(Methyl Alcohol) with marked cerebral changes; Pathology of cerebral permeability

Virchows Archiv, Bd. 323, S. 442—464 (1953).

1953

Berlin

Aus dem Anatomischen Laboratorium der Universitäts-Nervenklinik Göttingen (Prof. EWALD).

Methylalkoholvergiftung mit besonders schweren Hirnveränderungen *, **.

Ein Beitrag zur Permeabilitätspathologie des Gehirns.

Von

H. ORTHNER.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. August 1952.)

Inhaltsübersicht.

Seite

Schilderung des Falles 442
Zur Wirkungsweise des Methylalkohols 450
Versuch einer Deutung der Hirnveränderungen. Vergleich mit den Markerweichungen bei Säuglingen und mit der WILSONschen Krankheit . . . 451
Zur Differentialdiagnose zwischen passivem und aktivem Ödem 459
Ödem und Gliafaserbildung 460

Schilderung des Falles.

Das Krankheitsbild der akuten Methylalkoholvergiftung ist durch einen peripheren Kreislaufkollaps gekennzeichnet, der ungefähr 16 bis 24 Std nach der Einnahme des Giftes auftritt. Gewöhnlich erreicht dieser Kollaps innerhalb weniger Stunden einen kritischen Höhepunkt, in welchem sich das Schicksal des Vergifteten quoad vitam entscheidet. Protrahierte Vergiftungsabläufe sind verhältnismäßig selten.

Nach 124 eigenen Beobachtungen starben die Männer durchschnittlich 39,8, die Frauen 31,5 Std nach dem Trinken. Die längste sicher beobachtete Überlebenszeit betrug 65 Std. Die für Methylalkoholvergiftung charakteristischen Gehirnveränderungen fanden sich vor allem in den protrahierten Fällen.

Im folgenden soll über einen Fall[1] berichtet werden, bei dem der Krankheitsverlauf ganz aus dem Rahmen des bisher Bekannten fällt, da der Tod erst *16½ Tage nach der Giftaufnahme* eintrat. In dieser langen Überlebenszeit hatten sich besonders schwere Hirnveränderungen ausgebildet.

Wie die sorgfältigen Erhebungen von Herrn Amtsarzt Dr. PRIGGERT ergeben haben, pflegte der 53jährige ostpreußische Flüchtling Ewald K. — früher angeb-

* Herrn Prof. Dr. J. HALLERVORDEN zum 70. Geburtstag.

** Mit Unterstützung der Akademie der Wissenschaften und Literatur in Mainz und der deutschen Forschungsgemeinschaft.

[1] Die Überlassung des Gehirns samt allen Daten der Vorgeschichte und des Sektionsbefundes verdanken wir den Herren Prof. RÖSSLE, Berlin-Tempelhof, und Prof. HALLERVORDEN, Gießen; die Krankengeschichte des Wenckebach-Krankenhauses hat Herr Dozent Dr. OETTEL in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.

German

lich in leitender Stellung in einer Polizeiverwaltung, außerdem aber mehrere Jahre in einer Likörhandlung, gelernter Drogist, gelernter Kaufmann, Polsterer und Polierer, ein sehr vielseitig interessierter und geschickter Mensch — in letzter Zeit sein immer schon großes Bedürfnis nach Alkohol mit Brennspiritus zu stillen. Am Samstag, dem 1. 7. 50 kaufte er sich einen Viertelliter „Sprit", wovon er am gleichen Abend und am folgenden Vormittag schluckweise in Kaffee trank. (Die spätere Untersuchung der Reste des Getränkes durch Herrn Prof. SCHNETKA ergab, daß ihm nicht Brennspiritus, sondern 95%iges Methanol verkauft worden war.) Nach dem Bericht einer Bekannten war K. nicht betrunken und fühlte sich zunächst wohl, bis er am Nachmittag des 2. 7. während eines Spazierganges plötzlich erbrach. Er klagte am 3. 7. über eine Verschwommenheit in den Augen und konnte die Zeitung nicht mehr lesen; am Abend sah er nur noch die großen Gegenstände im Zimmer. Als er am 4. 7. aufwachte, stellte er seine völlige Erblindung fest.

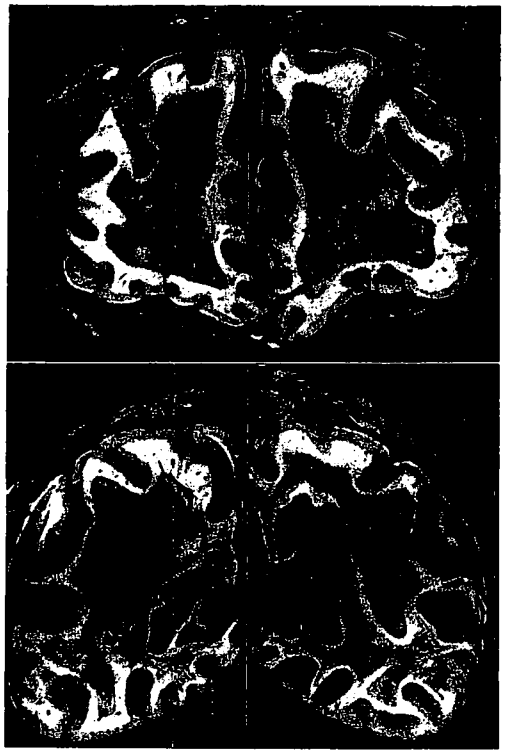
Um 14 Uhr wurde er in die Augenabteilung des *Wenckebach-Krankenhauses* aufgenommen; er atmete schnell und klagte über Luftmangel, doch konnte er die an ihn gerichteten Fragen zunächst beantworten. Er war bereits total amaurotisch. Am Augenhintergrund sah man beiderseits eine weißlich-rot gefärbte, leicht prominente Papille mit einer meßbaren Prominenz von wenigstens 1 Dptr. Die Netzhaut in unmittelbarer Umgebung der Papille war ödematös, die Macula etwas intensiver gerötet als normal, die Venen waren deutlich erweitert und etwas geschlängelt. Neurologisch fiel eine Rigidität der Muskulatur und ein beiderseits leicht auslösbarer Fußklonus auf. Der Patient verfiel zusehends und war um 16 Uhr nicht mehr ansprechbar; bei kleinem und frequentem Puls wurde er motorisch unruhig. Dieser bedrohliche Zustand konnte durch energische therapeutische Maßnahmen (reichlich doppeltkohlensaures Natron als intravenöse Infusion und oral, daneben Strophanthin, Kreislaufmittel, Magenspülung, Abführen, Einlauf) zunächst beherrscht werden. Am 5. 7. war K. ruhiger, die Atmung war tief, der Puls frequent, aber gut gefüllt, die Haut leidlich durchblutet. Er wurde durch Sonde ernährt. Der Gefahr einer Pneumonie wurde durch Penicillin vorgebeugt. Der Blutdruck betrug am 5. 7. 155/105, am 6. 7. 170/100 mm Hg. Die Besserung hielt zunächst an. Am 7. 7. bemerkte man im Augenhintergrund an den verwaschenen Papillen eine beginnende weißliche Verfärbung, am 10. 7. waren die Papillen blaß. Die Verwirrtheit und motorische Erregung führten zur Verlegung auf die neurologische Abteilung am 13. 7. Der völlig desorientierte Patient konnte seinen Namen nicht nennen, er antwortete nicht auf Anrede und verließ immer wieder das Bett. Sobald man ihn irgendwo hinsetzte, begann er Stuhl und Urin unter sich zu lassen. In den folgenden Tagen schritt die Demenz weiter fort und führte zu der Vermutung einer Hirnerweichung. Neurologisch war kein abweichender Befund zu erheben. Im lumbalen Liquor wurde am 17. 7. eine geringe Eiweißerhöhung und Zellvermehrung (23/3) festgestellt. Die Wa.R. in Blut und Liquor war negativ. Bis zu dem am 18. 7 um 6^{05} Uhr erfolgten Tod wechselten Somnolenz mit Unruhe und Erregung ab.

Die 28 Std später im Pathologischen Institut (Prof. RÖSSLE) vorgenommene *Sektion* der 178 cm langen, 60,9 kg schweren Leiche ergab unter anderem eine beginnende beiderseitige blutige Anschoppung der Lungenunterlappen bei schleimiger Tracheobronchitis, Erschlaffung des Herzens mit Dilatation beider Kammern, Blutstauung der Nieren und eine Erschlaffung der Milz. Die Leber stand etwa fingerbreit unterhalb des Rippenbogens. Sie war mit 1600 g etwas überdurchschnittlich schwer und zeigte außer den Zeichen der Blutstauung nichts besonderes. Histologische Untersuchungen der Körperorgane sind nicht erfolgt.

Das formolgehärtete, zur Bearbeitung übersandte *Gehirn* zeigt äußerlich eine vermehrte venöse und capillare Blutfülle der Meningen und eine geringfügige,

das Altersübliche nicht überschreitende Arteriosklerose der basalen Schlagadern. Abgeplattete Hirnwindungen, Einengung der Zisternen und stärker einschneidende Tentoriumfurchen (Abb. 4) weisen auf erhöhten Hirndruck hin. Frontalschnitte ergeben normal weite innere Liquorräume und das überraschende Bild *ausgedehnter, annähernd symmetrisch angeordneter Nekrosen, die einen Großteil des Marks ergriffen* haben. Im einzelnen handelt es sich um folgende Herde: Auf einem

a



b

Abb. 1 a u. b. Scharf begrenzte, von Blutungen durchsetzte Nekrosen des zentralen Marks der Stirn- (a) und Hinterhauptslappen (b). 0,6:1.

Frontalschnitt 2,8 cm hinter den Stirnpolen ist das zentrale Mark größtenteils zerstört. Die Nekrosen sind gegenüber den subcorticalen Markschichten ganz scharf begrenzt, so daß die Rinde und die darunter gelegene U-Faserung nirgends ergriffen ist (Abb. 1a). Die scharfe Grenze zwischen der Nekrose und dem erhaltenen Gewebe ist oft durch eine spaltförmige Blutung markiert, und bei artefizieller Erweiterung dieses Spaltes besteht der Eindruck einer Sequestrierung. Das nekrotische Gewebe ist grau, zum Teil bröckelig, körnig und von vielen größeren und kleineren Blutungen durchsetzt. Weitere Schnitte durch die Stirnpole ergeben, daß diese Nekrose beiderseits das zentrale Mark fast ganz erfüllt, die U-Faserung aber überall intakt läßt. Die Nekrosen setzen sich zunächst kontinuierlich nach rückwärts fort, wo sie die dorsal vom Balken gelegenen

Hälften des zentralen Marks symmetrisch ergriffen haben, während der Balken, die basalen Markgebiete und die gesamte Rinde samt U-Faserung unverändert sind; im hinteren Frontalgebiet beschränken sie sich auf das Mark unterhalb der beiden an die Mantelkante anschließenden Windungen. Die Scheitellappen enthalten in dem ödematösen Mark ähnliche, etwas kleinere, teils zusammenhängende, teils getrennte, scharf abgesetzte Herde. In den Hinterhauptslappen (Abb. 1b) ist wiederum der größte Teil des zentralen Marks von scharfrandigen sequestrierten Zerstörungen erfüllt. Die Schläfenlappen enthalten ganz ähnliche symmetrische Herde; sie setzen sich in die basalen Gebiete der Hinterhauptslappen fort und vereinigen sich dort teilweise mit den dorsalen Nekrosen. Zwischen

Abb. 2. Symmetrische, teils blutige, scharf begrenzte Nekroseherde im Gebiet des lateralen Putamen und im Mark des Schläfen- und Scheitellappens. 0,6:1.

basaler und dorsaler Nekrosengruppe liegt im Bereich der Stammganglien ein drittes Nekrosenpaar, das *laterale Putamenanteile* und die anschließende äußere Kapsel ergriffen hat (Abb. 2). Auch diese Herde sind gegen die Umgebung scharf abgesetzt. Die nicht ergriffenen Markgebiete zeigen vermehrte Blutfülle und ödematöse Schwellung. Zwei weitere kleine Herde sitzen im zentralen Mark der Kleinhirnhemisphäre (Abb. 3). Graue Substanz ist, abgesehen von den Putamenherden, nirgends ergriffen, auch reichen die Nekrosen an keine Stelle an die äußeren oder inneren Liquorräume heran.

Histologisch ist bei Markscheidenfärbung im Umkreis der Nekrosen eine *ödematöse Gewebsauflockerung* zu erkennen. Am ausgeprägtesten ist dieses Ödem im lateralen Bereich der Putamenherde, wo die gesamte Gegend von äußerer und äußerster Kapsel und des dazwischengelegenen Claustrum eine erhebliche Aufhellung und Verbreiterung erfahren hat. Das medial an die Herde angrenzende Putamengewebe zeigt hingegen keine Veränderung (Abb. 4). Schon geringer ist der Ödemsaum um die großen Nekrosen in den Stirnlappen. Um die Herde in den Schläfen- und Hinterhauptslappen und im Kleinhirn (Abb. 3) verläuft nur eine schmale aufgelockerte Zone. Mikroskopisch sieht man im Bereich der Aufhellungen an den Markfasern vielfach voluminöse wabige Schwellungen und krümeligen Zerfall; im allgemeinen kommt die Aufhellung aber weniger durch

Markscheidenuntergang als durch ödembedingte Auseinanderdrängung des Markfaserfilzes zustande.

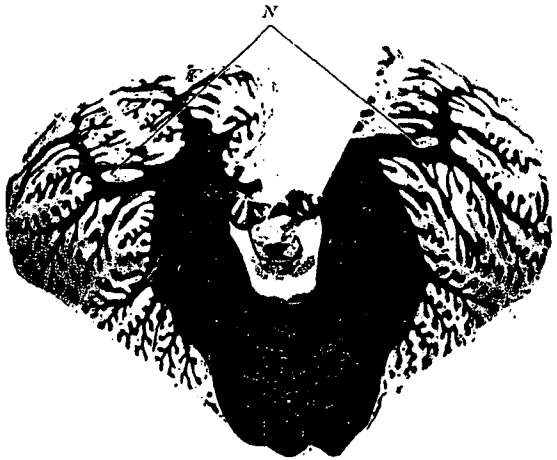


Abb. 3. Symmetrische Nekrosen im Mark der Kleinhirnhemisphären (*N*). Nur ganz geringes Ödem am Rand der scharf begrenzten Herde. HEIDENHAIN-WÖLLKE, 0,8:1.

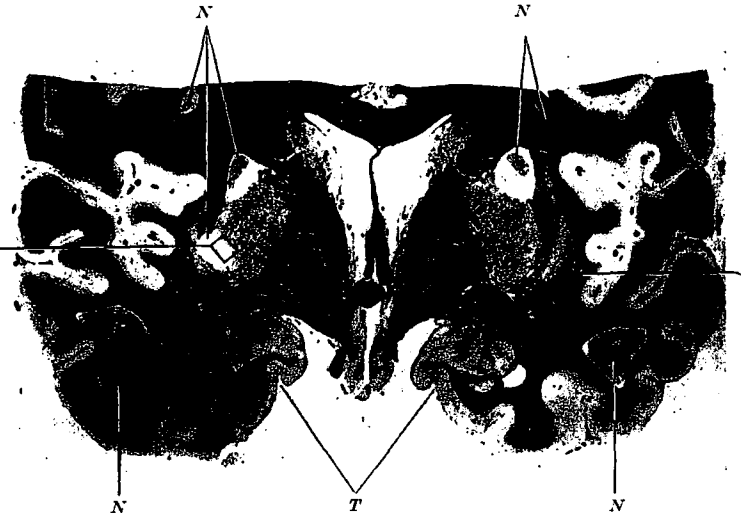


Abb. 4. Links sind zwei, rechts ist ein scharf begrenzter Nekroseherd (*N*) im lateralen Putamen innerhalb eines starken Ödembezirks getroffen. Die Ausläufer der Stirnhirnherde haben ebenfalls einen breiteren, die großen, völlig sequestrierten Nekrosen in den Schläfenlappen nur einen geringen Ödemsaum. *T* Tief einschneidende Tentoriumfurchen. HEIDENHAIN-WÖLLKE, 0,9:1.

Das *Blutplasma* ist bei van Gieson-Färbung hellbraun gefärbt. In den aufgelockerten Markgebieten sieht man es vielfach außerhalb der Gefäßlumina; und zwar sind fast ausschließlich kleine Arterien und Präcapillaren von Plasma-

extravasaten umgeben, viel weniger die Capillaren und fast gar nicht die Venen. Das Plasma liegt zum größten Teil innerhalb der erweiterten VIRCHOW-ROBINschen Räume. An vielen Stellen hat es aber die Grenzmembran überschritten und die Gliakammerräume erfüllt (Abb. 5a), von wo mitunter bräunliche Schlieren in das graugrün getönte Netzwerk des aufgelockerten Marks hineinziehen. Diese periarteriellen Plasmaextravasate finden sich nur an jenen Hirnstellen, die durch diffuse feinporige Auflockerung des Grundgewebes ein Ödem anzeigen, stehen also in deutlicher Beziehung zum Ödem. Die Ödemflüssigkeit selbst ist jedoch ungefärbt. Innerhalb der mesodermalen Räume bildet das Plasma eine von wenigen hellen Bläschen durchsetzte homogene Masse; hat es die Gliagrenzmembran überschritten, dann ist es von zahlreichen Vacuolen durchsetzt (Abb. 5a); es scheint, als ob farbloses Wasser in Form dieser Bläschen das Blutplasma verläßt. Indessen, nur die Minderzahl der Arterien und Präcapillaren weist Plasmaextravasate auf; die meisten perivasculären Räume sind farblos erweitert, also von eiweißarmer Ödemflüssigkeit erfüllt.

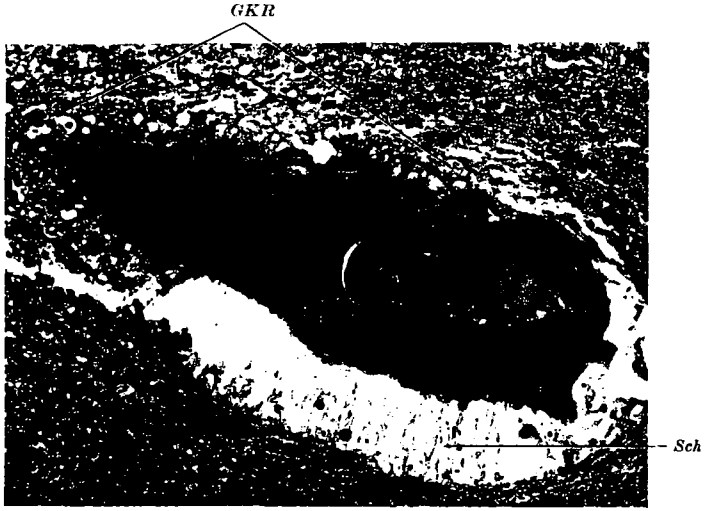
Recht zahlreich liegen im Mark des Großhirns, Kleinhirns und Hirnstamms jene blasigen, im Zentrum oft eine Capillare aufweisenden Gebilde verstreut, wie von JACOB (1939b, Abb. 7) und uns (Abb. 22) bereits beschrieben. Da in Ödemgehirnen besonders häufig auftretend und auch in diesem Falle an den Ödemprädilektionsstellen deutlich konzentriert, dürften sie in irgendeinem Zusammenhang mit dem Ödem stehen, obwohl eine postmortale artifizielle Genese nach Art der „BUSCAINOschen Schollen" wahrscheinlich ist. Der Inhalt dieser Gebilde ist im van Gieson-Präparat wenig oder nicht gefärbt.

In der Kleinhirnrinde gewahrt man mit Vorliebe an den Windungskuppen eine blasige oder diffuse Auflockerung der Lamina dissecans, wie sie MEYER (1949) beschrieben hat, jedoch nur mäßigen Grades. Hier ist die Ödemflüssigkeit im van Gieson-Bild farblos.

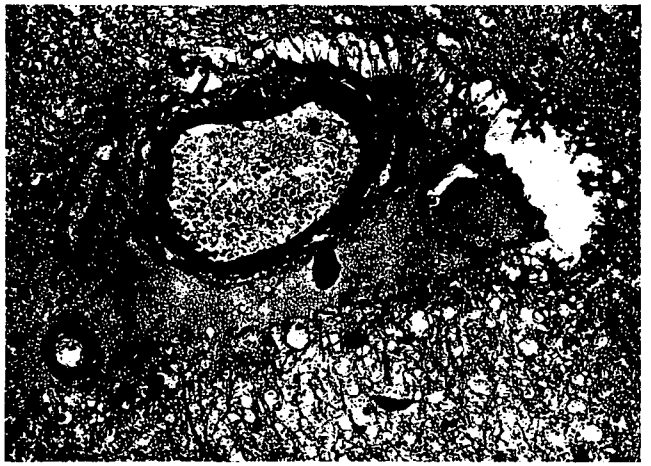
Die Holzer-Färbung, die bekanntlich nicht nur Gliafasern, sondern auch *Fibrinfäden* zur Darstellung bringt, zeigt die Randgebiete des Ödems von feinen Fäden durchzogen. Die Stellen stärkeren Ödems und die Nekrosen sind hingegen frei von Holzer-Fasern. Das pathologische Fasernetz in den Ödemrandzonen scheint vielfach an Gefäßen mit Plasmaextravasaten zu entspringen, von deren Grenzmembran feine Fäden radiär ausstrahlen (Abb. 5b). Einzelne Fäden sind auf weite Strecken ohne jede Berührung mit Gliazellen zu verfolgen, andere liegen den Makrogliazellen tangential an oder scheinen von diesen auszugehen, dadurch sog. „Spinnenzellen" bildend. Besonders dicht ist dieser Faserfilz im Umkreis der Vasae lenticulares an der Basis der Putamina, ohne daß irgendeine Zellvermehrung bemerkbar wäre. Die normale Gliafaserdeckschicht an der inneren und äußeren Oberfläche des Gehirns erscheint verstärkt. Sog. Corpora amylacea, die WILKE als großtropfige, der Holzer-Faserbildung zugeordnete Niederschlagsbildungen auffaßt, finden sich neben der Faservermehrung an den genannten Orten in mäßigen Mengen, am reichlichsten in dem dichten, die großen subependymalen Venen umgebenden Filz.

Je mehr man sich den Nekrosen nähert, desto stärker werden die Plasmaextravasate. Schließlich stößt man auf mehr oder weniger breite, von Plasma erfüllte Gräben und Seen, durch die das nekrotische Gewebe vielfach von der bloß ödemgeschädigten, aber nicht zerstörten Umgebung abgesetzt ist.

Im *Zellbild* sind die Veränderungen außerhalb der unmittelbaren Umgebung der Nekrosen gering. Die Astrocytenkerne der zentralen grauen Gebiete erscheinen mitunter etwas groß und hell, doch kommen eigentliche „Alzheimer"-Typen nicht vor. Auch das nervöse Parenchym ist unverändert, insbesondere fehlen im ganzen Gehirn hypoxämische Veränderungen. In den tiefen ödemnahen



a



b

Abb. 5 a u. b. Arterien aus der in Abb. 4 bezeichneten Gegend. a v. GIESON, 170:1. Der stark erweiterte VIRCHOW-ROBINSche Raum enthält eine ockerbraune Plasmamasse. Bei *GRK* hat das Plasma die Grenzmembran überschritten und erfüllt, von farblosen Vacuolen durchsetzt, die Gliakammerräume. *Sch* Artefizieller Schrumpfraum. b HOLZER, 180:1. Die Plasmamasse innerhalb des VIRCHOW-ROBINSchen Raumes hat einen homogen-hellblauen Ton. Von den teils ebenfalls mit Plasma erfüllten Gliakammerräumen ziehen Fibrinfäden radiär in das ödematöse Hirngewebe hinein.

Rindenschichten, insbesondere den Windungstälern der Inselrinde sieht man einige undeutliche lamelläre und perivasculäre Erbleichungen. Auch in den außerhalb der unmittelbaren Nekroseumgebung liegenden Putamengebieten fehlen eindeutige Veränderungen. Die kleinen und großen Striatumzellen sind normal dicht gelagert und weisen keine Formveränderungen auf.

Erst wenn man sich den Nekrosen auf weniger als 1 mm nähert, sieht man an den Nervenzellen des Putamen und Claustrum — andere graue Gebiete liegen nicht im Nekrosebereich — die für Ödem charakteristischen Degenerations-

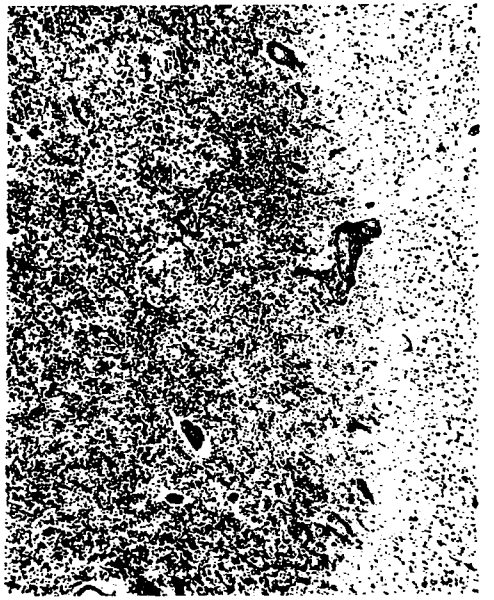


Abb. 6. Ausschnitt aus einem Nachbarschnitt von Abb. 4. Die gegen die Umgebung durch einen blassen Saum scharf abgesetzte Nekrose ist von zahlreichen mit Plasmazellen infiltrierten Gefäßen durchwuchert und von Körnchenzellen übersät. NISSL, 26:1.

erscheinungen der Quellung und des vacuoligen Cytoplasmazerfalls (SCHOLZ) mit Abblassen und Verschwinden der ganzen Zelle, gewöhnlich ohne deutliche chromatokinetische Erscheinungen am Zellkern. Gleichzeitig vermehren sich die Astrocyten etwas, sie haben einen vergrößerten, im Nißl-Bild gut sichtbaren, aber unscharf begrenzten Zelleib und stehen oft in kleinen Gruppen beisammen. Proliferierte Stäbchenzellen sieht man nur gelegentlich. Die Kerne der Oligodendroglia sind vielfach pyknotisch; die von ZÜLCH beschriebene acidophile Schwellung des Zelleibs kommt nicht vor. Die Gefäße werden in diesem ödematösen Randgebiet der Nekrose plötzlich weiter, ihre Endothelzellen sind vergrößert, saftig, aktiviert. Plasmazellen haben die adventitiellen Räume infiltriert, teilweise auch die Gefäße verlassen und liegen als Wanderzellen frei im Gewebe.

Der Beginn der *Nekrose* ist durch einen blassen Saum (Abb. 6) gekennzeichnet, in welchem regressive Umwandlungen der Nervenzellen und der Glia (amöboide Veränderung) das Bild beherrschen. Dieser Saum wird von den aktivierten

Gefäßen vielfach überbrückt. Durch die alsbald schlagartig einsetzenden heftigen mesenchymalen Reaktionen sind die Grenzen der Zerstörungsherde auch dort ganz scharf, wo keine Sequestrierung durch Blutungen oder Plasmaextravasate erfolgt ist. Es handelt sich um sog. *Kolliquationsnekrosen*, also Erweichungsherde, die von zahlreichen saftigen, fast ausschließlich von Plasmazellen infiltrierten Capillarsprossen durchwuchert sind. Das Grundgewebe ist übersät von großen oft mehrkernigen Körnchenzellen überwiegend mesodermalen Ursprungs, die bei Fettfärbung einen ganz feinen sudanophilen Staub im Zelleib erkennen lassen. Zahlreiche Plasmazellen sieht man auch frei im Gewebe, seltener Lymphocyten; polymorphkernige Leukocyten fehlen vollkommen. Breite Straßen und Pfützen von Plasmaergüssen, auch hier vielfach im Anschluß an kleine Arterien, durchziehen die Herde. An vielen Stellen überdecken umfangreiche frische Blutungen das Bild. Die Nervenzellen in den Putamenherden sind restlos untergegangen, die Markfasern stark abgeblaßt und in krümeliger Auflösung. Die Glia scheint an den Abbauvorgängen nur wenig und nur an den Rändern beteiligt zu sein. Diese feingewebliche Struktur ist in sämtlichen Nekrosen im wesentlichen gleichförmig.

Es handelt sich also bei dem $16^1/_2$ Tage nach Methylalkoholvergiftung verstorbenen 53jährigen Mann um symmetrische, in den Zentren der Markgebiete des Groß- und Kleinhirns gelegene, scharf begrenzte, in heftiger mesenchymaler Organisation begriffene Erweichungsherde, die von verschieden breiten ödemgeschädigten Bezirken umgeben sind.

Die *Tractus optici* zeigen bei Markscheidenfärbung keine Aufhellung, auch keinen Fettabbau. Sie sind ziemlich reichlich von Holzer-Fasern durchzogen; die Glia ist etwas vermehrt und aktiviert. Die Achsenzylinder erscheinen im Silberpräparat im Vergleich zu Normalpräparaten deutlich gelichtet, vielfach mit kleinen Auftreibungen versehen und in krümeligen Zerfall begriffen.

Zur Wirkungsweise des Methylalkohols.

Die Giftigkeit des Methylalkohols beruht, wie a. a. O. ausführlich dargelegt, vermutlich auf seiner Umwandlung in *Formaldehyd* innerhalb des Körpers durch fermentative Oxydation. KEESER und VINCKE haben wahrscheinlich gemacht, daß dieser Prozeß durch eine im Lebergewebe nachgewiesene Methylalkoholoxydase katalysiert wird. Die verhältnismäßige Trägheit seines Ablaufs bedingt die charakteristische Latenzzeit im klinischen Vergiftungsbild. Der Formaldehyd ist chemisch viel reaktionsfähiger als Methylalkohol; er hat vor allem eine starke eiweißfällende Wirkung.

Von der *Formolfixierung* her ist bekannt, in welcher Weise Formaldehyd auf organische Stoffe einwirkt. Es kommt zu einer *Methylenierung der Aminosäuren der Proteine*, die dadurch ihre basischen Valenzen verlieren. Die H-Ionenkonzentration steigt an, worauf das allmähliche Sauerwerden des organische Präparate fixierenden Formalins im wesentlichen zurückzuführen ist.

Die Methylalkoholvergiftung ist, wie von vielen Seiten (s. KROL, KEESER und ALBERTI, MOESCHLIN) beobachtet, mit einer erheblichen *Acidose* verbunden. Die im Blut zur Säurebindung verfügbaren basischen

Valenzen (Alkalireserve), normalerweise zwischen 50—70 Vol.-%, können nach ROE (1946) bis auf 10 Vol.-% absinken. Vielleicht beruht diese Übersäuerung des Organismus ebenfalls mit auf einer Methylenierung der Aminosäuren.

ROE (1943) erklärt die Acidose hauptsächlich mit vermehrter *Milchsäurebildung*, verursacht durch Oxydationshemmung, da der Methylalkohol oder seine Oxydationsprodukte nach C. EGG durch Bindung der Ferroionen die Atmungskatalysatoren lähme. — Ein weiteres Eingehen auf das Wesen der Acidose kann hier unterbleiben.

Acidose und Ödem kommen bei ätiologisch verschiedenen Zuständen gemeinsam vor. So erklärt man das Sauerwerden kreislaufbedingter Ödeme mit Milchsäureanreicherung infolge mangelnden Abtransportes dieser Stoffwechselschlacke. Bei der Hirnerschütterung haben PETERS und SELBACH schon wenige Minuten nach der Einwirkung sowohl eine anatomisch erkennbare Permeabilitätssteigerung als auch eine Abnahme der Neutralisationsfähigkeit des Gewebes gegenüber zusätzlicher Säurebelastung festgestellt. Auch hier scheint die — durch das Trauma möglicherweise reflektorisch ausgelöste — Kreislaufstörung das Primäre zu sein. Bei der Methylalkoholvergiftung kommt die Übersäuerung des Organismus offenbar zunächst unabhängig vom Kreislauf als Folge der erwähnten endogenen Säurebildung zustande. Die Permeabilitätsstörung, die ihrerseits wiederum die Gewebsatmung behindert und dadurch die Säuerung fördert, könnte als Folge des durch die Säuerung gestörten Gewebschemismus aufgefaßt werden. Ob man freilich das ganze Krankheitsbild mit ROE lediglich als Folge der Acidose betrachten darf, steht dahin.

Denn nach SCHADE wirkt Acidose auf die Bindegewebskolloide eher entquellend. SELBACH konnte indessen eine Volumenzunahme des Gehirns nicht nur im alkalischen, *sondern auch im sauren Milieu* nachweisen. Osmotische Vorgänge an den Zellmembranen und Quellungsantagonismen zwischen den verschiedenen Grundsubstanzen werden zur Erklärung herangezogen.

Als sich in unserem Falle gegen Ende des dritten Vergiftungstages der übliche schwere Kreislaufkollaps einstellte, scheint die sofort einsetzende energische *Alkalibehandlung* zusammen mit den anderen Maßnahmen zunächst lebensrettende Wirkung gehabt zu haben. Die Entstehung der irreversiblen Gehirnschäden konnte nicht mehr verhindert werden, so daß es über die Ausbildung eines schweren Dämmerzustandes und einer Lungenentzündung am 17. Tage doch noch zum tödlichen Ende kam.

Versuch einer Deutung der Hirnveränderungen.

Wie soll man sich die Entstehung der symmetrischen Kolliquationsnekrosen erklären? Bisher wurden bei Methylalkoholvergiftung nur Nekrosen beschrieben, die auf das Putamen beschränkt waren; das

übrige Gehirn wies lediglich ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Ödem auf. Allerdings sind Fälle, in denen die Giftaufnahme so lange überlebt wurde, bisher nicht bekanntgeworden. Von den eigenen früheren Untersuchungen nähert sich der in Abb. 20 und 21 der Monographie gezeigte Fall 106 (in welchem die Überlebenszeit nicht bekannt ist) der jetzigen Beobachtung noch am meisten: Besonders umfangreiche blutige Putamennekrosen, verbunden mit einem starken, von deutlichem Hirndruck begleiten das Ödem. Daß aber auch in diesem Falle der Tod in wenigen Tagen eingetreten sein muß, bewies die histologische Untersuchung: Noch keine Organisation durch Körnchenzellen und Capillarsprossen.

Mithin fällt die jetzige Beobachtung mit ihren großen, in heftiger mesenchymaler Organisation begriffenen Marknekrosen unter völliger Verschonung der Rinde ganz aus dem Rahmen des bisher Gesehenen. Auf der Suche nach ähnlichen Vorkommnissen wird man an die Befunde bei der WILSONschen *Krankheit* erinnert. WILSON beschrieb 1912 noch einen Prozeß, der sich im wesentlichen auf die Putamina beschränkte. Spätere Untersuchungen zeigten, daß *symmetrische Markzerstörungen* nicht selten gleichzeitig mit den Putamenherden (und geringeren Veränderungen in anderen Grisea) vorkommen (BARNES und HURST, BIELSCHOWSKY und HALLERVORDEN, EICKE, KONOWALOW). Eine gewisse Ähnlichkeit in der Lokalisation der Veränderungen bei manchen Wilson-Fällen mit unserer Beobachtung ist unverkennbar.

Häufiger als beim Erwachsenen sind *symmetrische Erweichungen der großen Marklager im Säuglingsalter* mit Ausgang in „Rindenblasen-Porencephalie". Diese ätiologisch und pathologisch noch ganz unklaren Prozesse haben — bei aller durch die Reaktionsweise des unreifen Gewebes bedingten Verschiedenheit —, mit unserem Fall wiederum den Untergang großer Markgebiete bei primärem Erhaltenbleiben der Rinde gemeinsam.

Daß die *Prozeßausbreitung der Markherde* in unserem Falle nicht irgendwelchen arteriellen Versorgungsbereichen entspricht, ist auf den ersten Blick (Abb. 1—3) zu sehen. Dasselbe kann man von den Markzerstörungen bei M. Wilson und bei den hier gemeinten symmetrischen Markerweichungen im Säuglingsalter sagen.

Man kann *zwei Typen symmetrischer Erweichungen bei Säuglingen* unterscheiden: Einmal solche, die sich eng an die Seitenventrikel anschließen und nähere Zuflußgebiete zur V. terminalis betreffen; mit SCHWARTZ wird man sie als Geburtsverletzung, und zwar als Stauungsfolge im Bereich der inneren Hirnvenen deuten können. Bei der zweiten Gruppe spricht nichts für unmittelbare Verursachung durch Stauung im V. Galeni-Gebiet; die Ventrikelumgebung und die Stammganglien sind überwiegend intakt; erweicht finden sich die subcorticalen Marklager. Schon der von VIRCHOW sezierte Fall wies diese Lokalisation auf. Ähnliche Fälle haben unter anderen DAHLMANN, MEIER, EDINGER und FISCHER, SCHWARTZ

(Abb. 52 und 55), SCHOB, STERNBERG, JAKOB, DIAMOND, HALLERVORDEN (1939b, Abb. 9), WINKELMAN und MOORE, STEVENSON und MCGOWAN, LUMSDEN, NEGRIN und Mitarbeiter beschrieben; geringe Grade dieses Prozesses erscheinen möglicherweise als diffuse Gliaverfettung (NEUBÜRGER); vielfach schreitet die Zerstörung rindenwärts fort und vernichtet die gesamte funktionstragende Rinde, wobei aber die durch eine hochgradige Gliose veränderte Molekularschicht erhalten bleibt. Das Gemeinsame liegt in dem überwiegenden Intaktbleiben der näheren Zuflußgebiete zur V. terminalis. Diese Lokalisation berechtigt zu einem Vergleich mit unserem Fall.

Wegen der Verschonung der Rinde ist auch eine Entstehung unserer Herde durch Abflußbehinderung nach den Oberflächenvenen hin abzulehnen; überdies fehlen die von den Sinusthrombosen her bekannten Stauungsblutungen. Mithin erscheint es *unmöglich, die Herde unmittelbar auf Kreislaufstörungen arterieller oder venöser Natur zu beziehen.* Dasselbe möchten wir auch für die erwähnten Vergleichsprozesse annehmen.

Will man einer Erklärung dieser eigenartigen Herde näher kommen, so lohnt es sich, auf die Verhältnisse beim allgemeinen, insbesondere toxisch bedingten *Hirnödem* einzugehen. Die Arbeiten von GRINKER, JABUREK, JACOB, GREENFIELD, ZÜLCH, BECKMANN, SCHOLZ, PENTSCHEW u. a. haben eine besondere *Ödembereitschaft der großen Hemisphärenmarklager* ergeben. Wie schon in der Monographie berichtet, ist auch bei Methylalkoholvergiftung ein allgemeines Hirnödem neben den spezifischen Veränderungen in wechselndem Maße nachweisbar, und auch dieses Ödem bevorzugt die subcorticalen Zonen. Beschäftigt man sich mit der Lokalisation näher, dann findet man, daß die *rindennahen Markgebiete* besonders stark vom Ödem ergriffen sind, aber oft unter Verschonung der U-Faserung; man bemerkt ferner, daß die *Polgebiete*, also die Marklager der Stirn-, Schläfen- und Hinterhauptspole und im Zentral- und Scheitelgebiet das unmittelbar unter der Mantelkante gelegene Mark vielfach die stärkste Ödemauflockerung aufweisen.

Diese Lokalisation kann man aus den örtlichen Kreislaufverhältnissen erklären: 1. Die angioarchitektonischen Bilder von PFEIFER, die Messungen von WOLFF u. a. zeigen eine erheblich stärkere Vascularisierung der grauen Gebiete gegenüber dem Mark. Die bessere Durchblutung dient dem höheren Stoffbedarf. Der Gefäßreichtum bedingt gleichzeitig, daß überschüssige Gewebsflüssigkeit aus den grauen Gebieten rascher resorbiert und abgeleitet werden kann. 2. PFEIFER lehnt zwar eine Trennung in Rinden- und Markgefäße ab, da das Gefäßsystem des Gehirns ein zusammenhängendes Netz darstellt. Nach den schönen Farbstoffversuchen von BERTRAND kann indessen kein Zweifel darüber bestehen, daß der größte Teil des Hemisphärenmarks normalerweise Quellgebiet der inneren Hirnvenen ist, während die Rinde fast ausschließlich von den Subarachnoidalvenen der Konvexität drainiert

wird. Es ergibt sich daraus eine im allgemeinen in den subcorticalen Markschichten gelegene *„Wasserscheide"*. Manchmal verläuft die Wasserscheide unmittelbar unter der tiefsten Rindenschicht, also im Bereich der U-Faserung, meist aber etwas tiefer im Mark.

Ein Sumpf ist dort am leichtesten trocken zu legen, wo die Drainagegräben am dichtesten gezogen wurden. Ist die Drainierung gleich dicht, dann bleibt das Zentrum des Sumpfes, also die Wasserscheide, am längsten feucht. Dieses Bild läßt sich auf das Hirnödem dann anwenden, wenn man davon ausgeht, daß die Flüssigkeitsvermehrung das Gehirn ohne besondere Ortswahl gleichmäßig betroffen hat und es sich um ein *passives* Ödem handelt, d. h., daß es Folge einer Gefäßstörung, nicht Reaktion auf einen Gewebsschaden (seröse Entzündung) ist. Unter dieser Voraussetzung wird die Aufsaugung überschüssiger Gewebsflüssigkeit aus dem Mark länger brauchen als aus den Grisea; und unter den Markgebieten werden wiederum die Wasserscheidenzonen am längsten feucht bleiben. *Unseres Erachtens neigen die rindennahen Markgebiete und das Mark der Polbereiche deshalb am meisten zu ödematöser Durchfeuchtung, weil sie Wasserscheidenzonen darstellen, die hinsichtlich der Drainage am ungünstigsten liegen.*

Man muß im Auge behalten, daß diese „Wasserscheide" keine starre Linie, sondern lediglich eine Funktion des Druckgefälles innerhalb der Gehirnvenen darstellt. Steigt z. B. der Druck in den inneren Hirnvenen an, dann fließt das Blut aus größeren Markgebieten in die Oberflächenvenen ab, die Wasserscheide rückt nach innen. Wird der Druck in den äußeren Hirnvenen größer, dann wächst das Zuflußgebiet der inneren Venen, und die Wasserscheide rückt bis an die Rinde vor. *Stauungsblutaustritte bei Venenthrombosen betreffen niemals das gesamte Quellgebiet, sondern nur soweit eine Verschiebung der Wasserscheide nach dem Ort des Verschlusses trotz aller Anastomosen nicht mehr möglich ist.*

Diese Beweglichkeit der Wasserscheide — ein Ausdruck des Netzcharakters der Gehirngefäße — dürfte bei manchen Besonderheiten in der Ödemlokalisation eine Rolle spielen. Wenn z. B. MEYER (1950, Abb. 8) in einem Falle von subchronischer Meningitis eine ödematöse Auflockerung fand, die das Gebiet der U-Faserung bevorzugte, dann könnte diese Lokalisation durch eine Verlagerung der Wasserscheide rindenwärts infolge einer Abflußbehinderung nach den Oberflächenvenen hin durch den meningitischen Prozeß zustande gekommen sein. Die gleiche Lokalisation in den Fällen von „Ödemkrankheit" bei Kleinkindern (v. BOGAERT und BERTRAND, MEYER) läßt an einen ähnlichen Mechanismus denken, wenngleich ein Anhalt fehlt, daß die von MEYER angenommene Rückstauung stärker von der Oberfläche als von den inneren Hirnvenen her wirkte. Wahrscheinlich bedarf es nur geringer Druckdifferenzen, um die Wasserscheide innerhalb des Marks hin und her wandern zu lassen.

Die Marknekrosen in unserem Falle liegen in den physiologischen Wasserscheidenzonen, in jenen Gebieten, wo nach den obigen Darlegungen die Drainage überschüssiger Gewebsflüssigkeit am schwersten möglich ist. Man muß daher die Frage prüfen, ob diese Nekrosen Folgeerscheinungen eines besonders intensiven Hirnödems sein können. Hier versagt nun der Vergleich mit den bisher bekannten Ödemfolgen

bei Erwachsenen weitgehend. Denn die diffusen Markdestruktionen, die verschiedentlich nach protrahierter CO-Vergiftung gefunden wurden und die JACOB mit Recht als Ödemfolgen anspricht, zeigen zwar eine ähnliche Lokalisation, stellen aber viel schleichendere und unscharf begrenzte Prozesse dar; es handelt sich um unvollständige Nekrosen. In dem von BECKMANN beschriebenen Fall einer Ödemnekrose bei subakuter Nephritis war die Zerstörung zwar hochgradiger, hatte aber ebenfalls keine nennenswerte mesenchymale Reaktion auf den Plan gerufen. Unsere scharf begrenzten und in heftiger mesenchymaler Organisation begriffenen Totalnekrosen würden unter den Folgezuständen des allgemeinen Hirnödems ein völliges Novum darstellen. Dennoch erscheint uns diese Erklärung am plausibelsten. Es handelt sich ja auch um einen höchst ungewöhnlichen Fall, da die Methylalkoholvergiftung mit ihrer hochgradigen Verschiebung des Gewebschemismus nach der sauren Seite, soweit im Schrifttum festgehalten, noch nie so protrahiert verlaufen ist. Irgendwelche Umstände haben den auf der Höhe der Giftwirkung gewöhnlich eintretenden Kreislaufkollaps überwinden lassen; man muß annehmen, daß richtige „Ödemsümpfe" in den Wasserscheidenzonen des Gehirns längere Zeit liegen geblieben sind und das Gewebe zur Erstickung gebracht haben. Als sich dann der Kreislauf wieder erholte, hat die Demarkation des abgestorbenen Gewebes und die mesenchymale Organisation wie bei anderen Nekrosen eingesetzt, und es ist in der Umgebung nur ein mehr oder weniger breiter Streifen ödematöser Auflockerung im Sinne der unvollständigen Ödemnekrose von JACOB bestehen geblieben. Wir stellen daher die Auffassung zur Diskussion, *daß es sich bei den Nekrosen in den Großhirnmarklagern um Folgeerscheinungen eines hochgradigen toxischen Hirnödems, um vollständige Ödemnekrosen handelt, die den unvollständigen Ödemnekrosen von* GRINKER, JACOB, BECKMANN u. a. an die Seite zu stellen wären.

Eine gewisse Stütze erfährt diese Auffassung, wenn man die schon erwähnten Prozesse bei Säuglingen und Kleinkindern kritisch betrachtet. Die Gefäßpermeabilität ist beim Kind größer als beim Erwachsenen (BEHNSEN), die Ödemneigung des Gehirns entsprechend stärker. Das Endhirn ist noch weniger lebenswichtig. Dadurch ist die Wahrscheinlichkeit, daß durch hochgradiges Ödem Zerstörungen verursacht und länger überlebt werden, bedeutend höher. Die Lokalisation in den „Wasserscheidenzonen", das Freibleiben der engeren Zuflußgebiete sowohl der Oberflächen- als auch der Tiefenvenen läßt eine Erklärung durch einfache Stauung während der Geburt recht unbefriedigend erscheinen, zumal in vielen Fällen auch nach dem klinischen Verlauf eine solche Pathogenese unwahrscheinlich ist. Die Erklärung durch allgemeine „Hypoxydose" versagt bei dem weitgehenden Freibleiben des nervösen Parenchyms vollends. Eine Diskussion dieser Fragen soll a. a. O. erfolgen. Hier sei nur hervorgehoben, *daß unseres Erachtens die ventrikelferne diffuse Markerweichung beim Säugling mit Ausgang in „Rindenblasen-Porencephalie" eine für das kindliche Gehirn charakteristische Folge einer durch Ödem verursachten Totalschädigung darstellt.* (Ätiologisch wird heute für viele Fälle die

Toxoplasmose immer wahrscheinlicher, häufig genug endet aber auch ein nicht entzündliches Hirnödem beim Kleinkind mit Markzerfall; das hat erst unlängst ALTEGOER an Hand eines ansehnlichen Materials bejaht.)

Die symmetrischen Nekroseherdchen im *Kleinhirn* (Abb. 3) stehen in der Literatur ebenfalls ohne Beispiel dar. Nach den angioarchitektonischen Beschreibungen des Kleinhirns (s. PFEIFER 1951) dürften auch hier schwach capillarisierte Wasserscheidenstellen ergriffen sein, es sich also ebenfalls um *Ödemnekrosen* handeln. Das Fehlen einer diffusen ödematösen Auflockerung in der weiteren Umgebung dieser wie auch mancher Großhirnmarkherde steht unseres Erachtens einer solchen Auffassung nicht entgegen; es könnte sein, daß die Flüssigkeit dort, wo keine Zerstörung eingetreten war, rückstandslos resorbiert wurde, nachdem der Kreislauf sich erholt hatte.

Es erhebt sich nunmehr die Frage, ob die Nekrosen in den *Putamina* ebenfalls als Ödemnekrosen angesprochen werden können. In histologischer Hinsicht besteht kein Unterschied zwischen den Mark- und den Putamenherden. Betrachtet man die Putamenherde auf den Abb. 2 und 4, dann könnte man meinen, daß auch diese Nekrosen Wasserscheidengebiete betreffen. Nach den Untersuchungen von SCHLESINGER wird das Putamen von zwei Venenpaaren drainiert; und zwar leiten die obere äußere und die obere innere Linsenkernvene nach dorsal in das im Bereich des Nucleus caudatus gelegene V. Galeni-System ab, die untere äußere und die untere innere Linsenkernvene nach basal in den zentralen Abschnitt der Sylvischen Vene. Die Drainage über die Inselrinde nach der nahegelegenen peripheren Sylvischen Vene ist, das geht auch aus den Bildern von PFEIFER (1940, Abb. 153) hervor, sehr gering. Die Inselrinde besteht überwiegend aus angioarchitektonischen Flachfeldern. Da sich das Putamen nach lateral verbreitert, befindet sich jene Stelle im Gefäßsystem des Putamen, die am weitesten von den Sammelvenen entfernt liegt, am lateralen Putamenrand. Das Gebiet der anschließenden äußeren Kapsel besitzt in der Tat eine besondere Neigung zu ödematöser Schwellung und Durchtränkung.

Was das Putamen selbst anlangt, so müßte sein Gefäßreichtum, der sich nach WOLFF zu dem des Großhirnmarks wie 73:43 verhält, einer sich etwa aus der Wasserscheidensituation ergebenden Neigung zum Liegenbleiben von Extravasaten entgegenstehen. Die Farbstoffversuche von BERTRAND scheinen dies zu bestätigen. Bringt man Berliner Blau in das Mark, dann macht die alsbald einsetzende intercelluläre Farbstoffdiffusion nicht nur an der Rindenmarkgrenze, sondern auch an der Peripherie der basalen Ganglien halt, weil die dichteren Gefäßnetze der Grisea schon an den Rändern allen Farbstoff resorbieren. Diese Überlegungen könnten es erschweren, in den Putamenherden lediglich Ödemnekrosen zu erblicken.

Die Putamennekrosen haben sich in den früheren Untersuchungen als für Methylalkoholvergiftung charakteristisch erwiesen. Sie lagen stets im *lateralen* Putamenabschnitt. Ausgeprägte Nekrosen waren nur selten nachzuweisen, aber in etwa einem Drittel aller Fälle kündigte ein starkes lokales Ödem am lateralen Putamenrand in Form von „Erbleichungen" auf dem frischen Schnitt den Schaden an. Wir haben aus diesen Befunden abgelesen, daß dem morphologisch erkennbaren Parenchymschaden ein Ödem vorausgeht, doch neigten wir zu der Ansicht, daß das Ödem nicht Ursache des Gewebsschadens, sondern eine erste Reaktion auf die noch spurlose, als Ausdruck eines pathoklinen Geschehens (VOGT) gedeutete lokale Schädigung sei. Die Schwierigkeit einer solchen Deutung lag in dem konstanten Freibleiben anderer striärer Gebiete, insbesondere des N. caudatus und des gesamten medialen und oralen Putamen. Subtile Gewebsunterschiede innerhalb des Neostriatum wurden zur Erklärung herangezogen; das „Putamen laterale" von BROCKHAUS schien besonders anfällig.

Aber es muß zugegeben werden, daß der vorliegende Fall mit seinen ausgedehnten, als Ödemfolgen aufgefaßten Nekrosen der Großhirnmarklager eine gleichsinnige Deutung der Putamenherde nahelegt. Zu bedenken ist, daß in den früheren Fällen die Frage des Ödems wegen der kriegsbedingten Unmöglichkeit, ganze Gehirne aufzuheben, nicht genügend bearbeitet werden konnte, wie auf S. 33 meiner Monographie ausdrücklich festgestellt. Sicher ist die besondere Ödemneigung der äußeren Kapsel, die auch bei Ödemen anderer Genese beobachtet werden kann. Nun sehen wir in unserem Fall (Abb. 2 und 4), daß die Herde halb in der äußeren Kapsel, halb im Putamen liegen. Die längere Überlebensdauer hat eine scharfe Demarkation bewirkt. Das an die Nekrosen grenzende Putamengewebe ist bis auf einen sehr schmalen Randstreifen (Abb. 6) vollkommen intakt. Dieser Befund spricht gegen die Annahme einer chemischen Affinität der Noxe zum Putamengewebe im Sinne der Pathokliselehre und für Ödemnekrose, zumal das Mark gerade im Umkreis der Putamenherde (Abb. 4) eine erhebliche Auflockerung (unvollständige Nekrose, JACOB) aufweist. Man könnte daraus den Schluß ziehen, daß das Gewebe im Zentrum eines hochgradigen „Ödemsumpfes" in dem „Wasserscheidengebiet" der äußeren Kapsel vernichtet worden ist; das geschah auch in angrenzenden Putamenabschnitten trotz besserer Drainagemöglichkeit; soweit eine Erholung möglich war, hat die dichte Vascularisierung des Putamen eine rasche Aufsaugung der überschüssigen Flüssigkeit bewirkt, während in der weniger drainierten äußeren Kapsel eine Auflockerung zurückblieb. Wir haben nach diesen Feststellungen die seinerzeit untersuchten Fälle überprüft und müssen gestehen, daß auch jene viel frischeren Veränderungen eine solche Erklärung zulassen.

Ob daneben nicht doch auch eine pathokline[1] Bezogenheit besteht, bleibt offen.

Betrachtet man nach dieser einheitlichen Deutung der Nekrosen bei Methylalkoholvergiftung als Ödemfolge die früher erwähnten *frühkindlichen Markdestruktionen* noch einmal, dann findet man das Gebiet der äußeren Kapsel nicht selten von der Erweichung mit ergriffen, und oft sind die lateralen Putamenabschnitte in den porencephalen Endzuständen wie angenagt (s. z. B. SCHWARTZ, Abb. 52, 55). Die Neigung des Ödems, die äußere Kapsel und laterale Putamengebiete zu befallen, bestätigt sich also auch hier.

Die Annahme einer Verursachung von Putamennekrosen durch hochgradiges Hirnödem ist geeignet, auch die Pathogenese der *Wilsonschen Krankheit* in neuem Licht erscheinen zu lassen. Auf die Ähnlichkeit der Herdlokalisationen wurde bereits hingewiesen. Zur Diskussion steht, ob die Lückenbildung im Putamen und der Status spongiosus des Windungsmarkes bei dieser Erbkrankheit nicht auf der Grundlage eines chronischen Hirnödems entstehen. Die Betrachtung des M. Wilson unter dem Gesichtswinkel einer konstitutionellen Permeabilitätsstörung ist nichts Neues. Hinweise für eine solche Deutung enthalten vor allem die Beschreibungen von KONOWALOW, EICKE und SCHOLZ. Das Primäre in der Reihe der anatomischen Veränderungen ist eine Gefäßerkrankung, betont neuerdings ELSAESSER. Ob die Veränderung der Leber der Gehirnstörung im Sinne der Antihypoxidintheorie von PENTSCHEW vorgeschaltet oder lediglich Ausdruck derselben Grundstörung ist, soll hier nicht erörtert werden. Einer Überprüfung wert wäre die Auffassung der Alzheimer-Glia als „Leberglia" (STADLER). J. E. MEYER hat in seinen Fällen von „Ödemkrankheit" diese Gliaform ganz ausgeprägt ohne Lebererkrankung gefunden und deshalb mit dem chronischen Ödem in Zusammenhang gebracht.

Bei der Methylalkoholvergiftung spielt ein *pathologisches Lebergeschehen* zweifellos eine große Rolle. Das haben erst kürzlich wieder vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen an der Leber nach Vergiftung mit Äthyl- und Methylalkohol ergeben (OTTENSMEIER, ZÜNDORF). Ob die Gehirnschädigung jedoch erst über einen leberbedingten Wirkstoffmangel (PENTSCHEW) zustande kommt, erscheint gerade für die Methylalkoholvergiftung zweifelhaft, da die Noxe durch direkte Zellschädigung oder durch Acidose wohl überall im Körper eine Störung der Schrankenfunktion verursachen kann. Eine Beurteilung des Grades der Leberschädigung in unserem Falle ist mangels einer histologischen Untersuchung leider nicht möglich.

Zusammenfassend glauben wir wahrscheinlich gemacht zu haben, daß diese ungewöhnlichen Nekrosen als Folgen eines besonders hochgradigen allgemeinen toxischen Hirnödems, also als *totale Ödemnekrosen*

[1] Wir verstehen unter „Pathoklise" nicht einfach örtliche Krankheitsneigung, sondern im Sinne der Schöpfer dieses Ausdrucks den engeren Begriff der *örtlichen Vulnerabilität infolge einer Affinität der Noxe zum örtlichen Gewebschemismus.*

befriedigend erklärt werden können. Das möchten wir nach eingehender Analyse der Veränderungen in Abweichung von früheren Deutungen *auch für die Herde im Bereiche des Putamen* annehmen. Gegenüber dieser Erklärung tritt die Annahme einer chemischen Affinität der Noxe zum Putamen zurück, wenngleich die Möglichkeit einer pathoklinen Ortswahl bei der Methylalkoholvergiftung weiterhin erwogen werden muß.

Die *Netzhautschädigung* durch Methylalkohol galt bisher als Typus einer pathoklinen Beziehung zwischen Schädlichkeit und Schädigungsort. Nun hat GESERICK in neuerer Zeit am Augenhintergrund und durch Gesichtsfeldbestimmung bei Methylalkoholvergifteten Befunde erhoben, die auch die Sehstörung als Folge eines Permeabilitätsschadens erscheinen lassen: Die papillennahen Arterien waren von breiten weißen Rändern umgeben; der Gesichtsfeldausfall hatte die charakteristische Gestalt eines *Angioskotoms*, d. h. er entsprach einer Verbreiterung der normalerweise durch die großen Netzhautgefäße bedingten, vom blinden Fleck ausgehenden baumartig verzweigten Gesichtsfeldlücken. — Eine Deutung der breiten Ränder um die größeren Netzhautarterien als perivasculäre Plasmaextravasate (s. unten) liegt nahe. Der von WAGNER erhobene histologische Befund eines sich auf die Nervenfasernschicht der Netzhaut beschränkenden Ödems steht damit gut in Einklang. (Leider konnten die Augen unseres Patienten nicht anatomisch untersucht werden.)

Zur Differentialdiagnose zwischen passivem und aktivem Hirnödem.

In den v. Gieson-Präparaten unseres Falles kann man zwei Formen von Extravasaten unterscheiden, nämlich einmal farblose, daher *eiweißarme Flüssigkeit*, die in bestimmten Bezirken eine allgemeine Gewebsauflockerung bewirkt hat; zum anderen liegen auch eiweißreiche Massen, die wir wegen des färberischen Verhaltens mit *Plasma* bezeichnen, außerhalb der Gefäßlichtungen. Diese Plasmaaustritte sieht man hauptsächlich im Umkreis kleiner *Arterien* (Abb. 5a), aber nur dort, wo die allgemeine Gewebsauflockerung auch ein (farbloses) Ödem anzeigt; sie stehen also zu dem Ödem in Beziehung; je mehr man sich den Nekrosen nähert, desto reichlicher sind die Plasmaextravasate auch um kleine und kleinste Gefäßzweige, so daß sie im unmittelbaren Umkreis der Nekrosen die farblose Auflockerung zum Teil ersetzen. Das hauptsächliche Vorkommen von Plasma um die Arterien dürfte damit zusammenhängen, daß bei noch weniger geschädigter Schranke ein gewisser Gefäßinnendruck zum Durchtritt großer Eiweißmoleküle nötig ist. Mittlere Zweige bis zu einem Lichtungsdurchmesser von 130 μ und einer Muskelwandstärke von 18 μ sind noch betroffen; höhere Kaliber zeigen keine Extravasate mehr. Das mag daran liegen, daß die Hirnarterien von 200 μ Durchmesser aufwärts eine lückenlose Elastica interna aufweisen, während die Elastica der kleineren Gefäße ein Fasergitter darstellt (s. BENNINGHOFF), durch deren Lücken ein Stoffaustausch möglich erscheint.

Die Blutgewebeschranke, die vom Endothel gebildet wird, ist im Gehirn besonders dicht, ihre Durchlässigkeit ist in besonderer Weise „gerichtet", so daß hier der Durchtritt des „gewebefeindlichen" Blutplasmas als sicheres Zeichen einer Schrankenstörung gelten kann. Es wäre zu überlegen, ob dieser Befund einen pathogenetischen Schluß zuläßt. Bei der Methylalkoholvergiftung kann von der Annahme ausgegangen werden, daß eine im Organismus allmählich entstehende Noxe, der Formaldehyd, störend in die Lebensvorgänge unter anderem der Endothelzellen eingreift, so daß deren Schrankenfunktion leidet. Das Hirnödem wäre danach als ein *passives*, h. h. primär auf einer Schrankenstörung beruhendes aufzufassen und nicht als *aktives*, nicht als eine der Abwehr einer Schädlichkeit oder der Heilung eines Schadens dienende „seröse Entzündung". Eine histopathologische Unterscheidung zwischen passivem und aktivem Ödem wurde bisher vergeblich gesucht; sie hätte große praktische Bedeutung. *Die periarteriellen Plasmaextravasate*, die auch bei Hirnödem anderer Genese zuweilen vorkommen, *scheinen uns mehr für eine primäre Schrankenstörung, also für ein passives Ödem zu sprechen.* Denn von allen Vorgängen am Mesenchym lassen sie sich noch am wenigsten mit einer sinnvollzweckhaften Abwehrreaktion vereinbaren. *Ob ihnen freilich eine durchgehende diagnostische Bedeutung zukommt, ist zur Zeit nicht entscheidbar.* Man sollte beim Hirnödem weiterhin auf dieses Zeichen achten.

Ödem und Gliafaserbildung.

HALLERVORDEN hat 1939a darauf hingewiesen, daß bei vielen „Sklerosen" des Gehirns die abnorme Faserentwicklung im Gefolge eines Hirnödems auftritt. Die alte einheitliche Deutung der bei WEIGERTscher und HOLZERscher Neurogliafärbung darstellbaren Fasern als innerhalb des Cytoplasmas von Gliafortsätzen entstehendes fädiges Produkt ist unbefriedigend, vor allem, weil in vielen Fällen eine entsprechende Kernvermehrung vermißt wird. Wenigstens ein Teil der Fasern scheint analog der interplasmatischen Bindegewebsfaserbildung extracellulär zu entstehen. WILKE zieht zur Erklärung die Kunstfasererzeugung heran, bei der die aus Düsenöffnungen austretenden Moleküle der Spinnmasse unter der mechanischen Wirkung strömenden Wassers zur kristallin strukturierten Faser orientiert werden. In röntgenographischen Untersuchungen zusammen mit KIRCHER hat er die *weitgehende Identität der Gliafaser mit der Fibrinfaser* nachgewiesen; auch in den Absorptionsverhältnissen des ultravioletten Lichts erwies sich die Gliafaser mit der Fibrinfaser identisch. Folgt man diesen Gedankengängen, dann könnte ein Teil der „Gliosen" im Zentralnervensystem als Ergebnis eines Permeabilitätsschadens gedeutet werden, indem abnorme fibrinartige Bestandteile des Gewebssaftes unter dem orientierenden Einfluß des Saftstromes zu Fasern auskristallisiert werden, wofür WILKE Beispiele bringt.

Unser Fall eines hochgradigen akuten Ödems erscheint geeignet, hierzu einen weiteren Beitrag zu liefern. Die von uns gefundene Faservermehrung hat mit Fall 3 WILKES (1jähriges Kind, gestorben 6 Tage nach Verbrennung) eine gewisse Ähnlichkeit: Verstärkung der perivasculären Faserfilze sowohl um Arterien als auch um Venen, von denen zahlreiche „Holzer-positive" Fäden ins Gewebe einstrahlen (Abb. 5b). Bemerkenswert ist das *Freibleiben der stark ödematösen Gebiete* um die zentralen Nekrosen, wo die für die Faserbildung nötige Flüssigkeitsbewegung infolge Stagnierung („Ödemsumpf") gefehlt hat. Zweifellos entspricht die Verlaufsrichtung vieler der langen dünnen Fasern in den Ödemrandbezirken dem intercellulären Saftstrom von und zu den Gefäßen. In gleicher Weise zeigen die von den Liquorrandgebieten einstrahlenden Fasern die Richtung des „in breiter Front" erfolgenden Stoffeinstroms vom Liquor in das Gehirn an. *Eine Deutung dieser Fasern als Kristallisationsprodukte abnormer extracellulärer Eiweißstoffe im Sinne von* WILKE *erscheint berechtigt.*

Man beachte, *daß die Faserbildung viel stärker von Arterien und Venen als von Capillaren* ausgeht. Diese Tatsache kann die Hypothese unterstützen, daß im Gehirn — zum Unterschied von der Haut (MÜLLER) — der Flüssigkeitsaustausch hauptsächlich über die kleineren Arterien und die Venen erfolgt, die Capillaren aber mehr dem Gasaustausch dienen. SEPP hat aus Baubesonderheiten der Gehirngefäße und aus pathologisch-anatomischen Beobachtungen geschlossen, daß die „Arbeitsteilung" zwischen dem arteriellen transsudierenden und dem venösen resorbierenden Gefäßschenkel im Gehirn durch die Dazwischenschaltung eines wenig dehnbaren, lediglich dem Gasaustausch dienenden Capillarnetzes besonders strikte sein müsse; nur auf diese Weise sei auf der venösen Seite ein gleichmäßiger Sog und damit eine ausreichende Drainage auch ohne Lymphgefäße (die im Gehirn bekanntlich fehlen) gewährleistet. PFEIFER schließt sich dieser Auffassung im wesentlichen an. Wenn die Resorption aber nicht von dem feinen Capillarnetz, sondern von den viel weniger dicht liegenden Venulae und Venen aus erfolgt, dann muß man annehmen, *daß normalerweise ein ständiger, die Capillarzwischenräume überschreitender Flüssigkeitsstrom das Gehirn durchflutet, der sich um die transsudierenden Arteriolen und Liquorräume und um die resorbierenden Venen verdichtet. An diesen Verdichtungsstellen der Saftbewegung sind die mechanischen Kräfte, die zur fädigen Kristallisation abnormer Eiweißstoffe des Gewebssaftes nötig sind, am ehesten zu erwarten.*

Es wäre aber verfehlt, in allen Gliosen lediglich den Ausdruck einer Permeabilitätsstörung zu erblicken. Mit Recht bezeichnet man die normalen Randgliosen des Gehirns als *Deckschichten* und schreibt ihnen eine den Stoffaustausch hemmende, das Gehirn in gewissem Maße schützende Aufgabe zu. Handelt es sich bei den Deckschichten und bei den offensichtlich von gliösen Elementen (Spinnenzellen) ausgehenden *entzündlichen Faserbildungen* um etwas anderes als bei den erwähnten fädigen Kristallisationsprodukten abnormer Gewebseiweißstoffe? Die Holzer-Färbung und die WILKEschen Untersuchungsergebnisse scheinen diese Frage zu verneinen.

Die Mitwirkung der Makroglia bei der Entstehung *entzündlicher Gliosen* ist evident, und wenn man sich an die WEIGERTsche Gliafaserfärbung hält, ist die *intraplasmatische Bildung dieser* Fasern noch immer am wahrscheinlichsten. Andererseits sehen wir in den Liquorrand- und perivasculären Faserfilzen kaum jemals faserbildende Zellen am Werk. Vollends undenkbar ist eine intraplasmatische Bildung der langen dünnen, in Richtung des Saftstromes verlaufenden Fäden in Fällen von akutem Hirnödem, wie von WILKE und hier beschrieben. Es erscheint heute noch nicht entscheidbar, ob sie wenigstens unter extracellulärer (humoraler) Mitwirkung der Glia entstehen. Wir halten es deshalb für richtig, zunächst indifferent von *„Holzer-Fasern"* zu sprechen; manches spricht für eine Mitwirkung der Glia bei ihrer Entstehung; eine Identität mit den Fasern der langstrahligen Astrocyten ist keineswegs gesichert.

Zusammenfassung.

1. Ein 53jähriger Mann trank versehentlich Methylalkohol. Er erblindete 2 Tage später und erlitt am 3. Tage den üblichen schweren Kreislaufkollaps, der therapeutisch beherrscht werden konnte; in Abweichung von allen bisherigen Beobachtungen trat erst $16^1/_2$ Tage nach der Giftaufnahme der Tod ein, nachdem sich ein schwerster psychischer Dämmerzustand ausgebildet hatte.

2. Als Ursache des Dämmerzustandes fanden sich ausgedehnte *symmetrische Erweichungen in den Marklagern des Groß- und Kleinhirns* im Stadium heftiger mesenchymaler Organisation. Abgesehen von den lateralen Putamenabschnitten waren alle grauen Gebiete verschont.

3. Die in solcher Ausdehnung noch nie beobachteten Herde werden als die Folgen der für Methylalkoholvergiftung charakteristischen intensiven Permeabilitätsstörung, als *totale Ödemnekrosen* gedeutet, denn sie liegen in den Ödemprädilektionsstellen.

4. Im Gehirn kommt, da Lymphgefäße fehlen, dem venösen Drainagesystem erhöhte Bedeutung zu. Eine Betrachtung der Angioarchitektonik ergibt, daß die Ödemprädilektionsstellen im wesentlichen mit jenen Hirngebieten zusammenfallen, die auf Grund der venösen Abflußverhältnisse als wenig vascularisierte *„Wasserscheidenzonen"* bezeichnet werden können. Sie liegen hinsichtlich der Drainage am ungünstigsten.

5. Häufiger als beim Erwachsenen sind totale Ödemnekrosen des Gehirns beim *Säugling und Kleinkind.* Ein Großteil der in „Rindenblasen-Porencephalie" ausgehenden Fälle von Zerstörung der großen Marklager gehört hierher.

6. Die Ähnlichkeit der Herdlokalisation läßt vermuten, daß auch bei der WILSONschen *Krankheit* die Lückenbildung im Putamen und der Status spongiosus des Windungsmarkes Ödemschäden darstellen.

7. Das Hirnödem bei Methylalkoholvergiftung wird als Beispiel eines *passiven,* d. h. infolge einer primären Schrankenstörung aufgetretenen Ödems aufgefaßt. Die bei dieser Ödemform zu sehenden periarteriellen Plasmaextravasate sind möglicherweise differentialdiagnostisch wichtig gegenüber dem *aktiven* Ödem, der serösen Entzündung.

8. In Anlehnung an Gedankengänge von HALLERVORDEN und WILKE wird die Entstehung von „Holzer-positiven" Fasern beim akuten Hirnödem nachgewiesen und werden die aus der Anordnung dieser Fasern sich ergebenden Folgerungen für Physiologie und Pathologie des cerebralen Kreislaufs erörtert.

9. Die Wirkungsweise des Methylalkohols wird kurz besprochen.

Literatur.

ALTEGOER, E.: Beitr. path. Anat. **112**, 205 (1952). — BARNES, ST., and HURST: Brain **49**, 36 (1926). — BECKMANN, A.: Virchows Arch. **314**, 201 (1947). — BEHNSEN, G.: Münch. med. Wschr. **1926**, 1143. — BENNINGHOFF, A.: Handbuch der Anatomie, Bd. 6/1, S. 1. 1930. — BERTRAND, C.: J. of Neuropath. **11**, 53 (1952). — BIELSCHOWSKY, M., u. HALLERVORDEN: J. Psychol. u. Neur. **42**, 177 (1931). — BOGAERT, L. v., et BERTRAND: Acta neurol. et psychiatr. belg. **49**, 572 (1949). — BROCKHAUS, H.: J. Psychol. u. Neur. **51**, 1 (1942). — DAHLMANN, A.: Z. Neur. **3**, 223 (1910). — DIAMOND, I. B.: Arch. of Neur. **31**, 1153 (1934). — EDINGER, L., u. FISCHER: Arch. f. Physiol. **152**, 535 (1913). — EGG, C.: Schweiz. med. Wschr. **1927**, 5. — EICKE, W. J.: Arch. f. Psychiatr. **114**, 214 (1941). — ELSAESSER, K.-H.: Gefäßfunktion und Gewebsflüssigkeit im nervösen Zentralorgan, Bd. I. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1952. — GESERICK, H.: Klin. Mbl. Augenheilk. **114**, 502 (1949). — GREENFIELD, H.: Klin. Mbl. Augenheilk. **114**, 502 (1949). — GRINKER, R. R.: Z. Neur. **98**, 433 (1925). — HALLERVORDEN, J.: Psychiatr.-neur. Wschr. **1939a**, 25. — Z. Neur. **167**, 527 (1939b). — JABUREK, L.: Arch. f. Psychiatr. **105**, 121 (1936). — JACOB, H.: Z. Neur. **167**, 161 (1939a); **168**, 382 (1939b); **179**, 158 (1948). — JAKOB, A.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **117**, 240 (1931). — KEESER, E., u. ALBERTY: Klin. Wschr. **1948**, 212. — KEESER, E., u. VINCKE: Klin. Wschr. **1940**, 583. — KONOWALOW, N. W.: Z. Neur. **171**, 200 (1941). — KROL, J.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **72**, 444 (1913). — LUMSDEN, C. E.: J. of Neuropath. **9**, 119 (1950). — MEIER, E.: Jb. Kinderheilk. **76**, 552 (1912). — MEYER, J. E.: Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **181**, 736 (1949); **185**, 35 (1950). — MOESCHLIN, SV.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Stuttgart: Georg Thieme 1952. — MÜLLER, O.: Die feinsten Blutgefäße des Menschen, Bd. I. Stuttgart 1937. — NEGRIN, J., LEPOW and MILLER: J. of Neuropath. **11**, 62 (1952). — NEUBÜRGER, K.: Z. Neur. **97**, 598 (1925). — ORTHNER, H.: Die Methylalkoholvergiftung. Berlin: Springer 1950. — OTTENSMEIER, H.: Diss. Göttingen 1952. — PENTSCHEW, A.: Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **180**, 118 (1948); **185**, 345 (1950). — PETERS, G., u. SELBACH: Arch. f. Psychiatr. **116**, 531 (1943). — PFEIFER, R. A.: Die angioarchitektonische areale Gliederung der Großhirnrinde. Leipzig: Georg Thieme 1940. — Die Darstellung von Lymphströmungen im inneren Milieu des Gehirns. Akad. Verlagsges. Leipzig 1951. — ROE, O.: Acta med. scand. (Stockh.) **113**, 558 (1943). — Methanol Poisoning. Oslo 1946. — SCHADE, H.: Erg. inn. Med. **32**, 425 (1927). — SCHLESINGER, B.: Brain **62**, 274 (1939). — SCHOB, F.: J. Psychol. u. Neur. **40**, 365 (1930). —

Scholz, W.: Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. 181, 621 (1949). — Schwartz, Ph.: Z. Neur. 90, 263 (1924). — Selbach, H.: Z. Neur. 162, 145 (1938). — Sepp, E.: Die Dynamik der Blutzirkulation im Gehirn. Berlin: Springer 1928. — Stadler, H.: Z. Neur. 154, 626 (1936). — Sternberg, C.: Beitr. path. Anat. 84, 521 (1930). — Stevenson, L. D., and McGowan: Arch. of Path. 34, 286 (1942). — Virchow, R.: Virchows Arch. 38, 129 (1867). — Vogt, C. u. O.: J. Psychol. u. Neur. 28, 1 (1922). — Wagner, F.: Klin. Mbl. Augenheilk. 112, 167 (1947). — Wilke, G.: Dtsch. Z. Nervenheilk. 166, 447 (1951). — Wilke, G., u. Kircher: Dtsch. Z. Nervenheilk. 167, 391, 529 (1952). — Wilson, S. A. K.: Brain 34, 295 (1912). — Winkelman and Moore: Arch. of Neur. 48, 54 (1942). — Wolff, H. G.: Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. a. Ment. Dis. 18, 29 (1938). — Zülch, K. J.: Virchows Arch. 310, 1 (1943). — Zündorf, O.: Diss. Göttingen 1952.

Dr. H. Orthner, Göttingen, Rosdorfer Weg 70.

Virchows Archiv, Bd. 323, S. 465—474 (1953).

Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln (Dirig. Arzt: Prosektor Dr. K. Plenge).

Pathologisch-anatomische Befunde bei Bluttransfusionszwischenfällen.

Von

Fritz Griepentrog.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. September 1952.)

Obwohl Veröffentlichungen über Bluttransfusionsschäden in den letzten Jahren, insbesondere im Zusammenhang mit der Übertragung rhesuspositiven Blutes auf einen sensibilisierten rhesusnegativen Empfänger im Weltschrifttum einen breiten Raum einnehmen, ist über die pathologische Anatomie dieser Zwischenfälle bisher nur wenig und meist nur am Rande klinischer Abhandlungen berichtet worden.

Die dabei erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde sind grundsätzlich zweierlei Art, einmal sind es solche, die auf einen allgemeinen Schock bezogen werden können, zum anderen sind es Befunde, die im Zusammenhang mit einer Niereninsuffizienz stehen, die sich, nach Überwindung eines mehr oder weniger stark ausgeprägten Schockstadiums, sehr bald im Verlauf eines Transfusionsschadens einstellen kann. Dieser Niereninsuffizienz entspricht ein Bild, wie es sich gleichermaßen auch aus verschiedenen anderen Ursachen heraus entwickeln kann, wie z. B. nach schweren Verbrennungen, nach Verschüttungen mit ausgedehnten Muskelquetschungen, selbst auch nach kleineren Eingriffen wie Abortcurettagen, Cytoskopien u. a. und für das der Begriff der *Schockniere* aufgestellt wurde. Sie ist bei der Betrachtung der Fälle von Transfusionsschäden von ganz besonderem Interesse. Die pathologisch-anatomischen Kennzeichen dieser Schockniere sind ziemlich einheitlich beschrieben worden: hochgradige Ischämie der Rinde, Blutfülle in der Marksubstanz und nephrotische Veränderungen. Histologisch entsprechen diesen Veränderungen mehr oder weniger schwere, oft bis zur Nekrose gehende Degenerationen der Tubulusepithelien, wobei bemerkenswerterweise die schwereren Veränderungen in den distalen Teilen der Harnkanälchen lokalisiert waren (lower nephron nephrosis), wie sich auch hier vorwiegend Erythrocyten- und Hämogobincylinder in den Kanälchen fanden. Selten vermißt wurde eine mehr oder weniger deutlich ausgeprägte interstitielle Entzündung, weiter fand sich ständig eine hochgradige Blutleere in den Glomerulusschlingen und anderen Gefäßgebieten. Als Erklärung für die Entstehung dieser schweren anatomischen Veränderungen wurden Gefäßspasmen angenommen und zwar