

Probleme der Permeabilitätspathologie im Gehirn*.

Von

ANGEL PENTSCHEW.

(Eingegangen am 15. Dezember 1949.)

Die Hirnpräcapillaren und Capillaren, denen als Sitz der *Blutgehirnschranke* nach SPATZ (1923), MORGENSTERN und BIRJUKOW (1926) und RISER (1929) eine besonders spezialisierte Funktion zukommt, nehmen in vielfacher Hinsicht eine *Sonderstellung* ein. Dies tritt nicht allein unter physiologischen, sondern auch unter *pathologischen* Bedingungen in Erscheinung. Vor allem erweisen sie sich hinsichtlich ihrer Permeabilitätsfunktion gegenüber allen möglichen, sonst gefäßwirksamen Noxen als äußerst *widerstandsfähig*, wie dies besonders die Tierexperimente aus der Schule von LINA STERN dargetan haben.

Dazu kommt noch, daß die wenigen Gifte, welche wie z. B. *Phosgen* und *Salvarsan* mit Vorliebe die Hirncapillaren schwer schädigen, die Permeabilitätsverhältnisse in den *extracerebralen* Organen, einschließlich der Leber, meist unbeeinflusst lassen. Umgekehrt sind Gifte, wie *Histamin* und *Allylformiat*, die regelmäßig schwer die Permeabilität der Capillaren der Leber, der Magendarmschleimhaut und der Gallenblase beeinträchtigen (EPPINGER), diesbezüglich im Gehirn überraschend wenig wirksam [H. MEESSEN (1944)]. Nur bei ausgesprochen schwerer, einmaliger Vergiftung mit Histamin, die zum Tode führt, gelingt im Z.N.S. der Nachweis einer gesteigerten Durchlässigkeit der Blutgehirnschranke, und zwar ausschließlich in der weißen Substanz [F. TÖBEL (1949)]. Für das Allylformiat dürfte wohl dasselbe gelten. EPPINGER erwähnt zwar nebenbei, daß bei dieser Vergiftung „das Gehirn die Zeichen eines beträchtlichen Ödems bietet“, unterläßt es aber leider, auf das mikroskopische Bild einzugehen. Abgesehen davon scheinen seine mit Allylformiat vergifteten Hunde *keine* ausgesprochene Cerebralsymptome geboten zu haben, was eher für eine agonale Entstehung des Hirnödems sprechen würde.

Man kann diese Beispiele beliebig vermehren und z. B. auf die *Phosphorvergiftung* hinweisen, bei welcher die *Hirnpurpura* als Ausdruck der Schädigung der Capillaren ein verhältnismäßig *seltenes* Vorkommnis darstellt im Vergleich zu den *regelmäßig* in fast allen Körperorganen auftretenden capillären Blutungen. Im Vordergrund des histologischen Bildes der *Knollenblätterschwammvergiftung* steht nach EPPINGER (1937) die schwere „seröse Entzündung“, die sich fast in allen Organen, ein-

* Herrn Prof. Dr. WILLIBALD SCHOLZ, dem namhaften Neuropathologen in freundschaftlichem Gedenken zum 60. Geburtstag gewidmet.

schließlich des *Gehirns* nachweisen lassen soll: „Um jedes Gefäßchen und jede größere Capillare des Gehirns liegt ein Mantel ödematöser Flüssigkeit, in der sich bei entsprechender Fixation und Färbung Eiweiß nachweisen läßt“. Von großer prinzipieller Bedeutung wäre es, wenn diese Behauptung durch entsprechende Bilder belegt sein würde. Solange dies nicht der Fall ist, muß diese Frage offen bleiben, um so mehr, als die sorgfältige Untersuchung des Gehirns eines Falles von Vergiftung mit *Amanita phalloides* durch G. MÜLLER (1930) nicht geeignet erscheint, die Behauptung EPPINGERS zu stützen.

Es hat sich aber gezeigt, daß die Hirncapillaren auch ihre Achillesferse haben, insofern, als ihre Permeabilitätsfunktion verhältnismäßig leicht durch bestimmte *hypoxydoseerzeugende* Noxen geschädigt werden kann. [PENTSCHEW und UZUNOFF (1948)]. Allerdings gilt dies beim Menschen für das Capillarsystem *nur* des *Griseums*.

Zunächst ist in diesem Zusammenhang an die etwas in Vergessenheit geratenen Versuche von SIENGALWICZ aus dem Jahre 1924 zu erinnern, dem bei experimenteller Kohlenoxydvergiftung gelungen sein soll, die Blutgehirnschranke zu durchbrechen. Wichtig ist dabei, daß grobe Läsionen bzw. Erweichungsherde nicht bestanden zu haben scheinen. Allerdings wurden diese Versuchsergebnisse von MORGENSTERN und BIRJUKOW sowie von GRINSTEYN und POPOWA nicht bestätigt. Dagegen wollen STERN und RAPPOPORT einen Übertritt von Trypanblau gesehen haben.

Eine *isolierte* Schädigung der Blutgehirnschranke zu erzeugen, ist scheinbar erst 1936 PRADOS und SUCH gelungen, und zwar durch Erzielung von *epileptiformen* Krampfanfällen.

Als Versuchstiere verwendeten die Autoren Katzen, welchen sie täglich oder jeden zweiten Tag 10 cm³ einer Lösung von Trypanblau in physiologischer Kochsalzlösung intravenös injizierten. Sofort nach der Injektion des blauen Farbstoffes provozierten sie einen Krampfanfall durch Verabreichung von Monobromkampfer, und auf diese Weise wiederholten sie den Versuch so oft, bis im ganzen 80 cm³ der blauen Lösung eingespritzt und etwa 8 Krampfattacken hervorgerufen waren. Die Tiere wurden sogleich nach dem Krampfanfall, welcher der letzten Injektion des Färbemittels entsprach, getötet.

Das Gehirn war in seiner ganzen Ausdehnung *intensiv blau* gefärbt, wenn auch einige Prädilektionsstellen beobachtet wurden. Diese entsprachen hauptsächlich dem Mittel- und Kleinhirn. Im allgemeinen war die *graue Substanz stärker* gefärbt als die weiße.

CAMPAILLA (1937) gelangte zu gleichen Resultaten durch Anwendung von Cardiazol. Sobald die Tiere mehr wie 5—7 Anfälle durchmachten, wurde die Blutgehirnschranke durchlässig für Trypanblau, und zwar sowohl bei intravenöser, als auch bei intramuskulärer Einverleibung.

Da die epileptischen Anfälle unter anderem auch eine Störung des Sauerstoffwechsels im Gehirn herbeiführen, muß man daran denken, daß die Schädigung der Blutgehirnschranke mit der Hypoxydose zusammenhängt.

Es ist vielleicht nicht ohne Interesse zu erwähnen, daß bei zwei der drei von *mir* (1929) chronisch mit *Mutterkorn* vergifteten Affen, die darauf untersucht wurden, sich die Blutgehirnschranke ebenfalls als *durchlässig* für Trypanblau erwies. Die genetische Verwandtschaft dieses Versuchsergebnisses zu den Befunden von PRADOS und SUCH, sowie von CAMPAILLA möchten wir darin erblicken, daß der wirksame Hauptbestandteil des *Secale cornutum*, das *Ergotamin*, ausgesprochen *gefäßwirksame* Eigenschaften besitzt.

Der Befund bei beiden Affen war der gleiche. Die Gehirnoberfläche zeigte einen sehr leichten aber deutlichen bläulichen Schimmer, der auf dem Durchschnitt etwa bis zur 4. Rindenschicht reichte. Denselben bläulichen Ton sah man in der vorderen Inselrinde und im Gyrus cinguli. Etwas stärker ausgeprägt war die Verfärbung im Thalamus (besonders des Nucleus anterior) sowie im Ammonshorn. Am stärksten verfärbt waren die grauen Massen des Brückenfußes und der Medulla. Besonders in die Augen fallend war die symmetrische Verfärbung der Oliven, der Nuclei triangularis vestibularis und des dorsalen Vaguskernelnes. Die Marksubstanz war vollkommen ungefärbt, das Rückenmark ebenfalls.

Sehr wertvolle Einblicke in die äußerst verwickelten Permeabilitätsverhältnisse des menschlichen Hirns gewährten uns Beobachtungen beim *Kernicterus*, bei dem das Bilirubin als natürlicher Indikator für die Durchlässigkeit der Blutgehirnschranke auftritt. Während manche Autoren anfangs daran dachten, daß der Durchtritt des sonst impermeablen Gallenfarbstoffes in das Nervenparenchym beim Neugeborenen bis zu einem gewissen Grade eine physiologische Erscheinung darstellt, bedingt durch die Unreife des Gehirns, teilt man jetzt allgemein die Auffassung, daß es sich dabei um einen *pathologischen* Vorgang handelt. PENTSCHEW und UZUNOFF (1948) fanden, daß sowohl die für den Kernicterus charakteristische erhöhte Durchlässigkeit der Blutgehirnschranke bzw. die in den gefärbten Hirnabschnitten eventuell vorhandenen Gewebsveränderungen, als auch ihre immer wiederkehrende eigenartige Ausbreitung sich auf einen gemeinsamen Nenner bringen lassen, wenn man annimmt, daß dem Kernicterus eine *hypoxydoseerzeugende* Noxe besonderer Art zugrunde liegt. Zu einer ähnlichen Schlußfolgerung ist neuerdings H. JACOB (1948) gelangt.

Von Wichtigkeit war ferner das Vorkommen von Fällen von Kernicterus, bei denen in den gefärbten Abschnitten und auch sonst Gewebsveränderungen vermißt wurden [v. GIERKE (1921), PENTSCHEW]. Dies veranlaßte uns, die Möglichkeit einer *isolierten* Schädigung der Blutgehirnschranke in Erwägung zu ziehen. Die Voraussetzung für eine solche Möglichkeit wäre einmal das Bestehen *regionärer* Unterschiede innerhalb der verschiedenen intracerebralen Capillarsysteme bezüglich ihrer Empfindlichkeit für Sauerstoffmangel. Diese zunächst überraschend scheinende Feststellung wird jedoch verständlicher, wenn man die Tatsache berücksichtigt, daß das Mesenchym und das Parenchym, welch

letzteres zweifelsohne solche Unterschiede aufweist, eine funktionelle *Einheit* bilden. [C. u. O. VOGT (1925), KINO (1928/29), FISCHER-WASSELS (1933)]. KINO denkt sogar daran, daß: „die einzelnen Strukturen des ZNS. . . . ihre spezifisch strukturierten und spezifisch *tätigen* Capillarsysteme haben. Derartige ‚spezifische‘ Capillaren können mit der ‚spezifischen‘ nervösen Struktur zusammen jene Eigenart einer topistischen Einheit bestimmen, die sich bei den verschiedenartigen Krankheiten in der Elektivität der Veränderungen äußert“. „So wird auch begreiflich, warum zwei dicht benachbarte, aber funktionell differente Kerne, die von einem gemeinsam zuführenden Gefäß gespeist werden, sich bei ein und demselben Reiz ganz verschieden verhalten können“.

Die zweite Voraussetzung für die Entstehung einer *isolierten* Schädigung der Blutgehirnschranke wäre, daß die Empfindlichkeit der intracerebralen Capillaren für Sauerstoffmangel unter Umständen sogar stärker als die des von ihnen versorgten Parenchyms selbst sein kann. Sie klingt noch unglaublicher wie die erste, weil man sich daran gewöhnt hat, es als selbstverständlich hinzunehmen, daß der ektodermale Bestandteil des nervösen Gewebes bzw. das funktionstragende Nervenparenchym durch hypoxydotische Vorgänge vulnerabler, wie sein mesodermaler Bestandteil ist. Wir wollen uns vorläufig damit begnügen, zugunsten unserer Annahme die Äußerung von RÖSSLE (1944) anzuführen, daß unter O-Mangel die Endothelien¹ noch *vor* den Parenchymzellen leiden.

Die beim *Kernicterus* feststellbare *Abstufung* der *Lädierbarkeit* der Blutgehirnschranke durch die diesem Leiden zugrunde liegende, wie wir annehmen, hypoxydoseerzeugende Noxe, wird durch folgende abnehmende Reihenfolge ausgedrückt: *Ammonshorn, Pallidum, Corpus subthalamicum, Striatum, Nucleus dentatus, graues Gebiet am Boden des IV. Ventrikels, untere Oliven, Kleinhirnrinde (Wurm), Großhirnrinde*. Man ersieht daraus, daß es sich um die Kerngebiete handelt, welche auf Grund früherer Beobachtungen als besonders *hypoxydoseempfindlich* erkannt worden sind. Neu hinzugetreten sind nur: die *Corpora subthalamica*, die *unteren Oliven* und das *graue Kerngebiet am Boden des IV. Ventrikels*. Inzwischen ist auch W. SCHOLZ auf anderem Wege zu der Ansicht gelangt, daß die beiden ersten Kerngebiete ebenfalls zu den besonders hypoxydoseempfindlichen Hirnabschnitten zu rechnen sind².

Wenn wir nach diesen Ausführungen manche der bekanntesten *oxydationshemmenden* Gifte im einzelnen einer Betrachtung unterziehen, so ergeben sich manche recht interessante Momente. Beginnend mit dem *Kohlenoxyd* stellen wir fest, daß bei der Vergiftung mit diesem Gas zwar

¹ Wir vermeiden vom Endothel zu sprechen und verwenden lieber das Wort „Blutgehirnschranke“, als ein umfassenderer Begriff, der außer den Endothelien auch die Capillarmembran usw. in sich einschließt.

² Nach brieflicher Mitteilung.

manche der aufgezählten grauen Kerngebiete regelmäßig befallen werden, aber bei weitem nicht in der angegebenen Reihenfolge. Im übrigen sind die Verhältnisse bei der CO-Vergiftung recht verwickelt, insofern, als bei ihr die Schrankenfunktion und die hämodynamische Tätigkeit der Capillaren scheinbar in *gleichem* Maße betroffen werden. Dazu kommt noch die *unmittelbare* hypoxydoseerzeugende Wirkung des Giftes auf das Nervenparenchym. Nur ganz ausnahmsweise, und zwar bei der sogenannten *CO-Myelopathie* von GRINKER (1925) kommt es zu einer *isolierten* Schädigung der Blutgehirnschranke¹, welche aber überraschenderweise sich nicht auf die graue, sondern auf die *weiße* Substanz erstreckt.

Was die anderen oxydationshemmenden Gifte, wie z. B. *Phosgen*, *Phosphor*, *Phalloidin*, *Salvarsan* usw. anbelangt, erzeugen sie zwar mehr oder weniger oft eine *isolierte* Schädigung der Blutgehirnschranke, doch handelt es sich hierbei meist um eine Beeinträchtigung der Schrankenfunktion fast des gesamten Gehirns, was einem ganz *andersartigen* Vorgang entspricht. Wie wir noch sehen werden, gibt sich diese Art der Störung der Schrankenfunktion durch das Bild des akuten Hirnödems und der Hirnpurpura kund.

Ein anderes Gift, das *Thiophen*, von dem wir auf Grund der von ihm erzeugten Gewebsveränderungen annehmen müssen, daß es starke oxydationshemmende Eigenschaften besitzt, führt dagegen nach CHRISTOMANOS und SCHOLZ (1933), D'ANTONA (1935) und UPNERS (1939) beim Hund zu einer *elektiven* Schädigung der *Kleinhirnrinde* mit besonderer Bevorzugung des Wurms. Verständlicher wurde dieser Befund erst durch die Tatsache, daß ALTMANN u. SCHUBOTHE (1942) bei ihren *Unterdruckexperimenten* die *Kleinhirnrinde* des Wurmes der Katze als die hypoxydoseempfindlichste Gegend festgestellt haben. Die Analogie erstreckte sich auch auf das in beiden Fällen beobachtete, sehr charakteristische klinische Bild.

In noch höherem Grade wie beim *Thiophen* scheint die Störung der Schrankenfunktion, die ebenfalls in ganz *elektiver* Weise erfolgt, beim *Dysenterietoxin*, dessen oxydationshemmende Wirkung von LETTERER (1943) hervorgehoben wurde, von maßgebender Bedeutung zu sein. LOTMAR schrieb im Jahre 1914, als die Begriffe „seröse Entzündung“ und „Blutgehirnschranke“ noch gänzlich unbekannt waren: „Eine wesentliche Bedeutung für den vorliegenden Prozeß scheinen dagegen jene oft mächtigen *Fibrinausscheidungen*¹ zu besitzen, die nur zum Teil auf die Gefäßscheiden beschränkt bleiben und häufiger über diese hinaus tief ins Gewebe übergreifen. Aber wie dem auch sei, unstreitig ist die Ausscheidung dieser reichlichen Fibrinmengen um die Gefäße ein Ausdruck der *Durchtränkung*² mit einer Gewebsflüssigkeit von abnorm hohem

¹ Die dabei auftretende *Markdestruktion* betrachten wir mit LHERMITTE, H. JACOB, HALLERVORDEN u. W. SCHOLZ als *Folge* dieser Schädigung.

² gesperrt vom Ref.

Fibrinogengehalt; beweist somit eine „seröse Exsudation“. Die von LOTMAR beobachtete seröse Durchtränkung trat bereits 15 Std nach der parenteralen Einverleibung des *Dysenterietoxins* ein.

Besonders bemerkenswert ist die *Lokalisation* der Gewebsveränderungen bei der Vergiftung mit diesem Toxin. Der *Hauptsitz* derselben ist *nicht*, wie man erwarten sollte, die Kleinhirnrinde, als die beim Kaninchen nach v. GAVALLÉ (1944) hypoxydoseempfindlichste Gegend, sondern die *graue Substanz* des Rückenmarks, unter ganz besonderer Bevorzugung der *Vorderhörner*¹ [DOPTER (1905), KARASAWA (1911), LOTMAR (1912)]. Die *scharfe*, meist etwas unregelmäßige Abgrenzung und die gewöhnlich ziemlich genaue Beschränkung auf die graue Substanz, teilten nach LOTMAR diese Herde mit ganz analogen, die sich gelegentlich in den DEITERSchen *Kernen* fanden.

Man sieht, wie verwickelt die hier zur Diskussion stehenden Probleme sind. Die angeführten Beispiele zeigen zugleich, daß wir nicht berechtigt sind, *alle* oxydationshemmenden Noxen unter einen gemeinsamen Nenner zu bringen, zumindest soweit es sich um die Beeinflussung der Blutgehirnschranke handelt. Sie lehren vielmehr, daß die besondere *Art* der Hypoxydose in dieser Hinsicht von *ausschlaggebender* Bedeutung ist.

In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß v. GAVALLÉ die Hypoxydose, welche zu einer bevorzugten Schädigung der *Kleinhirnrinde* des Kaninchens führte, durch wiederholte Blutentnahme erzeugt hat. Zu der Hypoxydose kam demnach auch eine Oligämie hinzu. A. MEYER, der sich zwecks Hypoxydoseerzeugung des Kohlenoxyds und der Blausäure bediente, sah dagegen beim Kaninchen Schädigung der *Großhirnrinde* und allenfalls der *Ammonshornformation*, *nicht* aber der Kleinhirnrinde. Sehr deutlich tritt die Bedeutung der besonderen *Art* der Hypoxydose ebenfalls hervor, wenn man die Ergebnisse der *Unterdruckexperimente* von ALTMANN und SCHUBOTHE an der Katze mit denjenigen der Experimente am selben Tier von A. MEYER bzw. von A. MEYER und BLUME mit Kohlenoxyd, Blausäure und Narkotica vergleicht. Jene Autoren fanden die *Kleinhirnrinde* als den für Sauerstoffmangel *anfälligsten* Hirnabschnitt, gefolgt von der Großhirnrinde. Der Hirnstamm dagegen, welcher bei den Experimenten von A. MEYER und BLUME die erste Stelle einnahm, war stets weniger oft geschädigt. Die Bedeutung der besonderen *Art* der Hypoxydose tritt auch in der *menschlichen* Pathologie in Erscheinung, so z. B. bei der *Strangulation*, bei welcher am häufigsten Veränderungen im *Striatum* zu sehen sind [BINGEL und HAMPEL (1934), FURUKAWA (1937), GAMPER und STIEFFLER (1937) und MARGO LENZ (1940)], im Gegensatz z. B. zu der Bevorzugung des *Pallidums* bei der CO-Vergiftung.

¹ Es muß erwähnt werden, daß bei manchen seiner Tiere LOTMAR auch die Kleinhirnrinde betroffen fand.

Um diese merkwürdige Verschiedenheit in der Wirkungsweise der einzelnen Hypoxydosearten zu verstehen, müßten wir alle die *mannigfaltigen* Faktoren kennen, deren *Zusammenwirkung* letzten Endes zu dem jeweiligen Hypoxydoseschaden führt. Dies ist aber *vorderhand* kaum möglich.

Als erstes ist der *Zeitfaktor* zu berücksichtigen, der oft untrennbar mit der besonderen Art der Hypoxydose verbunden ist. Wenn es z. B. A. MEYER als erstem gelungen ist, mit Cyankali regelmäßig charakteristische Hirnbefunde zu erzeugen, so ist das vor allem dem Umstande zuzuschreiben, daß dieser Forscher es verstanden hat, die zeitlichen Verhältnisse der Gifteinwirkung so zu gestalten, daß dadurch eine *protrahiertere* Hypoxydose entstand. Ähnliche Überlegungen haben den Forschern aus der BÜCHNERSchen Schule, die sich zur Erzielung der Hypoxydose der *Unterdruckkammer* bedienen, zum Erfolg verholfen.

Den zweiten *Faktor*, der in diesem Zusammenhang besondere Aufmerksamkeit verdient, erblicken wir in den durch die Gewebsasphyxie ausgelösten *hämodynamischen* Störungen, welche zu einer *zusätzlichen* Gewebsschädigung führen können. Als Beispiel für die Wichtigkeit, die diesem Faktor von einigen Forschern auch für die besondere *Lokalisation* des hypoxydotischen Gewebsschadens beigegeben wird, führen wir die Ansicht von W. SCHOLZ an über die Ursache der Bevorzugung des *Striatums* bei der *Strangulation*. Er macht hierfür den Gefäßapparat treffenden starken mechanischen Reiz verantwortlich, der sich nach ihm unmittelbar hinterher auch in der schweren Unregelmäßigkeit der Gewebsdurchblutung offenbart. SCHOLZ hält demnach für die schweren Striatumschädigungen bei der Strangulation den besonderen Gewebsschemismus dieses Zentrums für weniger wichtig, als die besonders leichte Ansprechbarkeit seines Gefäßapparates auf primäre Reize.

Der dritte, vielleicht wichtigste Faktor ist der Umstand, ob die Hypoxydose infolge *Sauerstoffmangel* oder durch *Mangel* des für die Nutzbarmachung des vorhandenen Sauerstoffes vom Gewebe benötigten *Wirkstoffe* zustande kommt. Eine besonders wichtige Rolle bei der Entstehung von Permeabilitätsstörungen im Gehirn räumen wir der von uns sogenannten *hepatogenen Wirkstoffmangelhypoxydose* ein, die wir, wie verschiedentlich ausgeführt [zuletzt im Nervenarzt **20**, 220 (1949)], in den Mittelpunkt der Genese der WILSONschen Krankheit, sowie der *Icterus gravis Encephalopathie* des Neugeborenen¹ stellen. Die hepatogene Wirkstoffmangelhypoxydose weicht insofern von der Wirkstoffmangelhypoxydose von STRUGHOLD bzw. der *histotoxischen* Hypoxydose von BÜCHNER ab, als der in Frage kommende fehlende Wirkstoff bei ersterer von *außen* dem Gehirn zugeführt wird. Zur weiteren Charakterisierung der hepatogenen Wirkstoffmangelhypoxydose möchten wir hervorheben, daß bei ihr Störungen der hämodynamischen Gefäßfunktion in der Regel nur eine *unbedeutende* Rolle spielen. Somit erlaubt diese Art der Hypoxydose, wie keine andere die *alleinige* Wirkung der Permeabilitätsstörung auf das Hirngewebe zu studieren.

Für die Erforschung der Permeabilitätspathologie des Gehirns wäre es von grundlegender Bedeutung, *morphologische* Merkmale ausfindig zu machen, die uns erlauben würden, aus dem histologischen Bild auf eine

¹ Der Begriff der *Icterus gravis Encephalopathie* des Neugeborenen deckt sich nicht vollkommen mit demjenigen des *Kernicterus*, insofern, als nach unserem Dafürhalten beim letzteren zusätzlich bestimmte lebenswichtige vegetative Zentren im Hirnstamm vor allem am Boden des IV. Ventrikels mitbetroffen werden, wodurch der tödliche Ausgang verursacht wird. Die *Encephalopathia posticterica infantum*, die ein *Restzustand* nach Überstehen der *Icterus gravis neonatorum* Encephalopathie darstellt, ist der dritte Begriff, mit dem wir operieren. Näheres darüber siehe später.

stattgehabte Schädigung der Blutgehirnschranke zu schließen, und es uns darüber hinaus ermöglichen, auf die besondere Art, Intensität und Dauer dieser Schädigung bindende Schlüsse zu ziehen¹. Unsere jetzigen Kenntnisse darüber verdanken wir den Bemühungen von ANTON (1904), BIELSCHOWSKY, SPATZ (1930), FÜNFELD (1930), HÄUSSLER (1936/37), JABUREK (1936), JORNS (1936/37), GREENFIELD (1938/39), H. JACOB (1939, 1940 und 1942), HALLERVORDEN (1940), SCHEINKER, STENGEL, ZÜLCH (1941, 1943), W. SCHOLZ (1949) u. a.

Am einfachsten scheinen die Dinge beim *akuten Hirnödem* zu liegen, weil wir seine Entstehung auf verhältnismäßig einfache Faktoren zurückführen zu können glauben. Doch schon da begegnen uns ernste Schwierigkeiten, die einmal darin gelegen sind, daß ein während des Lebens bestandenes Ödem, post mortem *nicht* notwendigerweise nachweisbar zu sein braucht. STÜHMER (1919) sah z. B. in einem Falle von Salvarsanencephalopathie bei der Trepanation ein hochgradiges Ödem des Gehirns, das bei der Sektion nicht in diesem Ausmaße nachzuweisen war. Andererseits kann aber ein bei der Sektion festgestelltes Ödem erst *agonal* entstanden sein.

Die Schwierigkeit einer histologischen Erfassung des akuten Hirnödems, liegt auch darin begründet, daß Ödem und *Hypoxydase* oft *nebeneinander* bestehen. In solchem Falle kann uns die Feststellung von W. SCHOLZ von Nutzen sein, nach welchem das *reine* Ödem histologisch durch die *Auflockerung* des Grundgewebes bei *Intaktheit* der Nervenzellen charakterisiert ist. Das Vorhandensein von Zellausfällen würde demnach auf das *gleichzeitige* Bestehen einer Hypoxydase hinweisen. In der Marksubstanz kann sich die Auflockerung des Gewebes bis zur Bildung von langen mit homogenem oder körnigem Inhalt erfüllten Spalträumen steigern, die parallel zur Markfaserung verlaufen. F. TÖBEL (1948) fand bei seinen, an akuter kombinierter Insulin-Histaminvergiftung gestorbenen Tieren eine streifige feinmaschige Auflockerung der Grundsubstanz der weißen Substanz im Großhirn. Im *Rückenmark* beobachtete er eine eigentümliche *siebartige* Auflockerung der Marksubstanz.

Andere Verhältnisse finden wir beim *subakuten* bzw. *chronischem* Ödem. Als Beispiel dafür möchten wir die schon erwähnten seltenen Fälle von *CO-Myelopathie* nach GRINKER [Lit. siehe bei H. JACOB (1939)] wählen, weil sie am besten studiert worden und weil sie am geeignetsten sind, uns die ausschlaggebende Rolle der Schädigung der Blutgehirnschranke für

¹ Wir wollen nur nebenbei erwähnen, daß die am häufigsten angewandte NISSEL-Methode nicht ausreichend zur Darstellung aller dieser Verhältnisse ist. Es ist zum großen Teil der Anwendung der MANNschen Färbung z. B. zu verdanken, daß LOTMAR bei seinen Dysenterietoxinexperimenten die Bedeutung der *serösen Durchtränkung* erkennen konnte. Nachdem ZÜLCH sich zum selben Zwecke der MASSONschen Trichromfärbung mit Erfolg bedient hat, wird zur Darstellung des Ödems jetzt meist diese Methode angewandt.

die dabei auftretenden Entmarkungsvorgänge zu veranschaulichen (LHERMITTE u. Mitarb., H. JAKOB, HALLERVORDEN, W. SCHOLZ u. a.).

Bekanntlich sind diese Fälle klinisch dadurch charakterisiert, daß zwischen dem *Anfangsstadium* der Vergiftung und der *Nachkrankheit* sich ein freies *Intervall* (etwa 2—3 Wochen) einschleibt. Dann setzt die Nachkrankheit, meist sehr plötzlich ein, unter Umständen mit einer kurzdauernden akuten Psychose vom Typus des Dämmerzustandes (POHLISCH). Binnen weniger Tagen bildet sich ein ähnlich schweres zentralnervöses Krankheitsbild heraus, wie bei der nicht intervallären Verlaufsform der Kohlenoxydvergiftung.

Wir stellen uns mit HALLERVORDEN und W. SCHOLZ die Entstehung der CO-Myelopathie so vor, daß die durch die Kohlenoxydhypoxydose gesetzte Schädigung der Blutgehirnschranke auch nach Aufhören der schädigenden Ursache weiter besteht. Dabei braucht die Steigerung ihrer Permeabilität anfangs zu keiner Störung der Hirnfunktion zu führen. Erst dann, wenn das infolge des ständigen Übertritts von serösem Transsudat ins Gewebe sich allmählich steigernde Ödem so groß geworden ist, daß jetzt zu ernsterer Funktionsschädigung der Achsenzyylinder kommt, treten, meist plötzlich, die schweren cerebralen Symptome auf.

Die Ansichten über die eigentliche Ursache der *diffusen Markdestruktion* bei der CO-Myelopathie sind geteilt. HALLERVORDEN ist der Meinung, daß eine durch die seröse Durchtränkung bedingte *secundäre* Hypoxydase dabei eine beachtliche Rolle spielt. SCHOLZ (1949) vertritt dagegen die Ansicht, daß der Austritt eiweißarmer Flüssigkeit ins Nervengewebe die Gewebsatmung *nicht* entscheidend behindert. Hingegen wird das Überangebot an freier Flüssigkeit wahrscheinlich durch die hohe Quellbarkeit des Myelins mit Zerfallserscheinungen der weißen Substanz beantwortet, die nach BAUER und AMES bis zum 5fachen ihres Gewichts an destilliertem Wasser aufzunehmen imstande ist. Wir gelangen so zu der wichtigen von SCHOLZ formulierten Feststellung, daß sich *Ganglienzellen* und *Myelinfasern hinsichtlich ihrer Widerstandsfähigkeit gegenüber dem serösen Transsudat gegensätzlich verhalten*.

Wir haben bis jetzt von Ödem gesprochen, worunter wir eine *diffuse* Durchtränkung ausgedehnterer Abschnitte des Gehirns mit plasmarmem Transsudat, meist mit einer auch *makroskopisch* sichtbaren Volumenzunahme einhergehend, verstehen. Die Störung der Schrankenfunktion kann aber so hochgradig werden, daß dadurch der Übertritt von *eiweißreichem* Transsudat, ja sogar von geformten Blutbestandteilen erfolgt. Naturgemäß kann eine so tiefgreifende Störung der Permeabilität nicht gleich stark das gesamte Capillarsystem betreffen, was den ausgesprochen *herdförmigen* Charakter der durch diese Art der Blutgehirnschrankensuffizienz bedingten Gewebsveränderungen verständlich erscheinen läßt; daß die Herde zum größten Teil *perivascular* angeordnet sind, ist nicht weiter verwunderlich.

Als Paradigma dieser besonderen Art der Schrankenschädigung dient uns die sogenannte „*Purpura cerebri*“, wobei ausdrücklich hervorzuheben ist, daß sie meist, aber nicht immer mit *Hirnödem* vergesellschaftet ist. Ein weiteres wichtiges Charakteristikum neben der Herdförmigkeit ist, daß die Herde *nicht* an bestimmten durch Hypoxydoseempfindlichkeit oder andere chemisch-physikalische oder funktionelle Eigenheiten besonders gekennzeichnete Gebiete gebunden ist, sondern scheinbar *wahllos* die Hirnsubstanz betreffen. Die *Bevorzugung* des Hemisphärenmarkes und des Balkens hängt scheinbar mehr mit bestimmten *räumlich-strukturellen* Eigenarten dieser Abschnitte zusammen.

Bekanntlich erlaubt die mikroskopische Untersuchung ätiologisch verschiedener Fälle von Hirnpurpura die Unterscheidung folgender Gebilde: 1. Die gewöhnlichen *petechialen Blutungen*, bei denen ein in der Mitte gelegenes Gefäß durch ein kompaktes rundes Kügelchen umschlossen wird; 2. die komplizierter aufgebauten *Kugelschalenblutungen*; 3. die sogenannten *perivaskulären „Nekrosen“* und 4. die *perivaskulären Gliosen*, bei denen der „Nekrosehof“ fehlt.

Das Problem der Entstehung dieser Gebilde hat sich sehr vereinfacht, seitdem man den Austritt von Blutkörperchen als *keinen* wesentlichen Vorgang mehr betrachtet [SPIELMEYER, B. J. ALPERS (1928)]. Es scheint nach BROMANN (1940) in der Hauptsache auf den Grad bzw. die Fortdauer der Noxe anzukommen, ob sich der perivaskulären „Nekrose“ sekundär noch die Bildung einer Blutschale vom proximalen Gefäßabschnitt aus um das ganze anschließt und damit das Vollbild der typischen Kugelschalenblutung in Erscheinung tritt. Ein anderer Faktor für die Entstehung der Blutung ist nach K. WOLFF (1936) in der viel *lockeren* Beschaffenheit der *weißen* Substanz im Vergleich zu der grauen begründet. Dadurch dürfte zum Teil die Bevorzugung der weißen Substanz durch die Kugelschalenblutungen ihre Erklärung finden. Einen weiteren Fortschritt bedeutete es, als man in dem sogenannten „Nekrosehof“ das geronnene eiweißreiche Transsudat erkannte [H. JACOB (1942), PETERS (1947) u. a.]. Die gliöse bzw. die gliös-mesenchymale Reaktion dürfte auf das als „Fremdkörperreiz“ wirkende Serum zurückzuführen sein. Von Bedeutung ist, daß es Fälle gibt, bei denen die Blutungen in den *Hintergrund* treten bzw. fehlen und das mikroskopische Bild von den perivaskulären „Nekrosen“ oder Gliosen beherrscht wird. Solche Fälle bezeichnen wir als *Äquivalent* der Hirnpurpura. Bei ihnen scheint die Bevorzugung der weißen Substanz weniger ausgesprochen zu sein.

Besonders deutlich tritt der *herdförmige* Charakter dieser Art der Schädigung der Schrankenfunktion im Markscheidenbild hervor, wegen der *Zerstörung* der Markscheiden im Infiltrationsbereich. Das NISSEL-Bild veranschaulicht seinerseits im Bereich der *grauen* Substanz die sehr

lebhaftere *interstitielle Reaktion* in der Exsudationszone, an der sich neben der Glia auch das *Mesenchym* der *Gefäße* beteiligen kann.

Viel stärker tritt *letzteres* bei einer *anderen* Form der Schädigung der Blutgehirnschranke hervor, bei welcher es ebenfalls zum Austritt von *eiweißreichem* Transsudat kommt. Es muß sich jedoch hierbei um einen *genetisch* grundsätzlich *verschiedenen* Vorgang gegenüber der Hirnpurpura handeln, denn diese Störung der Schrankenfunktion *beschränkt* sich ausschließlich auf die *graue Substanz*, mit Bevorzugung bestimmter besonders hypoxydoseempfindlicher Kerngebiete. Das durch diese Art der Schädigung der Blutgehirnschranke bedingte Gewebsbild tritt uns in klassischer Ausprägung bei der WERNICKESchen Krankheit entgegen. Wir sprechen in Anlehnung an SPATZ, der Kürze halber von „*pseudoencephalitischem Gewebsbilde*“ (= *p. G.*).

Gegenüber der Hirnpurpura ist hier der *weniger* ausgesprochene herdförmige Charakter der mikroskopischen Veränderungen hervorzuheben, was zum Teil damit zusammenhängen mag, daß es sich beim *p. G.* im Gegensatz zur Hirnpurpura nicht um einen *akuten* sondern *subakuten* oder *chronischen* Vorgang handelt und wir dementsprechend die ganz frühen Stadien nicht zu Gesicht bekommen.

Die *längere Dauer* der Permeabilitätsstörung gibt zugleich die Möglichkeit zur *vollen* Entwicklung des histologischen Bildes, dessen Anfänge wir bei der Hirnpurpura bereits kennengelernt haben. Es kommt nämlich zu einer noch *stärkeren Wucherung* der progressiv veränderten *Makroglia*, ohne daß eine Neigung zur stärkeren Faserbildung festgestellt wird. Vor allem steigert sich die *Proliferation* der *Capillarwände* bis zum ausgesprochenen Bilde der „*Endarteriitis*“. Dadurch werden die Capillaren in dicke Stränge umgewandelt, wodurch die Unterscheidung einzelner Wandschichten vielfach unmöglich erscheint. Dabei kommt es zu einer Vermehrung der Gefäße und zur Bildung freier bindegewebiger Netze.

An sich sind *Gefäßwandproliferationen* im Gehirn etwas Alltägliches. Wir sehen sie an der Peripherie der Erweichungsherde (in der sogenannten „*Wucherungszone*“ von SPATZ und STRÖBE), und sie sind als Reaktion auf die örtliche Nekrose aufzufassen. In diesem Sinne kann man sie als „*secundär*“ bezeichnen. Das Besondere bei dem pseudoencephalitischen Gewebsbilde liegt aber darin, daß hier die Gefäßwandproliferationen *ohne* Zusammenhang mit ischämischen Herden oder anders bedingtem, nennenswertem Gewebsuntergang auftreten, weswegen man sie als „*primär*“ bezeichnen darf.

Da, wie weiter ausgeführt wird, das pseudoencephalitische Gewebsbild im Gegensatz zur Hirnpurpura immer *ursächlich* mit einer *Hypoxydose* zusammenhängt, erhebt sich wiederum die Frage, was auf Konto der Hypoxydose zu setzen ist und was durch die plasmatische Infiltration bedingt wird. W. SCHOLZ ist der Meinung, daß die Gefäßwandproliferation

durch letztere verursacht wird. Allem Anschein nach übt das in das Nervenparenchym gelangte *eiweißreiche* Transsudat einen mächtigen *formativen* Reiz, nicht nur auf die Makroglia, sondern auch auf die Gefäßwandendothelien aus. Andererseits — wie ich 1935 hervorhob — sprechen Befunde von *primärer* „Endarteriitis“ *ohne* jedes Anzeichen von plasmatischer Infiltration bzw. Gliaproliferation im Gewebe bei Krankheitszuständen, bei denen eine Störung des Sauerstoffwechsels im Gehirn wahrscheinlich ist, dafür, daß die Gefäßwandproliferation auch als Antwort auf den *Asphyxiereiz* auftreten kann.

Der für die Frage der Genese des pseudoencephalitischen Gewebsbildes sehr wichtige Befund an den *Nervenzellen* ist mehr *negativer* Art. In leichteren Fällen sind nämlich die Nervenzellen und die Nervenfasern *intakt*. Aber auch wenn der Prozeß fortgeschritten ist, bleiben nach SPATZ einzelne Nervenzellen doch immer noch erhalten. Diese merkwürdige, immer wiederkehrende Tatsache wurde neuerdings von F. TÖBEL (1948) bei den durch Depotinsulin erzeugten pseudoencephalitischen Veränderungen am Hund wieder bestätigt. Diese Veränderungen betrachten wir als einen weiteren und wichtigen Beweis für die Existenz einer *isolierten* Schädigung der Blutgehirnschranke, denn ohne eine solche wäre die relative Unversehrtheit der Nervenzellen angesichts ihrer großen Hypoxydoseempfindlichkeit kaum vorstellbar.

Bei den bisherigen Gewebsveränderungen infolge Permeabilitätsstörungen verschiedenartiger Natur hat es sich fast durchwegs um Bilder gehandelt, welche diese Vorgänge mehr oder weniger auf der *Höhe* ihrer Entwicklung festhielten. Wie würde sich aber z. B. ein pseudoencephalitischer Herd verhalten, wenn aus irgendeinem Grunde die hypoxydoseerzeugende Noxe aufhören und dadurch die Bedingungen für eine Ausheilung des Gewebsschadens geschaffen sein würden? Darüber sind wir leider aus leicht erklärlichen Gründen nur auf Vermutungen angewiesen.

Es gibt aber eine Erkrankung, bei welcher diese Voraussetzung tatsächlich gegeben ist, wodurch wir in die Lage versetzt werden, auch das *Narbenstadium* der durch eine bestimmte Schrankenfunktionsstörung erzeugte Gewebsveränderung zu untersuchen. Es handelt sich um die *Encephalopathia posticterica infantum*, welche nach unserer Auffassung zwar ähnlich der Wernickeschen Krankheit durch eine Wirkstoffmangelhypoxydose entsteht, bei welcher aber die hypoxydoseerzeugende Noxe *vorübergehender* Natur ist. Da sie außerdem noch von kurzer Dauer ist, kann es dabei *nicht* zur Entwicklung des vollen Bildes der pseudoencephalitischen Veränderung, sondern nur zu dem ganz frühen Stadium desselben, d. h. zur serösen Durchtränkung kommen. Untersuchen wir nun Fälle von *Encephalopathia posticterica infantum*, bei

denen der pathologische Vorgang schon längst abgelaufen ist, so stoßen wir auf Bilder, welche wir als kennzeichnend für das End- bzw. Narbenstadium der serösen Durchtränkung der grauen Substanz des Gehirns des Neugeborenen betrachten dürften. Kurz gesagt sind diese Bilder durch eine *Markarmut* mit meist beträchtlicher Gliafaservermehrung charakterisiert. Häufig gesellen sich hinzu auch Nervenzellrarifikationen bzw. Nervenzellausfälle mehr diffuser Art, welche wir aber nach unserer jetzigen Auffassung auf die *unmittelbare* Einwirkung der hypoxydose-erzeugenden Noxe und nicht auf die seröse Durchtränkung zurückführen. Wegen weiterer Einzelheiten verweisen wir auf unsere Arbeit im Arch. f. Psychiatr. (D.) **180**, 118 (1948). Hier möchten wir uns damit begnügen, zu bemerken, daß manche der von C. u. O. VOGT (1920) beschriebenen Fälle von *Status dysmyelinisatus* wahrscheinlich als das Narbenstadium einer abgelaufenen serösen Durchtränkung während der Neugeborenen- oder gar der Intrauterinperiode aufgefaßt werden dürfen.

Wir gelangen abschließend zu der Feststellung, daß man schon jetzt über eine Anatomie der Permeabilitätspathologie im Gehirn verfügt, die nicht nur an Vielgestaltigkeit und Abwechslungsreichtum, sondern auch hinsichtlich Spezifität alles, was man diesbezüglich in den *extracerebralen* Organen kennt, bei weitem übertrifft. Dabei haben wir nicht eine erschöpfende Darstellung dieses Gebietes angestrebt, sondern uns absichtlich auf die *Grundelemente* beschränkt¹.

Wenn wir an Hand dieser Grundelemente dazu übergehen, bekannte Krankheitsbilder einer neuerlichen Überprüfung zu unterziehen, gelangen wir zu sehr aufschlußreichen *allgemein-pathologischen* und *klinischen* Schlußfolgerungen.

Beginnend mit den *akuten* Störungen der Permeabilität im Zentralnervensystem, wenden wir uns dem *Hirnödem* und der *Hirnpurpura* zu. Letztere dürfen wir, sobald sie eine größere Ausdehnung erlangt hat, als ein zuverlässiges *optisches Signal des Versagens der Blutgehirnschranke* betrachten. Zuverlässig, im Vergleich zum Hirnödem, nur ein Signal, weil die Hirnpurpura, ebenso wie ihr Äquivalent als kein ausreichendes morphologisches Substrat des *Zusammenbruchs* der Blutgehirnschranke zu betrachten ist. Wie SCHMORL (1918) ausgeführt hat, gibt es Fälle von Hirnpurpura, die ohne besonders aufdringliche Hirnerscheinungen verlaufen. So gibt z. B. dieser Autor an, daß zur Zeit der Grippeepidemie 1918 unter 44 Fällen von Hirnpurpura nach Grippe, dieselbe 13mal einen *Zufallsbefund* dargestellt hat. Mit F. STERN (1936) ist allerdings zu bemerken, daß in schweren, zu Tode führenden Fällen von Grippe die

¹ So z. B. gehören höchstwahrscheinlich die *parainfektöse Encephalomyelitis* bzw. die *diffuse perivenöse Herdenencephalitis* nach SPATZ, die *parainfektöse Encephalitis hämorrhagica*, sowie die *Fleckfieberencephalitis* (*Gliaknötchenencephalitis*) nach H. JAKOB (1948) auch zum Gebiet der Permeabilitätspathologie.

cerebralen Symptome von schweren katarrhalisch-pulmonalen und allgemein toxischen Erscheinungen *verdeckt* werden können.

Wodurch das akute Versagen der Blutgehirnschranke letzten Endes seine verheerende Wirkung ausübt, ist noch nicht vollkommen klargestellt. Man könnte mit MILIAN, der bereits 1921 bei der Salvarsanencephalopathie sehr zutreffend von einer „*Apopléxie séreuse*“ sprach, das Ödem dafür verantwortlich machen, eine Ansicht, der sich neuerdings auch PETERS (1949) anschließt. Mir erscheint aber eine solche Erklärung nicht für ganz ausreichend, abgesehen davon, daß sie zu mechanistisch gedacht ist. Auf eine von mir bereits 1926 geäußerte Vermutung zurückgreifend möchte ich annehmen, daß neben dem serösen Transsudat auch andere *normale* Blutbestandteile, deren Zutritt zum Gehirn physiologischerweise gesperrt ist, eine schädigende Wirkung auf das Zentralorgan ausüben, etwa im Sinne einer Autointoxication.

Die Aufstellung des von uns vorwiegend als *klinisch* gedachten Begriffes des *akuten Versagens* der *Blutgehirnschranke* leiten wir aus klinischen und morphologischen Betrachtungen besonders bei den *Phosgen-* und *Salvarsanencephalopathien*. — Ob damit immer ein *charakteristisches* klinisches Syndrom verbunden ist, ist eine Frage, die uns hier nicht weiter beschäftigen soll. Wichtig erscheint uns dagegen, daß wir schon jetzt bestimmte schwere Cerebralsyndrome bei *Malaria*, bei *Influenza* („Kopfgrippe“) und bei anderen *Infektionskrankheiten*, bei denen wir das Bild der Hirnpurpura oder ihr Äquivalent antreffen, auf ein akutes Versagen der Blutgehirnschranke zurückführen dürfen. Hierher gehören wahrscheinlich auch diejenigen Fälle von *symptomatischer Psychose* im Anschluß an Erysipel, Sepsis und anderer Infektionskrankheiten, bei denen eine Hirnpurpura gefunden wurde [SPATZ (1930)]. Besonders überzeugend tritt die entscheidende Rolle des *Schrankenfaktors* für die schweren Hirnsymptome bei der *Malaria* in Erscheinung, weil bei dieser Erkrankung, im Gegensatz z. B. zur Influenza, *toxische* Einflüsse kaum mitbestimmend bei ihrer Entstehung sein dürften.

Zur selben Kategorie gehören wahrscheinlich bestimmte Fälle der von DE GORTARI, PELLÓN und COSTERO, sowie von COSTERO (1949) so bezeichneten *Encephalopathia rheumatica*. Diese Forscher fanden, daß der tödliche Ausgang beim *akuten Rheumatismus* viel häufiger auf eine Hirnschädigung, als auf eine solche des Kreislaufapparates zurückzuführen sei. Im besonderem Maße gilt das für Kinder. Die dabei auftretenden Cerebralsymptome bestehen nach diesen Autoren in *stuporösen* Zuständen, die meist in *Coma* übergehen. Während des Comas beobachtet man starkes *Schwitzen* und häufig tonische und klonische *Krämpfe*. Die stuporösen Zustände können durch deliröse *Aufregungszustände* abgelöst werden. Auch Dysarthrie wurde verzeichnet. Bei der Sektion fanden Verfasser *Hirnödem* und *Hirnpurpura* bzw. ihr *Äquivalent*. Eine wichtige Stellung im Rahmen dieses pathologischen Vorganges muß der *Exlampsie* eingeräumt werden.

Die formale *Genese* des akuten Versagens der Blutgehirnschranke liegt trotz der aufgewandten Mühe so zahlreicher und namhafter Forscher

noch im Dunkeln. Zuletzt haben sich mit diesem Problem G. PETERS (1949) (dort siehe auch ausführliche Literatur) und SCHEINKER (1944) an Hand der Salvarsanencephalopathie beschäftigt. Was wir auf Grund eigener Erfahrung zu diesem äußerst verwickelten Problem sagen möchten, ist nur, daß zwar die meisten zum akuten Zusammenbruch der Blutgehirnschranke führenden Toxine oxydationshemmend wirken, daß aber diese Eigenschaft nicht ausschlaggebend bei diesem Vorgang zu sein scheint. Dagegen spricht unseres Erachtens vor allem die Topographie der durch *diese* Art der Schrankeninsuffizienz erzeugten Gewebsveränderungen, welche keine Vorliebe für die besonders hypoxydosempfindlichen Capillarsysteme aufweisen. Es kann kaum mehr einem Zweifel unterliegen, daß ein Teil der Fälle von akutem Versagen der Blutgehirnschranke auf allergischer Grundlage entsteht, wie überhaupt die Allergie mit der Schrankenschädigung in mannigfacher Wechselbeziehung steht, und höchstwahrscheinlich für zahlreiche Erkrankungen des Gehirns, auf die wir hier nicht näher eingehen möchten, maßgebend ist. Bei der Erörterung dieser Fragen ist anderseits die Tatsache nicht außer acht zu lassen, daß auch rein *traumatische Einwirkungen* eine akute generalisierte Insuffizienz der Blutgehirnschranke herbeizuführen imstande sind.

Die an bestimmten *Prädilektionsstellen* der *grauen* Substanz gebundene *subakute* bzw. *chronische* Insuffizienz der *Blutgehirnschranke*, der wir uns jetzt zuwenden, steht im Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens bei der WERNICKESchen *Krankheit*, sowie bei den Krankheiten der WILSON-Pseudosklerosegruppe.

Die Ersten, die, soweit unsere Kenntnisse reichen, zuerst den Begriff der „serösen Entzündung“ bei der Analyse der Gewebsveränderungen der WILSONschen *Krankheit* angewendet haben, sind KONOWALOW (1940) und EICKE (1941) gewesen. Als Ursache des Gewebsuntergangs bei dieser Erkrankung nahm KONOWALOW das perivaskuläre Ödem an. EICKE richtete sein Augenmerk mehr auf die etwas *größeren* Hirngefäße, an denen er fibröse Wandveränderungen, sowie Endothelschwellungen als Reaktion auf die *seröse Durchtränkung* beschrieb. Über das Gefäßsystem hinaus fand er dann das umliegende Gewebe ergriffen, welches eine beträchtliche *Verquellung* und *Auflockerung*, sowie das Bild der perivaskulären Verödung zeigte. SCHOLZ (1949) ist bei mehreren Fällen von WERNICKEScher *Krankheit* der histologische Nachweis einer *Durchtränkung* des Nervengewebes mit einer mehr oder weniger *eiweißreichen* Flüssigkeit gelungen. Es kann demnach kaum mehr daran gezweifelt werden, daß das Gewebsbild beider Krankheiten grundsätzlich das gleiche ist. Die *Unterschiede* sind rein *quantitativer* Art, abhängig vom Tempo, und Intensität der entsprechenden Noxen. Auch die *spongiöse* Beschaffenheit des Gewebes, der „Status spongiosus“, auf den KONOWALOW

und EICKE für die Charakterisierung der WILSONschen Krankheit so großen Wert legen, verliert dadurch von formal-genetischem Standpunkt an Bedeutung. Wie SCHOLZ ausführt, ist es klar, daß die plasmatische Infiltration mit steigendem Eiweißgehalt und Dichte die Gewebsatmung allmählich zum Erliegen bringen und schließlich jedes Zelleben auslöschen muß. Daß es dabei zur Auflösung des Gewebsverbandes mit Lücken- oder gar Höhlenbildung kommen kann, liegt auf der Hand. In diesem Sinne sprechen auch die Befunde von F. TÖBEL (1948), der bei Hunden durch das, eine *chronische Hypoxydose* bedingende *Depotinsulin*, Status spongiosus erzeugen konnte. Auch die früher so sehr in den Vordergrund gestellten, für die Krankheiten der WILSON-Pseudosklerosegruppe als charakteristisch geltenden *nackten Gliakerne ALZHEIMERS* haben nach SCHOLZ ihre Ursache vielleicht in der *längeren* Verlaufsduer der Erkrankung gegenüber der sich stürmischer gestaltenden WERNICKESchen Krankheit, bei der die ALZHEIMER-Glia fehlt.

Außer bei der WILSONschen und der WERNICKESchen Krankheit begegnen wir dem p. G. bei einer Anzahl *heterogener* Krankheitszustände. Im Gegensatz zu den beiden oben erwähnten Krankheiten sind die pseudoencephalitischen Veränderungen hier *nicht* an bestimmte Prädiaktionsstellen gebunden, sondern sie treten in Form einzelner, umschriebener, *wahllos* an verschiedenen Stellen der grauen Substanz verstreuter Herde auf. Bis vor kurzem haben sie den Neuropathologen viel Kopferbrechen verursacht und Anlaß zu verschiedenen, meist nicht stichhaltigen Spekulationen gegeben.

Großes Aufsehen haben die im Jahre 1909 von BONFIGLIO bei 3 *bleivergifteten* Hunden in den tieferen Rindenschichten gefundenen pseudoencephalitischen Herde erregt. Offenbar hat SHIMAZONO (1914) einen gleichartigen Befund in den hinteren Vierhügeln einer Katze mit chronischer *Bleivergiftung* erhoben. MEYER (1932) fand an verschiedenen Stellen der grauen Substanz Herde gleichen Charakters bei seinen *Kohlenoxyd-kaninchen* und hob diese Art der Veränderungen als einen besonderen Reaktionstypus gegenüber dem Kohlenoxyd hervor, der spezifisch für die Rodentia sein sollte. Zur gleichen Kategorie gehören die von DÜNNER, OSTERTAG u. THANNHAUSER (1933) bei experimenteller *Insulinvergiftung* erhobenen Befunde. SCHOLZ (1933) sah bei seinen mit *Thiophen* vergifteten Hunden in der Kleinhirnrinde verschiedentlich das Bild der primären „Endarteriitis“ und fand ein einziges Mal einen pseudoencephalitischen Herd in der Temporalrinde. F. TÖBEL (1948) hat bei einem seiner 3 mit *Depotinsulin* chronisch vergifteten Hunden in der Hirnrinde ausgedehnte pseudoencephalitische Veränderungen von geradezu grotesker Ausprägung beschrieben¹.

¹ Man findet oft in der Literatur die Angabe, daß LOTMAR bei seinen mit *Dysenterietoxin* behandelten Kaninchen eine primäre „Endarteriitis“ gesehen hat. Dies

Beim Menschen hat HASSIN (1921) pseudoencephalitische Veränderungen als Seltenheitsbefund bei der *Bleiencephalopathie* beschrieben. Besonders gut ausgeprägte pseudoencephalitische Herde fand JOHANNA HEMPEL (1941) in der vorderen Zentralrinde einer an den Folgen eines Insulinschocks gestorbenen Schizophreniekranken.

Eine gesonderte Besprechung erfordert die sogenannte „*nichtentzündliche Hirnlues*“ von NISSL (1903), später auch „Endarteriitis luica der kleinen Rindengefäße (NISSL-ALZHEIMER)“ genannt. Bekanntlich war der Anlaß für die Aufstellung dieses Begriffes der berühmt gewordene Fall „*Schänzchen*“, den RANKE 1913 ausführlicher mitgeteilt hat. Kennzeichnend für den Prozeß war ein, wie wir heute sagen würden, ausgeprägtes pseudoencephalitische Bild, das auf die Rinde beschränkt war. NISSL nahm an, daß diese eigenartige Hirnveränderung durch Lues bedingt war, wahrscheinlich auf Grund der Veränderungen an den größeren Arterien der Gehirnbasis, die er im Sinne der HEUBNERSchen Endarteriitis deutete. Er trennte scharf diese Form der, wie er glaubte, luischen Hirnkrankung von den anderen bekannten Formen der Hirnsyphilis, indem er sie „nichtentzündliche Hirnlues“ nannte. Dementsprechend legte er besonderen Nachdruck auf das Fehlen von entzündlichen Adventitialinfiltraten.

Obwohl NISSL selbst hervorhob, daß ihm ein zweiter Fall dieser Art nicht begegnet sei, haben ALZHEIMER (1904, 1909) und viele andere in der Folgezeit zahlreiche Fälle von sogenannter „Endarteriitis luica der kleinen Rindengefäße“ beschrieben, die aber anatomisch nicht unwesentliche Abweichungen vom Fall „*Schänzchen*“ aufwiesen [Literatur siehe bei A. PENTSCHEW, Nervenarzt 8, 393 (1935)]¹. Bei einem Teil dieser Fälle handelte es sich um echte pseudoencephalitische Veränderungen, bei einem anderen um *secundäre* proliferative Vorgänge an den Gefäßen in Zusammenhang mit zirkulatorisch bedingten Erweichungsprozessen, bei einem dritten Teil endlich um jene seltenen Fälle von *reiner* primärer „Endarteriitis“, bei denen wir weder eine plasmatische Infiltration noch eine stärkere Gliawucherung nachweisen können.

Die Existenz solcher Fälle von *reiner* primärer „Endarteriitis“ ist nicht sicher bewiesen. Als Vertreter dieser Form wäre der Fall von WINKELMANN (1926) anzuführen, eine 20jährige Frau mit schwerer langdauernder Chorea gravidarum betreffend und allenfalls den ersten Fall von WINKELMANN und ECKEL (1927), bei dem es sich um einen 5jährigen Knaben gehandelt hat, der an den Folgen einer Fleischvergiftung gestorben ist. Die übrigen, namentlich in der angel-

trifft aber nicht zu, wenn man darunter eine nennenswertere Gefäßwandproliferation und nicht bloß die progressiven Veränderungen an den Endothelzellen versteht.

¹ Der neueste Fall einer angeblichen „Endarteriitis syphilitica der kleinen Hirngefäße nach NISSL-ALZHEIMER“ wurde von W. KRYSPIN-EXNER, W. Z. Nervenheilk. 1, 282 (1948) veröffentlicht.

sächsischen Literatur oft zitierten Fälle dieser Autoren aus den Jahren 1927 und 1929 sind u. E. nicht genug überzeugend, zum Teil weil sie zu summarisch behandelt worden sind; bei den meisten davon dürfte es sich höchstwahrscheinlich um Auswirkungen banaler Zirkulationsstörungen handeln, in Form spärlicher Verdünnungs- und Erweichungsherdchen mit Gefäß- und Gliawucherung reparativer Natur, wie sie gelegentlich bei allen möglichen toxisch-infektiösen Erkrankungen anzutreffen sind.

Wie ich 1935 ausgeführt habe, ist das pathogenetische Bindeglied aller dieser so *heterogen* erscheinenden Krankheitszustände, bei denen man das pseudoencephalitische Gewebsbild antrifft, die *Hypoxydosen*, welche bei den meisten Fällen *ohne* besondere Schwierigkeiten nachgewiesen werden kann. A. MEYER hat bereits 1932 die „endarteriitischen“ Veränderungen bei seinen Kohlenoxydtieren ebenfalls mit *asphyktischen* Vorgängen in Zusammenhang gebracht, während SPIELMEYER die Meinung geäußert hat, daß *vasokonstriktorische* Prozesse an den Arteriolen zur *Proliferation der Gefäßwandzellen* führen könnten.

Was die sogenannte „Endarteriitis luica der kleinen Rindengefäße“ anbelangt, so habe ich hervorgehoben, daß bis jetzt *kein* zwingender Beweis für ihre luische Ätiologie erbracht worden ist. Ich führte sie ebenfalls auf *hypoxydotische* Vorgänge zurück, deren besondere Art und Ursache von Fall zu Fall wechselnd sind.

FÜNFELD (1937) findet, daß in der Ablehnung der luischen Genese der NISSL-ALZHEIMERSchen „Endarteriitis“ ich zu weit gegangen wäre. Er stützt sich dabei auf das nicht seltene Vorkommen endarteriitischer Veränderungen bei Tabes und Paralyse. STRÄUSSLER (1937), der ebenfalls für die luische Natur dieses krankhaften Zustandes eintritt, hält sich sogar für berechtigt, auf Grund eines sorgfältig untersuchten, wohl sicher luisch bedingten Falles, eine histologische *Verwandtschaft* der HEUBNERSchen Endarteriitis¹ mit der Endarteriitis der kleinen Rindengefäße anzunehmen. Heute hat sich die Problemstellung etwas verschoben. Es dreht sich die Frage darum, ob der Syphiliserreger zu einer *isolierten* Schädigung der Blutgehirnschranke derart führen kann, daß dadurch ein pseudoencephalitischen Bild entsteht. Die Antwort müßte unseres Erachtens lauten: Auf Umwegen, d. h. durch Erzeugung des entsprechenden Hypoxydoseschadens wahrscheinlich, kaum aber durch *unmittelbare* Einwirkung der Syphilisspirochäte. Ob sie ersteres häufiger zu tun imstande ist, als andere Infektionserreger es vermögen, bleibt dahingestellt.

Von größter Wichtigkeit für die Bestimmung der nosologischen Stellung des pseudoencephalitischen Gewebsbildes bei den zuletzt betrachteten so verschiedenartigen Zuständen aus der tierexperimentellen und mensch-

¹ Die HEUBNERSche Endarteriitis, welche zweifellos auch durch Lues verursacht wird, befällt nur die *größeren* arachnoidalen und intracerebralen Arterien mit mehrschichtigen Muskellagern und tritt nach NONNE so gut wie nie an den Rindengefäßen auf.

lichen Pathologie ist ihre *Lokalisation*. Von einer Bevorzugung bestimmter Kerngebiete kann bei ihnen *keine* Rede sein. Man könnte höchstens von einer bevorzugten Beteiligung der *Hirnrinde* sprechen, ohne daß aber innerhalb derselben Prädispositionsstellen festzustellen sind. Dieses Moment des Willkürlichen und Zufälligen erstreckt sich auch, und vielleicht in noch stärkerem Grade, auf das *Vorkommen* des pseudoencephalitischen Bildes bei diesen so verschiedenartigen Krankheitszuständen. Besonders deutlich tritt das bei den *experimentell* erzeugten Befunden hervor. Man hat sich z. B. oft bemüht, die von BONFIGLIO bei seinen *bleivergifteten* Hunden erhobenen Veränderungen zu reproduzieren, bis jetzt aber ohne Erfolg. Ähnliches beobachtet man bei der *Insulinvergiftung* des Menschen und im Tierexperiment. Von den 3 mit *Depotinsulin* vergifteten Hunden hat TÖBEL nur bei *einem* davon ausgesprochene pseudoencephalitische Veränderungen beobachtet. In noch größerem Maße gilt das vom *Thiophen*: SCHOLZ fand einen entsprechenden Herd bei *einem* seiner Tiere, während D'ANTONA und UPNERS, die auch damit experimentiert haben, nichts dergleichen beschreiben.

Auch im klinischen Bild der sogenannten „*nichtentzündlichen Lues*“ NISSLS kommt die Uneinheitlichkeit der konstellativen, letzten Endes zu einem lokalem Hypoxydoseschaden führenden Faktoren, in Erscheinung.

In dem Fall „*Schänzchen*“ begann die Krankheit bei dem 32jährigen Mann, der notabene ein Säufer war, mit einem akuten exogenen Syndrom. Es kam dann zu einer sich über 20 Jahre langsam hinziehenden fortschreitenden Demenz. Daneben bestanden während des ganzen Krankheitsverlaufes *epileptiforme* Anfälle mit vorübergehenden Lähmungserscheinungen. Schließlich wurden auch katatonische Züge beobachtet¹. Klinisch boten die ALZHEIMERSchen Fälle ganz verschiedenartige Bilder dar. ALZHEIMER wollte sich deswegen nicht auf ein charakteristisches Bild festlegen, betonte vielmehr, daß die klinischen Zustände wechseln, in Abhängigkeit von dem Tempo des Fortschreitens und der Ausbreitung des angeblich luischen Prozesses. Die JAKOBSchen Fälle zeigten klinisch ebenfalls ein ungemein wechselndes Bild. Serologisch überwogen die Fälle mit *negativer* Reaktion so sehr, daß sich dieser Autor veranlaßt sah, den *negativen* Ausfall der Liquorreaktion als charakteristisch für die reinen Fälle der NISSL-ALZHEIMERSchen „Endarteriitis“ zu bezeichnen. Bei den Fällen der übrigen Autoren handelte es sich bald um paralyseähnliche Bilder (SAGEL, SIOLI), bald um fortschreitende *Demenz*, mit neurologischen Symptomen, wie Schlaganfälle, Lähmungen, Aphasien (BOSTRÖM), Dysarthrien (KRYSP-EXNER). Häufig wurde das klinische Bild durch epileptiforme Krämpfe beherrscht (ILBERG, F. PLAUT). Endlich fand man uncharakteristische organische Psychosen, zusammengesetzten Gepräges, wie z. B. bei dem Fall von MALAMUD, bei dem Erregungs- und Verworrenheitszustände, unklare Verfolgungsideen, Sinnestäuschungen, neben neurologischen Erscheinungen bestanden. Nach alledem ist es nicht zu verwundern, daß BOSTRÖM als einziges klinisches Charakteristikum der NISSL-ALZHEIMERSchen „Endarteriitis“ ihre ausgesprochene Neigung zur Progression bezeichnet hat.

¹ Von einer luischen Infektion dieses aus der Vor-Wassermannaera stammenden Falles war nichts bekannt.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der WILSONschen und WERNICKESchen Krankheiten mit ihrem so charakteristischen klinischen Bild, Verlauf und der so eigenartigen Beschränkung der morphologischen Veränderungen auf bestimmten Prädilektionsstellen. Schon dadurch offenbart sich, daß die Ursache der zu der pseudoencephalitischen Gewebsveränderung führenden Hypoxydose *außerhalb* des Gehirns gesucht werden muß. Andererseits zeigen diese beiden Erkrankungen eine sehr *unterschiedliche* Lokalisation der pseudoencephalitischen Gewebsveränderungen, die schwer mit dieser Annahme in Einklang zu bringen ist.

Auf Grund von Beobachtungen bei den *nichtalkohologischen* Formen der WERNICKESchen Krankheit (Literatur siehe bei SPILLANE (1947)), beim *Kernicterus* und der eng mit ihm zusammenhängenden *Encephalopathia posticterica infantum* (PENTSCHEW und UZUNOFF 1948) sowie an Hand bestimmter Befunde tierexperimenteller Art von L. ALEXANDER und Mitarb. (1938), ZIMMERMANN (1939) u. a. bei B₁-Avitaminose sind wir zu einer, wie wir glauben, gut begründeten Arbeitshypothese gelangt, die alle diese scheinbaren Widersprüche zu beseitigen imstande ist.

Der Oxydationsstoffwechsel der bei der WERNICKESchen Krankheit betroffenen lebenswichtigen *vegetativen* Zentren im Zwischen-, Mittel- und Rautenhirn wird beim Menschen durch *zweierlei*, bis zu einem gewissen Grade gegenseitig *ersetzbare* Wirkstoffe gewährleistet, als eine Art *doppelte* Sicherung. Der eine davon wird bei Anwesenheit von B₁-Vitamin in der Nahrung von der Magendarmschleimhaut gebildet, während der andere durch die Leber vollständig synthetisiert wird. Zum Versagen der Blutgehirnschranke in den oben genannten vegetativen Zentren kommt es aus diesem Grunde *nur* beim *gleichzeitigen* Ausfall des hepatogenen und gastroenterogenen Wirkstoffes. Der *chronische Ausfall* des hepatogenen Wirkstoffes allein — von uns als *Antihypoxydin* bezeichnet — führt zu den Krankheiten der WILSON-Pseudosklerosegruppe, während ein *vorübergehender* und *kurzdauernder* Antihypoxydinausfall der *Encephalopathia posticterica infantum* (PENTSCHEW und UZUNOFF) zugrunde liegt. Voraussetzung für diese Hypothese ist, daß der gastroenterogene Wirkstoff *keine* Schutzfunktion auf die bei der WILSONschen Krankheit und der *Encephalopathia posticterica infantum* betroffenen Kerngebiete auszuüben vermag, bzw. daß deren Sauerstoffstoffwechsel *allein* durch das *Antihypoxydin* aufrechterhalten werden kann. Dafür scheinen diese Kerngebiete *länger* eine Wirkstoffmangelhypoxydose ertragen zu können als die für die WERNICKESche Krankheit charakteristischen Prädilektionsstellen.

Die Tierexperimente von L. ALEXANDER (1938), ZIMMERMANN (1939) u. a., welche bei Tauben durch B₁-Mangel Hirnveränderungen erzielt haben, die auf Grund ihrer Qualität und Ausbreitung als *identisch* mit den Veränderungen bei der WERNICKESchen Krankheit angesehen werden

dürfen, könnten so gedeutet werden, daß bei der Taube die lebenswichtigen vegetativen Zentren bezüglich ihres Sauerstoffwechsels *einzig und allein* auf den gastroenterogenen Wirkstoff angewiesen sind. Beobachtungen an *Brustkindern* der an manifester oder symptomloser B₁-Avitaminose bzw. Beriberi leidenden Mütter, die an der WERNICKESchen Krankheit erkranken, und die bei rechtzeitigem Übertragen auf künstliche Ernährung oder Anlegen bei einer *gesunden* Frau genesen können [OHTA (1930) und TANAKA (1934)], lassen vermuten, daß beim *Neugeborenen* Verhältnisse *ähnlich* denen bei der Taube bestehen. Die Tatsache, daß es beim Beriberi des *Erwachsenen* nach SHIMAZONO, EDDY und DALLDORF (1941), CHANG et al. (1941) u. a., sowie daß bei ähnlichen B₁-avitaminotischen Zuständen [PERAITA und GRANDE (1942)] es *nur* zur Entstehung einer WERNICKESchen Krankheit kommt¹, läßt es wahrscheinlich erscheinen, daß die Fähigkeit der Leber des Neugeborenen Antihypoxydin zu synthetisieren, noch *mangelhaft* ausgebildet ist. Man kann jetzt besser verstehen, warum beim Icterus gravis neonatorum ein *zusätzlicher* Ausfall des gastroenterogenen Wirkstoffes, etwa infolge der gestörten Nahrungsaufnahme bzw. der Vitamin B₁-Zufuhr, eine unmittelbare Bedrohung des Lebens bedeutet.

Diese Hypothese kann uns allerdings nicht befriedigend erklären, warum die *Lokalisation* der morphologischen Veränderungen bei den Krankheiten der WILSON-Pseudosklerosegruppe und dem Kernikterus *keine* vollständige Übereinstimmung zeigt, was zu erwarten wäre, falls beiden Krankheiten tatsächlich ein Antihypoxydinausfall zugrunde läge. Die bei der WILSONschen Krankheit bevorzugt befallenen Gebiete bilden bekanntlich folgende abnehmende Reihe: Striatum, Nucleus dentatus, Thalamus, Hirnrinde, *gegenüber* Ammonshorn, Pallidum, Corpus subthalamicum, Striatum, Nucleus dentatus, graues Gebiet am Boden des IV. Ventrikels, untere Oliven, Kleinhirnrinde (Wurm) und Großhirnrinde beim Kernikterus. Das Befallensein der grauen Substanz am Boden des IV. Ventrikels könnte ähnlich wie bei der WERNICKESchen Krankheit, durch einen zusätzlichen Ausfall des gastroenterogenen Wirkstoffes eine Erklärung finden. Vielleicht trifft dies auch für die *unteren* Oliven zu, welche bei 11 von den 29 Fällen von RIGGS und BOLES (1944) bzw. bei 4 von den 5 Fällen von MEYER (1944) von WERNICKEScher Krankheit befallen gewesen sind.

EPPINGER sagt im Vorwort zu seinem posthumen Werk über die Permeabilitätspathologie, daß die *Störung der Capillarpermeabilität* vielfach den Krankheits*beginn* bedeutet, oder, wie er sich ausdrückt, „der ersten Szene im ersten Akte des Dramas ‚Krankheit‘ entspricht“. Ich

¹ Gegenteilige Behauptungen einiger englischer Autoren [DE WARDENER und LENNOX (1946)] bedürfen noch der Nachprüfung. Insbesondere müsse bei den Fällen dieser Autoren eine gleichzeitige *Leberschädigung* ausgeschlossen werden.

hoffe gezeigt zu haben, daß, was das Zentralnervensystem anbelangt, die Störung der Capillarpermeabilität mehr wie dies ist: Hier steht sie bei bestimmten Krankheiten im Zentrum des pathologischen Geschehens von *Anfang* bis zum *Ende*. Aber auch bei einer nur *kurzdauernden* Störung der Permeabilitätsverhältnisse können im Gehirn unter Umständen *irreversible* Gewebsveränderungen von solchem Ausmaß entstehen, daß dadurch zeit-
lebens eine schwere Funktionsstörung des Zentralorgans resultieren kann. Das traurigste Beispiel dafür ist die *Encephalopathia posticterica infantum*.

Zusammenfassung.

Die *Sonderstellung* der intracerebralen Präcapillaren und Capillaren als Sitz der *Blutgehirnschranke*, tritt besonders oft und deutlich unter pathologischen Bedingungen in Erscheinung. Dies drückt sich vor allem in der überraschenden *Widerstandsfähigkeit* ihrer Schrankenfunktion gegenüber allen möglichen Noxen aus, verglichen mit den Verhältnissen bei den *übrigen* Organen. Andererseits kennen wir einige Gifte, welche mit *Vorliebe* die Permeabilität der intracerebralen Capillaren schädigen.

Es hat sich jedoch gezeigt, daß die *Schrankenfunktion* der Hirncapillaren im Bereich der *grauen Substanz* verhältnismäßig leicht durch bestimmte *hypoxydoseerzeugende* Noxen gestört wird. Dabei bestehen bezüglich der Lädierbarkeit dieser Funktion *topistische* Unterschiede bzw. Abstufungen, deren Reihenfolge mit der von W. SCHOLZ aufgestellten Skala der Hypoxydoseempfindlichkeit der verschiedenen Kerngebiete gut übereinstimmt.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß unter O-Mangel, die Blutgehirnschranke noch *vor* den Nervenzellen bzw. dem Nervenparenchym leiden kann. Die sich daraus ergebenden Möglichkeit einer *isolierten* Schädigung der Blutgehirnschranke macht die Entstehung des *pseudoencephalitischen* Gewebsbildes, — so bezeichnen wir das für die WERNICKESche Krankheit so charakteristische histologische Bild — als Folge einer *länger* anhaltenden *Insuffizienz* derselben, verständlich.

Es scheint, daß eine *Gefäßwandproliferation* an den Hirncapillaren existiert, die *nicht* ein Bestandteil des pseudoencephalitischen Gewebsbildes ist, sondern als *selbständige* Veränderung auftritt. Diese *reine* Form der primären „Endarteriitis“ ist möglicherweise auf einen *unmittelbar* durch die Hypoxydose auf die Gefäßendothelien ausgeübten Wucherungsreiz zurückzuführen.

Eine *zweite* Art der Permeabilitätsstörung führt zur *Insuffizienz* der Blutgehirnschranke *als Ganzes*. Sie erstreckt sich dementsprechend fast auf das *gesamte* Hirn, wenn auch mit einer gewissen Bevorzugung der Marksubstanz. Ihre Entstehung scheint, im Gegensatz zur ersten Art der *elektiven* Schrankenschädigung, *nicht* oder nicht allein an den oxydationshemmenden Eigenschaften der sie erzeugenden Noxen gebunden zu sein. Im übrigen liegt ihre Genese noch im Dunkeln.

Das *morphologische* Korrelat dieser Art der Schrankenschädigung, die *akuten* Charakter trägt, ist das *akute Hirnödem* und die *Hirnpurpura*, beide oft gemeinsam auftretend. Der Begriff der Hirnpurpura umfaßt nicht nur die petechialen und die Kugelschalenblutungen, sondern auch die meist nur mikroskopisch sichtbaren perivaskulären „Nekrosen“ und die perivaskulären Gliosen. Beim Fehlen der Capillarblutungen sprechen wir vom *Äquivalent* der Hirnpurpura.

An Hand der histologischen Merkmale dieser *beiden* Arten von Permeabilitätsstörung werden bestimmte bekannte Krankheitszustände erneuert einer Betrachtung unterzogen. Man gelangt so zur Aufstellung des *klinischen* Begriffes des *akuten Versagens* der *Blutgehirnschranke*, als dessen morphologisches Substrat das generalisierte Hirnödem und die Hirnpurpura bzw. ihr Äquivalent anzusehen ist. Dieser Vorgang steht im Zentrum des pathologischen Geschehens bei bestimmten *toxischen* Encephalopathien, wie z. B. der Phosgen- und Salvarsanencephalopathie, sowie bei der Eklampsie. Er ist gleichfalls für bestimmte *cerebrale Komplikationen* psychischer und neurologischer Natur im Verlaufe gewisser *Infektionskrankheiten*, wie z. B. Malaria, Influenza, Sepsis, akuter Gelenkrheumatismus u. a. verantwortlich zu machen. Dasselbe trifft auch für bestimmte *traumatische* Hirnschädigungen zu.

Das *pseudoencephalitische Gewebsbild*, das wir als das morphologische Korrelat einer *länger* anhaltenden *isolierten* Schrankenschädigung ansehen, tritt in Form einzelner, scheinbar wahllos in der *grauen* Substanz, besonders in der Hirnrinde, verstreuten Herde, bei *verschiedenartigen*, ätiologisch ganz uneinheitlichen Krankheitszuständen auf. Diese pseudoencephalitischen Veränderungen werden durch *im* Gehirn selbst gelegenen *hypoxydoseerzeugenden* Noxen verursacht, deren besondere Natur von Fall zu Fall wechselnd ist.

Die sogenannte „Endarteriitis luica der kleinen Hirngefäße“ (NISSL-ALZHEIMER), die zur selben Kategorie gezählt werden muß, ist zu *Unrecht* in direkte ursächliche Beziehung zur Syphilis gebracht worden.

Die WILSONSche und die WERNICKESche Krankheiten werden ebenfalls durch eine *länger* dauernde *isolierte* Insuffizienz der Blutgehirnschranke hervorgerufen. Schon die Tatsache aber, daß die dadurch entstandenen pseudoencephalitischen Gewebsveränderungen sich auf bestimmte symmetrisch gelegene Prädilektionsstellen innerhalb der grauen Substanz beschränken, spricht dafür, daß die hypoxydoseerzeugende Noxe bei diesen *beiden* Krankheiten *außerhalb* des Gehirns gelegen sein muß.

Nach der sich auf Beobachtungen klinischer und tierexperimenteller Art stützender Hypothese des Autors entsteht die WILSONSche Krankheit infolge *Mangel* eines in der Leber gebildeten Stoffes — des *Antihypoxydins* — verursachten, *chronischen Wirkstoffmangelhypoxydose*.

Der Sauerstoffwechsel der bei der WERNICKESchen Krankheit elektiv befallenen *lebenswichtigen vegetativen* Zentren im Mittel-, Zwischen- und Rautenhirn wird noch durch einen *zweiten*, in der Magendarmschleimhaut bei Zufuhr von B₁-Vitamin gebildeten Stoffe gewährleistet. Dementsprechend entsteht diese Erkrankung erst beim *gleichzeitigen* Mangel beider Stoffe.

Die *Icterus-gravis-Encephalopathie* des Neugeborenen wird durch einen *vorübergehenden subakuten* Antihypoxydinausfall hervorgerufen. Wegen der kurzen Dauer des Ausfalles kommt es hierbei nur zu einer *serösen Durchtränkung* der betreffenden Kerngebiete. Dadurch werden in *erster* Linie die *Markscheiden* und erst bei stärkeren Hypoxydosegraden auch die *Nervenzellen* geschädigt. Nach Aufhören des Antihypoxydinausfalls bleibt ein *Narbenzustand* zurück, wie er uns bei der *Encephalopathia posticterica infantum* (PENTSCHEW und UZUNOFF) entgegentritt. Man findet dann vor allem eine *Markarmut* mit *Gliafaservermehrung* und gegebenenfalls auch Nervenzellrarifikationen oder Nervenzellausfällen.

Wenn im Verlaufe des Icterus gravis neonatorum sich zum Antihypoxydinausfall ein *Mangel* an den *gastroenterogenen* Wirkstoff hinzugesellt, etwa infolge einer gestörten Nahrungsaufnahme bzw. B₁-Zufuhr, kommt es infolge Gefährdung von lebenswichtigen *vegetativen* Zentren, vor allem im Rautenhirn, zum Tode. Als morphologischer Ausdruck dafür kann die beim *Kernicterus* fast immer anzutreffende intensiv gelbe Verfärbung der *grauen* Substanz am *Boden* des IV. *Ventrikels* angesehen werden, einer Gegend, die vor allem bei der WERNICKESchen Krankheit befallen wird.

Literatur.

- ALEXANDER, L.: Amer. J. Path. **16**, 61 (1940). — ALEXANDER, L., M. PIJOAN, A. MEYERSON and H. KEANE: Trans. Amer. Neur. Assoc. **64**, 135 (1938). — ALPERS, B. J.: Arch. Neur. (Am.) **20**, 497 (1928). — ALTMANN, H. W. u. H. SCHUBOTHE: Beitr. path. Anat. **107**, 2 (1942). — ANTON: Handb. d. pathol. Anatomie des Nervensystems **1**, 396 (1904). — D'ANTONA: Estrato da Fisiol. e Med. **6** (1935), 13 Fasc. 9. — BINGEL und HAMPEL: Z. Neur. **149**, 640 (1934). — BONFIGLIO: NISSLS Arbeiten **3**, 359 (1909). — BROMANN, I.: Acta path. et microbiol. scand. (Dän.) Suppl. **42** (1940). — CAMPAILLA, G.: La barriera emato-encefalitica nell'accessio cardiaco sperimentale. Atti del conagno sulla terapia moderna della schizofrenia. Milano 1937. — CHANG, J. C. et al.: Arch. neur. (Am.) **45**, 658 (1941). — CHRISTOMANOS u. W. SCHOLZ: Z. Neur. **144**, 1 (1933). — COSTERO, I.: Arch. Neur. (Am.) **62**, 48 (1949). — DOPTER: Ann. de l'Inst. Pasteur **19** (1905). — DÜNNER, L., B. OSTER-
TAG, u. S. THANHAUSER: Klin. Wschr. **1933**, 1054. — EDDY, W. H. and G. DALL-
DORF: The Avitamonoses, Baillière, Tindal & Cox. London 2nd ed. 1941. — EICKE, W. J.: Arch. f. Psychiatr. (D.) **114**, 214 (1941). — EPPINGER, H.: Die Leberkrankheiten. Wien: Springer 1937. — Die Permeabilitätspathologie. Wien: Springer 1949. — FISCHER-WASELS, B.: Frankf. Z. Path. **45**, 1 (1933). — Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforschg. XI. Tagg. **1938**, 205. — FÜNTGELD: Dtsch. Z. Nervenheilk. **114**, 209 (1930). — Fortschr. Neur. **1937**, 391. — FURUKAWA: Ref. Zbl. Neur. **90**, 308 (1937). — GAMPER E. u. G. STIEFLER: Arch. f. Psychiatr. (D.) **106**, 744 (1937). —

GAVALLÉ, B. VAN: Beitr. path. Anat. **109**, 367 (1944). — GIERKE, E. v.: Verh. dtsh. path. Ges. **19**, 322 (1921). — DE GORTARI, A., R. PELLON, and I. COSTERO: Am. Heart. J. **43**, 716 (1947). — GREENFIELD: J. Neur. (brit.) **1/3**, 306 (1938). — Brain **62**, 129 (1939). — GRINKER, R. R.: Z. Neur. **98**, 433 (1925). — GRINSTEYN und POPOWA: Ref. Zbl. Neur. **55**, 262. — HÄUSSLER: Zbl. Neur. **1936/1937**, 247, 328. — HALLERVORDEN, J.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **150**, 201 (1940). — Nervenarzt **16**, 417 (1943). — HART, C.: Berl. klin. Wschr. **1917**, 71. — HASSIN G. B.: Arch. Neur. (Am.) **6**, 268 (1921). — HEMPEL, J.: Z. Neur. **173**, 210 (1941). — HILLER, FR.: Z. Neur. **93**, 594 (1924). — Tagg. dtsh. Ges. Kreislaufforschg. **1933**, 182. — JABUREK: Arch. f. Psychiatr. (D) **104**, 518 (1936). — JAKOB, H.: Z. Neur. **167**, 161 (1939); **168**, 382 (1940). — Allg. Z. Psych. **121**, (1942). — Arch. f. Psychiatr. (D) **180**, 1 (1948). — JORN: Zbl. Neur. **1/2**, 58 (1936/37). — KARASAWA: Z. Immun.forschg. **6**, (1911). — KINO, F.: Z. Neur. **113**, (1928); **119** (1929). — KIRSCHBAUM W.: Frankf. Z. Path. **23**, 444 (1920). — KONOWALOW, N. W.: Z. Neur. **169**, 220 (1940); **171**, 201 (1941). — LÖNNZ, MARGO: Dissertation Berlin (1940). — LHERMITTE, MONIER-VINARD, AJURIA-GUERRA: Rev. neur. **71**, (1939). — LETTERER: Kriegstagg. dtsh. Ges. inn. Med. **1943**. — LOTMAR, F.: Z. Neur. **8** 345 (1912). — NISSL-ALZHEIMERS Arbeiten **6** (1914). — MEESSEN, H.: Beitr. path. Anat. **109**, 352 (1944). — MEYER, A.: Z. Neur. **139**, 422 (1932). — J. Neurosurg. and Psych. **7**, 66 (1944). — MEYER, A., und W. BLUME: Z. Neur. **149**, 678 (1936). — MILLAN: Ref. Dermatol. Wschr. **83**, 1916 (1926). — MORGENSTERN und BIRJUKOW: Z. Neur. **106**, 743 (1926). MÜLLER G.: Z. Neur. **124**, 1 (1930). — NISSL F.: Neur. Zbl. **23**, 42 (1902). — Allg. Z. Psych. **66** 927 (1909). — OHTA: J. K. **128** (1930). — PENTSCHEW A.: Z. Neur. **118**, 17 (1928). — Krkh.forschg. **7**, 399 (1929). — Nervenarzt **8** 393, (1935). — Wien. klin. Wschr. **1948** 45 — Nervenarzt **20**, 220 (1949). — PENTSCHEW u. UZUNOFF, G.: Arch. f. Psychiatr. (D) **180**, 118 (1948). — PERATTA M. u. F. GRANDE: Arch. f. Psych. (D) **114** (1942). — PETERS, G.: Beitr. path. Anat. **110**, 371 (1942). — POHLISCH, K.: Mschr. Psychiatr. **70**, 339 (1929). — PRADOS u. M. SUCH: Z. Neur. **105**, 17 (1936). — RANKE, O.: NISSLS Beitr. **1**, H. 1 (1913). — RIGGS H. and R. S. BOLES: Quart. J. Stud. Alcohol. **5**, 361 (1944). — RISER: Le Liquide céphalo-rachidien. Paris. (1929). — RÖSSLE: Verh. dtsh. Pathol. (1944). — Beitr. path. Anat. Erg. H. zum **83**. Band (1947). — SCHEINKER J. M.: Arch. Neur. (Am.) **52**, 43 (1944). — Arch. Pathol. **37**, 91 (1944). — SCHMORL: Dtsch. med. Wschr. **1918** II. — SCHOLZ, W.: Arch. f. Psychiatr. (D) **181**, 621 (1949). — SHIMAZONO: Arch. f. Psychiatr. (D) **53**, 972 (1941). — SIENGALOWICZ: J. of Pharmacol. (Am.) **24**, 281 (1924). — SPATZ, H.: Arch. f. Psychiatr. (D) **101**, 267, (1933). — Encephalitis im Handb. d. Geisteskrankh. hersg. v. O. BUMKE. Bd. I. Springer 1930. — SPIELMEYER, W.: Lehrbuch d. Histopathologie des Nervensystems. Springer 1922. — SPILLANE, J. D.: Nutritional Disorders of the Nervous System. Edinburgh: E. & S. Livingstone 1947. — STERN, F.: Epidemische Encephalitis. Im Handbuch der Neurologie von BUMKE u. FÖRSTER Bd. XIII. Springer 1936. — STERN, L. et GAUTIER: Arch. inter. Physiol. **17**, 138 (1921); **17**, 391 (1921—22). — STERN, L. et RAPPOPORT: C. r. Soc. Biol. Paris **98**, 1515 (1928). — STRÄUSSLER: Mschr. Psychiatr. **94**, 301 (1937). — STÜHMER: Münch. Wschr. **1919**, 96. — TANAKA, T.: Amer. J. Dis. Child. **47**, 1286 (1934). — TÖBEL, F.: Arch. f. Psychiatr. (D) **180**, 105 (1948). — UPNERS, T.: Z. Neur. **166**, 624 (1939). — VOGT, C.: J. Psychol. u. Neur. **31**, 245 (1925). — DE WARDENER, H. E., and B. LENNOX: zit. nach SPILLANE. — WINCKELMANN, N. W.: Z. Neur. **102**, 56 (1926). — WINCKELMANN, N. W., and J. L. ECKEL: Brain **50**, 608 (1927). — Arch. Neur. (Am.) **21**, 863 (1929). — WOLFF, K.: Virchows Arch. **298**, 98 (1936). — ZIMMERMANN, H. M.: Yale J. Biol. and Med. **12**, 23 (1939). — ZÜLCH: Virchows Arch. **310**, 1 (1943). — Zbl. Neur. Chir. **6** N. 3/6 (1941); N. 316, 212 (1941).

Prof. Dr. A. PENTSCHEW, Patrearch Eftimi 28, Sofia (Bulgarien).