

Über die nichtalkoholische Wernickesche Krankheit, insbesondere über ihr Vorkommen beim Krebsleiden¹.

Von

Karl Neubürger, München.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 18. Juni 1936.)

Seitdem vor mehreren Jahren *Gamper* durch seine Untersuchungen an Gehirnen von Korsakowkranken das *Corpus mamillare* als *Knotenpunkt der Hirnschädigung bei Alkoholikern* ermittelt und die histologischen und topographischen Einzelheiten der *Wernickeschen Krankheit* (W.K.) auf breiter Grundlage dargestellt hat, ist diese Erkrankung von verschiedenen Seiten histologisch bearbeitet worden. Ich nenne aus den letzten Jahren nur die Studien von *Bender* und *Schilder*, *Bodechtel* und *Gagel*, *Creutzfeldt*, *Kant*, *Környey*, *Lüthy* und *Walther*, *Ohkuma*, *Spatz*, *Tsiminakis*, *Uchimura* und *Akimoto*. Vorwiegend waren die Untersuchungen an den Gehirnen von Trinkern vorgenommen worden, und ihr wesentlicher Zweck war ja auch, die pathologische Anatomie und Histologie des chronischen Alkoholismus zu vervollständigen. In gleicher Richtung bewegten sich auch eigene Untersuchungen, die 1931 veröffentlicht wurden. Indessen hatte ich damals schon einige Fälle angeführt, bei denen Alkoholmißbrauch als Grundlage der Veränderungen nicht in Frage kam. Das ist nun an sich nichts Neues, weiß man doch schon seit *Wernicke*, daß auch andere schwere exogene Vergiftungen zum gleichen Krankheitsbild führen können. Ähnliche Beobachtungen sind später wiederholt von anderer Seite gemacht worden; auch infektiöse Schädigungen wurden ätiologisch in Betracht gezogen; wir kommen später darauf zu sprechen; es handelt sich dabei durchweg um Einzelfälle.

Weit seltener sind offenbar *endogene Intoxikationen* als Grundlage angesehen worden, wie sie bei 2 meiner früheren Fälle anzunehmen waren. Es handelte sich um *Krebskranke*, und ich hatte die Entstehung der W.K. hier auf die Wirkung endogener toxischer Stoffwechselprodukte bei gleichzeitiger Störung der Leberfunktion bezogen.

Zunächst hatte ich diese Fälle für seltene Zufallsbefunde gehalten. In letzter Zeit aber bin ich eines anderen belehrt worden. War es einer-

¹ Die Untersuchungen wurden am Material der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie, Kaiser Wilhelm-Institut in München bzw. ihrer Prosektur durchgeführt; wertvolle Fälle verdanke ich dem Krankenhause des Dritten Ordens in München-Nymphenburg, sowie Herrn Professor Dr. *Singer*, Path. Institut München-Schwabing.

seits schon auffallend, daß man, wie ich wiederholt zeigen konnte, nicht selten das Corpus mamillare auch bei nervös-psychisch ganz unauffälligen Trinkern erkrankt fand, so habe ich andererseits nun den Eindruck, daß Veränderungen auch aus ganz anderen Ursachen, ohne jeden Alkoholmißbrauch doch viel häufiger sind, als man früher gelehrt und ich selber geglaubt hatte.

Man hat sie eben nur deshalb nicht gefunden, weil man nicht danach suchte. Das klingt sehr banal; aber wie selten wird im allgemeinen bei der Leichenöffnung das Corpus mamillare, der wichtigste Fundort der Veränderungen, eingeschnitten und makroskopisch untersucht — von der mikroskopischen Untersuchung gar nicht zu reden. Hat es sich nicht gerade um notorische Trinker gehandelt, oder um irgendeine seltenere Hirnerkrankung, bei der man grundsätzlich die verschiedensten Hirnabschnitte mikroskopiert, so wird den unscheinbaren, versteckt liegenden und von den üblichen Sektionsschnitten meist nicht getroffenen Mamillarkörpern wohl kaum Beachtung geschenkt. Wenn man aber bedenkt, welche Bereicherung die Hirnpathologie durch systematische Untersuchungen bestimmter Hirnteile (etwa des Ammonshorns, des Nucleus dentatus, der Olive usw.) erfahren hat, so wird man mit der Möglichkeit rechnen dürfen, daß auch durch die Beschäftigung mit den Mamillarkörpern manche Ergänzungen unserer bisherigen Kenntnisse zu gewinnen sind. Besonders glaube ich nach unseren Ermittlungen, daß sich dadurch Grundlagen für die Histopathologie des Gehirns beim Krebsleiden ausfindig machen lassen. Die vorliegende Arbeit bewegt sich damit in gleicher Richtung wie meine frühere, gemeinsam mit *A. Rösch* erstellte, in der wir zeigen konnten, daß die Ablagerung „seniler“ Plaques in der Großhirnrinde jüngerer, geistesgesunder Krebskranker verhältnismäßig nicht selten vorkommt.

1932 und 1934 haben wir in je einem Falle von Magenkrebs multiple kleinste Blutungen in den Corpora mamillaria und in ihrer Nachbarschaft gesehen; das konnte kaum ein bloßer Zufall sein und gab den Anlaß zu fortgesetzten Untersuchungen in dieser Richtung.

Die Blutungen gehören zum makroskopischen Bilde der W.K. Zum besseren Verständnis des Folgenden sei hier eine kurze Skizzierung des Wesens dieser Krankheit gegeben.

Seit der ersten Schilderung durch *Wernicke* vor 55 Jahren haben sich die Anschauungen darüber wiederholt gewandelt. Über die Geschichte der Krankheit ist Näheres in eingehender Darstellung bei *Kant* zu finden. Wie *Kant* zuletzt ausführt, wird man sie als einen anatomisch wohl charakterisierten und ätiologisch — wenigstens bis zu einem gewissen Grade — einheitlichen toxischen Prozeß auffassen, der sich klinisch freilich nicht immer in der gleichen Weise äußert. Bei langsam verlaufenden Fällen tritt der Symptomenkomplex der *Korsakowschen* Psychose in den Vordergrund. Uns interessieren für die hier zu besprechenden Fragen nur die akuten Störungen, da unser Material, wie später ersichtlich werden wird, keinen Anhalt für das Vorliegen chronischer Schäden ergibt. Es handelt sich um Augenmuskel- und Pupillenstörungen, Schlafsucht, oft tiefe Bewußtseinsstrübung, um

delirante Phasen, dabei häufig auch um Polyneuritis, bisweilen auch Tachykardie und Atembeschwerden. Sehr wichtig ist aber, wie auch *Kant* mit Recht betont, daß ganz frische W.K. bisweilen klinisch völlig symptomlos bleiben kann; auch sonst kann das Symptomenbild ein außerordentlich wechselndes sein.¹ Was nun den anatomischen Befund betrifft, so wird man die Gesamtheit der vorkommenden Veränderungen als etwas Einheitliches zusammenfassen dürfen, so groß die makroskopischen und mikroskopischen Verschiedenheiten sind; das Charakteristische des Prozesses liegt nämlich in seiner eigenartigen, mit nur geringfügigen Abwandlungen stets wiederkehrenden *Lokalisation*. Diese Ausbreitung haben wir zuerst durch *Gamper* genau kennengelernt; mehrfache Untersuchungen der folgenden Jahre, darunter auch eigene, haben ihre Gesetzmäßigkeit immer wieder bestätigt. In erster Linie und für den Untersucher stets am auffälligsten sind die Corpora mamillaria, dann die hinteren Vierhügel erkrankt; weiterhin wird das Höhlengrau in der Umgebung des Aquädukts befallen, ferner Vagus- und Vestibulariskern, Locus coeruleus, Augenmuskelkerne, ventrikelnaher Abschnitt des Thalamus und Hypothalamus, Nucleus supraopticus und paraventricularis, Tuberkere¹. (Auf die mitunter wechselnden Einzelheiten der Beteiligung von minder wichtigen grauen Kernen gehe ich hier nicht ein; siehe dazu die neue Spezialliteratur, insbesondere *Uchimura* und *Akimoto*.) — In den Prädilektionsgebieten trifft man bisweilen, durchaus nicht immer, bereits makroskopisch das klassische Bild der „Policencephalitis haemorrhagica“, d. h. also zahlreiche dicht stehende, flohstichartige Blutungen. Weiter kommen bräunliche oder livide Verfärbungen, ja, an Erweichung erinnernde Gewebssauflockerungen, zumal im Corpus mamillare, vor. Wichtig ist, daß trotz schwerer Gewebsschädigung das makroskopische Aussehen mitunter ganz unauffällig ist. (Verkleinerung und Verhärtung der Mamillarkörper, als Grundlage chronischer Fälle, sind schon seit *Gudden* bei Trinkern bekannt.) — Die geweblichen Veränderungen sind sehr mannigfaltig und auf den ersten Blick schwer einheitlich zu fassen. Wir kennen Wucherung der Gefäßwandzellen mit Gefäßvermehrung und Bildung mesenchymaler Netze, Gliaproliferationen (Hortegazellwucherung, seltener Astrocyten- und Faservermehrung), Diapedeseblutungen und Ringblutungen, Parenchymschädigungen (meist nicht schwerer Art, oft ganz fehlend, bisweilen aber auch sehr deutlich; vgl. hierzu auch *Bodechtel* und *Gagel*); umschriebene Nekrosen kommen vor, mitunter auch Bilder, die ich als „Pseudomalacien“ bezeichnet habe, wobei man, trotz relativ gut erhaltener nervöser Strukturen, Fettkörnchenzellhaufen ähnlich wie bei echten Erweichungen findet. Alle diese Dinge sehen wir in den verschiedensten Kombinationen; Näheres hierüber siehe in den neueren Arbeiten, auch in meiner Arbeit², wo auch seltenere Befunde und Spätstadien gebracht werden.

Früher hatte ich die Gesamtheit der hier skizzierten akuten und der chronischen Veränderungen zu den „alkohologischen Erkrankungen“ gerechnet, unter denen die Policencephalitis acuta haemorrhagica superior eine Spezialform darstelle. Neue Erfahrungen haben ergeben, daß diese Beurteilung unzweckmäßig ist. Man kann nicht von „alkohologener Hirnerkrankung“ reden, wenn sich, wie wir später beweisen wollen, herausstellt, daß der morphologische Symptomenkomplex auch ohne jeden Alkoholmißbrauch entsteht, und zwar nicht nur in Ausnahmefällen. Ferner lehrt die mikroskopische Untersuchung, daß eine strenge Aussonderung der makroskopisch exquisit hämorrhagischen Form nicht

¹ Siehe dazu besonders die vorzüglichen Abbildungen von *Spatz* im Handbuch der Psychiatrie, Bd. 11.

² Z. Neur. 135 (1931).

gerechtfertigt ist. Vielmehr halte ich es für am besten, zum Teil in Übereinstimmung mit *Spatz* und *Kant*, von W.K. zu reden. Damit ist am wenigsten präjudiziert; auch lassen wir dabei die Frage offen, ob es sich um eine „Encephalitis“ oder „Pseudoencephalitis“ handelt, eine Frage, die der einzelne je nach seiner Einstellung zum Entzündungsproblem verschieden beantworten wird.

Die Untersuchungen, über die hier berichtet werden soll, hatten das Ziel zu ermitteln, ob die W.K. bei Krebsträgern ohne Alkoholismus häufiger vorkommt. Wir gingen dabei sehr einfach vor. Die Mamillarkörper der in Frage kommenden Fälle wurden, gleichgültig ob sich makroskopische Veränderungen fanden oder nicht, nach kurzer Formolhärtung auf dem Gefriermikrotom geschnitten und mit verschiedenen Methoden, besonders mit Kresylviolett, gefärbt. In einigen Fällen wurden auch weitere Prädilektionsbezirke, insbesondere die hinteren Vierhügel, bearbeitet. Systematische Untersuchungen sämtlicher bei W.K. geschädigter Hirngebiete wurden im allgemeinen nicht vorgenommen; für eine erste Orientierung über die Frage war es nicht nötig, solche durchzuführen; denn den „Knotenpunkt“ des ganzen Prozesses bildet, worauf wir wiederholt hinwiesen, das Corpus mamillare; finden wir hier, und etwa noch an den hinteren Vierhügeln, eine Erkrankung, so dürfen wir nach den bisherigen Erfahrungen, eigenen wie solchen anderer Verfasser, den Schluß ziehen, daß die Ausbreitung des Prozesses im wesentlichen die gleiche sein wird wie bei zahlreichen alkohologenen Fällen; nur mit graduellen Abweichungen hätte man natürlich zu rechnen.

Ich berichte nun kurz über unsere Befunde.

1. Cl. ♀, 63 Jahre. Seit einigen Jahren Anfälle von Atemnot. Nie Alkoholmißbrauch. Seit etwa 4 Monaten Übelkeit, Erbrechen, Stuhlträgheit, Schwäche. Weiterhin heftiges Erbrechen nach jeder Mahlzeit. In den letzten, 3—4 Tagen desorientiert, gibt ganz verkehrte Antworten, klagt über Doppelsehen. Am Tag vor dem Tode völlig verwirrt, soporös, kaum mehr ansprechbar. Patellarreflexe erloschen, Analgesie. Fragliche Stauungspapille. Koma. Sektion: Stenosierendes, teilweise geschwürig zerfallenes Carcinom des Pyloruskanals; Gastrektasie und Gastropiose; frische Blutungen in den Mamillarkörpern, Fornixschenkel und in der Infundibulargegend; livide Verfärbung der grauen Massen des Zwischenhirns. Mikr.: typischer Befund der frischen W.K. in klassischer Ausbreitung; reichlich paraventriculäre Blutungen; vereinzelte Ringblutungen; gliös-mesenchymale Wucherung, besonders in den Mamillarkörpern und den hinteren Vierhügeln.

2. Vo. ♀, 48 Jahre. Klinisch nicht ganz geklärter Fall mit Anämie, Myokardschwäche, wechselndem, bisweilen stark erhöhtem Blutdruck, Ödemen, zunehmender Hinfälligkeit; zuletzt Sopor; relativ plötzlicher Tod unter den Erscheinungen einer cerebralen Embolie. Sektion: Vorwiegend submuköses, scirrhöses Carcinom der kleinen Kurvatur; Lymphangitis carcinomatosa des rechten Lungenunterlappens;

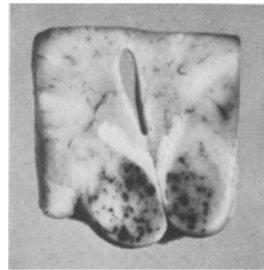


Abb. 1. Fall 2. Blutungen in den Mamillarkörpern.

sekundäre Anämie; viele, verschieden große, zum Teil konfluierende Blutungen in den Mamillarkörpern. Mikroskopisch hier perivaskuläre Blutergüsse und deutliche

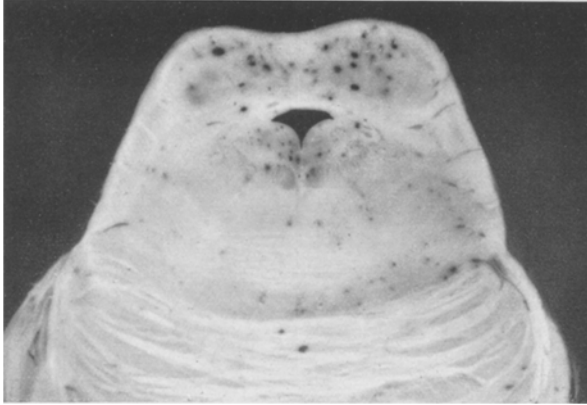


Abb. 2. Fall 1. Blutungen in den hinteren Vierhügeln.

Gefäßvermehrung; keine gliöse Reaktion; Gefäßektasien, zum Teil auch Diapedesen im zentralen Höhlengrau, den Nuclei tuberis, der Substantia nigra.

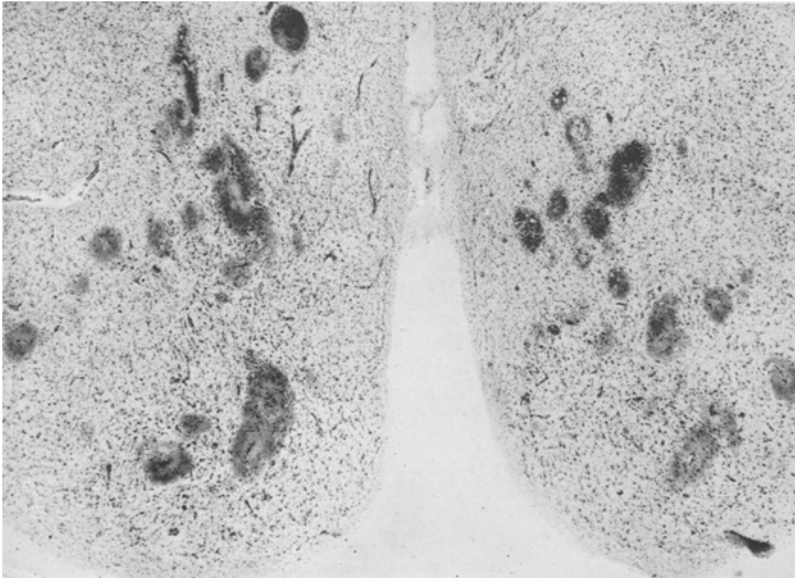


Abb. 3. Fall 2. Corpora mamillaria, vorwiegend hämorrhagische Form der W.K.

3. Be. ♂, 44 Jahre. Seit 4 Jahren krampfartige Schmerzen im Oberbauch nach dem Essen. Seit einigen Monaten Gewichtsabnahme, klinische Symptome eines Magenkrebses. Tumor inoperabel, Gastroenterostomie. Nach etwa 14 Tagen

schwerer deliranter Zustand, der einige Tage bis zum Tode anhielt; Augenmuskelerkrankungen. Sektion: Plattenförmiges, diffus infiltrierendes, nur an einer Stelle ulceriertes, mäßig stenosierendes Carcinom des Pyloruskanales (mikroskopisch schmalsträngiger, kleinzelliger Scirrhus); hintere Gastroenterostomie; konfluierende Bronchopneumonie beider Lungenunterlappen; frische Ekchymosen in den Corpora mamillaria; das Grau in der Umgebung des III. Ventrikels etwas weich und livide verfärbt. Mikroskopisch typisches Bild der W.K. mit Gefäßproliferationen und Blutungen in den gewöhnlich ergriffenen Bezirken, am deutlichsten in den Mamillarkörpern. Auffallend sind im Bodengrau unter dem Aquädukt, besonders im Gebiet

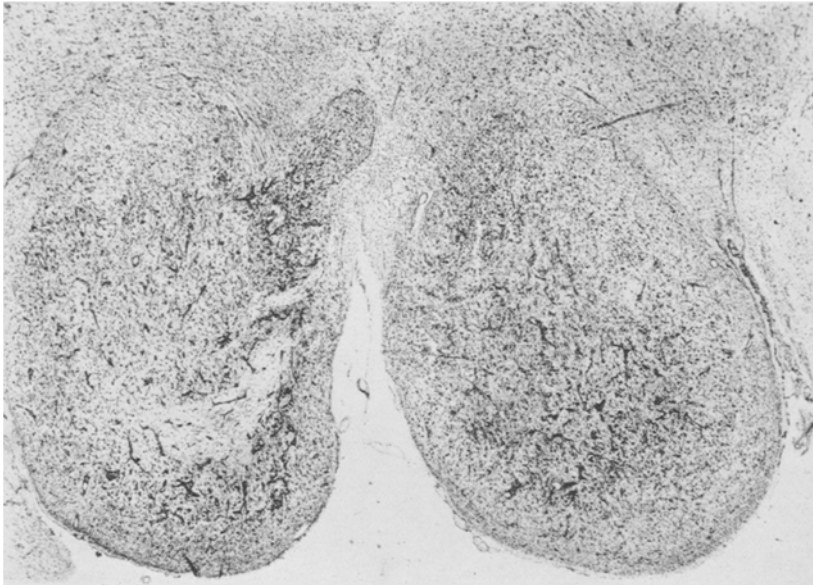


Abb. 4. Fall 7. Corpora mamillaria, vorwiegend mesenchymal- und gliös-proliferative Form der W.K.

des Trochleariskerns, schwere Zellschädigungen; es handelt sich um Erbleichungen bis zu völliger Zellschattenbildung; schließlich sind nur dürttige, kaum erkennbare Kernreste und grünlich gefärbte feinkörnige Zerfallsstoffe zu sehen, die in Form des früheren Zelleibes angeordnet sind.

4. Di. ♀, 65 Jahre. Seit einem halben Jahr Magenbeschwerden, Gewichtsabnahme, Anämie. Rtg. stenosierendes Carcinom am Pylorus. Billroth I. Tod am nächsten Tage. Über cerebrale Erscheinungen nichts notiert. Sektion: Operativer Defekt der pylorischen Magenhälfte. Zwei große Lymphknotenmetastasen in der Nachbarschaft. (Medulläres Carcinom mit Nekrosen.) Sekundäre Anämie. Pechiale Blutung im linken Corpus mamillare. Mikr.: in der Umgebung der kleinen Blutung ist ein umschriebener Bezirk mit mesenchymaler und zarter gliöser Wucherung. Ganglienzellen o. B. Angedeutete Gefäßproliferation auch im rechten Corpus mamillare. Große Teile beider Mamillarkörper aber intakt. Das gleiche gilt für die übrigen Prädispositionsgebiete mit Ausnahme der hinteren Vierhügel; hier sieht man eine sehr kennzeichnende, herdförmige Erkrankungszone in Form symmetrischer Bezirke mit besonders starker Gefäßvermehrung.

5. Hu. ♂, 44 Jahre. Seit einem halben Jahr Rückenschmerzen, Fieber, Nachtschweiß, Erbrechen; zunehmend schwere Anämie. Rtg. metastatische Tumoren in der Wirbelsäule. Primärtumor unbekannt. In den letzten Lebenstagen Glykosurie, auch starke Erhöhung des Blutzuckers. Über cerebrale Erscheinungen nichts notiert. Sektion: Pankreaskopfkrebs. Leber-, Lymphknoten-, Lungenmetastasen. Knochencarcinose besonders in der Wirbelsäule. Hochgradige sekundäre Anämie. Mikr.: in den Prädilektionsgebieten findet man vereinzelte, in den Mamillarkörpern sehr zahlreiche kleine Ringblutungen und umschriebene gliöse Wucherungsherdchen, ab und zu proliferative Veränderungen kleiner Gefäßbezirke mit Bildung von Gefäßknäueln.

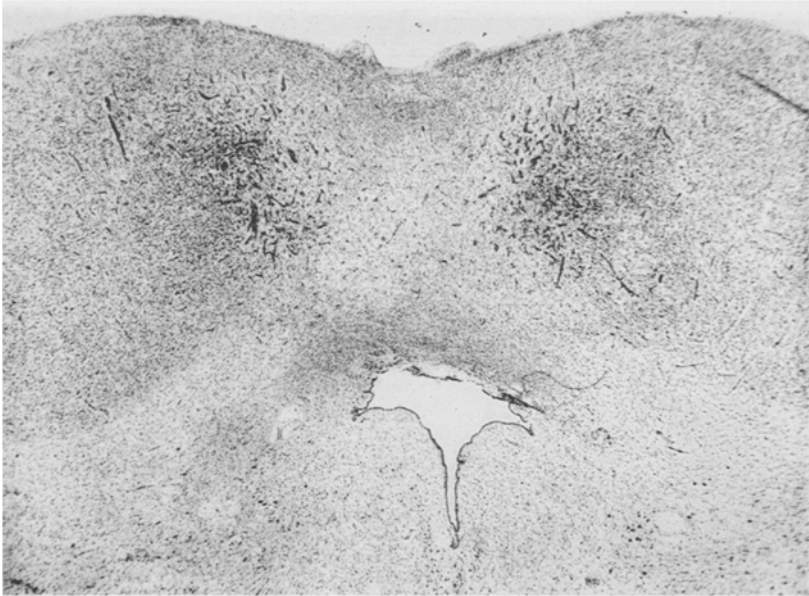


Abb. 5. Fall 4. Symmetrische Krankheitsherde in den hinteren Vierhügeln.

6. We. ♂, 65 Jahre. Vor 2 Jahren Billroth I wegen eines kleinen ulcerierten Magencarcinoms. Lange Zeit Wohlbefinden, auch Arbeitsfähigkeit. Etwa 2 Monate vor dem Tod mit Magenschmerzen, Völlegefühl, Mattigkeit, Gewichtsabnahme, Ikterus erkrankt. Zunehmende Kachexie. Über Hirnerscheinungen nichts bekannt, auch nichts über früheren Alkoholmißbrauch. Sektion: Rezidivcarcinom des Magenstumpfes mit zentralem, kraterförmigem Zerfall. Große Lymphknotenmetastasen mit Einmauerung der Choledochusmündung. Ikterus. Schlappe Pneumonie des rechten Oberlappens. — Erweiterung der Seitenkammern. Corpora mamillaria klein, auf dem Schnitt bräunlich und etwas zerklüftet. Mikr.: beiderseits symmetrische Herde in den Mamillarkörpern; es handelt sich um offenbar ältere narbige Bezirke, mit Ausfall des nervösen Parenchyms, kleinzelliger, gliöser bzw. gliös-mesenchymaler Wucherung, großen Blutpigmentschollen um die Gefäße.

7. Sa. ♂, 43 Jahre. Magenbeschwerden seit dem Kriege. In den letzten Monaten Gewichtsabnahme. Billroth I. Tod nach 9 Tagen unter peritonitischen Erscheinungen. Über cerebrale Symptome nichts bekannt. Sektion: Operativer Defekt der pylorischen Magenhälfte. Oberbauchperitonitis, subphrenischer Absceß,

Anämie, Organatrophie. Mikr. schwerste mamilläre Veränderungen doppelseitig in ganzer Ausdehnung. Breite Endothelproliferation, dicke Gefäßschlingen, besonders in der Peripherie. Spärlich Diapedesen. Hortegazellwucherung. In den zentralen Abschnitten Lichtung durch Ausfall von Ganglienzellen.

8. La. ♀, 73 Jahre. Senile Demenz hohen Grades. Zuletzt Bewußtseins-
trübung. Keine Alkoholanamnese. Sektion: Generalisierte Melanosarkomatose, Ausgangspunkt nicht gefunden; Melanomknoten unter anderem in der Leber und Magenschleimhaut. Sklerose der Gehirnarterien. Mamillarkörper im ganzen verkleinert, sehr zellreich, dicht von kleinzellig vermehrter Glia durchsetzt; geringe

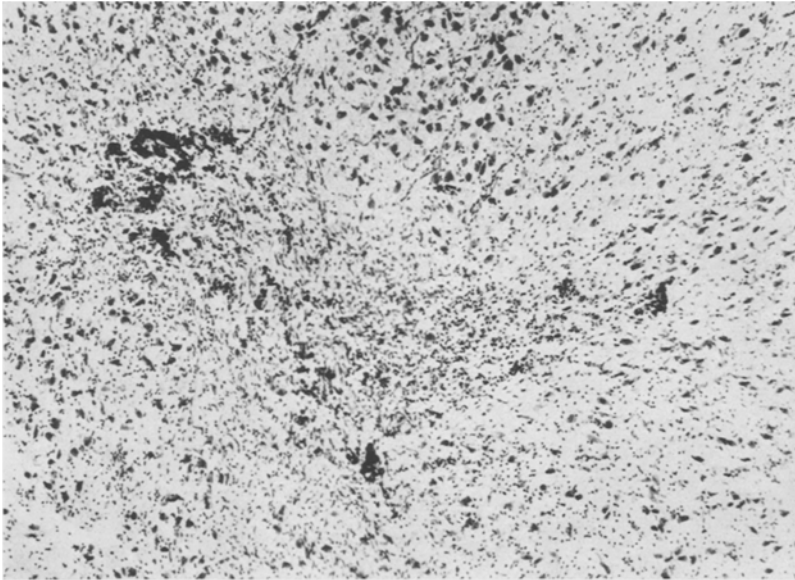


Abb. 6. Fall 6. Älterer Narbenherd mit Pigment im Corpus mamillare.

endarteriitische Veränderungen an einzelnen Gefäßen; Nervenzellen im ganzen gut erhalten.

Ich bringe nun noch einen weiteren Fall, bei dem zwar kein Krebs vorlag, jedoch eine W.K. vielleicht auf ähnlicher Grundlage entstanden ist wie bei den Krebsfällen (vgl. dazu die späteren Ausführungen).

9. Mo. ♀, 70 Jahre. Wegen Altersschwachsinnns in einer karitativen Anstalt. In letzter Zeit Abmagerung, Appetitlosigkeit, Obstipation, häufiges Erbrechen; es wurde an einen Magenkrebs gedacht. Kein Alkoholmißbrauch in der Vorgeschichte, keine Herderscheinungen von seiten des Gehirns. Sektion: Kein Krebs, vielmehr hochgradige, chronische atrophisierende Gastritis mit weitgehendem Schwund, fibröser Substitution und rundzelliger Infiltration der Schleimhaut; stellenweise adenomatöse Regenerate. Hypostase der Lunge. Kleinste Blutungen in den Corpora mamillaria. Mikr.: neben den nicht sehr zahlreichen Blutungen typische, mäßig hochgradige mesenchymale, zum Teil auch gliöse Wucherungen in den Mamillarkörpern, ähnlich auch in den hinteren Vierhügeln; Lichtungsbezirke im Balken, senile Hirnatrophie (Drusen).

Ganz kurz darf ich noch auf meine alten Fälle verweisen: Es handelte sich einmal um eine 49jährige Frau, die seit einigen Jahren an klimakterischer Depression

litt; die interne Untersuchung ergab dringenden Verdacht auf ein Magencarcinom. Tod unter zunehmender Kachexie; keine Sektion der Brust- und Bauchhöhle, doch war dem ganzen Verlauf nach ein Magenkrebs mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit anzunehmen; keine Zeichen organischer Hirnstörung. Hirnsektion ergab makroskopisch und mikroskopisch das klassische Bild des Wernicke. Der zweite Fall betraf eine 63jährige Frau, die ebensowenig wie die erste je Alkoholmißbrauch getrieben hatte; sie war wegen doppelseitiger Hüftgelenksluxation seit langen Jahren Spitalsinsassin, hatte in den letzten Lebensmonaten einen Lebertumor und war in den letzten Tagen benommen. Die Sektion ergab ein Rectumcarcinom mit enormen Lebermetastasen. Der makroskopische und mikroskopische Hirnbefund glich dem eben erwähnten, die Veränderungen waren beide Male besonders schwer und ausgedehnt. (In einem dritten Falle handelte es sich um eine 48jährige Tabakarbeiterin, die an Lebercirrhose starb. Ich möchte hier auf die Frage des Zusammenhanges zwischen Lebercirrhose und mamillären Schädigungen nicht eingehen, da hierüber bald eine besondere Arbeit von *Manz* erscheinen wird¹.)

Diese 11 Beobachtungen können wir, wie ich meine, unter einheitlichen Gesichtspunkten betrachten; einige weitere, schwer einzuordnende und von den bisherigen wohl grundsätzlich verschiedene Fälle von W.K. werden unten noch besprochen werden. Einer kurzen Erörterung bedürfen zunächst die Befunde an unseren Vergleichsfällen.

Wir haben 60 *Vergleichsfälle* untersucht; es handelte sich dabei vorwiegend um geistesgesunde Menschen ohne Alkoholanamnese, die an den verschiedensten Krankheiten gestorben waren. Darunter waren noch 30 Krebsfälle, von denen die Hälfte den Magen-Darmkanal betraf. Es sei gleich bemerkt, daß sich keine Veränderungen fanden, die zur W.K. gehörten. Sieht man viele Mamillarkörper durch, so trifft man natürlich allerhand Bilder, die von dem Idealbild der Norm mehr oder weniger abweichen, wie es etwa beim gesunden jugendlichen, plötzlich durch Unfall verstorbenen Menschen zu erwarten wäre. Ist man am Anfang geneigt, gewissen Befunden hier eine Bedeutung beizulegen, so läßt ihr häufiges Vorkommen unter sehr verschiedenen Bedingungen schließlich doch daran zweifeln, ob man es überhaupt dabei mit etwas Pathologischem zu tun hat.

Ich rechne hierher etwa Befunde folgender Art. Es handelt sich um auffällig blasse Färbung kleinerer Zellgruppen oder einzelner Nervenzellen, bisweilen mit erhaltener Kernstruktur, bisweilen mit Verschwinden des Nucleolus. Man kann hier daran denken, daß agonale kreislaufabhängige „Erbleichungen“ vorliegen, man kann sich aber auch vorstellen, daß es sich um besondere Funktionszustände von Zellen handelt, die hier ihren geweblichen Ausdruck finden²; das besonders, weil Übergangsbilder vorkommen können.

Im übrigen können die Befunde an den Vergleichsfällen zusammenfassend besprochen werden. Es ist nicht verwunderlich, daß man beispielsweise bei Paralytikern Gefäßinfiltrate findet, daß bei älteren Leuten

¹ Siehe dazu auch *Stadlers* gerade erschienene Arbeit über die Beziehung zwischen Leber- und Gehirnveränderungen.

² Vgl. die Untersuchungen von *Gaupp*, *Peters*, *Scharrer*, *Stern*.

Pigmentatrophie der Ganglienzellen und andere senil-regressive Veränderungen, bisweilen auch senile Plaques vorkommen, daß man bei Herz- und Kreislaufkranken gefäßabhängige Ausfälle antrifft, bisweilen unter dem Bilde der ausgesprochenen ischämischen Zellveränderung, daß bei den verschiedensten Krankheiten einmal eine isolierte agonale Diapedesisblutung vorkommt. Doch sollen diese Dinge hier nicht weiter ausgeführt werden; es ist uns ja nicht darum zu tun, eine ins Einzelne gehende Histopathologie der Mamillarkörper zu bringen; es sei nur nochmals betont, daß alle diese Befunde von der W.K. ohne weiteres abzugrenzen sind.

Man begegnet übrigens der W.K. und verwandten Veränderungen, abgesehen von den bisher geschilderten Möglichkeiten, bisweilen auch unerwartet unter sehr verschiedenen Umständen. (Auf entsprechende Bekundungen in der Literatur komme ich später zurück.) Ich erwähne hierzu 3 eigene Fälle.

10. Hi. ♀, 21 Jahre. Plötzlich ausgebrochener schwerer Erregungszustand (akute Katatonie). Tödlicher Verlauf innerhalb von wenigen Wochen. Mächtige Abscesse der Gesäßbacken, hohes Fieber. Bei der Sektion wurde ein metastatischer Lungenabsceß gefunden. Man hatte hier zunächst, dem klinischen Befund der schweren Psychose entsprechend, vorwiegend die Rinde, daneben auch die basalen Ganglien untersucht, ohne nennenswerten Veränderungen zu begegnen. Später ergab dann die Untersuchung der Prädilektionsgebiete das Vorliegen einer W.K. — die Corpora mamillaria waren bezeichnenderweise zuerst gar nicht beachtet worden, nachher ließ sich beim Durchschneiden die Diagnose schon makroskopisch stellen! Histologisch standen im Vordergrund Blutungen, darunter viele große Ringblutungen, kleine Gliasterne, relativ geringe Gefäßproliferation und ziemlich gut erhaltenes Parenchym in den Mamillarkörpern; bemerkenswert sind auch Zellschädigungen in der Olive (zahlreiche Neuronophagien), wie ich sie übrigens bei Alkoholikern oft gesehen habe.

11. Va. ♀, Alter unbekannt. Klinisch Torticollis spasticus, hereditäre Dystonie. Der eigenartige klinische und anatomische Befund im Zusammenhang mit der Grundkrankheit interessiert hier nicht. Wichtig ist dagegen, daß kurz vor dem Tode ein Zustand deliranter Verwirrtheit mit Sinnestäuschungen beobachtet wurde. Aus dem histologischen Befund ist für uns von Bedeutung, daß eine W.K. gefunden wurde, mit Beteiligung der Mamillarkörper, der ventrikelnahen Thalamus- und Oblongataabschnitte, der Substantia nigra und des zentralen Höhlengraus. Kleine Blutungen, intensive mesenchymale, geringere gliöse Wucherung. Parenchym dabei relativ wenig geschädigt, aber im medialen Thalamusabschnitt und zentralen Höhlengrau ausgesprochene Nekrosen. Über den Sektionsbefund ist sonst nichts bekannt.

12. Fall von tropischer Malaria. Die Präparate wurden seinerzeit von Herrn Professor *Spielemeyer* aus Südamerika mitgebracht; nähere Angaben leider nicht erhältlich. Neben den üblichen bekannten schweren Malariaveränderungen fand sich hier eine typische W.K. mit Blutungen und intensiven Gefäßproliferationen, die an den spärlichen mir zur Verfügung stehenden Präparaten besonders ausgesprochen im Corpus mamillare und im Vaguskern waren. In den Gefäßen viel Malariapigment; bisweilen regressive Erscheinungen an den Gefäßwandkernen; sehr intensive plasmatische Gliawucherung; starke Schädigung, zum Teil Schwund von Ganglienzellen.

Wenn wir nun unser gesamtes Untersuchungsgut überblicken, so ergibt sich folgendes: Wir verfügen einschließlich der alten Fälle über *14 Fälle von W. K., die nicht auf Grund von chronischem Alkoholmißbrauch entstanden sind.* (Der oben erwähnte Fall der Tabakarbeiterin mit Lebercirrhose ist dabei zunächst nicht berücksichtigt worden.) Hierunter sind *10 Krebsfälle*, von denen wiederum 7 einen Magenkrebs hatten; je einmal kam ein Mastdarmkrebs, ein Pankreaskrebs, ein malignes Melanom vor. Den Fall von atrophisierender Gastritis möchte ich den Krebsfällen anfügen, wie später noch begründet werden soll. Die übrigen Fälle, die zuletzt anhangsweise erwähnt wurden, sind recht heterogen, sie müssen zunächst einmal rein kasuistisch verzeichnet werden.

Die *Krebsgruppe*, wenn ich sie so nennen darf, hebt sich aus der Zahl der Vorkommnisse von nichtalkohologener W. K. als besondere Gruppe heraus. In der Hauptsache handelt es sich um Erkrankungen des Magens bzw. des Magen-Darmtractus, einhergehend vielfach mit Anämie, zum Teil auch mit Leberbeteiligung. Zweifellos liegt in diesen Fällen eine W. K. vor, die auf Grund endogener Intoxikation entstanden ist.

Wir fragen uns zunächst nach der *klinischen Bedeutung* des Hirnbefundes. Dazu ist festzustellen, daß wiederholt sub finem klinische Erscheinungen aufgefallen waren, die mit Sicherheit auf eine organische Schädigung des Zentralnervensystems hinwiesen. Ob Andeutungen solcher Erscheinungen in den anderen Fällen gefehlt haben, darüber ist ein sicheres Urteil nicht wohl möglich; man muß bedenken, daß es sich um hoffnungslos Kranke handelte, die auf chirurgischen Abteilungen lagen, wo man feineren neurologischen und psychischen Symptomen weniger Beachtung schenken kann und auch die schwer leidenden Patienten nicht unnütz durch Untersuchungen quälen will.

Ob klinische Symptome bei den in Rede stehenden Befunden vorhanden sein müssen, ist übrigens eine recht schwierige Frage. Ich habe mich früher hier sehr zurückhaltend geäußert und festgestellt, daß wir bei Trinkern wiederholt mamilläre Veränderungen gesehen haben, ohne daß klinisch etwas Besonderes in Erscheinung getreten wäre, und daß andererseits der gleiche anatomische Prozeß bei sehr verschiedenartigen klinischen Zustandsbildern ermittelt wurde. Auch heute bin ich noch der Meinung, daß das Auftreten klinischer Zeichen im Einzelfalle nicht davon abhängt, ob überhaupt irgendwelche Gewebsveränderungen da sind oder nicht, sondern sicher in erster Linie von Art, Ausdehnung, Alter solcher Veränderungen bestimmt wird. Frischeste Fälle werden sich klinisch nicht immer verraten, wie ich oben schon unter Hinweis auf *Kant* andeutete.

Wenn *Guttmann* den anatomischen Befunden bei alkohologenen Psychosen verschiedener Art ein gemeinsames klinisches Syndrom, bestehend aus 1. Bewußtseinstörung, 2. Augenmuskellähmungen, 3. Polyneuritis, zuordnen will, so ist auf Grund unseres jetzigen Materials

zu sagen, daß 1 und 2 zum mindesten in einem Teil der Fälle vorhanden war. (Auf 3 ist wohl nie gefahndet worden.)

Was können wir nun auf Grund unserer Befunde über die Zusammenhänge im Einzelfall aussagen? Ich glaube, daß man da, wo eine vorwiegend mesenchymal-proliferative Erkrankung der Prädilektionsgebiete (und zwar der gesamten) vorliegt, klinische Zeichen mit großer Wahrscheinlichkeit erwarten darf; dafür sprechen wenigstens Fall 1, 4 und 8. Hier sind Verwirrheitszustände, Augenmuskelstörungen, komatöse Erscheinungen beschrieben. Ebenso ist es mir wahrscheinlich, daß die vorwiegend rein hämorrhagische Form, die sicher etwas ganz Frisches ist und einen akuten multiplen Blutungsschub darstellt, bei einigermaßen zureichender klinischer Beobachtung der Aufmerksamkeit nicht entgehen kann, zumal wenn es sich um vorher geistig gesunde Patienten handelt (z. B. Fall 3). Hier kann augenscheinlich der Eindruck eines akuten cerebralen Insultes erweckt werden, was nach der Art des histologischen Bildes auch verständlich erscheint. (Die hämorrhagische Form der W. K. ist übrigens bei Trinkern sicher verhältnismäßig seltener, vgl. dazu auch *Kant*.)

Anders aber ist die Sachlage bei manchen weiteren Fällen. Wo nur ein leichter diffuser mesenchymaler Reizzustand besteht¹, wo die Erkrankung nur Teile des Corpus mamillare, womöglich nur einseitig, ergriffen hat², wo nicht das ganze „System“, sondern etwa dominierend die hinteren Vierhügel ergriffen sind, wo eine Atrophie, Sklerose, Gliakernvermehrung usw. einen alten, langsam verlaufenden Prozeß verrät, da können, wie mir auf Grund der neuen Fälle (und ebenso der früheren Beobachtungen an geistesgesunden Trinkern) scheinen will, Symptome entweder ganz fehlen oder so geringfügig bzw. uncharakteristisch sein, daß sie übersehen oder verkannt werden (dies besonders bei senil verblödeten Patienten).

Zusammenfassend läßt sich also, auch unter Berücksichtigung meiner alten Alkoholikerfälle und der neuesten Literatur behaupten, daß der im gesamten Prädilektionsgebiet ausgebreiteten proliferativen bzw. hämorrhagischen Form mit großer Wahrscheinlichkeit eine klinische Manifestation zukommt. Wieweit letzteres für ausschließlich mamilläre Veränderungen gilt, ist noch nicht geklärt.

Gamper hat eine Theorie aufgestellt, wonach bei dem alkoholischen Korsakow die wesentliche Störung ihren Sitz im Corpus mamillare habe; und *Kant* vertritt die Anschauung, daß bei der W. K. mit ausgeprägten klinischen Erscheinungen nach längerer Dauer bzw. Überwindung des akuten Zustandes stets der *Korsakow*-sche amnestische Symptomenkomplex hervortritt: *Wernickesche* Erkrankung und *Korsakowsche* Psychose seien also eines und dasselbe. Zu diesen Problemen kann ich auf Grund der hier beschriebenen Beobachtungen keinen Beitrag geben; spricht doch hier alles dafür, daß es sich um frische Krankheitsprozesse handelt. Bei Fall 6, der alte symmetrische Veränderungen aufwies, sind klinische Zeichen nicht bekannt; aber hier hat es sich nur um wenig ausgedehnte, auf kleine Abschnitte im Zentrum der Mamillarkörper beschränkte Veränderungen gehandelt; bei Fall 8,

¹ Ich verfüge über 2 derartige Fälle, die ich aber nicht näher beschreibe, weil der gewebliche Prozeß mir quantitativ zu geringfügig erscheint.

² Solche Fälle bei Trinkern habe ich 1933 demonstriert [Zbl. Neur. 73 (1934)].

der sicher alte, und zwar ausgedehnte Veränderungen hat, liegen keine ausreichenden klinischen Anhaltspunkte vor.

Als sicher erscheint mir, auch auf Grund der Befunde von *Gamper*, *Kant* u. a. und meiner früheren Studien an Trinkergehirnen, daß genau die gleichen histologischen Bilder der Stützgewebssproliferation sich sowohl bei frischen, wenige Tage alten Prozessen finden können, die klinisch vorwiegend Somnolenz zeigen, als auch bei Wochen und Monate alten, die das Korsakowsyndrom darbieten. Nur die „Pseudomalacien“, die ich bei Trinkern beschrieb, scheinen beim akuten Verlauf nicht vorzukommen. — Jedenfalls möchte ich meine frühere, vielleicht allzu skeptische Einstellung gegenüber den klinisch-anatomischen Zusammenhängen im oben angedeuteten Sinne modifizieren. Es wäre eine lohnende Aufgabe, in Ergänzung unserer Studien eine große Reihe von Krebsfällen, hauptsächlich solchen mit Magencarcinom, systematisch auf etwa vorhandene Zwischenhirnveränderungen zu untersuchen, und zwar nach vorangegangenen klinischen Ermittlungen über etwaige Hirnerscheinungen in der letzten Lebenszeit, über die Durchlässigkeit der Blutliquorsehranke und über das Verhalten der Leberfunktionen. Letzteres wäre erforderlich, da ja bei Alkoholpsychosen oft Permeabilitätssteigerungen (*Hauptmann*) und Leberfunktionsstörungen vorhanden sind (*Bostroem*, *Binswanger*); man wird also auch bei W.K. auf nichtalkoholischer Grundlage damit rechnen dürfen, daß solche vorkommen. Wegen der häufigen Kombination der W.K. mit Polyneuritis wären auch die peripheren Nerven zu untersuchen.

Nun kann man das Problem auch von der anderen Seite her angehen und die Frage stellen, ob bisher überhaupt bei Krebs, zumal bei Magenkrebs, klinische Bilder bekannt sind, die den Verdacht auf eine organische Schädigung des Gehirns nahelegen. Hier kennt nun die innere Klinik tatsächlich ein sogenanntes *Coma carcinomatosum*, das gerade bei Magenkrebskranken in den letzten Lebenstagen auftreten kann, wenn das freilich auch nur sehr selten der Fall ist. Solche Zustände sind bereits vor langen Jahren von *v. Jaksch*, *Senator*, *Klemperer*, *Albu* beschrieben worden. Es handelt sich hier um Zustände mit vertiefter Atmung, beschleunigtem Puls und tiefem Sopor; im Urin soll bisweilen Aceton und Acetessigsäure vorkommen; der Tod erfolgt nach Stunden oder Tagen¹. Die Pathogenese dieses Zustandes gilt als ungeklärt; nach Annahme der Kliniker handelt es sich wahrscheinlich um eine endogene Intoxikation durch Resorption der carcinomatösen Zerfallsprodukte oder ihrer Giftstoffe. Ich könnte mir gut vorstellen, daß die anatomische Grundlage dieses *Coma carcinomatosum* vielleicht nicht allzu selten in Bildern zu suchen ist, wie wir sie histologisch beschrieben haben; und

¹ Hier ist daran zu erinnern, daß Tachykardie bei W.K. vorkommt (*Kant*), und daß Acetonurie von *Környey* in einem einschlägigen, später noch zu besprechenden Fall festgestellt wurde.

ich würde andererseits damit rechnen, daß solche komatösen Zustände im Endstadium der Erkrankung an Magenkrebs doch nicht ganz so selten sind, wie man früher annahm.

Wenn wir uns nun der *Ätiologie* der geschilderten Erkrankung zuwenden, so läßt sich hierüber einstweilen noch nichts Abschließendes sagen, vielmehr wird man nur Vermutungen äußern dürfen.

Die W.K. wird nach unserem jetzigen Wissen durch Giftstoffe hervorgerufen, die eine elektive Wirkung in bestimmten Hirngebieten entfalten, wobei sie in erster Linie das Stützgewebe befallen. Daß der Alkoholmißbrauch dabei eine überaus wichtige Rolle spielt, braucht hier nicht weiter auseinandergesetzt zu werden; daß auch andere, meist exogene Vergiftungen in Frage kommen können, wissen wir seit *Wernicke*. Ich möchte hier nicht alle Einzelfälle der Literatur anführen, bei denen ungewöhnliche Ursachen vorliegen; erwähnt seien nur noch die sogenannte „Frauenmilchvergiftung“, eine toxische Erkrankung von Brustkindern in Japan (*Tanaka*), die histologisch nichts anderes als eine W.K. ist, und ferner einige Fälle aus den letzten Jahren.

Von besonderem Interesse ist eine Veröffentlichung von *Shimoda* und *Yamashita*, über die freilich nur ein ganz kurzer deutscher Bericht zugänglich ist. Die Forscher haben einen 43jährigen Mann mit chronischem Magenulcus beobachtet, bei dem es im Anschluß an eine Gastroenterostomie zu deliranter Unruhe, undeutlicher Sprache, Koma und Marasmus gekommen war; fernerhin einen 42jährigen Mann, bei dem eine Magenresektion wegen Carcinom ausgeführt wurde; 25 Tage später erkrankte er an einem deliranten Zustandsbild und starb nach weiteren 4 Tagen. Beide Male ergab die histologische Untersuchung das Vorliegen einer W.K. Die Verfasser weisen darauf hin, daß eine Polioencephalitis, außer bei Alkoholismus, Lues, Blei- oder Manganvergiftungen, auch bei akuten Autointoxikationen nach organischen Magenleiden vorkommen könne, unter Mitwirkung von operativen Eingriffen und Inanition. — *Környey* beobachtete 1932 bei einer 48jährigen Frau mit Lymphogranulomatose eine aufsteigende Lähmung mit Sensibilitätsstörungen, kombiniert mit *Korsakowscher* Psychose. Histologisch fand sich ein degenerativer Prozeß am peripheren Nervensystem, ferner Veränderungen im Corpus mamillare, die zwar nicht sehr hochgradig und charakteristisch waren, aber doch der W.K. zugerechnet werden dürfen. Eine wochenlang vorhandene Acetonurie und eine vorübergehende Hämatorporphyrinurie lassen darauf schließen, „daß die pathogenetische Brücke zwischen der Lymphogranulomatose und der neuralen Komplikation in einer tiefgreifenden Stoffwechselstörung zu suchen ist. Im gleichen Sinne spricht die Identität des histologischen Befundes mit jenen Vorgängen, wie sie bei der *Korsakowschen* Psychose auf alkoholischer Basis beschrieben wurden, ferner die Tatsache, daß in zahlreichen Fällen von aufsteigender Lähmung eine Hämatorporphyrinurie nachweisbar ist. Diese Momente machen es wahrscheinlich, daß die verschiedenen Noxen durch Erzeugung gleicher krankhafter Stoffwechselprodukte die klinisch und anatomisch durch gleiche Befunde charakterisierte *Korsakowsche* Krankheit hervorrufen“. — Im vorigen Jahre haben *Uchimura* und *Akimoto* die W.K. als Teilerscheinung der vasculären Hirnlues beschrieben. Die genannten Autoren schildern einen sehr interessanten, serienmäßig untersuchten Fall genau, auch in bezug auf die feinere Lokalisation; sie besprechen die älteren Bekundungen über nichtalkoholische Polioencephalitis, auf die wir hier nicht mehr einzugehen brauchen, und beziehen die merkwürdige Kombination der Enderarteriitis in der

Großhirnrinde mit W.K. in ihrem Fall auf die Lues. Einer progressiven Muskeldystrophie, die bei der Patientin seit vielen Jahren bestand, messen sie für die Entstehung der W.K. keine Bedeutung bei.

Vom rein klinischen Standpunkt aus haben *Garcin* und *Renard* vor einigen Jahren Fälle von Polioencephalitis superior beschrieben, die ohne alkoholische Grundlage entstehen, und zwar offenbar im Anschluß an einen Infekt (Angina), meist aber ohne Fieber und Allgemeinerscheinungen. Die Arbeit ist in Deutschland wenig bekannt geworden. Es treten partielle Augenmuskellähmungen, Paresen des obersten Facialisastes, Schlafstörungen, halluzinatorische Verwirrheitszustände auf. Das sind alles Symptome, die dafür sprechen, daß ein Krankheitsprozeß sich im Bereich der Prädilektionszentren lokalisiert hat. Die Erkrankung wird von den französischen Verfassern als subakut verlaufend und stets zur Heilung führend geschildert. Es wird ein neurotropes Virus ähnlich wie bei gewissen anderen Encephalitisformen als Ursache angenommen. Sektionsbefunde dieser Krankheit, die ja nicht zum Tode führt, liegen natürlicherweise nicht vor, und so erübrigt es sich für uns, näher darauf einzugehen; immerhin ist es wahrscheinlich, daß hier ein der W.K. nahestehendes Symptomenbild vorliegt, und daß wir auch hier eine wohl charakterisierte Gruppe von Krankheitsfällen haben, bei denen eine alkoholische Ätiologie nicht in Frage kommt.

Sind nun alle diese neueren Ermittlungen, angefangen von der sicher alkohologenen bis zu der bei Krebs usw. vorkommenden W.K. geeignet, uns über die Ätiologie des Leidens mehr Klarheit zu verschaffen? Ich hatte schon 1931 in Anlehnung an andere Autoren (*Bonhoeffer*, *Bostroem*, *Kraepelin*, *Wagner von Jauregg* u. a.; Näheres s. in der damaligen Arbeit) der Auffassung Ausdruck verliehen, daß intermediäre Stoffwechselprodukte wahrscheinlich im Zusammenhang mit einer Leberschädigung die Schuld an der Entstehung der Erkrankung bei Trinkern tragen. Auch die Verfasser aus den letzten Jahren äußern sich in ähnlichem Sinn. Die bisherigen Erklärungen reichen aber für die neuen Fälle nicht aus, weder für die Krebsfälle, noch auch für die sporadischen verschiedenartigen Beobachtungen, die anschließend geschildert sind. Als gemeinsam für alle bisher bekannten Fälle wird man wohl nur mit größter Wahrscheinlichkeit eine toxische Schädigung in Ansatz bringen dürfen; man denke an die mittelbare Alkoholwirkung, an die Schwefelsäurevergiftung, an die Frauenmilchvergiftung. Seltener kommen dann infektiöse bzw. infektiös-toxische Schädigungen in Frage, sei es bei Lues oder bei Malaria. Möglicherweise spielt eine Infektion auch bei den Fällen 10 und 11 eine Rolle; wir müssen das offenlassen¹. Das gleiche gilt natürlich auch für die Krankheitsgruppe, die *Garcin* und *Renard* geschildert haben.

Aber welcher Art ist nun die toxische Schädigung bei der W.K. gerade der Krebssträger? Kann man über unsere bisherigen, reichlich unbestimmten Vermutungen hinauskommen? Daß hier endogene, durch den Krebs gebildete Stoffwechselprodukte eine Rolle spielen, ist wohl anzunehmen. Anatomisch-histologische Besonderheiten der Krebse, Grad

¹ Daß bei Fall 11 zwischen der Myopathie und der W.K. ein Zusammenhang besteht, davon haben wir uns ebensowenig überzeugen können wie *Uchimura* und *Akimoto*.

der Kachexie, operative Eingriffe scheinen keine besondere Bedeutung zu besitzen.

Ich hatte zunächst an die Möglichkeit gedacht, daß die gerade bei Magenkrebs so reichlich gebildete Milchsäure in das Blut gelangen und eine toxische Wirkung auf das Gehirn entfalten könne; aber die Literatur gibt keine Stütze für eine derartige Annahme.

Kennen wir nun sonst giftige Stoffe, die sich im stoffwechselgestörten krebserkrankten Körper bilden, und die wir zur Erklärung heranziehen könnten? Vielleicht kommen wir ein wenig weiter, wenn wir uns die neuen Untersuchungen *Büngelers* zunutze machen, die sich an *Bechers* Studien über die intestinale Autointoxikation anschließen. Wir entnehmen *Büngelers* Arbeiten als für uns wichtig das Folgende: Mittels der von *Becher* angegebenen Xanthoproteinreaktion lassen sich im Leichenblut, besonders im Pfortaderblut, aromatische, aus dem Darm stammende Gifte nachweisen. Solche aromatische Substanzen können bei intestinaler Autointoxikation einwandfrei nachweisbar stark vermehrt sein; sie sind das unter anderem bei mangelhafter Ausscheidung durch die Niere (Schrumpfnieren), ferner besonders, wenn bei vorhandener Schädigung der Leber deren entgiftende Funktion nicht ausreicht. Dann zeigt nicht nur das Pfortaderblut, sondern auch das Herzblut erhöhte Xanthoproteinwerte. Die Autointoxikation kann zu Knochenmarkschädigungen und Anämie führen. Bei malignen Tumoren ist aber nicht nur die Möglichkeit der Resorption toxischer Stoffe vom Darm her gegeben, etwa bei stenosierendem Darmkrebs; vielmehr hat *Büngeler* nachgewiesen, daß auch Giftbildung im Tumor selber möglich ist, und zwar an Fällen, wo erhöhte Giftbildung oder Giftresorption aus dem Darm nicht in Frage kam (z. B. stark gesteigerte Xanthoproteinreaktion im Blut des linken Herzens bei einem Manne mit Bronchialkrebs, der normale Werte im Pfortaderblut hatte; hier ist nur Giftbildung im Tumor selber denkbar!).

Welche Anwendungen können wir daraus für unsere Frage machen?

1. Giftbildung in den Tumoren ist möglich. 2. Giftresorption ist auch ohnedies möglich, da wir bei den Magencarcinomen sehr häufig mit chronischer Obstipation rechnen dürfen, die eine erhöhte Aufsaugung aromatischer Darmgifte gestattet; das gleiche gilt übrigens für den Fall 9, bei dem auch lang dauernde Verstopfung bestand. 3. Eine Anämie hat bei fast allen unseren Fällen bestanden, ohne daß sie immer auf Tumorblutungen zurückzuführen wäre. 4. Eine Leberschädigung im Sinne der Fettleber als Anämie- bzw. Krebsfolge, zum Teil auch eine Schädigung durch Metastasen, war sehr oft nachzuweisen. — Durchaus möglich wäre übrigens auch, daß die mehr oder weniger beträchtliche Ausschaltung von Magenschleimhaut von Belang ist; man denke an die chronische Gastritis der Säufer, an unseren Fall 9, an den Ulcusfall von *Shimoda* und *Yamashita*.

Bei dieser Sachlage möchte ich die Frage zur Erörterung stellen, ob nicht *toxische aromatische Substanzen im Verein mit Leberfunktionsstörungen und Anämie* vielleicht die Schuld an den örtlich elektiven Hirnschädigungen in unseren Fällen tragen. Selbstverständlich ist das einstweilen auch nur eine Vermutung, da wir über die Einwirkungsmöglichkeiten dieser Substanzen auf das Gehirn bisher keine gesicherten Kenntnisse haben. Unsere Vermutung würde gestützt, wenn man der

Veränderung bei Darmkrebskranken häufiger begegnete; wir haben hier noch keine genügende Erfahrung.

Es bleiben nun noch *pathogenetische Fragen* zu erörtern. Es handelt sich zunächst darum festzustellen, wie die toxische Schädigung auf das Gewebe wirkt, und warum sie sich in so eigenartiger Weise ausbreitet. Im Vordergrund der Gewebsschädigung stehen die proliferativen Prozesse am Stützgewebe, besonders an den Gefäßen, und die Blutungen. Überblickt man unsere histologischen Befunde, so treten demgegenüber Parenchymschädigungen, zum Teil auch Gliawucherungen mehr in den Hintergrund. Wie ist die Gefäßwucherung zu erklären? Wir fragen hier weniger danach, ob es sich um etwas Entzündliches oder Nicht-entzündliches, um etwas Encephalitisches oder Pseudoencephalitisches handelt; vielmehr interessiert uns, wie die mesenchymale Proliferation im Anschluß an die Toxinwirkung zu erklären ist. Hier geben uns die Bekundungen von *Alfred Meyer*, von *Pentschew* und von *Christomanos* und *Scholz* gewisse Anhaltspunkte.

Meyer fand bei Blausäure- und Kohlenoxydvergiftungen im Experiment starke Proliferation an intracerebralen Arteriolen in verschiedenen Hirngebieten innerhalb und außerhalb von Erweichungsherden; er sah ferner entsprechende Veränderungen bei narkotisierten und wiederbelebten Katzen, die nach 10—12 Tagen getötet wurden; es lag daher nahe, eine ungenügende Sauerstoffversorgung des Zentralorgans anzunehmen. *Pentschew* kommt zu dem Ergebnis, daß asphyktische Zustände mit nachfolgender Arteriolenwucherung im Gehirn unter anderem auf folgende Weise zustande kommen können: durch Anoxämie (bei akuter Herzinsuffizienz, Kohlenoxydvergiftung, Atemlähmung); bei Drosselung der Hirnarteriendurchblutung (Arterienerkrankungen, Spasmen, plötzliche Blutdrucksenkungen); bei Unvermögen des Gehirnparenchyms, den Sauerstoff auszunützen (Blausäurevergiftung). — *Scholz* fand bei seinen mit Thiophen vergifteten Hunden eine vorzugsweise im Kleinhirn auftretende Erkrankung; dabei bestand durchaus der „Eindruck eines primären Wachstumsreizes der Noxe auf die Gefäße“ — ähnlich wie bei den alkohologenen Veränderungen.

Man kann nun daran denken, daß Sauerstoffmangel infolge der angenommenen Giftüberladung des Blutes auch bei unseren Fällen eine Rolle spielt. Doch kann er nicht der einzige Faktor sein. Wir haben keinen Anhalt dafür, daß eine reine Sauerstoffmangelschädigung sich in so eigenartiger Lokalisation geltend machen kann. Man muß annehmen, daß wir es, entsprechend den Verhältnissen bei den alkohologenen Vergiftungen und bei den Thiophenhunden mit einer Affinität der vermuteten Gifte zu bestimmten Hirnzentren zu tun haben, wie sie ja auch sonst bei verschiedenen infektiösen und toxischen Hirnschädigungen vorkommt; dabei wirkt das Gift in erster Linie auf die örtlichen, gerade in den Mamillarkörpern besonders reich entwickelten Gefäßgruppen, dann auf die Neuroglia; in letzter Linie wird das nervöse Parenchym angegriffen; wenigstens können wir eine etwa vorangehende primäre Schädigung der zentralen Substanz mit unseren Methoden einstweilen nicht sicher nachweisen.

In diesem Zusammenhang ist übrigens eine kürzlich erschienene Arbeit von *Büchner* und *Luft* zu erwähnen, die Hirnschädigungen ausschließlich durch Sauerstoffmangel erzeugten. Die Versuchstiere (Meerschweinchen) wurden mehrere Tage in stark verdünnter Luft gehalten; die Verfasser fanden schwere Zellveränderungen, hauptsächlich in den motorischen Kernen am Boden der Rautengrube; auch die *Purkinje*-Zellen waren befallen, in geringerem Maße die Stammganglien; die Rinde war frei; Gefäßveränderungen sind nicht beschrieben. Man sieht also daraus, daß die Verhältnisse nicht einfach liegen und wird jedenfalls damit rechnen können, daß für die Gefäßwucherungen in unserem Material nicht allein eine Sauerstoffmangelschädigung, sondern auch eine Giftwirkung anzunehmen ist.

Offenbar sind quantitative Faktoren von Belang für die Frage, ob es im einzelnen Fall nur zur Diapedeseblutung (bzw. bisweilen auch zur Ringblutung) oder zur Proliferation kommt. Wir können hier das Stufengesetz von *Ricker* heranziehen. In der ersten Gruppe liegen offenbar akute peristatische Zustände mit Erythrodiapedesen zugrunde. In der zweiten Gruppe dagegen handelt es sich um den Effekt einer quantitativ geringeren Reizung, die mit leichter Hyperämie und Stromverlangsamung von längerer Dauer (bei geringer Verengung der Arteriolen) einhergeht: eine Durchblutungslage, wie sie für das Wachstum von Bindegewebe günstig ist. — Zu eigentlichen Parenchymnekrosen kommt es offenbar nur bei sehr intensiver bzw. lange dauernder Schädigung.

Wir schließen mit der zusammenfassenden Bemerkung, daß die W.K. nicht nur bei Alkoholismus (und sporadisch bei verschiedenen andersartigen toxischen Schädigungen) vorkommt, sondern daß es eine wohl charakterisierte und abgrenzbare Form derselben beim Krebs, und zwar vorwiegend beim Magenkrebs, gibt¹. Diese Feststellung hat nicht nur Interesse für die Ätiologie der W.K., sondern sie zeigt andererseits auch die Möglichkeit der *Schädigung des Gehirns beim Krebsleiden*² auf. Wir stellten früher mit unseren Drusenbefunden an den Gehirnen jüngerer Krebskranker eine Hirnbeteiligung fest, die als Ausdruck einer bei Krebs bzw. Krebsdisposition im Gehirn bestehenden Stoffwechselstörung zu gelten hat, und zwar einer primären Stoffwechselstörung, die einerseits die Entstehung des Krebses begünstigt, andererseits auch auf die Ausfällung der Drusen von Einfluß ist; wir glaubten nicht, daß Stoffwechselstörungen, die der im Körper wirkende Krebs hervorruft, sekundär zur Plaquesbildung führen. Bei unseren neuen Befunden ist das anders; hier ist es wahrscheinlich, daß sekundär durch den Krebs gebildete Giftstoffe eine toxische Hirnschädigung bewirken. Meist tritt diese carcinogene W.K. kurz vor dem Tode ein; das muß aber nicht der Fall sein; Fall 6, mit seinen alten Narben und Pigmentbefunden beweist, daß früher, jedenfalls zur Zeit des vor Jahren bestehenden, später operierten Krebses eine cerebrale Krankheitsattacke überstanden worden ist.

Mit unseren Untersuchungen ist also eine Pathologie des Gehirns beim Krebsleiden angebahnt, die sich nicht auf die längstbekannten

¹ Zur Berechnung der Häufigkeit des Auftretens der Krankheit bei Krebsleidenden ist unser Material noch nicht ausreichend.

² Eine Atrophie der vegetativen hypothalamischen Kerne, wie sie *Mühlmann* bei Krebskranken beschreibt, haben wir nie gesehen; auch diesbezügliche Untersuchungen von *Peters* haben ein negatives Ergebnis gehabt.

unspezifischen Allgemeinschädigungen beschränkt; vielmehr hat hier Untersuchung mit geeigneter Methodik (Versilberung) einerseits, an besonderen Hirnabschnitten (Zwischenhirn) andererseits eine Ergänzung unserer Kenntnisse gebracht.

Literatur.

Albu: In *Kraus-Brugsch*, Bd. 5, 1. 1914. — *Becher*: In *Kraus-Brugsch*, 8, Erg.-Bd. 1933. — *Bender u. Schilder*: Wien. klin. Wschr. **1933 I**. — *Binswanger*: Arch. f. Psychiatr. **100** (1933). — *Bodechtel u. Gagel*: Z. Neur. **132** (1931). — *Bonhoeffer*: Mschr. Psychiatr. **5** (1899). — *Bostroem*: Z. Neur. **68** (1921). — *Büchner u. Luft*: Beitr. path. Anat. **96** (1936). — *Büngeler*: Verh. dtsh. path. Ges., 28. Tagg **1935**. — *Christomanos u. Scholz*: Z. Neur. **144** (1933). — *Creutzfeldt*: Zbl. Neur. **50** (1928). — *Gamper*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **102** (1928). — *Garcin et Renard*: Paris méd. **1934 II**. — *Gaupp*: Z. Neur. **154** (1936). — *Gudden*: Arch. f. Psychiatr. **28** (1896). — *Guttmann*: Z. Neur. **137** (1931). — *Hauptmann*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **100** (1927). — *Jaksch, v.*, s. bei *Albu*. — *Kant*: Arch. f. Psychiatr. **98** (1933). — *Klemperer*, s. bei *Albu*. — *Környey*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **125** (1932). — *Kraepelin*, s. bei *Bostroem*. — *Lüthy u. Walther*: Z. Neur. **116** (1928). — *Meyer, Alfred*: Z. Neur. **139** (1932); **143** (1933). — *Mühlmann*: Verh. dtsh. path. Ges., 27. Tagg **1934**. — *Neubürger*: Z. Neur. **134** (1931); **139** (1932). — Verh. dtsh. path. Ges., 26. Tagg **1931**. — *Neubürger u. Rösch*: Virchows Arch. **294** (1935). — *Ohkuma*: Z. Neur. **126** (1930). — *Pentschew*: Nervenarzt **8** (1935). — *Peters*: Z. Neur. **154** (1936). — *Ricker*: Relationspathologie. Berlin: Julius Springer 1924. — *Scharrer*: Z. Neur. **145** (1933). — *Senator*, s. bei *Albu*. — *Shimoda u. Yamashita*: Zbl. Neur. **74** (1935). — *Spatz*: Bumkes Handbuch, Bd. 11. 1930. — *Stadler*: Z. Neur. **154** (1936). — *Stern*: Z. Neur. **154** (1936). — *Tanaka*: Mitt. med. Fak. Fukuoka **9** (1924). — *Tsiminakis*: Arb. neur. Inst. Wien **33** (1931). — *Uchimura u. Akimoto*: Z. Neur. **152** (1935). — *Wagner von Jauregg*, s. bei *Bostroem*. — *Wernicke*: Lehrbuch der Gehirnkrankheiten. Cassel 1881.