

Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. BÜRGER-PRINZ).

Über die Hirnschäden bei Icterus neonatorum gravis (Kernikterus).

(Zugleich ein Beitrag zur Frage der elektiven Vulnerabilität
einzelner Hirnabschnitte bei Hypoxämie.)

Von

H. JACOB.

(Eingegangen am 26. September 1947.)

Die bei der schweren Gelbsucht der Neugeborenen mitunter auftretende Gelbfärbung umschriebener subcorticaler Kerngebiete des Zentralnervensystems stellt ein bekanntes Beispiel örtlicher Anfälligkeit gewisser Hirnabschnitte dar. Während sich das einschlägige Schrifttum der letzten Jahre vorwiegend mit den krankhaften Veränderungen in anderen Organen, insbesondere mit der fetalen Erythro-Leukoblastose als obligatem Syndrom des Icterus gravis neonatorum und mit dessen verwandtschaftlichen Beziehungen zur angeborenen Wassersucht (Hydrops congenitus) und der Anaemia congenita (angeborene familiäre Erythroblastose) befaßt, ist man in der Deutung der so augenfälligen Elektivschäden beim Kernikterus über die Untersuchungsergebnisse von SCHMORL, BENEKE, HUWER, v. GIERKE u. a. nicht recht hinausgekommen¹. Noch immer ist die Frage, ob die Zell- und Gewebsschäden Folgeerscheinungen der galligen Durchtränkung darstellen oder ob es sich um eine Gelbfärbung nekrotischer Gewebsbestandteile handelt, nicht schlüssig beantwortet. In seinen Untersuchungen über Vitalfärbung des Zentralnervensystems vertritt H. SPATZ die Auffassung, daß der Kernikterus der Neugeborenen darauf hinweise, „daß auch bezüglich des Gallenfarbstoffes die Blut-Gehirnschranke zur Zeit der Geburt etwas besser durchgängig sein kann als beim Erwachsenen“. SPATZ stützt sich dabei auf die Trypanblauvitalversuche von G. BEHNSEN, der bei neugeborenen Mäusen deutliche Farbstoffaufnahme seitens des Zentralnervensystems nachweisen konnte. PENTSCHEW führte kürzlich (in einer Stellungnahme zur Pathoklisenlehre bei Intoxikationen) den Kernikterus als Beispiel einer örtlich beschränkten Schädigung der Blut-Gehirnschranke an. „Dadurch kann eine lokale Anreicherung zustande kommen, die früher, bevor die Lehre von der Blutgehirnschranke bekannt war, eine Affinität

¹ Siehe Anmerkung am Schluß.

zwischen dem Gifte und dem betreffenden Hirnabschnitt vortäuschen konnte“. In dieser Hinsicht scheinen uns die Befunde zweier eigener hierhergehöriger Fälle bemerkenswert, insbesondere deshalb, weil sie eine pathogenetische Deutung der Hirnschäden beim Kernikterus erfordern, die von den obengenannten in manchem erheblich abweicht.

Fall 1 (J. We., S.-Nr. 50/46. Prot. Nr. 22396/45)¹.

Mutter, 30jährig, früher außer Diphtherie und Masern nie ernstlich krank gewesen; bisher zwei normale Geburten und Wochenbetten; Kinder leben und sind gesund. Blut: MKR. und Citochol negativ. *Vater*, 39jährig, gesund.

Spontangeburt eines lebenden reifen Knaben aus li. H. H.-Lage, Placenta spontan und vollständig. Wochenbett o. B.

Das reife männliche Neugeborene (3790 g, 53 cm) kam mit ausgeprägtem Ikterus zur Welt. Diff.-Blutbild: Hb 70 %, Erythro 4,28 Mill., Index: 0,83, Leuko 36000, Myelo 3 %, Jugend 5 %, Stab 25 %, Segm 37 %, Lympho 25 %, Gr. Mono 6 %, Normobl. 39 %, Polychromasie. Der Blutbefund und Bilirubingehalt des Harnes sicherten die Diagnose eines Ikterus gravis. Das Kind war am ersten Lebenstage noch frisch, verfiel im Laufe der nächsten Tage zunehmend und unaufhaltsam trotz 4maliger Bluttransfusionen und Analeptics und kam am 4. Lebenstage ad exitum. Am letzten Tage traten Hautblutungen auf.

Sektionsbefund (Prof. LAAS). Allgemeiner Ikterus, etwa 3fach vergrößerte, blutreiche, feste Milz mit deutlichen Knötchen, entfaltete Lungen mit fleckigen Blutungen oder Infiltraten in den vorderen Randteilen, große blutreiche Leber (histologisch: viele feine Gallencylinder in den Gallencapillaren, mäßige Blutungsherde, geringe feinkörnige Leberzellhämosiderose), Harnsäureinfarkte der Nierenpapillen, ausgeprägter Kernikterus des Gehirns.

Hirnbefund. Die weichen Häute leicht gelblich, ebenso die Oberfläche der Großhirnwindungen blaß-gelblich angefärbt. Liquorflüssigkeit leicht gelblich. Plexus chorioidei blaßgelb. Hirnsubstanz auf dem Durchschnitt feucht und weich, reichlich wegweisbare Blutpunkte. Die fleckförmige Gelbfärbung verteilt sich dem Intensitätsgrad nach etwa auf folgende Gebiete: Stark ockergelb ist ein etwa dem N. ant. thal. entsprechender Bezirk; das Tuberculum ant. war schon beim Blick in die Seitenventrikel als gelbverfärbt aufgefallen. Von gleicher, etwas dunkelgelber Farbe sind die Markkegel des Gyrus cinguli in seinen mittleren Anteilen. Am stärksten hebt sich die ockergelbe Verfärbung des gesamten Hippocampuswulstes und des gesamten Gyrus hippocampi sowohl auf der äußeren und inneren Oberfläche als auch auf dem Durchschnitt hervor. Die Grenze gegen das nicht verfärbte Rindengewebe liegt ziemlich scharf in der Tiefe der Fissura collateralis. Bei Lupenbetrachtung läßt sich ein streifenförmiger, die unteren Rindenschichten einnehmender Bezirk erkennen, der noch intensiver angefärbt erscheint. Die Färbung beschränkt sich insgesamt ausschließlich auf die Rinde. Während das Putamen diffus blaßgelblich erscheint, ist der Farbton der Pallidumglieder dunkler. Das Caudatum gleicht in der Farbe dem Putamen. Im Thalamusbereich sieht man auf unverfärbtem Grunde lateral wie medial mehrere kleine gelbe Fleckchen. Tief gelb verfärbt ist der Zahnkern des Kleinhirns, wobei sich auf Frontalschnitten zeigt, daß die lateralen $\frac{2}{3}$ des Bandteiles (ventrolateral) wesentlich stärker angefärbt sind als die mediodorsalen Bandteile. Einzelne Baumchengruppen der Kleinhirnrinde — vor allem beiderseits

¹ Für die Überlassung der Krankengeschichten danke ich Herrn Prof. HEYNE-MANN (Univ.-Frauenklinik) und für die Überweisung des Hirnmaterials Herrn Prof. LAAS (Pathol. Institut der Universität Hamburg).

basolateral — sind ebenfalls in ihren grauen Anteilen gelb gefärbt. Ein Blick in die Rautengrube läßt eine dunkelgelbe Verfärbung besonders betont im Bereich des Trigonum hypoglossi erkennen, während an der äußeren Oberfläche der Medulla oblongata die Olivenwülste gelb verfärbt sind. Frontalschnitte zeigen hier tiefdunkel gefärbte Hauptoliven, wobei man über den Olivenwülsten eine Mitfärbung der Fibræ arcuatae externae zu erkennen glaubt. Die medialen Nebenoliven sind gleich intensiv, während die dorsalen heller gelb verfärbt sind. Auch das Höhlengrau der Rautengrube mit seinen Kerngebieten ist fleckförmig, in der Intensität wechselnd gefärbt; das gleiche gilt für das Gebiet der Raphe und der Substantia reticularis. In der Mittelhirnhaube sind die motorischen Hirnkerne, fleckförmig die Substantia reticularis und die hinteren Vierhügel verfärbt. Hellgelbliche Fleckchen sieht man in Brückenfuß und -haube. Vorwiegend die Vorderhörner des Rückenmarkes in ihrer gesamten Ausdehnung sind dunkelgelb tingiert.

Histologische Untersuchung. Fixation in Formol 10 % und Alkohol mit Celloidin-einbettung. Gefärbt wurde nach Nissl, van Gieson, Hämatoxylin-Eosin, Bielschowsky, Fett-Sudan, Holzer, Perdrau, Kalk, Eisen, Markscheiden am Gefrierschnitt, Mallory.

Histologischer Befund. Um Wiederholungen zu vermeiden, sollen die Zell- und Gewebsveränderungen an einem Kerngebiet, das die Schäden besonders gut erkennen läßt, ausführlicher beschrieben werden. Die zumeist nur gradmäßig unterschiedlichen Befunde an anderen Stellen können dann kursorisch angefügt werden.

Nucleus dentatus cerebelli. Schon bei Lupenbetrachtung unterschieden sich die ventralen und dorsolateralen Bandteile von den dorsomedialen Gebieten durch die Intensität der Gelbfärbung. Das hat sich sowohl an den formalinfixierten Gefrierschnitten als auch an Celloidinpräparaten gehalten und wird auch durch Nisslfärbung nicht verändert. Der ventrale und dorsolaterale Bandteil ist in seiner ganzen Breite diffus dunkelgelb getönt, während er dorsomedialwärts zunehmend abblaßt, dergestalt, daß im Nisslpräparat dort von einer Anfärbung nichts mehr deutlich erkennbar wird. Verglichen mit dem Bild an der frischen Hirnscheibe ist hier zweifellos nach der histochemischen Behandlung eine Abblassung eingetreten. Dabei beschränkt sich auch unter mikroskopischer Kontrolle die Gelbfärbung auf die grauen Bandteile, während das umgebende Mark nicht aufgefärbt ist. Im van-Gieson-Präparat ist die ikterische Färbung nicht mehr erkennbar (ebenfalls nicht in den Bielschowsky-, Markscheiden- und Holzerpräparaten; nur im Herxheimerfettbild erkennt man eine blaßgelbliche Tönung). Der Überblick zeigt, daß die Gelbfärbung des Zahnkerns vornehmlich auf einer Imbibierung der zwischenzelligen Grundsubstanz beruht, wenn auch die „gelben Ganglienzellen schon bei schwacher Vergrößerung vereinzelt zwischen ungefärbten erkennbar sind. Gerade zufolge der gelblichen Imbibierung sind die gestaltlichen Veränderungen der Grundsubstanz unschwer zu verfolgen. Stellenweise sieht man sehr schön offensichtlich verdickte und klumpig verbackene Bälkchen, Bestandteile des gliösen Retikulums. An anderen Orten allerdings kann man lediglich gelblich verfärbte Bröckchen, Körnchen oder amorphe gelbliche Fleckchen erkennen. Nach dem Bielschowskybild ist nicht zu unterscheiden, inwieweit extracelluläre Neurofibrillenzüge miteinbegriffen sind, da ja auch normalerweise die Darstellung gerade im Olivenband recht unterschiedliche Imprägnationen zu ergeben pflegt. Manches jedoch spricht dafür. Abnorme Quellungsvorgänge an den Neurofibrillen bzw. Dendriten oder Achseneylindern waren jedoch nicht erkennbar. Besonders auffallend aber ist gerade in den stärkst verfärbten Gebieten das Bild eines teilweise schweren Status spongiosus des Grundgewebes, der stellenweise über das graue Band bis in die weiße Nachbarsubstanz übergreift. In dem

so veränderten Grundgewebe ist es zu erheblichen gliöszelligen Proliferationen vorwiegend mikrogliöser Natur gekommen. Zahlreiche Übergänge bis zum Körnchenzellstadium sind im ganzen Bandgebiet zu verfolgen. Innerhalb der Körnchenzellen und in den Protoplasmafortsätzen der Mikroglia finden sich — meist in Form kleiner Klümpchen und Körnchen — gelb verfärbte Substanzen. Dabei unterscheidet sich die Farbe gegenüber dem Grundgewebe durch eine dunklere und braunrötliche Nuance. Die Ganglienzellen sind im ganzen Zellband in erheblichem Ausmaß erkrankt, wobei charakteristische Veränderungen immer wiederkehren. Am häufigsten sieht man eine homogen-violette Anfärbung des Protoplasmas mit fehlender Darstellbarkeit der Nisslstippchen und einer tief dunklen Hyperchromatose des Kerns, der oft zu dreieckiger bzw. spindliger Gestalt geschrumpft ist. Nicht selten ist dabei der Kern an die Peripherie verlagert. Offenbar noch weitgreifendere Veränderungen zeigt dann eine wabige Auflockerung an der Peripherie solcher Zellen. Schließlich sieht man — besonders im spongiös aufgelockerten Grundgewebe — vollständige Auflösung und Randauflockerung des Protoplasmaleibes der untergehenden Ganglienzellen. Besonders auffallend sind die „gelben Ganglienzellen“, die ebenfalls im spongiösen Bandteil gehäuft erscheinen. Die homogene Protoplasmastruktur und den Schwund der Nisslstippchen haben die gelben Elemente mit manchen nicht verfärbten gemein. Der Kern zeigt ein schwach darstellbares Chromatingerüst mit aufgelockerter lückenreicher Kernmembran. Auch zwischen dem Kerngerüst ist die Grundsubstanz gelb. Das Kernkörperchen ist oft nicht erkennbar. Daneben sieht man die anfangs geschilderten ischämischen Ganglienzellen blaß gelblich getönt.

Cortex cerebri und Hippocampus-Subiculum-Gebiet. Während die Hirnrinde im allgemeinen dem Alter entsprechende Ganglienzellen bzw. Reifestadien ohne pathologische Veränderungen erkennen läßt, wird das Bild im Subiculum-Hippocampusgebiet ein ganz anderes. Die massiven Veränderungen setzen etwa in der Tiefe der Fissura collateralis — also entsprechend der makroskopischen Verfärbung — ein. Unterschiedlich zum Zahnkern ist hier die Gelbtingierung an allen histologischen Präparaten nicht mehr erkennbar und offensichtlich infolge der histochemischen Manipulationen verblichen. Das Gesamtbild ist gerade im Ammonshorn und Subiculum so eindeutig, daß eine kursorische Beschreibung genügt: neben ischämischen Ganglienzellveränderungen sieht man zahlreiche Stadien über Ganglienzellen mit randständiger Protoplasmaauflösung mit deutlichen „Inkrustationen der Golginetze“ (Sichtbarwerden der pericellulären Hosen) bis zu völligem Zelluntergang. Also insgesamt das Bild, wie wir es bei Kreislaufschäden gerade in diesem Gebiet als charakteristisch zu sehen gewohnt sind. Bemerkenswert ist eine Akzentuierung innerhalb der unteren Schichten des Subiculus (besonders Lamina V), der Subiculumwärrchen und im breiten zellichten Band des Hippocampus. Leider gelang es an dem weichen, schwierig zu bearbeitenden Material nicht, verwertbare Schritte zur Beurteilung eines etwa umschriebeneren Ausfalles im SOMMERSchen Sektor herzustellen. Eine spongiöse Auflockerung des Grundgewebes wurde nicht darstellbar. Gliöszellige Proliferationen wie im Zahnkern, jedoch von geringfügigem Ausmaß.

Putamen. Keine Gelbfärbung mehr erhalten; vereinzelte große Ganglienzellen ischämisch verändert; die kleinen Ganglienzellen unauffällig. Vereinzelt perivascularär liegende Normoblasten.

Pallidum. Ausgeprägte ischämische Ganglienzellveränderungen mit teilweise randständiger Vacuolisierung. Spongiöse Auflockerung im lateralen Pallidumglied. Gelbfärbung verschwunden. *Subst. inoominata.* Ausgeprägte ischämische Ganglienzellveränderung.

Thalamus. Die erkrankten Ganglienzellen finden sich auffallend fleckförmig in Grüppchen verteilt. Gelbfärbung nicht mehr erhalten. Sehr viele ischämisch

veränderte Elemente mit dreieckig oder spindlig geschrumpften Kernen. Fleckförmig angedeuteter Status spongiosus. Auch hier stellenweise unterschiedlich progressive Gliazellveränderungen. Man hat den Eindruck, daß der laterale Anteil weniger befallen ist gegenüber den medialen Kerngebieten. Hin und wieder gestaute Gefäße mit perivaskulärem Blutaustritt.

Corpus geniculatum laterale, o. B. Die vorderen Mittelhirnabschnitte sind infolge der Sektionsschnittführung für die Bearbeitung verlorengegangen, so daß insbesondere bezüglich der Gebiete des Nucleus ruber, Substantia nigra und Corpus Luys kein Befund erhoben werden konnte.

Kleinhirnrinde. Der größte Teil der Purkinjezellen (örtlich verschieden und in diffuser Ausbreitung) ist schwer verändert. Dabei überwiegen die Elemente mit homogen-violetter Tönung des Protoplasmaleibes mit Schwund der Nisslstippchen und Kernpyknose (dreieckig, spindlig). Eine Gelbfärbung der makroskopisch bezeichneten Partien ist nicht erhalten geblieben. Gliose Begleiterscheinungen auch in der Molekularschicht nicht erkennbar. Innere Körnerschicht o. B. Dem Alter entsprechende persistierende äußere Körnerschicht. Kleinhirnmarm o. B.

Boden der Rautengrube. Stauung der subependymalen Venen mit stellenweisem perivaskulärem Blutaustritt. Ependym unauffällig, keine Gelbfärbung.

Hirnnervenkerne. Außerordentlich eindrucksvoll erscheint auch im Nisslpräparat die als elektiv imponierende Gelbfärbung einzelner Hirnnervenkernpaare bereits unter der Lupe. Das gilt besonders für die Kerne des IV., X., IX. und XII. Hirnnerven. Ähnliches sieht man im Bereich der medioventralen Anteile des Seitenstrangkernes. Besonders in den sensiblen, dorsalen IX- und X-Kernen überwiegen zweifellos die „gelben Ganglienzellen“, während nicht gelblich verfärbte ischämische Ganglienzellen nur sehr selten zu finden sind. Daneben wieder vereinzelte gliöszellige Proliferationen mit der üblichen Speicherung gelblich-bräunlicher Partikel. Das gleiche gilt auch für den N. n. IV., der sich gerade durch diese Imbibierung elektiv über und aus dem bereits markreifen hinteren Längsbündel hervorhebt. Hier hat man im Gegensatz zu den Vorgängen im Zahnkern den Eindruck, daß hauptsächlich die „gelben Ganglienzellen“ an der makroskopischen Gelbfärbung Schuld tragen. Umgekehrt ist es wieder in den Seitenstrangkernen, wo die vereinzelt „gelben Ganglienzellen“ im deutlich gelb verfärbten Grundgewebe liegen. Im N. XII und N. radialis descendens N. V überwiegen die nicht gelb verfärbten ischämisch veränderten Elemente und zeigen Neigung zu ausgesprochenem vacuoligen Zerfall, während im Grundgewebe die spongiöse Auflockerung mit gliöszelligen Wucherungen auffällt. Hier erscheint die Gelbfärbung offensichtlich weniger deutlich. Aber auch in der Brückenhaube, innerhalb der Substantia reticularis der Medulla oblongata, insbesondere auch längs der Raphekerne sieht man fleckförmig immer wieder Inseln ischämisch veränderter Ganglienzellen untermischt mit vereinzelt gelben Ganglienzellen und teilweise innerhalb spongiös aufgelockerter Grundgewebefleckchen. Selbst im Brückenfuß innerhalb der grauen Brückenkerne sieht man Derartiges.

Oliven. In ähnlicher Form wie im Zahnkern hat sich hier die ikterische Imbibierung gehalten und tritt im Nisslbild deutlich zutage. Auch hier ist im lateralen Bandteil eine spongiöse Auflockerung des Grundgewebes erkennbar. Die morphologischen Veränderungen des Grundgewebes mit begleitenden mikrogliösen Proliferationen, gliöszelligen Speicherungen und Körnchenzellbildungen, die unterschiedlichen Anfärbungen des Grundgewebes einerseits und innerhalb der Körnchenzellen andererseits gleichen völlig den Befunden im Zahnkern. Die Ganglienzellen jedoch sind wesentlich besser erhalten als im Zahnkern. Hin und wieder sieht man vereinzelte ischämisch veränderte Ganglienzellen. „Gelbe Ganglienzellen“

sind nirgends erkennbar. Die Nebenoliven sind geringfügiger verändert mit Ausnahme der medialen Nebenolive¹.

Die *Rückenmarksvorderhornzellen* sind innerhalb der einzelnen Segmente recht wechselnd ischämisch verändert, nur ab und zu trifft man gelbe Ganglienzellen an. Geschädigt sind zumeist nur einzeln liegende Elemente. Nach den Hinterhörnern zu werden die Ganglienzellschäden unauffälliger. Gliöszellige Proliferationen werden nicht auffällig.

Fall 2 (Ch. H., S.-Nr. 619/46. Prot. Nr. 4723/46).

Vater, 34jährig, gesund. *Mutter*, 33jährig, gesund, 5. legitimes Kind. 1. Kind, männlich, 7jährig, gesund. 2. Kind, am 5. Lebenstage an Gelbsucht gestorben (angeblich kein Icterus gravis). 3. Kind, nach einer Stunde gesorben (2400 g). Hydrops congenitus universalis mäßigen Grades Lues, Ø. 4. Kind, Totgeburt im 6. Monat

Frühgeburt (4—5 Wochen zu früh) 2350 g. Am 2. Lebenstage typischer Befund eines Icterus gravis. Kind war sehr gelb. Diffuses Blutbild: Hb 90%, Erythro 2,7 Mill., Farbe-Index: 1,6%, Leuko 35000, Normobl. 300, Eosin 2%, Myelo 6%, Jugend 14%, Stab 4%, Segm 28%, Lympho 46%. Bilirubin im Blut: 4,5 mg-%, Rest-N: 78,4 mg-%. Trotz mehrmaliger Bluttransfusion (3mal) sanken die Hämoglobininwerte innerhalb von 24 Stunden auf 60%. Es wurden außerdem Campolon und Synbacit verabfolgt. Exitus letalis am 3. Lebenstage. (Das Kind ist sehr elend und kurzlebig.)

Sektionsbefund (Prof. LAAS). Icterus gravis neonatorum. Etwas unreifes Neugeborenes. Hochgradiger rothrauner Ikterus. Fünffach vergrößerte blutreiche Milz. Große hämosiderotische Leber. Bilirubin- oder Harnsäureinfarkte in den Nierenpapillenspitzen. Ausgeprägter Kernikterus des Gehirns.

Hirnbefund. Hirnhäute gelblich, besonders auch über der hinteren Zirkumferenz des Rückenmarkes. Hirn etwas weich und sehr feucht, im übrigen dem Alter entsprechend entwickelt. Hirnrinde von außen und auf dem Durchschnitt mit Ausnahme des Hippocampus nicht deutlich gelb verfärbt. Großhirnmark im allgemeinen hellrosa; im Frontalmark vor dem Vorderhorn diffuse schwache Gelbfärbung der Marksubstanz. Putamen diffus blaßgelblich gefärbt, im Gegensatz zur tief ockergelben Tingierung der drei Pallidumglieder. Im Thalamus mehrere kleinlinsengroße ockergelbe Fleckchen. Der gesamte Hippocampuswulst tief ockergelb auf dem Durchschnitt und auf der äußeren und ventrikelwärtigen Oberfläche. Das Ependym schimmert — vor allem im Bereich des Hinterhornes — gelblich. Oberfläche des Caudatumkopfes gelblich. Ockergelbe Fleckung im Bereich der Substantia perforata anterior auf dem Frontalschnitt. Auf Schnitten durch das Mittelhirn fällt eine diffuse Anfärbung der Substantia nigra (vor allem der basale Rubraanteil, und zwar teilweise fleckförmig mit stellenweisem Übergreifen auf das Hirnschenkelgebiet) auf. Im Brückenhaubengebiet sind besonders die Kernzonen der Eminentia medialis und der DEITERSchen Kerne angefärbt. Auch die Kleinhirnrinde läßt im Gebiete einzelner Bäumchen gelbliche Fleckung vornehmlich der Rindensubstanz erkennen. Der N. emboliformis und fastigii stärker ockergelb als der N. dentatus. Im Bodengrau der Rautengrube fleckförmige Anfärbung. Hauptoliven blaßgelb, Nebenoliven ockergelb. GOLLSche und BURDACHSche Kerne ockergelb; letztere auch an der äußeren Zirkumferenz deutlich gelblich. Graue Substanz des Rückenmarkes vornehmlich im Vorder-

¹ *Oliva sup.* Ischämische Ganglienzellveränderungen deutlich. Folgende Färbungen ergaben keinen pathologischen Befund: Holzer, Eisennachweis, Kalknachweis (Kossa), Fettnachweis (Sudan), Perdrau. Die Markscheidenbilder ergaben ein dem myelogenetischen Reifestadium entsprechendes Bild.

horngebiet ockergelb durchgehend bis zum Sacralmark verfolgbar. Hypophyse nicht verfärbt, ebenso nicht das Ganglion Gasseri. Bulbi olfactorii leicht gelblich.

*Histologischer Befund*¹. Nach Fixierung in Alkohol und Einbettung in Celloidin hat sich nur in wenigen Kerngebieten die Gelbfärbung erhalten. Auf der Oberfläche der nicht geschnittenen Celloidinblöcke sieht man nur noch das äußere Pallidumgebiet, das Corpus Luys und einige Fleckchen in der Gegend des Zahnkernes und der Brückenhaube schwach gelblich gefärbt. Auf den nach Nissl, Hämatoxylin-Eosin und van Gieson gefärbten Schnitten hat sich in diesem Falle die Gelbfärbung nur ganz vereinzelt gehalten. Da im histologischen Befund im übrigen weitgehende Übereinstimmungen mit den Befunden des ersten Falles vorliegen, sollen die betreffenden Befunde nur cursorisch wiedergegeben werden.

Hippocampus. Hier findet sich im wesentlichen das gleiche Bild, wie im Ammonshorn des Falles 1. Ischämische Ganglienzellveränderungen und inkrustierte Elemente beherrschen das Bild. Dabei treten sie streckenweise diffus über den ganzen Querschnitt verstreut auf; mitunter aber findet man auch vereinzelt erkrankte Exemplare mitten unter nicht geschädigten Zellen. Auch hier sind verschiedene Zwischenstufen des ischämisch bedingten Zerfalls erkennbar (vacuolige Auflockerung in den Randgebieten des Protoplasmas).

Corpus Luys. Zweifellos die massivsten Veränderungen sind neben den Schäden des Ammonshornes besonders im Corpus subthalamicum entstanden. Hier wird das Bild beherrscht von ausgeprägten Inkrustationen der Ganglienzellen und ischämischen Ganglienzellveränderungen. Dabei fallen sehr viele Exemplare auf, bei denen an der Peripherie die typischen Inkrustationen angefärbt sind, während der Protoplasmaleib im Nisslbild von eben schwach graugrüner Farbe dargestellt ist und der nicht geschrumpfte Kern sich in seinem Chromatinsubstanzen nur schwach anfärbt. Sieht man von den stark violett gefärbten Inkrustationen an der Peripherie ab, so hat man ein Bild, das an die homogenisierende Zellerkrankung erinnert. Da die ikterische Färbung ausgelaugt ist, läßt sich natürlich nicht sagen, ob es sich um gelbe Ganglienzellen gehandelt hat, obwohl sich der Verdacht nicht von der Hand weisen läßt. Daneben findet sich eine mit Sicherheit das Normale überschreitende zellige Gliose.

Nucleus dentatus. Auch hier neben deutlichen, vorwiegend mikroglös-zelligen Proliferationen ausgeprägte ischämische Ganglienzellveränderungen. Daneben aber im Protoplasmaleib auffallend aufgeblähte Ganglienzellelemente, mit Schwund der Nisslstippchen und Verdrängung des Zellkernes an die Peripherie. Die gleichen Veränderungen finden sich in einem kleinen, subcortical gelegenen heterotopen Gebiet. (Wahrscheinlich Absprengung des für Zahnkernanteile bestimmten Materials.)

Kleinhirnrinde. Hin und wieder sieht man neben allerdings im allgemeinen gut erhaltenen Purkinjezellen vereinzelte ischämische Purkinjezellen. Doch fällt streckenweise — besonders über den Kuppen der Kleinhirnbäumchen — eine deutliche Rarefizierung auf, ohne daß man über diese oft weiten Strecken hin Untergangsformen antrifft.

Nucleus olivaris inferior. Ganglienzellen verhältnismäßig gut erhalten. Mitunter jedoch ischämisch veränderte Elemente und auch — ähnlich wie im Zahnkern — leicht geblähte Ganglienzellen mit teilweise vacuoligem Protoplasma.

Nucleus IV. Hier sieht man nur noch ganz wenige gut erhaltene Exemplare. Die anderen Ganglienzellen zeigen nur noch einen eben graublassen homogenen Protoplasmaleib mit entweder dreieckig pyknotischem Kern oder mit abgeblähtem Kernchromatin. Auch hier wird man wohl mit einiger Sicherheit annehmen

¹ Histologische Bearbeitung wie Fall 1.

können — auf Grund der Befunde im ersten Falle —, daß es sich um ursprünglich gelbe Ganglienzellen handelt.

Auch in den *Kerngebieten am Boden der Rautengrube* sieht man in mehr oder weniger starker Ausprägung ähnliche Veränderungen. Im Übergangsgebiet zum Rückenmark zeigen die GOLLschen und BURDACHschen Kerne vorwiegend Inkrustationen mit Schwund der Nisslstippen und spindeliger oder dreieckiger Kernpyknose.

Substantia nigra. Am Ort der makroskopischen Gelbfärbung findet sich morphologisch kein krankhafter Befund. Auch die Gelbfärbung ist ausgelaugt.

Putamen und Pallidum. Während in Putamen und Caudatum sichere Ganglienzellveränderungen nicht auffindbar werden, fallen besonders im lateralen Kerngebiet des Pallidums die ischämisch veränderten großen Pallidumzellen auf. Hin und wieder Andeutungen von Inkrustationen.

Thalamus. Hin und wieder vereinzelte Grüppchen ischämisch veränderter Ganglienzellen.

In den übrigen hier nicht genannten Gebieten, vor allem auch im Großhirncortex, waren Veränderungen pathologischer Natur nicht auffällig. Auch die Untersuchung der gelb verfärbten Markpartien bot außer einem stellenweise deutlichen Auseinanderrücken der Gliazellen (Quellungsvorgänge?) keine Auffälligkeit. Die Gefäße der verschiedenen Gebiete sind meist vollgestopft mit kernhaltigen jugendlichen Blutzellen, insbesondere Normoblasten. Mitunter sieht man auch einzelne dieser Elemente perivascular liegen. Zu massiven Diapedesisblutungen ist es jedoch nirgends gekommen. Die Gefäßwände o. B.

Auch bei diesem 2. Fall wurden die gleichen unter Fall 1 erwähnten Färbemethoden angewandt. Auch hier der gleiche Normalbefund hinsichtlich der unter Fall 1 genannten Nachprüfungen.

Den Hirnbefunden unserer beiden Fälle von Kernikterus bei Icterus gravis neonatorum kommt deshalb eine besondere und generelle Bedeutung zu, weil sich hier ganz eindeutig *zwei wesensverschiedene Vorgänge ablesen lassen: die ischämische Ganglienzell- und Gewebsschädigung und die ikterische Anfärbung der Ganglienzellen und des Grundgewebes.* Dabei spielt sich beides im wesentlichen an den gleichen „anfälligen“ Hirnabschnitten ab. Daraus ergeben sich zweifellos bisher unbeachtete Gesichtspunkte hinsichtlich der schon seit den ersten Beschreibungen von ORTH und SCHMORL aufgeworfenen Frage nach den Ursachen der Zell- und Gewebsschädigung. Es wird nunmehr zu entscheiden sein, ob wir es mit einer sekundären galligen Imbibierung primär anoxämisch geschädigter Ganglienzellen zu tun haben oder ob in der ikterischen Ganglienzellintoxikation die ursächlichen Faktoren für die Zell- und Gewebse Nekrose zu sehen sind. Von der Beantwortung dieser Frage wird es abhängen, ob die so charakteristischen Lokalisationen der Elektivschäden auf eine ikterische Imbibierung etwa infolge örtlicher Schädigung der Blut-Gehirnschranke zurückgeführt werden muß oder ob die Annahme einer zeitlich vorangehenden Erstickung der anfälligen Zentren — ähnlich der analog verteilten vulnerablen Gebiete bei Hypoxämien — das elektive Befallensein wesentlich und hinreichend

erklärt. Der sekundären ikterischen Durchtränkung käme dann eine nicht mehr elektivbestimmende Rolle zu. Ein Vergleich der bisher vorliegenden Beobachtungen wird sich vornehmlich um diese Fragen zentrieren. Für eine möglichst breite Ausgangsbasis stehen uns aus dem diesbezüglichen Schrifttum 19 hirnanatomisch hinreichend beschriebene Fälle zur Verfügung. Es sind die Beobachtungen von ADELHEIM (1926), BENEKE: 2 Fälle (1907, 1912,) ESCH (1908), v. GIERKE: 2 Fälle (1921, 1931), HART (1918), HUWER (1929), 2 Fälle, DE LANGE (1926), ORTH (1875), PALM (1919), PFANNENSTIEL (1908), PFÄLZER (1915), PLAUT (1926), PETERS (1933), RISEL (1912), SCHMORL (1904) und YLPPÖ (1918).

Hinsichtlich der Ganglienzellschäden zeigt sich in der Regel — wenn auch innerhalb der befallenen Gebiete oft wechselnd —, daß nur der kleinere Teil aller morphologisch nachweisbar geschädigten Zellelemente gelb gefärbt zu sein pflegt. Unsere beiden Fälle lassen eindeutig erkennen, daß allen diesen nicht „ikterischen“ Zellen die für ischämische Schäden charakteristischen Merkmale zukommen. Dabei konnten besonders im Ammonshorn und Corpus Luys alle Stadien des Zellzerfalls (ischämische Ganglienzellveränderung, Inkrustation der Golginetze, vacuoliger Zerfall beginnend an den randständigen Protoplasmapartien) verfolgt werden. Übersieht man die Beschreibung im Schrifttum, so finden wir entsprechende Zellveränderungen erwähnt, wenn auch bisher nirgends versucht wurde, sie entsprechend der uns heute geläufigen neuropathologischen Bezeichnungen zu definieren. Wenn wir aber mit SPIELMEYER und SCHOLZ in der ischämischen Ganglienzellveränderung einen spezifischen Hinweis auf die Wirksamkeit ischämischer Schädigungen sehen, werden wir derartige Faktoren auch in der Entwicklung der Ganglienzellschäden beim Kernikterus zugrunde legen müssen. Nun war in unserem Fall I hin und wieder eine diffuse zarte gelbliche Tönung des Protoplasmas ischämischer Ganglienzellen unverkennbar. Andere Elemente mit spongiöser Auflockerung des Protoplasmas und Tigrolyse aber noch gut erhaltenem Kern zeigten ähnliches. Auch in den Beobachtungen des Schrifttums wird gleiches vermerkt. So beschreibt HART eine „diffuse Färbung schaumigen Protoplasmas“ offenbar ähnlich der von uns beobachteten, aber auch — wie mehrfach andere Autoren (BENEKE u. a.) — eine an Zellgranula (nicht Tigroidschollen) gebundene citronengelbe Färbung, wobei er verfolgen konnte, daß „unter Auflösung der Granula . . . die Zelle eine homogene, nicht immer gleichmäßig auf das ganze Protoplasma verteilte, immer stärker bis rostbraun nachdunkelnde Farbe“ annahm, „wobei der Zellkern schrumpft und pyknotisch wird“. Die bezüglich der Gelbfärbung auffälligste, wenn auch keineswegs häufigste Erscheinung stellt zweifellos die „gelbe Ganglienzelle“ dar. Hier stimmen die Beschreibungen

aller Autoren völlig überein. Die von ORTH entdeckten citronengelben Elemente mit ebenso gefärbtem Zellkern, mit dem glasig-glänzenden Protoplasmaleib und teilweise ebenso veränderten und verfärbten Dendriten, mit fehlender Tigroidsubstanz, schlechter Darstellbarkeit des Kernchromatins und oft fehlendem Kernkörperchen ist besonders charakteristisch. In der Art der glasigen Homogenisierung des Protoplasmas (hyaline Umwandlung nach BENEKE) mit Tigrolyse und Kernschwund möchten wir weitgehende Ähnlichkeit mit der sog. homogenisierenden Zellerkrankung SPIELMEYERS sehen, wobei die Gelbfärbung den wesentlichen Unterschied darstellt. Dies um so mehr, als sich gerade in unserem Fall 2, wo eine ausgedehnte Auslaugung der Gelbfärbung infolge der Färbungsmanipulationen eingetreten war, an derartig ausgelaugten Zellen der Vergleich besonders aufdrängt. Die Untersuchungen vor allem von SCHOLZ, NEUBÜRGER, BODECHTEL u. a. haben aber überzeugend dargelegt, daß die homogenisierende Zellerkrankung in ihrer typischen Form ebenfalls als eine sicher kreislaufbedingte Zellschädigung aufgefaßt werden muß, was u. a. aus entsprechenden Befunden bei epileptischen Krämpfen, Strangulation, Luftembolie eindeutig hervorgeht. Aus dem dichten Beieinander ischämischer Zellelemente und dieser homogenisierend veränderten „gelben Ganglienzellen“ sehen wir eine Stütze für unsere Auffassung, daß auch die typischen gelben Ganglienzellen ischämisch geschädigte Zellelemente darstellen.

Die enge Nachbarschaft ungefärbter und gelb tingierter Ganglienzellen mit den ihnen gemeinsamen Merkmalen ischämischer Schädigung (ischämisch-homogenisierende Zellerkrankungen) wird schwerlich anders befriedigend erklärbar, als durch die Annahme einer sekundären Imbibierung primär ischämisch geschädigter Elemente. Sekundäre Farbdurchtränkung ischämischer Ganglienzellen ist uns ja auch aus Vitalfärbungsversuchen traumatisch geschädigter Gehirne im Tierexperiment bekannt. Vor allem die Untersuchung von CH. MACLIN und M. PH. MACLIN, MACCURDY und EVANS und W. MENDEL ergaben beim vital trypanblaufärbten Tier in der Umgebung gesetzter Hirnverletzungen nicht nur eine diffuse Blaufärbung des nekrotischen Grundgewebes, sondern auch eine Anfärbung der nekrotischen Ganglienzellen. Besonders der Hinweis MENDELS, daß die Ganglienzellen nicht nur diffus, sondern offenbar „nur in einem ganz bestimmten Stadium der Nekrobiose“ granulär angefärbt werden, scheint uns im Hinblick auf die mitunter granuläre Erscheinungsform der Gelbfärbung geschädigter Ganglienzellen bedeutsam. Wenn wir in den genannten Vitalfärbungsversuchen am traumatisch geschädigten Gehirn eine Stütze für die sekundäre Natur der galligen Imbibierung ischämisch geschädigter Ganglienzellen sehen, so scheinen dem auf den ersten Blick

die Befunde von BENEKE, ESCH und HART zu widersprechen. Hier fanden sich zweifellos ikterisch imbibierte Ganglienzellen, die im übrigen morphologisch nicht nachweisbar verändert waren. So beschreibt BENEKE eine an Zellgranula gebundene Gelbfärbung gewisser Ganglienzellen, die „im übrigen doch noch den Eindruck vollkommenen Erhaltenseins“ machten und schließt daraus, „daß die Farbstoffaufnahme bis zu erheblichen Graden gesteigert sein kann, ohne daß die Zellnekrose vorangegangen zu sein braucht oder wenigstens mikroskopisch nicht erkennbare Formen angenommen hat“. Auch ESCH fand gelblich imbibierte Ganglienzellen, die „zum Teil aber auch eine gute Kernfärbung und normale Form besitzen“. Die gallige Imbibierung morphologisch im übrigen nicht erkennbar geschädigter Elemente könnte daran denken lassen, daß eine primäre „ikterische“ Zellintoxikation der später folgenden Zellnekrose ursächlich zugrunde liegt. Bedenken wir jedoch das eindrucksvolle Gesamtbild ischämischer Gewebsschädigung, so gewinnt auch hier eine andere Deutung mehr Wahrscheinlichkeit.

Wir wissen, daß es gerade bei kreislaufbedingten Schädigungen zur Ausbildung eines histologisch nachweisbaren Befundes neben intensivster Schädigung einer bestimmten Zeitdauer der Einwirkung bedarf. Hierfür lieferten BODECHTEL und MÜLLER am Beispiel frühzeitig verstorbener Co-Vergifteter und an Frühfällen von experimenteller Embolie hinreichende Belege. Zu gleichen Ergebnissen kamen WEINBERGER, GIBBON und GIBBON an Hand von Gefäßdrosselungsversuchen im Tierexperiment. Schließlich gelangten erst kürzlich BÜCHNER und Mitarbeiter auf Grund ihrer Anoxämieversuche in der Unterdruckkammer zu analogen Schlüssen. Es wäre unter diesen Gesichtspunkten zu fragen, inwieweit die ikterische Imbibierung morphologisch im übrigen intakter Elemente auf eine bereits eingetretene, wenn auch nicht morphologisch faßbare Dysfunktion dieser Ganglienzellen hinweist. Nach dem heutigen Kenntnisstand hinsichtlich der Vitalfärbung von Zellen scheint die Färbbarkeit bis zu einem gewissen Grade verläßliche Hinweise auf die Vitalität der Zellen zu geben (E. RIES). Es ist ausreichend gesichert, daß sich lebende Zellen nie oder nur in den seltensten Fällen mit sauren kolloiden Farbstoffen (mit denen der Gallenfarbstoff nach SCHULEMANN hinsichtlich der Vitalfärbung verwandt ist) diffus anfärben, während sich die abgestorbenen Gewebe sehr leicht damit tingieren (MÖLLENDORFF, SPATZ, RIES). Nach E. STRASSMANN soll sich bei intravitaler Färbung mit solchen Farbstoffen „der Prozeß der Eidegeneration . . . bereits zu einer Zeit feststellen lassen, wenn morphologisch noch keine Veränderungen nachweisbar sind“ (zit. nach RIES). So liegt es nahe — insbesondere auch unter Berücksichtigung des dichten Beieinanders gelbtintigter ischä-

mischer und gelbverfärbter morphologisch intakter Elemente —, in der gesteigerten Färbbarkeit der letztgenannten einen Hinweis auf ihren bereits eingetretenen, funktionellen Schaden zu sehen. Jedenfalls läßt sich stets unschwer nachweisen, daß die gelben morphologisch unveränderten Elemente innerhalb ischämisch gestörten Grundgewebes liegen. Nach den Untersuchungen von BETHE, ROHDE, PISCHINGER u.a. ergibt sich, daß der Grad vitaler Anfärbung ganz allgemein in starkem Maße „vom p_H des Milieus, aus dem gefärbt wird“, abhängig ist. So wird die Anfärbung mit sauren Farbstoffen durch saures, mit basischen durch basisches Außenmedium begünstigt. Wir haben gute Gründe dafür, in der hypoxämisch verursachten Übersäuerung des Gewebes und Zellplasmas den wesentlichen Faktor für das Zustandekommen der ischämischen Ganglienzellveränderung zu sehen (SCHOLZ). Das aber dürfte uns hinreichend erklären, daß die innerhalb ischämischen Gewebes liegenden, morphologisch noch intakten Zellelemente zufolge der Übersäuerung des Milieus einer ikterischen Imbibierung gesteigert zugänglich sind, d. h. zufolge ihrer funktionellen Schädigung. *So hätten wir in der Gelbtinktion morphologisch intakter Ganglienzellen ein frühes Anzeichen ischämisch gestörter Funktion vor uns.* Wenn der von v. GIERKE beschriebene Fall gegenüber den üblichen Befunden dadurch auffiel, daß „die beschriebenen Degenerationsbilder an den Ganglienzellen . . . relativ unbedeutend“ erscheinen, so wird man daraus auf das Überwiegen beginnender ischämischer Schädigung schließen können.

Wir sahen, daß sich die ikterische Tingierung in verschiedenen Formen vollzieht: die diffuse gelbe Zellfärbung und die granuläre Form der Farbstoffablagerung in den Ganglienzellen. Daß die „Diffusfärbung“ von Zellen zumindest in höheren Graden Ausdruck einer schweren Schädigung der betreffenden Elemente bedeutet (GROSS, SPATZ), wissen wir aus zahlreichen Vitalfärbungsexperimenten. Anders verhält es sich mit der sog. granulären Speicherung im Vitalfärbungsversuch. MÖLLENDORFF und Mitarbeiter sehen in dieser Ablagerungsform den Ausdruck einer intracellulären Ausflockung des Farbstoffes im Sinne „eines Versuches zur Unschädlichmachung“ (SPATZ). Auf der anderen Seite betont MENDEL unter Verfolgung vitalgefärbter traumatischer Hirnekrosen, daß offenbar innerhalb eines „ganz bestimmten Stadiums der Nekrobiose in der Ganglienzelle der Farbstoff granulär abgelagert wird“. Die granuläre Form ikterischer Tinktion entwickelt sich — wie wir sahen — sowohl innerhalb morphologisch nicht nachweisbar geschädigter Ganglienzellen als auch in eindeutig ischämisch geschädigten Elementen. Wir müssen offenbar mit der Möglichkeit rechnen, daß sich das Phänomen der granulären Ablagerung sowohl als Ausflockungsvorgang als auch als Folge einer Bindung an die morphologisch veränderten Gewebsstrukturen innerhalb erkrankter Elemente —

vielleicht eines bestimmten Nekrorestadiums — erklärt¹. Für eine „aktive Ausscheidung“ könnte ein von HART beschriebener Befund sprechen: „Ich sah mehrfach kleine runde, mit dunkelgrünem Inhalt erfüllte paranucleäre Vacuolen. Hier muß der Farbstoff in gelöstem Zustande aufgenommen sein. Die Ganglienzellen sind gänzlich unverändert.“ Offenbar ist selbst innerhalb anoxämisch geschädigten Milieus und innerhalb sonst nicht nachweisbar geschädigter Elemente eine aktive Ausscheidung der ikterischen Stoffe aus dem Protoplasma möglich.

Wenden wir uns nunmehr den Veränderungen am Grundgewebe zu, so finden wir auch hier Vorgänge, die mit der an den Ganglienzellen ablesbaren ischämischen Schädigung auf einen Nenner zu bringen sind. Das gliöse Retikulum kann alle Stadien der Aufquellung, des körnigen Zerfalls bis zu spongiöser Auflockerung durchlaufen. Am häufigsten wird offenbar der körnelige Zerfall und die Verdichtung des Gliaretikulums auffällig, ein Bild, das von HUWER mit fein und gleichmäßig verteiltem Ziegelmehlsediment verglichen wird. In wechselnder Form findet sich der gallige Farbstoff auch hier körnelig oder diffus an die Grundgewebsstrukturen gebunden. Gliöszellige Proliferationen vorwiegend mikrogliöser Natur pflegen in wechselndem Ausmaß entwickelt zu sein. Gliafaserwucherungen wurden nie beobachtet, was angesichts des Altersstadiums der Nekrosen auch nicht erwartet werden konnte. Hingegen stimmen unsere eigenen Befunde mit denen HARTS darin überein, daß es stellenweise bereits zur Entwicklung gliöser Körnchenzellen gekommen ist. Sie enthalten — ebenso wie die Protoplasmaausläufer der Hortegaglia — gefärbte Partikel, die sich stets durch eine dunkelgelbe bis bräunliche Nuance von der Gelbfärbung des umgebenden Gewebes abheben. Daß es sich dabei um unverändertes galliges Pigment handelt, halten wir mit HART für unwahrscheinlich².

Eine besondere Auffälligkeit liegt in der recht unterschiedlichen Zuordnung der Vorgänge am Grundgewebe zu dem Ausmaß der Ganglienzellschädigung. Man sieht zwar vielfach den Grad der Grundgewebsschädigung in Übereinstimmung mit dem an den Ganglienzellen ablesbaren Schaden. So etwa entspricht beispielsweise der erhebliche Zerfall des gliösen Retikulums im Zahnkern unseres

¹ Nach neueren Untersuchungen v. MÖLLENDORFFS sind in den Fibrocyten von Wirbeltieren die trypanblauspeichernden Strukturen präformiert. Das Substrat der Anfärbung ist nur im Dunkelfeld in Form kleinster Körnchen vor Beginn der Anfärbung sichtbar (zit. nach E. RIES).

² Bei den von BENEKE und ESCH beschriebenen intensiv gelb gefärbten Fettkörnchenzellen („nicht selten die kleinen glänzenden Körnchen der im Gehirn verstreuten Fettkörnchenzellen intensiv gelb gefärbt“) handelt es sich sicherlich um davon zu trennende Befunde. Offenbar liegt hier eine Anfärbung von Elementen „fetalen Fettkörnchenzellherde“ vor. Ein solcher gar nicht so selten auch schon makroskopisch zu beobachtender Befund kommt nach SCHMORL beim physiologischen Neugeborenenikterus häufig zur Beobachtung.

Falles 1 den schweren ischämischen Ganglienzellschäden durchaus. Anders ist es jedoch im Bereich der Oliven dieses Falles in Übereinstimmung mit analogen Befunden von HAERT. Hier stehen dem ausgeprägten körneligen Zerfall des Retikulums mit erheblichen gliöszelligen Proliferationen und Körnchenzellbildung nur unerhebliche Veränderungen der Olivenganglienzellen gegenüber. Eine solche Diskrepanz in der Reaktionsform ist auch sonst gerade im Olivenbereich nicht ungewöhnlich. Ich erinnere in diesem Zusammenhang nur an die Olivengliosen verschiedenster Genese, wobei nicht selten das Ausmaß der Ganglienzellschädigung in keinem rechten Verhältnis gegenüber der Entwicklung gliösfaseriger Wucherungen steht. Wir konnten uns erst kürzlich von dieser Auffälligkeit an unserem Typhusmaterial überzeugen. Wir möchten annehmen, daß dieses oft zu beobachtende Mißverhältnis aus örtlichen, im Gewebsaufbau liegenden Momenten erklärt werden muß. Ganz anders freilich ist das innerhalb der Ammonshörner zutage tretende Mißverhältnis zwischen schwerer ischämischer Ganglienzellschädigung und spärlichen gliösen Reaktionen im Zwischengewebe zu deuten. Hier ist es naturgemäß aus dem uns geläufigen Stadium der ischämischen Schädigung ableitbar.

Neben den gallig tingierten Grundgewebsnekrosen interessieren ganz besonders jene gelben Bezirke, die histologische Veränderungen vermissen lassen. Auch von der makroskopisch blassen Gelbfärbung ist in der Regel am histologischen Schnitt nichts mehr wahrnehmbar. Offensichtlich handelt es sich dabei um Vorgänge, die mit der diffusen Gewebsdurchtränkung im Trypanblauvitalversuch verglichen werden können. Insbesondere SPATZ hat darauf hingewiesen, daß sich dabei die Blaufärbung nur an sehr dicken Schnitten in Form einer eben erkennbaren diffusen Durchtränkung nachweisen läßt. Wir werden fragen müssen, auf welchem Wege es zu einer solchen diffusen ikterischen Gewebsdurchtränkung morphologisch intakter Bezirke kommt. Eine Antwort hierauf wird sich jedoch ohne Berücksichtigung der charakteristischen Verteilung der so gearteten Bezirke schwerlich geben lassen.

Die beim Kernikterus anfälligen Gebiete ergeben sich einmal aus der makroskopischen Gelbfärbung und zum anderen aus der Verteilung der histologisch nachweisbaren ischämischen Schäden. Der makroskopischen Gelbfärbung nach kann der folgende grobe Vergleich der eigenen Beobachtungen mit den Fällen des Schrifttums hinsichtlich der Verteilungsmöglichkeiten gegeben werden:

Putamen	16mal
Verschiedene Kerngebiete der Med. obl., zumeist am Boden der Rautengrube	13 „
Nucleus dentatus, Hippocampus	je 12 „
Graue Substanz des RM. N. caudatus, Cortex cerebri	je 11 „
Nucleus olivaris inferior (teilweise einschließlich Nebenoliven)	10 „
Corpus Luys	9 „
Pallidum	8 „
Thalamus opticus, Kerngebiete im Bereich der Brückenhaube	je 7 „
Kleinhirnrinde	5 „
Mamillarkörper, Hinterstrangkerne, Marksubstanz	je 3 „
Substantia nigra (vorwiegend rote Zone), Commissura anterior, Viciqu d'Azyrsches Bündel, Neurohypophyse	je 1 „

(Nicht alle Beobachtungen sind derart beschrieben, daß sie für eine so grobe tabellarische Übersicht ausnahmslos verwertbar gewesen wären. Mitunter wurden die angefärbten Gebiete mehr oder weniger summarisch erwähnt. Immerhin gibt die Übersicht einen ungefähren Anhalt über das Häufigkeitsverhältnis der augenfälligsten gelben Hirnabschnitte.)

Anscheinend pflegen die tiefgetönten Gebiete zugleich die mit am häufigsten betroffenen zu sein. Das gilt jedenfalls für die Hauptolive, den Kleinhirnzahnkern, das Corpus Luys, das Hippocampusgebiet und die Kerngebiete am Boden der Rautengrube. Unseren Fällen nach sind das auch die Stellen mit ausgeprägter ischämischer Schädigung. Leider ist in dieser Hinsicht das gesamte kasuistische Material nicht ausreichend genug beschrieben. Aber auch Putamen, Pallidum, Caudatum, Thalamus und Brückenhaube sowie das gesamte Rückenmarksgrau gehören zu den häufig befallenen, wenn auch mitunter blasser gefärbten Gebieten, in denen — unseren Fällen nach zu urteilen — die ischämischen Zellveränderungen zwar ubiquitär, aber doch mehr einzeln disseminiert in Erscheinung treten. Durchgehend trifft dies aber auch nicht zu. Die meist blaßgelbe Hirnrinde allerdings scheint in der Regel zu den Gegenden mit diffuser Gewebsdurchtränkung ohne morphologisch faßbaren Schaden zu gehören. Jedenfalls liegen Beschreibungen auffallender Veränderungen bisher nicht vor. Seltener zweifellos scheint die Kleinhirnrinde, Mamillarkörper, Hinterstrangkerne und Substantia nigra angefärbt zu sein; dann aber mitunter tief gelb, wobei gerade die Kleinhirnrinde und Hinterstrangkerne unserer Fälle von schweren ischämischen Schäden betroffen sind.

Wenn aus dem histologischen Gesamtbild ursächlich ischämische Vorgänge abgelesen werden können, liegt es nahe, auch die so charakteristische Ausbreitung der Schäden aus uns bekannten Anfälligkeiten bestimmter Hirnabschnitte gegenüber Kreislaufstörungen abzuleiten. Die Empfindlichkeit vorwiegend subcorticaler Gebiete gegenüber allgemein anoxämischen Zuständen des Gehirns ist im Schrifttum der letzten Jahre mehrfach erörtert worden. Wir kennen Elektivschäden sowohl als Folgen akuter, als auch chronischer Hypoxydosen. *Die Verteilung anfälliger Bezirke beim Neugeborenenikterus unterscheidet sich im allgemeinen gegenüber derjenigen im anoxämisch geschädigten Erwachsenenhirn dadurch, daß die Elektivschäden weitgehend auf die Kerngebiete des verlängerten Markes und auf das Rückenmarksgrau übergreifen.* Hierin erinnert jedoch die Ausbreitungsweise an die der von BÜCHNER und Mitarbeitern im Unterdruckexperiment erzielten hypoxämischen Schäden beim Meerschweinchen, wo neben höher gelegenen Kernen des Hirnstammes, Kleinhirnrinde und Medulla oblongata, sowie in einem Falle auch die Vorderhornsäule des Rückenmarkes betroffen waren. Auch bei der Katze fanden sich — neben Schäden im Großhirncortex, Caudatum, Kleinhirn und Corpus geniculatum

laterale — die Hirnnervenkerne und grauen Kernsäulen des Rückenmarkes in den Schaden einbegriffen. Bei aller gebotenen Reserve hinsichtlich der Übertragung tierexperimenteller Ergebnisse auf den Menschen — die Co-Versuche von A. MEYER machen eine verschiedene Elektivitätsauswahl bereits zwischen den einzelnen Tierspezies wahrscheinlich — erscheinen uns doch die Elektivschäden beim Neugeborenenkernikterus im Licht der Untersuchungen BÜCHNERS in pathogenetischer Hinsicht verständlicher. *Nicht nur der histologisch faßbare Zellschaden, sondern auch die Verteilung der anfälligen Gebiete weisen auf die Hypoxämie als wesentlich-ursächlichen Faktor für die Entwicklung der Hirnschäden beim Kernikterus der Neugeborenen hin.*

Es kann heute als gesichert gelten (PLAUT, v. GIERKE, KLEINSCHMIDT, SALOMONSEN u. a.), daß der Icterus gravis neonatorum stets mit einer fetalen Erythro-Leukoblastose einhergeht, die sich nicht nur in einer abnormen Entwicklung von Blutbildungsherden in Leber, Milz, Nieren, Knochenmark erschöpft und mit Veränderungen einhergeht, die auf einen hochgradigen Blutzerfall innerhalb dieser Organe hinweisen (Eisen- und Gallenfarbstoffablagerungen), sondern sich auch in einer Erythro-Leukoblastose des Blutes zeigt, was für die rechtzeitige Diagnosenstellung im Leben bedeutsam wird. „Der Icterus gravis neonatorum kann nur als gesichert gelten, wenn der charakteristische Blutbefund nachgewiesen ist“ (v. GIERKE)¹. Es liegt zweifellos nahe, in diesen so charakteristischen Blutveränderungen, die nach KLEINSCHMIDT der Blutreife eines Embryos zwischen 3. und 5. Monat entsprechen, die Ursachen der Hypoxämie und der dadurch bedingten Hirnschäden zu sehen. Dies um so mehr, als uns ja auch beim Erwachsenen anoxämische Elektivschäden ähnlicher Art z. B. bei Leukämie (BODECHTEL) und sekundären Anämien (OBERHOFF, H. J. SCHERER) vertraut sind. Wir möchten in der unvollständigen Blutreife im Sinne einer Erythro-Leukoblastose den wesentlichen primären Faktor für das Zustandekommen der anoxämischen Elektivschäden beim Kernikterus sehen.

Dafür könnte unter Umständen die Aufeinanderfolge klinischer Erscheinungen sprechen, die zweifellos in seltenen Fällen Fingerzeige dafür geben, daß der anoxämische Schaden der ikterischen Durchtränkung vorangeht. Ein von RISEL beschriebener Säugling war anfangs asphyktisch, obwohl der Ikterus erst am 4. Tage in Erscheinung trat. Der von v. GIERKE beschriebene Fall „atmete zwar bei der Geburt sofort, schrie aber erst nach 10 Min.“. Die Atmung war dauernd sehr oberflächlich, an der Brust war das Kind nicht zum Saugen zu bringen. Die bei der Sektion vorgefundene kernikterische Verfärbung zweier

¹ Siehe Anmerkung am Schluß der Arbeit.

linsengroßer Gebiete im Hypothalamus dürfte wohl kaum das klinische Bild befriedigend erklären, so daß anoxämische Schäden zusätzlich vermutet werden können, wenn auch leider der histologische Befund dieses Falles nicht mitgeteilt wird.

Die klinischen Erscheinungen gewinnen besonders im Hinblick auf die Schäden im Bereich der Zentren des verlängerten Markes Interesse. Man hat aus dem weitgehenden Verschontsein gerade dieser Gebiete bei cerebralen Hypoxämien Erwachsener auf eine weitgehende Anoxämieresistenz dieser lebenswichtigen Zentren geschlossen. Dafür spricht jedenfalls die stufenförmige Erholung der motorischen Zentren nach Strangulation, die sich nach STRAUSS in der Regel in caudooraler Richtung vollzieht. HEYMANN und Mitarbeiter konnten auch im Tierexperiment entsprechende Belege dafür bringen, daß dierespiratorischen und zirkulatorischen Zentren gegenüber akuter Anoxämie erheblich widerstandsfähig (bis zu 30 Min. beim Hund) sein können. Andererseits zeigen die Unterdruckversuche BÜCHNERS und Mitarbeiter, daß gerade die lebenswichtigen Zentren am Boden der Rautengrube — für die, solange das Tier lebt, Funktionstüchtigkeit vorausgesetzt werden muß — schwere anoxämische Schäden aufwiesen. BÜCHNER schließt daraus, daß sich die Veränderungen offenbar erst präterminal, aber auf Grund einer vorangegangenen längeren Stoffwechselstörung ausgebildet haben.

Beim Kernikterus wird eine diesen Zentren entsprechende Symptomatik in der Regel erst innerhalb der letzten Tage und Stunden vor dem Tode deutlich. Allerdings kann sie mitunter trotz entsprechender Läsion fehlen. Daß hierhergehörige Symptome unter Umständen auch beim Icterus gravis neonatorum reversibel sein können, zeigen die von KLEINSCHMIDT und von DE LANGE und ARNTZENIUS mitgeteilten spontan bzw. im Anschluß an mehrfache Bluttransfusionen geheilten Fälle. Beide Kinder zeigten vorübergehende Unregelmäßigkeiten vor allem der Atmung, die bei dem einen allerdings innerhalb des ersten Lebenshalbjahres zeitweise noch beobachtbar blieben. Spätschäden wurden bei beiden im Publikationszeitpunkt wenige Monate alten Kindern nicht festgestellt. Oft beschrieben werden Störungen der Atmung: Asphyxie, frequente Atmung, oberflächliche Atmung, Cheyne-Stoke (Atempausen bis zu 8 Min.), Schluckstörungen, Saug- und Trinkschwäche, stoßweises Schreien. Daneben wurden tonisch-klonische Krämpfe, Nackensteife, Opisthotonus, schlaffe Glieder beobachtet. Der Exitus erfolgt oft unter Cyanose im Kollaps meist zwischen 2. und 4. Lebenstag. Die ikterische Hautfärbung pflegt innerhalb der ersten Stunden oder Tage aufzutreten. In den beiden Fällen von ESCH und RISEL, wo die Gelbfärbung der Haut erst ziemlich spät am 4. Tag einsetzte, kam es erst am 6. und 8. Tage zum tödlichen Ausgang.

Es bleibt schließlich zu fragen, wie die offenbar auf einer Gewebsdurchtränkung beruhende, meist blaß-diffuse Anfärbung vor allem der Großhirnrinde zustande kommt. Wir erwähnten bereits, daß hier eine morphologische Schädigung nicht nachweisbar wird und auch die Gelbfärbung am histologischen Schnitt sich des Nachweises entzieht. Besonders auffällig sind in dieser Hinsicht anscheinend die beiden Fälle von BENEKE und ADELHEIM, wo sich die Elektivtinktion zugleich mit einer generalisierten, diffusen, blassen Anfärbung des gesamten Gehirns entwickelt hat. Häufiger wird von einer mehr oder weniger diffusen blassen Anfärbung des Cortex gesprochen (in 11 Fällen, darunter 4mal nur Anfärbung der Oberfläche). *Bei dieser diffusen Gewebsdurchtränkung handelt es sich sicherlich nicht um einen Vorgang, der — mit den anoxämisch-ikterischen Elektivschäden vergleichbar — nur beim Icterus gravis neonatorum in Erscheinung tritt.* Bereits BIRCH-HIRSCHFELD und MÖBIUS und später SCHMORL wiesen auf die allgemeine Erfahrung hin, daß beim kindlichen Ikterus die Hirnsubstanz im ganzen eine mehr oder weniger intensive Färbung annehmen kann. Die Autoren meinen, daß die Intensität der Gelbfärbung bei dieser Form meist derjenigen der Haut des Gesichtes konform geht. Histologisch läßt sich nicht nachweisen, daß der gelbe Farbstoff an besondere Strukturelemente gebunden ist. Es ist in diesem Zusammenhang bezeichnend, daß BENEKE in seinem Fall von Kernikterus mit begleitender Diffusfärbung des ganzen Hirns eine Ablagerung von Bilirubinkrystallen vornehmlich innerhalb der Blutgefäße zugrunde legt, eine Auffälligkeit, die bereits SCHMORL bei dieser diffusen Form der ikterischen Anfärbung des Neugeborenenhirns (Bilirubinkrystalle in Blutgefäßen und Cerebrospinalflüssigkeit) gesehen hatte. Nach SCHMORLs Erfahrungen finden sich bei diesem diffusen Gehirnikterus nicht selten die typischen fetalen Fettkörnchenzellherde, die dann eine gelb bis gelbweiße Färbung annehmen. MÖBIUS und SCHMORL fanden an ihrem recht großen Neugeborenenmaterial (300 und 280 Fälle) die VIRCHOWschen Fettkörnchenzellherde sogar ausschließlich bei ikterischen Neugeborenen, wobei allerdings die Häufigkeit des physiologischen Neugeborenenikterus an sich berücksichtigt werden muß. SCHMORL schließt: „Es kann infolgedessen kaum zweifelhaft sein, daß Beziehungen zwischen dem Ikterus und diesen Fettkörnchenherden bestehen. Der Umstand, daß diese Herde in ihrer charakteristischen Form nur bei ikterischen Kindern gefunden werden (Ikterus der Hirnsubstanz ist dabei nicht regelmäßig vorhanden), legt den Gedanken nahe, daß dieselben mit der Aufnahme von Gallenbestandteilen in das Blut zusammenhängen.“ Wenn auch SCHMORL in der Trennung des von ihm benannten Kernikterus vom diffusen Hirnikterus der Neugeborenen recht zu geben ist, so zeigen doch Fälle, wie der von BENEKE, daß beide Vorgänge einander

nicht auszuschließen brauchen und zugleich in Gang kommen können. Um so deutlicher wird aber dann gerade an diesen Fällen die verschiedene Natur und Genese beider Vorgänge. Die diffuse Gewebsthroughtränkung ohne Bindung an bestimmte Bestandteile bei morphologischem Intaktsein steht sicherlich genetisch in keinerlei Beziehung zu der sekundären ikterischen Durchtränkung anoxämisch geschädigten Gewebes. Der nicht ganz seltenen diffusen ikterischen Hirndurchtränkung beim Neugeborenenikterus steht das beinahe regelmäßige Verschontsein der Hirnsubstanz beim Erwachsenenikterus gegenüber. Allerdings kann einmal eine Diffusfärbung des Infundibulum neben der ikterischen Durchtränkung der harten Hirnhaut und der peripheren Nerven auftreten (SPATZ). Angesichts der Untersuchungen an jungen weißen Mäusen von BEHNSEN werden wir den Grund hierfür am ehesten in einer gesteigerten Durchlässigkeit der Blut-Gehirnschranke beim Neugeborenen gegenüber dem Erwachsenen sehen können. Es handelt sich dann aber nicht um eine etwa nach anfälligen Bezirken gestaffelte Durchlässigkeit, sondern um eine den Gefäßapparat des gesamten Hirns betreffende, was aus der diffusen ikterischen Durchtränkung der gesamten Hirnsubstanz (vielleicht unter Bevorzugung der grauen Substanz) ablesbar wird. Wir werden diesen Vorgang mit Sicherheit und in Übereinstimmung mit der Ansicht SCHMORLS von den ganz andersartigen Elektivschäden beim Kernikterus trennen müssen.

Besonderes Augenmerk wurde in den letzten Jahren den verwandtschaftlichen Beziehungen zwischen Icterus gravis neonatorum, Anaemia congenita und der angeborenen Wassersucht gerichtet (v. GIERKE, PLAUT, STORCK, PETERS u. a.). Beiden Krankheitsbildern kommt gemeinsam die fetale Erythro-Leukoblastose mit den entsprechenden Organ- und Blutveränderungen zu. Aus einer diesbezüglichen Darstellung von PETERS geht hervor, daß unter 17 Fällen von Kernikterus 6mal gallig verfärbte Flüssigkeit in der Bauchhöhle nachweisbar wurde. Nach KLEINSCHMIDT finden sich bei Icterus gravis neonatorum zuweilen in geringem Grade Ödeme an Händen und Fußrücken und in einem Falle entwickelte sich ein universelles Ödem. Auch in dem schon zitierten Fall von v. GIERKE (1931) waren neben stark verfärbter Flüssigkeitsansammlung im Abdomen leichte Ödeme der Beine und des Scrotums nachweisbar. Recht häufig kommt es außerdem bei Icterus gravis zu multiplen Hautblutungen, Petechien der Pleuren und mitunter zu multiplen kleinen Magenschleimhautnekrosen. Alles deutet zweifellos daraufhin, daß es im Verlaufe der Erkrankung zu einer mehr oder weniger

Auf die in jüngster Zeit entdeckte große Bedeutung des agglutinierenden Blutkörperchenmerkmals RH für die Neugeborenenerythroblastosen sei in diesem Zusammenhang nur verwiesen (LANDSTEINER u. LEVIN, WOLFF, DAHR). Siehe Anmerkung am Schluß.

allgemeinen Irritation des Gefäßapparates bzw. zu einer Dysfunktion der Gefäß-Gewebsschranken kommen kann. Inwieweit den offenbar selten auch im Gehirn auftretenden Diapedesisblutungen und perivaskulärem Austritt unreifer Blutzellen ähnliche Faktoren zugrunde liegen, wird offen bleiben müssen. Die Magenwandveränderungen werden von BENEKE und v. GIERKE auf Vorgänge im Sinne einer Reflexischämie (RECKLINGHAUSEN) zurückgeführt. Die Frage, ob darüber hinaus beim Icterus gravis eine auf „Hemmungsmißbildung“ beruhende abnorme Durchlässigkeit der Capillarendothelien (Stehenbleiben auf fetaler Entwicklungsstufe) die genannten Erscheinungen bewirkt, wie es auf Grund der Untersuchungen am Capillarnetz frühgeborener und reifer Kinder (MALI und RÄIHÄ) angenommen wurde, bedarf zweifellos diesbezüglicher Nachuntersuchungen. Wenn wir die dem Kernikterus zugrunde liegenden anoxämischen Schäden im wesentlichen auf die Unreife des Blutbildes zurückführen, so liegt es nahe — angesichts der analogen Blutveränderungen —, auch beim Hydrops congenitus entsprechende gleichsinnige Hirnveränderungen zu vermuten. Allerdings kommt es hierbei zumeist zu fetalem Fruchttod oder Exitus unmittelbar nach der Geburt (OPITZ, v. REUSS). Meines Wissens liegen diesbezügliche Hirnuntersuchungen bisher nicht vor. Doch wären gerade im Hinblick auf die Frage, inwieweit derartige Blutveränderungen bereits innerhalb der letzten Fetalmonate zu analogen Hirnschäden führen können, von speziellem und besonders allgemeinem Interesse.

Schließlich kommt den wenigen bisher bekanntgewordenen Fällen, die den schweren Neugeborenenikterus mit oder ohne cerebrale Defektsymptome überstanden, eine besondere Bedeutung zu. Allerdings ist in den meisten bisher beschriebenen Beobachtungen, bei denen die cerebralen Folgezustände auf einen überstandenen Kernikterus bezogen werden, der Icterus gravis durch den charakteristischen Blutbefund nicht gesichert. Deshalb werden von KLEINSCHMIDT, v. GIERKE, IBRAHIM, DE LANGE und ARNTZENIUS die Mehrzahl der Beobachtungen nicht anerkannt. Wenn jedoch darauf hingewiesen wird, daß ausschließlich eine extrapyramidale Symptomatik zu erwarten und auf den Kernikterus beziehbar sei, was für „unspezifischere“ cerebrale oder cerebellare Ausfallserscheinungen nicht gelte, so ist demgegenüber gerade auf die Ausdehnung der anoxämischen Schäden über die extrapyramidalen Zentren in oraler und caudaler Richtung hinaus hinzuweisen. *Es ist vielmehr — angesichts der anoxämischen Natur der Schäden — sehr wohl denkbar, daß sich die Symptomatik solcher Defekterscheinungen nach überstandenen Icterus gravis mit derjenigen kreislaufbedingter Schäden beim Neugeborenen verschiedenster Genese weitgehend decken wird.* Natürlich wird man damit rechnen müssen, daß außerdem „viele von Haus aus cerebral abnorme Kinder einen

starken Ikterus durchmachen“ (KLEINSCHMIDT). Diagnostisch entscheidend wird stets der Blutbefund sein. Daß schließlich, wenn auch offenbar sehr selten, eine spontane Heilung (nach Bluttransfusionen) ohne Defektsymptome auftreten kann, zeigen die beiden von KLEINSCHMIDT und DE LANGE und ARNTZENIUS beschriebenen Fälle, die bereits im Hinblick auf die Anoxämieresistenz lebenswichtiger Zentren erörtert wurden.

Nachtrag.

Seit Abschluß meiner Untersuchungen im Herbst 1946 hatte ich Gelegenheit, einen Teil des angloamerikanischen Schrifttums einzusehen. Hieraus ergeben sich einige neue Gesichtspunkte. Wie ich aus einem Referat entnehme, vertraten PUTNAM, ALEXANDER und WOLFF bereits 1937 auf Grund ihrer Untersuchungen den gleichen Standpunkt einer hypoxämischen Bedingtheit der Hirnschäden bei Kernikterus. Welcher Art die zugrunde liegenden Befunde sind, konnte ich nicht feststellen. Nachdem — soweit ich sehen konnte — 4 hämatologisch-serologisch hinreichend geprüfte Fälle von Kernikterus ohne hämolytische Fetose beschrieben wurden (GILLMOUR und BAAR), dürfte der Satz von v. GIERKE: „Der Icterus gravis neonatorum kann nur als gesichert gelten, wenn der charakteristische Blutbefund nachgewiesen ist“, keine ausschließliche Gültigkeit mehr haben. Die Vorstellungen PUTNAMS und Mitarbeiter von der hypoxämischen Bedingtheit der Kernikterushirnschäden sind verschiedentlich bezweifelt worden. Statt dessen treten seit der Entdeckung des agglutinierenden Blutkörperchenmerkmals RH immer mehr Vorstellungen zutage, welche die Gewebsschäden auf einen Antigen-Antikörper-Vorgang beziehen wollen. Zumal, nachdem BOORMAN und DODD der Nachweis von RH-Antigen nicht nur in den roten Blutkörperchen, sondern auch in den Gewebszellen der Leber, Niere und Speicheldrüse gelungen ist, wird der Gedanke vertreten, daß auch die Gewebszellen — genau so wie die roten Blutzellen — vom mütterlichen Antikörper zerstört werden. Allerdings ist der Nachweis von RH-Antigen im Gehirn noch nicht erbracht; dies würde gerade im Hinblick auf die so charakteristische Lokalisation der Gewebsschäden von besonderem Interesse sein. *Die genannten Erwägungen sind jedoch nicht imstande, die Deutung der morphologisch faßbaren Hirnschäden im Sinne eines hypoxämischen Geschehens beim Kernikterus in Zweifel zu setzen. Selbst wenn sich der Nachweis einer so ablaufenden Antigen-Antikörper-Reaktion am Hirngewebe selbst erbringen ließe, würde man mit SCHOLZ gerade in den eiweißreichen, die Gewebsatmung stark beeinträchtigenden Ausfällungen die Voraussetzungen für die Gewebshypoxydase und der daraus sekundär erklärlichen charakteristischen Zellschäden sehen müssen.*

Literatur.

ADELHEIM: Jb. Kinderhk. **64** (1926). — BAAR, H. S.: Brit. med. Bull. **4** (1946). — BENEKE: Münch. med. Wschr. **1912**, 387; **1907**, 2023. — BOORMAN and DODD: J. Path. a. Bacter. **55**, 329 (1943). — DIAMOND: New engl. a. germ. Med. **232**, 447, 475 (1945). — DOCTOR: J. Paed. **27**, 327. — ESCH: Zbl. Gynäk. **1908**, 969. — GERALD, GREENFIELD and KOUNINE: Brain **62**, 39. Ref. Zbl. Neur. **97**, 309 (1940). — GIERKE, v.: Verh. dtsh. path. Ges. **1921**, 322. — Klin. Wschr. **1931**, 2295. — GREENFIELD and MESSER: Amer. J. Med. Sci. **1927**. — HART: Berl. klin. Wschr. **54**, 71 (1917). — HUWER: Z. Geburtsh. **94**, 150 (1929). — KLEINSCHMIDT: Klin. Wschr. **1930**, 1951. — DE LANGE: J. Kinderhk. **114**, 262 (1926). — DE LANGE u. ARNTZENIUS: Jb. Kinderhk. **74** (1929). — ORTH: Virchows Arch. **63** (1875). — PALM: Mschr. Geburtsh. **49**, 264 (1919). — PETERS: Beitr. path. Anat. **92** (1933). — PFÄLTZER: Z. Geburtsh. **76**, 685 (1915). — PFANNENSTIEL: Münch. med. Wschr. **1908**, Nr 42. — PUTNAM, ALEXANDER and WOLFF: Amer. Res. nerv. **18**, 29, 544 (1937). — RISEL: Dtsch. med. Wschr. **1912**, 1066. — SCHMORL: Zbl. Path. **15** (1904). — VOGHAN: J. Paed. **29**, 496. — WALLERSTEIN H.: Science (N. Y.) **103**, 583. — YLPPÖ: Münch. med. Wschr. **1918**, Nr 4. — Z. Kinderhk. **9**, 208 (1913); **17**, 334 (1918). — Siehe auch Referate in Lancet **1946 I**, 457.

Weitere Literatur über die Beziehungen zur angeborenen Wassersucht siehe bei PETERS.

Hinsichtlich des Schrifttums über die Vitalfärbung des Zentralnervensystems siehe die zusammenfassende Darstellung von SPATZ, H.: Arch. Psychiatr. **101** (1933). — Insbesondere auch PENTSCHEW, A.: Nervenarzt, **1944**, H. 7/9. — MENDEL, W.: Z. Neur. **117**, 148 (1928). — MÖLLENDORFF, W. v.: Erg. Physiol. **18** (1920). — Z. Zellenlehre **1** (1924). — BEHNSEN, G.: Z. Zellforsch. usw. **4**, H. 4 (1927).

Hinsichtlich des Schrifttums über anoxämische Schäden des Zentralnervensystems: ALTMANN u. SCHUBOT: Beitr. path. Anat. **107** (1942). — BÜCHNER u. LUFT: Beitr. path. Anat. **96** (1935), vor allem SCHOLZ, W.: Z. Neur. **163** (1938); **167** (1939); **171** (1940), dort auch weitere Schrifttumsangaben.
