

Aus der Neurologischen Abteilung der Medizinischen Klinik
der Universität Würzburg (vormaliger Vorstand: Prof. Dr. G. SCHALTENBRAND).

Über eigenartige Hirnschädigungen durch Depotinsulin bei Hunden.

Von

FRIEDEBERT TÖBEL.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. November 1947.)

Die Sonderstellung des Insulins unter den übrigen Hormonen in bezug auf seine ausgesprochene histotrope Wirkung (v. MURALT) ist gerade für das Zentralnervensystem außerordentlich eindrucksvoll. Die Insulintherapie der Schizophrenie hat manche neue Erkenntnisse über die Wirkung dieses, in seinen toxischen Dosen, in praktisch allen Stoffwechselvorgängen eingreifenden Hormons, gebracht. Man sah, welche verschiedenartigen psychischen und neurologischen Symptome vorübergehender und dauernder Natur dabei auftreten können, die man zum Teil schon aus der ersten Zeit der Insulinbehandlung beim Diabetes kannte. BEIGLBÖCK hat die mannigfaltigen Veränderungen im Mineralstoffwechsel auf einen gemeinsamen Nenner gebracht, indem er eine Steigerung der „gerichteten Permeabilität“ nach EPPINGER feststellt, d. h., daß die normalerweise vorhandene Wanderungstendenz der Ionen unter Insulineinwirkung verstärkt wird. Im Insulinschock handelt es sich demnach um ein Spiegelbild der serösen Entzündung. SCHMID zeigte, wie groß die Einwirkung des Insulins auf die endokrinen Drüsen, auf den Inselapparat, Nebennieren und Hypophyse ist. Im Vordergrund stehen jedoch ohne Zweifel die Störungen von seiten des Zentralnervensystems, die nach Ansicht der meisten Autoren auf die Vorgänge an den Gefäßen, während der in den meisten Fällen aufgetretenen, epileptiformen Anfälle zurückzuführen sind. Wir kennen kein Hormon, das mit solcher Regelmäßigkeit cerebrale Reiz- und Ausfallserscheinungen, sowie schwere Gehirnveränderungen bei Überdosierung hervorrufen kann. Über die Gehirnveränderungen beim Insulinüberangebot sind wir vor allem durch die Todesfälle nach Insulinschockbehandlung und durch Tierexperimente orientiert. Daß im menschlichen Organismus auch Gehirnveränderungen durch endogene Überproduktion an Insulin vorkommen, wissen wir aus der Klinik der Inseln Tumoren. Es besteht eine große Ähnlichkeit zwischen

den Erscheinungen im therapeutischen Insulinschock und demjenigen beim Hyperinsulinismus, verursacht durch Inseln Tumoren. Die hypoglykämischen Zustände mit cerebralen Erscheinungen treten dabei anfallsweise auf und nur in späteren Stadien mit zunehmendem Wachstum des Inseln Tumors, werden die Intervalle immer kleiner (GRAFE). Es handelt sich dabei um eine periodisch vermehrte Produktion an Insulin, die nicht dem adäquaten Reiz — der Vermehrung des Blutzuckerspiegels — entspricht. Es taucht dabei die Frage auf, ob es auch Fälle gibt von dauernder Insulinüberproduktion. Theoretisch könnte man es sich durchaus vorstellen, wenn man Vergleiche mit anderen endokrinen Drüsen zieht. GRAFE hält es für möglich, daß es einen primär insulinären, rein funktionellen Hyperinsulinismus gibt, ohne daß anatomische Veränderungen am Pankreas nachgewiesen werden können. Tierexperimentell kann man durch Depotinsulin die erwähnte Vorstellung nachahmen. So haben OBERDISSE und SCHALTENBRAND bei mehreren pankreaslosen, mit Depotinsulin eingestellten Hunden regelmäßig auffallend schwere, lang dauernde neurologische Erscheinungen beobachtet. Die anatomische Untersuchung ergab zum Teil schwerste Schädigungen im Zentralnervensystem, die auf Gefäßspasmen während der Anfälle zurückgeführt wurden. Durch die Weiterbearbeitung der Gehirne durch mich ergaben sich zum Teil völlig neue Gesichtspunkte und da die Befunde, die dabei erhoben werden, in der mir zugänglichen Literatur wenig bekannt sind, erfolgt eine erneute Publikation, wobei die histologischen Befunde der Hunde *Max*, *Hektor* und *Jagda* nochmals mitgeteilt werden¹. Bei den übrigen Hunden konnten keine neuen Ergebnisse festgestellt werden.

Es handelt sich dabei um Versuche an 13 pankreaslosen, mit Depotinsulin eingestellten und 2 normalen Hunden von OBERDISSE², bei denen sich im Laufe der längeren Behandlung regelmäßig Reiz- und Ausfallserscheinungen einstellten, denen die Tiere auch schließlich erlagen. Bei diesen Versuchen handelte es sich zuerst um eine andere Fragestellung und zwar, um die Beziehung zwischen Thymus und Kohlenhydratstoffwechsel (OBERDISSE). Bei einem Teil der Tiere waren Bestrahlungen des Thymus vorgenommen worden, bei den hier mitgeteilten 3 Hunden fand diese nicht statt. Beim Hund *Jagda* wurde das Pankreas nicht exstirpiert. Der KH-Stoffwechsel wurde fortlaufend genauestens untersucht, täglich wurden Urinuntersuchungen und mehrmals in der Woche der Nüchternblutzucker bestimmt, sowie in kurzen Abständen die Tageskurve des Blutzuckers. Für Ersatz der äußeren Pankreassekretion durch Pankreon wurde stets Sorge

¹ Herrn Prof. Dr. SCHALTENBRAND danke ich dafür, daß er in großzügiger Weise mir erlaubt hat, die Gehirne nochmals zu bearbeiten. Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. OBERDISSE für einige klinische Daten, die er mir zur Verfügung gestellt hat.

² Infolge der Wichtigkeit dieser klinischen Angaben für die Entstehung der anatomischen Veränderungen werden diese nochmals zum Teil wörtlich aus der Arbeit von OBERDISSE und SCHALTENBRAND zitiert [Z. exper. Med. 114 (1944)].

getragen. Die Tiere wurden mit einer reichlichen KH-Menge, Pferdefleisch, Gemüseabfall und der kleinstmöglichen Insulinmenge eingestellt. Bis zum Eintritt der neurologischen Erscheinungen waren die Hunde sämtlich bei gutem Appetit und in ausgezeichnetem Allgemeinzustand. Die Obduktion schloß bei den pankreatektomierten Tieren in jedem Falle das Vorhandensein von Pankreasresten aus; zum Teil wurden auch die übrigen endokrinen Organe histologisch untersucht.

Hund 10 (Max). Gewicht 12,5 kg. Lebensdauer nach der Pankreasexstirpation noch 66 Tage. Gesamt-KH-Zufuhr 80 g täglich, eingestellt mit 16 + 24 E Insulin, zunächst Depotinsulin Bayer, später Neoinsulin Degewop. Keine klinisch feststellbaren Hypoglykämien. Unternormale Blutzucker-Nüchternwerte wurden nicht beobachtet, dagegen traten bei 7 Tageskurven Blutzuckerwerte zwischen 40 und 60 mg-% vorübergehend auf. Im übrigen gutes Allgemeinbefinden. Am 65. Tage stieg die Temperatur auf 40,7° an, Geifern, sehr schwere tonische, klonische Krämpfe in Seitenlage, Laufbewegungen. Während des Eintretens der Krampferscheinungen betrug der Blutzucker 92 mg-%. Am 66. Tage spontaner Exitus in einem Krampfanfall. Neurologische Erscheinungen dauerten 2 Tage an.

Histologischer Befund.

Es fällt eine Hyperämie der intra- und extracerebralen Gefäße auf. Man findet ausgedehnte pseudolaminäre Ganglienzellausfälle in der

Rinde, die zum Teil alle Schichten einnehmen können. Außerdem sieht man eine fast den ganzen Nucleus caudatus betreffende Erbleichung, wobei der ventrikelnaher Saum und ein lateraler Streifen erhalten geblieben sind. Die Gefäße sind vermehrt und weisen stellenweise eine lymphocytäre Infiltration auf. In dem erbleichten Rindenbezirk findet man noch vereinzelte, ischämisch veränderte Ganglienzellen, außerdem eine starke Capillarsprossung. Die Endothelzellen sind dabei erheblich progressiv verändert, saftig geschwollen und haben ein gut entwickeltes Protoplasma (s. Abb. 1). Auch die meningealen Gefäße in den Windungstälern weisen ähnliche Veränderungen auf. Die Gliazellen sind besonders in der ersten Schicht stark progressiv verändert und vermehrt. Die Gliakerne sind dabei vergrößert, etwas blaß, das Protoplasma ziemlich weit sichtbar. Die Grundsubstanz erscheint dabei aufgelockert und an einer Stelle sieht man bereits einen deutlichen Status spongiosus (s. Abb. 2). Häufig findet

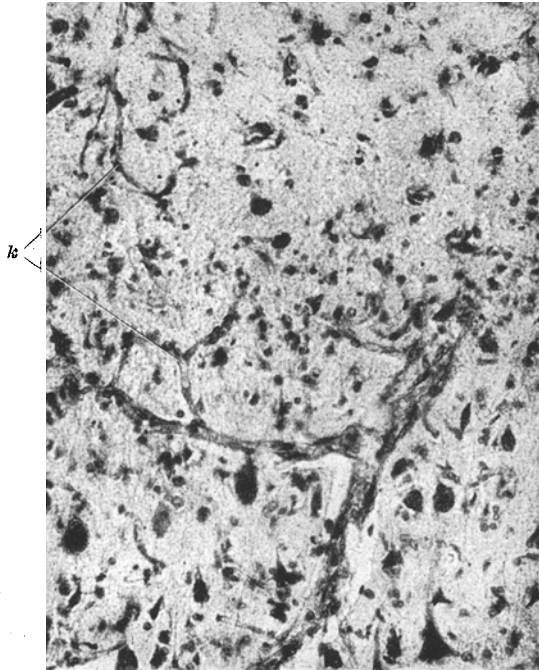


Abb. 1. Hund Max. Nißlfärbung. Vergr. 240 ×.
Capillarsprossungen (k) und progressive Veränderungen
der Endothelzellen in der Rinde.

man auch Stäbchenzellen. In manchen Rindenabschnitten scheinen die Ganglienzellen noch relativ intakt zu sein, öfters sieht man auch hier ischämische Zellveränderungen. Im Bereich des Hirnstammes findet man einzelne kleine Blutungen, sonst ist am Kleinhirn und Hirnstamm kein pathologischer Befund zu erheben. In den Fettpräparaten erkennt man einzelne Fettkörnchenzellen um die Gefäße. In der weißen Substanz des Rückenmarkes zeigen die Markscheiden Aufquellungen und Vakuölenbildungen. An den Rückenmarkswurzeln findet man ebenfalls Aufhellungen, im Nißlbild fehlen jedoch Veränderungen. Im Großhirn sieht man im Markscheidenbild streckenweise einen Ausfall der feinen

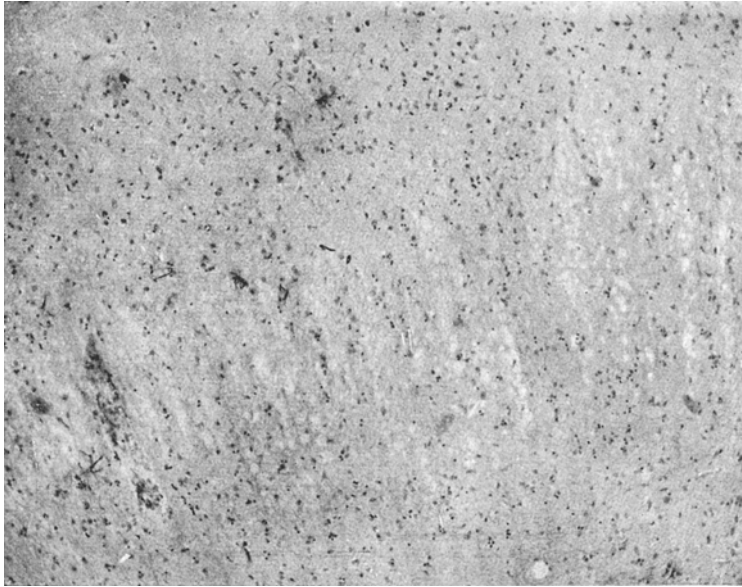


Abb. 2. Hund Max. Fettfärbung. Vergr. 110 ×. Streifenförmiger, beginnender Status spongiosus in der Rinde.

Markscheiden in der Rinde, die übrigen weisen Degenerationserscheinungen auf. Im Nucleus caudatus fehlen die Markscheiden fast völlig. In der weißen Substanz und in den übrigen basalen Ganglien sind im Markscheidenbild keine Veränderungen feststellbar.

Zusammenfassung. Bei dem mit Depotinsulin behandelten pankreaslosen Hund *Max* traten während der Behandlung bei 7 Tageskurven unternormale Blutzuckerwerte zwischen 40 und 60 mg-% auf, ohne daß klinisch hypoglykämische Erscheinungen festgestellt werden konnten¹. 65 Tage nach der Operation erfolgte Temperaturanstieg, und es traten sehr schwere tonisch-klonische Krämpfe auf. Einen Tag später erfolgte der Exitus in einem Krampfanfall. Die histologische Untersuchung ergab zum Teil schwere Veränderungen im Gehirn, die

¹ Die normalen Blutzuckerwerte bei den Hunden sind denen bei den Menschen ähnlich.

als Kreisläufschädigungen zu deuten sind. Im Vordergrund stehen hier pseudolaminäre, unvollständige Gewebse Nekrosen in der Rinde und herdförmige Ganglienzellausfälle im Nucleus caudatus. Daneben sieht man einen typischen, beginnenden Status spongiosus in der Rinde, progressiv veränderte Gefäßwandzellen, Capillarwucherungen, Gliaprogressivität, sowie degenerative Veränderungen und Ausfälle an den Markscheiden.

Hund 9 (Hektor). Gewicht 13 kg; Lebensdauer 47 Tage nach der Pankreasexstirpation. Zugeführte KH-Menge 69,8 g; eingestellt mit 8 + 8 E Depot-

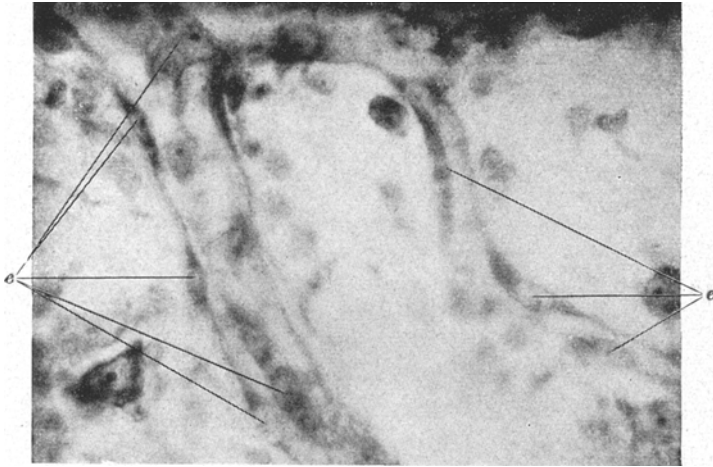


Abb. 3. Hund Hektor. Nißfärbung. Vergr. 940 \times . Die Endothelzellen (e) sind vergrößert, vermehrt, das Protoplasma tritt sehr stark hervor.

insulin (Bayer). Klinische Hypoglykämien mit Blutzuckerwerten von 38 bzw. 40 mg-% wurden am 4. und 5. Tage festgestellt. Sie verschwanden prompt auf Traubenzuckerdarreichung. Im weiteren Verlauf trat nur einmal ein Blutzuckerwert unter 40 mg-% auf. Am 21. Tage traten Drehbewegungen im Käfig, Ataxie beim Laufen, starkes Geifern und Temperatursteigerung auf. Die Krampferscheinungen waren nur gering ausgeprägt, dagegen sah man häufige Zuckungen im Facialisgebiet. Die Insulinmenge wurde auf 6 + 8 E reduziert, der Zustand blieb bis zum 47. Tage etwa unverändert. In den nächsten Tagen war die Temperatur normal und am 47. Tage wurde das Tier getötet. Die neurologischen Erscheinungen dauerten 26 Tage.

Histologischer Befund. Im Bereich des Frontalhirns zeigen die Ganglienzellen streckenweise ausgeprägte ischämische Veränderungen in allen Stadien und sind zum Teil inkrustiert. Die Capillaren sind in diesen Bezirken vermehrt, die Endothelzellen zum Teil sehr stark progressiv verändert. Man findet ferner zahlreiche Stäbchenzellen und progressiv veränderte Makrogliaelemente. In manchen Bezirken steht die Gliaprogressivität stark im Vordergrund, die Gliazellen sind vermehrt, vergrößert, man trifft häufig auf Gliarosenbildung. Die Gefäße weisen hier lebhaft Sprossungen auf, die Gefäßwandzellen sind sehr groß, progressiv verändert und man sieht häufig Mitosen (s. Abb. 3). Die Ganglienzellen sind zum

Teil ausgefallen, ab und zu trifft man noch Ganglienzellen, die relativ intakt erscheinen. Im Nucleus caudatus sind keine krankhaften Veränderungen feststellbar. Die schwersten Veränderungen sind im Temporallappen. Hier ist die Rinde über weite Strecken hinaus weitmaschig zerklüftet (s. Abb. 4). Die Wände dieser Lücken bestehen aus mesenchymalen Netzen bzw. Gefäßen. In der Umgebung trifft man viele fettbeladene Körnchenzellen, die Gliazellen sind außerordentlich stark vermehrt und progressiv verändert. Dazwischen findet man gewucherte Capillaren in solchen Mengen, daß man die einzelnen voneinander kaum zu differenzieren und abzugrenzen vermag. Erstaunlicherweise sieht man

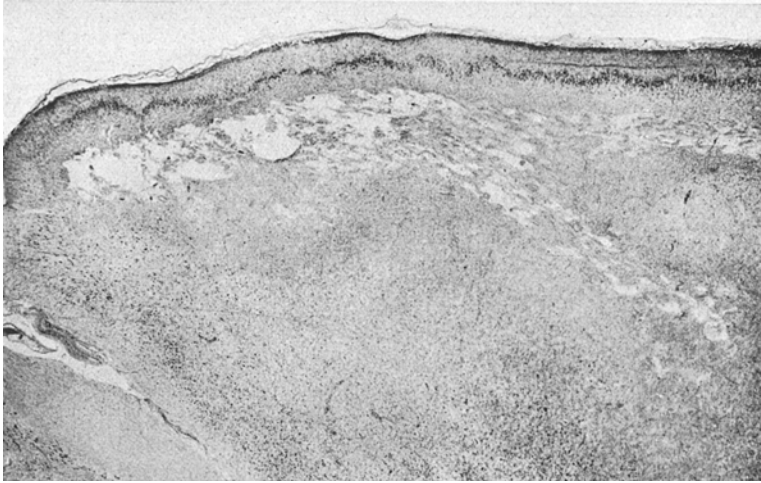


Abb. 4. Hund Hektor. Nisslfärbung. Übersichtsaufnahme. Grobmaschiger, schwerer Status spongiosus in der Rinde des Temporallappens.

hier noch relativ intakte Ganglienzellen, wenn auch die Zahl derselben stark vermindert ist. An den extracerebralen Gefäßen sind keine pathologischen Veränderungen feststellbar. Diese Rindenveränderungen erstrecken sich weit in die benachbarten Rindengebiete und in die weiße Substanz, sie verlieren allmählich quantitativ und qualitativ an Stärke. Ähnliche Veränderungen, wenn auch nicht in solchem Ausmaße, sind auch im Thalamus opticus und in der anliegenden weißen Substanz zu sehen. Kleinhirn, Hirnstamm und Rückenmark sind ohne krankhafte Veränderung. In den stark progressiv veränderten Endothelzellen sieht man im Fettpräparat staubkörnige Fetttropfchen, in den groben Maschen zwischen den mesenchymalen Netzen und Capillaren findet man massenhaft fettbeladene Körnchenzellen (s. Abb. 5). Im Protoplasma der progressiv veränderten Gliazellen kann man ebenfalls feine Fetttropfchen beobachten.

Zusammenfassung. Bei dem pankreaslosen, mit Depotinsulin behandelten Hund *Hektor* wurden zweimal, kurz nach der Pankreasexstirpation, klinisch Hypoglykämien beobachtet. Später trat nur einmal ein Blutzuckerwert unter 40 mg-% auf. Am 21. Tag stellten sich neurologische Ausfallserscheinungen ein, die 26 Tage lang anhielten. Das Tier wurde dann getötet. Bemerkenswert war, daß außer häufigen Zuckungen im Facialisgebiet, die Krampferscheinungen

nur gering ausgeprägt waren. Die histologische Untersuchung ergab schwere Rindenveränderungen mit grobmaschiger Zerklüftung der Grundsubstanz und Fettkörnchenzellenbildung, außerordentlich starke Reaktion des Mesenchyms, sowie progressive Veränderungen an den Glia- und Endothelzellen. Es handelt sich hier um prinzipiell ähnliche Befunde wie bei dem Hund *Max*, nur daß sie viel hochgradiger ausgeprägt waren und durch die Tatsache zu erklären sind, daß das Tier

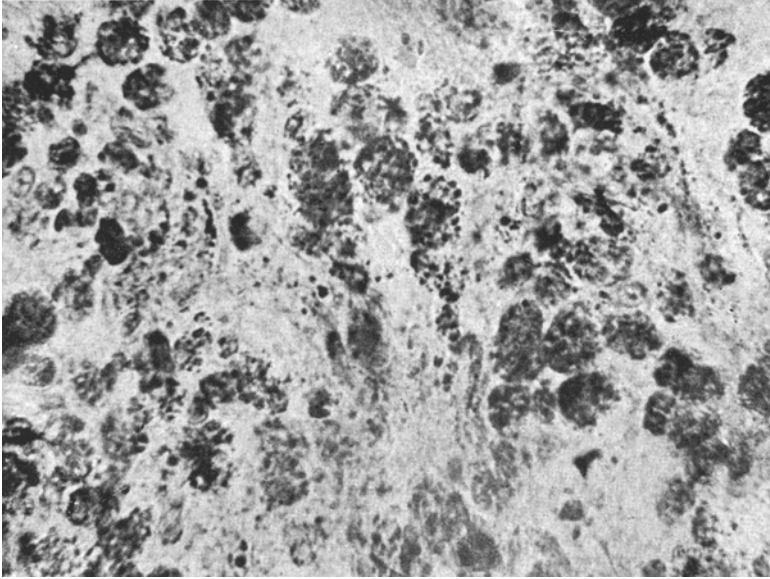


Abb. 5. Hund Hektor. Fettfärbung. Vergr. 540 \times . Zahlreiche Fettkörnchenzellen im Randbezirk der schwerveränderten Rinde.

erheblich länger am Leben geblieben war. Diese Veränderungen in der Rinde sind denen bei der *WILSONschen Krankheit* auffallend ähnlich, nur mit dem Unterschied, daß man hier keine *ALZHEIMERSchen* Gliazellen findet.

Hund 20 (Jagda). Gewicht 18,3 kg; wird vom 24. 4. bis 24. 6. mit Depotinsulin behandelt. Tägliche KH-Menge 100 g. Bei einer täglichen Dosis von 2mal 15 E Depotinsulin (Bayer) traten keine klinisch bemerkbaren Erscheinungen auf. Bei Erhöhung der Dosis auf 18 + 20 E Depotinsulin wurden häufiger klinisch Hypoglykämien bei einem Blutzucker von 30 mg-% und darunter beobachtet. Am 10. 6. traten typische Anfälle mit tonisch-klonischen Krämpfen, Geifern usw. auf. Der Zustand verschlimmerte sich zusehends und das Tier wurde in sterbendem Zustand am 24. 6. getötet. Die neurologischen Erscheinungen dauerten 16 Tage.

Histologische Untersuchung. Bei Betrachtung der Rinde fällt streckenweise, vor allem in den obersten Rindenschichten, eine hochgradige, zum Teil groteske Wucherung der Capillaren sowie der Gefäßwandzellen auf (s. Abb. 6). Die Gefäßwände sind dabei erheblich verdickt und so dunkelgefärbt, daß eine Differenzierung

einzelner Gefäßwandzellen bei der gewöhnlichen Nißlfärbung nicht möglich ist. Die Endothelzellen sind deutlich progressiv verändert, die Gliazellen vermehrt; man findet Gliarosenbildung, dicke wurstförmige Stäbchenzellen mit langen Ausläufern. Im Gegensatz hierzu sind die Ganglienzellen zum größten Teil in diesem Bezirk noch erhalten. Das Protoplasma ist aber verwaschen, von einer Tigroidstruktur ist nichts mehr zu sehen, die Form der Ganglienzellen ist plump, abgerundet, bis auf den Neuriten, der verbreitert erscheint, so daß dadurch eine Karaffenform entsteht. Zum Teil sind die Ganglienzellen dunkel homogen

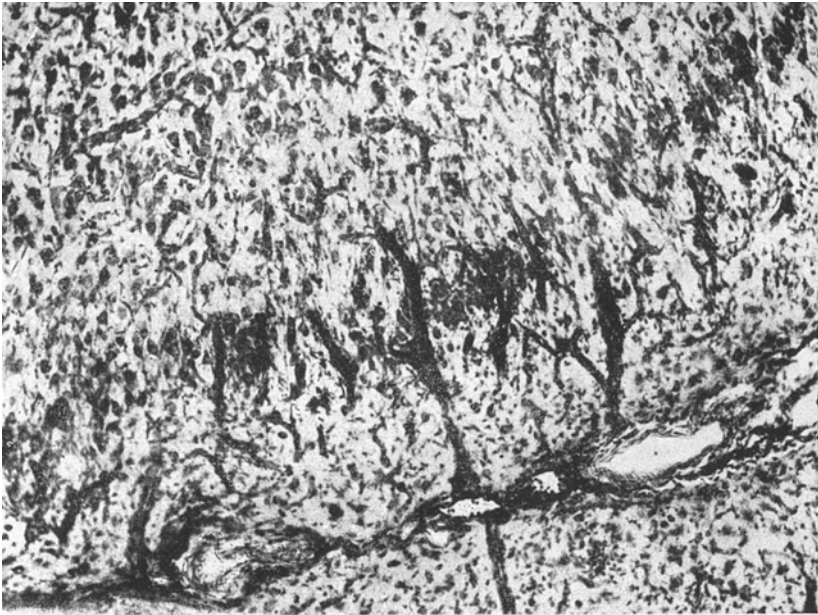


Abb. 6. Hund Jagda. Nißlfärbung. Übersichtsaufnahme. Hochgradige Gefäßwucherung, Vermehrung der Gefäßwandzellen, Gliazell- und Stäbchenzellwucherung. Dazwischen sieht man immer wieder relativ unveränderte Ganglienzellen.

gefärbt, vacuolisiert, die Fortsätze korkzieherförmig geschlängelt. Hie und da beobachtet man Neuronophagien und Ganglienzellausfälle. Nicht nur die intracerebralen, sondern auch die meningealen Gefäße zeigen eine hochgradige Proliferation und progressive Veränderungen an den Wandelementen. Außerhalb dieser Wucherungen trifft man auch im Bereich der Rinde und Marksubstanz des Temporallappens ähnliche Veränderungen, wenn auch qualitativ und quantitativ nicht in demselben Maße wie im Parietallappen. Über der ganzen Rinde erkennt man hier Capillarsprossungen sowie progressive Gliazellveränderungen und Stäbchenzellen. Manche Gliazellen weisen regressive und amöboide Veränderungen auf. Auch in den Stammganglien findet man ähnliche Veränderungen. Die Kerne der progressiv veränderten Gliazellen sind dabei zum Teil auffallend groß, chromatinarm, blasenförmig; vom Protoplasma sieht man praktisch nichts mehr. Die Kernmembran kann zum Teil eingedellt sein und tritt relativ scharf hervor. Bis auf ein kernkörperchenähnliches Gebilde kann man keine chromatinreichen Substanzen im Kern finden (s. Abb. 7). Auch in der Marksubstanz sind die Gliazellen stark vermehrt und progressiv verändert. An den Ganglienzellen,

besonders in den unteren Schichten der Rinde, findet man stellenweise eigenartige Veränderungen in verschiedenen Stadien. An manchen Ganglienzellen hat man den Eindruck, daß der Kern aufgetrieben, rund sowie auffallend blaß ist; der

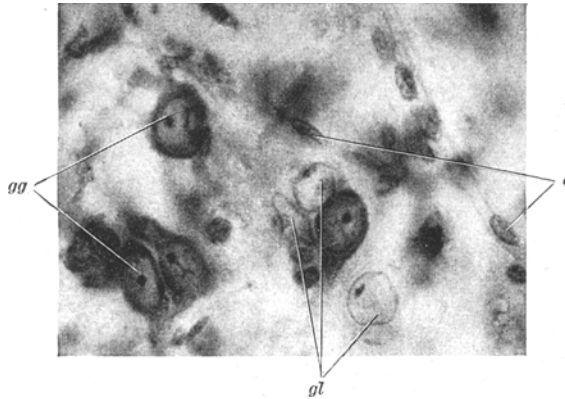


Abb. 7. Hund Jagda. Nisslfärbung. Vergr. 940 \times . Ganglienzellen (gg) und Endothelzellen (e), beide kaum verändert. Gliakerne (gl) auffallend blaß, groß, protoplasmata und chromatinarm.

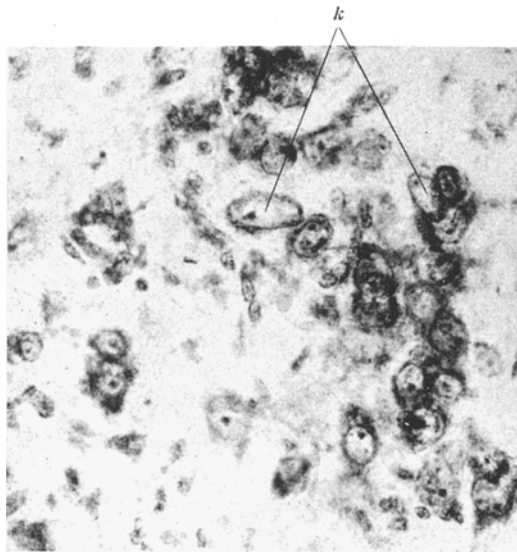


Abb. 8. Hund Jagda. Nisslfärbung. Vergr. 540 \times . Auffallend große, blasse, chromatinarme Kerne (k).

Nucleolus ist verkleinert und das Protoplasma erheblich verschmälert. Schließlich findet man bläschenförmige, runde oder ovale Gebilde mit ganz wenig oder überhaupt ohne Protoplasma frei im Gewebe (s. Abb. 8). Im Bereich eines Windungstales sieht man auch eine Erbleichung; hier fällt ebenfalls die Wucherung der Capillaren und Glia auf. Im Kleinhirn und im Hirnstamm sind keine erwähnenswerten, krankhaften Erscheinungen feststellbar. Die Fettfärbung ergibt außer

einzelnen Fettkörnchenzellen um die Gefäße keinen krankhaften Befund, dagegen zeigt die Markscheidenfärbung ausgeprägte, fleckförmige Ausfälle in der Rinde, streckenweise Degenerationserscheinung an den Rindenmarkfasern (s. Abb. 9).

Zusammenfassung. Bei dem mit Depotinsulin behandelten Hund *Jagda* wurden klinisch häufig Hypoglykämien mit Blutzuckerwerten von 30 mg.-% und darunter erzeugt. Währenddessen traten auch Anfälle mit tonisch-klonischen Krämpfen auf. Nachdem die neurologischen Erscheinungen 16 Tage gedauert haben, wurde das Tier getötet. Die histologische Untersuchung ergab höchstgradige Mesenchymproliferation in der Rinde, Capillarwucherungen, eigenartige

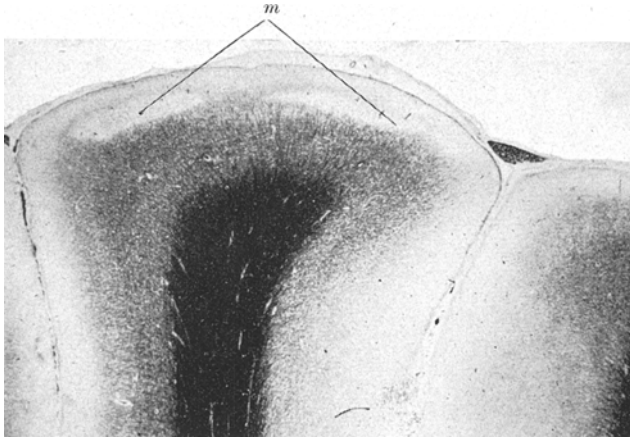


Abb. 9. Hund *Jagda*. Markscheidenfärbung nach KULSCHITZKY-WOLTER. Übersichtsaufnahme. Typische „mottenfraßähnliche“ Ausfälle (m) in der Rinde.

Veränderungen an den Ganglien- und Gliazellen und Markscheidenausfälle; Befunde, wie wir sie aus der Pathologie der Gehirnveränderungen bei der WERNICKESchen Krankheit, Endarteriitis der kleinen Rindengefäße und der hepatolentikulären Degeneration kennen. Sichere kreislaufbedingte Schädigungen fand man bei diesem Hunde nur vereinzelt.

Diskussion der klinischen und anatomischen Befunde.

OBERDISSE und SCHALTENBRAND haben in ihrer Arbeit zum Teil schon die beschriebenen histologischen Veränderungen mitgeteilt und als Folge der Krämpfe und der sie begleitenden Gefäßspasmen gedeutet. Bei den meisten Hunden (7) fanden sie schwere kreislaufbedingte Ausfälle in der Rinde sowie in den Stammganglien und wie wir sahen, bei allen 3 von mir nochmals beschriebenen Hunden ebenfalls sichere Ausfälle, die auf die schweren Anfälle, besonders beim Hund *Max*, zurückzuführen sind. Demnach hat man auch nach diesen Untersuchungen keinen Zweifel darüber, wie groß der Anteil

kreislaufbedingter Schädigungen bei der Insulinvergiftung ist, und die Rolle der Zirkulationsstörungen soll durch diese Arbeit keineswegs geschmälert werden. Sie treten auch bei diesen Versuchen häufiger auf als die eigenartigen Veränderungen, von denen jetzt die Rede sein wird. Man fand bei dem Hund *Max* eine deutliche Status spongiosus-Bildung, die beim Hund *Hektor* große Ausmaße erreichte. In allen 3 Fällen war die Gliaprogressivität, vor allem in den obersten Rindenschichten, stark ausgeprägt. Bei dem Hund *Jagda* waren die Gliazellen teilweise eigentümlich verändert. Sie waren zum Teil auf das 3—4fache vergrößert, bestanden praktisch nur aus einem kleinen Kernkörperchen und der Kernmembran im gut gefärbten Nißlpräparat. Auffallend war auch die Ganglienzellveränderung bei dem Hund *Jagda*, es waren stellenweise nur die Kerne von den Ganglienzellen übriggeblieben, die weit größer als normal vorkamen. In neuester Zeit hat KONOWALOW bei der hepatolentikulären Degeneration ähnliche Veränderungen an den Ganglienzellen beschrieben. Bei allen 3 Hunden fand man auffallend starke mesenchymale Reaktion, Gefäßsprossungen, besonders bei den letzten zwei Tieren sowie erhebliche progressive Veränderungen an den Gefäßwandzellen. Bei dem Hund *Hektor* kam es sogar zu regelrechten Erweichungen, ohne daß man an den Gefäßen irgend einen organischen Verschluß nachweisen konnte. Es handelt sich demnach um Veränderungen, die denen bei der WILSONschen Krankheit im Gehirn auffallend ähnlich sind. Wenn man auch von typischen ALZHEIMERSchen Gliazellveränderungen noch nicht reden kann, so waren doch manche Ganglien- und Gliazellveränderungen beim letzten Hund ähnlich denen bei der hepatolentikulären Degeneration beschriebenen, und die Entwicklung des Status spongiosus in der Rinde mit hochgradigen Proliferationserscheinungen am Mesenchym ähnelt so sehr den Befunden, die man aus der Pathologie der Erkrankung kennt, so daß die nächstliegende Frage beantwortet werden muß, ob nicht auch in der Leber Veränderungen vorlagen. Dadurch, daß die ursprüngliche Fragestellung eine andere war, hat eine histologische Untersuchung der Leber nur in einem Teil der Fälle stattgefunden, bei den anderen war die Leber nur makroskopisch beurteilt worden. Wir sind infolgedessen hier auf die bisher in der Literatur mitgeteilten Befunde angewiesen.

In erster Linie ist dabei die tierexperimentelle Arbeit von DÜNNER, OSTERTAG und THANNHAUSER zu nennen. Die Autoren gingen von der Ähnlichkeit des Insulinkomas mit dem Coma hepaticum aus und wollten durch eine chronische Insulinvergiftung klinisch und anatomisch faßbare Erkrankung, vor allem der Leber und des Gehirns, erzielen. Sie bemerkten, daß im Laufe der Zeit bei den Tieren ausgesprochene cerebrale Symptome auftraten. Nach etwa 8 Wochen trat

Bewußtlosigkeit mit tiefer Atmung ein, wobei der Blutzucker jetzt normal war. Sie fanden im Gehirn eine ungeheure Proliferation der Endothelien mit Capillarneubildungen, amöboide Gliazellveränderung sowie Opticusatrophie. In der Leber ließ sich kein Glykogen nachweisen. Die Leber wurde eingehend histologisch untersucht und eine allgemeine Derbheit und hochgradige Verfettung der Gallencapillaren festgestellt. Als konstanter Befund fiel außerdem eine starke Alteration des reticuloendothelialen Apparates auf. NICOLAJEV stellte bei weißen Ratten nach wiederholten Insulinschocks in manchen Fällen atypische Gliazellveränderungen, die man sonst nur bei gewissen Stoffwechselstörungen, insbesondere bei der Leberinsuffizienz findet, fest. Sie traten unabhängig von Ganglienzellveränderungen auf. In der Leber waren Nekroseherdchen in verschieden großer Anzahl vorhanden. Für die Entstehung der atypischen Glia nimmt er eine Störung des KH-Stoffwechsels an, die hier durch das Insulin, aber nicht hepatogen bedingt ist. Nach dem Übersichtsreferat von SCHMID findet man in der Leber bei der Insulinvergiftung eine starke Fettansammlung, während das Glykogen mit Ausnahme der Kaninchenleber, stark in den Hintergrund tritt; es kann sogar ein totaler Schwund des Glykogens vorkommen. Bei gewissen Fischen hat SCHMID einen weitgehenden strukturellen Umbau des Organs festgestellt. NOELL und PALLOT (zit. nach SCHMID) fanden schwere Veränderungen im Aufbau des Chondrioms der Leberzelle. Schließlich stellte WESPI einige Stunden nach Abklingen des Insulinschocks einen positiven Ausfall der Takata-Ara-Reaktion fest, außerdem konnte er bei allen Insulinpatienten periodisch, hauptsächlich im Abendurin, das Auftreten von Urobilinogen in größeren Mengen und nachfolgend Urobilin nachweisen. Demnach kann man auch klinisch die veränderte Leberfunktion nach Insulinschock fassen. Anatomisch ist aber eine typische Leberzirrhose nach Insulinvergiftung bis jetzt meines Erachtens nicht beobachtet worden. Lediglich CHAIKOFF, CONNOR und BISKIND haben bei 4 pankreatektomierten und mit Diät und Insulin behandelten Hunden eine Leberzirrhose festgestellt. Es erscheint daher unbedingt notwendig, daß man die Leber nach protrahierter, tierexperimenteller Depotinsulinbehandlung eingehend untersucht, denn die bis jetzt bekannten Befunde sind nicht einheitlich und die Frage der Leberschädigung nach Insulin noch nicht abgeschlossen. Aus der menschlichen Pathologie der Insulinvergiftung sind dagegen mehrere Fälle bekannt, die den Befunden bei der hepatolentikulären Degeneration ähnlich sind. HEMPEL beschreibt eingehend 10 an Insulinschock gestorbene Patienten und stellt in 9 der Fälle kreislaufbedingte Schädigungen fest. Der zehnte Fall muß besonders besprochen werden, da es sich hier um ähnliche Befunde handelt wie bei unseren Hunden.

Es handelt sich um eine 30jährige Patientin, die mehrere schizophrene Schübe durchmachte und bei der eine Insulinkur nach SACKEL vorgenommen wurde. Nachdem der erste reguläre Schock durch Zuckerrückbildung abgebrochen wurde, trat zum erstenmal ein epileptischer Anfall auf. Die Anfälle wiederholten sich im Verlaufe der weiteren Schockbehandlung; schließlich bekam sie einen regelrechten Status epilepticus, der auf Luminal und Neurostrontyl nicht reagierte und bei dem der Blutzucker auf 220 und sogar auf 320 mg-% erhöht war. Am nächsten Tage trat Ruhe ein, nachdem sie 76, meist große, epileptische Anfälle gehabt hat. Noch am Nachmittag bestand völlige Bewußtlosigkeit, positiver Babinski, Urininkontinenz und Areflexie, der Blutzucker betrug vorher 124 mg-%. Dieser Zustand dauerte noch 3 Tage, es trat eine Besserung ein, die Patientin sprach aber kein Wort, später nur mühsam einzelne Sätze. Der körperliche Zustand verschlechterte sich, sie bekam einen Decubitus und unter zunehmender Kreislauf- und Herzschwäche starb sie etwa 17 Tage nach dem Auftreten des ersten epileptischen Anfalles. Anatomisch fand man herdförmige, spongiöse Gewebsauflockerung, paralyseähnliche Entmarkung in der Rinde mit lebhaften Proliferationserscheinungen an Glia und Mesenchym bei weitgehender Verschonung der Nervenzellen. Daneben bestanden typische kreislaufbedingte Ausfälle. Die Autorin nimmt an, daß es sich hier um eine zusätzliche toxische Schädigung handelt, möglicherweise hepatogener Natur, da die histologischen Befunde mit dem Bilde der WERNICKESchen und noch mehr der WILSONschen Krankheit übereinstimmten. Noch interessanter ist die Schädigung des Großhirns, die von SCHLEUSSING und SCHUMACHER beschrieben worden ist. Infolge der Wichtigkeit dieses Falles für die Entstehung auch der von uns beschriebenen Störung wird der klinische und anatomische Befund ausführlich wiedergegeben.

Es handelt sich um ein 11jähriges Mädchen, das in einem 3 Tage lang bestehenden Coma diabeticum mit 676 mg-% Blutzucker aufgenommen wurde. Es bekam am 18. 3. 33 insgesamt 160 E und am 2. Tage 120 E Insulin gespritzt. In der folgenden Nacht traten Krämpfe, tiefe Benommenheit und Temperatursteigerung auf; der Blutzucker betrug 73 mg-%. In der Annahme, daß es sich hier um einen hypoglykämischen Zustand handelte, bekam das Kind Traubenzucker und gleichzeitig Insulineinspritzungen, danach betrug der Blutzucker 205 mg-%. Nach weiterer Behandlung mit Traubenzucker und Insulin sank der Blutzucker wieder auf 76 mg-%. In den nächsten Tagen lag das Kind in tiefem Coma, wobei an ein Coma hepaticum gedacht wurde. Der Blutzucker war manchmal normal, manchmal unternormal von 65 mg-%, zum Teil sogar mit 220 mg-% erhöht. Etwa einen Monat lang wurde das Kind mit Traubenzucker und Insulin behandelt. Ab 26. 3. bekam es 8mal 10 E Insulin, am 28. 3. wird die Insulinmenge auf 8mal 8 E und am 8. 4. auf 6mal 8 E Insulin reduziert. Am 14. 4. erhielt das Kind am Tage 32 E Insulin, ab 21. 4. kein Insulin mehr. In der Zwischenzeit sind auch Liquoruntersuchungen durchgeführt worden. Der Liquorzucker betrug z. B. am 25. 3. 56 mg-%, während der Blutzucker 65 mg-% betrug.

Trotzdem das Insulin abgesetzt wurde, trat weder Zucker- noch Acetonausscheidung im Urin auf. Die Blutzuckerkurve zeigte am 29. 4. nach wie vor eine Störung des Zuckerstoffwechsels im Sinne des Diabetes mellitus. Am 25. 4. betrug der Blutzucker 121 mg-%. Die psychischen und neurologischen Ausfallserscheinungen waren hochgradig. Die Patientin entsprach in ihren Lebensäußerungen einem großhirnlosen Individuum. Es bestanden bei 72 Tage langer tiefster Bewußtlosigkeit nur automatische und impulsive Bewegungen; die vegetativen Funktionen waren erhalten, irgendwelche seelischen Äußerungen fehlten vollständig. Trotzdem die Ernährung fast ausschließlich aus Kohlenhydraten bestand, war die diabetische Stoffwechselstörung im Laufe der Erkrankung so verändert, daß nach 5 Wochen das Insulin abgesetzt werden konnte, ohne daß Zucker und Aceton im Urin auftraten. Während die Blutzuckerwerte an der Grenze des Normalen blieben, zeigte die Dextrosebelastung eine schwere Störung der KH-Stoffwechselregulation im Sinne eines Diabetes mellitus. Bemerkenswert war außerdem der hohe Liquorzuckerwert. Der Fall wurde seinerzeit auch auf dem Internationalen Kongreß für Kinderheilkunde in London demonstriert. Die Körpersektion ergab neben einer schweren Abmagerung und Austrocknung eine eitrige Pyelonephritis, über die Leber sind keine Angaben vorhanden. Die Gehirnuntersuchung zeigte schwerste Veränderungen in der Rinde und im Schwanzkern, während das gesamte übrige Zentralnervensystem intakt war. Die Rinde war wechselnd stark verschmälert, schmutzig-grau und grau-weiß verfärbt, die Konsistenz war ausgesprochen vermindert. Besonders stark verschmälerte Partien waren weich und zerfließlich, an besonders schwer veränderten Abschnitten löste sich die weiche Rinde vom festen Mark schalenartig ab. Der Parietallappen und Hippocampi waren am schwersten verändert. Die Ganglienzellen waren völlig verschwunden, Markscheiden und Fibrillen zerstört bzw. schwer verändert, eine ungeheure große Zahl von Fettkörnchenzellen war vorhanden. Man fand ferner protoplasmareiche Gliazellen, die als Gliamastzellen gedeutet wurden sowie Capillarsprossungen und Bindegewebsneubildungen. Am ausgesprochensten waren die Veränderungen in den oberflächennahen Teilen. Über die Ursache der Schädigung machen die Autoren nur Andeutungen, sie geben die Möglichkeit zu, daß es sich hier um eine Insulinschädigung handelt, wenn auch bei dem damaligen Stand der Kenntnisse nur hypothetischer Natur. Mit der Annahme pathologischer Stoffwechselprodukte sind die Autoren ebenfalls vorsichtig, da sie diese nicht kannten und deswegen daran zweifelten. An einen ursächlichen Zusammenhang mit dem Diabetes wurde ebenfalls gedacht.

Dieser wichtige Fall ist in der Klinik und Pathologie der Insulinschädigung bis jetzt zu wenig beachtet worden. Eine Analogie zwischen dem klinischen Verlauf, dem anatomischen Befund und unseren tierexperimentellen Ergebnissen liegt zweifellos vor. Ähnlich wie bei den pankreatektomierten Hunden lag bei dem Kinde ursprünglich eine diabetische Stoffwechselstörung vor, die zu einem Coma diabeticum geführt hat. Durch entsprechende Behandlung wurde das Coma diabeticum beseitigt und an diese Stelle trat ein hypoglykämisches Coma mit schweren cerebralen Ausfallserscheinungen auf. Obwohl der Blutzucker praktisch normal war, wurde das Kind tagelang mit wiederholten Insulininjektionen behandelt, allerdings wurde gleichzeitig Traubenzucker verabreicht. Trotzdem in der Arbeit keine Abbildungen gebracht worden sind, kann man auf Grund der Beschreibung ohne weiteres entnehmen, daß auch eine Analogie der anatomischen

Befunde vorliegt. Es lag auch hier ein schwerer Status spongiosus vor, wobei charakteristisch war, daß man ähnlich wie bei der PRICKSchen Krankheit und der LISSAUERSchen Paralyse die schwer veränderte Rinde schalenartig abziehen konnte. Auch die sonstigen Befunde, wie Fettkörnchenzellen, Gliazell- und Markscheidenveränderungen sind den Befunden bei unseren Tierversuchen ähnlich.

RÄIHÄ beschreibt ähnliche 2 Tage lang anhaltende, vorübergehende Decerebrationserscheinungen bei einer 13jährigen, gut eingestellten Diabetikerin nach einem hypoglykämischen Anfall, der dadurch entstand, daß sie eine Mahlzeit ausfallen ließ. Obgleich die Hypoglykämie verhältnismäßig rasch behoben wurde, war sie 2 Tage lang völlig bewußtlos bei erhaltenen vegetativen Funktionen. Erst am 5. Tage kehrten die psychischen Funktionen vollständig zurück, es bestand aber eine retrograde Amnesie. KLEIN und LIGTERINK teilen einen geistig gesunden Diabetiker mit, der nach Verabreichung der gewöhnlichen Dosis Protamin-Zink-Insulin in einen komatösen Zustand verfiel und daraufhin noch weitere 60 E Insulin bekam. (Alter des Patienten ist im Referat nicht angegeben worden.) Das Koma dauerte 6 Tage, der Blutzucker wurde nicht festgestellt. Es bestanden schwere neurologische Ausfallerscheinungen, sowie epileptische Anfälle. Der geistige Zustand entsprach dem eines völligen Idioten, eine Besserung trat nicht mehr ein. Die schweren cerebralen Erscheinungen in allen diesen Fällen sind sicherlich zum Teil auf die Empfindlichkeit der jugendlichen Gehirne gegen Hypoglykämie zurückzuführen. Ob auch die ursprünglich vorhandene diabetische Stoffwechselstörung eine Rolle bei der Entstehung dieser Erscheinungen gespielt hat, erscheint ebenfalls durchaus möglich, wenn man die Anfälligkeit der pankreaslosen Hunde gegen Insulinüberdosierung kennt.

Es überrascht uns nicht, wenn wir in der Literatur auch bei den spontanen Hypoglykämien, Angaben über Gehirnveränderungen finden, die denen ähnlich sind, die wir jetzt besprochen haben. So hat MALAMUD und GRÖSH bei einem Inselzelladenom klinisch eine progrediente organische Demenz, sowie Krämpfe beobachtet. Anatomisch fand sich eine parenchymatöse, laminäre Degeneration der Rinde, Erbleichungen und Status spongiosus. BAKER beschreibt die Hirnveränderungen von 2 Spontanhypoglykämiefällen. Im ersten Falle sah man im Gehirn diffuse petechiale Hämorrhagien und im andern Erweichungen und cystische Höhlen. Auf die Arbeiten, in denen vorwiegend kreislaufbedingte Schädigungen und toxisch-degenerative Veränderungen an den Ganglienzellen bei der Insulinbehandlung bzw. Überdosierung festgestellt worden sind, werde ich nicht eingehen, da diese Ergebnisse im allgemeinen gut bekannt sind.

Wie kann man die Tatsache erklären, daß bei den Versuchen von OBERDISSE mit solcher Regelmäßigkeit und Leichtigkeit so auffallend

schwere klinische cerebrale Erscheinungen sowie anatomische Veränderungen auftraten, die man sonst in der Klinik nur relativ selten antrifft? OBERDISSE und SCHALTENBRAND nehmen an, daß der Depotcharakter der verwandten Insuline eine bedeutsame Rolle spielt. Die früher kaum beobachteten „stummen“ Hypoglykämien treten dabei häufiger auf und halten länger an. Bei außerordentlich niedrigem Blutzucker nach Protamininsulin-Injektionen konnten KERR und BEST keine hypoglykämischen Reaktionen beobachten. Sie traten bei den Hundeversuchen relativ selten, leicht und unbemerkt auf und zwar, hauptsächlich in der Blutzuckertageskurve und führten nicht zu einem eigentlichen Schock. Dagegen möchte ich bezweifeln, ob die jetzt beschriebenen schweren Gehirnveränderungen durch die Krämpfe und begleitenden Gefäßspasmen bedingt sind. Sie sind grundsätzlich anderer Natur wie die kreislaufbedingten Veränderungen, die durch funktionelle Gefäßstörungen entstehen. Im Gegensatz zu den pseudolaminären Ganglienzellausfällen in der Rinde entspricht die Ausbreitung des Status spongiosus, der mesenchymalen Wucherung und die Ansammlung von Fettkörnchenzellen, nicht dem Versorgungsgebiet irgendeines Gefäßes; außerdem sieht man mitten im erkrankten Gebiet noch mehr oder weniger intakte Ganglienzellen. Trotzdem hat man den Eindruck, daß an den Gefäßwänden selbst irgendwelche Vorgänge sich abspielen, die für die Entstehung dieser Veränderungen eine Rolle spielen können. Wir sahen, daß schon besonders beim Hund *Jagda* die Gefäßwandzellen außerordentlich stark vermehrt und vergrößert waren. Man wird dabei wohl ohne die Annahme eines toxischen Reizes auf die Gefäßwandzellen nicht auskommen. KONOWALOW nimmt bei der Entstehung des Gewebsunterganges bei der hepatolentikulären Degeneration als Ursache das perivaskuläre Ödem an. Nach EICKE spielt die seröse Durchtränkung bei der Entstehung der Hirnveränderung bei der hepatolentikulären Degeneration eine bedeutsame Rolle. Den Gefäßspasmen wird man deswegen bei der Entstehung dieser Veränderungen keine ausschlaggebende Bedeutung beimessen können.

Soweit man aus dem morphologischen Substrat schließen kann, möchte man auch bei unseren Befunden eine Störung der normalen Schrankendurchlässigkeit sowie eine toxische Wirkung auf die Capillarendothelien annehmen. Auch wir haben bei den Hunden eine mehr oder weniger auffallende, schwere Hyperämie gefunden. Es besteht aber berechtigter Zweifel, ob die Hyperämie und Stase allein die schweren Veränderungen verursachen können. Man wird wohl zuerst nach den näheren Stoffwechselstörungen, die bei diesen Tieren vorlagen, fragen. OBERDISSE und SCHALTENBRAND beobachteten bei den Hunden zuerst ein abnorm psychisches Verhalten, Nahrungsverweigerung, ticartige Zuckungen, schließlich tonisch-klonische Krämpfe in Seitenlage,

verbunden mit starkem Geifern, Blasen- und Mastdarminkontinenz. Bemerkenswert war, daß die Hypoglykämien nie schwer waren und nie zu soporösen, komatösen Zuständen führten oder zu Insulinkrämpfen. Trotzdem haben die Autoren keinen Zweifel darüber, daß die neurologischen Erscheinungen auf die „stummen“ Hypoglykämien zurückzuführen sind und führen als Beispiel den pankreaslosen Hund *Sepp* an, der erst dann starb, als der Nüchternblutzucker durch Insulin normalisiert und die Glykosurie zum Verschwinden gebracht wurde. Die Angabe der Autoren, daß niemals eine unmittelbar vorhergehende Hypoglykämie die momentane Ursache der Krampfanfälle war, sowie die Tatsache, daß bei einmal eingetretenen Krämpfen der Blutzucker normal oder sogar erhöht war, stimmt mit den Beobachtungen aus der Insulinbehandlung der Schizophrenie überein. So hat H. SALM bei 3 im Insulinschock gestorbenen Schizophrenen während der Dauer der cerebralen Erscheinungen Blutzuckerwerte, die über der Norm lagen, festgestellt. Für das Weiterbestehen der cerebralen Symptome scheint die Hypoglykämie jedenfalls nicht mehr maßgebend zu sein. Durch Fortsetzung der Insulineinspritzungen können die Veränderungen natürlich noch weiter verschlimmert werden. Es erscheint demnach, daß in den „stummen“ Hypoglykämien langsam die Bedingung zur irreparablen Schädigung im Gehirn gesetzt werden. Auffallend ist dabei nach OBERDISSE die Regelmäßigkeit der Empfindlichkeit der pankreaslosen Tiere gegenüber relativ kleinen Insulingaben. Obwohl prinzipiell die gleichen Veränderungen auch bei ursprünglich gesunden Tieren auftraten, waren diese jedoch viel resistenter, mußten länger und mit relativ höheren Dosen behandelt werden. Ferner mußte man auch richtige, klinisch erkennbare Schockerscheinungen erzeugen, um die cerebralen Symptome hervorrufen zu können. In diesem Zusammenhang kann man die schweren Decerebrationserscheinungen bei der Patientin von SCHLEUSSING und SCHUMACHER leichter erklären, da es sich hier um eine junge Diabetikerin handelte, die offenbar durch die Überdosierung und Weiterfortsetzung der Insulinbehandlung trotz gleichzeitiger Traubenzuckergaben eine schwere irreparable Schädigung des Zentralnervensystems erlitt.

Wie kann man diese auffallende Anfälligkeit der pankreaslosen Tiere gegenüber Depotinsulin erklären? OBERDISSE und SCHALTENBRAND äußerten sich, daß auch beim besteingestellten pankreaslosen Hund unter Ersatz der äußeren Pankreassekretion noch immer schwere glykoregulatorische Störungen vorliegen. Es handelt sich hierbei um eine tiefgreifende Umstellung des Stoffwechsels gegenüber normalen Hunden, die die erhöhte Anfälligkeit erklärt. Ich möchte in Betracht der Ähnlichkeit der Hirnveränderung mit denen bei der hepatolentikulären Degeneration noch eine andere Möglichkeit in Erwägung ziehen. Durch die Untersuchung von HERSHEY und SOSKIN

ist bekannt, daß beim Fehlen der exkretorischen Pankreasenzyme an pankreaslosen Tieren der Blutzucker sinkt und die Tiere insulinempfindlicher werden. Obwohl Insulin abgesetzt wurde, erfolgte der Tod in Hypoglykämien. Man fand dann schwere Veränderungen der Leber mit fettiger Degeneration der Leberzellen. Durch Eidotter-Lecithingaben hatten sich die Tiere erholt. BEST und HERSHEY haben diese Versuche in größerem Umfange wiederholt und sie fanden, daß ein moribunder Hund durch Lecithin im Stadium der Leberinsuffizienz noch völlig wiederhergestellt werden kann. Gewiß wurde bei dem Hunde auf den Ersatz der äußeren Pankreassekretion streng geachtet, aber es wäre denkbar, daß die normale Funktion doch nicht ganz ersetzt wurde und daß man auch von dieser Seite die Empfindlichkeit erklären könnte. DRAGSTEDT, V. PROHASKA und HARMS behaupten sogar, daß sie in den alkoholischen Extrakten des Pankreas einen Stoff gefunden haben, der den normalen Transport und Verbrauch des Fettes im Körper regelt.

Nachdem die cerebralen Erscheinungen aufgetreten waren, konnten SCHLEUSSING und SCHUMACHER zeigen, daß die Dextrosebelastungskurve trotz annähernd normaler Blutzuckerwerte noch eine diabetische Stoffwechselstörung aufwies. KASTEIN beobachtete während der Insulinkur bei der Schizophrenie eine deutliche Diabetisierung der Belastungskurven. Diese Tatsachen zeigen uns, daß Störungen des KH-Stoffwechsels im Blute nach Insulineinwirkung vorliegen können, die jedoch nicht ausreichend sind, um die schweren Hirnveränderungen zu erklären. Viel größere Bedeutung muß man für das Auftreten der neurologischen Erscheinungen nach ZIMMERMANN der Verminderung des Zellzuckers nach der Umschlagszeit (ungefähr in der zweiten Stunde nach der Insulineinspritzung) und im Koma beimessen. Aus der Pathophysiologie der Insulinvergiftung sind noch Versuche bekannt, die die Erklärung der Gehirnveränderung fördern könnten. JANNET konnte im Tierexperiment einen Übertritt des Wassers von den extracellulären Räumen in die Zellen beobachten, das zu einer Verdünnung der cellulären Bestandteile geführt hat. E. A. SPIEGEL und M. SPIEGEL stellten eine erhöhte Permeabilität der Gehirnzellen bei den Meer-schweinchen nach Insulinkrämpfen fest. Die eigenartigen Schwellungs-erscheinungen an Ganglien-, Glia- und Gefäßwandzellen bei den Hunden finden damit ihre Erklärung. CAMPAILLA zeigte nach Insulinschocks im Tierversuch eine Trypanblauspeicherung sowohl in den Advential- als auch in den Endothelzellen des Gehirns, gelegentlich sogar in den Mikrogliazellen. Trypanblau wird nach den Untersuchungen von SPATZ in den Mikrogliazellen nur bei Durchbrechung der Blutgehirnschranke aufgenommen. HOLLAND untersuchte den Einfluß des Insulins auf die Capillaren bei Menschen und stellte eine Erhöhung der Durchlässigkeit, die nach seiner Meinung auf unmittelbarer Insulinwirkung auf die Capillaren beruht, fest. Damit wird die

auf Grund der histologischen Untersuchung vermutete erhöhte Durchlässigkeit der Hirncapillaren erhärtet. Allerdings konnten BENDA und LOUKOPOULOS die Erhöhung der Capillardurchlässigkeit nur für kleine Insulindosen (hypoglykämische Zustände) bestätigen, dagegen sollen im hypoglykämischen Schock diese erniedrigt sein. Man weiß aber durch die formalpathogenetischen Entstehungsbedingungen des Status spongiosus, daß dabei eine Erhöhung der Durchlässigkeit der Hirngefäße vorliegt und wir werden auch in folgedessen bei unseren zwei Hunden *Max* und *Hektor* diese annehmen können.

Die Regelmäßigkeit, mit der man durch Insulin Krämpfe und regelrechte epileptische Anfälle auslösen kann, ist auffallend. Die von mir nochmals beschriebenen 3 Hunde haben ebenfalls rindenepileptische Erscheinungen sowie epileptische Anfälle gehabt und aus diesem Grunde müssen wir auf die Entstehungsbedingungen dieser Anfälle näher eingehen. Man hat schon öfters bei der Epilepsie nach der Möglichkeit der Entstehung der Anfälle durch Insulinüberproduktion bzw. Hypoglykämie gedacht. Es wurden dabei häufig niedrige Blutzuckerwerte gefunden, so daß einige Autoren der Hypoglykämie mindestens die Bedeutung eines prädisponierenden Momentes für die Entstehung der idiopathischen Epilepsie beimessen wollen (MEYTHALER). SCHOU (zit. nach MEYTHALER) ist der Ansicht, daß eine bestimmte Form der Epilepsie, die mit hypoglykämischen Erscheinungen einhergeht, existiert. Diese Hypoglykämien brauchen aber natürlich nicht durch eine Insulinüberproduktion bedingt sein. Es liegen ferner Arbeiten vor (POLLOCK, ZISKIND), die die Rolle des Insulins bei der Epilepsie ablehnen. Aus eigener Erfahrung kann man die Seltenheit hypoglykämischer Zustände bei der echten Epilepsie nur unterstreichen. ROBINSON hat unter 1500 Fällen nur 2 mit einer rein hypoglykämischen Epilepsie gefunden. Die Insulinhypoglykämie führt beim Epileptiker nicht zu einer vermehrten Krampfneigung (BAUDOUIN, AZERAD und LEWIN, POLLOCK und BOSSES, ZISKIND). In folgedessen wird man den Zusammenhang zwischen Insulinkrämpfen und den Anfällen bei der echten Epilepsie nach dem jetzigen Stand der Kenntnisse ablehnen. Damit wird aber nicht die Möglichkeit einer Störung des KH-Stoffwechsels bei der Epilepsie ausgeschlossen. Die Untersuchung der elektrischen Aktivität der Hirnrinde durch MORUZZI bei Kaninchen und Katzen nach Insulininjektionen zeigten, daß bei einem Blutzuckerspiegel zwischen 60 und 70 mg-% breite, langsam ablaufende und seltene Wellen auftreten, während körperlich gleichzeitig eine erhebliche Erschöpfung bestand. Bei einer Blutzuckerhöhe zwischen 30 und 50 mg-% verschwand die elektrische Aktivität der Hirnrinde völlig, gleichzeitig konnte das Tier sich nicht mehr aufrecht halten, es trat eine völlige Erschlaffung der Muskulatur ein. Unmittelbar darauf bekam das Tier Krämpfe, während die Hirnrinde

und auch das motorische Rindengebiet sich als elektrisch völlig inaktiv erwiesen. Diese Vorgänge werden von MORUZZI als Ausdruck des Dextroseangels der Rindenneurone gedeutet. Die klinischen Untersuchungen von ZIMMERMANN weichen dagegen etwas ab, als es in der ersten und zu Beginn der zweiten Stunde nach der Insulininjektion zu einem Blutzuckersturz kommt, ohne daß die Körperzellen und auch die des Gehirns einen KH-Verlust erleiden. Im Gegenteil, man müßte damit rechnen, daß sie durch Glykofixation, welche mit dem Verschwinden des Zuckers aus dem Blutserum einhergeht, eine Zunahme an KH erfahren. ZIMMERMANN will dagegen mehr der großen Differenz des Blutzuckergefalles zwischen Blut- und Zellzucker eine Erhöhung der Krampfbereitschaft beimessen. Die Untersuchungen durch KERR und GHANTUS zeigten aber eindeutig, daß die Insulinüberdosierung eine Abnahme des Hirnglykogens und des freien Zuckers hervorruft, auch ohne daß es zu Krämpfen kam. Der niedrigste Glykogengehalt wurde sogar bei einem Tier gefunden, das kaum klinische Erscheinungen zeigte. Man wird wohl diesen Veränderungen im KH-Stoffwechsel des Gehirns, nicht nur bei der Entstehung der epileptischen Anfälle, sondern auch bei der Entstehung der schweren Hirnveränderungen nach Insulinvergiftung, eine große Rolle zuschreiben können. Diese Untersuchungen bestätigen die bereits von MACLEOD aufgestellte Theorie, nach welcher infolge des fehlenden Zuckers die Oxydationen im Zentralnervensystem aufhören und so die schweren cerebralen Symptome entstehen. Die von mehreren Autoren (HOLMES, BENETATO, DAMASHEK, MYERSON und STEPHENSON, NISHINO) festgestellte Erniedrigung des O_2 -Verbrauches im Gehirn unter Insulin wäre demnach nur eine Folge des erniedrigten Zuckergehaltes. In diesem Zusammenhang müßten noch die Untersuchungen von MACQUARRIE und Mitarbeitern genannt werden, die auf Grund von zahlreichen Tierversuchen keine konstanten Beziehungen zwischen der Krampfbereitschaft und den verschiedenen Serumbestandteilen bis auf Glucose finden konnten; insbesondere ergaben sich keine Anhaltspunkte zur Stützung der anoxämischen Theorie der Insulinkrämpfe. Ferner muß noch in Erwägung gezogen werden, ob nicht Wasserverschiebungen bei der Entstehung der Insulinkrämpfe eine Rolle spielen. DRABKIN und RAVDIN konnten bei vorübergehend entwässerten Tieren durch Insulin keine Krämpfe auslösen. Daß Insulin zu einer beträchtlichen Anhydrämie führt, ist bekannt, aber diese kann nach DREYER kein maßgebender Faktor bei der Entstehung der Krämpfe sein, da beim durstenden Hund die Anhydrämie noch ausgeprägter ist.

Schließlich müssen noch die Veränderungen durch große Dosen Insulin auf die Nebennieren erwähnt werden. Nach CHAMBERLAIN verursachten einmalige Injektionen bei Kaninchen eine Abnahme des Cholesteringehaltes der Nebennieren um etwa 40%. Bezogen auf das

Körpergewicht wurde das Nebennierencholesterin sogar fast um die Hälfte vermindert, während der Cholesteringehalt der Leber, der Milz und des Blutes etwa unverändert blieb oder sogar eine leichte Erhöhung zeigte. CHAMBERLAIN nimmt an, daß das Pankreas auf innersekretorischem Wege den Cholesterinstoffwechsel der Nebennieren beeinflußt. In diesem Zusammenhang sind die Beobachtungen von GOLDMANN von Interesse, der bei einem prolongierten Stupor nach Insulinschockbehandlung eine vorübergehende Bronzefärbung der Haut sah, die den Autor zur Annahme einer Nebenniereninsuffizienz veranlaßte. Durch intravenöse Nebennierenrindenhormongaben, sowie durch gleichzeitige Kochsalzinfusionen konnte er das Auftreten der prolongierten Stuporen vermeiden. In kleinen Dosen verursachte das Insulin dagegen bei der weißen Maus nach MIKELETTIS eine Hypertrophie der Rinde; eine langfristige Insulinbehandlung bei Ratten führt zu einer gleichmäßigen, beträchtlichen Vergrößerung der Rinde und des Markes (SCHULZE). Die Rinde verarmt dabei an Lipoiden. Diese Tatsachen sind natürlich interessant und vielleicht eröffnen sie uns neue Wege für die Erklärung des Auftretens von irreparablen Hirnschädigungen bei der Insulinvergiftung etwa in dem Sinne, daß die Phosphorylierung der Hexosen im Gehirn gestört sein könnte. Doch handelt es sich hier vorläufig um Vermutungen, weitere Tierexperimente sind zur Klärung dieser Frage erforderlich.

Zusammenfassung und Schlußbetrachtungen.

Als das wesentlichste Ergebnis dieser Untersuchungen kann die Tatsache aufgefaßt werden, daß die sogenannten „stummen“ Hypoglykämien beim pankreaslosen Hund in der Lage sind, in auffällender Regelmäßigkeit cerebrale Ausfallserscheinungen und Reizerscheinungen hervorzurufen, die nicht nur allein auf kreislaufbedingte Störungen zurückgeführt werden können, sondern daß sie zu Veränderungen führen, die ähnlich denen bei der WERNICKESchen Krankheit, Endarteriitis der kleinen Rindengefäße, sind. Darüber hinaus besteht eine auffallende Ähnlichkeit mit den Gehirnveränderungen bei der hepatolentikulären Degeneration. Durch eingehendes Studium der Literatur konnte ferner gezeigt werden, daß solche Veränderungen bereits früher beschrieben, aber zum Teil anders gedeutet worden sind und darum nicht entsprechend in der Literatur gewürdigt wurden. Auf Grund von ähnlichen Fällen in der Literatur scheint bemerkenswert, wie schwer die Insulinschädigung im Gehirn bei jugendlichen Individuen und bei vorheriger diabetischer Stoffwechselstörung sind. Die schweren Schädigungen können bei Blutzuckerwerten auftreten, die gewöhnlich noch nicht als erniedrigt bezeichnet werden. Trotzdem können auch ähnliche Veränderungen bei vorher stoffwechselgesunden, erwachsenen Menschen auftreten. Wir haben gesehen, daß bei dem

vorher gesunden Hund *Jagda* ähnliche schwere Veränderungen im Gehirn auftraten, mit dem Unterschied, daß hierbei auch klinische Hypoglykämien hervorgerufen werden mußten. Auf Grund der von OBERDISSE und SCHALTENBRAND gemachten Beobachtungen, sowie ähnlichen Fällen aus der Literatur sind die Hypoglykämien zwar für die Entstehung der cerebralen Symptome notwendig, aber nach Auftreten derselben sind die Blutzuckerwerte meistens völlig normal oder sogar erhöht. Für die Entstehung der Hirnveränderungen kommen neben kreislaufbedingten Störungen als Ursache auch die Verminderung des Zellglykogens und des freien Zuckers, die gesteigerte Permeabilität der Hirngefäße und der Zellwände, sicherlich in Frage. Eine toxische Wirkung auf die Gefäßwandzellen soll nicht in Abrede gestellt werden, die Möglichkeit einer Phosphorylierungsstörung der Hexosen durch eventuelle Nebennierenrindenschädigung wurde diskutiert.

Diese Ergebnisse ermutigen zu weiteren wichtigen Fragestellungen für die Klinik und Gehirnpathologie. Daß bei Erkrankungen des Magen-Darmkanals oder bei Lebererkrankungen auffallend häufig niedrige Blutzuckerwerte und hypoglykämische Erscheinungen vorkommen, ist bekannt. Man weiß ferner, daß bei diesen Erkrankungen ebenfalls ähnliche Veränderungen im Gehirn auftreten können, die denen bei der hepatolentikulären Degeneration ähnlich sind (ALZHEIMERSche Gliazellen, WERNICKESche Krankheit). Auf die prinzipiellen Ähnlichkeiten der Hirnveränderungen bei der WERNICKESchen Krankheit und der hepatolentikulären Degeneration hat schon v. BRAUNMÜHL im Jahre 1930 aufmerksam gemacht und diese Tatsache ist später immer wieder bestätigt worden. Nicht nur bei verschiedenen Lebererkrankungen des Menschen (POLLACK, SCHERER, STADLER) sind Gliaveränderungen beschrieben worden, die als Vorstadium der ALZHEIMER-II-Gliazellen aufzufassen oder sogar identisch sind, auch bei verschiedenen Haustieren sind ähnliche Gliaveränderungen bei Leberleiden beobachtet worden (SCHERER). Wenn auch alle Veränderungen, die bei der hepatolentikulären Degeneration im Gehirn auftreten, bei diesen Krankheiten nicht vorkommen, z. B. ALZHEIMER-I-Gliazellen, so muß man dabei bedenken, daß es sich bei der hepatolentikulären Degeneration um ein ausgesprochen anlagebedingtes, ja offenbar erbliches Leiden (STADLER) handelt, was man von allen diesen Magen-, Darm- und Leberkrankheiten nicht ohne weiteres behaupten kann. Bei allen Tierexperimenten wird man ferner berücksichtigen müssen, daß es sich um grobe Eingriffe im Stoffwechselgeschehen des Organismus handelt, die man mit den schleichenden Vorgängen, bei der im allgemeinen so chronisch verlaufenden Erkrankung wie die hepatolentikuläre Degeneration nicht identifizieren kann. Sie zeigen uns lediglich, in welcher Richtung die Störungen zu suchen sind und darum soll man in der Zukunft bei diesen obengenannten Erkrankungen und vor allem bei der hepatolentikulären

Degeneration auf die Störungen des KH-Stoffwechsels, mit dem speziellen Augenmerk auf die Erniedrigung des Blutzuckers, mehr als bis jetzt achten.

Literatur.

- BAKER, A. B. and N. H. LUFKIN: *Pathol.* **23** (1937). Zit. nach WINKELMANN-MOORE: *Arch. Neur. (Am.)* **43** (1940). — BAUDOUIN, E. AZERAD et J. LEWIN: *C. r. Soc. Biol.* **114**, 902 (1933). — BEIGLBÖCK, W.: *Z. klin. Med.* **133** (1938). — BEIGLBÖCK, W. u. DUSSIC: *Schweiz. Arch. Neur.* **39** (1937). — BENDA, L. u. LOUKOPOULOS: *Z. klin. Med.* **143**, 718 (1944). — BENETATO, GR.: *Klin. Wschr.* **1942 II**, 816. — BEST, C. H. and J. M. HERSHEY: *J. Physiol. (Brit.)* **75** (1932). — BRAUNMÜHL, A. v.: *Z. Neur.* **130** (1930). — CAMPAILLA, G.: *Ref. Zbl. Neur.* **100**, 485 (1941). — CHAIKOFF, J. L., CONNOR and C. R. BISKIND: *Amer. J. Path.* **14**, 101 (1938). *Ref. Kongr.zbl.* **94**, 693 (1938). — CHAMBERLAIN, E. N.: *J. Physiol. (Brit.)* **70**, 441, 448 (1930). *Ref. Kongr.zbl.* **62**, 112 (1931). — DAMASHEK, W., A. MYERSON and C. STEPHENSON: *Arch. Neur. (Am.)* **33** (1935). Zit. nach DRUEY. — DRABKIN, D. W. and J. S. RAVDIN: *Amer. J. Physiol.* **118**, 174 (1937). — DRAGSTEDT, L., J. V. PROHASKA and H. P. HARMS: *Amer. J. Physiol.* **117**, 175 (1936). *Ref. Kongr.zbl.* **89**, 247 (1937). — DRUEY, J.: *Schweiz. Arch. Neur.* **42**, 27 (1938). — DÜNNER, L., B. OSTERTAG u. S. THANNHAUSER: *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1055. — EICKE, W. J.: *Arch. Psychiatr.* **114** (1941). — GOLDMANN, D.: *J. nerv. Dis. (Am.)* **92**, 157 (1940). *Ref. Kongr.zbl.* **106**, 589 (1941). — GRAFE, E. u. C. TROPP: *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. VI. Berlin: Springer 1944. — HEMPEL, J.: *Z. Neur.* **173** (1941). — HERSHEY, J. M. and S. SOSKIN: *Amer. J. Physiol.* **98**, 74 (1931). — HOLLAND, G.: *Z. exper. Med.* **108**, 178 (1941). — HOLMES, E. G.: *Biochem. J. (Brit.)* **24**, 914 (1930). Zit. nach DRUEY. — JANNET, H.: *Arch. Neur. (Am.)* **42** (1939). — KASTEN, G. W.: *Z. Neur.* **163** (1938). — KERR, R. B. and C. H. BEST: *Amer. J. med. Sci.* **194** (1937). *Ref. Kongr.zbl.* **92**, 534 (1938). — KERR, S. E. and M. GHANTUS: *J. biol. Chem. (Am.)* **116** (1936). — KLEIN, F. and J. A. LIGTERINK: *Arch. int. Med. (Am.)* **65**, 1085 (1940). *Ref. Kongr.zbl.* **107**, 182 (1941). — KONOWALOW, N. W.: *Z. Neur.* **171** (1941). — MACLEOD: *Physiol. Rev. (Am.)* **4**, 21 (1924). Zit. nach DRUEY. — MALAMUD, N., L. C. GROSH: *Arch. int. Med. (Am.)* **61** (1938). — MCQUARRIE, I., M. R. ZIEGLER and W. E. STONE: *Clin. med. J.* **58**, 1 (1940). *Ref. Kongr.zbl.* **107**, 413 (1941). — MEYTHALER, F.: *Dtsch. med. Wschr.* **1944 I**, 54. — MIKELETTIS, BR.: *Anat. Anz.* **89**, 337 (1940). *Ref. Kongr.zbl.* **105**, 587 (1940). — MORUZZI, G.: *Arch. internat. Physiol.* **48**, 45 (1939). *Ref. Kongr.zbl.* **100**, 214 (1939). — MURALT, v.: Zit. nach SCHMID. — NICOLAJEV, VL.: *Schweiz. Arch. Neur.* **39** (1937). — NISHINO, R.: *Mitt. med. Akad. Kyoto* **31**, 297 (1941). Zit. nach OBERDISSE und SCHALTENBRAND. — NOELL u. PALLOT: Zit. nach SCHMID. — POLLACK, E.: *Ref. Zbl. Neur.* **49**, 327 (1928); **59**, 800 (1931). — POLLOCK, L. J. and B. BOSSES: *Arch. int. Med. (Am.)* **59**, 1000 (1937). — RÄIHÄ, C. E.: *Acta paediatr. (Schwd.)* **18**, 315 (1936). *Ref. Kongr.zbl.* **86**, 74 (1936). — ROBINSON, L. J.: *J. nerv. Dis. (Am.)* **92**, 442 (1940). *Ref. Zbl. Neur.* **99**, 127 (1941). — SALM, H.: *Münch. med. Wschr.* **1937 II**, 1046. — SCHERER, H. J.: *Virchows Arch.* **288** (1933). — SCHLEUSSING, H. u. H. SCHUMACHER: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **176**, 45 (1934). — SCHMID, H. E.: *Schweiz. Arch. Neur.* **39**, 109 (1937). — SCHULZE, E.: *Klin. Wschr.* **1947 I**, 265. — SPATZ, H.: *Arch. Psychiatr. (D.)* **101** (1934). — SPIEGEL, E. A. and ADOLF SPIEGEL: *J. nerv. Dis. (Am.)* **93**, 750 (1941). *Ref. Zbl. Neur.* **101**, 351 (1942). — STADLER, H.: *Z. Neur.* **158** (1937). — WESPI, H.: *Schweiz. Arch. Neur.* **39** (1937). — ZIMMERMANN, FR.: *Mtschr. Psychiatr.* **100** (1938). — ZISKIND, E.: *Arch. Neur. (Am.)* **36**, 331 (1936).