

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Riga [Lettland]
[Direktor: Prof. Dr. med. R. Adelheim].)

Zur Frage der Beziehungen zwischen Leber und Gehirn.

Von

Vladimir Nicolaiev,

Abteilungsleiter an der Staatlichen Anstalt Gintermuischa (Jelgava, Lettland).

(Eingegangen am 11. Januar 1937.)

Die histopathologischen Untersuchungen *H. Stadlers* aus Frankfurt a. M. und namentlich dessen überaus beachtenswerte Ausführungen zum *Wilson-Pseudoskleroseproblem* (vor der 2. Jahresversammlung der Gesellschaft Deutscher Neurologen und Psychiater im August 1936) veranlassen uns, nun auch vor einem größeren Leserkreis über die Ergebnisse unserer langjährigen experimentellen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen zur Leber-Gehirnfrage in kurzer Form Mitteilung zu machen¹. Dieses um so mehr, als unsere Befunde mit denen *Stadlers* sich weitgehend decken, und weil auch die theoretischen Folgerungen über die Zusammenhänge von Leberstörung und Gehirnveränderung teils durchaus nach der gleichen Richtung weisen. *Stadler* stand wohl eine größere Anzahl von Leberkranken zur Verfügung, wir können uns auf 22 Leberkrankte und auf 160 Fälle von experimenteller Leberschädigung berufen.

Zu unseren Tierversuchen sei nur bemerkt: 1. Wir benutzten weiße Ratten und Meerschweinchen, erwachsene und ganz junge Tiere; 2. als verschiedenartige „Lebergifte“ wandten wir Phosphor, Toluylendiamin, Pyrodin und Chloranil an; 3. die Vergiftung einzelner Tierserien wurde auf die verschiedenste Weise durchgeführt: a) fortlaufend, bis die Tiere eingingen (akut bis ganz chronisch), b) „schubweise“ (bis zu 10 „Schüben“ in verschiedenen Zeitabständen) und c) „unterbrochen“, indem die Giftzufuhr auf der Höhe der sichtbaren (meist chronischen) Erkrankung aussetzte und die Tiere noch eine ganz verschiedene lange Zeit am Leben gelassen wurden bzw. noch lebten, um dann schließlich doch der zugefügten Erkrankung zu erliegen; 4. eine größere Anzahl von Tieren wurde durch subcutane Gaben von zerriebener frischer Lebersubstanz akut bis chronisch vergiftet, wobei die „Phosphorleber“ sich um Vielfaches giftiger erwies als gesunde Lebersubstanz (doch ohne Anzeichen einer Phosphorwirkung!) und wobei diese Toxizität der Lebermasse durch ganz kleine, sonst unwirksame Phenolmengen wiederum beträchtlich gesteigert werden konnte.

Aus der Mannigfaltigkeit unserer Versuchsserien und aus dem Vergleich der entsprechenden Befunde ergaben sich uns Hinweise auf die

¹ Unsere Arbeit „Über die Beziehungen zwischen Leber und Gehirn“ ist 1936 im Lettischen als Monographie erschienen (281 S. mit 45 Abb.) und bringt auf den letzten 30 Seiten eine deutsche Zusammenfassung. Das Werk, das nicht im Buchhandel vertrieben wird, kann (in begrenzter Anzahl) an Interessenten als ganzes Exemplar oder als deutscher Sonderdruck vom Verfasser übersandt werden.

Bedeutung und Wirkungsart von mehreren, verschiedenen pathogenetisch wichtigen Einzelfaktoren:

A. Zunächst, bei Vergiftung mit der Substanz erkrankter Lebern, ist die Einwirkung der zugeführten Leberzerfallsstoffe („hepatogener Toxine“) am meisten wahrscheinlich. Allerdings könnte es sich dabei ebensogut auch um solche Stoffe handeln, wie die, die erst die Autolyse der P-Leber bewirkt haben, denen die Leber nicht vermöge ihrer entgiftenden Fähigkeit hat standhalten können. Diese Wirkung „hepatogener Toxine“ zeigt sich als „mesenchymotrope Reizung“ der Leber im Sinne einer Aktivierung und Vermehrung des Leberbindegewebes einerseits und als toxisch-degenerative Schädigung des Gehirns anderseits, mit besonders schwerer Erkrankung von Striatum- und Rindenzellen, mit Ödemzeichen und mit progressiver Reaktion der mesodermalen Hirnanteile.

B. Bei ununterbrochener tödlicher Zufuhr verschiedener „Lebergifte“ ist stets mit der Möglichkeit einer direkten Giftwirkung aufs ZNS zu rechnen, weswegen diese Versuche nur zum Vergleich dienen.

C. Hingegen ist nach „unterbrochener“ chronischer Vergiftung, bei erst viel späterem Eingehen der Tiere, eine nunmehr irreversible Leber- oder Allgemeinerkrankung anzunehmen. Hier ist, zum Unterschied von den ununterbrochen tödlich vergifteten Tieren (B), wiederum ein hochgradig toxisch-ektodermotroper Degenerationsprozeß im ZNS feststellbar, der dem Befund der „hepatogenen Toxinwirkung“ (A) auffallend ähnlich aussieht. Die Leber zeigt, im Vergleich zum Befunde der ununterbrochenen Vergiftung (B), daß nun die Regeneration des Leberparenchyms wesentlich fortgeschritten, ja teils vollendet ist, daß jedoch in diesen Fällen der Wucherungsprozeß des Leberbindegewebes und der Endothelien noch weiterhin gesteigert ist (Cirrhosebeginn). Die starke Mesenchymreaktion und derselbe Hirnbefund an Tieren dieser Versuchsserie (C) sowie bei der ersterwähnten Vergiftung mit kranker Lebersubstanz (A) lassen uns eine gleichartige Wirkung „hepatogener Toxine“ vermuten, wobei hier (C) der Leberzerfall im Körper des Tieres erst erfolgen mußte, dort aber (A) die wirksamen Zerfallsstoffe direkt zugeführt wurden. Es mag dabei wichtig sein, daß, zur Entfaltung einer solchen Wirkung „hepatogener Toxine“, diesen die Möglichkeit einer diffusen Angriffsweise im Organismus gegeben sein muß, da ja begrenzte Nekrosen, die sicherlich auch ihre Zerfallsprodukte liefern, keine „hepatogene Toxinwirkung“ zeigen, anscheinend, weil die in Frage kommenden Stoffe am Orte ihrer Entstehung gebunden und entgiftet werden, wovon die kleinzellige Infiltration der Nekroseherdchen Zeugnis ablegen mag. Demnach führt nur ein mehr diffuser Parenchymprozeß der Leber zu einer allgemeinen Mesenchymreaktion, die dann auch außerhalb der Leber sichtbar werden kann: als progressiver Vorgang am Gefäßbindegewebe des ZNS, welcher Vorgang keineswegs in Abhängigkeit von der

Degeneration ektodermaler Hirnanteile erscheint. Diese unsere Beobachtungen führen uns zur Lehre *Rössles* von der „mesenchymotropen“ Reizwucherung mancher Cirrhoestoffe. Als solche haben sich nun gewisse Leberzerfallsprodukte offenbart, vorausgesetzt, daß diese sich diffus auswirken können, um dann eine Wucherung des Leberbindegewebes zu verursachen, mitunter aber auch eine Gefäßbindegewebsreaktion in anderen Organen (*Rössles* „Syntropien“).

D. Schließlich zeigen solche Tiere, die nach einer längeren Vergiftung sich vollständig erholt haben, späterhin eine völlige Regeneration der Leber mit Narbenbildung und mäßiger Bindegewebsvermehrung oder mit einer Verdickung des Gitterfasergerüstes („Sklerosierung“). Im Gehirn dieser Tiere aber ist häufig ein auffallender Befund hinzugekommen, der sonst fehlte oder nur geringfügig war — die sog. atypische Gliaveränderung. Diese kann nur von einer zurückgebliebenen Leberfunktionsstörung oder allgemeinen Stoffwechselstörung abgeleitet werden. Die atypisch umgewandelte Glia steht in keinerlei Beziehung zu sichtbaren Veränderungen an Ganglienzellen oder Nervenfasern. Ihre Entstehung mag auf einen Stoff zurückzuführen sein, der im Blute kreist, weil ihn die Leber nicht entgiftet hat, oder aber, es mangelt der Glia an einem nötigen Stoff, der sonst von der gesunden Leber gebildet wird. Ein weiterer Hirnbefund — die Ausbildung begrenzter Ödembezirke — mag an den Tieren dieser Versuchsserie (D) seine Ursache gleichfalls in der Gliastörung haben: die Bedeutung der Neuroglia für die Zirkulation der Gewebslymphé im ZNS ist ja zur Genüge bekannt. Die erwähnte ödematóse Substanzauflockerung läßt allerdings keine Bevorzugung gewisser Hirngebiete erkennen. Diese ist erst an menschlichen Leberfällen feststellbar, wo auch noch eine weitere Gliainsuffizienz zutage tritt — die Störung des Lipoidabbaus.

An unseren 22 Leberkranken war bei der Sektion häufig ein „Hirnodem“ vermerkt worden, 6mal war der Liquor gelb und in 3 Fällen von Gallenstauung war auch die Hirnsubstanz leicht gelblich gewesen. Auch mikroskopisch fand sich manchmal eine Auflockerung bis Zerklebung der Hirnsubstanz, teils mit vielen Amyloidkörperchen, teils mit Anzeichen einer mesenchymalen Organisation, am deutlichsten im Linsenkern. Schließt man die Fälle aus, wo Nebenursachen, wie hohes Alter, Arteriosklerose, Alkoholismus oder eine septische Erkrankung mitwirken konnten, so verbleiben doch folgende Leberkränke mit einer schweren Ganglienzellaffektion, namentlich der Großhirnrinde: ein Kranker mit gelber Leberatrophie, 2 Cirrhotiker (gerade diejenigen mit der kürzesten klinischen Krankheitsdauer) und 2 Fälle von Stauungskiterus (einer mit dem Vermerk „Leberatrophie“ und einer mit sehr ausgedehnten Tumormetastasen). Regressive Gliaformen finden sich meist im Gefolge von erkrankten Ganglienzellen, progressive Formen aber erscheinen zum Teil als „Rasen“, Herdchen oder als „Gefäßwälle“. Eine besondere Bedeutung kommt

den atypischen Gliazellformen zu. Diese sind von den Ganglienzellveränderungen gänzlich unabhängig. Vermißt wurden sie nur bei 5 von allen 22 Leberkranken. Sie finden sich am häufigsten im Pallidum — 14mal, im Putamen — 11mal, in der Nigra — 9mal, in der Stirnwindung und im Dentatum — je 8mal, im Olivenkern — 6mal usw. Immer sind sie in der grauen Substanz, nur beim Kinde mit Hepatitis und Ikterus liegen die atypischen Gliakerne namentlich im Weiß, dort, wo die Markreifung noch nicht vollendet ist. Echte *Alzheimersche* Gebilde kamen in 4 Fällen vor. Sehr häufig sind die sog. Übergangsformen, die nur einige von den Merkmalen atypischer Gliakerne in verschiedener Kombination aufweisen und häufig auch in kleinen Gruppen liegen. An den mesodermalen Anteilen des ZNS sieht man teils eine kleinzelige (lymphoide) Infiltration, teils eine fibrotische Verdickung. Während die Infiltration eher selbstständig und ohne Beziehung zur Parenchymdegeneration auftritt, ist die progressive Veränderung der Gefäßendothelen und der Adventitia in den Fällen mit schwerer Ganglienzellerkrankung am deutlichsten. Eine besondere Beachtung verdienen ferner die sichtbaren Abbauprodukte, die teils eine basophile Metachromasie zeigen, teils aber eine Fettreaktion geben. Da lipoide Abbaustoffe in einem höheren Alter physiologisch sind, berücksichtigen wir solche nur an jüngeren Kranken. Am bedeutsamsten erscheint dabei die Beziehung dieser Substanzen zu den Gliazellen. Während unveränderte oder regressive Gliazellen häufig Stoffe führen, die eine Fettreaktion geben, können in atypischen Gliazellen wohl metachromatisch-basophile Einschlüsse auftreten, die jedoch im parallel hergestellten Fettparäparat ungefärbt geblieben sind. Die Gliazellen mit den allergrößten und blassesten Kernen wiederum führen weder metachromatische noch fettgefärbte Substanzen. An Kranken mit Stauungsikterus findet sich bisweilen eine bräunliche, teils amorphe, teils grobkörnige Substanz, die meist in den Lymphspalten der cerebralen Gefäße oder unweit davon im Parenchym liegt, ohne jedoch eine sichtbare Reaktion hervorgerufen zu haben.

So wie aus den Befunden unserer Tierversuche uns zwei pathogenetische Faktoren der Leberwirkung aufs Gehirn für wahrscheinlich erschienen, lassen sich nun auch an menschlichen Leberfällen Zeichen von Einwirkung mehrerer Einzelfaktoren unzweideutig erkennen. Suchen wir hier nach denjenigen Fällen, die am meisten einen gleichsam durch „hepatogene Toxine“ bewirkten Befund bieten, so finden wir, wie erwartet, an erster Stelle den Kranken mit subakuter gelber Leberatrophie und die bereits hervorgehobenen 2 Cirrhotiker und 2 Kranken mit Gallenstauung. In diesen 5 Fällen ist sowohl die Ganglienzelldegeneration als auch die progressive Reaktion der Gefäßwandelemente am stärksten ausgesprochen. Es scheint jedoch, daß der Begriff der „hepatogenen Toxine“ nun noch einer Erweiterung bedarf: es könnten hierbei sowohl Leberzerfallssubstanzen selbst wirksam sein, als auch diejenigen Stoffe, die die

Autolyse des Leberparenchyms erst bewirkt haben, als auch unverarbeitete intermediäre Produkte, die des Leberparenchymschadens wegen in den Kreislauf gelangt sind.

Der andere pathogenetische Faktor, den wir einer Leberfunktionsstörung zuschreiben, scheint am leberkranken Menschen viel mehr von Wichtigkeit zu sein. Das verrät schon die große Menge der sichtbaren lipoiden Abbauprodukte, die auch bei jüngeren Leberkranken teils in der Glia, teils im Mesenchym, teils frei im Gewebe zu sehen sind und keinerlei Beziehung zu Ganglienzellveränderungen haben. Allem Anschein nach handelt es sich um „prälimpoide“ (*Alzheimer*) oder „lecithinoide“ (*Schaffer*) Stoffe, deren Umwandlung zu neutralen Fetten (was eine Funktion der Glia ist) Störung erlitten hat. Auch die Ansicht, als gehe die atypische Gliaveränderung ebenfalls unter der Einwirkung einer Leberfunktionsstörung vor sich, wird durch die menschlichen Befunde voll bestätigt. Hier ergibt sich uns sogar die Erklärung für die ungleiche Beteiligung verschiedener Hirngebiete an der Gliaumwandlung. Wie erwähnt, fanden wir die atypischen Gliazellen bei der Mehrzahl der Leberkranken, am meisten bei den Cirrhosekranken, ausgenommen die alkoholischen Cirrhosen. Auffallend sind 3 Fälle, in denen die atypischen Elemente nicht, wie üblich, im Pallidum, Putamen oder in der Nigra usw. zu sehen sind, sondern gerade nur in solchen Gebieten, wo sie sonst selten vorkommen, wo jedoch in diesen Fällen gewisse Anzeichen von veränderten Zirkulationsverhältnissen vorliegen. Das leitet zur Ansicht *Creutzfeldts* hinüber, daß manche Veränderung bei der hepatolentikulären Degeneration, so die Gliaaffektion, am ehesten sich dort ausbilde, „wo die normale Blutversorgung unter pathologischen Verhältnissen nicht ausreiche“. Hier ergibt sich somit eine Erklärung des „vasalen“ Faktors, der allerdings von einigen Autoren auch anders aufgefaßt wird (*Ricker, Rotter, Sjövall*). Wenn, angenommen, die Menge eines für die Glia nötigen Stoffes im Blute vermindert ist, so macht sich dieser Mangel in erster Linie dort bemerkbar, wo die Blutversorgung ohnehin eine spärlichere ist, wenn auch unter normalen Bedingungen völlig ausreichend (bekanntlich haben die Aa. lenticulothalamicae nur wenig Kollateralen und die dortigen Venen gar keine Anastomosen). Über das Wesen des hypothetischen für die Glia wichtigen Stoffes sind wir natürlich ganz im Unklaren, wir glauben nur, daß dessen Mangel irgendwie mit einer gestörten Leberfunktion zusammenhängt. Es sei daran erinnert, daß die Synthese vieler wichtiger Substanzen der Leber obliegt und daß bei Leberstörungen solche Funktionen unerfüllt bleiben könnten. Infolge einer Leberinsuffizienz dieser Art leidet die Glia Schaden, der dann seinen morphologischen Ausdruck sowohl in einer gestörten Lipoidabbaufunktion, als auch in einer gestörten Zirkulation der Gewebslymphé mit Ödembildung, als auch in der atypischen Kernveränderung findet. An sich scheint die Glia diffus der Erkrankung anheimzufallen, und es erweisen sich für lokale Verschiedenheiten, wie vermutet, „vasculäre“ Momente als maßgebend, die einerseits

mit der normalen Blutversorgung zusammenhängen, andererseits aber auch erworben sein können (infolge von „Gefäßsyntropien“, durch welche die Fälle von atypischer Lokalisation erst erklärt werden können). Daß die atypischen Gliazellen nur in der grauen Substanz zu sehen sind, hängt sicherlich mit dem stärkeren Stoffwechsel dieser Substanz zusammen; nur im kindlichen Gehirn fanden wir die atypische Glia im Weiß, an Stellen mit unreifen Markscheiden, anscheinend, weil hier der Glia noch unerfüllte größere Aufgaben obliegen. Hinsichtlich der Substanzzerklüftung und des Status spongiosus (der cystischen Erweichung gewisser Gehirngebiete) haben wir bereits die Ansicht vertreten, daß daran eine primäre Störung der Lymphzirkulation im Gewebe Schuld hat, die ihrerseits wiederum durch eine Insuffizienz der Neuroglia bedingt erscheint. Schon *Bielschowsky* hat von einer serösen Durchtränkung des Gewebes gesprochen, zu der sich dann erst später die Parenchymdegeneration hinzugeselle. Uns erscheint die Annahme berechtigt, daß die ödematöse Gewebsveränderung, an der die Gliainsuffizienz mitwirkt, nun auch für die Einwirkung des erstbeschriebenen Faktors der „hepatogenen Toxine“ einen günstigen Boden abgibt, wodurch, je nach dem Verhältnis der pathogenetischen Einzelfaktoren, es mehr zu einer Zerklüftung des Gewebes mit cystischer Erweichung bei völliger Inaktivität der Neuroglia, oder mehr zu einer einfachen Parenchymatrophie kommt. Schließlich muß erwähnt werden, daß dem Vorhandensein eines Ikterus, auch bei hochgradiger Gallenstauung, keinerlei Bedeutung am pathologischen Hirnbefund zuzukommen scheint.

Fassen wir unsere Ergebnisse zusammen und beziehen wir sie, soweit es möglich ist, auf die pathogenetischen Zusammenhänge bei der *Wilson*-schen Krankheit und der Pseudosklerose, so können wir an unserer Behauptung festhalten: es treffen zwei bestimmende Faktoren zusammen — ein direkter neurotroper und mesenchymotroper Faktor, der durch „hepatogene Toxine“ bedingt ist, und ein gliotroper Faktor, den die im Verlauf der Lebererkrankung bestehende Leberinsuffizienz verursacht. Das Wesen der hepatolentikulären Degeneration liegt sicherlich in der Eigenart ihrer Leberdegeneration, welche unter den anderen Leberleiden keine völlig gleiche findet, weder hinsichtlich des Krankheitsverlaufs, noch der so auffallenden Hirnbefunde wegen. Wie jede Cirrhose, hat auch die *Wilson*-Cirrhose ihre Noxe, wobei diese vorwiegend endogen ist und in einer ererbten Stoffwechselanomalie verankert erscheint. Dafür sprechen auch viele andere Befunde (Lipoidveränderungen in verschiedenen Organen, der Hornhautring, endokrine Störungen usw.). Gewöhnlichen Cirrhosen und anderen Leberleiden fehlt es an dieser eigentümlichen endogenen Noxe, auf die der so hochgradige Leberparenchymenschwund und die grobknotige Lebercirrhose mit ihren folgenschweren Auswirkungen auf das ZNS folgt. Bemerkt sei, daß die mehr exogenen Cirrhosen, wie die alkoholischen, am wenigsten Ähnlichkeit mit der hepatolentikulären Degeneration haben.

Danach haben die gewöhnlichen Leberkrankheiten, da ja die pathogenetischen Abläufe analog sind, nur eine verschieden große Ähnlichkeit mit der *Wilson-Pseudosklerose*, welche Ähnlichkeit allerdings in einigen Literaturfällen sehr auffallend gewesen ist (*Pollak, Schaltenbrand, Ostertag u. a.*). In der Mehrzahl aber beschränken sich die Leberleiden darauf (so auch unsere Fälle), nur einige Hirnbefunde gleicher Pathogenese zu bieten, ohne jedoch deutliche klinische Symptome seitens des ZNS zu verursachen.

Wir glauben einen kleinen Beitrag zur Korrelations-Physiologie und Pathologie geliefert zu haben; zu ersterer insofern, als wir für wahrscheinlich erkannt haben, daß die Lebertätigkeit ungestört sein muß, damit auch ein wichtiger Bestandteil des ZNS — die Neuroglia — auf der Höhe ihrer Aufgaben bleibe. Diese Beziehung stellen wir uns vor, indem wir annehmen, daß die Leber physiologischerweise einen Stoff bildet, der den Ablauf gewisser Gliafunktionen und die Unversehrtheit der Glia gewährleistet. Auch scheint die Leistung der Glia im Dienste der Lymphzirkulation des Gehirns irgendwie von einer Leberfunktion beeinflußt zu sein.

Zusammenfassende Folgerungen. 1. Eine Leberkrankheit kann Gehirnveränderungen nach sich ziehen. 2. Aufs Gehirn wirken „hepatogene Toxine“, d. h. Substanzen, die bei einem Zerfall von Leberparenchym entstehen. 3. „Hepatogene Toxine“ wirken allgemein mesenchymotrop und sind in bezug aufs Gehirn auch ektodermotrop, indem sie eine Degeneration des Parenchyms zur Folge haben. 4. Die Cirrhoseentwicklung der Leber kann von den „hepatogenen Toxinen“ selbst gefördert werden. 5. Jede Cirrhose hat ihre individuelle Note, auch in bezug auf die Gehirnwirkung. 6. Im Verlauf von Leberleiden können Störungen auftreten, die einerseits eine funktionelle Insuffizienz der Neuroglia, anderseits die Ausbildung von atypischen und *Alzheimerschen* Gliaformen nach sich ziehen. 7. Ein Status spongiosus entsteht infolge einer gestörten Zirkulation der Gewebsflüssigkeit. 8. Bei der Ausbildung des Status spongiosus ist auch die Gliainsuffizienz von Bedeutung. 9. Die Entstehung des Status spongiosus an bestimmten Stellen des Gehirns wird durch örtliche Bedingungen der Blutversorgung gefördert. 10. Die *Wilsonsche* Krankheit und die Pseudosklerose haben in bezug auf den Leberprozeß ihre Eigenart, die in einer angeborenen Anomalie (Stoffwechselstörung) begründet ist und die sich durch eine besonders auffallende Ausbildung von Erscheinungen seitens des ZNS auszeichnet. 11. Auch für die hepatolentikuläre Degeneration erscheinen zwei formal-pathogenetische Vorgänge maßgebend: der Leberparenchymzerfall einerseits, der die Lebercirrhose und die ektodermo- und mesodermotropen Veränderungen im Gehirn nach sich zieht („hepatogene Toxinwirkung“), und die Leberfunktionsstörung anderseits, die die Gliainsuffizienz und die auffallende Gliaumwandlung bedingt. 12. Der Ikterus hat in bezug auf Gehirnveränderungen keinerlei pathogenetische Bedeutung.