproliferation in *Brodmann I*, Capillarenwandverdickung und totaler Nervenzellenausfall.

repräsentieren stark segmentierte Granulocytenkerne, man sieht aber auch Lymphocytenkerne und monocytenähnliche Formen. In Sudanpräparaten zeigt es sich, daß diese Haufen dichtliegende, ganz feine, anscheinend im Cytoplasma der Zellen eingelagerte sudanophile Granula enthalten. Auch in den Makrophagen, die überall in den nekrotischen Gebieten die äußerste Schicht der Rinde einnehmen, findet man sudanophile Körnchen, die meistens ganz fein, als Zeichen dafür, daß es sich hier um junge Stadien von Körnchenzellen handelt. Die Markscheidenpräparate zeigen, abgesehen von Blutungen hier und da, keine wesentlichen Veränderungen an der Rinde.

In der Peripherie der nekrotischen Rindengebiete findet man eine Zone von wechselnder Breite, wo die pathologischen Veränderungen weniger ausgesprochen sind. Hier stößt man auf Nervenzellen, die nach der normalen Rinde zu allmählich zahlreicher und besser erhalten sind. In diesem Grenzgebiet ist die Rindennekrose oft partiell, zum Teil mit pseudolaminärer Verbreitung und in erster Linie ist hier die III. Schicht affiziert, während die Zellen der übrigen Schichten meistens erhalten sind, wenn sie auch mehr oder weniger ausgesprochene pathologische Veränderungen zeigen.

Betrachten wir nun das den nekrotischen Rindengebieten entsprechende Mark, so zeigt es sich, daß die pathologischen Veränderungen an mehreren Stellen die

Grenze zwischen Rinde und Mark überschreiten. Schon in den *Nissl*-Präparaten kann man sowohl im Stirn- als auch im Schläfenlappen Markveränderungen sehen, die sich teils durch Erbleichung des Markes, teils durch eine metachromatische Färbung desselben äußern (Abb. 4 und 5). Besonders tief eingreifend sind die Veränderungen im Stirnlappen, wo Erbleichung und Blutungen ganz bis ins Centrum semiovale sichtbar sind (Abb. 4). In den Markscheidepräparaten beschränken sich die Veränderungen auf unregelmäßige streifenförmige Erhellungen. In den Sudanpräparaten wurden keine lipoiden Zerfallsprodukte im Mark nachgewiesen.

Während die Veränderungen in der rechten Hemisphäre, sowohl was Umfang als Intensität betrifft, hochgradig sind, können die sichtbaren Veränderungen der linken Hemisphäre als bescheiden bezeichnet werden. Nur in begrenzten Gebieten des Schläfenlappens lassen sich Veränderungen nachweisen, die zu keinem massiven Zellausfall geführt haben; die leichteren Nervenzellenveränderungen werden im Sinne einer beginnenden ischämischen Veränderung aufgefaßt.

Die Basalganglien haben auf der rechten Seite Veränderungen gleicher Art, wie in der Hemisphärenrinde beschrieben.

Im Pons sieht man mehrere, zum Teil ziemlich große Blutungen in den Kernen, wie auch dorsal zu denselben.

Das Cerebellum zeigt keine sicheren krankhaften Veränderungen, auch nicht die Medulla oblongata, abgesehen von einer ziemlich starken Lymphocyteninfiltration um eine einzelne kleinere Ader herum.

Zusammenfassung und Kommentar.

Während der von. 3. 2.—8. 2. 39 dauernden Insulinkur bekam die Patientin insgesamt 180 I.E. Insulin auf 5 Tage verteilt. Sie hatte 4 Shocks mit einer Gesamtkomazeit von $3\frac{1}{2}$ Stunden. Bei der anatomischen Untersuchung wurden ausgedehnte Veränderungen im Pankreas und im Gehirn nachgewiesen. Die erstgenannten werden im wesentlichen als auf postmortaler Autolyse beruhend aufgefaßt. Die Gehirnveränderungen bestehen in einer Erweichung, die große Teile des rechten Stirnlappens, das Striatum mit außerhalbbliegender Insulinrinde sowie die anstoßenden Teile des Temporallappens umfaßt. Dazu kommen Blutungen im Pons, in der rechten Basalganglienregion und an einzelnen Stellen der weichen Häute. Daß die Todesursache in diesem Falle in den Gehirnveränderungen zu suchen ist, erscheint wenig zweifelhaft. Schwieriger ist dagegen, die Ursache dieser Veränderungen festzustellen mit Ausnahme dessen, daß sie auf eine Kreislaufstörung zurückzuführen sind. Stützpunkte für Embolie liegen nicht vor. Da liegt es näher, an Thrombose oder funktionelle Kreislaufstörung zu denken. Gegen letztere Möglichkeit spricht vielleicht die ziemlich scharfe Begrenzung der Läsionen nach der Umgebung zu. Sowohl das histologische Bild als auch die Ausbreitung der Läsion läßt es wohl am wahrscheinlichsten erscheinen, daß eine Venenthrombose vorliegt, mit Sicherheit läßt sich jedoch auf Grundlage des vorliegenden Materiales diese Frage nicht beantworten.

Casus VII. G. J., 45 Jahre alt. Die Patientin wurde erstmalig am 15. 7. 18 aufgenommen und am 16. 11 desselben Jahres entlassen. Wieder aufgenommen am 2. 8. 34, starb am 5. 2. 39.

Die Patientin war während ihres Aufenthaltes im Krankenhause periodenweise sehr unruhig und schwierig, schimpfend und lärmend. In ruhigen Perioden verhältnismäßig vernünftig, doch stets halluzinierend. Brauchte häufig Scheltworte und grobe, obszöne Ausdrücke. Zeigte in den letzten Jahren sexuelle Tendenzen anderen Patienten gegenüber. Am 14. 1. 39 begann eine Pentrozolbehandlung, die nach beifolgendem Schema fortgesetzt wurde.

14. 1. 39 6 cem Pentrozol. 17. 1. 39 6 cem Pentrozol. 19. 1. 39 6 + 8 cem Pentrozol. (Sehr unruhig, schlug mit dem Kopf gegen die Bettkante. Keine äußere Läsion nachweisbar.) 21. 1. 39 8 cem Pentrozol. 24. 1. 39 8 cem Pentrozol. 26. 1. 39 8 cem Pentrosol. (Erbrechen. Behandlung abgebrochen, nach zus. 50 cem Pentrozol.)

Bei der somatischen Untersuchung am 26. 1. war die Temperatur am Morgen 37,9°. Nichts zu bemerken an Fauces, Herz, Lungen, Abdomen. Normale Reflexe. An den folgenden Tagen war die Patientin soporös, still. Puls und Temperatur steigend. Sie starb am 5. 2. 39 unter dem Bilde einer Bronchopneumonie.

Obduktion etwa 24 Stunden post mortem. *Makroskopische Untersuchung:* Der untere Lappen der rechten Lunge in kleinen Partien fibrös belegt und mit der Brustwand verwachsen. Der ganze Lappen ist ziemlich fest, sehr blutüberfüllt und auf der Schnittfläche sieht man eine Reihe kleinerer, fester, hellerer Knoten, die etwas hervorragen. In beiden Bronchien etwas eitrigem Schleim. Das Herz: normaler Befund. Die Leber wiegt 1450 g, ist etwas weicher als gewöhnlich mit mehr hervortretenden Zeichnungen als normal (Degeneration?). Der Verdauungskanal, die Urinwege- und Geschlechtsorgane zeigen keine bestimmten krankhaften Veränderungen.

Das *Gehirn* wirkt ödematös, Gewicht 1395 g. Die weichen Häute sind an einzelnen Stellen ödematös und die Cerebrospinalflüssigkeit ist reichlicher als normal. Nach Entfernung des Cerebellums durch Durchschneiden des Gehirnstammes vor dem Pons erscheint die Unterfläche beider Schläfenlappen mehr oder weniger deutlich graubräunlich verfärbt von den Temporalpolen ab und rückwärts im Umfange von 6—8 cm. Dieser Mißfärbung entsprechend ist die Gehirnkonsistenz deutlich weicher als in der Umgebung. Nach der Spaltung des Corp. call. und näherer Untersuchung der einzelnen Hemisphären erweist sich die beiderseitige Erweichung als grob symmetrisch und von größerer Ausdehnung als zuerst angenommen, da sich die erweichten Gebiete auf beiden Seiten vorne auf dem Stirnlappen fortsetzen. Hier nimmt die Erweichung den mittleren Teil der Orbitalfläche ein und läßt sich weiter verfolgen auf die Medianfläche längs der Unterseite vom Rostrum corp. call. und rund um das Genu corporis callosi ein ganz kleines Stück rückwärts in den Gyrus cinguli. Bei Teilung des Gehirns in frontale Scheiben bemerkt man, daß die Rinde über großen Teilen der erweichten Gebiete der Sitz hämorrhagischer Infarkte ist, die sich zum Teil in das darunterliegende Mark erstrecken. Auch der hintere, basale Teil der Inselrinde hat auf beiden Seiten hämorrhagische Infarkte, die mit denen auf den Unterflächen der Schläfenlappen zusammenzuhängen scheinen. In anderen Teilen der erweichten Gebiete ist die Rinde blaß, wie bei einem ischämischen Infarkt.

Es zeigt sich, daß die affizierten Gebiete im wesentlichen folgende Windungen auf beiden Seiten umfassen; den rostralen Teil des Gyr. cinguli, des Gyr. subcallosus und die Area parolfactoria, des Gyr. rectus, den Hippocampus mit dem anstoßenden Teil des Gyr. hippocampi sowie den hinteren, basalen Teil der Rinde der obersten Temporalwindung.

In den übrigen Teilen des Gehirns wurden bei der makroskopischen Untersuchung keine krankhaften Veränderungen nachgewiesen.

Mikroskopische Untersuchung. In Nissl-Schnitten (Abb. 7) von den oben erwähnten erweichten Rindengebieten (mittlere Frontalfläche, Orbitalfläche, Hippocampusregion und Insula) bemerkt man einen fast überall vollständigen Schwund

der Nervenzellen. Außer den gewöhnlichen Formen von Gliazellen enthält die Rinde runde Elemente mit deutlichem, wenn auch nicht besonders stark gefärbtem Cytoplasma und runden, intensiv gefärbten Kernen. Bei starker Vergrößerung erweisen sie sich als Körnchenzellen, die an einzelnen Stellen in solchen Mengen auftreten, daß sie das histologische Bild vollständig beherrschen. In den Sudanpräparaten zeigt es sich, daß das Cytoplasma ganz feine sudanophile Körnchen enthält und die Zellen treten deutlich als junge Stadien der Körnchenzellen hervor. Sie sind ziemlich unregelmäßig über die Rinde verteilt und haben teilweise deutlich perivaskuläre Lokalisation.

Die kleinen Rindenadern treten sehr hervor auf Grund einer starken Verdickung ihrer Wände. Einzelne von ihnen zeigen eine perivaskuläre Lymphocyteninfiltration. Diese tritt aber in den Häuten, welche die affizierten Rindengebiete und angrenzenden Partien decken, noch deutlicher hervor. Besonders in einigen der Furchen finden sich erhebliche perivaskuläre Lymphocyteninfiltrate.



Abb. 7. Frontallappen. Zwischen $\downarrow\downarrow$ links ischämische Rindennekrose mit hämorrhagischer Infarzierung bei b. Thioninpräparat.

Aus den Markscheidenpräparaten geht hervor, daß die Rindenveränderungen an mehreren Stellen auf das subcorticale Mark, welches eine deutliche Aufhellung zeigt, übergreifen. Körnchenzellen und sudanophile Degenerationsprodukte kommen im Mark nicht vor.

Außerhalb der obengenannten nekrotischen Gebiete zeigt die Gehirnrinde geringe Veränderungen. In einigen Piaadern der Zentralregion tritt leichte Lymphocyteninfiltration auf, ebenso um eine Ader in der Area striata auf der linken Seite. In der Area striata der rechten Seite sieht man außerdem ein kleines begrenztes nekrotisches Rindengebiet.

In den Basalganglien scheinen einige der kleinen Striatumzellen ausgefallen zu sein und die großen

Zellen sehen nicht ganz normal aus. Ihr Aussehen erweckt den Verdacht beginnender ischämischer Veränderung.

Auf einem Schnitt durch die Pedunculi cerebri finden sich einige große Gliasterne, die zum Teil wie Neuronophagien aussehen. An anderen Stellen findet man Zeichen einer perivaskulären Gliose.

In der Ponsregion an der Ventrikelwand Anzeichen einer leichten Ependymitis und um einzelne Adern herum ein wenig diffuse Lymphocyteninfiltration.

Das Cerebellum zeigt keine sicheren krankhaften Veränderungen.

Sowohl in der Med. oblongata als in der Med. spinalis sieht man Gliasterne in der weißen sowie in der grauen Substanz. In den letzteren Fällen scheint es sich zum Teil um Neuronophagien zu handeln.

Die Oliva inf. ist stark verblieben, die einzelnen Zellen sind sehr tigroidarm mit sudanophilem Cytoplasma und exzentrisch belegenen pyknotischen Kernen.

Um einzelne Adern der Pia herum kommt zum Teil ziemlich starke Lymphocyteninfiltration vor.

Zusammenfassung und Kommentar.

Unter einer Cardiazolkur, die vom 14. I. bis 26. I. 39 dauerte, bekam der Patient im ganzen 50 cem Cardiazol, auf 6 Tage verteilt, und hatte 6 Shocks.

Die inneren Organe wurden nicht mikroskopiert, doch läßt die makroskopische Untersuchung keinen Zweifel darüber, daß eine rechtsseitige Bronchopneumonie vorlag, wie auch der Leberbefund auf eine Degeneration deutet. Die schwersten Veränderungen sind jedoch im Gehirn zu sehen, welches der Sitz einer bilateralen symmetrischen Erweichung, die mediobasalen Teile der Frontal- und Temporallappen umfassend, ist. Über die Ursache dieser Erweichung läßt sich nichts Bestimmtes sagen. Ihre bilaterale Verbreitung dürfte wohl die Möglichkeit einer Embolie ausschließen. Aus demselben Grunde würde es höchst eigentümlich sein, wenn thrombotische Vorgänge die Ursache sein sollten. Übrig bleiben dann die funktionellen Kreislaufstörungen als die wahrscheinlichste Erklärung.

Die unmittelbare Todesursache ist wohl die akute Bronchopneumonie gewesen.

Diskussion.

Wir wollen zuerst die 6 Insulinshocktodesfälle, wo eine allgemeine Untersuchung der Organe vorliegt, betrachten und die Besprechung der Hirnbefunde bis zuletzt aufschieben.

Wie aus unserer Beschreibung hervorgeht, haben die Obduktionsbefunde in diesen 6 Fällen von dem einen zum anderen etwas variiert. Dies war auch zu erwarten, da die Krankengeschichten bei den einzelnen Patienten äußerst verschieden waren. Die Lungen zeigten eine leichte Bronchopneumonie in einem Falle (Casus I), Lungenödem in 2 Fällen (Casus II und V). Das Herz hat eine leichte parenchymatöse Degeneration in einem Falle (Casus III) gezeigt, eine begrenzte Perikarditis in einem anderen (Casus V). Die Leber zeigte Fettdegeneration in 2 Fällen (Casus II und V). Die Milz hat keine Veränderungen gezeigt und die Nieren nur eine sehr leichte Fettdegeneration in einem Falle (Casus I). Die Nebennieren zeigten in 5 Fällen erhebliche Unterschiede im Lipoidgehalt der Rindenzellen. Casus VI ist in dieser Hinsicht nicht vollständig untersucht worden. In einigen Fällen war die totale Lipoidmenge nicht besonders herabgesetzt, in anderen (vor allem Casus III) war der Lipoidgehalt auffallend gering, bei allen aber wiederholte es sich als gemeinsames Gepräge, daß die Lipide fleckweise verschwunden waren. Der Magensack zeigte Hyperämie und Zeichen von akuter bis chronischer Gastritis in 3 Fällen. In 2 derselben (Casus II und III) war die Gastritis von Bedeutung, im Casus IV wahrscheinlich ein zufälliger Befund. Im Pankreas hat man in 5 Fällen degenerative Veränderungen gefunden, davon ganz erhebliche in Casus I, II, IV und VI,

geringere in Casus III. Wahrscheinlich sind die Veränderungen in 2 dieser Fälle (Casus I und II) teilweise intravital entstanden. Schließlich fand man in einem Falle Vermehrung der eosinophilen Zellen in der Hypophyse. (Nicht untersucht in 4 Fällen.)

Mehrere dieser Befunde stimmen mit früheren anatomischen Beobachtungen bei Todesfällen nach Insulinschock überein. Dies gilt von der Fettdegeneration in der Leber (*Kastein, Timmer*), von den fleckweisen Verschiedenheiten im Lipoidgehalt der Nebennierenrinde (*Timmer*) und von der Vermehrung der eosinophilen Zellen der Hypophyse in dem einen diesbezüglich untersuchten Casus. Ferner sind akute Veränderungen im Magen und Darm in Form von Hyperämie und Blutungen von *Ehrmann* und *Jakoby* beschrieben. Dagegen scheinen akute Entzündungserscheinungen im Magen, die besonders in unseren Casus II und III auftreten, von früheren Forschern nicht beobachtet worden zu sein.

Es ist vielleicht schwierig, eine Erklärung dafür zu geben, auf welche Weise die beobachteten Veränderungen entstanden sind. Hinsichtlich der Fettdegeneration in der Leber dürfte wohl die Erklärung *Schmids* richtig sein: Umwandlung von Glykogen zu Fett mit akuter Fettdegeneration als Folge.

Die Veränderungen in den Nebennieren sind, aller Wahrscheinlichkeit nach, von untergeordneter Bedeutung und können kaum eine wesentliche Herabsetzung der Funktionen verursacht haben.

Die Veränderungen im Magensack sind von praktischem Interesse. Erstens zeigen die Patienten, bei denen Shockbehandlung angewandt wird, recht oft akute Magensymptome mit wiederholtem und blutigem Erbrechen. Hier liegt die Annahme nahe, daß Gefäßveränderungen das Primäre bei dieser Affektion sind und daß sie vom Zentralnervensystem ausgelöst werden. Sekundär kommt dann die Entzündung dazu, wie in unserem Casus II, wobei oberflächliche Nekrosen zur Infektion der Ventrikelwand führen können.

Besonderes Interesse knüpft sich an die im Pankreas beobachteten Veränderungen. Die mikroskopische Untersuchung dieses Organs im Sektionsmaterial ist zwar sehr wenig befriedigend auf Grund der verhältnismäßig schnell eintretenden postmortalen Autolyse, die Obduktion wurde aber in diesen Fällen ziemlich bald nach Eintritt des Todes ausgeführt und trotzdem waren die degenerativen Veränderungen so deutlich, wie man sie im allgemeinen bei Autopsien selten findet. Vertritt man nun die Auffassung, daß die Veränderungen wesentlich durch die postmortale Verdauung bedingt sind, so ist zu betonen, daß die schwersten Veränderungen in den beiden Fällen, Casus I und VI, hervortraten, wo die Bauchspeicheldrüse völlig strukturlos war. In diesen Fällen bemerken wir auch die schwersten Veränderungen im Zentralnerven-

system. Es ist nun die Frage, ob diese beiden Dinge in Beziehung zueinander gesetzt werden können, ob nämlich die postmortale Eigenverdauung in „cerebralen“ Fällen mehr hervortritt als in anderen.

Bei 2 Fällen haben wir jedoch, wie erwähnt, Stützpunkte dafür, daß einige der Veränderungen intravital entstanden sind, und zwar in Casus I und II. In Casus I zeigte sich eine bedeutende Fettinfiltration der Pankreaszellen neben verwischter Struktur. Es ist daher möglich, daß dieselben degenerativen Prozesse, die bei diesem Casus in der Leber vorhanden waren, sich auch im Pankreas entwickelt haben, und daß die Struktur bei der postmortalen Autolyse weiter verwischt worden ist. In Casus II wurde eine geringe celluläre Reaktion im Fettgewebe um das Pankreas festgestellt. Es liegt hier nahe anzunehmen, daß die Veränderungen in Beziehung zu der erheblichen akuten Gastritis gesetzt werden können und durch die kollaterale Zelleninfiltration und das Ödem, welche die Gastritis begleiten, bedingt sind. In keinem Falle haben wir im Pankreas vasculäre Veränderungen gefunden, die zur Erklärung der degenerativen Prozesse dienen könnten und es ist unwahrscheinlich, daß das Insulin in irgendeiner Weise als Antigen wirken und eine allergische Reaktion mit Wirkung auf das Pankreas hervorrufen kann. Im Gegensatz zu mehreren früheren Forschern haben wir keine besonders zahlreichen und großen *Langerhansschen* Inseln nachweisen können. Dies steht vielleicht mit den ausgesprochenen nekrotischen Prozessen in unserem Material in Zusammenhang.

Hinsichtlich der übrigen endokrinen Organe haben wir in einem Falle etwas Schwund der Kolloide in der Thyreoidea, in einem anderen eine Vermehrung der eosinophilen Zellen in der Hypophyse gefunden, so wie auch *Houssay*, *Schmid* u. a. gezeigt haben. In bezug auf diese beiden Organe haben wir jedoch nur 2 Fälle untersucht, so daß wir uns hier nur auf die Feststellung der Beobachtung beschränken müssen.

Wir wenden uns nun den Gehirnveränderungen zu. Ein Blick auf Tabelle 1 sagt uns sofort, daß *nur 3 Fälle* (Casus I, VI und VII) *ausgeprägte Veränderungen des Gehirns zeigen*. In den 3 Fällen (Casus II, IV und V), wo die Gehirnaffektion mit \pm bezeichnet ist, lagen Hyperämie und perivascularäre Blutungen, doch keine sichere Parenchymbeschädigung vor. Diese perivascularären Blutungen sind wohl als eine agonale Erscheinung aufzufassen (*Bjarne Dahl*), es ist aber hier von gewissem Interesse, daß dieselben in 2 der Fälle besonders im Schwanzkern ausgesprochen waren, einem Gebiet, das sowohl in Casus I als VI der Sitz eingreifender Veränderungen ist.

Vergleichen wir nun die 3 Fälle mit ausgesprochenen Gehirnveränderungen miteinander, so unterscheidet sich Casus I von VI und VII, die untereinander weitgehend übereinstimmen. Mit seinen ischämischen Nervenzellenveränderungen und „pseudolaminären“ Rindenausfällen

bietet Casus I ein Bild, wie es bei funktionellen Kreislaufstörungen allgemein ist, und erinnert in vieler Hinsicht an den von *Leppien* und *Peters* beschriebenen Fall.

Wenn Casus VI und VII ein von Casus I so verschiedenes Bild haben, so ist dies zum Teil auf den Zeitfaktor zurückzuführen, indem die Patienten in den beiden erstgenannten Fällen noch mehrere Tage nach dem letzten Shock lebten, während in dem letzten Falle nur 36 Stunden bis zum Eintritt des Todes verliefen. Es ist aber wenig wahrscheinlich, daß dieser Faktor allein den Unterschied der histologischen Bilder bedingt. Daß es sich auch in Casus VI und VII in erster Linie um Kreislaufstörungen handelt, erscheint wenig zweifelhaft; indessen, wie in den vorstehenden Kommentaren zu den einzelnen Fällen bemerkt, ist die Annahme, es handle sich hier um eine funktionelle Kreislaufstörung, nicht unmittelbar einleuchtend. Ob nun funktionelle Veränderung oder eine Thrombose die Kreislaufstörung verursacht haben, auf jeden Fall ist dieselbe in Casus VI und VII sicher viel eingreifender gewesen als in Casus I. Darin sind wir geneigt, die wichtigste Ursache des Unterschiedes in den histologischen Bildern zu sehen.

Soweit aus der uns zugänglichen Literatur zu ersehen ist, sind früher — ausgenommen vielleicht in *Kasteins* Fall — keine so ausgedehnten Gehirnveränderungen bei Insulin- oder Cardiazolshockbehandlung, wie in unserem Casus VI und VII, beobachtet worden. Die Frage liegt nun nahe, ob bei diesen Patienten spezielle Verhältnisse vorlagen. Wie aus Tabelle I hervorgeht, ist keiner von ihnen einer besonders intensiven Behandlung unterworfen gewesen. Indessen gibt das Krankenjournal in beiden Fällen die Auskunft, daß die Patienten während der Behandlung sehr unruhig gewesen sind. Über Casus VI heißt es, daß die Patientin am Tage vor dem letzten Shock in der präkomatösen Phase trotz der Riemen auf den Fußboden niederglitt, während der Patient in Casus VII nach dem dritten Shock hintenüber fiel und mit dem Kopf gegen die Bettkante schlug, ohne doch sichtbare Wunden zu bekommen. Nun ist es Tatsache, daß selbst verhältnismäßig leichte Kopfverletzungen mitunter zu vascular bedingten Fernläsionen im Gehirn führen können (*Neubürger* und *v. Braunmühl*) und es liegt wohl Grund genug zu der Annahme vor, daß das Zentralnervensystem unter Shock besonders vulnerabel ist. Ausgeschlossen ist es daher nicht, daß die Verletzung in diesen Fällen eine Rolle gespielt hat.

Wir haben obenstehend die Gehirnveränderungen vielleicht etwas einseitig als Folgen von Kreislaufstörungen betrachtet. Ebenso wie *Leppien* und *Peters*, *Cammermeyer* u. a. wollen wir aber nicht die Möglichkeit ausschließen, daß neben dem vasalen ein toxischer Faktor mitgespielt hat, wie es *Kastein* geltend macht. Vor allem erscheint es uns, daß die einleitungsweise erwähnten Untersuchungen der Forscher *Olmsted* und *Logan*, *Holmes*, *Wortis*, *Dameshek* und *Myerson*, *Gellhorn* u. a.,

die die Abhängigkeit der Nervenzellen von Glucose für ihre oxydativen Prozesse zu zeigen scheinen, in hohem Grade die Annahme einer toxischen Grundlage der pathologisch - anatomischen Veränderungen stützen.

Versuchen wir jedoch, das vorliegende Material von diesem Gesichtswinkel aus zu betrachten, so stoßen wir sofort auf die Schwierigkeit, daß die Veränderung in einzelnen Fällen — wie in unserem Casus VI — einen ausgeprägt fokalen Charakter trägt. Dies von der Pathoklikenlehre aus zu erklären, dürfte kaum zu etwas führen, unter anderem weil die Lokalisation der Veränderungen von dem einen zum anderen Falle ziemlich stark variiert. Da die Nervenzellen- sowie die Adernveränderungen und die zugunsten einer toxischen Pathogenese (*Wohlwill, Kobler, Kastein* u. a.) angeführte Gliawucherung mitunter zu fehlen scheinen, so halten wir es nicht für berechtigt, auf *anatomischer* Grundlage die Insulinshockveränderungen als toxisch bedingt aufzufassen. Wir müssen indessen zugeben, daß das von den genannten Forschern vorgelegte *experimentelle* und *physiologische* Material stark zugunsten dieser Auffassung spricht, ebenso wie diese Forscher durch ihre Arbeiten die erste rationelle Grundlage für das Verständnis und den weiteren Ausbau der ganzen Shocktherapie geschaffen zu haben scheinen.

Im gegenwärtigen Zeitpunkt ist es schwierig, die anatomischen und physiologischen Daten unter einen Gesichtswinkel zu bringen. Von den anatomischen Tatsachen ausgehend, ist es aber natürlich, Kreislaufstörungen als die wesentliche Ursache der nachgewiesenen Gehirnveränderungen zu betrachten. Wie letzten Endes die Kreislaufstörungen entstanden sind, bleibt jedoch immer noch eine ungelöste Frage.

Hinsichtlich der *Lokalisation* der Gehirnläsionen erscheint die Gehirnrinde am meisten ausgesetzt, danach die Basalganglien, während das Kleinhirn und der hintere Teil des Gehirnstammes weniger betroffen zu sein scheinen. Nach unseren Fällen zu urteilen sind innerhalb der Gehirnrinde die Frontal- und Temporallappen Sitz der stärksten Veränderungen.

Wir sind nicht imstande, auf Grundlage der über unsere 7 Patienten vorliegenden Aufklärungen auf vorausgegangene gemeinsame Züge oder Umstände hinzuweisen, die Bedeutung für den tödlichen Ausgang gehabt haben können. Wirft man einen Blick auf Tabelle 1, so ist ein Umstand auffallend, daß nämlich die schwersten Gehirnveränderungen nach Insulinshock bei den beiden Fällen (Casus I und VI) gefunden wurden, die die geringste totale Insulinmenge und ebenso die kleinsten Maximaldosen erhalten haben. Dies zeigt, daß andere Umstände als das Insulin an und für sich das Entscheidende waren.

Zum Schluß kommen wir auf die eingangs berührte Frage zurück, ob man annehmen muß, daß die Shockbehandlung *stets* bleibende

anatomische Veränderungen herbeiführt. Dies scheint, nach unserem Material zu urteilen, *nicht* der Fall zu sein. Selbst da, wo die größten Gesamtmengen und Einzeldosen angewandt wurden, können sich die pathologisch-anatomischen Befunde in den parenchymatösen Organen auf Veränderungen reversibler Natur beschränken. In dieser Verbindung dürfte es von Interesse sein zu erwähnen, daß das Gehirn eines Patienten, der während einer Cardiazolshockbehandlung plötzlich an Ileus starb, keine krankhaften Veränderungen zeigte, außer einer diffusen Gliazellvermehrung in einem begrenzten Gebiete der Substantia reticularis medullae oblongatae¹.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Die Untersuchung von 6 Insulinhocktodesfällen und 1 Cardiazolshocktodesfall hat folgende Ergebnisse gebracht:

1. 3 der Fälle (I, VI, VII) müssen als Gehirntodesfälle charakterisiert werden. In einem Falle (III) starb der Patient an Septikopyämie, in einem (IV) an Erstickung (?), in den übrigen 2 Fällen (II und V) war die Feststellung einer Todesursache schwierig.

2. In einem Falle (I) bestanden die *Gehirnveränderungen* in ischämischen Veränderungen der Rinde — zum Teil mit „pseudolaminären“ Ausfällen —, Erbleichung im Striatum samt leichter, diffuser Gliawucherung und geringen Gefäßveränderungen, in den beiden anderen Fällen (VI und VII) in verbreiteter ischämischer Rindennekrose in den Frontal- und Temporallappen, teilweise mit hämorrhagischer Infarzierung. In Casus VI waren ferner eine hämorrhagische Erweichung des rechten Striatum samt Blutaustritten in die weichen Häute und den Pons, in Casus VII zerstreute Gliasternchen im Mark und vereinzelte Neuronophagien vorhanden.

In den übrigen 4 Fällen waren nur vereinzelte subarachnoideale und perivaskuläre Blutaustritte samt Hyperämie festzustellen. Die Gehirnveränderungen werden als die Folge von Kreislaufstörungen aufgefaßt.

3. In den *übrigen Organen* sind die Veränderungen variierend. Am meisten konstant treten sie im Pankreas hervor (werden, als wesentlich durch postmortale Autolyse hervorgerufen, aufgefaßt) und in den Nebennieren (fleckenhafte lipoidarme Rinde). Außerdem waren in 2 Fällen akuter Gastritis und daneben in sämtlichen Fällen kleinere Veränderungen in anderen Organen vorhanden. In welchem Umfange die Veränderungen in direktem Ursachenverhältnis zum Insulin stehen, ist ungewiß.

4. Langwierige Insulinbehandlung und große Insulindosen brauchen keine bleibenden Veränderungen am Zentralnervensystem und an den inneren Organen zu machen.

¹ Das Gehirn ist uns freundlichst von Herrn Direktor Dr. Ø. Ødegaard zur Verfügung gestellt worden.

5. Die schweren Veränderungen traten bei unserem Material in der ersten Zeit der Behandlung und nach relativ kleinen Insulindosen auf. Individuelle Umstände scheinen mehr als das Insulin an und für sich für den katastrophalen Ausgang entscheidend zu sein.

Literaturverzeichnis ¹.

Baker, A. B. and N. H. Lufkin: Arch. of Path. **23**, 190 (1937). — *Bodechtel, G.*: Dtsch. Arch. klin. Med. **175**, 188 (1933). — *Cammermeyer, Jan.*: Z. Neur. **163**, 617 (1938). — *Dameshek, W. and A. Myerson*: Arch. of Neur. **33**, 1 (1935). — *Dahl, Bjarne*: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **29**, 366 (1938). — *Ehrmann, R. u. A. Jakoby*: Dtsch. med. Wschr. **1924 I**. — *Gellhorn, Ernst*: Arch. of Neur. **40**, 125 (1938). — *Goormaghtigh, N. and L. Elaut*: C. R. Assoc. anat. **22** (1927). — *Holmes, E.*: Biochem. J. **24**, 914 (1930). — *Kahn, R. H. u. Fr. Munzer*: Pflügers Arch. **217**, 521 (1927). — *Kastein, G. W.*: Z. Neur. **163**, 322 (1938). — *Kobler, Fritz*: Arch. f. Psychiatr. **107**, 688 (1938). — *Kogan, V.*: Z. exper. Med. **41**, 63 (1924). — *Leppien, Rudolf u. Gerd Peters*: Z. Neur. **160**, 444 (1937). — *Neubürger, K. u. A. v. Braunmühl*: Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. XI, 7. Teil. 1930. — *Olmsted, J. M. D. and H. D. Logan*: Amer. J. Physiol. **66**, 437 (1923). — *O'Neill, J. Francis*: Psychiatr. Quart. **12**, 455 (1938). — *Schmid, H.*: Z. Zellforsch. **26**, 146 (1937). — *Schmid, H. E.*: Schweiz. Arch. Neur. **39**, Erg.-H. 109 (1937). — *Terplan, Kornel*: Arch. of Path. **14**, 131 (1932). — *Weil, Arthur, Erich Liebert and Gert Heilbrun*: Arch. of Neur. **39**, 467 (1938). — *Wolff, Adolf*: Diss. Erlangen 1935. — *Wortis, S. B.*: Arch. of Neur. **33**, 1022 (1935).

¹ Anmerkung bei der Korrektur: Die Arbeit, soeben erschienen von *Ferraro, A. and G. A. Jervis*: Psychiatr. Quart. **13**, 207—228 (1939) konnte nicht mehr berücksichtigt werden.