

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik Freiburg i. Br.  
(Direktor: Prof. Dr. T. RIECHERT)

## Über Beziehungen zwischen histochemischen Glykogenbefunden und der Hirnwellenfrequenz im EEG an einem Material von menschlichen Biopsien

Von

REINHARD FRIEDE

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. Oktober 1955)

Der Energieumsatz des Hirnes wird fast ausschließlich von Glucose und Sauerstoff bestritten. Nach HOAGLAND dürfte die Zuckerverbrennung im Hirn ein bestimmender Faktor für die Frequenz der dominierenden bioelektrischen Rhythmen sein. Dennoch ist noch nie versucht worden, Relationen zwischen morphologisch-histochemisch nachweisbaren Kohlenhydraten und EEG-Befunden aufzudecken. Von den histochemisch erfaßbaren Kohlenhydraten kommt praktisch nur Glykogen in Frage. Die niedermolekularen Kohlenhydrate können wir derzeit histochemisch noch nicht erfassen. Die Glyko- und Mucoproteide hingegen sind nicht direkt in den intermediären Kohlenhydratstoffwechsel einbezogen. Gegen eine Beziehungsetzung histochemischer und elektrophysiologischer Befunde wird natürlich eingewendet werden, daß das Glykogen nicht das unmittelbare Stoffwechselagens, sondern eher ein Reservestoff ist. Es ist jedoch zumindest sehr wahrscheinlich, daß sich Verschiebungen in der Intensität des Stoffwechsels niedermolekularer Kohlenhydrate sekundär auch am Glykogenvorkommen bemerkbar machen werden. Das Glykogen im Hirn kann nicht wie in der Niere und der Darmschleimhaut wieder in freie Glucose zurückgeführt werden, sondern es wird im Organstoffwechsel zur Deckung des eigenen Energiebedarfes verwendet (vgl. KÜHNAU, 1955). Man darf also eine histochemisch faßbare Glykogenanreicherung als Ausdruck der Verschiebung der allgemeinen Stoffwechsellage auffassen. Unsere Frage ist nun, ob und inwieweit Parallelen zwischen solchen morphologischen Befunden und der elektrischen Spannungsproduktion bestehen.

### Literatur

Die bisher vorliegenden Befunde der pathologisch-anatomischen Literatur scheinen unsere Arbeitshypothese zu stützen. Die bisher von morphologischer Seite beschriebenen Glykogenvorkommen bzw. Vermehrungen fallen nämlich weitgehend mit Zuständen zusammen, bei denen

Veränderungen im EEG zu registrieren sind. Diese Befunde werden hier einander kurz gegenübergestellt.

1. *Blutzucker.* Die Höhe des Blutzuckerspiegels hat einen Einfluß auf die Hirnwellenfrequenz (GIBBS, GIBBS u. LENNOX, 1949), wobei es bei sehr niedrigem Blutzuckerspiegel (50 mg-%) zu einer Frequenzverlangsamung, bei sehr hohem (275 mg-%) zu einer Beschleunigung kommt; die Geschwindigkeit der Änderung scheint hierbei eine Rolle zu spielen (MORUZZI, 1939).

Histochemische Verschiebungen auch des normalen Glykogengehaltes des Hirnes waren erforschbar, nachdem es SHIMIZU u. KUMAMOTO (1952) gelungen war, regelmäßig Glykogen im normalen Hirn darzustellen, was bisher nicht in dem Maße möglich gewesen ist. Bei Kaninchen mit Insulinhypoglykämie ohne Krämpfe fand sich eine starke Verminderung des Glykogens, besonders in der Interzellulärsubstanz (SHIMIZU u. INOUE, 1952). Bei Tieren mit experimenteller Hyperglykämie bestand eine Zunahme des Glykogengehaltes (SHIMIZU, 1953).

2. *Krampf.* Die EEG-Befunde bei Krämpfen und nach solchen brauchen hier nicht eigens angeführt werden (siehe JUNG und CREMERIUS, 1947, über langsame Wellen nach dem Elektroschock).

Histochemisch beschreibt KUBO (1953) eine Abnahme des Glykogens unmittelbar nach dem Elektroschock im Cortex, besonders im Neuropil (Zwischensubstanz), während es im Hirnstamm eher zu einer Zunahme kommt. Nach Histaminschock findet ein allgemeiner Glykogenabfall statt (SHIMIZU u. HANDA, 1953). Bei Insulinhypoglykämie mit Krämpfen findet sich ebenfalls, wie oben beschrieben, ein Glykogenschwund im Cortex, weniger oder gar nicht in den Hirnstammportionen (SHIMIZU u. INOUE).

Den histochemischen Unterschieden zwischen Cortex und Hirnstamm entspricht auch elektrophysiologisch ein unterschiedliches Verhalten: der Anstieg der Spannungsproduktion im Krampf verhält sich wie 20—50 (Cortex) zu 1—4 (Subthalamus) (JUNG, 1949).

Glykogenuntersuchungen im Nachstadium nach mehrfachen Elektrokrämpfen, die eine Vermehrung langsamer Wellen hervorrufen, sind noch nicht durchgeführt worden. Vielleicht kann man aber einen Fall von MÜNZER mit Glykogenanreicherung im Tod bei Status epilepticus hierher rechnen.

Den histochemischen Befunden beim Elektrokrampf entspricht die Beobachtung von McILWAIN, daß bei elektrisch gereizten Hirnschnitten im WARBURG-Apparat die Glykolyse auf das dreifache ansteigt.

Die angeführten Befunde von SHIMIZU u. Mitarb. beschreiben Veränderungen im normalen Glykogengehalt. Die nun folgenden erfassen meist — methodisch bedingt — pathologische Vermehrungen von Glykogen, bzw. solche, die den Normalgehalt deutlich übertreffen.

3. *Hirnverletzungen.* Die Ablagerung von Glykogen in der weiteren Umgebung frischer Hirnverletzungen (CASAMAJOR, 1918) innerhalb der Grundsubstanz wurde an experimentellen Versuchsreihen am Meerschweinchen beschrieben (FRIEDE, 1954). In späteren Stadien beschränkt sich die Anreicherung auf gliöse Elemente des Proliferationswalles.

Im EEG ist die Ausbildung einer Grundrhythmusverlangsamung bei Hirnverletzungen sowohl traumatischer, als auch operativer Natur bekannt.

4. Bei *Urämie* wird Glykogen perivaskulär und in den Gliazellen von ALZHEIMER (1910), CASAMAJOR (1918) beschrieben. Das EEG des Urämikers zeichnet sich durch eine generalisierte grobe Frequenzverlangsamung aus (KRUMP, KLINGLER, 1955).

5. Bei anderen *infektiösen und toxischen Delirien* (Typhus, Influenza, Sepsis) wurde Glykogen im Hirngewebe beobachtet (ALZHEIMER, CASAMAJOR, MÜNZER,

1928). Auch hier zeigt das EEG eine Frequenzverlangsamung. (KLINGLER, KRUMP, ENGEL, 1954.)

6. Das *diabetische Koma* war im Beginn der Ära des Glykogenachweises bekannt als histologisch „wie bestäubt mit Glykogen“ (BEST, 1908, NEUBERT, 1909, CASAMAJOR, 1918). Im EEG ist es wie andere Comata durch langsame Frequenzen gekennzeichnet (KRUMP u. a.).

7. Einer der ersten Literaturberichte über Glykogenbefunde im Hirn bezieht sich auf einen Fall von akuter *Miliartuberkulose* (DEVAUX, 1907); weiters wurde bei Meningitiden und Encephalitiden Glykogen nachgewiesen (MARINESKU 1929), desgleichen bei Lues (ALZHEIMER, 1910, MÜNZER, 1928).

Im EEG findet sich auch hier starke Frequenzverlangsamung, wie sie bei Tbc reihenmäßig untersucht wurde (ROSS, ENGEL, LINGEN, MELIN, 1950), desgleichen bei Encephalitiden (GIBBS u. GIBBS, 1947, GARSCHKE, 1952) und Lues cerebri (CALLAWAY, LOEWENBACH, NOOJIN, 1945).

8. *Erweichungen* zeigen in ihrer Randzone diffuse Glykogenablagerungen (FRIEDE, 1954). Je nach der Lage des Herdes kann das EEG auch hier einen Delta-Focus zeigen (ROSEMAN, SCHMIDT, FOLTZ, 1952, SCHRADER, 1955 u. a.).

9. Bei TAY-SACHSScher *Idiotie* fand MARINESKU Glykogen in Pyramidenzellen. Im EEG finden sich periodische steile Wellen auf einem Hintergrund von trägen Abläufen (COBB, MARTIN, PAMPIGLIONE, 1952). Die Beziehung dieser ungewöhnlichen Befunde scheint indes sehr fraglich.

10. Bei *tuberöser Sklerose* wurde Glykogen in Glia- und Ganglienzellen von HELMKE, 1937 beschrieben. Das EEG zeigte in 37% langsame, schnelle oder gemischte Abläufe (DICKERSON u. HALLMANN, 1952).

11. Die zentralen Glykogenanreicherungen bei *Glykogenspeicherkrankheit* sind bekannt (KIMMELSTIEL, 1933). EEG-Befunde sind hier nicht bekannt geworden; vielleicht wäre in Analogie zu den Lipoidosen eine Frequenzverlangsamung zu erwarten. Dieser pathologische Glykogenbefund scheidet somit für uns aus; es bleibt jedoch abzuwarten, inwieweit spätere Befunde unsere Erwartungen bestätigen.

12. Im Anschluß an akute *Leuchtgasvergiftung* wurde im Tierversuch Glykogenanreicherung beschrieben (FRIEDE, 1954). Im EEG zeigt das akute Vergiftungsstadium langsame Frequenzen (DAVIES u. DAVIES, 1939, AJURIAGUERRA u. FISCHGOLD, 1946).

13. Bei *Vitamin B-Mangel* beschrieb DOINIKOFF (1924) Glykogenablagerungen im ZNS. Dieser Befund steht mit der durch Vitamin B-Mangel verbundenen Kohlenhydrat-Stoffwechselstörung, die zu einer „Rückstauung“ führt (vgl. ABDERHALDEN), im Einklang. Über EEG-Veränderungen an einem analogen Material von Tauben mit B<sub>1</sub>-Avitaminose berichten SWANK u. JASPER. Im schwersten Stadium fand sich ein Schwund der schnellen Frequenzen mit Zurückbleiben relativ langsamer Wellen (Normal: 25—35 sec, im Versuch 7—14 sec).

14. Als *physiologisch* ist die Glykogenanreicherung im Hirn von *Feten* bekannt (GOLDMANN, 1913, KLESTADT, 1912, SUNDBERG, 1924). Das EEG von *Feten* (3 bis 7 Monate) zeigt unregelmäßige, langsame Wellen (OKAMOTO u. KIRIKAE, 1951), überlagert durch schnelle Frequenzen.

15. Physiologisch ist weiterhin die Glykogenanreicherung im *Tuber cinereum*, etwa in der Gegend der Nn. supraoptici (SHIMIZU, 1952). Hier hat v. EULER (1953) träge Potentialschwankungen ableiten können, wenn das osmotische Milieu in der Carotis verändert wurde.

16. Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß auch die *Glykogenmobilisation in der Leber* im Elektrohepatogramm von einer langsamen, trägen Potentialschwankung begleitet wird (HASAMA BUN-ICHI, 1937).

17. Bei motorischer Erregung des Blutegels vermindert sich der Kohlenhydratgehalt der Konnektiv-Riesengliazellen (FRIEDE, 1955). Eine Vermehrung der bioelektrischen Spannungsproduktion ist hierbei durchaus annehmbar.

Überblicken wir die oben gegenübergestellte Literatur, so zeigt sich von Punkt 3 bis 15 in Übereinstimmung, daß Glykogenvermehrung (gleich ob pathologisch oder physiologisch) mit Frequenzverlangsamung im EEG zusammenfällt. Die Verhältnisse in Krampf lassen nur bedingt (das heißt im Cortex) eine Frequenzsteigerung mit Glykogenschwund zusammenfallen. Doch muß darauf hingewiesen werden, daß hier auch die chemischen Befunde divergieren (KERR u. ANTAKI, 1937, CHANCE, 1951). OLSEN u. KLEIN (1947) ermitteln chemisch bei bioelektrischen Krampfpotentialen verminderten Glykogengehalt. Es scheint mit obigen Befunden die elektrophysiologische Frequenzverlangsamung erstmals ein morphologisch faßbares Substrat zu finden; die Frequenzverlangsamung scheint mit Glykogenanreicherung einherzugehen.

Bei Änderung des Blutzuckerspiegels (Punkt 1) war indes das Verhalten entgegengesetzt. Dies erklärt sich leicht daraus, daß der Blutzucker Ausgangspunkt des (in diesem Fall normalen) Intermediärstoffwechsels ist. Die Glykogensynthese ist hier Zwischenglied in der Kette des ganzen weiteren Abbaues, der normal abläuft. Bei den anderen Zuständen hingegen (Punkt 3 bis 15) handelt es sich um eine Störung im Intermediärstoffwechsel (z. B. Brenztraubensäureabbau bei B<sub>1</sub>-Avitaminose, Wirkungen der  $\beta$ -Oxy-Buttersäure bei Koma, vermehrte anaerobe Glykolyse bei Schädigungen usw.) die dann wohl rückwirkend die Glykogenbildung beeinflußt.

In welcher Lokalisation findet sich bei den genannten Zuständen das Glykogen? Am regelmäßigsten wird es perivaskulär und in der Zwischensubstanz beschrieben, zum Teil auch in Gliazellen. Wo quantitative Angaben vorliegen, wird immer das perivaskuläre Vorkommen als reichlicher genannt, als das in der Zwischensubstanz. Subpial wird nur von einigen Autoren Glykogen erwähnt. Über das Vorkommen in Ganglienzellen wechseln die Angaben. SUNDBERG und KLESTADT verneinen ein Vorkommen (KLESTADT, außer bei Diabetes). KIMMELSTIEL findet nur außerhalb des Cortex in Ganglienzellen Glykogen. Auch SHIMIZU sieht normalerweise im Cortex nie Glykogen in Ganglienzellen.

Als praktisch allen Untersuchungen gemeinsam darf aber die Tatsache bezeichnet werden, daß sich quantitativ das Glykogen überwiegend perivaskulär und in der Zwischensubstanz findet.

Die Frage, ob diese in der älteren Literatur beschriebenen Befunde auch tatsächlich immer Glykogen betrafen, darf sicher überwiegend bejaht werden. BESTS Carminfärbung mit Speichelprobe (diese aber unerlässlich) ist ein verlässliches Kriterium. Deshalb wurden auch die Befunde von WESTPHAL-SIOLI (1921) bei Myoklonus-Epilepsie wegen der fehlenden Speichелеmpfindlichkeit nicht aufgenommen; sie wurden auch von MORSE (1949) nicht bestätigt.

Hinsichtlich der EEG-Befunde ist noch zu vermerken, daß es sich bei dem beschriebenen pathologischen Material fast ausschließlich (soweit nicht experimentell) um letale Verlaufsformen gehandelt hat, während die EEG-Untersuchungen viele leichte Verlaufsformen einschließen. Es werden also den pathologischen Befunden jeweils die schwersten EEG-Befunde zu koordinieren sein.

In der vorliegenden Zusammenstellung fehlt indes eines der klinisch wichtigsten Teilgebiete der EEG-Diagnostik; nämlich Hirntumor und Hirnabceß. Über Kohlenhydratbefunde in Hirntumoren selbst liegen bereits Beobachtungen vor (KASABJAN, 1951, LIPCINA, 1952). Hingegen ist das Hirngewebe der Tumorrandzone und die Abceßumgebung im Hirn noch nie eingehend auf ihren Kohlenhydratgehalt untersucht worden. Im folgenden soll daher ein neurochirurgisches Excisionsmaterial auf den Gehalt an histochemisch faßbaren KH untersucht werden und geprüft werden, ob sich diese Befunde mit den präoperativen EEG-Befunden in Beziehung bringen lassen.

### Material und Methodik

Zur Untersuchung kamen 32 Operationspräparate von Hirngewebe. Es handelt sich teilweise um Hirngewebe aus der Nachbarschaft von Tumoren, teilweise um excidiertes, meist narbig verändertes Hirngewebe, das klinisch als Residualepilepsie in Erscheinung getreten war. Die genaueren Angaben über das Material vermittelt die Tabelle.

Die Fixierung erfolgte überwiegend in CARNOYS Gemisch. Dieses ziehen wir für Operationspräparate wegen seines großen Durchdringungsvermögens ROSSMANN'S Flüssigkeit vor, obwohl diese Glykogen besser erhalten soll. Die Fixierung erfolgte unmittelbar bei der Operation, um autolytische Veränderungen nach Möglichkeit hintanzuhalten. Einbettung in Paraffin, Schnitte von 10  $\mu$ , Auffangen derselben auf warmen 70% igen Alkohol, Cellodininieren. Färbungen nach McMANUS-HOTCHKISS, ARZAC-FLORES, mit Thionin, nach PASINI. Zur Kontrolle auf Glykogen wurde hochgereinigte Diastase (Merck) gebraucht. Die Vornahme der Diastaseprobe vor der Celloidinierung ist essentiell. Besonders bei Versilberung nach ARZAC-FLORES findet man bei Diastasegebrauch nach Celloidinierung ein völlig irreführendes Schwinden von Imprägnationen, das offenbar durch eine Störung der Reaktion eintritt. Optisch hat es sich bewährt, die Celloidinschicht vor dem Eindecken mit Alkohol-Äther wieder zu entfernen.

Eine Gegenfärbung ist bei der Feinheit der in Frage stehenden Strukturen bzw. Granula abzulehnen; sie würde einen Großteil der Befunde überdecken<sup>1</sup>.

Die Intensität der Färbung ist ebenfalls von Bedeutung; das Glykogen zeigt sich nämlich in Form von Granula im Gewebe, während die Grundsubstanz ebenfalls, aber diffus positiv ist (aber nicht diastaseempfindlich) LEBLOND, 1950, HESS, 1953. Bei starker Reaktion der Grundsubstanz

<sup>1</sup> Gegenüber anderen Organen sind die nachweisbaren Mengen sehr gering; in diesem relativen Sinne ist auch die folgende Bezeichnung „reichlich“ usw. zu verstehen. Große Sorgfalt in allen Phasen der Verarbeitung ist Voraussetzung des Gelingens.

können die Granula in dem homogenen Rosa der Grundsubstanz unsichtbar werden. Man sieht sie deshalb am besten in nur zart rosa gefärbten Schnitten, wie man sie auch bei Einhaltung der Vorschriften (vgl. GEDIGK, 1952) praktisch immer erhält. Aus demselben Grunde ist es auch ratsam, die Blende etwas weiter zu öffnen, da dann die Granula deutlich von der überstrahlten Struktur der Grundsubstanz unterscheidbar werden. Die Schärfe der Färbung ist zudem von der Qualität des SCHIFFSchen Reagens abhängig, das darum nur 1—2 mal gebraucht werden soll.

Neben der Fixierung durch Durchströmung des Gefäßsystems machen diese Umstände die besseren Resultate SHIMIZUS mit der Bleitetraacetatmethode verständlich. Diese soll nach den Angaben der Autoren nicht mehr darstellen, als die Methode nach McMANUS-HOTCHKISS (PAS-Reaktion), aber intensiver anfärben. Dadurch werden die eben besprochenen Schwierigkeiten kleiner.

Zur Lokalisation im ungefärbten Schnitt dient das Phasenkontrastverfahren. Der Schnitt ohne Gegenfärbung läßt feinste Granula hervortreten, die sich wieder mit Phasenoptik oft exakter lokalisieren lassen, als bei einer gewöhnlichen Gegenfärbung.

## Ergebnisse

### *Zur Topographie der Kohlenhydrate*

Exakte lokalisatorische Angaben sind als Unterlage einer „Cytologie des Kohlenhydratstoffwechsels“ wichtig. Daher wird hier eine genauere Beschreibung der typischen Lokalisationen der Kohlenhydratvorkommen gegeben. Diese Befunde sind für das vorliegende Material allgemein gültig. Sie beziehen sich nur auf Cortex und angrenzendes Marklager.

Die Grundsubstanz des Cortex ist an sich diffus PAS-positiv. Sie zeigt sich diffus und homogen rosa gefärbt, während sich die Ganglienzellen deutlich als ungefärbte, helle Areale herausheben. Bei intensiver Anfärbung lassen sich die Spitzenfortsätze der Pyramidenzellen noch ein Stück weit als ungefärbte Struktur ausmachen. Gegenüber dem Zellkörper der Gliazellen haben wir eine solche Differenzierung der Grundsubstanz nicht beobachten können. Für die Färbungsintensität der Grundsubstanz ließen sich von Schnitt zu Schnitt (trotz gleicher Schnittdicke und Färbung in einem Arbeitsgang) keine genügend festlegbaren Unterschiede finden. Lokale Unterschiede im gleichen Schnitt hingegen (Rinde—Mark; stärkere Anfärbung von glösen Narbenzonen, waren meist sehr deutlich.

Die eben beschriebene diffuse PAS-Reaktion der Grundsubstanz ist gänzlich oder weit überwiegend diastaseunempfindlich. Eine gelegentliche und leichte Minderung der Färbungsintensität, die wir nach Diastase sahen, ist sicher nur unbedeutend. HESS (1953) hat der Grundsubstanz eine eingehende histochemische Studie gewidmet; sie besteht nach seinen Ergebnissen wahrscheinlich aus Mucopolysacchariden. Nach HESS schwindet in der postnatalen Entwicklung das Glykogen im Mäusehirn, während die Grundsubstanz (PAS-positiv) zunimmt. BAIRATI (1952, 1953) und

MASSARI u. MARSICO (1953) hingegen beobachten eine phylogenetische Abnahme der PAS-positiven Grundsubstanz mit der Zunahme der Faserglia.

Grundsätzlich von der diffusen Reaktion sind die Granula zu unterscheiden, die sich in den unten anzuführenden typischen Lokalisationen finden. Sie sind — Ausnahmen werden besprochen werden — in der Regel diastaseempfindlich. Darin decken sich unsere Erfahrungen mit denen von SHIMIZU und seiner Schule. Die Granula sind offenbar identisch mit denen, die frühere Autoren mit BESTS Carmin dargestellt haben. Quantitativ wird aber — abgesehen von der diffusen Reaktion — mehr erfaßt. Für die Feststellung von Glykogen ist die Beeinflussung durch Diastase, bzw. Speicheleinwirkung der einzig verlässliche Indicator. Herrn Prof. WALLENFELS (Freiburg) verdanken wir die Möglichkeit, einige Vergleiche zwischen Diastase Merck und kristallisierter Maltase zu machen. Bei äquivalenten Mengen fand sich kein wesentlicher Unterschied der Reaktion.

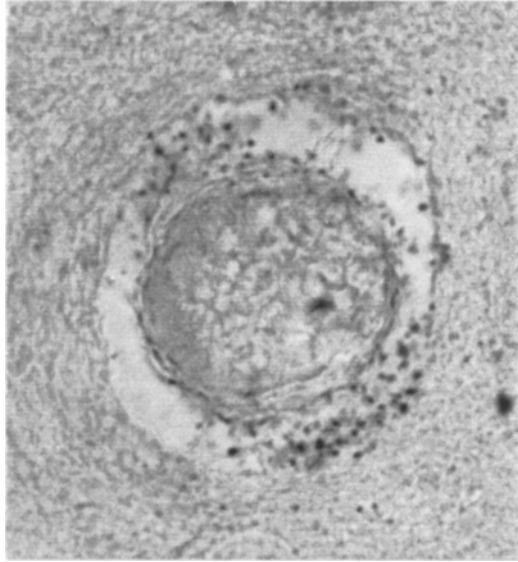


Abb. 1. Perivaskuläres Glykogen bei einem größeren Gefäß.  
(McMANUS-HOTCHKISSfärbung ohne Gegenfärbung)

Die typischen Lokalisationen von Kohlenhydraten im Cortex sind: 1. perivaskulär, 2. in der Zwischensubstanz, 3. subpial, 4. periganglionär, 5. in Ganglienzellen<sup>1</sup>.

1. *Perivaskuläre Kohlenhydrate.* Granuläre, perivaskuläre, PAS-positive Substanzen waren bei diesem Material praktisch immer Glykogen. Die perivaskuläre Anordnung ist die häufigste Lokalisation, quantitativ findet sich hier die größte Menge von Glykogen. Die Größe der Granula übertrifft meist die derjenigen in der Grundsubstanz, zuweilen sogar beträchtlich. Zwischen größeren Gefäßen und Capillaren sind Unterschiede zu finden (Abb. 1). Bei größeren Gefäßen liegt das Glykogen in der Regel

<sup>1</sup> Wo nicht ausdrücklich anders vermerkt, beziehen sich die folgenden Angaben auf Färbung nach McMANUS-HOTCHKISS, der allein der Wert einer histochemischen Reaktion zukommt.

grobkörnig im VIRCHOW-ROBINSchen Raum frei, bzw. in dünnen adventitiellen Plasmabrücken, während sich kaum Granula in der Umgebung finden. Bei Capillaren hingegen findet sich das Glykogen im umgebenden Gewebe, nicht selten in Beziehung zu gliösen, perivaskulären Elementen. In der Membrana perivascularis gliae läßt sich in präcapillären Gefäßen Glykogen gelegentlich phasenoptisch lokalisieren. Eine Bevorzugung einer Gefäßseite oder bestimmter Gefäßabschnitte ist nicht üblich, aber zu-

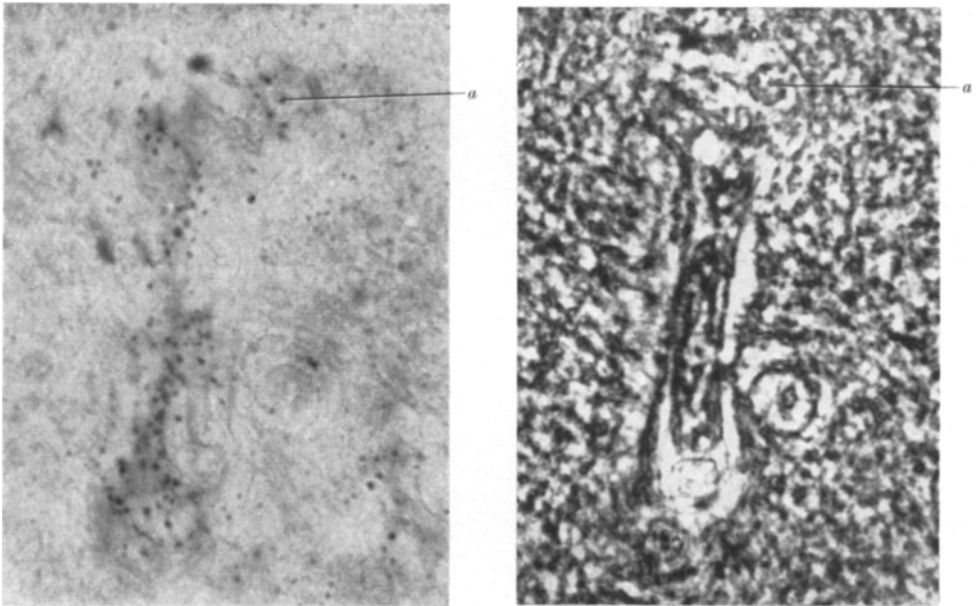


Abb. 2. Perivaskuläres Glykogen; Links: ohne Gegenfärbung, rechts: Identischer Ausschnitt phasenoptisch. (Paravaskuläre Gliazelle bei a)

weilen eindeutig zu erkennen, ohne daß sie sich als Artefakt deuten ließe (Abb. 2).

Diese Lokalisationen entsprechen der Ausbildung der anatomischen Strukturen. Die Gliagrenzmembran reicht nämlich nicht ins capillare Gebiet, sondern nur bis zu den Präcapillaren. Hier schließt sie sich den Gefäßen an; im capillaren Bereich gibt es keine Membran, sondern nur die Gefäßfüßchen der Glia (NIESSING, 1952). Freies Glykogen findet sich also nur dort, wo das Gefäß von einer Gliamembran umgeben wird. Capillär liegt es perivaskulär im Gewebe.

2. *Glykogen in der Zwischensubstanz.* Hier verstreute, PAS-positive Granula waren meist Glykogen, wenn man von Narbenzonen absieht. In solchen können sich um Corpora amylacea auch feinere und feinste Niederschläge finden. Diese sind dann wie die Corpora amylacea nicht diastaseempfindlich und darum wohl als Vorstufen derselben aufzufassen. (Über die PAS-Reaktion der Corpora amylacea siehe ADLER, 1953.)



Das Glykogen in der Zwischensubstanz findet sich in Form feiner und feinsten Granula, seltener sind gröbere Körnchen. Die Menge nimmt meist gegen die Gefäße hin zu. Zuweilen lassen sich Lagebeziehungen zu Gliazellfortsätzen feststellen. Beim Studium von PAS-Schnitten mit Phasenoptik läßt sich zeigen, daß das scheinbar frei im Gewebe liegende Glykogen fast gänzlich dem plasmatischen Grundnetz eingelagert ist. Noch deutlicher wird die Abhängigkeit bei Übereinanderprojektion identischer Bildausschnitte.

Lagerung von Glykogen um Gliazellkerne war in diesem Material relativ selten. Wir haben gezeigt, daß das „freie“ Glykogen in diese Lagerung übergehen kann (FRIEDE, 1954).

Im Marklager kann es zur Anreicherung (meist nicht diastaseempfindlicher) KH in Gliazellen kommen. Die Gliaelemente erscheinen dann durch ihren KH-Gehalt dargestellt. Wir haben dies nur an Astrocyten beobachtet. Da diese relativ isoliert liegen, heben sie sich gut hervor.

3. *Subpiales Glykogen.* Abgesehen von Narbenzonen sind subpiale Granula fast immer Glykogen. Dieses Vorkommen wurde in der älteren Literatur öfter übersehen. Die Glykogenanreicherung nimmt gegen die Hirnoberfläche zu. Besonders die obersten, subpialen Anteile der Lamina I neigen zu Glykogenanreicherung. Hier finden sich Beziehungen zu gliösen Hirn-Pia-Brücken, die LEONHARD (1950, 1951, 1952) kürzlich beschrieben hat. Auch die Pia selbst enthält nicht selten Glykogen.

In einem Fall war Ependym im Schnitt vorhanden (Fall 9). Dieses zeigte granuläre, bis bizarr geformte PAS-positive Substanzen, die nur zum Teil diastaseempfindlich waren.

4. *Periganglionäres Glykogen.* Diese Anordnung ist an sich selten beschrieben worden. Im vorliegenden Material war sie praktisch kaum zu finden. SHIMIZU u. Mitarb., wie auch wir haben diese Anordnung am tierischen Material außerhalb des Cortex beschrieben. Im Cortex scheint sie nur gelegentlich vorzukommen.

5. *Kohlenhydrate in Ganglienzellen.* Über Glykogen in Ganglienzellen gehen die Literaturangaben, wie schon erwähnt, auseinander. Schon hinsichtlich der normalen Verhältnisse weichen die Angaben voneinander ab.

SHIMIZU u. Mitarb. als neueste und wohl modernste Untersucher fanden beim Tier im Cortex nie Glykogen in Ganglienzellen. Wohl aber waren in subcorticalen Abschnitten massiv glykogenhaltige Ganglienzellen zu sehen. Diese Befunde waren jedoch nur an durch Perfusion fixierten Hirnen zu erheben, was für den Nachweis in der Zwischensubstanz nicht unbedingt erforderlich war. Es müßte sich also bei dem Glykogen in Ganglienzellen um eine sehr leicht hydrolysable Form handeln.

TORYU (1937), SCHABADASCH (1939) wiesen mit BESTs Carmin färbbare Substanzen in Ganglienzellen nach; sie wurden als Glykogen-NISSEL-Schollen Symplexe aufgefaßt. Die Glykogenatur der Substanzen scheint indes fraglich, da DIECKMANN (1954) bei einer Nachuntersuchung diese Substanzen wohl mit BESTs Carmin, nicht aber mit der BAUER-FEULGEN Technik und der PAS-Reaktion darstellen kann. DIXON u. HERBERTSON (1950) zeigen mit PAS-Technik rosarote Granula in Ganglienzellen, die vermutlich ein Glykolipid, gemeinsam mit dem Abnutzungspigment

darstellen. CLARA (1953) findet PAS-positive Ganglienzellen in hypothalamischen Kernen; möglicherweise handle es sich um eine Trägersubstanz für Lipofuscin. Auch HESS (1953) beschreibt in bestimmten Anteilen des Nervensystems PAS-positive Ganglienzellen; desgleichen LEBLOND.

Die älteren Angaben über Glykogen in Ganglienzellen weisen auch einige Widersprüche auf. CASAMAJOR findet es hier 14 Std post mortem und HELMKE in formolfixiertem Material, während bei Alkoholfixierung auch in den anderen Lokalisationen Glykogen erschien. Diese Befunde laufen aber den obigen von SHIMIZU — wonach das Glykogen in Ganglienzellen besonders hydrolysabel ist — gerade entgegen. MÜNZER sieht das Glykogen in Ganglienzellen nur bei Fixierung nach NEUKIRCH.

Diesen Unstimmigkeiten in der Literatur entsprechen zunächst widersprechende Befunde in unserem Material. Hier waren die Ergebnisse der PAS-Reaktion von denen der Versilberung nach ARZAC-FLORES bei den Ganglienzellen grundsätzlich verschieden. Letztere Methode stellte oft eine deutliche Granulierung der Ganglienzellen dar und ebenso positive Befunde an den Gliazellen in der Lamina I. Beide Befunde waren *nicht* diastaseempfindlich. Analoge Granula waren mit der PAS-Technik nicht darzustellen. Aus folgenden Gründen haben wir diese Gebilde analog DIXON u. HERBERTSON sowie CLARA als dem Lipofuscin verwandte Substanz aufgefaßt.

1. Die typische Verteilung in Ganglienzellen und auch im Stratum molekulare (OBERSTEINER, 1900), entspricht der des Lipofuscins. 2. Aus der Übersichtstabelle läßt sich entnehmen, daß die Granula vorwiegend bei älteren Personen zu finden sind. 3. Die Granula sind nicht diastaseempfindlich; allerdings waren sie im Gegensatz zu den Befunden obiger Autoren, auch nicht PAS-positiv. 4. Stärkste Granulierung entsprach auch in Kontrollschnitten lipofuscinhaltigen Zellen, während bei schwacher Granulierung Lipofuscin in der Kontrolle noch nicht zu erkennen war (Abb. 3).

Im Gegensatz zu diesen Befunden steht das recht seltene Vorkommen von Ganglienzellen, die diffus oder granuliert deutlich PAS-positiv sind. Sie liegen meist disseminiert, und lassen sich auch im Silberbild (ARZAC-FLORES) durch die feinkörnigere und den ganzen Zelleib betreffende Anfärbung von obigen Befunden unterscheiden. In entsprechenden Vergleichsschnitten finden sich genauso angeordnete hyperchromatische und geschrumpfte Ganglienzellen.

Wir fassen daher die kohlenhydrathaltigen Ganglienzellen im Cortex (!) als degenerativ verändert auf. Möglicherweise spielen dabei ischämische Vorgänge eine Rolle.

#### *Die Beziehungen der Glykogenvorkommen zu topischen Einheiten und klinischen Befunden*

Im Vorangehenden wurden die Grundformen der KH-Ablagerungen durchgesprochen. Im folgenden wird die Beziehung dieser Grundformen zu topischen Einheiten und klinischen Befunden behandelt.

In der Übersichtstabelle findet sich das gesamte Material zusammengestellt. Es finden sich Angaben über Diagnose, Alter des Patienten, Erkrankungsdauer, neurologischen Befund, Stauungspapille, EEG-Befunde, Liquorbefund, sowie die histochemischen Kohlenhydratbefunde. Besondere Verhältnisse bei einzelnen Fällen werden Besprechung finden.

1. *Topische Beziehungen zum Cortex.* Die Tabelle zeigt sofort, daß die beiden wesentlichsten Glykogenvorkommen perivascular und in der

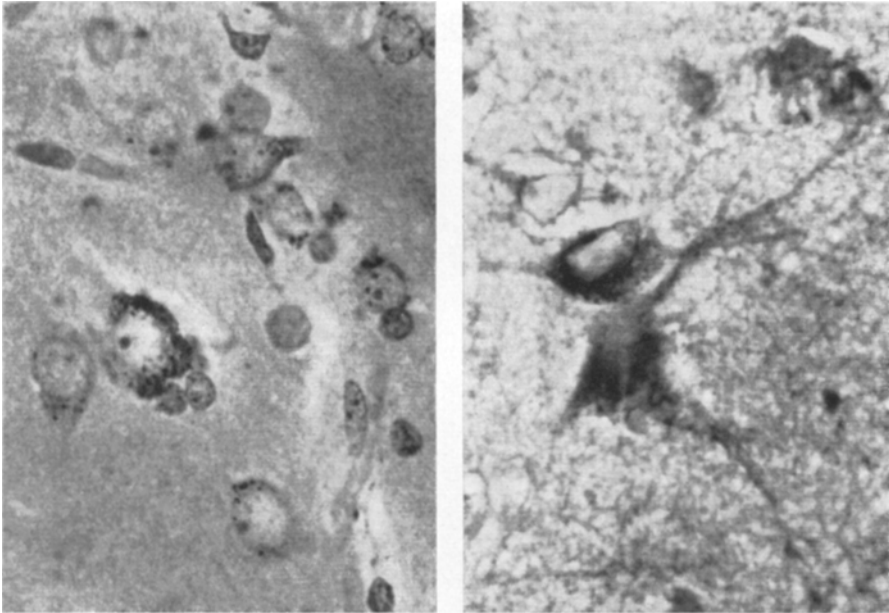


Abb. 3. Nach ARZAC FLORES positive Ganglienzellen. Links: bei negativer PAS-Reaktion. Rechts: Entsprechend Elementen, die eine positive PAS-Reaktion zeigen. Beide Formen nicht diastaseempfindlich. Erklärung im Text

Zwischensubstanz sind. Rindenarchitektonisch hat vor allem die Lamina I (Molekularschicht) eine Neigung zu Glykogenanreicherung. Diese betrifft die ganze Breite der Schicht und läßt sich von der subpialen, viel dichteren Anreicherung unterscheiden. Eine Bevorzugung bestimmter Zellschichten war nicht zu erkennen. Hingegen war der Glykogengehalt im Windungstal in der Regel am stärksten, soweit die Größe der Excisionen eine solche Unterscheidung zuließ. Die Glykogenvorkommen waren nicht homogen im ganzen Schnitt, sondern mehr fleckförmig, unterbrochen von größeren KH-freien Arealen. Bei geringen Vorkommen zeigt sich Glykogen zunächst nur perivascular; bei stärkeren findet es sich auch in der Zwischensubstanz. Enthält das Gewebestück Tumorrandozone, so ist wichtig, sich zu vergewissern, daß man nicht Glykogen im Tumorgewebe

für cortical hält. Am ungefärbten Schnitt ist dies möglich, besonders bei infiltrativem Wachstum.

2. *Topische Beziehungen zum Marklager.* Ein Großteil der Präparate wies angrenzende Marksubstanz auf. War im Cortex eine Glykogenanreicherung, so war meist auch das Marklager verändert. Makroskopisch

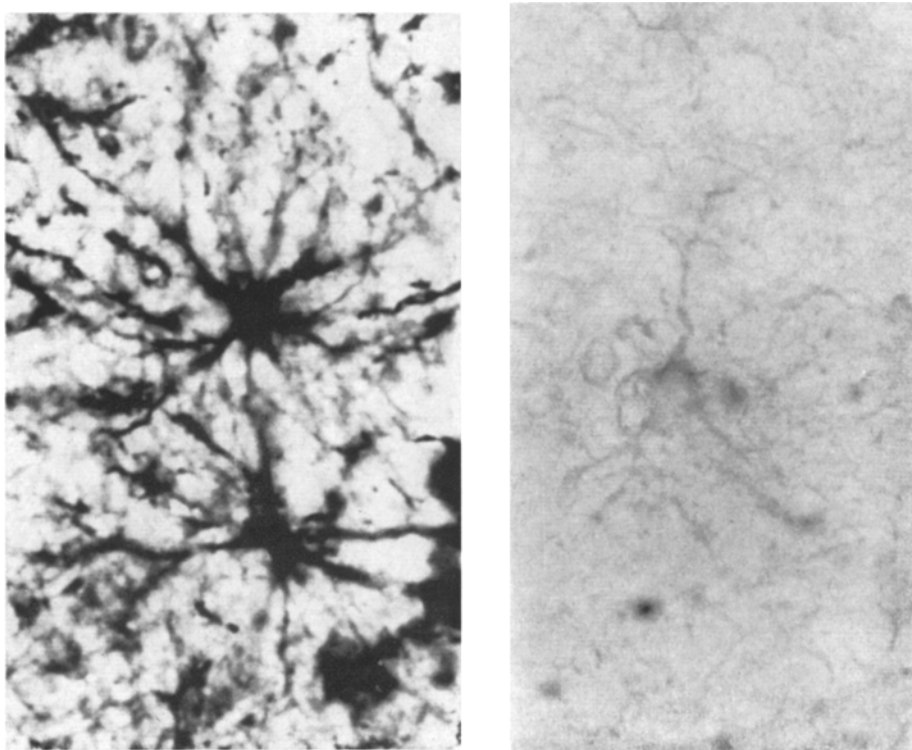


Abb. 4. Positive Reaktion von Astrocyten im oedematösen Marklager. Links: intensivste Darstellung bei Reaktion nach ARZAC FLORES. Rechts: Entsprechende, aber viel zartere Reaktion nach MCMANUS HOTCHKISS. (Diese Befunde sind bei Betrachtung viel deutlicher)

auffallend war zuweilen eine Umkehrung des normalen Färbeverhältnisses, indem die subcorticalen Markzonen (U-Fasern) eine intensivere PAS-Reaktion aufwiesen, als der Cortex. Normalerweise ist aber das Mark in den lipoidfreien Paraffinschnitten PAS-negativ (LEBLOND, HESS). In solchen subcorticalen Zonen finden sich dann vielfach astrocytäre Elemente, die sowohl homogen zartrosa PAS-positiv reagieren, als auch intensiver gefärbte Granula enthalten. Beide Reaktionen können bei Versilberung nach ARZAC-FLORES so intensiv ausfallen, daß das Bild einer Gliaimprägnation entsteht (Abb. 4). Diese deckt sich mit der optisch nicht so imponierenden PAS-Reaktion, so daß ein Artefakt wohl sicher

auszuschließen ist. Die Reaktionen sind überwiegend nicht diastaseempfindlich. Oligodendro- und *Hortegaglia* wurde in dieser Form nicht positiv gefunden.

3. *Beziehungen zu den klinischen Befunden.* Die Tabelle zeigt, daß sich zwischen Alter, Erkrankungsdauer, Hirndruck (Stauungspapille) und Glykogenbefunden keine Beziehungen erkennen lassen. Zwischen Alter und diastaseunempfindlicher Silberreaktion in Ganglienzellen besteht ein loser Zusammenhang, der schon oben erwähnt wurde. Subpiales Glykogen und Liquorbefund scheinen lockere Beziehungen aufzuweisen.

4. *Beziehungen zum EEG.* Gegenüber den anderen angeführten Befunden ist eine Beziehung zwischen Glykogenvorkommen und EEG erkennbar und zwar bestehen die Beziehungen zum perivaskulären Glykogen und dem in der Zwischensubstanz, nicht aber zum subpialen. Eine Abhängigkeit scheint sich zwischen der Frequenz der Grundrhythmen und dem Glykogengehalt zu ergeben. Amplitude, Krampfpotentiale und übrige Veränderungen zeigen nicht in gleicher Weise Abhängigkeit. Alle Fälle von Deltafocus wiesen histochemisch Glykogen auf. Selbstverständlich beziehen sich dabei die Werte der Hirnrhythmen auf die über der Operationsstelle abgeleiteten Werte. Zunächst schien sich ein Zusammenhang mit der Diagnose Glioblastoma multiforme zu ergeben. Dieser Zusammenhang ist nur mittelbar, da der schnellwachsende Tumor in der Regel auch schwerere EEG-Veränderungen macht. So zeigt auch das Oligodendrogliom, Fall 1, massenhaft Glykogen im Cortex und einen Deltafocus. Eine Beziehung zwischen Frequenzverlangsamung und Glykogenbefund zeigt sich auch besonders deutlich an den Hirnnarben, soweit diese Glykogen finden ließen. Die Tatsache, daß das Glykogen mehr herdförmig und nicht diffus im Schnitt verteilt ist, bildet keinen Widerspruch, da auch nicht alle EEG-Befunde im Herd ausschließlich Deltawellen zeigen. Eine Abstufung der Befunde nach der Frequenz der Deltawellen war nicht zu finden und wäre auch wohl überspitzt. Wohl aber findet sich eine deutliche Abstufung gegenüber der Gruppe der Zwischenwellenbefunde. Bei diesen waren die Glykogenbefunde erheblich geringer, als bei den Deltafoci. Meist fand sich spärliches Glykogen perivaskulär und verstreut einige Körnchen im Neuropil. Es ist jedoch erforderlich, diese Fälle individuell zu betrachten. Dies lehrt der Fall 19, der bei relativ reichlichem Glykogen im Schnitt nur spärlich eingestreute Zwischenwellen, 5—7 sec, 30—40  $\mu$ V im EEG, zeigte. Histologisch handelte es sich hier um die unmittelbare Randzone eines erbsengroßen Glassplitters, der tief im Cortex gelegen war. Stellenweise fanden sich Fremdkörperriesenzellen. Es ist verständlich, daß sich von dieser Fremdkörperperrandzone, die nicht sehr breit ist, im EEG nur eingestreute Zwischenwellen finden. Bei Fall 17 hingegen zeigte die ganze Hemisphäre 4 Jahre nach einem Unfall fast nur 5—7 sec Zwischenwellen.

Tabelle 1. *Deltafrequenzen*

Nr.	Klinische Befunde							EEG-Befunde	
	Diagnose	Alter	Dauer	Anfälle	Neurol. Befund	St. P.	Liquor ZZ-P-EW	Frequenz/sec	Amplituden $\mu V$
1.	Oligodendrogliom	40	2 Monate	—	Hemiparese	—	19/3; ++; 3,0	1,5—3	30
2.	Glioblastoma multiforme	28	1 Jahr	—	Hirndruckz.	4	0	2—3 4—7	40—80 30—80
3.	Glioblastoma multiforme	56	1 Jahr	—	Frontalsyndrom	2	229/3; ++; 2,2	0,8—3	60
4.	Glioblastoma multiforme	49	2 Monate	—	Hemiparese	1—2	0	2—3	60—100
5.	Oligodendrogliom	20	6 Wochen	—	Hemipar.-anopsie	2	0	1,5—3	60
6.	Meningeom	33	1 Jahr	—	Hemiparese	4	3/3; ++; 10,0	2—3 4—7	130 40—70
7.	Glioblastoma multiforme	61	6 Monate	—	Hemiparese	—	0	3 4—7	70 80
8.	Astrocytom	44	3 Monate	Jacks.	Hemiparese	1—2	2/3; ++; 1,5	1,5—3	30
9.	Porencephalie	16	16 Jahre	monatlich	Parese Athetose	—	0	1—3 4—7	60 60
10.	Glioblastoma multiforme	52	9 Monate	sporadisch	Hemiparese	—	5/3; ++; 2,0	0,7—2	60
11.	Granatsplitter	31	11 Jahre	monatlich	Lat.Hemiparese	—	0/3; ++; 5,3	1,5 4—7	60 60
12.	Marklagerblutung	7	10 Monate	monatlich	Hemianopsie	1—2	Nor.	2—3	60
13.	Astrocytom	45	4 Monate	sporadisch	Hemiparese	—	0	kein EEG	
14.	Hirnbrscef Meningitis	1	1 Woche	—	Meningitis	—	1752/3; +++		
15.	Hirnbrscef Meningitis	3 Monate	3 Tage	—	Meningitis	—	massenh. ++; 3,5		
16.	Hirnbrscef	61	3 Jahre	—	Frontalsyndrom	—	0		

Histochemisch findet sich eine ziemlich intensive Anreicherung, wie sie sonst bei Deltafoci zu sehen war. Bei Fall 23 wurde das (negative) EEG Monate vor der Operation abgenommen, während sich in der Zwischenzeit eine Verschlechterung ergeben hatte.

Die Fälle ohne pathologischen EEG-Befund, bzw. ohne Frequenzverlangsamung ließen kein Glykogen erkennen, unabhängig von der

Tabelle 1. (Fortsetzung)

Nr.	EEG-Befunde		Glykogenbefunde					
	Krampf- poten- tiale	Allgemeine Veränderungen Dysrhythmie usw.	Perivas- culär	Zwi- schen- subst.	Perigan- glionär	Nerven- zellen	Silber- reaktion	Subpia l
1.	—	Focus. . . . .	+++	+++	—	—		+++
2.	—	geringe allg. veränd., Focus. . . . .	+++	+++	—	—		+++
3.	—	ausgedehnter Focus. .	+++	+++	+	—	+	+++
4.	+	schwere A.V. und Focus	+++	++	—	—	—	—
5.	—	Focus. . . . .	+++	+++	—	—	+	+
6.	—	schwere Dysr., Focus .	++	+++	+	—	—	+++
7.	—	schwere A.V. Focus. .	++	++	—	—	—	—
8.	—	mäßige A.V. mäßige Dysr. . . . .	++	+	—	—	+	+
9.	—	Focus. . . . .	++	++	—	—	—	—
10.	—	schwere Dysr., Focus .	++	+	—	—	++	+
11.	++	keine A.V., schwere Dysr. Focal. . . . .	++	++	—	—	—	+
12.	—	Focus. . . . .	++	++	—	++	—	—
13.	—	—	++	++	—	—	++	+
14.	—	—	++	+++	++	—	—	
15.	—	—	+++	+++	++	—	—	+++
16.	—	—	+++	+++	—	+++ (!)	—	

klinischen Diagnose. Glykogen im Tumorgewebe, wie bei Fall 25, blieb dabei natürlich außer Betracht.

Die drei Abscesse wurden aus klinischen Gründen ohne vorherige Ableitung operiert. Nach den allgemeinen Erfahrungen und dem klinischen Zustandsbild muß man auch hier eine starke Frequenzverlangsamung voraussetzen; diese ist bekanntlich gerade beim Hirnabsceß signifikant

Tabelle 2. Zwischenwellen und normale Frequenzen

Nr.	Klinische Befunde							EEG-Befunde	
	Diagnose	Alter	Dauer	Anfälle	Neurol. Befund	St. P.	Liquor ZZ-P-EW	Frequenz/sec	Amplituden $\mu V$
17.	Contusio (Unfall)	21	4 Jahre	spora- disch	Hemi- parese	—	normal	4—7	30—60
18.	Contusio	44	9 Jahre	monat- lich	lat. Hemi- parese	—	normal	6—7	40
19.	Glassplitter- verletzung	37	31 Jahre	—	—	—	normal	5—7 9	30—40 30
20.	Oligodendro- gliom	46	11 Jahre	spora- disch	Hemi- parese	—	Hypalbu- minose	5—7	50
21.	Mikrogyrie	25	25 Jahre	monat- lich	—	—	normal	10,5—11 4—7	40 20
22.	Bomben- splitter	12	4 Jahre	monat- lich	—	—	normal	4—5 11	60 40
23.	Pneumatocele posttraumat.	28	1 Jahr	—	Hemi- parese	—	normal	9—10	50
24.	Granat- splitter	37	9 Jahre	—	Hemi- parese	—	normal	10	40—50
25.	Oligodendro- gliom	27	4 Jahre	spora- disch	Hemi- plegie	—	19/3; +; 1,4	10	40
26.	Astrocytom	20	1 Jahr	—	Cerebel- lar	2	normal	9,5	60
27.	Contusio	47	3 Jahre	monat- lich	—	—	1/3; +; 1,2	9—10 14—25	40 20
28.	Pinealom	33	2 Jahre	—	Parinaud	—	8/3; ++; 3,0		
29.	Focale Epilepsie	42	12 Jahre	gehäuft	—	—	9/3; ±; 1,1	9	40
30.	Contusio	8	7 Jahre	—	Hemi- parese	—	0	9	30
31.	Focale Epilepsie	24	24 Jahre	monat- lich	—	—	0	11 14	80 20
32.	Temporale Epilepsie	26	23 Jahre	gehäuft	—	—	11/3; +; 1,0		

(ZIEGLER u. HOEFNER, 1952, u. a.). Unser Material zeigt dementsprechend reichlich Glykogen. Fall 13 (rindennahes, temporales Astrocytom mit veränderter Bewußtseinslage) läßt ebenso mit ziemlicher Sicherheit einen Deltafocus vermuten, obwohl der EEG-Befund fehlt.

5. *Beziehungen zum Hirnödem.* Üblicherweise werden bei EEG-Befunden die focalen Deltawellen der Tumorrundzone auf das Hirnödem, bzw.



Tabelle 2. (Fortsetzung)

Nr.	EEG-Befunde		Glykogenbefunde					
	Krampf- poten- tiale	Allgemeine Veränderungen Dysrhythmie usw.	Perivas- culär	Zwi- schen- subst.	Perigan- glionär	Nerven- zellen	Silber- reaktion	Subpial
17.	—	fast nur Zwischenw. .	++	++	—	—	—	—
18.		leichte Dysr. eingestr. Zwischenwellen . .	+	+	—	—	++	++
19.	—	leichte Dysr., eingestr. Zwischenwellen . .	+	+	—	—	—	—
20.	+	mäß. Dysr. u. steile Wellen . . . . .	+	+	—	—	++	+
21.	—	geringe Dysrhythmie .	±	±	—	—	—	—
22.	++	schwere Dysr. Krampf- focus . . . . .	++	+	—	—	—	+
23.	—	normal . . . . .	+	+	—	—	—	++
24.	—	normal . . . . .	—	—	—	—	+++	—
25.	—	leichte Dysrhythmie .	—	—	—	—	—	—
26.	—	normal . . . . .	—	—	—	—	—	—
27.	—	frequenzlabil . . . .	—	—	—	—	++	—
28.	—	normal . . . . .	—	—	—	+	+++	—
29.	—	unregelmäßig . . . .	—	—	—	—	++	—
30.	—	normal . . . . .	—	—	—	—	—	—
31.	++	geringe Dysrhythmie .	—	—	—	++	+++	—
	++	Herd temporal . . .	—	—	—	—	—	—

die Hirnschwellung bezogen. Es war bei dem vorliegenden Material nicht möglich, im Cortex am NISSL-Bild ödematöse Veränderungen mit den EEG-Befunden in der Art zu korrelieren, wie dies beim Glykogen möglich war. Besonders im Vergleich mit den Hirnarnben schien histologisch die einheitliche Beziehung auf ein Ödem unbefriedigend. Hingegen war im Marklager die ödematöse Durchtränkung auch histologisch meist

deutlich und mit den schon beschriebenen kohlenhydrathaltigen Astrocyten vergesellschaftet<sup>1</sup> (Abb. 4). Auch die schon erwähnte Umkehrung der Färbungsintensität von Cortex und Mark war in solchen Zonen zu sehen. Möglicherweise erfährt bei diesbezüglicher Untersuchung das Problem Hirnödeme—Hirnschwellung eine Bereicherung. Für den Cortex aber scheint es uns exakter bei den Deltawellenfoci von stoffwechselträgen Zonen, statt vom kollateralen Ödem zu sprechen.

Es ist auch noch die Möglichkeit zu bedenken, daß in einer stoffwechselträgen Zone eine vermehrte Ablagerung von Stoffwechselprodukten (nicht nur Glykogen, sondern wohl auch Eiweißsubstanzen) stattfinden wird. Denn — wie noch unten zu diskutieren — die Steigerung der Aktivität des ZNS geht mit einer geringeren Speicherung von Stoffwechselprodukten Hand in Hand. Eine solche Ablagerung könnte aber schon an sich eine Volumensvermehrung des Hirnes bedingen, die als Schwellung sichtbar würde.

### *Die cytologische Lokalisation des Glykogen*

Nach der eben beschriebenen Abhängigkeit wird es von Interesse sein, das Glykogen bestimmten Zellelementen zuzuordnen, besonders bei dem Glykogen der Zwischensubstanz. Oft ist dies direkt nicht möglich. Daher wird hier eine Reihe von Argumenten zusammengestellt, die für Beziehungen zu bestimmten Elementen, und zwar meist zu gliösen, sprechen.

1. *Phasenoptische Lokalisation.* Sie zeigt zunächst, daß die Auffassung des Glykogen als „frei im Gewebe liegend“ zum größten Teil falsch ist. Phasenoptisch liegt es in einem dichten plasmatischen Reticulum. Nur im VIRCHOW-ROBINSCHEN Raum liegt es überwiegend frei oder in dünnen adventitiellen Plasmabrücken.

2. *Lokalisation an Gliagrenzflächen.* Eindeutig gliös ist das Glykogen, das sich in der Membrana gliae perivascularis findet, wie auch das, das sich direkt perivascular oder in perivascularer Glia lokalisieren läßt. Dasselbe gilt für die subpiale Lokalisation direkt unter der Gliagrenzmembran.

3. *Übergangszonen zu gliösen Narben.* Bei solchen kann man innerhalb der rein gliösen Narbe reichlich Glykogen finden. Dieses geht dann kontinuierlich abnehmend und ohne Änderung der Anordnung in die ganglienzellhaltige Umgebung über. Dieser Übergang entspricht in seiner Kontinuität der Kontinuität der gliösen Strukturen, nicht aber dem Verhalten der nervösen.

4. *Gliome.* Das Argument des Glykogengehaltes von Gliomen ist nur mit größter Zurückhaltung zu verwerten. Immerhin ist beachtenswert, daß nach den bisherigen Unterlagen neurogene Tumoren (Medulloblastome) weniger Glykogen oder keines aufweisen, gegenüber dem Glykogengehalt der Gliome.

<sup>1</sup> Hierbei handelt es sich offenbar um einen anderen Befund, als bei der Darstellung der Oligodendroglia im Ödem durch Mucicarmin, wie sie von ZÜLCH beschrieben wurde.

5. *Übergang verschiedener Lokalisationen ineinander.* Bei tierexperimentellen Hirnverletzungen konnten wir zeigen (1954), daß das Glykogen in der Zwischensubstanz später in Gliazellkörpern lokalisierbar wird.

6. *Riesengliazellen.* Die Riesengliazellen bei *Hirudo* zeigen Kohlenhydrate nur in ihren periphersten Fortsätzen. Bei dieser Lokalisation müssen sie bei einem Reticulum als frei in der Zwischensubstanz liegend erscheinen.

7. *Quantitative phylogenetische Verschiebungen.* Es finden sich Parallelen und reziprokes Verhalten von Gliaentwicklung und verschiedenen PAS-positiven Kohlenhydraten. Die relative Gliazahl (pro Ganglienzelle) nimmt im Laufe der Phylogenese zu (FRIEDE, 1954). Mit dieser Entwicklung nimmt auch die Ausdehnung der Intercellularsubstanz zu (NISSL, HAUG). Ontogenetisch entspricht dieser Entwicklung der Intercellularsubstanz ein Auftreten, bzw. eine Zunahme der PAS-positiven Mucopolysaccharide, während der Glykogengehalt sich mindert (HESS, 1955, am Mäusehirn).

8. *Befunde in Ganglienzellen.* Schließlich ist zu wiederholen, daß die Ganglienzellen im Cortex (!) normalerweise glykogenfrei wie auch kohlenhydratfrei sind. Dies läßt sich gelegentlich auch für die Spitzenfortsätze nachweisen und es ist nicht wahrscheinlich, daß sich die Dendriten anders verhalten (HESS).

Diese Argumente sprechen sämtlich dafür, daß der Glia eine besondere Rolle für das Glykogen in der Grundsubstanz zukommt. Soweit sich bestimmte Elemente der Glia ermitteln ließen (siehe oben) handelte es sich um Astrocyten.

#### *Verhalten von Kohlenhydraten in Krampfherden*

Im vorangehenden Teil wurde eine Frequenzverlangsamung einer Glykogenanreicherung zugeordnet. Diese Befunde von SHIMIZU und seiner Schule sprechen andererseits dafür, daß der Krampfanfall im Cortex (!) mit einer Glykogenabnahme, bzw. einem Glykogenschwund zusammenfällt. Die Krampfherde in unserem Material müßten also durch ein negatives Kennzeichen, nämlich durch Glykogenschwund dargestellt werden. Ein normaler Glykogengehalt ist aber an unserem Material (und nach unseren Erfahrungen auch am Tier, wenn dieses nicht nach SHIMIZU u. a. unmittelbar post mortem mit Fixierungsflüssigkeit perfundiert wird) nicht nachweisbar.

Es wurde daher mit der histochemischen Untersuchung experimenteller Krampffoci, die durch Aluminiumcreme erzeugt wurden (KOPELOFF u. Mitarb.) begonnen. Die bisherigen Ergebnisse bei 7 Meerschweinchen fügen sich so gut in die obigen Verhältnisse ein, daß die wichtigsten Daten hier mitgeteilt werden sollen.

Die epileptogene Wirkung von Aluminiumhydroxyd wurde von KOPELOFF, KOPELOFF u. Mitarb. eingehend untersucht. Die Befunde sind inzwischen auch schon von anderen Untersuchern (JOHNSON u. WALKER u. a.) bestätigt worden. Eine Creme von Zinkhydroxyd ist hingegen nach KOPELOFF völlig unwirksam.

Es wurde daher bei Meerschweinchen auf symmetrische, scarifizierte Cortexstellen jeweils links ein Gemisch von Aluminiumhydroxyd mit Kaolin aufgetragen, rechts eine Creme von Zinkhydroxyd.

Bei histochemischer Untersuchung nach mehreren Monaten zeigten einheitlich alle Tiere in der „Zink-Narbe“ eine gegen den Rand hin zunehmende Glykogenanreicherung. Die „Aluminium-Narbe“ ließ nicht nur diese Anreicherung vermissen, sondern wies auch eine geringere diffuse PAS-Reaktion der Grundsubstanz auf. So entstand das Bild einer „Aufhellung“ des Randsaumes, während die Zinknarbe einen geröteten Randsaum zeigte. Das Kaolin wurde von Makrophagen aufgenommen, die PAS-positiv, aber nicht diastaseempfindlich reagierten. Histologisch fanden sich typische Narbenzonen mit mesodermal-gliöser Proliferation ohne kennzeichnende Unterschiede. Diese Befunde entsprachen denen, die schon KOPELOFF u. Mitarb. erhoben und abgebildet haben.

Diese histochemische Wirkung der Aluminiumcreme kommentiert die mit ihr erzielbaren klinischen Befunde und fügt sich auch in unsere obigen Ergebnisse ein. Die diesbezüglichen Untersuchungen sind noch im Gange.

### Diskussion

Die vorliegenden Befunde haben uns gezwungen, die Deutung, die wir früheren Versuchsergebnissen gaben, in mancher Hinsicht zu ändern. So wurde die Glykogenanreicherung um Hirnverletzungen als Ausdruck einer Aktivierung des Stoffwechsels aufgefaßt, da nekrotische Partien kein Glykogen zeigten. Nach den vorliegenden Befunden ist indes kaum daran zu zweifeln, daß die Glykogenanreicherung histochemischer Ausdruck einer trägen Stoffwechsellaage ist. Dies zeigt vor allem die koordinierte Frequenzverlangsamung im EEG. Als mittelbares Argument kann man auch die Glykogenvorkommen im Nervensystem von Insekten u. a. niederen Tieren anführen. (ERHARD, 1911, HAVET, 1937, SCHARRE, 1939, eigene Befunde.)

Es ist anzunehmen, daß hier die Stoffwechsellaage eine träge ist, was sich schon aus der geringeren Vascularisation schließen läßt. Bei den von uns histochemisch untersuchten Hirudines ließ sich dies auch elektrophysiologisch belegen, indem sich bei völligem Luftabschluß des Tieres durch eine Paraffinölschicht von der freigelegten Ganglienkeite noch stundenlang Aktionspotentiale ableiten ließen.

Theoretisch wichtig ist, daß sich bei den obigen Befunden gerade die Glykogenvorkommen perivascular und in der Zwischensubstanz zu den EEG-Befunden in Beziehung setzen ließen, nicht aber Befunde an Ganglienzellen. Dies schließt natürlich nicht Kohlenhydratstoffwechselvorgänge innerhalb derselben aus. Diese müßten (im Cortex!) dann so aktiv sein, daß sie im Sinne der eben diskutierten Relation ohne histochemisch

faßbares Substrat ablaufen. Wie dem auch sei, ist jedenfalls die Rolle der Grundsubstanz zunächst das uns einzig faßbare Substrat. Möglicherweise vollzieht sich die anaerobe Glykolyse in der Zwischensubstanz, der Citronensäurecyclus aber in der Nervenzelle.

Dies und die Tatsache, daß viele Argumente für eine gliöse Lokalisation sprechen, macht erforderlich, auf die Theorien von KORNMÜLLER (1937, 1950, 1951) zurückzukommen. Bekanntlich erblickt KORNMÜLLER im Alpha-Rhythmus den Ausdruck einer sekretorischen Aktivität der Neuroglia. Eine Objektivierung dieser Auffassungen steht indes bisher noch aus. SPATZ (1952) äußert sich hierzu, daß wir bisher noch keinen Anhaltspunkt haben, daß die Glia irgendeine nervöse Tätigkeit erkennen läßt. Dieser Auffassung möchten wir uns auch hier anschließen.

Was jedoch nicht übersehen werden darf, ist, — wie auch SPATZ ausführt — daß das Maß der Stoffwechselvorgänge und die Bereitstellung von Stoffwechselprodukten im Interstitium sehr wohl die Frequenz der nervösen Entladungen beeinflussen könnte. Niemand wird das EEG als Funktion des Gefäßapparates auffassen und doch verändern funktionelle Störungen am Gefäßapparat das EEG. In diesem Sinne verstehen wir die hier beschriebenen Relationen zwischen Glykogen im Interstitium und EEG-Befunden und in diesem wohlumschriebenen Sinne darf man von einem Einfluß des Interstitiums, bzw. Neuropils, bzw. der Neuroglia auf das EEG sprechen.

Eine Frage von weittragender Bedeutung kann allerdings hier noch nicht geklärt werden, nämlich die nach dem primären Faktor. Macht sich eine primäre Beeinflussung des Stoffwechsels im Interstitium an den Funktionen des nervösen Apparates bemerkbar, oder sind die Veränderungen im Interstitium nur Folgeerscheinung einer primären Schädigung der nervösen Elemente? Nach den hier vorliegenden Befunden liegt der Schwerpunkt der Glykogensynthese ohne Zweifel perivascular im Zwischengewebe (wenn nicht auch die Gefäßwand beteiligt ist). Es ist darum möglich, daß diese, von den Ganglienzellen räumlich verhältnismäßig weit entfernten Stoffwechselvorgänge eine primäre Schädigung erfahren können.

Daß allgemein die Zwischensubstanz als hochwertiger Rindenanteil aufzufassen ist — wie seit NISSL diskutiert wird — haben wir am Sonderfall der Lamina I im Groß- und Kleinhirn (1954, 1955) zeigen können. Nach DIXON (1953) ist im Kleinhirn auch die Glykolyse in der Molekularschicht größer, als in der Körnerschicht (28—29 gegenüber 17 mm<sup>2</sup> CO<sub>2</sub>/mg Trockengewicht).

### Zusammenfassung

1. Eine Zusammenstellung der bisher nicht in Beziehung gebrachten pathologischen und neurophysiologischen Literatur ergibt, daß Befunde von histochemischer Glykogenanreicherung (oder Abnahme) praktisch immer bei Zuständen gefunden wurden, die durch abnormes EEG

gekennzeichnet sind. Im allgemeinen scheint Glykogenanreicherung mit Frequenzverlangsamung einherzugehen.

2. Ein neurochirurgisches Cortex-Excisionsmaterial (Tumorumgebung, Hirnnarben u. a.) wird auf den histochemisch faßbaren Glykogengehalt untersucht (Methode: McMANUS HOTCHKISS) und diese Befunde mit dem präoperativen EEG verglichen (32 Fälle).

3. Glykogen (diastaseempfindlich) findet sich in obigem Material im Cortex perivascular, in der Zwischensubstanz und subpial. Perivascular ist es am häufigsten und quantitativ am reichlichsten. In der Zwischensubstanz läßt es sich phasenoptisch großenteils innerhalb eines plasmatischen Reticulums lokalisieren. Subpial zeigt es Beziehungen zu plasmatischen Glia-Pia-Brücken („plasmatische Ableitung“ nach LEONHARD). Die Glykogenanreicherung bevorzugt die Lamina I und die Windungstäler, nicht aber einzelne Zellschichten.

4. Nicht diastaseempfindliche Kohlenhydrate wurden (selten) in Ganglienzellen gefunden. Die Versilberung nach ARZAC-FLORES zeigt hier außerdem eine dem Lipofuscin nahestehende Substanz.

5. Es besteht eine deutliche Abhängigkeit zwischen der EEG-Frequenz und den Glykogenbefunden perivascular und in der Zwischensubstanz. Deltafoci sind durch Glykogenanreicherung gekennzeichnet, Zwischenwellen durch geringe bis mäßige Glykogenbefunde. Normalem EEG entspricht negativer Glykogenbefund. Diese Relation ist unabhängig von der Diagnose (Art des Tumors, Hirnnarbe usw.). Zwischen den klinischen Befunden (Alter, Erkrankungsdauer, Hirndruck, Liquor) und den Glykogenvorkommen lassen sich keine festen Beziehungen erkennen.

6. Im ödematösen Marklager findet sich eine Darstellung von Astrocyten durch pathologischen Gehalt an (nicht diastaseempfindlichen) Kohlenhydraten.

7. Die cytologische Lokalisation der Glykogenvorkommen im Cortex wird besprochen; es zeigt sich überwiegend eine Beziehung zu gliösen Elementen.

8. Als vorläufiger Bericht werden histochemische Vergleiche zwischen der Wirkung von Aluminiumhydroxydcreme (epileptogenes Agens nach KOPELOFF) und Zinkhydroxyd (nicht epileptogen) am Meerschweinchen erwähnt. Die „Aluminiumherde“ zeigten einen Kohlenhydratschwund, die „Zinkherde“ eine Glykogenanreicherung.

9. Nach diesen Befunden und der Literatur wird angenommen, daß EEG-Frequenzverlangsamung und Glykogenanreicherung einerseits, Frequenzbeschleunigung und Glykogenschwund andererseits korrelierte Phänomene sind.

10. Es wird die Theorie diskutiert, daß die Stoffwechselintensität im Interstitium (und auch in gliösen Elementen) den Tätigkeitszustand der nervösen Elemente beeinflussen kann.

## Literatur

- ABDERHALDEN, E.: Lehrbuch der physiologischen Chemie. Wien: Urban und Schwarzenberg 1949. — AJURIAGUERRE, J., et H. FISCHGOLD: L'électroencephalogramme dans l'intoxication oxycarbon. Semaine Hôp. Paris 1946, 1242—1245. — ADLER, N.: On the nature, origin and distribution of the corpora amylacea of the brain. J. Ment. Sci. 99, 689 (1953). — ALZHEIMER, A.: Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Neuroglia. Histolog. Arb. Großhirnrinde 3, 401 (1910). — ARZAC, J. P., and L. FLORES: The histochemical demonstration of glycogen by silver complexes. Stain. Technol. 24, 25 (1949). — BAIKATI, A.: Recherche comparative sui mucopolisaccaridi del sistema nervoso centrale di vertebrati. Estratto di Atti. d. Accademia Pugliese d. Science 10, 603 (1953). — Spreading factor and Mucopolysaccharides in the Central Nervous system of Vertebrates. Experientia (Basel) 9, 146 (1953). — Moderne noscences istochimiche sul tessuto gliale. Sistema nerv. (Milano) 3, 224 (1954). — BEST, F.: Glykogen im Hirn. Verh. dtsh. path. Ges. (11. Tg.) 264 (1907). — CALLAWAY, J. L., H. LOEWENBACH, R. O. NOOJIN, B. H. KUHN and K. A. RILEY: Electroencephalographic finding in central nervous system syphilis. J. Amer. Med. Assoc. 129, 938 (1945). — CASAMAJOR, L.: Zur Histochemie der Ganglienzellen der menschlichen Großhirnrinde. Arb. neur. Inst. Wien 18, 101 (1909). — Über das Glykogen im Hirn. Histol. Arb. Großhirnrinde 6, 52 (1918). — CHANCE, M. R. A.: Central nervous function changes in brain metabolite concentration: characteristic glycogen increment patterns produced by convulsant drugs. Brit. J. Pharmacol. 6, 1 (1951). — CLARA, M.: Untersuchungen über die tropfigen Einschlüsse in menschlichen Nervenzellen. Psychiatr., Neurol. u. med. Psychol. 5, 108 (1953). — COLB, W., F. MARTIN and G. PAMPIGLIONE: Cerebral lipoidosis: An electroencephalographic study. Brain 75, 343 (1952). — DAVIES, H., and P. A. DAVIES: The electrical activity of the brain, its relation to physiological states impaired consciousness. Res. Publ. Ass. Nerv. ment. Dis. 19, 50 (1939). — DEVAUX, CH.: Beiträge zur Glykogenfrage. Beitr. path. Anat. 31, 596 (1907). — DIECKMANN, G.: Beiträge zum histologischen Nachweis von Glykogen in Ganglienzellen. Dissertation Freiburg, 1954. — DIXON, K. C.: Action of potassium ions on brain metabolism. J. of Physiol. 110, 87 (1949). — Glykolysis and cytochemistry of cerebral cortex. J. of Physiol. 120, 267 (1953). — DIXON, K. C., and B. A. HERBERTSON: Clusters of granules in human neurons. J. of Path. 62, 335 (1950). — DOINIKOFF, B.: Über Glykogen im Zentralnervensystem der Vögel. II. Russ. Kongr. f. Psychoneurologie Leningrad 1924. Ref. Zbl. Neur. 38, 231 (1924). — ENGEL, H., CH. LINGEN and K. A. MELIN: Diplomycin treatment in a case of tuberculous meningitis. Acta paediatr. (Stockh.) 39, 251 (1950). — ENGEL, G. L.: Delirium: Quantitative electroencephalographic study of a case of acute arsenic encephalopathy. Arch. of Neur. 56, 699 (1954). — EULER, C. v.: A preliminary note on slow hypothalamic „osmopotentials“. Acta physiol. scand. (Stockh.) 29, 133 (1953). — FRIEDE, R.: Über die trophische Funktion der Neuroglia. Virchows Arch. 324, 15 (1953). — Der quantitative Anteil der Glia an der Cortexentwicklung. Acta anat. (Basel) 20, 290 (1954). — Die Bedeutung der Glia für den zentralen Kohlenhydratstoffwechsel. Zbl. Path. 92, 65 (1954). — Über die Molekularschicht (Lam. I) des Cortex und ihr Verhältnis zu den Zellschichten. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. 193, 1 (1955). — Quantitative Verschiebungen der Schichten innerhalb des Windungsverlaufes der Kleinhirnrinde und ihre biologische Bedeutung. Acta anat. (Basel) 25, 65 (1955). — Der Kohlenhydratgehalt der Glia von Hirudo bei verschiedenen Funktionszuständen. Z. Zellforsch. 41, 509 (1955). — GARSCHKE, R.: Das EEG bei akut entzündlichen cerebralen Erkrankungen und deren Folgezuständen im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. 100, 205 (1952). — GEDIGK, P.: Histochemische Darstellung von Kohlenhydraten. Klin. Wschr. 1952, 1057. — GEDIGK, P., u. G. STRAUSS: Zur Histochemie

des Hämosiderins. Virchows Arch. **324**, 373 (1953). — GIBBS, F. A., and E. L. GIBBS: The electroencephalogramm in encephalitis. Arch. of Neur. **58**, 184 (1947). — Atlas of Electroencephalography, II. Ed. Vol. I, (1950). — GOLDMANN E.: Vitalfärbung am Zentralnervensystem. Verh. Preuß. Akad. Wiss. Berlin 1913. — HASAMA BUNICHI: Über die elektrischen Begleiterscheinungen der Glykogenmobilisation in der Leber. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **184**, 632 (1927). — HAUG, H.: Der Grauzellkoeffizient des Stirnhirnes der Mammalia in einer phylogenetischen Betrachtung. Acta anat. (Basel) **19**, 60, 153, 239 (1953). — HAVET, J.: Le glycogene dans les centres nerveux. Vertebres et invertebres. Cellule **46**, 179 (1937). — HELMKE, H.: Glykogenablagerungen im Hirn bei tuberöser Sklerose. Virchows Arch. **300**, 131 (1937). — HESS, A.: The ground substance of the central nervous system revealed by histochemical staining. J. Comp. Neur. **98**, 69 (1953). — Blood-brain barrier and ground substance of central nervous system. Arch. of Neur. **73**, 380 (1955). — Relation of the ground substance of the central nervous system to the blood-brain barrier. Nature (Lond.) **175**, 387 (1955). — HOAGLAND, H.: Rhythmic behavior of the nervous system. Science (N.Y.) **109**, 157 (1949). — JUNG, R.: Hirnelektrische Untersuchungen über den Elektrokampf. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **183**, 206 (1949). — Beteiligung von Thalamus, Stammganglien, Ammonshorn am Elektrokampf. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **184**, 261 (1950). — Neurophysiologische Untersuchungsmethoden. Handb. inn. Med. V1, Springer 1953. — KASABJAN, S. S.: Die histochemische Charakteristik des Glykogens in den Tumoren des Nervensyst. Arch. Pat. (russ.) **13**, 34 (1951). — KERR, S. E., and A. ANTAKI: The carbohydrate metabolism of brain. J. of Biol. Chem. **122**, 49 (1937). — KIMMELSTIEL, P.: Über Glykogenose. Beitr. path. Anat. **91**, 1 (1933). — KLESTADT, W.: Über Glykogenablagerung. Erg. Path. **15**, II, 349 (1912). — KLINGLER, M.: Hirnelektrische Beobachtungen bei Urämie. Nervenarzt **26**, 37 (1955). — KOPELOFF, LM., J. G. CHUSID and N. KOPELOFF: Chronic experimental epilepsy in macaca mulatta. Neurology (Minneapolis) **4**, 218 (1954). — KORNMÜLLER, A. E.: Die Elemente der nervösen Tätigkeit. Thieme 1947. — Erregbarkeitssteuernde Elemente und Systeme des Nervensystems. Fortschr. Neur. **18**, 437 (1950). — Über die Existenz hirneigener Wirkstoffe und ihre Wirkung bei Psychosen. Fortschr. Neur. **19**, 543 (1951). — KRUMP, J.: Das EEG in der inneren Medizin. Nervenarzt **26**, 37 (1955). — KUBO, J.: Histochemische Studien über das Glykogen im Hirn bei Elektroschock (jap.). Wakayamaigaku **4**, 138 (1953). — KÜRNAU, J.: Grundzüge der Physiologie und Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels. Handb. inn. Med. VII/2, Springer 1954. — LEBLOND, C. P.: Distribution of periodic acid reactive carbohydrates in the adult rat. Amer. J. Anat. **86**, 1 (1950). — LEONHARD, H.: Farbstofftransport zwischen Bindegewebszellen und Epithelzellen über Protoplasmabrücken im Plexus chorioideus. Z. Anat. **115**, 37 (1950). — Plasmatische Ableitung — ein Modus der Farbstoffausscheidung aus dem Hirn. Z. Anat. **115**, 555 (1951). — Intraplasmatischer Stofftransport und Blut-Gehirnschranke. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **58**, 449 (1952). — LIPCINA, L. P.: Histochemische Untersuchungen des Glykogengehaltes in Arachnoidendothelium (russ.) Vopr. Neirochir. **16**, 30 (1952). — MARINESCU, D.: Sur la presence et les variations du glycogene dans les neuraxe et les glands endocrines. Ann. d'anat. path. **5**, 233 (1928). — MASSARI, F., e G. MARSICO: Rileiri sperimentali e critiche sulla dimostrazione istochimica dei mucopolisaccaridi nel nevrasso di mammiferi. Estratto d. Atti Acad. Pugliese d. Sci. **11**, 3 (1953). — MORSE, W. J.: Hereditary myoclonus epilepsy. Two cases with pathological findings. Bull. Johns Hopkins Hosp. **84**, 116 (1949). — MORUZZI, G.: Etude de l'activité électrique de l'écorce cérébrale dans l'hypoglycémie insulinaire et dans différentes conditions modifiant le métabolisme des centres. Arch. internat. Physiol. **48**, 45 (1939). — MÜNZER, F. T.: Über Darstellung und Vorkommen von Glykogen im Nervensystem.



Z. Neur. **112**, 288 (1928). — NEUBERT, W.: Über Glykogenbefunde in der Hypophyse und im Zentralnervensystem. Beitr. Path. **45**, 38 (1909). — NISSL, F.: Die Neuronenlehre und ihre Anhänger, Jena 1903. — NIESSING, K.: Über den histologischen Aufbau der Bluthirnschranke. Dtsch. Z. Nervenheilk. **168**, 485 (1952). — OBERSTEINER, H.: Zur Histologie der Ganglienzellen in der Molekularschicht der Großhirnrinde. Arb. neur. Inst. Wien **7**, 301 (1900). — OKAMOTO, Y., and T. KIRIKAE: Electroencephalographic studies on brain of foetus, of children praemature birth and new born, together with a note on reactions of foetus brain on drugs. Fol. psych. et. neur. jap. **5**, 135 (1951). — OLSEN, N. S., and J. R. KLEIN: Effect of convulsive activity of brain upon its carbohydrate metabolism. — PICKERSON, W., and C. O. HELLMANN: Electroencephalographic study of patients with tuberous sklerosis. Neurology (Minneapolis) **2**, 248 (1952). — ROSEMAN, E., R. P. SCHMIDT and E. L. FOLTZ: Serial electroencephalography in vascular lesions of the brain. Neurology (Minneapolis) **2**, 311 (1952). — ROSS, I. S.: Electroencephalographic finding during and after acute encephalitis and meningoencephalitis. J. Nerv. Dis. **102**, 172 (1945). — SCHABADASCH, U.: zit. n. DIECKMANN: Bull. Biol. et Med. exp. USSR., **7**, 353; **8**, 146 (1939). — SCHARER, B.: J. Comp. Neur. **70**, 77 (1939). — SCHRADER, O. K.: Das EEG bei cerebralen Gefäßinsulten. Nervenarzt **26**, 38 (1955). — SHIMIZU, N., and T. KUMAMOTO: A lead tetra-acetate SCHIFF-method for polysaccharides in tissue sections. Stain Technol. **27**, 97 (1952). — Histochemical studies on glycogen of the mammalian brain. Anat. Rec. **114**, 479 (1952). — SHIMIZU, N., and G. INOUE: Histochemical studies on the brain glycogen of rabbits and its changes during insulin hypoglycaemia. Med. J. Osaka Univ. **3**, 337 (1952). — SHIMIZU, N., and J. HANDA: Histochemical studies on the brain glycogen of guinea pig affected by histamine shock. Med. J. Osaka Univ. **3**, 579 (1953). — SHIMIZU, N.: Histochemische Studien am Kaninchen mit hohem Blutzuckerspiegel (jap.). Wakayamaigaku **5**, 9 (1954). — SPATZ, H.: Neuronenlehre und Zellenlehre. Münch. med. Wschr. **1952**, 1153. — SUNDBERG, C.: Das Glykogen in menschlichen Embryonen von 15, 27 und 40 mm. Z. Anat. **73**, 168 (1924). — SWANK, R. L., and H. H. JASPER: Electroencephalograms of thiamine deficient pigeons. Arch. of Neur. **47**, 821 (1942). — TORYU, Y.: Glykogenolysis in the nerve cells after section of their axons, with reference to chromatolysis. Sci. Rep. Tohoku Univ. **12**, 483 (1938). — WESTPHAL, A., u. F. SIOLI: Weitere Mitteilung über den durch eigenartige Einschlüsse in den Ganglienzellen (Corpora amylacea) ausgezeichneten Fall von Myoclonusepilepsie. Arch. f. Psychiatr. **63**, 1 (1921). — ZIEGLER, D. K., and P. F. A. HOEFNER: Electroencephalographic finding in twenty eight verified cases of brain abscess. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. **4**, 41 (1952). — ZÜLCH, K. J.: Hirnoedem und Hirnschwellung. Virchows Arch. **301**, 1 (1943).

Dr. R. FRIEDE, Freiburg/Br. Neurochirurg. Univ. Klinik, Hugstetterstr. 55