

Aus dem Hirnpathologischen Institut der Deutschen Forschungsanstalt für
Psychiatrie (Max Planck-Institut) München.

Histologische und topische Veränderungen und Vulnerabilitäts- verhältnisse im menschlichen Gehirn bei Sauerstoffmangel, Ödem und plasmatischen Infiltrationen.

I. Problemstellung und feingewebliche Situation*.

Von

WILLIBALD SCHOLZ.

Mit 20 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. Juli 1948.)

Die verwirrende Vielfalt, mit der sich die histopathologischen Tatbestände des Zentralnervensystems den Untersuchern noch vor einigen Jahrzehnten darboten, hat sich mit der Einsicht, daß bei den verschiedenen Krankheitsvorgängen eine verhältnismäßig kleine Zahl allgemeiner Wirkungsfaktoren Charakter und Ablauf des Geschehens bestimmen, zunehmend vereinfacht. Für die morphologische Pathologie war es dabei von entscheidender Bedeutung, daß es gelang, einmal die Wirkungsfaktoren selbst kennen zu lernen und zum anderen ihren gestaltlichen Ausdruck am Gewebe soweit zu bestimmen, daß auf Grund ihres Wesens zusammengehörige Vorgänge in jeder Phase ihres Ablaufs und in ihrem endlichen Ergebnis erkannt und von da aus auf die hinter ihnen stehenden Ursachen zurückgeschlossen werden konnte. Erst damit wird es möglich, genetisch einheitlich bestimmte histopathologische Syndrome aus dem komplexen Bild spezieller Krankheitsbefunde herauszulösen und etwas über die obligate oder fakultative Mitwirkung bestimmter allgemeiner pathogenetischer Faktoren im speziellen Krankheitsgeschehen auszusagen. Entgegen den anfänglichen Erwartungen gibt es ja nur ganz wenige degenerative und dystrophische Krankheitsvorgänge, die wie beispielsweise die amaurotische Idiotie oder die senile Involution so prozeßtypische Merkmale entwickeln, daß daraus Hinweise auf die Natur des Krankheitsgeschehens zu erhalten sind. Sogar die fast in jedem pathologischen Befund wiederkehrenden regressiven und reparatorischen Vorgänge, die für sich allein wenig für die Pathogenese Kennzeichnendes zu haben scheinen, mußten in ihrer Variationsbreite erst einmal bestimmt werden,

* Herrn Professor Dr. HUGO SPATZ, dem verdienstvollen Wegbereiter neuropathologischer Forschung, in freundschaftlichem Gedenken zum 60. Geburtstag.

ehe sie bei der Analyse komplexer Bilder als gesetzmäßige Abläufe herausgeschält und etwaige Abweichungen in ein Verhältnis zu andersartigen Bildkomponenten, etwa zum Markfaserzerfall, gesetzt werden konnten, wie das von mir bei den familiären diffusen Sklerosen geschehen ist. Wenn sie in der zünftigen Pathologie vielfach in dem Begriff der Entzündung einbezogen worden sind, so haben sich die Neuropathologen, wie neuerdings wieder SPATZ, nicht zuletzt aus praktischen Gründen dagegen gewehrt, diese Konzeption anzunehmen, weil gerade der von NISSL eingeeengte morphologische Entzündungsbegriff von ihnen von Anfang an mit Erfolg bei der pathogenetischen Analyse infektiöser Krankheitszustände des Zentralnervensystems, z. B. bei der Paralyse und der Schlafkrankheit, verwendet worden ist., Die damit herausgehobene Besonderheit exsudativ infiltrativer Vorgänge am Gefäßapparat läßt zwar nicht kurzer Hand den pathogenetischen Schluß zu, daß jedesmal infektiöse Ursachen dahinter stünden, andererseits pflegen letztere aber regelmäßig ihren Ausdruck in diesem morphologischen Phänomen zu finden. Daran ändert auch nichts, daß der Rahmen des morphologischen Entzündungssyndroms durch die Befunde beim Fleckfieber, bei den Virusencephalitiden und den parainfektiösen Gewebsbildern durch Hereinnahme nicht nachweisbar reparatorischer Reaktionen am gliösen Apparat von der SPIELMEYERSCHEN Schule weiter gezogen werden mußte. Gerade das Mißverhältnis zwischen dem hohen Grad der gliösen Reaktion und der oftmaligen Geringfügigkeit nachweisbaren Gewebsunterganges ist hier für die Feststellung einer primären, im ASCHOFFSchen Sinne defensiven Entzündung maßgebend geworden. Man sieht daraus, daß es schon einen Sinn hat, die regressiven, exsudativen, hämodynamischen und resorptiv-reparatorischen Phänomene z. B. eines entzündlichen Krankheitsprozesses für sich gesondert zu betrachten und nach Entstehungsbedingungen und Stärkeverhältnissen im Gesamtbild zu fragen. Die Diagnose des speziellen Krankheitsprozesses ist in hohem Maße davon abhängig.

Dem für alle Lebensvorgänge im Zentralnervensystem so überaus verhängnisvollen allgemeinen Krankheitsfaktor des Sauerstoffmangels ist seitens der pathologischen Anatomie erst relativ spät die gebührende Aufmerksamkeit zugewandt worden, obgleich die schweren Folgen, die eine auch nur kurzdauernde Sperre der Blutzufuhr für Funktion und Bestand des zentralnervösen Gewebes haben, schon früh erkannt worden sind. Wir stoßen auf ihn schon bei jedem beliebigen Kreislaufschaden, nur finden wir ihn dabei meist nicht isoliert vor, sondern schwer trennbar verbunden mit dem Faktor des Flüssigkeitsaustrittes aus den Gefäßen. Das ist einer der Gründe, weshalb sich die vorliegende Betrachtung, welche die Hypoxydosephänomene gerade bei diesen alltäglichen Befunden zu erfassen sucht, auch mit dem Ödem und der

Gewebsinfiltration mit eiweißreichen Flüssigkeiten befallen muß. Wir werden zudem sehen, daß der Sauerstoffmangelfaktor isoliert gar nicht so leicht faßbar ist¹. Anregungen zur Verfolgung der Sauerstoffmangelwirkung in der menschlichen Pathologie haben jeweils die Hirnbefunde bei Kohlenoxydvergiftung, bei schweren Anämien, bei temporärem Herz- und Atemstillstand und neuerdings bei Höhenkrankheit und Höhentod der Flugzeugbesatzungen gegeben, alles Tatbestände, bei denen ein allgemeiner Sauerstoffmangel im Vordergrund der pathogenetischen Konstellation steht. Seither ist man dem Problem auf verschiedene Weise zu Leibe gegangen, wobei durch die Natur der Sache begreiflicherweise dem Experiment eine bevorzugte Stellung gegeben worden ist.

Die dabei beschrittenen Wege sind mannigfaltig. Man hat eine Hypoxydose des Gewebes erzeugt, indem man den Zustrom des Blutes als des Sauerstoffträgers unterband (GOMEZ und PIKE, HILL und MOTT, GILDEA und COBB, TUREEN, WEINBERGER, GIBBON und GIBBON), oder auch durch Ausschaltung des Atmungsvorganges mittels Erstickung, Ertränken oder künstlich herbeigeführter Atemlähmung (MEYER und BLUME) eine Hypoxämie bewirkt. Mit dem gleichen Ziel hat man die Sauerstoffspannung der Atemluft in Angleichung an die atmosphärischen Verhältnisse in größeren Höhen in der Unterdruckkammer vermindert (MERK, BÜCHNER, ALTMANN und SCHUBOTHE) oder den Sauerstoffgehalt der Atemluft durch Hinzufügen eines indifferenten Gases vermindert, bzw. reine indifferente Gase atmen lassen. Eine Hypoxämie wurde auch herbeigeführt durch sekundäre Anämie infolge Blutentziehung (v. GAVALLÉR), durch Veränderungen des Blutchemismus, z. B. durch künstliche Methämoglobinämie (VAN BOGAERT, DALLEMAGNE, WÉGRIA), ferner bei Kohlenoxydatmung infolge der vielfach höheren Affinität dieses Gases zum Hämoglobin (HILLER, WEIMANN, ALTSCHUL, A. MEYER, YANT, CHORMYAK, SCHRENK, PATTY und SAYERS u. a.), wenn hierbei auch bereits eine Schädigung der cellulären Atmungsfermente in Konkurrenz zu treten scheint. Letztere beherrscht bei der Blausäurevergiftung (A. MEYER) die pathologischen Vorgänge allein, so daß in diesem Fall von Sauerstoffmangel im strengen Wortsinn zwar nicht gesprochen werden kann, ein gleicher Effekt aber dadurch entsteht, daß der an sich vorhandene O_2 durch die Zerstörung des Katalysators nicht in den cellulären Oxydationsprozeß eintreten kann (Wirkstoffmangelhypoxydose nach STRUGHOLD). Es erübrigt sich, hier auf die Vielfalt der vorliegenden Bedingungen bzw. der verschiedenen konkurrierenden Faktoren bei all diesen Versuchen im einzelnen einzugehen (Sauerstoffmangel, Nährstoffmangel, zusätzliche allgemeine und örtliche Kreislaufstörungen, zusätzliche asphyktische Zustände, spezifische Giftwirkungen usw.) und die erzielten Ergebnisse zu referieren, nachdem dies in den Arbeiten von VAN BOGAERT und Mitarbeitern, WEINBERGER und Mitarbeitern und von ALTMANN und SCHUBOTHE in ihrer Arbeit über die Schädigung des Zentralnervensystems der Katze im Unterdruckexperiment geschehen ist. Hier seien nur kurz einige für unsere Untersuchungen wichtige Daten gestreift; auf andere Ergebnisse, besonders die erhobenen morphologischen Befunde, wird im Laufe unserer Ausführungen zurückzukommen sein.

Bei Untersuchungen an humanpathologischem Material stehen uns zur Herausarbeitung feingeweblicher Hypoxydosekriterien in erster Linie kreislaufbedingte

¹ Die Untersuchungen zu vorliegender Abhandlung waren bereits im Jahre 1944 im wesentlichen abgeschlossen.

Gewebsschäden zur Verfügung, wobei für Fragen der Vulnerabilität begreiflicherweise die leichten Formen, die noch nicht den Zustand der Erweichung erreichen, besonderes Interesse verdienen. Zu ihrer Beurteilung ist eine einigermaßen präzise Vorstellung davon notwendig, wie lange das zentralnervöse Gewebe einer plötzlich einsetzenden Hypoxydose standhält, denn wir haben es bei ihnen fast durchweg mit Effekten funktioneller, zeitlich begrenzter Störungen des Blutkreislaufes zu tun. Hier sind die sichersten Ergebnisse von den arteriellen Drosselungsexperimenten und den experimentellen Asphyxien zu erwarten. Von ersteren müssen in dieser Hinsicht heute eine Reihe früherer Untersuchungen als überholt gelten, weil die Methodik der Kreislaufunterbrechung unvollkommen war. Erst WEINBERGER, GIBBON und GIBBON erfüllten mit der Abklemmung der Arteria pulmonalis bei Katzen Versuchsbedingungen, die erlauben, das Zeitmaximum zu bestimmen, bis zu welchem das Hirngewebe völligen Zirkulationsstillstand und damit völligen Sauerstoffmangel erträgt. Bereits nach 3. Min. 10 Sek. wurden Rindenerweichungen beobachtet, die bei Verlängerung der Unterbrechung schnell an Intensität und Ausdehnung auch auf Kleinhirn und subkortikale Teile zunahm. Ein Kreislaufstop von mehr als $7\frac{1}{2}$ Min. war mit einem längeren Weiterleben der Tiere überhaupt nicht mehr verträglich. Selbst bei diesen Grenzzeiten zeigten Mittelhirn, Medulla oblongata und Rückenmark noch keine morphologischen Veränderungen. TUREEN benötigte für irreparable Veränderungen im Rückenmarksgrau bei gleich guten Versuchsbedingungen mehr als 15 Min. Wenn bei dieser Methodik im Zentralnervensystem auch mehr als nur die Sauerstoffzufuhr abgeschnitten wird, so dürfte in dieser kurzen Zeit als Noxe so gut wie allein der O_2 -Mangel zur Wirkung gelangen. Das trifft auch bei der Mehrzahl der experimentellen Asphyxien zu; freilich ist bei den Vergiftungsasphyxien (COURVILLE, MEYER und BLUME u. a.) besonders bei länger dauernder Narkose mit Hinsicht auf eine Hemmung der cellulären Oxydationsvorgänge zusätzlich das Narkotikum mit zu berücksichtigen. Trotzdem bleibt auch hierbei der O_2 -Mangel das Entscheidende für Art, Schwere und Lokalisation der Hirnveränderungen (W. BLUME). Als unterste Grenze für die Erzielung irreparabler Hirnschäden konnten MEYER und BLUME bei der Katze einen Atemstillstand von 3 Min. bestimmen, eine Feststellung, die der von WEINBERGER und Mitarbeitern sehr nahe kommt. Freilich gehen solche Rechnungen nicht immer glatt auf, denn andere Tiere der Autoren vertrugen einen Atemstillstand bis zu 10 Min., ohne cerebrale Dauerstörungen davonzutragen. Sehr elastisch werden die Bedingungen, wenn es sich um allmählich eintretenden und unvollständigen O_2 -Mangel handelt, z. B. durch zunehmende Umwandlung von Oxyhämoglobin in CO-Hämoglobin oder Methämoglobin, oder wenn nur eine Verminderung der O_2 -Spannung in der Atemluft erfolgt. Besonders eindringlich zeigen die Untersuchungen von ALTMANN und SCHUBOTHE, daß im letzteren Falle schwere morphologische Veränderungen am Zentralnervensystem in der Regel nur dann zu erzielen sind, wenn die Tiere wiederholt in verhältnismäßig kurzen Zwischenräumen über viele Stunden einem kritischen Unterdruck (Atemstillstandsgrenze) ausgesetzt werden. VAN BOGAERT und Mitarbeiter konnten bei Affen trotz sorgfältigster Versuchsbedingungen weder mit CO noch mit Stickstoffbeimengung zur Atemluft, noch sogar mittels einer intensiven Methämoglobinämie morphologische Veränderungen am Zentralnervensystem erzeugen. Die Umstände, die für den verschiedenen Ausfall der Versuche maßgebend sind, sind heute kaum schon hinreichend zu übersehen; nur individuell dispositionelle Momente oder die Verschiedenheit der Tierspezies allein vermögen sie nicht befriedigend zu erklären.

Auch eine Reihe von Fällen aus der menschlichen Pathologie erfüllen mehr oder weniger die Bedingungen des Experiments, wobei an erster Stelle die CO-Vergiftungen und die Narkose-Todesfälle mit Atem- und Herzstillstand zu nennen

sind. Bei letzteren reichte ein Kreislauf- und Atemstillstand von 10—15 Min. hin, um schwerste Hirnveränderungen zu erzeugen (WESTPHAHL, BODECHTEL). Amerikanische Autoren berichten von schweren Schäden des Zentralnervensystems im Verlauf von Stickoxydul-Narkosen, sogar ohne ausgesprochenen Herz- oder Atemstillstand (ABBOTT und COURVILLE, STEEGMANN u. a.). Im zweiten Fall STEEGMANNs (Cyclopropan-Narkose) scheint eine nicht behebbare Blutdrucksenkung eine maßgebliche Rolle bei der Entwicklung der hypoxydotischen Gewebsveränderungen gespielt zu haben, was besonders mit Hinsicht auf die Kollapsversuche von MEESSEN Interesse verdient, und bezüglich der Empfindlichkeit des menschlichen Hirngewebes bei Störungen der allgemeinen und örtlichen Kreislauffunktion — mit letzterer müssen wir bei der Bestimmung der feingeweblichen Veränderungen bevorzugt arbeiten — aufschlußreiche Hinweise gibt. Sicherlich sind die unteren Schädigungszeiten bei Herz- und Atemstillstand viel niedriger als mit 10 Min. anzusetzen, da das menschliche Gehirn gegen O_2 -Entzug wahrscheinlich noch empfindlicher ist als das der vornehmlich verwendeten Laboratoriumstiere, worauf unter anderem auch die irreparablen Schäden bei einseitiger Carotisunterbindung hindeuten, die von Carnivoren schadlos getragen wird. Andererseits ist nach den Erfahrungen von NYSTRÖM bei TRENDLENBURG'schen Operationen ein totaler Kreislaufstop von 2 Min. mit dem Weiterleben vereinbar. Irreparable Hirnveränderungen sind dabei von WUSTMANN und HALLERVORDEN nach 5 Min. gefunden worden. Aber die Empfindlichkeit des Gehirns ist auch während des ganzen Lebens nicht die gleiche. Nach unseren eigenen Erfahrungen ist das Gehirn des Kindes im 1. Lebensjahrzehnt bei O_2 -Mangel viel verwundbarer als das des Erwachsenen.

Diese Gesichtspunkte müssen im Auge behalten werden, wenn man der morphologischen Auswirkung der genetisch meist kompliziert und gegenüber dem Experiment unklar liegenden hypoxydotischen Zustände an menschlichem Material näher treten will.

Man könnte denken, daß das Problem der Sauerstoffmangelschäden innerhalb der kreislaufbedingten Gewebsveränderungen seine Bedeutung verliert. Das scheint indessen nur so, denn wir werden z. B. schon bei der pathogenetischen Analyse von Hirnbefunden in einem Material, wie es uns in großem Umfang von Schwachsinnigen- und Epileptikeranstalten und von Siechenhäusern geboten wird, häufig einfach vor die Notwendigkeit gestellt, uns darüber Rechenschaft zu geben, welche Faktoren innerhalb mancher als Kreislaufschäden angesprochenen narbigen Veränderungen auf das Gewebe eingewirkt hatten. Sicher gibt es auch in einem solchen Material, in dem man von narbigen Endzuständen auf ehemals wirksam gewesene Krankheitsvorgänge zurückzuschließen hat, eine Reihe von histologischen Tatbeständen, die sich ohne weiteres als banale Kreislaufschäden manifestieren und so klar liegen, daß entsprechende pathogenetische Rückschlüsse ohne weiteres gezogen werden können und damit auch schon die Krankheitsursachen sichtbar werden. Aber nehmen wir nur einmal die lobären Sklerosen oder die Hemisphärenatrophien des Groß- und Kleinhirns, bei denen die mehr oder weniger ausgesprochene Verödung großer Rindenterritorien an Nervenzellen bis vor noch nicht gar langer Zeit als Ausdruck irgendeines degenerativen Prozesses aufgefaßt

worden war, so zeigt bei ihnen schon die unterschiedliche Beurteilung der gleichen Befunde als Ödemfolge (HALLERVORDEN) bzw. Hypoxydoseffekt bei funktionellen Störungen des örtlichen Kreislaufes (SCHOLZ) doch die Notwendigkeit, die Situation begrifflich und sachlich zu klären, will man zu den Krankheitszuständen vordringen, die sich ehemals hier abgespielt haben. Ödem und Hypoxydose sind in dem komplexen Geschehen der Kreislaufstörung wohl häufig miteinander verbunden und dann hinsichtlich ihrer geweblichen Auswirkung nicht ohne weiteres voneinander zu trennen; beide können aber auch außerhalb dieses Geschehens angetroffen werden, beispielsweise als primäre Permeabilitätsstörung und als direkte Auswirkung einer Hypoxämie auf das Gewebe. Wenn die Hypoxydoserwirkung bei der Entstehung eines Kreislaufschadens stets zu erwarten ist, so ist es das Ödem doch nicht. Andererseits muß man bei einer primären Schrankenstörung nicht notwendig mit hypoxydotischen Zuständen rechnen. Mit der Feststellung „Ödemfolge“ können also sehr verschiedene ursächliche Krankheitszustände gemeint sein. In der Tat begegnen wir bei Gewebsveränderungen, die auf ein gegenwärtiges oder früheres Ödem hindeuten, recht verschiedenen Befundkonstellationen, die wenigstens einige Untersucher, z. B. ZÜLCH veranlaßt haben, zwischen hämodynamischem und entzündlichem Ödem zu unterscheiden. Unter diesen Umständen erscheint es vordringlich, die Gewebsveränderungen kennen zu lernen, die durch seröse Durchtränkung allein hervorgerufen werden, ebenso aber auch das Gewebsbild zu bestimmen, das durch eine reine Hypoxydose des zentralnervösen Gewebes bewirkt wird. Nur die Kenntnis beider wird uns die nötige Sicherheit in der pathogenetischen Deutung komplizierterer Befunde vermitteln, wie es bei den oben genannten Beispielen der lobären Sklerosen und Hemisphärenatrophien der Fall ist. Wüßten wir, daß die ausgedehnten elektiven Parenchymschäden bei diesen Befunden durch eine seröse Durchtränkung gar nicht hervorgerufen werden können, so würden wir, selbst wenn morphologische Hinweise für ein früheres Ödem vorhanden wären, schon nach dem histologischen Bilde jene summarisch als toxisch bzw. infektiös bezeichneten Krankheitszustände als Ursache ausschließen können, die sich im wesentlichen in einer Gefäßwandschädigung mit primärer Störung der Schrankenfunktion erschöpfen¹. Wäre uns hingegen bekannt, daß eine Hypoxydose die Strukturen des nervösen Gewebes in bestimmter Art und festliegender Reihenfolge vernichtet, so würde ein elektiver Nervenzellausfall, unter Umständen

¹ Wir sind uns bewußt, daß örtliche Durchblutungsänderungen das Gesamtbild z. B. in infektiösen Entzündungsherden wesentlich mitgestalten, halten es indessen für unerwiesen und unwahrscheinlich, daß örtliche Noxen *allein* auf dem Wege über die Strombahnnervation wirksam werden.

mit gewissen topographischen Merkmalen, schon vom Morphologischen her unser Augenmerk auf Zustände mit allgemeinem oder örtlichem Sauerstoffmangel im Gehirn richten können, im Falle gleichzeitiger Ödemspuren, auf den hämodynamischen Charakter des gewebsschädigenden Faktors.

Setzen wir uns bei unserer Studie, die in erster Linie dem Zweck dienen soll, die pathogenetische Deutung der histologischen Befunde des anfallenden Sektionsgutes zu erleichtern, zunächst mit den *hypoxidotischen Gewebsveränderungen* auseinander, so ist daran zu erinnern, daß sie sich uns in einem Doppelaspekt darbieten, nämlich in einem *feingeweblichen*, der auf die Vulnerabilität der verschiedenen Gewebstrukturen Bezug nimmt, und einem *topographischen*, der uns, wie wir von den Zuständen allgemeinen O₂- Mangels her wissen, in der verschiedenen Empfindlichkeit bestimmter Hirnteile entgegentritt. Letztere soll uns im Teil II unserer Studie beschäftigen. Beide sind gleich wichtig, weil sie einander ergänzen und ein pathogenetisch zweifelhafter Gewebsschaden durch seine Lage in hypoxydoseempfindlichen Gebieten unter Umständen erst als O₂-Mangelschaden kenntlich wird und umgekehrt. Ohne diese Zusammenschau wäre beispielsweise der von mir gemachte Versuch einer pathologischen Anatomie generalisierter Krämpfe, die es ermöglicht, aus der morphologischen Konstellation im Gehirn mit hoher Wahrscheinlichkeit auf durchgemachte konvulsive Zustände zu schließen, unmöglich gewesen.

Die Bestimmung der *feingeweblichen Veränderungen* könnte man naheliegenderweise mittels allgemeiner O₂-Mangelzustände versuchen, die durch Bevorzugung bestimmter Kerngebiete, topistischer Einheiten im Sinne von C. und O. VOGT, eine direkte Einwirkung auf das Hirngewebe vermuten lassen. Die einschlägigen Befunde, z. B. die Pallidumveränderungen bei CO-Vergiftung, Narkosetodesfällen, Strangulation usw. zeigen jedoch, daß diese Kerngebiete nur in den seltensten Fällen gleichmäßig und in ihrem ganzen Umfang geschädigt sind, wie man das fordern müßte, sondern in der Regel gefäßabhängige fokale Gewebsschäden aufweisen, mit anderen Worten, daß sich der Gefäßapparat mit eigenen Reaktionen dazwischenschaltet. Wir stehen hier deshalb vor demselben Tatbestand wie bei jeder beliebigen Störung der Kreislauffunktion. Wohl gibt es Einzelfälle echter topistischer Schäden infolge direkter Hypoxydoseeinwirkung [z. B. der von mir beschriebene Fall von Morbus coeruleus (1941)]; sie würden aber bei weitem nicht ausreichen, um die gestellte Frage in ihrer ganzen Breite zu beantworten. Deshalb werden wir notgedrungen auf die in größter Zahl und Auswahl und in allen Graden und Stadien zur Verfügung stehenden pathogenetisch komplizierteren Kreislaufschäden zurückgreifen müssen. Auch bei ihnen besteht die theoretische Möglichkeit

einer reinen, wenn auch in ihrer Wirkung begrenzten Hypoxydose, wenn man angiospastischen Zuständen einen entsprechenden Wirkungsbereich zuerkennt. In der Tat zählen Befunde, die wohl einen akuten Gewebsschaden aber keine seröse Durchtränkung in ihrem Bereich aufweisen, Vorgänge der Stase und Peristase also auszuschließen erlauben, nicht eben zu den Seltenheiten. Außer ihnen würde uns für den *direkten Angriff* der Frage der feingeweblichen Hypoxydesevulnerabilität nur die schmale Basis der wirklichen Systemschäden bei allgemeinem Sauerstoffmangel bleiben. Hier kann uns aber ein *indirekter Weg* weiterführen, indem wir nämlich versuchen, zunächst einmal die Veränderungen bei Ödemformen zu bestimmen, bei denen das hämodynamische Moment in den Hintergrund tritt, und sie in Vergleich mit solchen bei offenbaren Kreislaufschäden zu setzen. Das, was bei letzteren gegebenenfalls über das Ödembild hinausgeht, wird der Hypoxydose zur Last zu legen sein und muß mit dem übereinstimmen, was wir an feingeweblichen Veränderungen bei den topistischen Schäden infolge allgemeinen Sauerstoffmangels finden, die ja kaum anders als dessen unkomplizierte direkte Auswirkung aufgefaßt werden können. Diese Übereinstimmung muß natürlich auch vorhanden sein, wenn in einem frischen gefäßabhängigen Gewebsschaden nichts von Ödem nachzuweisen ist, wahrscheinlich also ein angiospastischer Vorgang, jedenfalls aber eine Zirkulationsstörung ohne Flüssigkeitsaustritt zugrunde liegt.

Bei der Bestimmung des *Gewebsbildes*, das *durch die einfache Anwesenheit freier, gewebsfremder Flüssigkeit* entsteht, wird es im Einzelfall nicht immer leicht sein, die Bedeutung begleitender Durchblutungsanomalien insoweit abzuschätzen, als man ihre wesentliche Mitwirkung an dem Austritt der Blutflüssigkeit ins Gewebe verneinen und damit ihre Existenz vernachlässigen kann, mit anderen Worten eine Schrankenstörung als wesentliches Moment annehmen darf. Innerhalb encephalitischer Prozesse, ferner bei toxischen Noxen, z. B. bei Salvarsanintoxikationen, bei echten urämischen Zuständen, in der Umgebung hirneigener und metastatischer Geschwülste, schließlich wahrscheinlich auch bei den diffusen Zerfallsvorgängen in den großen Marklagern nach Kohlenoxydvergiftung (H. JACOB, HSÜ und CHENG) begegnen wir zweifellos oft Verhältnissen, welche die genannten Voraussetzungen erfüllen. Selbst bei schweren lokalen Gefäßwandschäden akuter und chronischer Art, die zu plasmatischen Gewebsinfiltrationen im Sinne der Dysorie SCHÜRMANNs führen, tritt das hämodynamische Moment häufig genug wenigstens so weit in den Hintergrund, als dadurch die von Kreislaufstörungen her bekannten Gewebsschäden auch nicht in leichtester Ausprägung hervorgerufen werden. Der fundamentale qualitative Unterschied zwischen den gewöhnlichen Kreislaufschäden und den Bildern bei manchen Ödemformen, noch mehr aber bei den plasmatischen Infiltrationen, die z. B. als Bestrahlungsspätfolge auftreten, berechtigt dazu, das hämodynamische Moment hinsichtlich einer hypoxydotischen Hirngewebsschädigung hierbei unter gewissen Voraussetzungen zu vernachlässigen. Man wird kaum einwenden können, daß die „reinen“ Ödemveränderungen dann auch nur als Auswirkungsform einer leichtesten Hypoxydose anzusprechen seien. Denn einerseits erweisen sich

gewisse Strukturen wie die Markscheiden, die dabei in erster Linie Not leiden, offensichtlichen O_2 -Mangelzuständen mit Nervenzelluntergängen gegenüber noch resistent. Andererseits kann beispielsweise bei entzündlichen Ödemen mit erhöhter Gewebsdurchblutung und gesteigerten Lebensvorgängen am Interstitium kaum ein O_2 -Mangel angenommen werden.

Hinsichtlich der feingeweblichen Veränderungen und ihrer Topographie bei ödematösen Zuständen des Gehirns ist bereits wertvolle Arbeit geleistet worden, wobei allerdings die Verschiedenheit der Genese meist keine Berücksichtigung gefunden hat. Der besondere Zweck unserer Aufgabe veranlaßt uns, unser Augenmerk nicht so sehr auf die seit ANTON, GREENFIELD, H. JACOB, SCHEINKER u. a. bekannten akuten Veränderungen in den Hemisphärenmarklagern zu richten, und auch auf deren durch HALLERVORDEN beschriebene Endzustände nur so weit einzugehen, als wir auf Grund unserer Ergebnisse zu anderen Deutungen kommen. Wir legen das Hauptgewicht auf die Charakterisierung und Verlaufsbestimmung der feingeweblichen Ödemveränderungen in der grauen Substanz, wozu uns schon der beabsichtigte Vergleich mit den Kreislaufschäden zur Bestimmung der Hypoxydoseveränderungen nötigt. Dabei lassen sich die eiweißreicheren Exsudate und die plasmatischen Gewebsfiltrationen, die sich in vieler Hinsicht anders verhalten als die eiweißarmen Transsudate, nicht umgehen. Bei ihnen taucht neben Eigentümlichkeiten der interstitiellen Reaktionen auch die Frage *sekundärer* hypoxydotischer Veränderungen am Gewebe auf.

Die feingewebliche Situation.

Damit morphologisch faßbare Veränderungen an Formbestandteilen des Zentralnervensystems sich ausbilden können, bedarf es, wenn man von physikalischen Zerstörungen absieht, bekanntlich einer Zeit von mindestens einigen Stunden. Eine völlige Unterbindung der Sauerstoffzufuhr zum Gewebe wird frühere und schwerere Veränderungen machen, als eine unvollständige, ein Herzstillstand sich in gleicher Zeit stärker auswirken, als eine Verminderung der Sauerstoffspannung in der Atemluft. Wir würden auch bei hinreichend spät eingetretenem Höhentod kaum so schwere allgemeine Gewebsschäden zu erwarten haben, wie sie beispielsweise von BODECHTEL bei vorübergehendem Herzstillstand beschrieben und von uns ebenfalls gesehen worden sind, weil im ersteren Falle immer noch eine Utilisierung des Sauerstoffrestes möglich ist. Das wird durch die kürzlich von TTRUD und HAYMAKER veröffentlichten Fälle mit cerebralen Schäden bei Höhentod bestätigt. Ähnliche Erwägungen gelten bei den Kohlenoxydvergiftungen und anderen hypoxämischen Zuständen. Jedenfalls wird man regressive Veränderungen z. B. an den Ganglienzellen in recht verschiedenen Stadien antreffen können und nicht immer ein typisches Lehrbuchbild vorfinden. Das trifft in besonderem Maße auf die vergänglichen Gebilde nekrotischer Nervenzellen zu. Solche Überlegungen treten bei der Beurteilung menschlichen Materials an die Stelle der im Experiment bekannten Versuchsbedingungen.

Nehmen wir bei Prüfung des Verhaltens der einzelnen Strukturen des Gewebes den von mir beschriebenen Fall chronischen Sauerstoff-

mangels mit reiner Systemschädigung als Ausgangspunkt, so lehrt er uns, daß das chronische Sauerstoffdefizit von dem Nervenzellbestand der betroffenen Systeme (Pallidum, Dentatum, Corpus Luysi) bei erhaltener Reaktionsfähigkeit der ekto- und mesodermalen interstitiellen Gewebsbestandteile einen großen Teil zugrunde gerichtet hat, wobei die durchlaufenden Markfaserzüge gröbere Schäden nicht aufweisen. Es sind qualitativ die gleichen Veränderungen, die wir auch

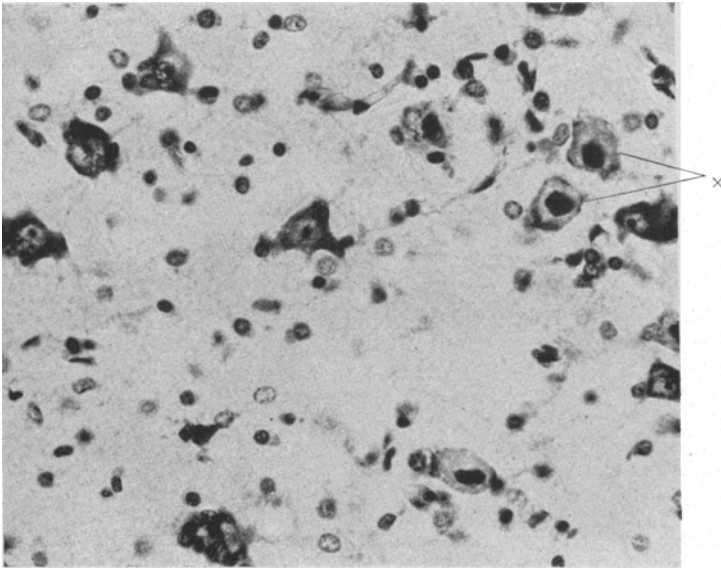


Abb. 1. Frische elektive Parenchymnekrose in ihrer leichtesten Form als disseminierte Nervenzellnekrose im Thalamus. x ischämische Nekroseform. Lokale Durchblutungsstörungen bei alimentärer Intoxikation mit Krämpfen (Nisslpräparat).

als Endergebnis einmaliger flüchtiger Kreislaufstörungen finden können. Zur Unterrichtung über den Hergang, insbesondere das Aussehen der frischen Schäden leichterer Art bei akutem O_2 -Mangel sind wir fast ausschließlich auf letztere angewiesen, da ja auch die hypoxämischen Zustände mit bevorzugter Schädigung bestimmter Systeme kaum je vasculäre Reaktionen vermissen lassen. Dort, wo solche zurücktreten, findet sich in gleicher Weise wie bei den flüchtigen lokalen Durchblutungsstörungen ohne nachweisbaren Austritt von Blutflüssigkeit als leichteste Veränderung eine isolierte Nekrose der Nervenzellen, unter denen der SPIELMEYERSchen *ischämischen* und *homogenisierenden Ganglienzellveränderung* wegen ihres ausschließlichen Vorkommens bei hämodynamischen Störungen oder sonstigen hypoxydotischen Verhältnissen eine besondere Stellung einzuräumen ist (Abb. 1). Sie geht wahrscheinlich mit einer Plasmagerinnung und einer Veränderung des

p_H einher, durch welche die Unfärbbarkeit ihres Plasmas mit basischen Anilinfarben und seine mehr oder minder leuchtende Eosinfärbbarkeit bedingt wird.

Es scheint notwendig, hier abermals darauf hinzuweisen, daß diese Zellveränderungsformen bei hypoxämischen Zuständen nicht obligat sind, daß auch ausschließlich Verflüssigungszustände vorkommen, die sich um das Bild der „schweren Zellerkrankung“ NISSLS gruppieren und mancherlei andere regressive Veränderungsformen, z. B. Schrumpfungsercheinungen, das Bild beherrschen können. Worauf dieser Wechsel in der Auswirkungsweise des gleichen pathogenetischen Faktors beruht, ist noch nicht genügend klargestellt. Wahrscheinlich spielen Wirkungstempo und Intensität der Noxe eine Rolle, vielleicht auch eine begleitende seröse Durchträngung. Dieses scheinbar regellose Verhalten hat dazu geführt, daß man der ischämischen und homogenisierenden Nekroseform jede pathogenetische Bedeutung abgesprochen hat; man hat sie sogar als kadaverös hingestellt (CAMERER). Demgegenüber ist festzuhalten, daß jeder überzeugende Beweis ihres Vorkommens außerhalb hypoxämischer bzw. hypoxydotischer Verhältnisse fehlt (SCHOLZ). Wie aus zahlreichen Untersuchungen, z. B. von A. MEYER, BODECHTEL, MÜLLER, ALTMANN und SCHUBOTHE usw. klar hervorgeht, werden sie auch bei Tieren in ganz charakteristischer Form gefunden. Man darf, wenn man vergleichbare Äquivalentbilder erzielen will, die NISSLSchen Vorschriften bzw. ihre erprobten Modifikationen nur nicht allzu willkürlich abändern; in dieser Hinsicht sind Formolinjektionen in das noch lebenswarme Gehirn und Paraffineinbettung (Schrumpfungsvorgänge) als umgestaltende Prozeduren bekannt genug. Natürlich werden mittels solcher methodischer Abwandlungen festgestellte Veränderungsformen, wie sie beispielsweise von GILDEA und COBB bei ihren Unterbindungsversuchen schon nach einer *nur nach Minuten* zu bemessenden Überlebensdauer beschrieben worden sind, unter Umständen keine Entsprechungen bei der NISSLSchen Methodik haben, mit der aber nun einmal die grundlegenden Erfahrungen gewonnen worden sind. Wenn es sich um subtile morphologische Tatbestände wie Ganglienzellveränderungen handelt, können die Befunde zweier Untersucher dadurch unvergleichbar werden.

Unterliegen die Nervenzellen in größeren Bezirken sämtlich ischämischen bzw. homogenisierenden Nekrosen, so genügt schon ihre Unfärbbarkeit mit basischen Anilinfarben, daß diese Partien im Nisslpräparat dem bloßen Auge blaß erscheinen, was SPIELMEYER veranlaßt hat, nicht ganz unmißverständlich von „*Erbleichungen*“ zu sprechen. In abgeschwächter Form kann das Phänomen auch bei Ganglienzellverflüssigungen beobachtet werden¹. Diese frischen Zustände alleiniger Nervenzellnekrose, die ihren schließlichen Ausgang in einer mehr oder minder vollständigen Verödung grauer Bezirke an Nervenzellen mit begleitender Gewebsschrumpfung und -verhärtung auf dem Boden einer reparativen faserigen Gliose nehmen, treffen wir also sowohl in vasculären Störungsbereichen als auch in Systemschäden, im letzteren Falle als direkten Ausdruck einer Hypoxämie an. Und schon hieraus kann geschlossen werden, daß diese Art der Gewebs-

¹ Natürlich ist das histologische Bild der „*Erbleichung*“ noch mehr ausgeprägt in den frischen Stadien der Gewebserweichung und Totalnekrose (Stadium der Nekrose nach SPATZ).

schädigung, die ich als *elektive Parenchymnekrose* bezeichnen möchte, den typischen Effekt einer leichteren Gewebshypoxydase darstellt (Abb. 2 u. 3).

Eine Reihe von allerdings wieder nicht reinen Systemschäden bei allgemeinem Sauerstoffmangel, wie beispielsweise die Befunde von DEUTSCH, GAMPER und STIEFLER bei Strangulation, von C. und O. VOGT bei Kohlenoxydvergiftung und manche anderen so gearteten Fälle besonders auch des neueren amerikanischen Schrifttums deuten



Abb. 2. Ausgedehnte elektive Parenchymnekrosen in Form fleckiger und die ganze Rindenbreite umfassender Erbleichungen nach Status epilepticus (Nisslpräparat).

ebenso wie die experimentellen Ergebnisse nun schon darauf hin, daß Hyp- oder Anoxydoserwirkung nicht auf diese leichteren Schäden beschränkt ist, sondern auch zu viel schwereren wie Gewebeerweichung und Totalnekrose führen kann. Wenn wir aber bei lokalen Durchblutungsstörungen, die auch bei diesen schweren Systemschäden letztlich das Maßgebliche sind, die bekannte Regel aufstellen, daß der Gattung der Nervenzellen in der Empfindlichkeit die Oligodendro- und Makrogliazellen folgen, daß zwar nach Übergang eines Teiles der astrocytären Glia in den nekrotischen Zustand der Amöboidose oder Klamatodendrose die Gewebskontinuität zerstört wird und der Zustand der Erweichung eintritt, daß aber selbst dabei die Mikro- oder Hortegaglia noch voll reaktionsfähig bleiben kann und erst einer größeren Stärke der Noxe zum Opfer fällt, schließlich daß als *letztes Element* das mesenchymale Gewebe dem allgemeinen Untergang folgt, so ist erst

noch zu zeigen, wieviel davon auf das Konto der Hypoxydase kommt und was einem etwa begleitenden Ödem zufällt, bzw. als Effekt beider Faktoren zu betrachten ist.

Da wir nicht damit rechnen können, solche schweren Gewebsveränderungen ohne begleitende seröse Durchtränkung zu erfassen, müssen wir den einleitend angedeuteten Umweg machen und erst die Gewebsveränderungen bei ödematösen Zuständen außerhalb offensichtlicher Störungen der Kreislauffunktion bestimmen, um dann das

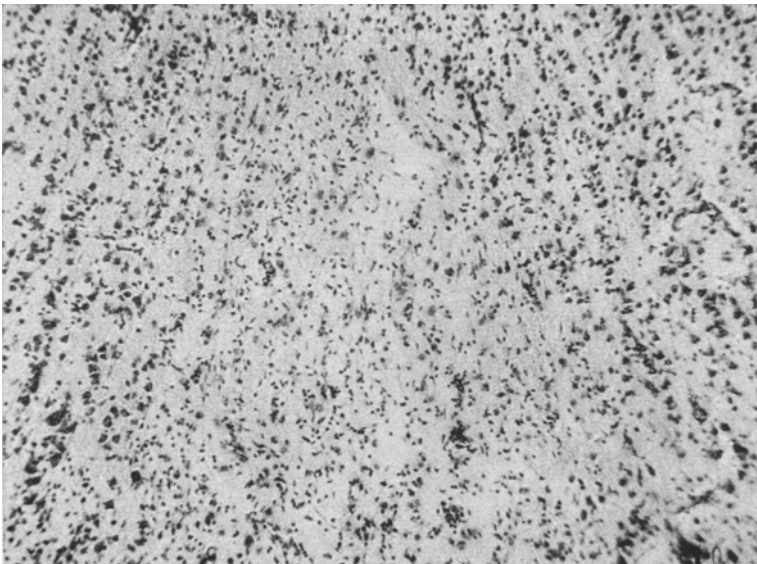


Abb. 3. Keilförmige, in narbiger Organisation begriffene elektive Parenchymnekrose hämodynamischer Genese in der Großhirnrinde (kardiale Insuffizienz). Völliger Verlust der Nervenzellen, Proliferation der Mikro- und Makroglia im Nekrosebereich (Nisslpräparat).

zu diesem Krankheitsfaktor Gehörige vom komplexen Bild des Kreislaufschadens abzuziehen und damit die reine Hypoxydaseveränderung zu erhalten.

Eine Beschreibung der *Gewebsveränderungen bei Hirnödemen*, der wenig hinzuzufügen ist, ist bereits vor fast 50 Jahren von ANTON gegeben worden. Wenn ihnen in den folgenden Jahrzehnten von neuropathologischer Seite wenig Beachtung geschenkt worden ist, so liegt das wohl zum Teil an der bevorzugten Anwendung der Nisslschen Methode, welche geringere Grade ödematöser Gewebdurchtränkung leicht übersehen läßt. Erst in neuerer Zeit ist der Schädigung des Hirngewebes durch ödematöse Durchtränkung wieder erhöhte Aufmerksamkeit zugewendet worden. GREENFIELD und H. JACOB beschäftigen sich vornehmlich mit den destruktiven Veränderungen in den Markmassen der Großhirnhemisphären, wobei die Schwere der Veränderungen in der von JACOB gewählten Benennung „akute Ödemnekrose“ zum Ausdruck kommt. Den Publikationen ist

zu entnehmen, daß die Rinde nur seltener in ausgedehnte Ödembereiche einbezogen ist und auch die weniger augenfälligen Veränderungen aufweist. JABUREK spricht von ihr im Gegensatz zum Centrum semiovale als von einem nicht ödembereiten Gebiet. Diese Feststellungen geben insofern gewisse Hinweise auf die Ödemgenese, als die grauen Substanzen bekanntlich Vorzugsgebiete zirkulatorischer Gewebsveränderungen sind, die Bedeutung des hämodynamischen Faktors für die ausgesprochenen Marklagerödeme demgegenüber also zurückzutreten scheint. SCHEINKER sah in ödematösen Rindengebieten Nervenzellveränderungen von einfachen Schwellungszuständen bis zu den Verflüssigungserscheinungen der schweren Zellveränderung NISSLS, ZÜLCH der homogenisierenden Ganglienzellveränderung ähnliche Bilder, während GREENFIELD in schweren Fällen gelegentlich ischämische Zellveränderungen fand, wobei er betont, daß Ödem und Anoxie häufig gemeinsam vorkämen und daher gleiche Zellveränderungen zu erwarten seien.

In dieser Feststellung liegt, wie wir sahen, der Ansatzpunkt für die Beantwortung der Frage nach den reinen Hypoxydoseschäden des zentralen Nervengewebes. ZÜLCH unterscheidet zwar zwischen entzündlichem und hämodynamischem Ödem, trifft auch die Feststellung, daß ersteres mit Vorliebe die Marklager, letzteres vorzugsweise die Hirnrinde betreffe, läßt aber bei Erörterung der Veränderungen an den Gewebsbestandteilen der Rinde bei hämodynamischem Ödem das pathogenetische Moment der Hypoxydose unberücksichtigt.

Es gibt zweifellos Tatbestände, welche die hämodynamische Natur eines Ödems auf den ersten Blick festzustellen erlauben, z. B. wenn sich das Ödem in einem infarktartigen Schadenbereich üblicher Prägung findet, der sich mit dem Irrigationsgebiet bestimmter Gefäße deckt. Auf der anderen Seite gilt vom Morphologischen her folgende Erwägung: Haben Ödem und Hypoxydose nicht die gleiche Wirkung auf das Gewebe und kommen in der Pathologie überhaupt Verhältnisse vor, bei denen im Falle einer Schrankenstörung das begleitende hämodynamische Moment für einen geweblichen Dauereffekt zu geringfügig ist, so müssen sich, wenn man eine genügende Zahl von ödematösen Zuständen verschiedener Ursache zur Untersuchung heranzieht, im gleichen Gewebe — also beispielsweise in der Hirnrinde — Befunde ergeben, die in ihren Grundzügen wesensverschieden sind. Es muß ein *reines Ödembild* herauskommen und *eines*, dem das Bild der Hypoxydose aufgesetzt ist. Das ist in der Tat so. Noch ein anderer gangbarer Weg ergibt sich, wenn man von den Erbleichungen ausgeht und beispielsweise an aufeinanderfolgenden Nissl- und van-Gieson-Präparaten vergleicht, ob überall da, wo sich eine Erbleichung findet, auch ein Ödem festzustellen ist. Wir werden darauf später noch zurückkommen und wollen hier nur festhalten, daß wir den histologischen Nachweis eines wirklichen Ödems nicht schon mit einer Erweiterung der perivaskulären und pericellulären Räume für geführt halten — selbst wenn diese eine irgendwie dorthin gelangte eiweißhaltige Flüssigkeit enthalten sollten (ZÜLCH) —, sondern erst, wenn wie in Abb. 4 eine Auflockerung des

Grundgewebes erfolgt ist. Zunächst gilt es einmal zu prüfen, ob in jedem Falle von Rindenödem Nervenzellnekrosen gegebenenfalls mit Erbleichung vorhanden sind, verneinendenfalls, wie sich das Gewebe dann verhält.

Wir wählen als Beispiel aus einem größeren Material den Fall einer *Carcinommetastase im Gehirn*, bei welcher das Großhirnmarklager bei

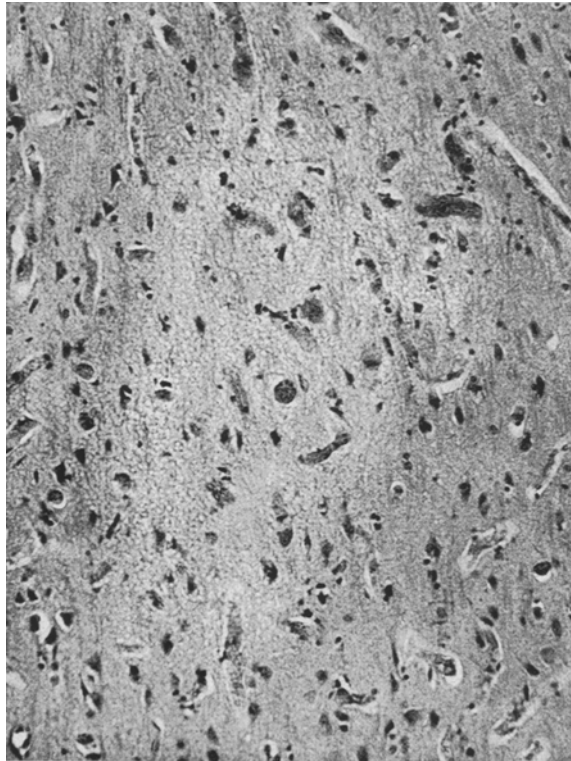


Abb. 4. Feinporige Auflockerung des Grundgewebes der Großhirnrinde als histologischer Ausdruck eines umschriebenen Ödems (Sinusthrombose). (Färbung nach VAN GIESON.)

der Obduktion viel freie Flüssigkeit enthielt und sich in größerer Ausdehnung in einem gelblich durchscheinenden, zerfließlichen Zustand befand, aber auch die benachbarte Rinde stark durchfeuchtet und verbreitert erschien. Hier sind in dem ödematösen Markbereich, in dem Ödemflüssigkeit mit keiner panoptischen Methode darstellbar ist, schwerste Veränderungen vorhanden (Abb. 5). Neben einer fast völligen Entmarkung, zentral sogar einer Verflüssigung des Gewebes, ist die Glia, abgesehen von einigen progressiven Exemplaren, durchweg pyknotisch regressiv; fettige Abbauprodukte lassen sich nur in Spuren

nachweisen. Es ergeben sich also Verhältnisse, die aus den Beschreibungen obengenannter Autoren bereits bekannt sind und hier nicht nochmals im einzelnen erörtert zu werden brauchen. Ganz anders liegen die Dinge aber im ödematösen Rindenbereich. Hier fällt in den tumorferneren Gebieten als erstes auf, daß trotz der starken Auflockerung des Rindengewebes die Nervenzellen sich in einem überraschend guten Zustand befinden (Abb. 6); ihr Tigroid ist erhalten, Kernveränderungen lassen sich nicht feststellen. Etwas weniger gut hat sich

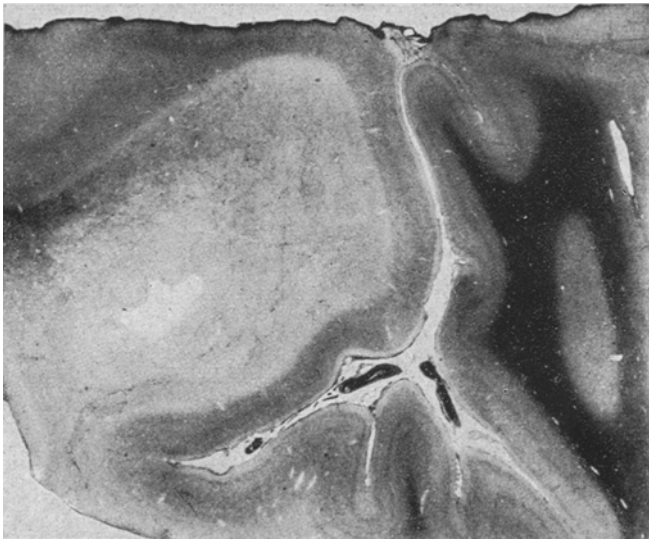


Abb. 5. Hochgradiges Ödem der weißen Substanz mit zentraler Verflüssigung und Übergreifen auf die anliegende Großhirnrinde. (Färbung nach VAN GIESON.)

die Markfaserung der Rinde erhalten; die einzelnen Fasern zeigen zwar deutliche Quellungserscheinungen in Form lokaler Verdickungen und Auftreibungen aber noch keinen Verlust der Kontinuität der Markscheide. Dem Gedanken, der ödematöse Zustand des Gewebes möchte zu jung sein, als daß sich Veränderungen an den Nervenzellen bereits hätten bilden können, widerspricht das Verhalten der Glia, die sich in ihrem astrocytären Anteil in einem einfach progressiven Zustand befindet, der schon soweit fortgeschritten ist, daß die Zeit zu dessen Entstehung leicht hätte ausreichen müssen, um regressive Veränderungen an den Nervenzellen in Erscheinung treten zu lassen. Die einzige regressive Veränderung unter den cellulären Elementen der Rinde weist die Oligodendroglia auf, deren Empfindlichkeit gegen gewebefremde Flüssigkeit vom Marködem her bekannt ist (s. ZÜLCH u. a.); sie zeigt hier auch in der Rinde zum größten Teil die charakteristischen

Merkmale der akuten Schwellung mit Kernpyknose. Selbst dort, wo das Rindenödem sehr hohe Grade erreicht hat, sind die Verhältnisse im Grunde noch die gleichen (Abb. 7). Obwohl hier die astrocytäre Glia mit einfach progressiven Elementen bereits eine erhebliche proliferative Tätigkeit entfaltet hat und eine einwandfreie Vermehrung zeigt, weisen die Nervenzellen, soweit sie überhaupt verändert sind,

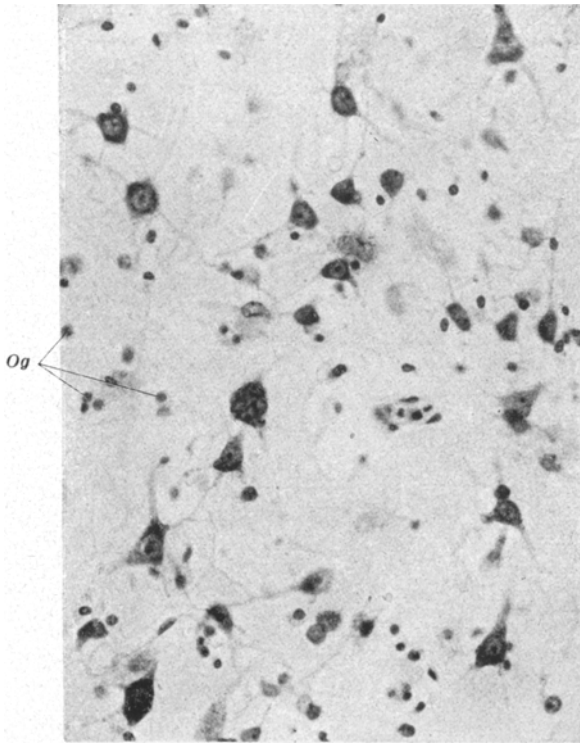


Abb. 6. Proliferation der Makroglia und Schwellung der Oligodendroglia (Og) (Kernpyknose) bei Intaktheit der Nervenzellen in hochgradig ödematösem Rindenbereich (Nissipräparat).

nur eine mäßige Schwellung auf, die im wesentlichen durch eine Quellung des Zellplasmas zustande gekommen sein dürfte. Daß die Nervenzellen schließlich doch auch schwerere Veränderungen erleiden können, wird später gezeigt werden. Aber es handelt sich dabei nicht um die akuten Nekroseformen in hypoxidotischem Milieu. Typische ischämische oder homogenisierende Nervenzellveränderungen finden sich nämlich auch hier nicht, wie im Gegensatz zu den Angaben ZÜLCHS bei entzündlichem Ödem zu betonen ist. Im übrigen ist hier das Gewebsbild, soweit es die cellulären Elemente der Rinde betrifft, das nämliche,

nur daß nun auch die Mikroglia HORTEGAS anfängt, sich als Antwort auf die sich mehrenden Zerfallsvorgänge an den Markscheiden mit proliferativen Vorgängen einzuschalten. Letztere zeigen an der Rindenfasierung bereits fortgeschrittene Erscheinungen des Zerfalls und der Auflösung (Abb. 8).

Das Eigentümliche dieser Vorgänge bei Durchtränkung des Gewebes der Hirnrinde mit einer eiweißarmen, histologisch nicht darstellbaren

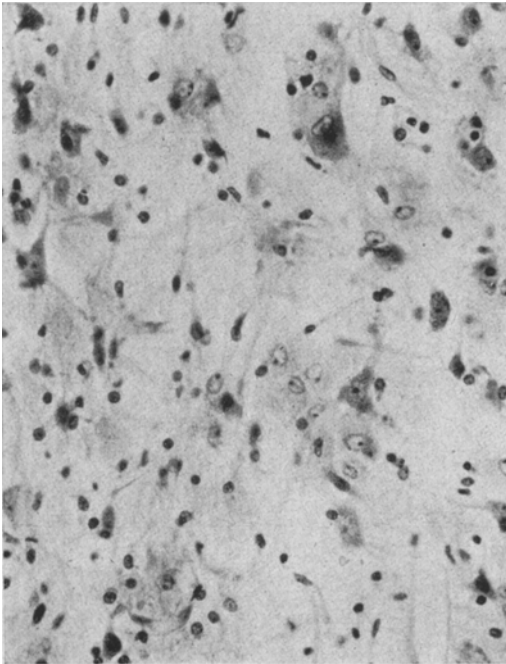


Abb. 7. Lebhaftete Vermehrung der astrocytären Glia bei nur geringgradigen Veränderungen (Schwellung) der Nervenzellen im Bereich sehr hochgradigen Rindenödems (Nisslpräparat).

Flüssigkeit ist also die auffallende Resistenz der Nervenzellen gegenüber der viel höheren Anfälligkeit der Markscheiden der Rindenfasierung, die frühzeitige Schädigung der Oligodendroglia und eine starke progressive Reaktion der astrocytären Glia, für welche

Zerfallserscheinungen am Gewebe für den Anfang wenigstens keine ausreichende Erklärung zu geben vermögen. Vielleicht ist hier eher an gewebemechanische Momente durch gesteigerten Gewebedruck zu denken.

Die Befunde in Rindenödemem bei Meningiomen, Gliomen, nach Hirnverletzung, bei Hirnabscessen usw. sind

grundsätzlich die gleichen. Um das hämodynamische Moment nach Möglichkeit auszuschalten, haben wir uns noch dreier Fälle mit einer eigenartigen Veränderung der Groß- und Kleinhirnmaklager bedient, die ihrer morphologischen Erscheinungsweise nach am ehesten als chronisches Ödem zu bezeichnen ist. Die sehr jungen Kinder zeigten einen langsam progredienten Krankheitsverlauf mit spastisch-extrapyramidalen Symptomen, teilweise mit zunehmender Vergrößerung des Schädelumfanges¹.

¹ Material bzw. Präparate von 2 Fällen verdanken wir den Herren Prof. SCHLEUßING bzw. VAN BOGAERT, Antwerpen.

Die Veränderungen ähneln in ihrer Ausbreitungsweise den degenerativen diffusen Markerkrankungen (Leukodystrophien). Qualitativ ergibt sich aber ein ganz anderes Bild, indem die Marklager schon dem bloßen Auge stark flüssigkeits-haltig und durchscheinend-gelatinös erscheinen und mikroskopisch ein schwammig-grobporiges, aus faserarmer Glia bestehendes, fast markfaserfreies Gewebe erkennen lassen, dessen rundlich-ovale Hohlräume mit einer histologisch nicht zu fassenden Flüssigkeit gefüllt sind. Das Ganze, insbesondere die pralle Füllung der Hohlräume, vermittelt morphologisch den Eindruck eines Ödems, wobei freilich der gewebefremde Charakter der in großen Mengen vorhandenen freien Flüssigkeit zweifelhaft bleibt (Abbildung 9). Abweichend von den Veränderungen der Leukodystrophien, die vielfach an den MEYNERTSchen U-Fasern haltmachen, dringt die spongiöse Gewebsauflöckerung hier bis in die Nähe der mittleren Großhirnrindenschichten und die Schicht der Purkinjezellen vor. Während nun die Markfasern in den weißen Substanzen fast vollständig verschwunden sind, sind die in dem Bereich grobporiger Rindenauflockerung liegenden Nervenzellen ganz unberührt geblieben. Selbst der inmitten des schwammigen Gewebes liegende hochgradig aufgelockerte Nucleus dentatus und die benachbarten Kerne zeigen keine Veränderungen, geschweige denn Ausfälle ihrer Nervenzellen. Hingegen ist die astrocytäre Glia im Bereich



Abb. 8. Zerfall der Markscheiden der Radiärfasern in einem ödematösen Rindenbereich (Färbung nach SCHRÖDER).

der Auflöckerung der grauen Substanzen deutlich vermehrt, die BERGMANNsche Zellschicht trotz Intaktheit der Purkinjezellen beträchtlich gewuchert. Es mag mit dem auch aus den Krankheitsverläufen ersichtlichen längeren Bestand des „Ödems“ zusammenhängen, daß die gewucherte Makroglia, darunter auch die Zellen der BERGMANNschen Schicht, größtenteils eine Beschaffenheit zeigt, die den von ALZHEIMER bei Pseudosklerose beschriebenen nackten Gliakernen gleicht, die wahrscheinlich als regressive Metamorphosen vordem progressiver Zellen anzusprechen sind (Abb. 10, obere Hälfte).

Stellen wir diese Form der Ödemveränderungen den serösen Durchtränkungen in Erbleichungsbezirken gegenüber, an deren hämodynamischer Genese ja kein Zweifel ist, so fällt die grundlegende

Verschiedenheit sofort in die Augen. Bei den zirkulatorischen Schäden wird das Bild von der schweren Schädigung der Nervenzellen beherrscht, der bei steigender Stärke der Noxe sukzessive die der Oligo-, Makro- und Mikroglia und schließlich auch des Mesenchyms folgt. Relativ resistent sind die myelinhaltigen Strukturen im Erbleichungsbereich soweit sie außerhalb der Ödemzone liegen, während sie, wie wir sahen, bei seröser

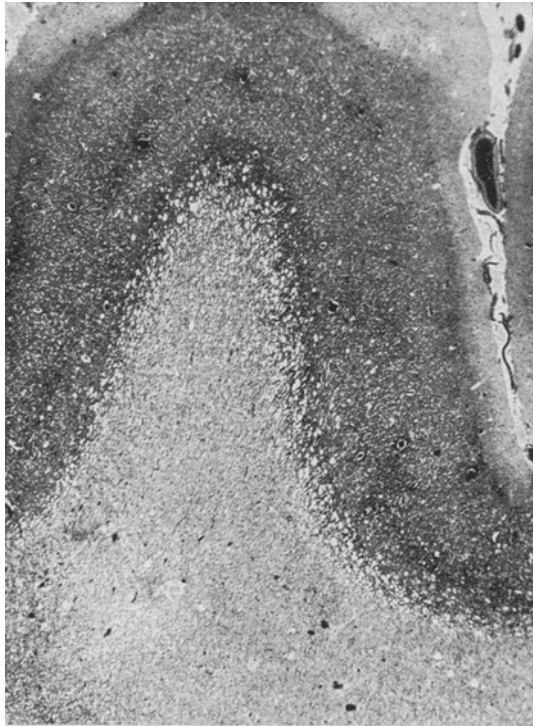


Abb. 9. Chronisch progredientes, in die Hirnrinde vordringendes „Ödem“ der Marklager (s. Text). (Färbung nach VAN GIESON.)

Durchtränkung ohne nachweisbare Hypoxydoseeinwirkung auch in den grauen Substanzen zuerst zu Schaden kommen.

Wenn am Zustandekommen des morphologischen Komplexes des Kreislaufschadens im wesentlichen die beiden Faktoren Hypoxydose und Ödem beteiligt sind, so kann nach der eben erfolgten Charakterisierung des reinen Ödemschadens das bekannte Bild der frischen Kreislaufschädigung in den grauen Substanzen auch innerhalb etwaiger Ödembezirke — abgesehen zunächst von Erweichungen und Totalnekrosen — in allen seinen kennzeichnenden Zügen *nur vom Hypoxydosefaktor* geformt sein. Aus der verschiedenen Wirksamkeit der beiden Faktoren auf die Gewebsstrukturen verstehen wir, daß sich

die hypoxydotischen Zustände schon in leichter Ausprägung bevorzugt und verhängnisvoll in den nervenzellhaltigen grauen Substanzen auswirken müssen — wird doch auch der O_2 -Bedarf der grauen Substanz im Warburgversuch mit einem Vielfachen der weißen Substanz gemessen — die serösen Durchtränkungen hingegen besonders auf die

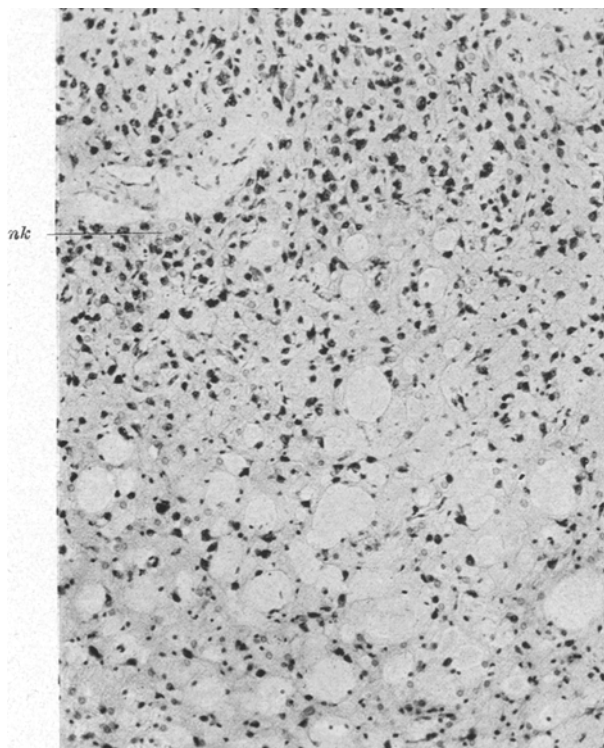


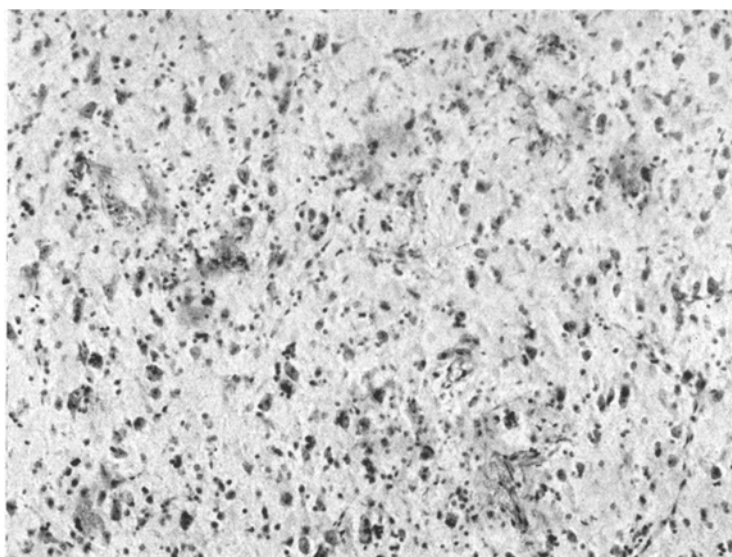
Abb. 10. Bis in die mittleren Rindenschichten vordringendes „chronisches Ödem“ der Marklager mit Wucherung der Makroglia und Umwandlung in sog. nackte Gliakerne (ALZHEIMER) (nk) bei Intaktheit der Nervenzellen im Durchtränkungsgebiet (Nisslpräparat).

Myelinstrukturen der kompakten Marklager einen zerstörenden Einfluß ausüben. Wir sehen, daß die reinen Ödemveränderungen in den grauen Substanzen nicht zum Bilde der Erbleichung führen, daß zwar Schwellungszustände am Nervenzellplasma auftreten und schließlich auch einmal schwerere degenerative Zustände an den Nervenzellen vorkommen können; nie sind wir aber dabei auf schnell eintretende Nekrosen insbesondere die mit Gerinnungserscheinungen einhergehenden ischämischen und homogenisierenden Ganglienzellnekrosen gestoßen, die für hypoxydotische Zustände so kennzeichnend sind. Daraus kann geschlossen werden, daß der Austritt eiweißarmer Flüssigkeit ins

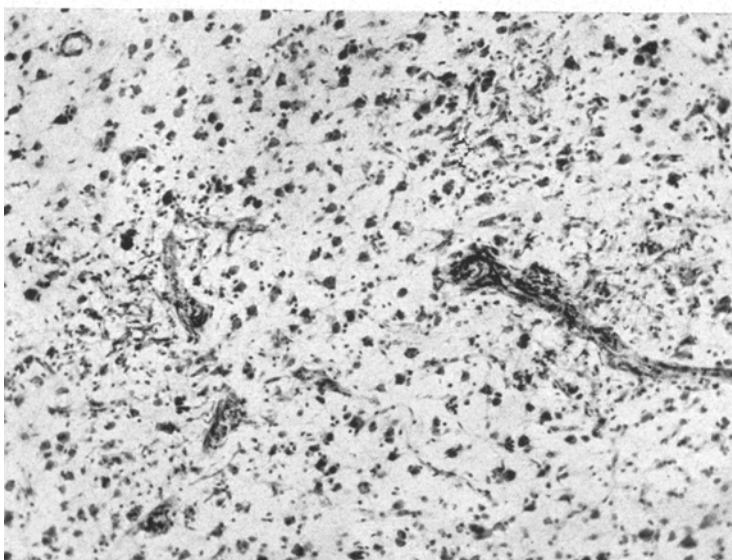
Gewebe die Gewebsatmung nicht entscheidend behindert; hingegen wird das Überangebot an freier Flüssigkeit wahrscheinlich durch die hohe Quellbarkeit des Myelins mit Zerfallserscheinungen besonders in der weißen Substanz beantwortet, die ja nach BAUER und AMES bis zum 5fachen ihres Gewichtes an destilliertem Wasser aufzunehmen imstande ist und post mortem sogar in isotonischen und hypertonischen Lösungen noch quillt. Annehmbar spielt in vivo hinsichtlich der Quellfähigkeit nach den Untersuchungen SELBACHS auch eine Verschiebung des p_H eine Rolle.

Bedürfte es für die ausschlaggebende Rolle des hypoxydotischen Faktors bei der Gestaltung des Bildes der leichteren Kreislaufschäden in der grauen Substanz noch eines weiteren Beweises, so kann er durch einen Vergleich der Ausdehnungsbereiche von Erbleichungen und der sie begleitenden serösen Durchtränkungen geführt werden. Der Nachweis der hämodynamischen Entstehung solcher Ödembereiche, die sich mit Erbleichungen zu decken scheinen, ist durch ihre Form und ihre Beziehungen zum Gefäßapparat in der Regel leicht zu erbringen. Man wird dabei auch Krankheitszustände wie Embolien, Sinusthrombosen, Meningitiden usw., also Zustände mit offensichtlichen Kreislaufbehinderungen bevorzugt heranziehen. Färbt man von einem solchen Material die Schnitte kurzer Serien abwechselnd nach der Nissl- und van-Gieson-Methode, so läßt sich leicht erweisen, daß sich die Erbleichungsbereiche frischer Kreislaufschäden und die Ödembezirke gar nicht decken, sondern erstere in der Regel ein gutes Stück über die Ödembereiche hinausgehen und sie allseitig umschließen, wie das in analoger Form auch bei den Blutungsbezirken hämorrhagischer Infarzierungen zu beobachten ist (Abb. 11a und b). Der seröse Erguß bzw. die Blutung erfolgt also in ein bereits durch Hypoxydase geschädigtes Gewebsgebiet. Denn in den Außenbezirken, in denen keine ödematöse Durchtränkung bzw. Blutung nachweisbar ist, kann gewebefremde Flüssigkeit auch die Gewebsschädigung nicht hervorgerufen haben — ein weiterer Beweis, daß die charakteristische Bildgestaltung der frischen Nekrose in der grauen Substanz bei Kreislaufstörungen nur dem Hypoxydasefaktor zuzuschreiben ist. Das bezieht sich nicht nur auf die Nervenzellnekrosen, sondern auch auf die entsprechenden Vorgänge an den drei Gliarten und vielleicht auch am Mesenchym, wenn eben der Sauerstoffmangel von entsprechender Stärke oder Dauer ist.

Damit ist natürlich nicht gesagt, daß die seröse Durchtränkung einflußlos auf die sich anschließenden Vorgänge des Abbaues, der Abräumung und der Defektdeckung bliebe. Wir kennen aus den Untersuchungen von H. SPATZ und H. JACOB die ödematösen Demarkationslinien, die sich schon bald um die Bezirke mehr oder weniger totaler



a



b

Abb. 11a u. b. Aufeinanderfolgende Schnitte der Kurzserie eines Kreislaufschadens (Sinusthrombose) im van-Gieson- und Nisslpräparat. a teils fleckiges, teils konfluierendes Ödem der Großhirnrinde; b die Zellfärbung zeigt, daß die die ganze Bildfläche einnehmende Erbleichung weit über die Ödembereiche hinausreicht.

Gewebsnekrose bilden. Bei den von MARKIEWICZ und CREDÉ beschriebenen Koagulationsnekrosen erfolgt die langsame Resorption des fremdkörperhaft wirkenden nekrotischen Gewebes ausschließlich von einer zirkulären ödematösen Auflockerungszone aus. Möglicherweise ist der Tod aller Gewebsbestandteile einschließlich des Gefäßmesenchyms und das Ausbleiben der ödematösen Gewebsauflockerung die Vorbedingung für die Entstehung einer Koagulationsnekrose. Das würde nur die Notwendigkeit der ödematösen Auflockerung mehr oder weniger totalnekrotischer Gewebekomplexe zu ihrer Verflüssigung und Resorption unterstreichen. Kaum anzuzweifeln ist die große Bedeutung der serösen Durchtränkung für den humoralen Abbau der Zerfallsprodukte bei der JACOBSCHEN Ödemnekrose der Marklager, bei der die gewöhnlichen Vorgänge der Umsetzung in sudanfärbbare Fettkörper und deren Abtransport in Körnchenzellen nur rudimentär zur Entwicklung kommen. Eine geringe oder gar keine Bedeutung scheint der serösen Durchtränkung bei den Abbauvorgängen elektiver Parenchymnekrosen zuzufallen; in der Tat ist sie ja dabei häufig auch gar nicht nachweisbar. Hier gehen Abbau und Organisation in der einfachsten Weise durch Neuronophagien bzw. fettführende Stäbchenzellen mikrogliöser Herkunft vor sich, die sich nur im Bedarfsfalle zu Körnchenzellen in lichter Streuung umwandeln. Der Gewebersatz erfolgt durch die Proliferation ortsständiger Astrocyten (Abb. 3).

Im *Endergebnis* handelt es sich bei den rein hypoxydotischen elektiven Parenchymnekrosen um die Verödung umschriebener Gebiete an Nervenzellen mit einer je nach Grad der Verödung dichten Faser-gliose des geschrumpften und verhärteten Gewebes, ohne daß es zur Bildung von Cysten käme. Sekundäre Myelinisierungen solcher gliotischen Bereiche (Plaques fibromyéliniques, Status marmoratus) werden dabei nicht selten beobachtet. Die typische Ammonshorn-sklerose, die Läppchenatrophien im Kleinhirn, aber auch narbige Schrumpfungen weiter Großhirnrindengebiete unter Bildung von Ulegyrien (BRESLER), auch Pseudomikrogyrien genannt, in denen sich mitunter noch eine auffallend reichliche radiäre Markfaserstrahlung erhalten hat, sind charakteristische Beispiele von Folgen solcher reinen Hypoxydoseschäden leichteren Grades. Bei ihren leichtesten Formen, dem disseminierten Untergang einzelner Ganglienzellen oder Ganglienzellgruppen (Abb. 1) oder auch den laminären und pseudolaminären Nervenzellausfällen, auf die bei der Darstellung der topographischen Situation zurückzukommen sein wird, stellen Faserbildner in lichter Streuung oder auch dichter Anordnung ohne wesentliche Schrumpfung oft das einzige dauerhafte Resultat dar.

Je stärker und umfangreicher die ödematöse Auflockerung des Gewebes ist, um so mehr muß man damit rechnen, daß dies auch in dem

schließlichen Defektbild zum Ausdruck kommt, sei es allein oder in Gemeinschaft mit hypoxydotischen Effekten. Kommt es bei akutem Ödem der Marklager zu einem annähernd reaktionslosen Zerfließen größerer Markterritorien, so wird niemals soviel Material vorhanden sein, um den Defekt vollständig zu decken; mehr oder weniger große, von faserig gliösem Gewebe begrenzte Cysten bzw. ein grobporig-schwammiges, gliöses Narbengewebe, wie es von HALLERVORDEN beschrieben worden ist, müssen die Folge sein. Weniger schwere Zustände, insbesondere über längere Zeit anhaltende seröse Durchtränkungen der Marklager, wie wir sie wiederholt gesehen haben, führen neben einer teilweisen Entmarkung zu gliös-faseriger Hyperplasie in den betreffenden Teilen, die mehr oder weniger die spongiöse Struktur des Ödems aufweisen. Vielleicht können aber auch dichtere Gliosen sich entwickeln, wenn im Gehirn Raum für Vorgänge ist, die dem indurativen Ödem anderer Körperorgane entsprechen (HALLERVORDEN). Weiße und graue Substanz werden sich aber schon wegen des sehr verschiedenen Ausmaßes des Gewebsunterganges nicht gleich verhalten. Außerdem ist zu beachten, daß in letzterer bei länger dauerndem Ödem regressive Vorgänge an den Astrocyten in Gestalt der nackten Gliakerne ALZHEIMERS Platz greifen können und damit eine dichtere Faserbildung unter Umständen in Frage gestellt ist. Die kleinen perivascularären Flüssigkeitsaustritte, welche im Großhirnmark umschriebene, um die Gefäße gelegene Gewebsauflockerungen mit teilweisem Markschwund hinterlassen und im Striatum wahrscheinlich zu dem bei Arteriosklerose geläufigen Bild des sog. *Etat criblé* führen, sind des öfteren in der Literatur unter anderem von ZÜLCH beschrieben und abgebildet worden. Neuerdings ist von H. JACOB an Hand gleichartiger Bilder auch auf die Hyperplasie des Gefäßbindegewebes als Folge chronisch-rezidivierenden Ödems hingewiesen worden.

Wie in den weißen Substanzen sind die Folgezustände höhergradiger ödematöser Durchtränkung auch im Grau durch eine mehr oder weniger feinporöse Struktur der kernarmen faserigen Gliaformationen gekennzeichnet. Wahrscheinlich können sich kurzdauernde und geringgradige Ödeme auch spurlos zurückbilden, allenfalls eine geringe Vermehrung von gliösen Faserbildnern zurücklassen.

Auf die *Genese* des ursprünglichen Ödems wird auch noch in solchen Fällen neben seinem Ausbreitungsbereich die Gesamtqualität des morphologischen Bildes Hinweise geben können. Beschränkungen auf die weiße Substanz legen von vornherein den Verdacht auf primäre Gefäßwandschäden aus toxischen oder infektiös-entzündlichen Ursachen nahe (ZÜLCH). Dazu mögen in den zentralen Markpartien und vielleicht auch im Stammgangliengebiet venöse Abflußstörungen kommen (HALLERVORDEN); besonders zirkumvenöse Verödungen, die man

in der weißen Substanz nicht selten beobachtet, deuten auf sie hin. Bleiben in den grauen Substanzen die Nervenzellen innerhalb narbig-spongioser Auflockerungsbezirke erhalten, wie beispielsweise die Purkinjezellen in Abb. 12, die ein altes Ödem in der Umgebung einer langsam wachsenden Kleinhirngeschwulst darstellt, so kann man schon daraus auf das Fehlen hypoxydotischer Faktoren schließen. Herrscht aber in den beteiligten grauen Substanzen eine ausgesprochene Nervenzellverödung vor, so kann nach den obigen Darlegungen nicht mehr

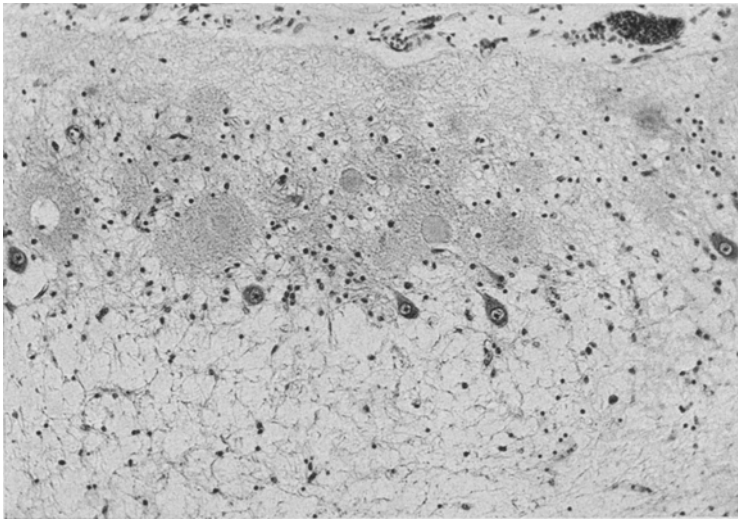


Abb. 12. Erhaltenbleiben der Purkinjezellen in einem narbig-spongiosen Ödemrest bei einer langsam wachsenden Geschwulst im Kleinhirnrinde (reine Ödemveränderung) (van-Gieson-Präparat).

an der hämodynamischen Genese und dem Primat der hypoxydotischen Schäden gezweifelt werden, denen sich die Ödemwirkungen wenigstens in den grauen Substanzen nur bildmodifizierend angegliedert haben. Dies gilt für die pathogenetische Analyse der Sklerosen und Gliosen des zentralnervösen Gewebes allenfalls auch dann noch, wenn sie eine teilweise kleincystische Durchsetzung zeigen. Bei den großen Erweichungscysten wäre es in dem hier gezogenen Rahmen kaum mehr sinnvoll, nach dem Anteil der beiden pathogenetischen Komponenten zu fragen.

Bei unserer Darstellung bleibender Veränderungen am Gewebe nach seröser Durchtränkung sind wir davon ausgegangen, daß die gewebefremde Flüssigkeit eiweißarm und mikroskopisch nicht anschaulich ist, wie es bei ausgedehnten nicht entzündlichen Ödemen gewöhnlich der Fall ist. Das dabei entworfene Bild ändert sich nun nicht

unerheblich, sobald die das Gewebe infiltrierende Flüssigkeit durch die Fixierung *ausfällbare Eiweißkörper* in einer Menge enthält, daß sie mit den gewöhnlichen panoptischen Methoden färberisch darstellbar werden.

Abgesehen von den entzündlichen, gewöhnlich nur mäßig eiweißreichen Exsudaten bei encephalitischen Prozessen werden hierbei nur in seltenen Fällen größere Gewebsbezirke mehr oder weniger gleichmäßig überschwemmt; vielfach handelt es sich nur um multiple, an

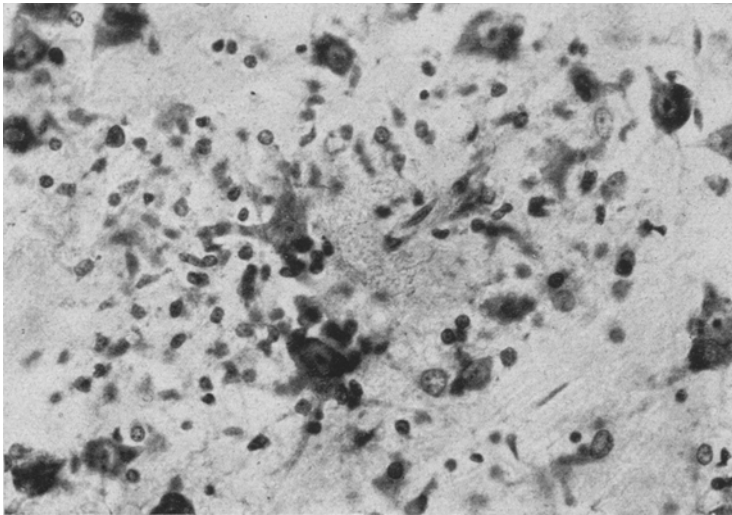


Abb. 13. Aus einer Capillare austretende plasmatische Flüssigkeit großer Ausfällungsdichte in Gefäßnähe mit erhaltenen Ganglienzellen innerhalb der glösen Reaktion des Infiltrationsbereiches. Luische Meningitis (Nissipräparat).

einzelne kleine Gefäße gebundene Austritte plasmatischer Massen, bei denen Ausfällungen von Eiweißkörpern in großer Dichte nur in Gefäßnähe nachweisbar sind. Wir sehen sie neben Ringblutungen z. B. bei Salvarsanintoxikation. Solange diese Dichte einen gewissen Grad nicht überschreitet, halten sich dabei in den grauen Substanzen die im Ausfällungsbezirk liegenden Nervenzellen auffallend lang in gutem Zustande; jedenfalls vermißt man an ihnen die bekannten Bilder der Zellnekrose (ischämische und homogenisierende bzw. schwere Zellveränderung), selbst wenn sie bereits in eine lebhafte glöse oder glösmesenchymale Reaktionszone einbezogen worden sind (Abb. 13).

Bei manchen Encephalitiden, z. B. bei den Trypanosomenerkrankungen, kann man in umschriebenen Gebieten ganze plasmatische Seenbildungen mit *stärkerer Dehiszenz* des Gewebes und mäßiger färberischer Dichte des Exsudates beobachten. Hiervon bleiben nun allerdings auch die Nervenzellen nicht unberührt; man hat den Eindruck, daß ihre Schädigung wesentlich schneller erfolgt

als in eiweißarmen Transsudaten. Da hierbei jedoch eine unmittelbar mit dem Erreger in Zusammenhang stehende Beeinflussung in Rechnung zu stellen ist, wird man zur Gewinnung eines Maßstabes für ihre Empfindlichkeit in abnorm eiweißreichem Milieu besser übersichtlichere Verhältnisse mit umschriebenen Exsudaten bei einfachen Gefäßwandschäden heranziehen, etwa Salvarsan-intoxikationen, echte urämische Zustände, Insulinschäden oder andere „toxische“ Bedingungen.

Wenn es in einem eiweißreichen Milieu zu *Veränderungen an den Nervenzellen* kommt, so sind sie anderer Art, und zwar tritt bei zunächst noch gut erhaltenem etwas geblähtem Kern unter Verschwinden des Tigroids eine im Nisslpräparat opake Färbung und Quellung des Zellplasmas ein, die zu keulenförmiger Verdickung und schließlich zum Verlust der Fortsätze (Dendrolyse) führt (Abbildung 14 *a—e*). Den weiteren Verlauf des Zellunterganges veranschaulicht die Abbildung. Auf ihr ist ersichtlich, daß der regressive Ganglienzellprozeß auch mit dem Bilde der primären Reizung beginnen und wie im anderen Falle mit vakuoligem Plasmazerfall, Kernschrumpfung, Hyperchromatose und schließlich Rhexis enden kann (Abb. 14 *f—h*). Jeden-

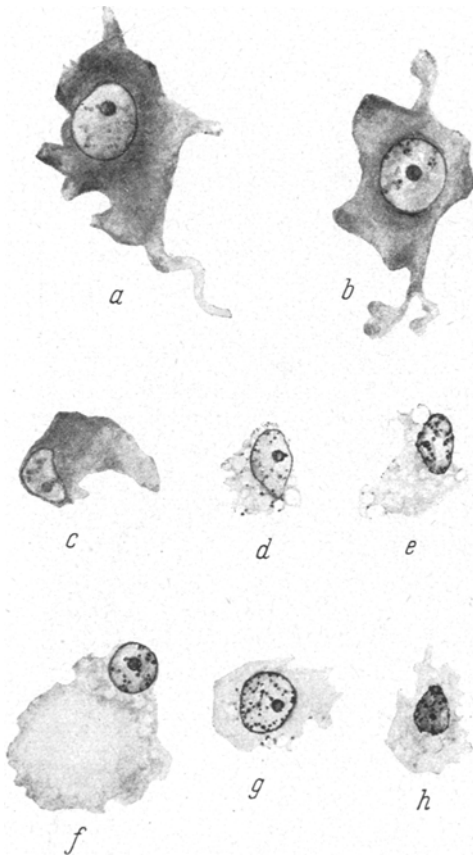


Abb. 14 *a—h*. Nervenzelldegenerationsformen (*a—e*) und (*f—h*) in Gebieten plasmatischer Infiltration (Zeichnung nach Nisslpräparat) (s. Text).

falls hat man es mit einem wesentlich langsamer ablaufenden Vorgang zu tun als bei den Nekrosen. Dieses Schicksal scheint den Nervenzellen nicht zwangsläufig beschieden zu sein, denn man findet sie beispielsweise gar nicht selten morphologisch intakt inmitten von Bezirken, in denen eine dichte Streuung von Blutpigment darauf hinweist, daß sie ehemals in diapedetischen Blutungsbereichen gelegen haben, also auch der Einwirkung des Blutplasmas ausgesetzt gewesen sind. Sicher spielt dabei auch die *Quantität* der gewebsfremden Flüssigkeit eine

maßgebliche Rolle. Auf die Frage der Behinderung der Gewebsatmung durch eiweißreiche Exsudate, also eine sekundäre Hypoxydase, werden wir noch zurückkommen. Wie beim gewöhnlichen Ödem erweisen sich auch im eiweißreichen Milieu die *Markscheiden als der hinfälligere Teil*, wie auf Abb. 15 erkennbar ist.

Das Merkwürdigste an solchen Befunden ist immer wieder die sehr *lebhaft interstitielle Reaktion* im Exsudatbereich, die mit steigendem

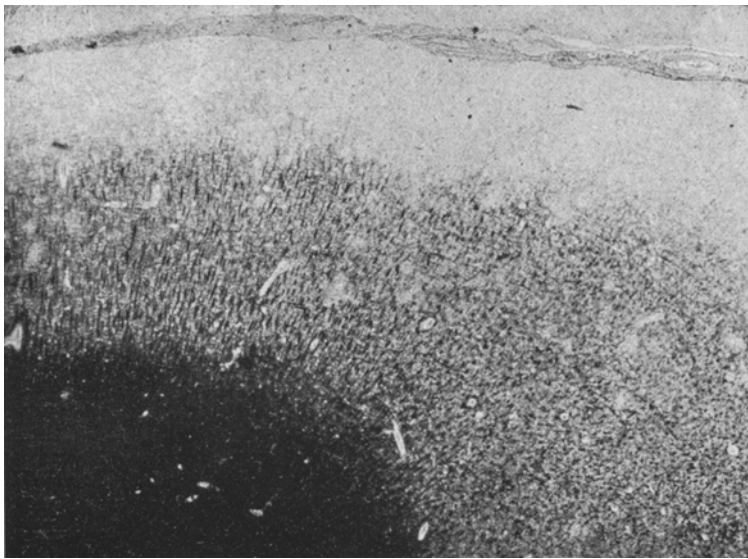
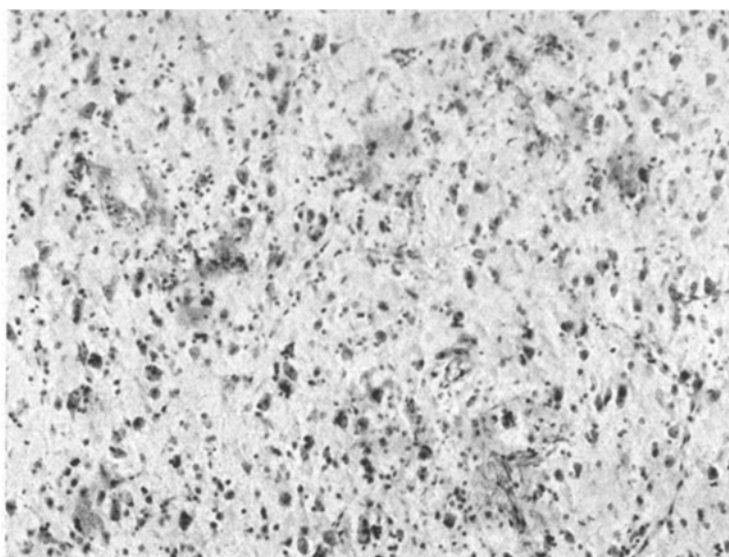
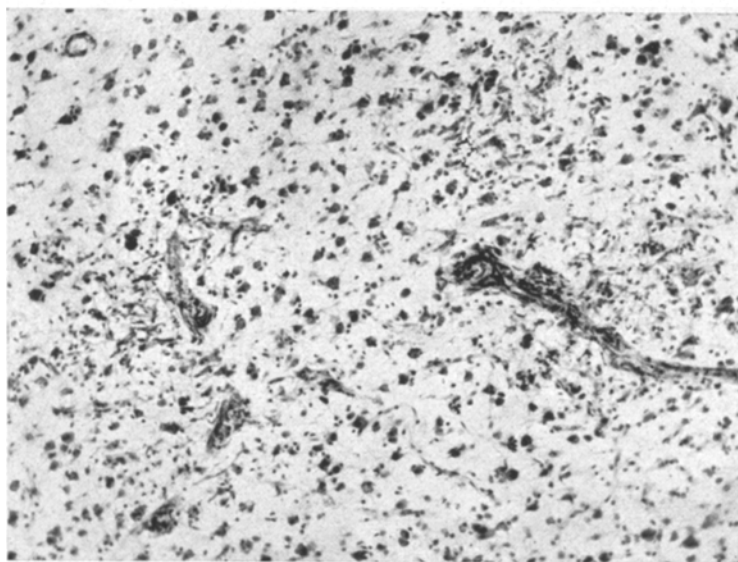


Abb. 15. Zahlreiche Plasmaaustritte aus kleinen Rindengefäßen bei Salvarsanintoxikation. Zerstörung der Markscheiden im Infiltrationsbereich. (Färbung nach SCHRÖDER.)

Eiweißgehalt zunimmt und schließlich neben der Glia auch das Mesenchym der Gefäße beteiligt (Abb. 16a und b). Sie findet im Vergleich mit den uns geläufigen Bildern der Resorption und Organisation in dem nachweisbar geringen Gewebsuntergang keine hinreichende Erklärung. Wir kennen diese eigenartigen histologischen Komplexe und die Rätsel, die sie uns aufgeben bereits von der *WERNICKESchen Polioencephalitis* und der *WILSONschen Krankheit* her, und wir hatten sie gelegentlich auch bei anderen Krankheitszuständen wiedergefunden, ohne uns über ihr Zustandekommen immer Rechenschaft geben zu können, z. B. in der Rinde thiophenvergifteter Hunde, bei einem Todesfall nach Insulinschockbehandlung (HEMPFEL) usw. Auf sie ist unter anderem auch von A. MEYER bei seinen CO-Tieren wiederholt hingewiesen worden. Mir scheint, daß sich dieser feststehende histopathologische Komplex mit großer Regelmäßigkeit an plasmatische Infiltrationen des nervösen Gewebes anschließt. In der Tat haben wir in mehreren



a



b

Abb. 16a u. b. Dieselben Befunde wie in Abb. 15. a Die van-Gieson-Färbung zeigt den ausgefallten Teil der ausgetretenen plasmatischen Substanz; b intensive, gliösmesenchymale Reaktion bei geringer Schädigung des Ganglienzellbestandes im Infiltrationsbereich (Nisslpräparat).

daraufhin nachuntersuchten Fällen von Polioencephalitis Wernicke mit der van-Gieson-Methode eiweißreiche Exsudatmassen nachweisen können, die teilweise noch an einzelne Gefäße gebunden, z. T. aber schon diffus ins Gewebe abgeflossen sind (Abb. 17). Und auch bei der WILSONschen Krankheit ist in den nicht zu späten Stadien Exsudat in den betroffenen Hirnteilen histologisch nachweisbar und von KOWNOWALOW beschrieben worden.

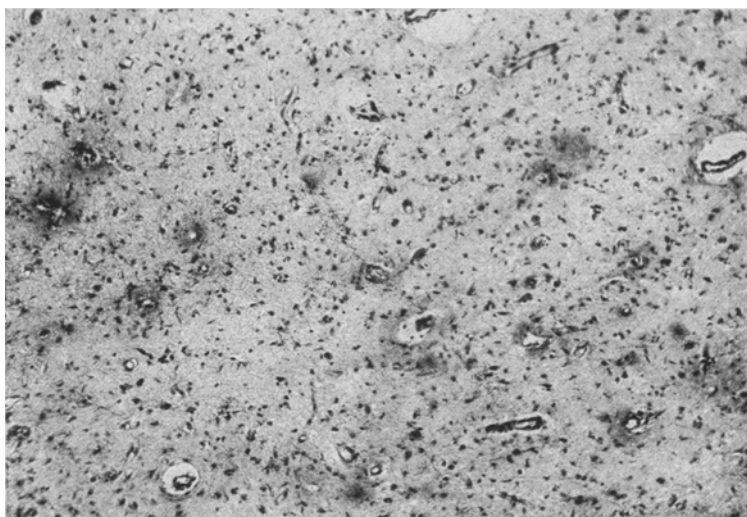
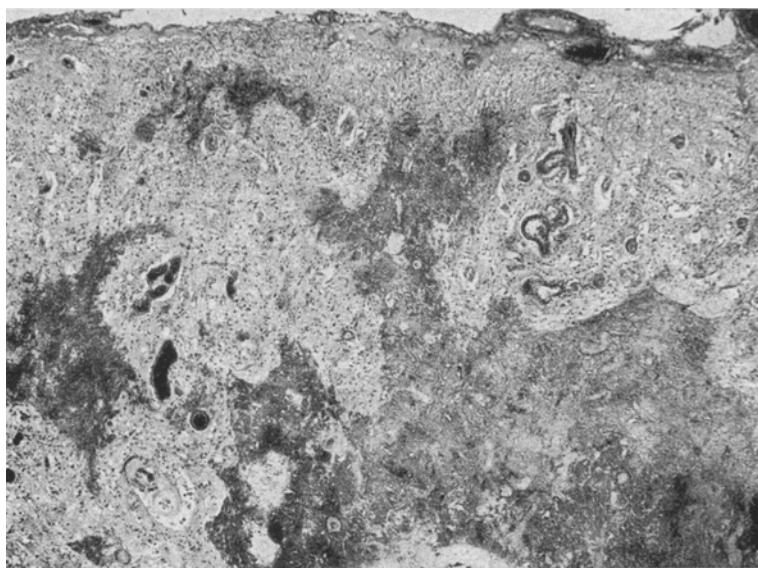


Abb. 17. Zahlreiche Plasmaaustritte aus kleinen Gefäßen im Erkrankungsbereich des Höhlengraus bei Polioencephalitis (WERNICKE) nach HCl-Vergiftung. (Färbung nach VAN GIESON.)

Die Gefäße, aus denen die plasmatischen Massen austreten, zeigen nach Art und Grad verschiedene Veränderungen. Bei den kleinen umschriebenen Plasmaaustritten aus *Präcapillaren* erwecken die Endothelzellen oft lediglich den Eindruck einer geringen Schwellung; aber auch das Gefäßrohr als Ganzes kann bei verschwommener Zeichnung des Grundhäutchens ein verquollenes Aussehen haben. An *kleinen Arterien* findet man das Endothel öfter abgehoben, lückenhaft, die *Elastica* stellenweise oder auch im ganzen Umfang zerflossen, die Muskulatur sektorförmig geschwunden, das adventitielle Bindegewebe aufgequollen und beide mit einer fibrinoiden Substanz imbibiert, die nach innen bisweilen polypös ins Gefäßrohr hineinragt und nach außen den Gefäßbereich überschreitend in das umgebende Gewebe verfließt. Während sie in Gefäßnähe im Mallory- und Azanpräparat noch leuchtend rot erscheint, schlägt die Färbung unter Auflockerung der Dichte gewebswärts schnell in tiefdunkles Blau um. Gefäßveränderungen und Durchtritt plasmatischer Substanzen vollziehen sich ganz im

Sinne des Vorganges, den SCHÜRMANN und MACMAHON bei maligner Nephrosklerose beschrieben und unter dem Begriff „Dysorie“ zusammengefaßt haben. In monströser Form findet sich beides bei den Röntgenspätschäden des Gehirns, die seinerzeit von mir, MARKIEWICZ und HSÜ dargestellt worden sind. Die damals in manchem noch unklare Sachlage hat durch die neueren hier ausgeführten Untersuchungen eine weitere Aufhellung erfahren. Ich bringe hierzu 2 Abbildungen von Präparaten des Falles von Röntgenspätschädigung beim Menschen von MARKIEWICZ, auf welchen (Abb. 18a) die große Ausdehnung und Dichte zusammenhängender plasmatischer Massen in der Hirnrinde sichtbar ist, die in diesem Falle auch reichlich fädiges Fibrin enthalten. Abb. 18b von einem entsprechenden Nissl-Präparat zeigt, daß in den von ihnen befloßen Gebieten von den ortsständigen cellulären Gewebsbestandteilen nichts mehr zur Darstellung kommt. Im Gegensatz zu den eiweißarmen Ödemen, welche den Sauerstoffaustausch nur wenig behindern, muß nach den Befunden angenommen werden, daß plasmatische Gewebsinfiltrationen die Gewebsatmung mit steigendem Eiweißgehalt und wachsender Dichte allmählich zum Erliegen bringen und damit schließlich jedes Zelleben auslöschen können. Es handelt sich hier demnach um eine *sekundäre Hypoxydose*, eine Erstickung der mit selbständigen Oxydationsprozessen ausgestatteten Gewebelemente, die im Falle der Röntgenspätschäden durch die Ummauerung mit spontan gerinnendem, indiffusiblem Material besonders augenfällig wird. Gewisse Ähnlichkeiten, die dadurch mit primär hypoxydotischen Gewebsbildern entstehen, können nur ganz entfernt sein, da hier der morphologische Komplex ganz von den schon in vivo geronnenen Exsudatmassen beherrscht wird, die sich fremdkörperartig in das ursprüngliche Gewebe einlagern, überdies der Ganglienzellschwund entgegen den Befunden beim hämodynamischen Ödem auf den Exsudatbereich beschränkt ist.

Es würde das Ziel dieser hauptsächlich der pathogenetischen Analyse histologischer Tatbestände gewidmeten Untersuchung überschreiten, Erörterungen über einen den Permeabilitätsveränderungen im Gehirn gemeinsam pathogenetischen Faktor anzustellen. Wir beschränken uns darauf, auf die Verschiedenheit der ätiologischen Momente hinzuweisen, die wenigstens zum Teil als „toxisch“ anzusprechen sind. Hypoxydotische Zustände generell verantwortlich zu machen, scheint uns nicht angängig, nachdem außerhalb der hämodynamischen Vorgänge das doch recht empfindliche nervöse Parenchym alle Anzeichen einer primären Sauerstoffmangelschädigung dabei vermissen läßt. Die Beweisführung, die BÜCHNER auf Grund der Veränderungen an den Parenchymzellen bei entsprechenden Zuständen an der Leber versucht, findet mangels entsprechender Veränderungen an den Nervenzellen durch die Befunde im Zentralnervensystem keine Stütze. Man könnte hier eher daran denken, daß gewisse toxische Noxen, die ins Hirngewebe keinen Zutritt haben, die Oxydationsenzyme der Endothelien schädigen und sie dadurch funktionsuntüchtig machen. Einen Untergang der Endothelien würden aber auch diese Vorgänge nicht notwendig bedingen, was



a



b

Abb. 18 a u. b. Ausgedehnte plasmatische Gewebsinfiltration als Spätfolge von Röntgenbestrahlung. a Ausbreitungsweise der spontan gerinnenden nach VAN GIESON dunkel gefärbten plasmatischen Substanzen. b Untergang aller zelligen Elemente im Infiltrationsbereich (Nisslpräparat).

wir mit vielen unserer Befunde unschwer belegen könnten. Wie sollte man sich aber die Dinge unter dem Gesichtswinkel der Hypoxydose bei den Strahlenschäden vorstellen, die erst monate- oder jahrelang nach der Bestrahlung eintreten? Vorläufig scheint die Sachlage noch so, daß der gleiche Effekt der Schrankenstörung doch auf sehr verschiedenem Weg bewirkt werden kann.

Das *schließliche Schicksal* solcher plasmatischen Infiltrationen wird maßgeblich von der Dichte und dem Umfang der Exsudate beeinflusst.



Abb. 19. Perivaskuläre, gliós organisierte Markscheidenausfälle als Restzustand nach multiplen Plasmaaustritten (?) im gyralen Mark; diffuse Aufhellung desselben als Ödemfolge. Heidenhainpräparat von Prof. HALLERVORDEN.

Unser eigenes Material hat uns darüber nicht in jeder Hinsicht volle Klarheit gebracht. Gehen wir von den massiven Befunden bei den *Röntgenspätischäden* aus, so sehen wir, daß die umfangreichen Exsudatmassen, die von anderer Seite wegen ihrer Färbbarkeit mit Kongorot als Amyloid angesprochen waren (FISCHER und HOLFELDER), als feste, fischfleischähnliche Ablagerungen über Jahr und Tag *fremdkörperhaft* im Gewebe liegenbleiben und nur an ihren Rändern, bzw. Spalten sehr zögernd erfolgende Resorptionsvorgänge mit Vordringen von Abraumzellen zeigen. Wesentlich für den ganzen Ablauf ist es, daß die *Gerinnung bereits intra vitam* erfolgt. Ihr Gehalt an fädigem Fibrin ist auch noch in späten Stadien leicht nachweisbar. Während sich an den Exsudatmassen wenig verändert, tritt im umgebenden Gewebe eine gewisse Abkapselung durch eine kernarme, meist nur

mäßig faserreiche Gliareaktion ein. Die *kleinen, gefäßgebundenen Plasmaaustritte* mit den deutlichen Zeichen der Gerinnung, wie sie in den Abb. 13 und 15—17 dargestellt sind, werden das gleiche Schicksal erleiden wie die Ring- oder Kugelschalenblutungen mit ihren Gerinnungszentren, mit denen man sie häufig gemeinsam (Salvarsanschäden) und oft selbst im gleichen Präparat vorfindet. Anscheinend können sie lediglich eine Gefäßfibrose und lokale perivaskuläre Gliose mit

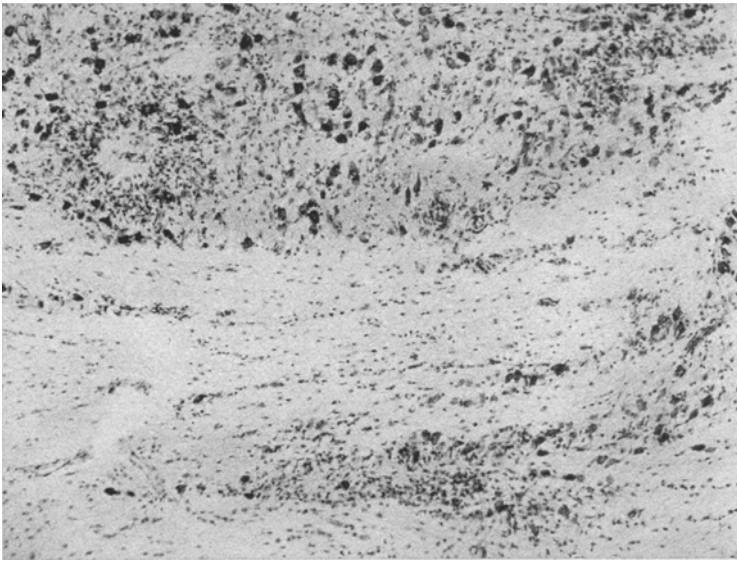


Abb. 20. Bildung glioser Herdchen auf der Grundlage von teilweise spontan gerinnenden Plasmaaustritten aus kleinen Gefäßen des Brückenfußes. Urämie (Nisslpräparat).
Relative Resistenz der Nervenzellen in den gliösen Herdchen.

entsprechendem Parenchymschwund hinterlassen. Befunde, wie sie in Abb. 19 im Markscheidenbild gebracht sind, deuten nach den Gefäßbeziehungen der Ausfälle und nach ihrer Form und scharfen Begrenzung darauf hin, daß hier ehemals dichtere plasmatische Exsudate bestanden haben, während die mehr diffuse Aufhellung der weiteren Umgebung mit den Restzuständen nach einfachem Ödem übereinstimmt. Auch bei kleinen perivaskulären Plasmaaustritten weist der dichte, kugelschalenartige Gliazellwall und dessen langsames Vordringen nach innen auf die schwere Resorbierbarkeit des abgelagerten Materials hin (Abb. 20). Bei den in *primären Entzündungskomplexen auftretenden flüssigen Exsudaten*, wie wir sie besonders hochgradig und unverhältnismäßig eiweißreich bei afrikanischer Schlafkrankheit gesehen haben, sind die proliferativen gegenüber den degenerativen Vorgängen am Interstitium noch vorherrschend. Die Gewebsatmung

ist hier offenbar noch nicht in einem Grad beeinträchtigt, der den Bestand der interstitiellen Elemente in Frage stellte, möglicherweise aber für die Nervenzellen bereits verhängnisvoll wird. Eine verhältnismäßig leichte Resorptionsfähigkeit entzündlicher Exsudate kann nach den bekannten Ausgängen encephalitischer Prozesse generell kaum bezweifelt werden. Das ganze Bild nähert sich damit bei den nicht-eitrigen encephalitischen Prozessen dem des einfachen Ödems, abgesehen natürlich von den zelligen Infiltraten am Mesenchym. In der Tat finden wir als Endeffekt häufig eine unverhältnismäßig dichte, diffus faserige Gliose im ehemaligen Ausbreitungsbereich des entzündlichen Exsudats, wobei nicht selten die Geringfügigkeit des Parenchymverlustes überrascht. Eine eventuell spongiöse Struktur wird bei diesen Exsudaten mehr von der Menge als von der Beschaffenheit der ausgetretenen Flüssigkeit abhängen.

Unter dem Gesichtswinkel der hier dargestellten allgemeinen pathologischen Verhaltensweisen drängt sich die Frage nach dem Bild der heute viel diskutierten *serösen Entzündung* (RÖSSLE, EPPINGER) im Zentralnervensystem auf. Dadurch, daß das Problem der allergischen Reaktionen in die Genese mancher zentralnervösen Erkrankungen hineingetragen wurde (PETTE), würde seine exakte morphologische Umschreibung erhöhte Bedeutung erlangen. Von EPPINGER ist die seröse Entzündung als eine Albuminurie ins Gewebe charakterisiert worden. Danach könnten die einfachen eiweißarmen Transsudationen unberücksichtigt bleiben, ebenso wie die spontan gerinnenden Exsudate, wie wir sie bei den Röntgenschäden finden, nicht in Frage kommen. Es wäre ein Exsudat zu fordern, dessen Eiweißgehalt wenigstens nicht geringer sein sollte, als in den Exsudationen bei den gewöhnlichen infektiösen Phänomenen. Nach den oben zitierten Worten EPPINGERS wäre die untere Grenze wohl sogar noch höher zu setzen, so daß wir wie bei der WERNICKESchen Polioencephalitis und der WILSONschen Krankheit mit der morphologischen Darstellbarkeit des Exsudates rechnen dürften. Dabei wäre auf Grund der obigen Darlegungen als Antwort des Gewebes eine Frühschädigung der markhaltigen Strukturen und der Oligodendroglia und eine den reparativen Bedarf überschießende proliferative Reaktion der Makro- und Mikroglia zu erwarten, an der je nach dem Eiweißgehalt des Exsudates auch das Gefäßmesenchym teilnimmt. Demgegenüber würde eine Schädigung der nervösen Zellen erst relativ spät eintreten, sich jedenfalls in mäßigen Grenzen halten und sich wahrscheinlich in einem der oben geschilderten regressiven Verläufe (s. Abb. 14) abspielen. Schließlich wäre auch mit nachweisbaren Gefäßwandschäden zu rechnen. Solche Vorgänge können bei den parainfektiösen Encephalitiden in vieler Hinsicht als verwirklicht gelten. Das Bild variiert begreiflicherweise je nach seiner

Lokalisation in der weißen oder grauen Substanz, schon weil in ersterer die Zerfallsvorgänge schneller eintreten und ein viel höheres Ausmaß zu erreichen pflegen. Weniger zwanglos würde sich das Bild der multiplen Sklerose einfügen, worauf erst kürzlich von HALLERVORDEN hingewiesen wurde, wenngleich auch bei ihr transsudativ-exsudative Vorgänge am Gesamtbild teilhaben. Da Eiweißgehalt und Ausbreitung des Exsudates, ferner das Auftreten in der grauen oder weißen Substanz das Bild beeinflussen und der morphologische Komplex je nach dem Stadium, in dem er angetroffen wird, recht verschieden aussehen kann, scheint mir das Bild der serösen Entzündung im Zentralnervensystem in seinem ganzen Ablauf noch nicht so fest umrissen dazustehen, wie von mancher Seite angenommen wird. Wenn es sich von den gewöhnlichen entzündlichen Reaktionen unter gewissen Umständen auch nur durch das Fehlen oder Zurücktreten der mesodermalen zelligen Infiltrate unterscheiden wird, so muß doch damit gerechnet werden, daß noch histologische Komplexe mit einzubeziehen sind, wie sie bei der WERNICKESchen Polioencephalitis superior verwirklicht sind, also neben gliösen auch mesenchymale Proliferationen im Bild vertreten sind. Vom Morphologischen allein auf die Wirksamkeit allergischer Vorgänge zurückzuschließen, hieße freilich die morphologischen Kompetenzen überschreiten.

Wir wenden uns von unseren Ergebnissen aus noch kurz einigen morphologischen Phänomenen zu, welche uns im Bild bestimmter Krankheiten immer wieder als charakteristische, genetisch nicht ohne weiteres verständliche Befunde entgegentreten. Da sehen wir z. B. im Bild der *metastatisch-eitrigen Encephalitis* die metastatischen Herdchen einmal als zahlreiche miliare Absceßchen auftreten, ein anderes Mal unter anscheinend gleichen Bedingungen ausschließlich als perivaskuläre gliöse Herdchen, und im dritten Fall finden wir Absceßchen und gliöse Herdchen nebeneinander. Es war bisher nicht leicht, sich eine Vorstellung zu machen, wieso es zu diesem wechselnden Bild kommt, und was es zu bedeuten hat; ich glaube, unsere Untersuchungen ermöglichen es, hier einen Schritt weiterzukommen. Eine lokale Gefäßwandschädigung, die dem Eitererreger den Durchtritt ins Hirngewebe gestattet, liegt bei den Absceßchen klar auf der Hand. Für die gliösen Herdchen erlauben unsere Untersuchungen die Annahme, daß es auf Grund eines leichteren lokalen Gefäßwandschadens — abhängig vielleicht von der Virulenz des Erregers — zwar nicht zum Austritt corpusculärer Elemente, aber doch von kleinen Quantitäten einer eiweißreichen Flüssigkeit kommt, auf die nun als Antwort des umgebenden Hirngewebes die von uns oben beschriebene knötchenförmige gliöse Reaktion erfolgt. Es ist uns ferner nicht zweifelhaft, daß die Bildung der gliösen Knötchen bei den zentralen Veränderungen des *Fleckfiebers*

in grundsätzlich der gleichen Weise vor sich geht. Hier ist ja schon vor langer Zeit auf Wandveränderungen an den kleinen Herdgefäßen hingewiesen worden (FRÄNKEL, HERZOG u. a.). Sie sind neuerdings von HALLERVORDEN unter Hinweis auf ihren lokalen Zusammenhang mit der Herdchenbildung bestätigt worden. Sicher sind solche Vorgänge auch bei noch anderen Encephalitiden mit perivaskulären gliösen Reaktionen in Betracht zu ziehen, und sie gelten auch bei toxischen (allergischen?) Zuständen z. B. bei der *Salvarsanschädigung des Gehirns*, bei der es neben Blutungen zur Ausbildung perivaskulärer gliöser Herde kommt. Es hängt dabei von dem Eiweißreichtum ab, bzw. von der spontanen Gerinnbarkeit des aus Präcapillaren austretenden Plasmas, welches Bild entsteht: das geschlossene zelllichte Herdchen bei fehlender Gerinnung oder die kranz- bzw. kugelschalenförmige, palisadenartige Gliazellwucherung um ein „nekrotisches“ Zentrum im anderen Fall, jenes charakteristische Phänomen also, das beispielsweise den von DÜRCK bei *Malaria* beschriebenen Gänseblümchenherden entspricht, aber auch bei mancherlei anderen Krankheitszuständen gefunden werden kann (s. Abb. 20). Es scheint in der Hauptsache auf den Grad, bzw. die fortdauernde Wirkung der Noxe anzukommen, ob sich an seine Entstehung sekundär noch die Bildung einer Blutschale vom proximalen Gefäßabschnitt aus um das Ganze anschließt und damit das Vollbild der typischen Kugelschalenblutung in Erscheinung tritt (BROMAN).

Für den Neuropathologen waren es von jeher zwei weitere Krankheiten, die ihm durch ihre in großen Zügen qualitativ ähnlichen Befunde im Zentralnervensystem Rätsel aufgaben: die *Polioencephalitis superior Wernicke* und die *hepatolenticuläre Degeneration von WESTPHAL-STRÜMPPELL-WILSON*. Das daran Auffällige und schwer Erklärliche ist kurz gesagt die Diskrepanz zwischen der relativ geringen Parenchymschädigung und der exzessiven gliösen oder gliös-mesenchymalen Proliferation, in deren Bereich man die Nervenzellen häufig noch fast vollzählig und oft auch relativ gut erhalten vorfinden kann. Als rein reparativ kann die gliös-mesenchymale Reaktion demnach nicht aufgefaßt werden. Bei unseren Untersuchungen gelang es uns, bei der WERNICKESchen Krankheit ein morphologisch darstellbares Exsudat im panoptischen Präparat in mehreren Fällen nachzuweisen (Abb. 17) und daran durch Vergleich mit den geweblichen Reaktionen bei dysorischen Krankheitszuständen wahrscheinlich zu machen, daß das eiweißreiche Exsudat der ausschlaggebende Faktor für die exzessiven proliferativen Vorgänge ist, welche morphologisch die Bildqualität bestimmen. Daß gleiche Faktoren auch bei der WILSONschen Krankheit wirksam sind, darauf weist die gleiche Eigenartigkeit im Befund hin. In neueren Untersuchungen ist denn auch von KONOWALOW und nach

ihm von EICKE der Durchtränkung des Gewebes mit einer mehr oder weniger eiweißreichen Flüssigkeit für die formale Genese der Veränderungen hohe Bedeutung zugesprochen worden, wobei allerdings das Schwergewicht auf die spongiöse Beschaffenheit des Gewebes gelegt worden ist. Durch die von uns angestrebte Bildung einer breiteren Basis verstehen wir formalgenetisch damit auch die qualitativ gleichartigen Befunde, die sporadisch unter ganz anderen Krankheitskonstellationen auftreten, die z. B. im Experiment von A. MEYER bei Kohlenoxydvergiftung, von SCHOLZ bei Thiophenvergiftung, von J. HEMPEL bei einem Todesfall nach Insulinschockbehandlung beobachtet worden sind¹. Gewisse Abweichungen und Besonderheiten in den histologischen Befunden, wie beispielsweise die Entstehung bestimmter regressiver Gliazellformen, der nackten Gliakerne ALZHEIMERS, etwa bei der WILSONschen Krankheit, haben ihre Ursache vielleicht in der längeren Verlaufsdauer ihrer Erkrankung gegenüber der stürmischer sich entwickelnden WERNICKESchen Polioencephalitis, bei der solche Merkmale zu fehlen pflegen. Man wird nach den aus dem Morphologischen abgeleiteten pathophysiologischen Verhältnissen bei dieser Krankheit auch geneigt sein, die gelegentlich auftretenden kleinen Blutungen im Prozeßbereich eher lokalen Gefäßschäden zuzuschreiben, als allein in Anlehnung an RICKERSche Gedankengänge zu erklären.

Schließlich noch einige Worte zur *pathogenetischen Analyse alter zur Ruhe gekommenen Prozesse*, welche ja die Anregung zu unserer Untersuchung gaben. Dabei ist zu bedenken, daß bei der Entstehung der *eiweißreichen plasmatischen Gewebsinfiltrationen* Störungen der Hämodynamik sehr oft nur eine untergeordnete Rolle spielen. Bei deren Endstadien wird man ausgesprochen hypoxydotische Veränderungen, die ja bei Kreislaufstörungen immer als erstes und augenfälligstes Syndrom auftreten, vielfach ganz vermissen. Je nach dem Eiweißgehalt und der Quantität der ausgetretenen Flüssigkeit muß das Gewebsbild natürlich eine gewisse Variationsbreite besitzen. Die lange Persistenz der Nervenzellen, das Fehlen ihrer charakteristischen Nekroseformen und ihr wenn auch nicht selten numerisch vermindertes Erhaltenbleiben in alten narbig-spongiösen Bezirken und selbst in alten Blutungsbereichen weisen unseres Erachtens eindeutig auf das einstige Primat einer lokalen Schrankenstörung hin, die oft genug morphologisch greifbar ist, aber doch nicht unmittelbar sichtbar zu

¹ Die kürzlich veröffentlichten Befunde von F. TÖBEL-Würzburg bei experimenteller chronischer Insulinvergiftung bei Hunden konnten hier leider nicht mehr berücksichtigt werden. Die mir vom Verf. lebenswürdigerweise zur Verfügung gestellten Präparate zeigen diese Vorgänge in einem ganz exzessiven Ausmaß und versprechen, die dahinter stehenden pathophysiologischen Vorgänge weiter zu erhellen.

sein braucht. Ist es zur Spontangerinnung von Exsudaten gekommen, so können sie bei größerem Umfang noch nach langer Zeit als fremdkörperhafte, amyloidähnliche Substanzen im Gewebe zu finden sein, wie es beispielsweise bei den Röntgenspätschäden der Fall ist. Kleine perivasale Gerinnungen manifestieren sich später wahrscheinlich in scharf begrenzten perivaskulären Parenchymausfällen mit dichter Gliose und hyperplastischen Vorgängen am Gefäßbindegewebe (Abbildung 19). Ist bei flüssigen Exsudaten die Resorption eingetreten, so weisen in der weißen Substanz mehr oder weniger starke, unscharf begrenzte, oft nur perivasal vorhandene Gewebsauflockerungen mit entsprechendem Markfaserschwund und Gliose, ferner die Bildung weiter perivaskulärer Räume mit fibrotischer Umwandlung der darin liegenden Gefäße auf ihre ehemalige Anwesenheit hin. Während das eiweißarme Ödem zu ungehemmter Ausbreitung neigt, zeigen die morphologisch darstellbaren Exsudate eher eine Beschränkung auf die unmittelbare Nachbarschaft einzelner Gefäße, die auch im Endzustand noch zum Ausdruck kommt. In den grauen Substanzen ist die Sachlage kurz dadurch gekennzeichnet, daß die Parenchymschädigung in den betroffenen Bezirken, insbesondere ein etwaiger mäßiger Nervenzellausfall von hyperplastischen Vorgängen am ekto- und mesodermalen Interstitium, weit über eine Defektdeckung hinaus überflügelt wird (Abb. 16b). Eine Aufklärung ihres schließlichen Schicksals wäre von ausheilenden Fällen WERNICKEScher Polioencephalitis zu erwarten. Wahrscheinlich können kleine, aus gliösen Faserbildnern bestehende Herde im Grau, die von nackten, feinen Mesenchymfibrillen netzartig durchzogen sind, auf diese Weise entstanden sein.

Komplizierter ist die Sachlage, wenn man bei alten narbigen Zuständen, etwa in den Gehirnen von Idioten und Little-Kranken, auf die morphogenetisch maßgebliche Rolle von „Ödem“ bzw. „seröser Durchtränkung“ zurückschließen will (HALLERVORDEN). Es müssen dabei mehrere Eventualitäten in Betracht gezogen werden, will man zu einer klaren Vorstellung kommen. Glaubt man aus dem Gewebsbild und der Defektausdehnung auf ein Ödem als formalgenetisch maßgeblichen Faktor schließen zu können, so muß man sich vergegenwärtigen, welche Auswirkungen eine seröse Durchtränkung bei vorwiegend primärer Schrankenstörung, und eine solche als Folge ausgesprochen hämodynamischer Störungen haben. Die Endzustände müssen ebenso wie die oben geschilderten frischen Gewebsveränderungen *ganz verschieden* aussehen. Zweifellos gibt es narbige Endzustände, wie etwa spongiöse bis grobporige Gliosen in ausgedehnten Teilen der Hemisphärenmarklager mit entsprechendem Faserausfall und vielleicht auch spongiöse Rindenauflockerungen, die schon nach ihrem Aussehen primär-entzündliche oder toxische Gefäßwandschäden

mit entsprechenden Veränderungen der Durchlässigkeit als Ursache sehr wahrscheinlich machen, wo also das Gewebsbild maßgeblich von der Präsenz einer gewebsfremden Flüssigkeit geformt wird. In den grauen Substanzen wird man dabei immer wieder davon überrascht sein, daß mitten in mehr oder weniger spongiös-gliösen Narbengebieten Ganglienzellen in großer Zahl erhalten geblieben sind. So wird man z. B. den Zustand in Abb. 12 mit dem Erhaltenbleiben des hypoxydose-empfindlichen Purkinjesystems inmitten schwerster narbig-spongiöser Gewebsauflockerung meines Erachtens unbedenklich als reinen Ödem-schaden ansprechen können, bei dessen Entstehung ausgesprochene Störungen des Kreislaufs eine durchaus untergeordnete Rolle spielten. Fehlen aber in einem solchen Rindenbereich die Nervenzellen auf dem ganzen Rindenquerschnitt oder im Bereich einer oder mehrerer Schichten vollständig, so ist es nach dem, was wir über die Empfindlichkeit bzw. Resistenz der Ganglienzellen ermitteln konnten, auch wenn keine Gefäßbeziehungen zu entdecken sind, so gut wie sicher, daß es sich um den Effekt einer Hypoxydose handelt, bei dem das Ödem ein hämodynamisches gewesen ist und am Gesamtbild höchstens einen mitgestaltenden Anteil hat. Die mehr oder weniger *totalen Rindenverödungen*, die mit größeren oder kleineren Unterbrechungen oft weite Teile des Hirnmantels bei Idioten und Little-Kranken überziehen, sind nach dem, was wir an frischen Befunden ermitteln konnten, fast ausnahmslos als *hypoxydotische Effekte* im Sinne elektiver Parenchymnekrosen zu betrachten. Qualitativ ist dabei in der dichten Gliose der Rinde häufig keinerlei Anzeichen der Mitwirkung eines Ödems etwa im Sinne einer spongiösen Auflockerung zu erkennen; vielleicht war hierbei niemals eines vorhanden oder es war zu flüchtig, um sich geweblich auszuwirken. Bis zu einem gewissen Grad als Indicator scheint uns auch der Zustand der Markfaserung der Rinde dienen zu können, die in weitgehend verödeten Rindenbezirken oft noch in erstaunlichem Umfang erhalten geblieben ist. Wir wissen, daß sie gegenüber hypoxydotischen Zuständen resistenter ist als die Nervenzellen, in ödematösen Gebieten aber der Schädigung der Ganglienzellen weit voraneilt, ihre Persistenz also gegen eine maßgebliche Rolle des Ödems in der Genese der örtlichen Schäden spricht. Aus den dargelegten Gründen können wir uns auch mit der Auffassung HALLERVORDENS über die Ödemgenese der *laminären Ausfälle* der Hirnrinde nicht befreunden, so einfach ihre Erklärung mit einer verschiedenen Durchlässigkeitsdichte der einzelnen Rindenschichten wäre. Abgesehen davon, daß wir gelegentlich feststellen können, wie ein laminärer Ausfall mit einzelnen kleinen fokalen Herdchen in der gleichen Rindenschicht beginnt oder endet, sehen wir im frischen Zustand alle Merkmale der Hypoxydose, eben z. B. die charakteristischen Nervenzellnekrosen-

und vermissen dabei sehr oft jede Spur einer Gewebsauflockerung. Dementsprechend sind narbig-spongiöse Schichtausfälle keineswegs die Regel oder auch nur besonders häufig. Die meisten alten laminären Ausfälle zeigen keine Spur einer Dehiszenz des Gewebes. Ebenso tragen wir Bedenken, bei der Entwicklung *lobärer Sklerosen* oder gar von *Hemisphärenatrophien* die Ödemgenese in den Vordergrund zu stellen oder gar als allein gültig anzuerkennen. Bei den ersteren handelt es sich durchweg um Zustände mit mehr oder weniger vollständigen Rindenverödungen allerdings unter starker Anteilnahme der zugehörigen Marklager an der Sklerose. Kann man sie in frischem Zustand erfassen, was gelegentlich nach Serien generalisierter Krämpfe gelingt, so ist die Hypoxydase als maßgebliches Moment für die qualitative Bildgestaltung in der Hirnrinde unverkennbar. Daß es dabei örtlich und von Fall zu Fall verschieden auch zu mehr oder weniger ausgesprochener seröser Durchtränkung kommen kann, ist bei der vasculären Genese gerade von Krampfschäden, bei der allgemeine spastische Anämie und hochgradige Stauung abwechseln und dadurch hinsichtlich der Hypoxydase ein Summationseffekt bewirkt wird, nicht weiter verwunderlich. Wir nähern uns der Auffassung HALLERVORDENS insofern, als wir solchen serösen Durchtränkungen an der morphologischen Bildgestaltung eine Mitwirkung, die fallweise erheblich sein kann, durchaus zugestehen. Tatsächlich finden wir die im allgemeinen dichte und zusammenhängende Gliose der Rinde gelegentlich bei lobären Sklerosen hier und dort von kleincystischen Bezirken durchsetzt, die, so weit es sich nicht um die Folgen kleiner Erweichungen handelt, auf lokal stärkere seröse Durchtränkung bezogen werden können. Mehr noch als die grauen scheinen aber die für Ödem schädigungsbereiten Hemisphärenmarklager zu solchen morphologischen Appositionen zu neigen, wenngleich bei der pathogenetischen Analyse einer Fasergliose der Marklager zu bedenken ist, daß einer völligen Rindenverödung ganzer Hirnlappen ausgedehnte sekundär degenerative Vorgänge dort folgen müssen. Was bei den lobären Sklerosen für das Primat der Sauerstoffmangelschäden spricht, scheint uns ebensosehr für die häufig mehr oder weniger schichtförmig erfolgenden Rinden- ausfälle bei den Atrophien ganzer Großhirnhemisphären zu gelten. Spongiöse Zustände spielen bei ihnen, wenn sie überhaupt vorhanden sind, eine ganz untergeordnete Rolle. Bei ihnen lassen sich die Fälle mit progressivem Krankheitsverlauf und paroxysmalen Krankheits- schüben schon aus dem klinischen Blickwinkel kaum mit einer Ödem- genese etwa aus meningitischer Ursache in Einklang bringen.

Ganz allgemein scheint sich sagen zu lassen, daß in den *grauen Substanzen* immer dann, wenn ein Ödem als Folge einer hämodynami- schen Störung aufgetreten ist, der Hypoxydoseschaden das Ausschlag-

gebende für den vorhandenen Defekt ist, und daß die seröse Durchtränkung erst in zweiter Linie besonders durch ihren Einfluß auf die Entwicklung des Narbengewebes (spongiöse Struktur) das Gewebsbild mitgestaltet hat. Bei den Veränderungen in den weißen Substanzen muß man der serösen Durchtränkung bei der hohen Empfindlichkeit myelinhaltiger Strukturen gegen freie gewebss fremde Flüssigkeit allerdings eine sehr viel stärkere Mitwirkung bei der Entstehung des Gewebsschadens zugestehen.

Im ganzen scheint es mir, daß die pathogenetische Analyse narbiger Restzustände durch die Beachtung der obengenannten Gesichtspunkte doch einen Schritt weiter gebracht werden kann, und damit auch vom Morphologischen aus weitere Hinweise auf die ursprünglich wirksam gewesenen Krankheitsvorgänge zu erhalten sind. Wir glauben, daß die im 2. Teil zu behandelnde Topik der Veränderungen und Vulnerabilitätsverhältnisse noch eine weitere Spezialisierung und Sicherung der Situation besonders hinsichtlich des Hypoxydosefaktors erlauben.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Sauerstoffmangel bringt vom Parenchym des Zentralnervensystems an erster Stelle die Nervenzellen zum Erliegen (Nekrose), während Markfasern wesentlich resistenter sind. Leichteste Form hypoxydotischer Gewebsschädigung ist die elektive Parenchymnekrose, die von der disseminierten Nervenzellnekrose bis zur Erbleichung im Nisslpräparat reicht. Ihre Folgezustände sind an Nervenzellen verödete, einfache, gliös-narbige Gewebs- bzw. Organschrumpfungen. Auch der in der bekannten Reihenfolge (Oligo- und Makroglia, Mikroglia, Mesenchym) erfolgende Untergang der interstitiellen Strukturen innerhalb von Kreislaufschäden ist in erster Linie dem Sauerstoffmangel zuzuschreiben, während einem begleitenden Ödem nur bildmodifizierende Wirkung zukommt. Das ergibt sich aus dem Gewebsbild ödematöser Zustände außerhalb hypoxydotischer Verhältnisse, in welchen sich die Nervenzellen als sehr resistent erweisen, während die Markfasern entsprechend ihrer Zerfallsneigung in der weißen Substanz auch im Grau schon frühzeitig Veränderungen zeigen. Unabhängig davon vermehrt sich im Grau die Makroglia wahrscheinlich infolge eines formativen Reizes mit einfach progressiven Formen, während die Mikroglia erst später (Markscheidenzerfall) reagiert. Regressive Erscheinungen an den Nervenzellen zeigen sich selbst in eiweißreicherem Milieu nur zögernd als besondere, langsamer ablaufende Degenerationsformen. Erst mit steigendem Eiweißgehalt leidet die Gewebsatmung, bis sie beispielsweise in spontan gerinnenden, plasmatischen Flüssigkeitsaustritten schließlich ganz aufhört und alles Zelleben im Infiltrationsbereich erlischt (sekundäre Hypoxydose). Circumscrip-

histologisch eben darstellbare plasmatische Flüssigkeitsaustritte pflegen bei relativer Verschonung der Nervenzellen umschriebene gliöse und gliös-mesodermale Reaktionen hervorzurufen (histologischer Typus der WERNICKESchen Polioencephalitis). Pericapilläre Plasmagerinnungen werden durch einen Gliawall eingeschlossen (Typus der Kugelschalenblutungen). Einfache Ödeme im Grau nehmen ihren Ausgang in gliös-spongiöse Narben mit weitgehendem Erhaltenbleiben der Nervenzellen; bei vorwiegend hämodynamisch bedingten Ödemen bestimmt der hypoxydotische Faktor das Bild insofern, als in den ödematösen Auflockerungsbereichen und darüber hinaus die Nervenzellen völlig fehlen. Sehr eiweißreiche, insbesondere spontan gerinnende Plasmaaustritte können bei großer Ausdehnung als fremdkörperhafte amyloidähnliche Massen lange Zeit im Gewebe liegenbleiben, bei geringerem Umfang resorbiert und durch Faserglia ersetzt werden; sie haben eine geringere Ausbreitungstendenz als die eiweißarmen Ödeme. Die gewöhnlichen entzündlichen Ödeme bei Encephalitiden pflegen unter Hinterlassung einer Gliafaservermehrung, die den eigentlichen Parenchymverlust überschießt, resorbiert zu werden.

Die Bedeutung der eben erwähnten Phänomene für den Begriff der serösen Entzündung, für die gliöse Herdchenbildung im histologischen Komplex der metastatisch-eitrigen Encephalitis und des Fleckfiebers und die Genese der gliös-mesenchymalen Reaktionen bei der WERNICKESchen Polioencephalitis und WILSONSchen Krankheit, sowie bei „toxischen“ Zuständen wird besprochen; ferner werden die sich ergebenden Gesichtspunkte für die pathogenetische Analyse alter narbiger Gehirnschäden aufgezeigt.

Literatur.

- ABBOTT, C. N. and B. COURVILLE: Bull. Los Angeles neur. Soc. **3**, 46 (1938). — ALTMANN, H. W. u. H. SCHUBOTHE: Beitr. path. Anat. **107**, H. 1/2 (1942). — ALTSCHUL, R.: Z. Neur. **111**, 442, 464 (1927). — ANTON, G.: Handbuch der pathologischen Anatomie des Nervensystems von FLATAU, JACOBSON, MINOR Bd. I, Berlin 1904. — BODECHTEL, G.: Z. Neur. **117**, 366 (1932). — VAN BOGAERT, L., DALLEMAGNE et WÉGRIA: Arch. internat. Méd. expér. (Belg.) **13**, 385 (1938). — BROMAN, I.: Acta path. et microbiol. scand. (Dän.) Suppl. **42** (1940). — BÜCHNER, F.: Luftf.med. **6** (1942). — Klin. Wschr. **1942**, Nr 33. — BUZZARD, E. F. and J. G. GREENFIELD: New York: Paul B. Hoeber 1922. — CAMERER: Z. Neur. **176** (1943). — CHRISTOMANOS, A. u. W. SCHOLZ: Z. Neur. **144**, 1 (1933). — COURVILLE: Medicine **15**, 129 (1936). — CREDÉ, H.: Z. Neur. **166**, 719 (1939). — DEUTSCH, H.: Jb. Psychiatr. **37**, 237 (1917). — DÜRCK, H.: Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. **29**, 43 (1925). — EICKE, W. J.: Arch. Psychiatr. (D.) **114**, 214 (1941). — EPPINGER, H.: Verh. dtsch. Ges. Kreisl.forsch. 11. Tagg, 1938. — FISCHER, A. W. u. H. HOLFELDER: Dtsch. Z. Chir. **227**, 475 (1930). — GAMPER E. u. G. STIEFLER: Arch. Psychiatr. (D.) **106**, 744 (1936). — CAVALIER, B. v.: Beitr. path. Anat. **109**, 367 (1944). — GILDEA, E. F. and ST. COBB: Arch. Neur. (Am.) **23**, 876 (1930). — GOMEZ, L. and F. H. PIKE: J. exper. Med. (Am.)

11, 257 (1909). — GREENFIELD, J. G.: J. Neur. a. Psychiatr. **1** (1938). — Brain **62**, 2 (1939). — HALLERVORDEN, J.: Psychiatr.-neur. Wschr. **1939**. — Z. Neur. **167**, 527 (1939). — Nervenarzt **16**, 417 (1943). — Dtsch. Mil.arzt **8**, 26 (1943). — HEMPEL, J.: Z. Neur. **173**, 210 (1941). — HILL, L. and F. W. MOTT: Proc. physiol. Soc., Lond. **4** (1906). — HILLER, F.: Z. Neur. **93** (1924). — Hsü and Y. L. CHENG: Brain **61**, 384 (1938). — JABUREK, L.: Arch. Psychiatr. (D.) **104**, 518 (1939). — JACOB, H.: Z. Neur. **167**, 161 (1939); **168**, 382 (1940); **172**, 483 (1941). — Arch. Psychiatr. (D.) **179**, 158 (1948). — KABAT and DENNIS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **58**, 864 (1938). — KONOWALOW, N. W.: Z. Neur. **169**, 220 (1940); **171**, 201, 229 (1941). — MARKIEWICZ, T.: Z. Neur. **152**, 548 (1935); **159** (1937). — MEESSEN, H.: Beitr. path. Anat. **109**, 352 (1944). — MERK, R.: Arch. Psychiatr. (D.) **116**, 111 (1940). — MEYER, A.: Z. Neur. **139**, 422 (1932); **143**, 333 (1933). — MEYER, A. u. W. BLUME: Z. Neur. **149**, 678 (1934). — MOTT, F. W.: Proc. physiol. Soc., Lond. **4** (1906). — NYSTRÖM, G.: Ann. Surg. **92**, 498 (1930). — RÖSSLE, R.: Verh. dtsch. path. Ges. 27. Tagg 1934. — SCHEINKER, I.: Dtsch. Z. Nervenhk. **147**, 247 (1938); **148**, 1 (1938). — SCHOLZ, W.: Klin. Wschr. **1935**, Nr 6. — Mschr. Kinderhk. **75**, 5 (1938). — Z. Neur. **171**, 426 (1941); **176**, 636 (1943). — SCHOLZ, W. and Y. K. Hsü: Arch. Neur. (Am.) **40**, 928 (1938). — SCHÜRMAN u. H. E. MACMAHON: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — SELBACH, H.: Arch. Psychiatr. (D.) **112**, 410 (1940). — SPATZ, H.: Z. Neur. **167**, 301 (1939). — SPIELMEYER, W.: Histopathologie des Nervensystems. Berlin: Springer 1922. — STEEGMANN, A. T.: Arch. Neur. (Am.) **41**, 955 (1939). — STRUGHOLD, H.: Luftf.med. **5**, 66 (1940). — TITRUD, L. A. and W. HAYMAKER: Arch. Neur. (Am.) **57**, 397 (1947). — TÖBEL, F.: Arch. Psychiatr. (D.) **180**, 569 (1948). — TUREEN, L. L.: Arch. Neur. (Am.) **35**, (1936). — VOGT, C. u. O.: J. Psychol. u. Neur. **50** (1942). — WEIMANN, W.: Handbuch der Geisteskrankheiten, herausgeg. von BUMKE-SPIELMEYER, Bd. XI, S. 59. 1930. — WEINBERGER, GIBBON and GIBBON: Arch. Neur. (Am.) **43**, 615, 961 (1940). — WESTPHAL: Dtsch. Arch. klin. Med. **151** (1926). — WUSTMANN, O. u. J. HALLERVORDEN: Dtsch. Z. Chir. **245**, 472 (1935). — YANT, CHORNYAK, SCHRENK, PATTY and SAYERS: Bull. publ. Health **211** (1934). — ZÜLCH, K. J.: Zbl. Neurochir. **5**, Nr 4 (1940). — Virchows Arch. **310**, 1 (1943).

Prof. Dr. W. SCHOLZ, München, Kraepelinstr. 2.