

# Über Gewebsspezifität und Pathoklise im Zentralnervensystem.

Von  
Prof. Einar Sjövall, Lund.

Mit 4 Textabbildungen.

Der Begriff Pathoklise ist bekanntlich vom Forscherpaar *C. und O. Vogt* entwickelt worden. Sie gehen hierbei von der Topistik des Nervensystems, der Lehre von den auf Grund gemeinsamer Eigenschaften (Merkmale) zusammengefaßten nervösen Einheiten, aus. Einer solchen topistischen Einheit mit ihrer einheitlichen Funktion schreiben sie eine besondere physikochemische Beschaffenheit zu. Und da die Erkrankungen des Zentralnervensystems häufig irgendwelche dieser Einheiten isoliert befallen, so erblicken sie hierin eine bezeichnende Vulnerabilität, die in der inneren Struktur und damit letztlich in dem besonderen Physikochemismus der erkrankenden, topistisch zusammengehörenden Gewebelemente begründet ist. Eine solche Vulnerabilität bezeichnen sie als *Pathoklise* (Krankheitsneigung). Die Pathoklise kann generell oder speziell sein. Die generelle bezeichnet eine Vulnerabilität, die an einer topistischen Einheit bei einer Reihe verschiedenartiger Schädigungen zum Vorschein kommt; die spezielle kennzeichnet sich durch die Neigung einer topistischen Einheit (gewöhnlich eines einzelnen Griseums), auf eine besondere Noxe isoliert mit einem ganz speziellen pathologischen Prozeß zu reagieren.

Diese Lehre baut also konsequent auf der angenommenen besonderen Funktion jeder topistischen Einheit auf und postuliert, daß der besondere Physikochemismus, der die Voraussetzung für die Funktion ist, auch die Ursache der beobachteten Vulnerabilität bildet. Der Begriff Pathoklise fällt aus diesem Grunde am ehesten in das Gebiet der Biologie. *C. und O. Vogt* erblicken folgerichtig in der Pathoklise nur einen speziellen Fall der das ganze Variieren der Lebewesen beherrschenden *Physioklise*. Aber auch für den Gerichtsarzt hat das Problem, das die Lehre der Pathoklise angibt, sein Interesse, und zwar zunächst für die Kenntnis des prinzipiellen Einflusses der verschiedenen Gifte auf das Nervensystem. Als Beispiele für eine spezielle Pathoklise sind genannt worden die Empfindlichkeit des Pallidums bei Kohlenoxyd- und Manganineinflüssen, die speziell starke Beeinflussung der bulbären motorischen

Kerne bei experimenteller Bleivergiftung, die Veränderungen in der Marksubstanz des Großhirns bei Phosgen- und Cyanvergiftung, die spezielle Wirkung von Methylalkohol auf den Nervus opticus. Überhaupt deuten derartige Beobachtungen, wie *Spielmeyer* hervorgehoben hat, in die gleiche Richtung wie das Ergebnis von *Nissl*'s altem Experimente, daß verschiedene Gifte in bestimmter Dosierung nicht nur verschiedenartige Umwandlungen der Ganglienzellen bedingen, sondern auch einen ganz verschiedenen Angriffspunkt in diesen und jenen Zellmassen haben. Und in gleichem Sinne ist, wie *O. Vogt* betont, die von *Magnus* und seinen Mitarbeitern gemachte Beobachtung zu verstehen, in wie auffallend systematischer Form die mannigfachen Körperstellungsreflexe auf verschiedene Gifte reagieren.

Gleichwohl ist die Lehre von der Pathoklise einer recht ernsten Kritik nicht entgangen, hinsichtlich sowohl der allgemeinen wie der speziellen Form. Die von mir ausgeführten Untersuchungen, auf Grund deren ich zu dieser Kritik Stellung zu nehmen versuchen werde, betreffen die spezielle Form, also die, welche dem gerichtsmedizinischen Interesse am nächsten liegt. Es erscheint mir indessen wünschenswert, einleitend etwas auf die Kritik einzugehen, der die Lehre von der allgemeinen Pathoklise ausgesetzt worden ist. Es dürfte für die Einstellung des Problems in seiner Gänze von Gewicht sein, auch diesen Teil der Kritik zu überblicken.

Als ein sehr charakteristischer Ausdruck für allgemeine Pathoklise ist die Vulnerabilität des Sommerschen Sektors im Ammonshorn angegeben worden. Nun hat indessen *Spielmeyer* sehr wahrscheinlich gemacht, daß diese oft wiederkehrende Beschädigung ganz einfach auf dem Verlauf des Blutgefäßes beruht, das diesen Sektor vascularisiert; es verläuft im Septum zwischen Gyrus hippocampi und Gyrus dentatus und kann deshalb rein anatomisch eine Disposition für Zirkulationsstörungen und Schwierigkeiten ihres Ausgleiches bedingen. Und auch ohne eine derartige Eigentümlichkeit des Verlaufes kann eine Zirkulationsstörung die Hauptursache bei einer anscheinend schwer erklärbaren örtlichen Lokalisation der Gewebsschädigung bilden. Hier kommt zunächst die bekannte Vulnerabilität gewisser Schichten der Großhirnrinde in Betracht, was kürzlich von *Sträussler* und *Koskinas* beleuchtet und schon früher von *Bielschowsky* hervorgehoben worden ist. Die Zunahme der Gewebsspannung, die als Folge einer trans- oder exsudativen Durchtränkung auftritt, verursacht nach letzterem eine Schädigung der 3. Schicht zufolge der hier besonders zarten Beschaffenheit der plasmatisch-gliosen Grundsubstanz und der 6. Schicht vermutlich auf Grund des starken Dichtigkeitsabfalles zwischen Mark und Rinde, also an der Grenze zweier histologisch stark voneinander abweichender Organbezirke.

In beiden angeführten Fällen will also die Kritik darin, daß die beobachtete Vulnerabilität auf rein morphologischen Umständen beruht, und daß die *Vogtsche* Auffassung über den Zusammenhang zwischen der Schädigung einer topistischen Einheit und dem von der Funktion bestimmten speziellen Physikochemismus des erkrankenden Gewebes hier keine Gültigkeit hat. *Schwarz*, der die Tendenz von Blutungen,

im Großhirn entweder cortical, medullär oder ganglionär aufzutreten, hervorhebt und hierbei auf die weitgehend unabhängigen Blutkreislaufseinrichtungen hinweist, führt für diese Verteilungstendenz den indifferenten Ausdruck *Ausdehnungsreaktion* ein. *Spielmeyer* spricht deutlicher von einem *vasalen Faktor* im Gegensatz zum *Systemfaktor*; nach seiner Terminologie entspricht letzterer der *Vogtschen Pathoklise* dort, wo diese wirklich vorhanden ist. Kurz soll der vasale Typus der Vulnerabilität (die falsche Pathoklise) an zwei Merkmalen zu erkennen sein: durch die Bindung der Gewebsschädigung an ein bestimmtes Gefäßareal und, wo diese nicht scharf genug heraustritt, durch die Eigenart der histologischen Veränderung, die als solche auf einen vascären Prozeß oder auf eine Kreislaufstörung hinweist; am leichtesten sind natürlich die pathogenetischen Verhältnisse dort zu deuten, wo beide Zeichen erkennbar sind.

Die Frage nach der Pathogenese bei örtlich lokalisierten Veränderungen im Zentralnervensystem ist also erheblich komplizierter als die *Vogtsche Auffassung* angibt, wie anregend diese auch gewesen ist. Diese Schwierigkeiten erscheinen mit gleicher Deutlichkeit, wenn man der *speziellen Pathoklise* näher tritt. Beleuchtend ist hier die weitere Diskussion der Veränderungen bei Kohlenoxydvergiftung.

Die alte Ansicht von *Kolisko* über einen Zusammenhang mit einer Gefäßbeeinflussung hat besonders durch die umfassenden, auch experimentellen Untersuchungen *Meyers* eine bedeutungsvolle Stütze erhalten. Durch die Beobachtung einerseits einer mangelnden Konstanz von Pallidumveränderung und andererseits Veränderungen im Sommerschen Sektor, in verschiedenen Teilen des Hemisphärenmarkes, in der Großhirnrinde, ebenso wie durch die starken Schwankungen der Veränderungen von Fall zu Fall ist es immer schwieriger geworden, am Gedanken an eine pathokline Erkrankung festzuhalten; auch die Begrenzung auf die vorderen beiden Drittel des Pallidums spricht gegen eine Pathoklise, gleichwie auch der histologische Typus der Gewebsschädigung. Alles deutet stattdessen dahin, daß eine funktionelle Gefäßstörung das pathologisch Wirksame ist, und es ist nicht unwahrscheinlich, daß die Parenchymveränderung mit den darauf folgenden Krankheitssymptomen sich zuweilen erst einige Zeit nach Beginn der Gefäßbeeinflussung einstellt.

Aber wenn auch in dieser Weise einige als spezielle Pathoklise aufgefaßte Fälle ausrangiert werden sollten, verbleiben doch viele, wo funktionell oder anatomisch zusammengehörige Teile des Zentralnervensystems isoliert erkranken, ohne daß bei der direkten Beobachtung zirkulatorische Störungen deutlich in den Vordergrund gezogen werden können. Die Vulnerabilität des Neostriatums (im Gegensatz zum Pallidum) bei der Wilsonschen Krankheit und bei der Paralyse, der elektive Zellenausfall bei der Huntingtonschen Chorea, die begrenzte Schädigung bestimmter Grisea bei der Poliomyelitis und der Lethargica, die verschiedenen Formen der bulbospinalen Kernatrophien, die Beobachtung *Spielmeyers* über eine isolierte Schädigung der Ganglienzellen

des Nucl. dentatus bei Typhus mögen hier als Beispiele dienen. Und trotzdem ist auch hier, vor allem aus theoretischen Erwägungen, der vasale Faktor mit einbezogen worden.

Den Grund hierfür bildet die *Rickersche Lehre*, daß die Reize nicht die Gewebe selbst, sondern nur auf dem Wege der Gefäßnerven angreifen, und daß also örtliche Kreislaufstörungen sowohl bei den scheinbar primären Parenchymdegenerationen wie bei den Vorgängen, die gewöhnlich entzündlich genannt werden, das führende darstellen. Von *Spielmeyer* und seinen Schülern ist hervorgehoben worden, daß die Anschauungen *Rickers* nicht gebührend beachtet worden sind. Und in der Tat kann zugegeben werden, daß „jedem Vorgange im Gewebe ein solcher eigenartiger der innervierten Strombahn zugeordnet ist, die somit in jedem Falle von pathologischer Forschung mit berücksichtigt werden muß“ (*Ricker*). Insofern ist es berechtigt, wie *Rotter* es tut, den *Spielmeyerschen* Ausdruck Systemfaktor in den Begriff *Funktionsfaktor* abzuändern.

Aber daraus folgt nicht, daß man *Rotter* beistimmen muß, wenn er diesen Funktionsfaktor vorwiegend als einen vasalen Faktor, einen Ausdruck für das führende physiologische Verhalten eines Strombahngebietes auffaßt. Auch hier muß vor Einseitigkeit gewarnt werden, ebenso wie in bezug auf die Pathoklisenlehre. *Ricker* hat keine überzeugenden Beweise für seine Grundanschauung bringen können, daß der Vorgang in der Strombahn das zentrale und zeitlich erste ist, gleichwie er nicht hat erklären können, weshalb Reize und Schädigungen die Zellen eines Gewebes nicht direkt sollten angreifen können. Vom physikalischen wie vom chemischen Gesichtspunkt lassen sich Zustandsänderungen in den Zellen als Ausdruck für eine direkte Beeinflussung leicht vorstellen, und die Zellfunktion muß an und für sich eine selbständige Zellaktion in Form einer auswählenden Assimilation voraussetzen. Überhaupt bildet die spezifische Zellfunktion und die daher erforderliche Differenzierung in physikalischer oder chemischer Hinsicht den sehr natürlichen Ausgangspunkt für eine direkte Empfänglichkeit für verschiedene Reize, und zwar mit verschiedener Reaktion je nach der näheren Art der Differenzierung.

In dieser Hinsicht scheinen mir die Voraussetzungen für die *Vogtsche Pathoklisenlehre* nicht erschüttert worden zu sein. Ganz besonders im Gehirn mit seiner wunderbaren funktionellen Aufteilung müssen physikalische und chemische Differenzen zwischen den einzelnen Teilen, besonders den verschiedenen Grisea, vorausgesetzt werden. Allerdings werden diese Differenzen für die morphologische Analyse oft schwer erfaßbar sein. Aber bekannt ist doch der kennzeichnende Eisengehalt für das extrapyramidale System und der Melaningehalt in gewissen Kerngebieten. Folgende Beobachtungen an einem Fall von *amyo-*

*trophischer Lateralsklerose* können den obigen Gesichtspunkt des weiteren beleuchten<sup>1</sup>.

57jähriger Mann. Seit der Kindheit keine Fähigkeit Schmerzempfindung wahrzunehmen. 1920 Fraktur der linken Tibia mit posttraumatischer Neuritis. Juni 1924 Symptome einer amyotrophischen Lateralsklerose, beginnend im linken Bein und in der Fortsetzung hauptsächlich auf die linke Körperhälfte beschränkt. Die Muskelstarre teilweise von extrapyramidaler Natur; myodystone Reaktion in mehreren Muskeln. Gestorben Dezember 1925. Die anatomische Untersuchung



Abb. 1. Großhirnrinde bei amyotrophischer Lateralsclerose (agranuläre Frontalcortex). Übersichtsbild. Bielschowsky-Färbung. Zahlreiche Plaques acellulaires.

zeigte eine Bündeldegeneration von gewöhnlicher Ausbreitung; außer der Pyramidenbahn, deren Degeneration man in bezug auf die Bahn zum linken Bein bis hinauf in das Zentrum in die Cortex der rechten Hemisphäre verfolgen konnte, und dem peripheren motorischen Neuron waren das Gowersche Bündel auf der linken Seite, die Assoziationsbahnen in den Seitensträngen im Cervicalmark, besonders auf der linken Seite, sowie in gewissem Maße die rubrospinale Bahn in den Prozeß einzbezogen. Ferner wurden Cribriüren, zahlreiche Corpora amylacea und die für subakute Fälle der Krankheit charakteristische allgemeine und starke Verfettung

<sup>1</sup> Der Fall wird ausführlicher und im Zusammenhang mit einer klinischen Erörterung von Söderbergh besprochen.

der Ganglienzellen angetroffen. Aber außerdem wurden folgende besondere Beobachtungen gemacht. In einer Reihe der motorischen Kerne des Gehirnstamms (trochlearis, facialis, ambiguus, hypoglossus) wurde in den Ganglienzellen eine beträchtliche Einlagerung von melanotischem Pigment in distinkter feingranulierter Form angetroffen, wodurch diese Zellen vollkommen den pigmentierten Zellen der Substantia nigra glichen. Weiterhin wurden reichlich in der ganzen Großhirnrinde und im Neostriatum und spärlicher im Thalamus, und zwar mit exakter Begrenzung auf die genannten Gebiete, die Bildungen (Abb. 1) angetroffen, die Bertrand „plaques acellulaires“ nennt und die er beschreibt als „des trous à l'emplace-pièce dans la substance grise, amputant une ou plusieurs couches, se distinguant à un faible grossissement et s'accompagnant rarement d'une pro-

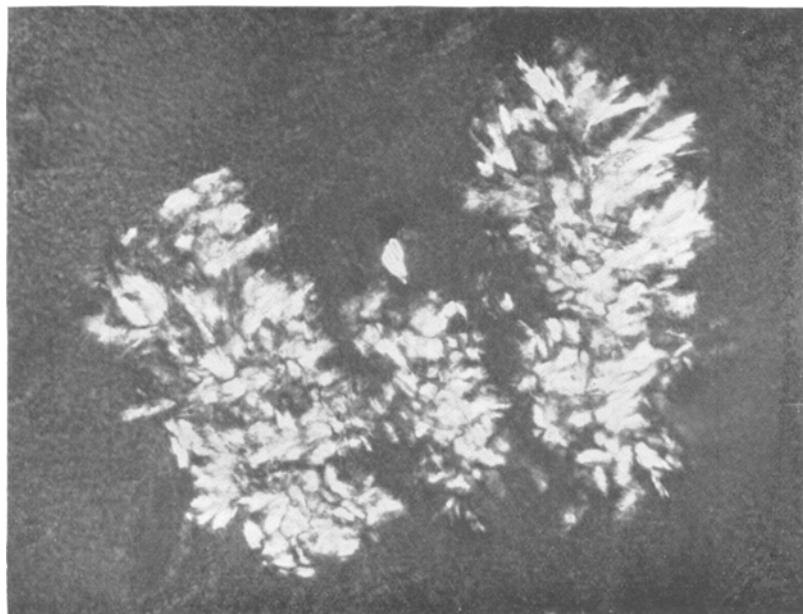


Abb. 2. Stärkere Vergrößerung einer Plaque acellulaire im Polarisationsmikroskop mit gekreuzten Nicols. Aufbau von anisotropen Krystallen. Neostriatum.

lifération marginale fibro-myélinique“. Im vorliegenden Fall konnte hierbei festgestellt werden, daß die Stellen für diesen Gewebsausfall von krystallinischen Massen ausgefüllt werden, die mit Scharlach R eine schwache Rosafärbung annehmen. Die genauere Untersuchung konnte Krystallnadeln mit Doppelbrechung (Abb. 2) konstatieren, die beim Erwärmen nicht verloren geht; die Nadelform wurde auch nach dem Erwärmen beibehalten (kein Übergang in flüssige Krystalle). In den Plaques wurde mitunter auch eine feinkörnige, argentophile Komponente, in der Regel als eine schmale Randzone, angetroffen, die damit wahrscheinlich eine sekundäre Einlagerung angibt.

Die Beobachtungen, durch die dieser Fall den speziellen Physiko-chemismus in verschiedenen Griseae beleuchten kann, sind die melanotische Pigmentierung in gewissen Ganglienzellen und die Plaques acellu-

laires. Es ist offenbar, daß diese beiden Befunde auf topistische Einheiten im Sinne *Vogts* zurückzuführen sind. Die melanotische Pigmentierung wird nur im Gebiete der Kerne angetroffen, die dem peripheren motorischen Neuron im Hirnstamm angehören. Und die Plaques acellulaires kommen allerdings in einem großen Gebiete vor, aber dieses Gebiet bildet einen phylo- und ontogenetisch nahe zusammengehörigen und gut abgegrenzten Teil des Gehirns. Plaques kommen innerhalb dieser ganzen großen topistischen Einheit im weitesten Sinne vor; sie sind reichlich nicht nur in der Großhirnrinde, sondern auch im ganzen Neostriatum sowie kommen, wenngleich spärlicher, im Thalamus vor. Darüber hinaus sind sie aber nicht anzutreffen. Das Pallidum ist vollkommen frei von Plaques und ebenso die übrigen extrapyramidalen motorischen Zentren.

Bei diesen beiden hier geschilderten Beobachtungen dürfte die Gewebsspezifität auf Grund einer für die in Rede stehenden topistischen Einheiten charakteristischen Stoffwechselstörung morphologisch zutage treten. Das Vorkommen von melanotischem Pigment in Ganglienzellen, die sonst kein derartiges enthalten, dürfte auf eine Vitalitätsherabsetzung zurückzuführen sein, deren morphologischer Ausdruck in der Regel eine Verfettung der Ganglienzellen ist. Das melanotische Pigment bezeichnet sicherlich eine Variante des chemischen Prozesses, der sich hier abspielt. Melanin und Lipofuscin (das gewöhnliche Abnutzungspigment) sind, wie *Hueck* hervorgehoben hat, zwei nahe verwandte Pigmentarten, und *Kraus* hat in einem pigmentierten Gliom ein Pigment gefunden, das in seinen Eigenschaften teilweise dem Melanin, teilweise dem Lipofuscin entsprach. In bezug auf die Plaques acellulaires kann der Befund, daß sie zum überwiegenden Teile aus eigentümlichen, doppelbrechenden Kristallnadeln bestehen, die mit Scharlach R rosa gefärbt werden, einen Fingerzeig über ihre Natur und Entstehung geben. Daß es sich hier um einen spezifischen Zerfallsprozeß des nervösen Gewebes handelt, kann als zweifellos angesehen werden; wahrscheinlich handelt es sich um schwer resorbierbare Lipoide, die bei der eigentümlichen Gewebsdegeneration freigemacht oder gebildet worden sind. Diese Plaques können vielleicht in gewissem Maße den senilen Plaques mit gleicher Lokalisation in der Cortex des Großhirns und, wenn auch spärlich, im Neostriatum, zur Seite gestellt werden. Daß die senilen Plaques auch besondere Stoffwechselprodukte in Form der bekannten argentophilen Massen enthalten, ist wahrscheinlich, wenn auch hier die Pathogenese nicht so klar liegt; und es bezeichnet einen weiteren Anknüpfungspunkt, daß argentophile Körner auch in den Plaques acellulaires auftreten können.

So können besondere Umstände eine vorhandene Gewebsspezifität entschleiern, deren außerordentliche Bedeutung, auch für die Krank-

heitsprozesse, kaum ernstlich in Zweifel gezogen werden kann, wie sehr der vasale Faktor auch zu beachten ist. Als Stütze hierfür können die Beobachtungen angeführt werden, die bei *der akuten Poliomyelitis* gemacht worden sind. Da es sich hier um einen entzündlichen Prozeß handelt, ist es allerdings klar, daß der Funktionsfaktor ein Moment von Gefäßreaktion enthält. Aber die eigentümliche, primäre Gewebs-schädigung äußert sich in dem charakteristischen Typus von Ganglien-zellenuntergang mit dem Bilde von Neuronophagie. Wie dieser Typus bei den schwersten, am schnellsten verlaufenden Fällen der Krankheit dominiert, haben *Forssner* und ich vor langem nachweisen können. Und dieser Typus hat nichts mit den Veränderungen zu tun, die der Ausdruck für eine vascular verursachte, sekundäre Gewebsdegeneration sind.

Außerdem ist es bemerkenswert, daß bei der Poliomyelitis zwar eine oft starke und weit verbreitete Zellinfiltration um die größeren Ge-fäße vorkommt, daß aber die Infiltration und Degeneration im nervösen Gewebe selbst nicht dem Ausbreitungsgebiete derartiger Gefäße genau entspricht, sondern sich innerhalb der Grenzen für ganz bestimmte graue Gebiete hält. Auch hierin tritt die Unabhängigkeit der Gewebsschädigung von dem vorhandenen Gefäßeinfluß zutage. Am schönsten wird dies durch die Beobachtungen am Gehirnstamm beleuchtet, wo die Gefäßversorgung in ausgedehntem Grade von der Aufteilung der grauen Substanz in einzelnen Zentren unabhängig ist. Der poliomye-litische Prozeß bleibt auch hier auf gewisse graue Zentren begrenzt, wie intensiv der Krankheitsverlauf auch ist und wie lange das Virus auch eingewirkt hat. Schon *Harbitz* und *Scheel* haben die Aufmerk-samkeit darauf gelenkt, und das ist später auch bestätigt worden. Bes-onders die *Formatio reticularis*, die sich als langer Stift aus grauer Substanz durch den ganzen Gehirnstamm erstreckt, ist der Sitz von Veränderungen, und zwar bei schweren, bulbären Formen der Krankheit in ihrer ganzen Länge. Ich selbst habe eine einzige dastehende Gelegen-heit gehabt, dies zu kontrollieren, indem auf der medizinischen Klinik zu Lund der *Thunbergsche Barospirator* bei das Leben bedrohenden Symptomen von Poliomyelitis zur Verwendung gelangt ist; im Baro-spirator wird der Luftdruck durch eine mechanische Anordnung regel-mäßig — in einem Rhythmus, der demjenigen der Respirationsbewe-gungen entspricht — verändert und deshalb ein effektiver Ersatz für die Atmungsbewegungen geleistet. Der Barospirator hat es zuwege-bracht, daß das Leben in diesen Fällen weit über das sonst Mögliche hat ausgedehnt werden können. Indessen sind trotz dieser Hilfe, die dieser bemerkenswerte Apparat ermöglicht hat, einige dieser schweren Fälle gestorben, wodurch also für die anatomische Beobachtung ein Untersuchungsmaterial erhalten wurde, in welchem die Möglichkeit

der Krankheit sich auszubreiten einen größeren Spielraum als jemals vorher gehabt hat.

Ein solcher Fall ist schon von *K. Petréen* und mir im Jahre 1926 veröffentlicht worden; 2 analoge Fälle sind darauf von meinem Assistenten Dr. *Ivarsson* untersucht worden. Der Kranke ist im Barospirator bzw. 51, 14 und 57 Stunden in Behandlung gewesen. Das Resultat der anatomischen Untersuchung war klar und eindeutig. Die Gewebsinfiltrate im Hirnstamm haben wie sonst eine begrenzte Ausbreitung in der *Formatio reticularis* und einem oder einigen der motorischen Kerne gehabt. Zu wesentlich dem gleichen Resultat kommt auch *Kino* in einer ganz vor kurzem veröffentlichten Arbeit. Diese auffallende Tendenz zu bestimmter örtlicher Einwirkung bei Poliomyelitis kann als definitiv festgestellt betrachtet werden. Und auch *Kino* erachtet es als unmöglich, diese Erscheinung mit der Annahme einer primären vasculären Läsion in Beziehung zu setzen. Das Gesamtbild bei dieser Krankheit spricht offenbar für eine direkte und auswählende Wirkung des Virus auf das nervöse Gewebe, demnach ein schönes Beispiel für spezielle Pathoklise.

Zur Erörterung der speziellen Pathoklise können des weiteren die anatomischen Beobachtungen bei der *Wilsonschen Krankheit* angeführt werden. Gerade derartige Beobachtungen haben nämlich die oben erwähnte Äußerung *Rotters* veranlaßt, daß der Funktionsfaktor vorwiegend ein vasaler Faktor sei. *Rotter* geht so weit, daß er diese Krankheit als „weder zu den Systemerkrankungen noch zu den Heredodegenerationen im engeren Sinne“ gehörig betrachtet. Die Gefäßabhängigkeit ist, *Rotters* Meinung nach, hier auf beiden, von *Spielmeyer* angegebenen Wegen bewiesen; teils sind die histologischen Veränderungen offenbar mit jenen übereinstimmend, die eine sicher gefäßabhängige Gewebs schädigung zeigt, teils entspricht die Ausbreitung der Veränderungen der Gefäßverteilung. Im Neostriatum ist der frontale Teil kaum verändert; das von den Veränderungen betroffene Gebiet ist das von der Art. cerebri media vascularisierte. Gewisse Randgebiete im Putamen können auch frei sein, und andererseits können die Veränderungen auf die Capsula externa und das Claustrum oder auf das Pallidum über greifen; das letztere scheint nach *Jacob* die Regel zu sein. Die Groß hirnrinde, die oft diffus mit interessiert ist, zeigt zuweilen eine Steigerung des Prozesses zu herdförmigem Parenchymuntergang. Wenn der Nucleus dentatus in die Gewebs schädigung einbegriffen ist, geschieht dies so, daß das Zellband und das Mark gleichzeitig getroffen werden. Die Veränderung, die einige Male in der Kleinhirnrinde beobachtet worden ist, besitzt die Form einer umschriebenen Rindenverödung. Durch alle diese Umstände läßt sich, nach der Ansicht von *Rotter*, eine vasculäre Komponente beweisen oder wenigstens vermuten, und dieser Gefäß einfluß mit Rückwirkung auf das Gewebe wäre zunächst als ein rever

sibler spastischer Gefäßverschluß von wechselnder Intensität und Dauer aufzufassen. Zu dem funktionellen Gefäßeinfluß innerhalb des Zentrums selbst sollte in Übereinstimmung mit der Auffassung von *Ricker* eine Verengung der Strombahn proximalwärts vorgelagerten Arterienstrecke kommen; hierin sollte die Erklärung des Mangels an Kongruenz zwischen der Grenze für die grauen Kerne und der Ausbreitung der Degeneration zu suchen sein.

Angesichts einer derartigen Auffassung und des Gegensatzes zwischen dieser und der Lehre von der Pathoklise kann die fortgesetzte Analyse von Fällen von *Wilsonscher* Krankheit Interesse verdienen, besonders da die Anzahl der Fälle, die auf die Beantwortung der vorliegenden Frage gebührend eingestellt wurden, gering ist. Ich habe nun Gelegenheit gehabt, einen Fall dieser Krankheit zusammen mit *Barkman*<sup>1</sup> zu untersuchen; kurz zusammengefaßt sind die Ergebnisse der Untersuchung folgende.

12jähriges Mädchen. Krankheit von ständig progressivem Charakter, nach 18 Monaten mit dem Tode abschließend. Während der ersten 16 Monate typische Symptome für die *Wilsonsche* Krankheit, mit einem hauptsächlich akinetisch-hypertonischen oder dystonischen Bild; Tremor; Masken- und Wachsgesicht; Fleischers Cornealring. Während der letzten 2 Monate ein stark verändertes Bild mit ausgeprägt hyperkinetischen Erscheinungen, die in einen allgemeinen Torsions-spasmus übergingen und die durch die geringsten physischen oder psychischen Ursachen reflektorisch ausgelöst wurden. Diese Erscheinungen waren von so gewaltiger und schmerzhafter Stärke, daß die Patientin ganz außerstande war, aktive Bewegungen auszuführen. Einige Tage vor dem Tode wurde das Bild abermals verändert und nahm zunächst den Charakter eines verallgemeinerten Tic mit beibehaltenem Rotationstypus, aber blitzschnellen Bewegungen an. Die Geistesfähigkeit verblieb bis zuletzt ungestört. Am rechten Fuß trat positiver Babinski auf. Bei der anatomischen Untersuchung wurde die für die *Wilsonsche* Krankheit charakteristische grobknotige Lebercirrhose festgestellt. Das Gehirn zeigte makroskopisch (von den Seitenventrikeln aus) eine großbeulige Schrumpfung beider Corpora striata, am stärksten auf der rechten Seite. Auf der Schnittfläche keine entsprechenden Zeichen eines Gewebezerfalles; mikroskopisch wurde dagegen ein starker Auflockerungsprozeß gefunden. Bei systematischer Durchforschung zeigte sich, daß dieser im oralsten Teil des Neostriatums auf beiden Seiten beginnt und sich von dort im Putamen bis in dessen hintersten Teil sowie auch etwas in den vorderen Teil des Caudatums fortsetzt. Vor allem im oralsten Teil des Neostriatums und von dort bis in die Mitte des Putamens nimmt der Prozeß den größten Teil der grauen Substanz ein — ein Gewebestreifen lateral ist jedoch meistens frei — und zeigt Tendenz zur Auflösung des Gewebes und Ausbildung eines Status spongiosus; ein Teil sowohl der kleinen wie der großen Ganglienzellen ist untergegangen. und es sind Massen von mobilen, gliosen Fettkörnchenzellen vorhanden. Im hinteren Teil des Putamens wie auch im Caudatum ist die im Typus analoge Veränderung auf den inneren Teil der grauen Substanz begrenzt und weniger hochgradig; die Ansammlung von gliosen Fettkörnchenzellen ist nicht so dicht und der Untergang von Ganglienzellen gering. Auch die verbleibenden Gebiete des Neostriatums

<sup>1</sup> Der klinische Teil ist von *Barkman* veröffentlicht; anatomisch wird der Fall demnächst von mir in *Acta pathologica scand.* ausführlich geschildert werden.

sind indessen verändert. Es finden sich, obwohl spärlich, gliöse Fettkörnchenzellen und freie lipoide Tropfen; reichlicher beobachtet man dazu eine körnige Umwandlung, die mit van Gieson blaß gelbrot und mit Bielschowsky-Färbung intensiv schwarz und äußerst distinkt hervortritt (Abb. 3). Diese argentophilen Körnchen finden sich auch innerhalb der Gebiete der stärkeren Gewebsauflockerung, sie nehmen aber an Anzahl mit der Ausbildung des Status spongiosus ab. Die körnige Umwandlung ist exakt auf das Neostriatum beschränkt. Das Pallidum ist vollkommen unverändert; ebenso Thalamus, Nucl. ruber und die Substantia nigra; im Corpus Luysi wird als einziges Zeichen einer Veränderung eine perlbandähnliche Anschwellung einiger Achsenzyylinder gefunden. Der Hirnstamm, das Dentatumgebiet und das Kleinhirn sind normal. In der Großhirnrinde sieht man nur eine un-

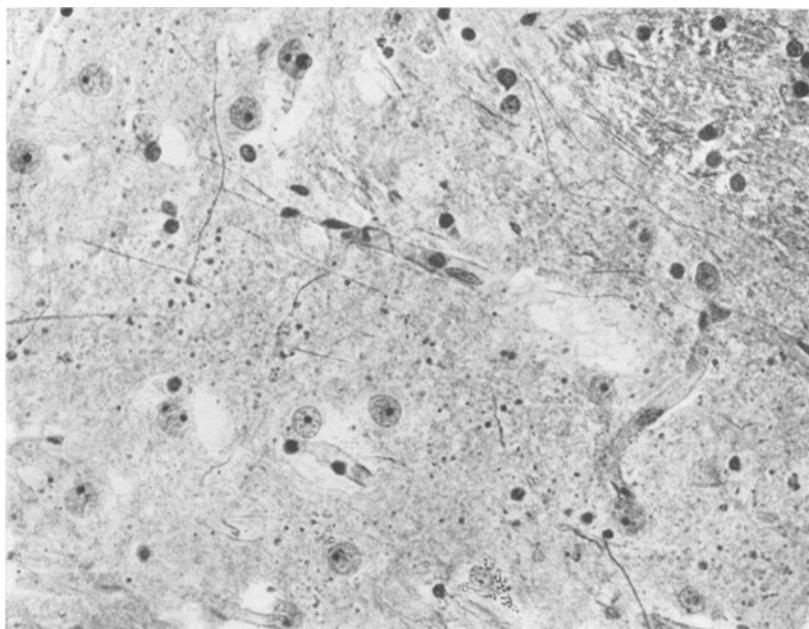


Abb. 3. Neostriatum (Caudatum) bei der *Wilsonschen* Krankheit. Bielschowsky-Färbung. Ganglionzellen unverändert. Keine Gliawucherung. Zahlreiche argentophile Körner.

bedeutende Veränderung; eine Ausnahme hiervon bildet ein Gebiet im agranulären Teil der linken zweiten Frontalwindung; hier findet man einen ausgeprägten Status spongiosus, der schon bei Lupenvergrößerung sichtbar ist (Abb. 4) und hauptsächlich die untere Cortexschicht sowie das zunächstgelegene subcorticale Mark einnimmt. Die Blutgefäße sind überall unverändert; histiocytäre Fettkörnchenzellen werden adventitiell im Neostriatum und in der ganzen Großhirnrinde angetroffen, fehlen aber an anderen Stellen.

Die Krankheit hat in diesem Falle einen progressiven Verlauf gehabt und schnell zum Tode geführt. Das ist für die anatomische Untersuchung ein günstiger Umstand, da die Analyse den Umfang der Veränderungen festzustellen hat. Die mikroskopisch konstatierbaren Ver-

änderungen, mit denen die degenerative Gewebsschädigung eingeleitet wird, sind hier klar ausgeprägt und demnach leicht registrierbar zu erwarten. Und auf diesen Veränderungen — nicht auf jenen, die später als Ausdruck für eine Verschärfung des Prozesses oder als Zeichen für eine Heilung mit Veränderung der Gewebsstruktur hinzustossen können — soll man seine Auffassung über den Umfang der Veränderungen bauen. *Rotter* hat angenommen, daß die zuerst sichtbare Gewebsveränderung aus einer progressiven Gliaumwandlung bestehe. Die nun geschilderte Untersuchung zeigt, daß diese Annahme nicht richtig oder wenigstens nicht für alle Fälle gültig ist. Die erste Gewebsveränderung zeigt sich hier in den Stammganglien in einer Weise, die prinzipiell jener

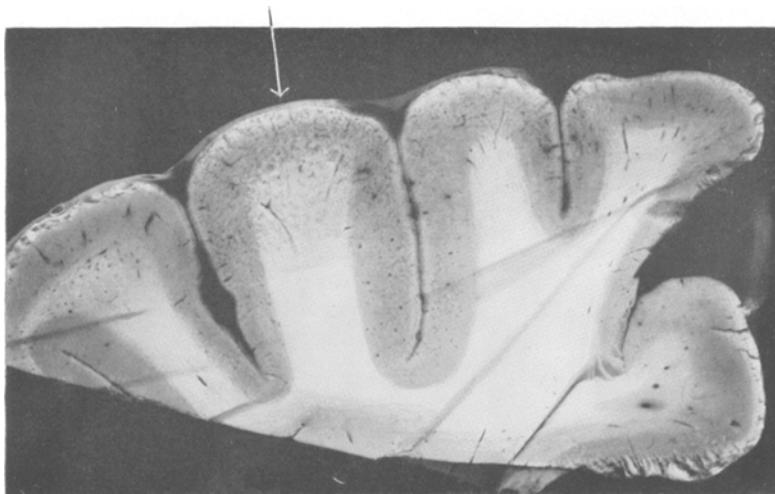


Abb. 4. Konvexer Teil der Frontalcortex im Falle von *Wilsonscher* Krankheit. Lupenvergrößerung. Am Pfeil deutlicher Status spongiosus.

ähnlich ist, die *Bielschowsky* in der Großhirnrinde bei Paralyse beobachtet und als eine Umwandlung der feinretikulären Beschaffenheit der „Grundsubstanz“ (das Gewebe zwischen Ganglienzellen und Nervenfasern) in einen etwas körnigen Zustand beschrieben hat. Die Körnigkeit, die in dem untersuchten *Wilson*-Fall auftritt, erscheint im van Gieson-Präparat mit blaß grauroter Farbe und bei Silberfärbung intensiv schwarz und sehr distinkt und kann daher auf Grund dieser letzten Eigenschaft als zuverlässiger Führer dienen, wenn es sich um eine topographische Registrierung der Parenchymenschädigung handelt; parallel können als initiales Zeichen für diese Schädigung eine feine und spärliche Ablagerung von lipoiden Körnchen und als Zeichen für die Gewebsreaktion, die ausgelöst wird, einzelne gliöse und adventitielle Fettkörnchenzellen angetroffen werden.

Diese Veränderungen haben vom Gesichtspunkte der Gewebsumwandlung sicherlich keinen spezifischen Zug. Aus Schwarz' Abbildungen ergibt sich, daß eine gleiche argentophile Körnelung bei den von ihm beschriebenen Zirkulationsstörungen intra partum gefunden wird. Dies braucht aber keineswegs auszuschließen, daß die gleiche Gewebsumwandlung auf Grund einer primär toxischen Gewebsschädigung entstehen kann. Und die Beobachtung, die hier in das Zentrum dieser Diskussion der Pathogenese gestellt werden soll, ist die, daß die elementare Gewebsschädigung elektiv das große Neostriatumgebiet trifft, sowohl das Putamen wie das Caudatum, während sie nie im Claustrum, Pallidum, Thalamus oder den distal hiervon gelegenen Kernen angetroffen wird. *Spielmeyers* vasaler Faktor ist hier ausgeschlossen; man muß bei der Diskussion und bei der Deutung der Elektivität vom „Funktionsfaktor“ ausgehen. Und wenn man nicht an die Auffassung Rickers gebunden ist, ist es zweifellos am ansprechendsten, den Funktionsfaktor hier dem *Spielmeyerschen* Systemfaktor gleichzustellen. Es wäre eigentlich, wenn die feinen Gefäßzweige, die im Neostriatumgebiete liegen und mehreren verschiedenen Gefäßstämmen (Art. cerebri ant., cerebri med., communicans post., chorioidea) angehören, auf der ganzen Linie mit solcher Gleichmäßigkeit und Präzision einen Einfluß ausüben würden, daß die streng örtliche Elektivität einer Gewebsschädigung hierdurch zufriedenstellend erklärt werden könnte. Trotz aller Anerkennung des funktionellen Zusammenhangs zwischen Gefäß und Gewebe und der Einstellung der Gefäße auf eine schnelle Reaktion muß ein solcher Grad von Präzision überraschen. Dagegen hat es gewiß nichts Überraschendes an sich, daß ein nervöses Parenchym von so einheitlichem Bau und gleichartiger Funktion wie das Neostriatum primär eine Beeinflussung erfährt, die sich später über das ganze Gebiet erstreckt. Diese diffuse Gewebsschädigung im Neostriatum, gerade auf dieses Gebiet begrenzt, kann als Ausdruck für eine Gewebsspezifität den Veränderungen bei der chronischen progressiven Chorea mit deren elektivem Untergang von kleinen Ganglienzellen im ganzen Neostriatum an die Seite gestellt werden.

Eine andere Frage ist indessen, wie die stärkeren Zeichen von Gewebsschädigung, die in gewissen Teilen des Neostriatums angetroffen werden, zu deuten sind. Hier kann der Gedanke an den Einfluß eines vasalen Faktors im Sinne *Spielmeyers* mehr Berechtigung haben. Auch der, der die Grundauffassung Rickers nicht gutheist, kann dessen Auffassung berechtigt finden, daß in einem späteren Stadium einer heftigeren Reizung eine Verengerung der der betreffenden Strombahn herzwärts vorgelagerten Arterienstrecken mit darauffolgender Zirkulationsstörung und Degeneration innerhalb des Verbreitungsgebietes vorkommt. Aber auch hierbei dürfte es berechtigt sein, vor einer übereilten Annahme

zu warnen. In dem untersuchten *Wilson*-Fall hat die schwerere Gewebs-schädigung im Neostriatum (mit mächtiger Zunahme der gliosen und adventitiellen Fettkörnchenzellen, deutlichem Ganglienuntergang und Tendenz zu Status spongiosus) als ein Stift durch das ganze Putamen, bis in den vordersten, für das Putamen und Caudatum gemeinsamen Teil, und weiter ein Stück nach rückwärts in das Caudatum verfolgt werden können. Allerdings sieht man hier, gleichwie in anderen Fällen, eine abnehmende Stärke des Prozesses, je weiter nach rückwärts man kommt. Die beobachtete schwerere Gewebs-schädigung ist jedoch kontinuierlich, erstreckt sich über die verschiedenen Gefäßgebiete im Neostriatum und ist nicht so begrenzt wie es gewöhnliche kleine Erweichungsherde in der Regel sind. Vielleicht kann dieses Band als Ausdruck für eine stärkere Zufuhr des direkt gewebs-schädigenden Stoffes zu gewissen Teilen des in seiner Gänze empfindlichen Ganglions gedeutet werden. Ein derartiger Gesichtspunkt dürfte bei der Erklärung z. B. der Intensitätsschwankungen bei der akuten Poliomyelitis seine Berechtigung haben, und man kann bei der *Wilson*schen Krankheit diese Möglichkeit neben der Annahme einer Beeinflussung auf dem Wege der Gefäßstämme wenigstens aufzustellen wagen.

In dem von mir untersuchten *Wilson*-Fall ist nur eine Beobachtung vorhanden, die bestimmt für den Einfluß eines vasalen Faktors spricht. Diese Beobachtung ist das Vorkommen einer kleinen herdförmigen Veränderung im agranulären Teil der linken zweiten Frontalwindung, mit Status spongiosus (offenbar die Ursache des überraschenden Vorhandenseins von positivem Babinsky im rechten Bein). Durch seine nicht elektive Ausbreitung, die sowohl die Rinde wie das subcorticale Mark umfaßt, sowie durch seine Lage im Randgebiet des ersten Zweiges der Art. cerebri media, gibt dieser Herd seine vasculäre Genese kund. Zweifellos haben viele der Unregelmäßigkeiten in der Ausbreitung der Gewebsveränderungen bei *Wilson*s Krankheit, die *Rotter* anführt, gleichfalls eine solche Genese. Aber bei meiner Auffassung dieser Krankheit bezeichnen derartige Einschläge eine Komplikation oder etwas Zufälliges; des weiteren wird dies durch die Launenhaftigkeit in der Lokalisation beleuchtet. Und das für die Anatomie der Krankheit Zentrale deutet auf eine spezifische Gewebsvulnerabilität im ganzen Neostriatum. Die Krankheit erscheint für mich nach wie vor als ein interessantes Beispiel für eine spezielle Pathoklise.

Die *Vogtsche* Lehre bleibt also, meiner Meinung nach, in ihrem speziellen Teil bestehen, wenn auch die Kritik gezeigt hat, daß sie mit großer Umsicht verwertet werden muß. Die Gewebs-spezifität ist mit einer speziellen Vulnerabilität verknüpft. Vielleicht bleibt auch von der allgemeinen Pathoklise mehr bestehen als man auf Grund der ausgeübten Kritik zuerst anzunehmen geneigt wäre. Besonders die Diskussion

hinsichtlich der elektiven Schichtendegeneration in der Großhirnrinde dürfte nicht abgeschlossen sein. Was hier in gewissen Fällen von einem vasalen Faktor im Verein mit den rein *morphologischen* Gewebsverhältnissen verursacht wird, kann in anderen Fällen Ausdruck für eine Vulnerabilität auf Grund der physiologischen Ausdifferenzierung, der verschiedenen Funktion verschiedener Schichten sein. Die Schichtendegeneration trifft nicht immer identisch die gleiche Schicht, sondern sie kann, wie *Marthe Vogt* neulich nachgewiesen hat, charakteristische Verschiedenheiten aufweisen.

---

#### Literaturverzeichnis.

- Barkman*, Acta med. scand. (Stockh.) **67** (1927). — *Bertrand et Bogaert*, Revue neur. **32** (1925). — *Bielschowsky*, J. Psychol. u. Neur. **32** (1925). — *Forssner* und *Sjövall*, Z. klin. Med. **63** (1907). — *Harbitz* und *Scheel*, Pathologisch-anatomische Untersuchungen über akute Poliomyelitis. Christiania 1907. — *Hueck*, Handbuch der allgemeinen Pathologie v. Krehl-Marchand. **3**, II (1921). — *Kino*, Z. Neur. **113** (1928). — *Kolisko*, Wien. klin. Wschr. **1893**. — *Kraus*, Virchows Arch. **217** (1914). — *Meyer*, Z. Neur. **112** (1928). — *Petrén* und *Sjövall*, Acta med. scand. (Stockh.) **64** (1926). — *Ricker*, Pathologie als Naturwissenschaft. Berlin 1924. — *Ricker*, Krkh.forschg **1** (1925). — *Rotter*, Z. Neur. **111** (1927). — *Schwarz*, Z. Neur. **90** (1924). — *Schwarz*, Klin. Wschr. **1925**, 349. — *Spielmeyer*, Z. Neur. **99** (1925). — *Sträussler* und *Koskinas*, Ibidem **105** (1926). — *Vogt*, C. und O., J. Psychol. u. Neur. **28** (1922). — *Vogt*, M., Ibidem **36** (1928). — *Vogt*, O., Ibidem **31** (1925).
-